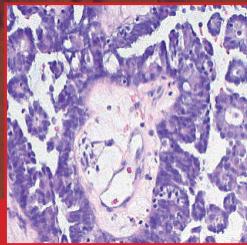


Multidisciplinair oncologisch handboek

ZORGPROGRAMMA **ONCOLOGIE - UZGENT**



2^e editie - 2009

Aansprakelijkheid

De richtlijnen in dit handboek weerspiegelen de klinische praktijk bij de behandeling van tumoren aan het Gents Universitair ziekenhuis.

De Multidisciplinaire Werkgroepen zijn niet verantwoordelijk voor gebruik van deze richtlijnen door derden.

Dit handboek is onderhevig aan veranderingen, beïnvloed door zowel nieuwe wetenschappelijke inzichten als ervaringen binnen de Multidisciplinaire Werkgroepen.

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord	6
Deel I. Zorgprogramma Oncologie Gent	7
Publicatie in het Belgische Staatsblad van 2 juni 2003 en 14-11-2007	8
Samenstelling: Zorgprogramma Oncologie Gent	35
Tumorwerkgroepen	38
Deel II. Ondersteuning van de oncologische patiënt	52
HOOFDSTUK 1. Behandeling van complicaties	53
A. Het pijnbeleid	53
B. Het beleid van extravasatie	59
C. Het anti-emeticabeleid	60
D. Het beleid bij therapiegeïnduceerde mucositis	63
HOOFDSTUK 2. Psychosociale ondersteuning	66
De psychosociale aspecten van kanker	
A. De psycholoog	66
B. De sociaal werker	68
C. Het palliatieve supportteam	70
D. PONT (psychosociaal oncologisch team)	71
E. Morele, godsdienstige of filosofische bijstand	72
HOOFDSTUK 3. Oncologische ondersteuning & apotheek	74
A. Dieet en oncologie	74
B. Verpleegkundige ondersteuning op de dienst radiotherapie	75
C. Rol van de apotheek	75
HOOFDSTUK 4. Datamanagement	78
A. Datamanagement zorgprogramma oncologie UZGent	78
B. Kankerregistratie in het UZGent	78
HOOFDSTUK 5. Werkgroepen binnen het ZOG en organisatie	80
HOOFDSTUK 6. Overzicht multidisciplinaire werkgroepen	81
A. De antitumorale werkgroep ZOG	81
B. PONT (Psychosociaal Oncologisch Team)	82
C. Stuurgroep oncopad	82
D. Overlegplatform onco/hemato verpleegkundigen	82
E. Klinisch referentieteam poortkatheters	83
F. Referentieverpleegkundigen "vermoeidheid tijdens en na kanker"	83
G. Koester: project kinderoncologie	84
H. EU'REKA'	85
I. Werken met gespecialiseerde oncologieverpleegkundigen in het ZOG	86
J. Pilootproject "De implementatie van een oncologisch verpleegkundig spreekuur"	87

Deel III. Beleid tumorenwerkgroepen	88
HOOFDSTUK 1. Digestieve oncologie	89
A. Slokdarm	89
B. Maag	96
C. Pancreas	102
D. Tumoren van de ampulla van Vater	106
E. Hepar	107
F. Galblaas	113
G. Extra- en intra-hepatische galwegen	116
H. Gastro-intestale neuro-endocriene tumoren	119
I. Colon - Rectum	124
J. Anaal kanaal	140
K. Gastro-intestinale lymfomen	142
HOOFDSTUK 2. Endocrinologische oncologie	146
A. Introductie	146
B. Schildkliercarcinoma	146
C. Maligniteit van de bijnier	153
HOOFDSTUK 3. Hematologie	159
A. Transfusiebeleid kliniek hematologie	159
B. Antibiotica beleid	162
C. De myeloproliferatieve ziekten	169
D. De lymfoproliferatieve ziekten	185
E. Casusprobleem, beleid, onderzoek, nieuwe therapie, klinisch-wetenschappelijk onderzoek e.a.	193
HOOFDSTUK 4. Hoofd- en halstumoren	194
A. Diagnostiek	194
B. Voorbereiding	194
C. Aanpak van de hals	195
D. Regio overzicht	196
E. Specifieke gevallen	200
F. Follow-up	201
G. Referenties	202
HOOFDSTUK 5. Melanomen	204
A. Inleiding	204
B. Diagnostische excisie	205
C TNM	206
D. Staging	207
E. Therapie	207
F. Referenties	215

HOOFDSTUK 6. Neurologische oncologie	218
A. Astrocytaire en oligodendrogliale tumoren	220
B. Ependymale tumoren	222
C. Meningeomen	223
D. Germ cell tumoren	224
E. Hersenmetastasen	225
F. Referenties	226
HOOFDSTUK 7. Pedriatische hematologie en oncologie	227
A. Inleiding	227
B. MOC standaardbeleid bij pedriatische hematologie en oncologie	228
HOOFDSTUK 8. Sarcomen en bottumoren	253
A. Inleiding	253
B. Welke tumoren worden concreet behandeld?	253
HOOFDSTUK 9. Senologie en gynaecologische oncologie	261
Deel I: Senologie	261
A. Multidisciplinaire behandeling van borstkanker	261
Deel II: Pelviene gynaecologische oncologie	288
A. Endometrium carcinoom	288
B. Cervix carcinoom	291
C. Ovariumcarcinoom	297
D. Vulvacarcinoma	301
F. Vaginacarcinoma	303
HOOFDSTUK 10. Thoracale oncologie	304
A. Algemene beschouwingen	304
B. Niet-kleincellig longcarcinoom	315
C. Kleincellig longcarcinoom (SCLC)	327
D. Mesothelioom	332
E. Thymustumoren	333
F. Andere tumoren	335
G. Screening, vroegdetectie en beleid bij incidentele longnodule(s) in het ziekenhuis	337
H. Referenties	341
HOOFDSTUK 11. Urologische oncologie	344
A. Niertumoren	344
B. Blaaskanker zorgprogramma	346
C. Prostaatcarcinoom	352
D. Testiscarcinoom	362
E. Risicogroep-analyse	376
F. Referenties	379
Deel IV. EPILOOG	380
HOOFDSTUK 1. Nationaal college voor oncologie	381
HOOFDSTUK 2. Epiloog	382

VOORWOORD

De eerste editie van het Oncologie handboek heeft haar doel bereikt: ze geeft een overzicht van de gangbare behandelingen in het Universitair Ziekenhuis van Gent in 2003. Het werk speelt dan ook een voortrekkersrol binnen het bredere oncologielandschap in ons land. Sinds 2003 is dit landschap echter sterk geëvolueerd, waarschijnlijk sneller dan de meeste auteurs van het eerste handboek verwacht hadden. Een nieuwe versie dringt zich dan ook op.

Alle tumorwerkgroepen hebben hun behandelingsadviezen geactualiseerd en beknopt neergeschreven. Een aanvulling van die protocollen op een website zal een snelle actualisatie en raadpleging binnen het UZGent mogelijk maken. Door de dynamiek die het zorgprogramma heeft teweeggebracht zijn er de afgelopen jaren een aantal initiatieven opgeborreld vanuit de basis. Verpleegkundigen en andere zorgverstrekkers vonden elkaar rond een aantal problemen waarmee patiënten tijdens hun ziekte en behandeling te kampen krijgen. Zij stelden door hun samenwerking vast dat het de patiënt ten goede komt, wanneer verschillende gespecialiseerde zorgverstrekkers hun inspanningen bundelen en tot een gemeenschappelijk protocol komen dat voor het hele ziekenhuis geldt. Op die manier groeit de expertise in specifieke deeldomeinen. Het lijkt onvermijdelijk dat die verbeterde zorgen en zorgpaden op termijn tot een financiële ondersteuning moeten leiden en dat zowel op lokaal als nationaal niveau. Toch kunnen onze patiënten nu al profiteren van deze op evidentie gesteunde richtlijnen.

Prof. dr. Veronique Cocquyt

Coördinator Zorgprogramma Oncologie UZGent

Prof. dr. Marc Peeters

DEEL I *ZORGPROGRAMMA ONCOLOGIE GENT*

PUBLICATIE IN HET BELGISCHE STAATSBLAD VAN 24-04-2003

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID, VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN EN LEEFMILIEU
21 MAART 2003. - Koninklijk besluit houdende vaststelling van de normen waaraan het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en het zorgprogramma voor oncologie moeten voldoen om te worden erkend.

A. INLEIDING

Het huidige koninklijk besluit kadert in een geheel van initiatieven die genomen worden of in uitwerking zijn met betrekking tot de oncologische patiëntenzorg. Naast dit besluit dat de organisatie van de oncologische zorg in de betrokken zorgprogramma's omschrijft, zijn er ministeriële besluiten uitgewerkt en in uitwerking met betrekking tot de oncologische beroepstitels of bekwaamingen voor geneesheer-specialisten en verpleegkundigen. Ook wordt gewerkt aan de wettelijke regeling voor de samenstelling en de benoeming van het college voor oncologie, dat als hoofdtaak heeft de evaluatie van de oncologische activiteiten. In de toekomst zal overgegaan worden tot het omschrijven van de wettelijke regeling van de kinderhemato-oncologische zorg en de gespecialiseerde zorgprogramma's.

B. DOEL EN WETTELIJKE BASIS

Het besluit dat U ter ondertekening wordt voorgelegd, vindt zijn wettelijke basis in artikel 9quater van de wet op de ziekenhuizen. Op basis van dit artikel kan de Koning naast de vaststelling van de lijst van de zorgprogramma's, de karakteristieken bepalen waaraan elk zorgprogramma moet voldoen.

Het besluit beoogt bij te dragen tot het verstrekken van kwaliteitsvolle zorg aan patiënten met kanker. Het multidisciplinaire karakter van de oncologie en de noodzakelijk transversale benadering van kanker waren dan ook de uitgangspunten van de voorgestelde normen.

C. STRUCTUUR

Vooreerst worden de normen vastgelegd voor het zorgprogramma voor oncologische basiszorg. Over dergelijk zorgprogramma moet in principe ieder algemeen ziekenhuis dat geen erkenning heeft voor een zorgprogramma voor oncologie, beschikken. De oncologische basiszorg is voornamelijk gericht op diagnose en minder complexe behandeling.

Anderzijds wordt het zorgprogramma voor oncologie genormeerd. Dit zorgprogramma moet een aantal meer doorgedreven diagnostische mogelijkheden kunnen aanbieden evenals diverse behandelingsmogelijkheden. Het aantal zorgprogramma's dat mag worden ingericht op dit organisatieniveau is niet beperkt. Indien wordt voldaan aan de normen mag het programma worden erkend en uitgebaat. Naast deze twee organisatievormen dienen in de toekomst nog een aantal gespecialiseerde zorgprogramma's te worden ontwikkeld voor patiënten met tumoren die een complexe multidisciplinaire benadering en/of een uitermate gespecialiseerde expertise vergen en/of die zeer zeldzaam zijn. Ook voor kinderen jonger dan 16 jaar die een oncologische aandoening hebben die op diagnostisch en therapeutisch vlak specifieke modaliteiten vergt, dienen nog specifieke zorgprogramma's te worden uitgewerkt.

D. CENTRALE GEMEENSCHAPPELIJKE THEMA'S

In het kader van hoger vermelde doelstelling zijn beide zorgprogramma's opgebouwd rond volgende centrale thema's.

De algemene toegankelijkheid wordt gegarandeerd door het voorzien in een uitgesproken samenwerking. Er dient sprake te zijn van een samenwerking tussen de twee organisatieniveaus, een samenwerking die in de toekomst zal uitgebreid worden in de richting van meer gespecialiseerde zorgprogramma's. Daarnaast moeten de zorgprogramma's deel uitmaken van een palliatief samenwerkingsverband. Via het zorgprogramma voor oncologie wordt bovendien de samenwerking met de thuiszorg en de eerstelijnszorg verzekerd.

De multidisciplinariteit moet maximaal worden gewaarborgd. Daarom worden volgende normen vastgesteld.

Om erkend te worden moet het ziekenhuis beschikken over een kwaliteitshandboek dat richtlijnen met betrekking tot diagnosestelling, behandeling en opvolging van patiënten, verwijzsafspraken die gelden in de afgesloten samenwerkingsverbanden en de identiteit van de personen die werkzaam zijn in het zorgprogramma met opgave van hun taken, bevat.

Een tweede instrument dat de multidisciplinariteit waarborgt, is de organisatie van multidisciplinair overleg met betrekking tot de individuele patiënt, tussen de betrokken zorgverstrekkers en dit via multidisciplinair consult.

Tevens met het oog op een kwaliteitsvolle, aangepaste en multidisciplinaire aanpak van de kwaadaardige aandoening van iedere patiënt, wordt voor elke patiënt een oncologisch behandelingsplan opgesteld en dit overeenkomstig de afspraken in het voornoemd multidisciplinair oncologisch handboek.

Wordt van het handboek afgeweken dan dient een multidisciplinair overleg te worden gepleegd. Dit multidisciplinair overleg wordt geoperationaliseerd in een multidisciplinair oncologisch consult tussen minstens drie geneesheren. Deze geneesheren zijn ten eerste de behandelende of verwijzende geneesheer-specialist en/of huisarts, ten tweede een geneesheer met ervaring in de oncologie (dit kan zijn: ofwel een geneesheerspecialist in de interne geneeskunde met bijzondere beroepstitel in de oncologie en/of een radiotherapeut-oncoloog en/of een geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie, een chirurg met oncologische ervaring of beroepstitel in de oncologie of een erkende geneesheer-specialist in de gastro-enterologie, pneumologie, gynaecologie-verloskunde urologie, of een andere geneesheer-specialist met oncologische ervaring of oncologische beroepstitel naargelang de pathologie van de behandelde patiënt). Ten derde een arts vermeld onder de eerste of tweede categorie ofwel een geneesheer-specialist in de anatomo-pathologie, in de röntgendiagnose, in de klinische biologie of in de nucleaire geneeskunde. Een evenwichtige vertegenwoordiging van de betrokken disciplines dient te worden voorzien zodat voldoende kennis van alle vereiste behandelingsmodaliteiten (chirurgisch, chemo-therapeutisch en/of radiotherapeutische kennis) ter beschikking gesteld wordt van de patiënt.

Met het oog op de opvolging van de kwaliteit van de zorgverstrekking binnen het zorgprogramma dient ieder zorgprogramma over te gaan tot een registratie van parameters rond de patiënt en zijn behandeling evenals van de implementatiegraad van de richtlijnen van het multidisciplinair oncologisch handboek van het zorgprogramma.

Wat betreft de eerste registratie van parameters rond de patiënt in hoofde van het zorgprogramma, wordt een registratiesysteem ingevoerd dat rekening houdt met de aanbevelingen geformuleerd in het advies van de Commissie voor de Bescherming van de Persoonlijke Levenssfeer op 8 april 2002. Ter vervollediging van de aanbevelingen geformuleerd door voornoemde Commissie, is momenteel tevens een wettelijk kader in voorbereiding dat onder meer de verdere modaliteiten voor de organisatie van deze registratie uitwerkt. In afwachting van de praktische realisatie van deze registratie zoals uitgewerkt in het huidige koninklijk besluit, wordt voorzien dat het huidige systeem van het nationaal kankerregister gehanteerd blijft in de overgangsperiode. Deze overgangsmaatregel voorkomt dat de waardevolle informatie en know-how opgedaan met het nationaal kankerregister zouden verloren gaan door het creëren van een vacuüm in een tussen-tijdse periode, nodig voor het praktisch uitwerken van de kankerregistratie zoals beschreven in het huidige besluit.

De tweede registratie met name de registratie van de implementatie van de richtlijnen van het oncologisch handboek, komt neer op een kwantitatieve, procentuele weergave per richtlijn over het al dan volgen ervan. Van enige registratie van persoonsgegevens is hier geen sprake. Dientengevolge werd dan ook op dit vlak geen rekening gehouden met de opmerkingen van de Commissie voor de Bescherming en de Persoonlijke Levenssfeer.

Voor deze tweede categorie te registreren gegevens gebeurt de evaluatie door de multidisciplinaire commissie voor oncologie.

Teneinde na de behandeling een zicht te hebben op de aard van de aandoening en het daarvan gekoppelde specifieke behandelingsverloop, op het specifieke multidisciplinaire karakter van de behandeling en op het behandelingsresultaat dient voor iedere individuele patiënt een verslag van de behandeling te worden opgemaakt en toegevoegd aan het medische dossier.

De multidisciplinaire commissie voor oncologie die, in principe, bij ieder zorgprogramma voor oncologie moet worden opgericht, vervult een ondersteunende taak bij de realisatie van een aangepaste, toegankelijke, werkzame, doelmatige en geïntegreerde zorg, kortom een kwaliteitsvolle zorg, aan iedere oncologische patiënt. Het college van geneesheren dat voor oncologie zal worden opgericht in uitvoering van het koninklijk besluit van 15 februari 1999 betreffende de kwalitatieve toetsing van de medische activiteit in de ziekenhuizen en waaraan in onderhavig besluit welbepaalde specifieke bijkomende taken worden toegekend, zal een specifieke rol gaan vervullen op het vlak van de toetsing van de kwaliteit van de zorg verstrekt in beide programma's. Dit college is multidisciplinair samengesteld met een evenwichtige vertegenwoordiging van de betrokken geneesheren-specialisten. Als taken heeft het college onder meer naast zijn belangrijkste taak die bevordering van kwaliteitsinitiatieven inhoudt, de opstelling van een model van kwaliteitshandboek, mede het bepalen van de te registreren parameters voor de kankerregistratie, het meewerken aan audits, het vergelijken van de handboeken, het formuleren van aanbevelingen in verband met de competentiecriteria van geneesheren-specialisten voor het domein van de oncologie evenals het formuleren van aanbevelingen inzake gespecialiseerde zorgprogramma's voor oncologie en hun minimaal activiteitsniveau. Gezien het vanzelfsprekend is dat een multidisciplinair college dat zeer heterogeen is samengesteld en dat een zeer breed domein als de oncologie bestrijkt, niet over de genoodzaakte kennis per thematische patiëntengroep beschikt, kan dit college specifieke werkgroepen oprichten ter uitvoering van zijn opdrachten.

E. SPECIFIEKE BEPALINGEN PER ZORGPROGRAMMA

Inhoudelijk wordt het verschil tussen beide zorgprogramma's bepaald door de onderling gemaakte afspraken die gedocumenteerd zijn in het multidisciplinair oncologisch handboek.

Het verschil in normering voor beide zorgprogramma's situeert zich voornamelijk op het vlak van de omkadering en dan specifiek voor wat betreft de medische omkadering evenals op het vlak van de vereiste infrastructuur en omgevingselementen. De vereiste omkadering, andere dan de medische omkadering, is praktisch gelijklopend voor het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en het zorgprogramma voor oncologie.

Op verpleegkundig vlak moet er sprake zijn van een deskundigheid op het vlak van oncologische aandoeningen. Voor het zorgprogramma voor oncologische basiszorg is het bovendien voldoende dat de handelingen worden gesteld onder leiding van verpleegkundigen die voldoende deskundig zijn. Voor het toedienen van chemotherapie is een bijzondere beroepsbekwaamheid of een aantal jaren ervaring vereist. Voor de toediening van therapieën met open radioactieve bronnen is dit eveneens het geval. Voor de psychosociale begeleiding moet binnen het ziekenhuis een beroep kunnen worden gedaan op een pluridisciplinair supportteam. Eventueel wordt deze taak vervuld door het pluridisciplinair team dat ook de palliatieve functie van het ziekenhuis waarneemt.

Bijkomend moet binnen het ziekenhuis een beroep kunnen worden gedaan op een geneesheer-specialist met ervaring in de pijnbehandeling, een kinesitherapeut, een diëtist en een geneesheer-specialist in de pathologische anatomie (eventueel via een samenwerkingsverband of via het zorgprogramma voor oncologie).

Zoals gesteld, verschilt de normering voor beide zorgprogramma's op het vlak van de medische omkadering. Beide zorgprogramma's dienen te beschikken over een medisch coördinator. Binnen het zorgprogramma oncologische basiszorg zal deze geneesheer die een specifieke ervaring in de kankerbehandeling moet hebben en voltijds aan het ziekenhuis moet verbonden zijn, de activiteiten van alle specialisten die in het ziekenhuis kanker behandelen, coördineren. Voor het zorgprogramma voor oncologie wordt echter een bijkomende omkadering en deskundigheid op medisch vlak geëist. Meer in het bijzonder moet het zorgprogramma minstens beschikken over geneesheren van de volgende disciplines:

- ten minste één voltijds erkende geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie;
- ten minste één geneesheer-specialist in de radiotherapie-oncologie, desgevallend als consulent van de radiotherapiedienst van het ziekenhuis waarmee daaromtrent een samenwerkingsovereenkomst werd gesloten;

- geneesheer-specialisten in de heelkunde met een bijzondere beroepstitel in de oncologie of die binnen hun specialiteit een oncologische activiteit hebben, evenals een ervaring van ten minste drie jaar in de behandeling van oncologische aandoeningen;
- ten minste één geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie, desgevallend als consultant;
- ten minste één erkende geneesheer-specialist houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie, van drie van de vier volgende specialismen: de gastro-enterologie, de pneumologie, de gynaecologie-verloskunde en de urologie;
- permanent bereikbare geneesheren-specialisten in de pathologische anatomie, in de klinische biologie en in de röntgendiagnose die voltijds tewerkgesteld zijn in het ziekenhuis dat over het zorgprogramma beschikt.

Het is vanzelfsprekend dat andere dan voornoemde geneesheren-specialisten met bijzondere beroepstitel in de oncologie of met een belangrijke oncologische activiteit op geïntegreerde wijze werkzaam zijn in het kader van het oncologisch zorgprogramma en er op een volwaardige wijze deel van uitmaken.

Daarnaast dient de vestigingsplaats te voldoen aan volgende voorwaarden:

- een permanent op de vestigingsplaats beschikbare geneesheer om oncologische urgenties te herkennen en op te vangen;
- een erkend geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie (eventueel bijgestaan door een geneesheer-specialist met voldoende ervaring in de opvang van de toxische en infectieuze complicaties van chemotherapeutische behandelingen), en een geneesheer-specialist in de radiotherapie-oncologie waarop permanent een beroep kan worden gedaan op de vestigingsplaats.

Voorzover de betrokken geneesherenspecialisten nog niet beschikken over de noodzakelijke erkenning, dienen zij alleszins te voldoen aan de overgangsbepalingen van het besluit en meer explicet aan de aanbevelingen in verband met de competentiecriteria zoals geformuleerd door het college van geneesheren. Eveneens op het vlak van de vereiste infrastructuur en omgevingselementen worden voor het zorgprogramma voor oncologie bijkomende eisen gesteld meer bepaald :

- het zorgprogramma moet beroep kunnen doen op een dienst voor radiotherapie binnen het eigen ziekenhuis of binnen een ander ziekenhuis waarmee hieromtrent een overeenkomst werd afgesloten;
- het ziekenhuis moet op dezelfde vestigingsplaats als deze van het zorgprogramma beschikken over een erkende functie intensieve zorg;

- het ziekenhuis moet beschikken over een hospitalisatie-afdeling voor medische oncologie waar systemische therapie kan worden toegediend;
- het ziekenhuis moet beschikken over faciliteiten waar op een adequate en veilige manier cytostatica in daghospitalisatie kunnen worden toegediend en waar permanent beroep kan worden gedaan op de geneesheren waarover het zorgprogramma voor oncologie moet beschikken.

Het feit dat de hospitalisatieafdeling voor medische oncologie onder leiding staat van een geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie, moet geenszins begrepen worden als een volledige centralisatie van alle oncologische, inclusief hematologische, activiteiten. In deze ziekenhuizen waar bijvoorbeeld tevens een afdeling oncologische hematologie op volwaardige wijze functioneert, kan deze perfect verder blijven functioneren onder leiding van de geneesheer-specialist houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie.

Met betrekking tot de manipulatie van anti-tumorale medicatie richt het ziekenhuis dat beschikt over een zorgprogramma voor oncologie, binnen het medische farmaceutische comité een specifieke werkgroep op. Bovendien dienen de bereiding en de toediening van deze medicatie te gebeuren volgens de bepalingen voorzien in het besluit. In de toekomst zullen eveneens normen worden uitgewerkt voor het gebruik van open radio-actieve bronnen voor therapeutisch gebruik en dit in samenwerking met het federaal agentschap voor nucleaire controle.

F. VESTIGINGSPLAATS

Om een coherent beleid binnen het zorgprogramma te verzekeren en inhoudelijke samenwerking te bevorderen, wordt verondersteld dat een zorgprogramma dat uitgesplitst is op verschillende vestigingsplaatsen wel beschikt over één medisch coördinator, één gezamenlijk opgesteld multidisciplinair oncologisch handboek en één multidisciplinaire commissie voor oncologie met representatieve samenstelling van alle betrokkenen. De zorgprogramma's kunnen worden uitgesplitst over de verschillende vestigingsplaatsen van hetzelfde ziekenhuis dan wel van verschillende ziekenhuizen. Aan alle andere erkenningsvoorwaarden moet iedere vestigingsplaats van een opgesplitst zorgprogramma voldoen. Voor wat betreft het zorgprogramma voor oncologie is bepaald dat de andere vestigingsplaatsen van het ziekenhuis of de ziekenhuizen dan deze waar het zorgprogramma voor oncologie wordt uitgebaat, dienen te voldoen aan de erkenningsnormen bepaald voor het zorgprogramma voor oncologische basiszorg.

HOOFDSTUK I - Algemene bepalingen

Art. 1. Om erkend te worden en erkend te blijven moeten het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en het zorgprogramma voor oncologie voldoen aan de normen vastgesteld in dit besluit.

HOOFDSTUK II - Zorgprogramma voor oncologische basiszorg

Afdeling 1. Doelgroep, aard en inhoud van de zorg

Art. 2. § 1. Het zorgprogramma voor oncologische basiszorg is gericht op de diagnose, de behandeling en de opvolging van oncologische aandoeningen van patiënten van 16 jaar of ouder. Voornoemde activiteiten worden, indien de aandoening het vereist, uitgevoerd in samenwerking met een zorgprogramma voor oncologie in het kader van een samenwerkingsverband zoals bedoeld in artikel 10, § 1. De diagnose, behandeling, opvolging en de eventuele samenwerking dienen steeds te gebeuren overeenkomstig de richtlijnen en verwijfsafspraken in het multidisciplinair oncologisch handboek bedoeld in artikel 7, § 1, van dit besluit, zonder afbreuk te doen aan de vrije keuze van de patiënt.

§ 2. Oncologische patiënten die behoren tot de doelgroep van een gespecialiseerd zorgprogramma, door Ons nader omschreven, of van het zorgprogramma voor kinderoncologie, eveneens door Ons nader omschreven, worden verwezen naar het betrokken zorgprogramma. Zolang geen dergelijke zorgprogramma's zijn erkend, worden de betrokken patiënten verwezen overeenkomstig de verwijfsafspraken in het multidisciplinair oncologisch handboek.

§ 3. Het zorgprogramma voor oncologische basiszorg mag worden uitgesplitst over verschillende vestigingsplaatsen op voorwaarde dat op elke vestigingsplaats wordt voldaan aan alle erkenningsnormen behoudens anders bepaald in dit besluit.

Afdeling 2. De medische en niet-medische omkadering en deskundigheid

Onderafdeling 1. - Vereiste medische deskundigheid

Art. 3. De medische coordinatie van het zorgprogramma voor oncologische basiszorg geschiedt door een geneesheer-specialist met een ervaring van tenminste drie jaar in de behandeling van kwaadaardige aandoeningen. Hij wordt op voorstel van de hoofdgeneesheer aangewezen door de ziekenhuisbeheerder na advies van de medische raad en is voltijds verbonden aan het ziekenhuis. Indien het zorgprogramma voor oncologische basiszorg wordt uitgesplitst over verschillende vestigingsplaatsen, zoals voorzien in artikel 2, § 3, wordt de medische coördinatie voor het geheel van vestigingsplaatsen waargenomen door één geneesheer-specialist.

Onderafdeling 2. - Vereiste verpleegkundige omkadering

Art. 4. De verpleegkundige verzorging van patiënten met oncologische aandoeningen dient te geschieden onder leiding van verpleegkundigen deskundig in de integrale verzorging van dergelijke patiënten en in de palliatieve zorgen. De toediening van chemotherapie gebeurt uitsluitend onder toezicht van verpleegkundigen die erkend zijn voor of in opleiding zijn voor de bijzondere beroepsbekwaamheid van verpleegkundige in de oncologie of die ten minste vijf jaar ervaring hebben in de verzorging van patiënten met oncologische aandoeningen

Onderafdeling 3. - Psychosociale omkadering

Art. 5. Voor psychosociale begeleiding moet het zorgprogramma voor oncologische basiszorg in het ziekenhuis een beroep kunnen doen op een pluridisciplinair psychosociaal supportteam bestaande uit een klinisch psycholoog, een maatschappelijk werker of een gecertificeerde verpleegkundige in de sociale gezondheidszorg en op een psychiater. Zij moeten de patiënt gedurende de ganse behandeling kunnen volgen.

Voor voornoemde deskundigheden kan eventueel een beroep worden gedaan op de leden van het pluridisciplinair team dat ook de palliatieve functie in het ziekenhuis waarneemt.

Onderafdeling 4. - Andere omkadering

Art. 6. § 1. Het zorgprogramma moet tevens in het ziekenhuis kunnen beroep doen op een geneesheerspecialist met ervaring in pijnbehandeling, een kinesitherapeut en een diëtist.

§ 2. Indien aan het ziekenhuis geen geneesheren-specialisten in de pathologische anatomie verbonden zijn of indien geen gestructureerd schriftelijk samenwerkingsverband met een geneesheer-specialist in de pathologische anatomie bestaat, dient een beroep te worden gedaan op deze van een zorgprogramma voor oncologie waarmee het zorgprogramma oncologische basiszorg een samenwerkingsverband zoals bedoeld in artikel 10, § 1, heeft.

Afdeling 3. Kwaliteitsnormen en normen inzake kwaliteitsopvolging

Onderafdeling 1.- Kwaliteitsnormen

Art. 7. § 1. Elk ziekenhuis met een zorgprogramma voor oncologische basiszorg dient gebruik te maken van een multidisciplinair oncologisch handboek dat:

- de multidisciplinaire richtlijnen bevat voor de diagnosestelling, de behandeling en de opvolging van patiënten met oncologische aandoeningen, waaronder de organisatorische afspraken inzake verwijzing van patiënten binnen een oncologisch samenwerkingsverband zoals bedoeld in artikel 10 van dit

- besluit, zonder afbreuk te doen aan de vrije keuze van de patiënt;
- alle geneesheer-specialisten aanduidt die betrokken zijn in de oncologische zorgverlening met vermelding van het domein waarin hun expertise zich situeert;
 - aangeeft welke andere personen in het kader van het zorgprogramma welke taken vervullen.

Indien het zorgprogramma voor oncologische basiszorg wordt uitgesplitst over verschillende vestigingsplaatsen overeenkomstig artikel 2, § 3, dient voor het geheel van vestigingsplaatsen één multidisciplinair oncologisch handboek te worden opgesteld.

§ 2. Het in § 1 bedoelde handboek wordt door de artsen en verpleegkundigen van het zorgprogramma voor oncologische basiszorg opgesteld in overleg met één of meerdere multidisciplinaire commissies van een zorgprogramma voor oncologie, telkens voor het domein van de oncologie waarmee het zorgprogramma een oncologisch samenwerkingsverband heeft. Dit overleg wordt geëxpliciteerd in het handboek.

Het handboek wordt bovendien in het kader van hoger beschreven overleg op regelmatige tijdstippen volgens de stand van de wetenschap geëvalueerd en eventueel aangepast.

§ 3 Het handboek ligt in het ziekenhuis ter inzage van alle artsen, verpleegkundigen en andere zorgverstrekkers, met inbegrip van de verwijzende huisartsen.

Art. 8.

§ 1. Voor elke patiënt met een oncologische aandoening wordt een oncologisch behandelingsplan opgesteld overeenkomstig de multidisciplinair opgestelde richtlijnen van het multidisciplinair oncologisch handboek.

§ 2. Indien van bedoeld handboek wordt afgeweken dient het oncologisch behandelingsplan het voorwerp te zijn van een multidisciplinair oncologisch consult georganiseerd in samenwerking met een multidisciplinaire commissie voor oncologie van een zorgprogramma voor oncologie waarmee het zorgprogramma voor oncologische basiszorg een samenwerkingsverband heeft. In voorkomend geval dient de afwijking te worden gemotiveerd in het verslag van de oncologische behandeling zoals bedoeld in artikel 12.

Art. 9. De bereiding in de hiertoe bestemde infrastructuur en de toediening van antitumorale medicatie geschiedt overeenkomstig de normen vermeld in hoofdstuk III, Afdeling 5.

Art. 10. § 1. Elk ziekenhuis met een zorgprogramma voor oncologische basiszorg moet door middel van een samenwerkingsverband aangesloten zijn bij minstens één zorgprogramma voor oncologie zoals bedoeld in Hoofdstuk III van dit besluit.

§ 2. Het ziekenhuis moet tevens deel uitmaken van een palliatief samenwerkingsverband zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 19 juni 1997 houdende vaststelling van de normen waaraan een samenwerkingsverband inzake palliatieve zorg moet voldoen om te worden erkend.

Onderafdeling 2. - Kwaliteitsopvolging

Art. 11. § 1. Ieder zorgprogramma voor oncologische basiszorg moet deelnemen aan een kankerregistratie.

Deze kankerregistratie omvat minimaal volgende parameters :

- 1) Unieke patiëntidentificatie inclusief demografische parameters (geboortedatum, geslacht, postnummer) en unieke identificatie van het zorgprogramma en het ziekenhuis;
- 2) Diagnose volgens internationale klassificatie inclusief incidentiedatum;
- 3) Tumorstadium (cTNM);
- 4) Conclusie van pathologisch verslag (inclusief pTNM);
- 5) Behandeling met verwijzing naar richtlijnen of verantwoording van afwijking;
- 6) Follow-up plan;
- 7) Bijwerkingen;
- 8) Ziektevrije overleving en overleving (behandelingsresultaat);
- 9) de datum van overlijden.

De gegevens van de kankerregistratie worden binnen de zes maanden na het verstrijken van het jaar gedurende hetwelk de registratie heeft plaatsgehad, na codering, overgemaakt aan de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft en aan het college voor oncologie bedoeld in artikel 38.

Voornoemd college kan een model voor de kankerregistratie uitwerken waarbij de vermelde minimaal te registreren parameters kunnen worden aangevuld met parameters die toelaten de activiteit en de kwaliteit van de aangeboden zorg van het zorgprogramma te meten.

§ 2. Ieder zorgprogramma voor oncologische basiszorg moet tevens deelnemen aan de registratie van de implementatiegraad van de multidisciplinaire richtlijnen beschreven in het multidisciplinair oncologisch handboek. Deze gegevens worden ter beschikking gesteld van de multidisciplinaire commissie voor oncologie waarmee een samenwerkingsverband bestaat en het college voor oncologie. Op basis van de periodieke evaluatie van de implementatiegraad van deze richtlijnen wordt een regelmatige herevaluatie van het multidisciplinair oncologisch handboek doorgevoerd.

§ 3 Samen met het rapport dat wordt opgesteld in uitvoering van artikel 2 van het koninklijk besluit van 15 februari 1999 betreffende de kwalitatieve toetsing van de medische activiteit in de ziekenhuizen, wordt aan het voornoemd college voor

oncologie bovendien een kopij van het multidisciplinair oncologisch handboek overgemaakt.

Art. 12. Voor iedere patiënt met een oncologische aandoening dient een verslag van de behandeling te worden opgemaakt. Dit verslag bevat de gegevens van de kankerregistratie, het gedetailleerde behandelingsplan, de opvolging en de motivering ingeval van de multidisciplinair opgestelde richtlijnen wordt afgeweken en het behandelingsplan het voorwerp was van een multidisciplinair oncologisch overleg. Tevens wordt progressief melding gemaakt van de nevenwerkingen van de behandeling en het behandelingsresultaat.

Het verslag zelf wordt integraal toegevoegd aan het in artikel 15 van de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987, bedoelde medisch dossier van de patiënt.

Bij elk recidief of progressie waarbij een nieuw oncologisch behandelingsplan zoals bedoeld in artikel 8, § 1, aangewezen is, wordt eveneens een nieuw verslag van de behandeling zoals hierboven omschreven, opgesteld inclusief het aanvullen van de kankerregistratie.

HOOFDSTUK III - Zorgprogramma voor oncologie

Afdeling 1. Doelgroep, aard en inhoud van de zorg

Art. 13. § 1. Het zorgprogramma voor oncologie richt zich op de diagnose, de multidisciplinaire behandeling en de opvolging van oncologische aandoeningen van patiënten van 16 jaar of ouder, rekening houdend met de richtlijnen en/of verwijsafspraken in het multidisciplinair oncologisch handboek zoals bedoeld in artikel 21, § 1, van dit besluit, zonder afbreuk te doen aan de vrije keuze van de patiënt.

§ 2. Oncologische patiënten die behoren tot de doelgroep van een gespecialiseerd zorgprogramma, door Ons nader omschreven, of van het zorgprogramma voor kinderoncologie, eveneens door Ons nader omschreven, worden verwezen naar het betrokken zorgprogramma.

Zolang geen dergelijke zorgprogramma's zijn erkend, worden de betrokken patiënten verwezen overeenkomstig de verwijsafspraken in het multidisciplinair oncologisch handboek.

§ 3. Het zorgprogramma voor oncologie mag worden uitgesplitst over meerdere vestigingsplaatsen van hetzelfde ziekenhuis of meerdere vestigingsplaatsen van meerdere ziekenhuizen op voorwaarde dat op elke vestigingsplaats wordt voldaan aan alle erkenningsnormen behoudens anders bepaald in dit besluit. De overige vestigingsplaatsen van het ziekenhuis of de ziekenhuizen dienen te voldoen aan

de erkenningsnormen van het zorgprogramma voor oncologische basiszorg zoals bedoeld in Hoofdstuk II.

Afdeling 2. De vereiste medische en niet-medische omkadering en deskundigheid

Onderafdeling 1. - Vereiste medische omkadering

Art. 14. Op iedere vestigingsplaats waar het zorgprogramma voor oncologie uitgebaat wordt, moet het zorgprogramma voor oncologie minstens beschikken over geneesheren van de volgende disciplines :

- a) ten minste één voltijds erkende geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie;
- b) ten minste één geneesheer-specialist in de radiotherapie-oncologie, desgevallend als consulent van de radiotherapiedienst in het geval zoals bedoeld in artikel 30, § 1, tweede lid;
- c) geneesheer-specialisten in de heelkunde houders van de bijzondere beroepstitel in de oncologie of geneesheer-specialisten in de heelkunde die binnen hun specialiteit een oncologische activiteit hebben, evenals een ervaring van ten minste drie jaar in de behandeling van oncologische aandoeningen. Laatstgenoemde geneesheer-specialisten moeten hun bekwaamheid in de oncologische heelkunde binnen hun vakgebied kunnen aantonen via deelname aan navorming, wetenschappelijke vergaderingen, publicaties en andere criteria die worden vastgesteld door het College voor oncologie;
- d) ten minste één geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie desgevallend als consulent;
- e) tenminste één erkende geneesheer-specialist houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie, van drie van de vier volgende specialismen: de gastroenterologie, de pneumologie, de gynaecologie/verloskunde en de urologie;
- f) permanent bereikbare geneesheren-specialisten in de pathologische anatomie, in de klinische biologie en in de röntgendiagnose die voltijds tewerkgesteld zijn in het ziekenhuis dat over het zorgprogramma beschikt.

Art. 15. Geneesheer-specialisten anderen dan deze bedoeld in artikel 14, houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie of die belangrijke oncologische activiteiten uitoefenen” zijn op geïntegreerde en multidisciplinaire wijze werkzaam in het kader van het oncologisch zorgprogramma en maken er op een volwaardige wijze deel van uit. Zij worden als dusdanig opgenomen in het multidisciplinair oncologisch handboek.

Art. 16. Op iedere vestigingsplaats waar het zorgprogramma uitgebaat wordt, moet men permanent beroep kunnen doen op een geneesheer met de nodige deskundigheid om oncologische urgenties te herkennen en op te vangen en moet men permanent beroep kunnen doen op een erkende geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie en een geneesheer-specialist in de radiotherapie-oncologie.

Onderafdeling 2. - Vereiste verpleegkundige omkadering

Art. 17. De verpleegkundige verzorging van patiënten met oncologische aandoeningen dient te geschieden door verpleegkundigen deskundig in de integrale verzorging van dergelijke patiënten en de palliatieve zorgen.

De toediening van chemotherapie gebeurt uitsluitend door verpleegkundigen die erkend zijn voor of in opleiding zijn voor de bijzondere beroepsbekwaamheid van verpleegkundige in de oncologie of die ten minste vijf jaar ervaring hebben in de verzorging van patiënten met oncologische aandoeningen.

De toediening van therapieën met open radioactieve bronnen gebeurt door verpleegkundigen die ervaring hebben met deze vorm van therapie, onder supervisie van een terzake deskundige geneesheerspecialist. Ze staan eveneens in voor de verwijdering van radioactieve afvalproducten.

Onderafdeling 3. - Psychosociale begeleiding

Art. 18. Voor psychosociale begeleiding moet het zorgprogramma voor oncologie in het ziekenhuis een beroep kunnen doen op een psychosociaal supportteam bestaande uit een klinisch psycholoog, een maatschappelijk werker of een gegradeerde verpleegkundige in de sociale gezondheidszorg en een geneesheer-specialist in de psychiatrie. Zij moeten de patiënt gedurende de ganse behandeling kunnen volgen.

Voor voornoemde deskundigheden kan eventueel een beroep worden gedaan op de leden van het pluridisciplinair team dat ook de palliatieve functie in het ziekenhuis waarneemt.

Onderafdeling 4. - Andere omkadering

Art. 19. Het zorgprogramma moet tevens in het ziekenhuis kunnen beroep doen op een geneesheer-specialist met ervaring in pijnbehandeling, een kinesitherapeut en een diëtist.

Afdeling 3. De kwaliteitsnormen en normen voor kwaliteitsopvolging

Onderafdeling 1. - Functioneel-organisatorische normen

Art. 20. Elk zorgprogramma voor oncologie dient schriftelijke, niet noodzakelijk exclusieve samenwerkingsverbanden te hebben met ziekenhuizen die beschikken over een zorgprogramma voor oncologische basiszorg. Samenwerkingsverbanden die niet resulteren in effectieve doorverwijzingen en terugverwijzingen zoals bepaald in het multidisciplinair oncologisch handboek zoals bepaald in artikel 21 e.v. worden als niet bestaande beschouwd.

Onderafdeling 2. - Kwaliteitsnormen

A. Een multidisciplinair oncologisch handboek

Art. 21. § 1. Een ziekenhuis dat erkend is voor een zorgprogramma voor oncologie dient gebruik te maken van een multidisciplinair oncologisch handboek dat:

- de multidisciplinaire richtlijnen bevat voor de diagnosestelling, de behandeling en de opvolging van patiënten met oncologische aandoeningen;
- de organisatorische afspraken bevat voor de verwijzing van patiënten binnen de samenwerkingsverbanden waarvan het zorgprogramma deel uitmaakt;
- de verwijzingen naar andere zorgprogramma's bevat, indien het bepaalde zorgmodaliteiten zelf niet kan aanbieden;
- aanduidt welke specialisten in het ziekenhuis deelnemen aan het oncologisch zorgprogramma;
- aangeeft welke andere personen in het kader van het zorgprogramma welke taken vervullen.

Indien het zorgprogramma voor oncologie wordt uitgesplitst over verschillende vestigingsplaatsen, zoals voorzien in artikel 13, § 3, dient voor het geheel van de vestigingsplaatsen één multidisciplinair handboek te worden opgesteld.

§ 2. Het in § 1 bedoeld handboek wordt door de artsen en verpleegkundigen van het zorgprogramma voor oncologie opgesteld en ter goedkeuring voorgelegd aan de multidisciplinaire commissie voor oncologie van het zorgprogramma.

§ 3. Het handboek ligt in het ziekenhuis ter inzage van alle artsen, verpleegkundigen en alle andere zorgverstrekkers, met inbegrip van de verwijzende huisartsen.

Art. 22. § 1. Voor iedere patiënt met een oncologische aandoening dient een oncologisch behandelingsplan opgesteld te worden overeenkomstig de multidisciplinair opgestelde richtlijnen van het multidisciplinair oncologisch handboek bedoeld in artikel 21.

§ 2. Indien van de multidisciplinair opgestelde richtlijnen van het bedoelde handboek wordt afgeweken, dient het oncologisch behandelingsplan het voorwerp te zijn van een multidisciplinair oncologisch consult zoals bedoeld in artikel 23,

georganiseerd in het kader van de multidisciplinaire commissie voor oncologie van het zorgprogramma voor oncologie zoals bedoeld in artikel 25. Na goedkeuring van het behandelingsplan via het multidisciplinair oncologisch overleg, kan de behandeling plaatsvinden onder de verantwoordelijkheid van één van de deelnemende leden van het overleg. In voorkomend geval dient de afwijking te worden gemotiveerd in het verslag van de oncologische behandeling zoals bedoeld in artikel 29.

B. Het multidisciplinair consult

Art. 23. § 1. Aan het multidisciplinair overleg, via het multidisciplinair oncologisch consult, nemen ten minste drie geneesheren deel.

De behandelende of verwijzende geneesheer-specialist en/of de verwijzende huisarts evenals een erkende geneesheer-specialist in de inwendige geneeskundehouder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie en/of een erkend geneesheer-specialist in de radiotherapie-oncologie en/of, zo van toepassing, één van de geneesheer-specialisten zoals vermeld in artikel 14, c), d) en/of e), dienen in elk geval aan het multidisciplinair overleg deel te nemen.

Indien in toepassing van het vorig lid de geneesheer-specialist bedoeld in artikel 14, c), aan het overleg deelneemt, dient tevens minstens een geneesheerspecialist bedoeld in artikel 14, a), b), d) of e), deel te nemen.

Aan het overleg kunnen bovendien de geneesheerspecialist in de pathologische anatomie, de geneesheren-specialisten in de röntgendiagnose, de geneesheer-specialisten in de klinische biologie en de geneesheer-specialisten in de nucleaire geneeskunde, die bijdragen tot de diagnostische oppuntstelling, eveneens deelnehmen. Aan het overleg kunnen ook andere leden van het multidisciplinair team dat de oncologische zorg voor een welbepaalde patiënt waarneemt, deelnemen.

§ 2. Ieder multidisciplinair overleg wordt weergegeven in het verslag van de behandeling van de patiënt. Hierin worden opgenomen: de datum waarop het overleg heeft plaats gevonden, de deelnemers aan het overleg op basis van een aanwezigheidslijst alsook een samenvatting van het resultaat van het overleg.

C. De oncologie-coördinator en de multidisciplinaire commissie voor oncologie

Art. 24. Het zorgprogramma voor oncologie moet beschikken over een coördinator, hierna oncologiecoördinator genoemd, die op voordracht van de multidisciplinaire commissie voor oncologie van het zorgprogramma en na advies van de medische raad, wordt aangewezen door de ziekenhuisbeheerder.

Indien het zorgprogramma voor oncologie wordt uitgesplitst over verschillende vestigingsplaatsen overeenkomstig artikel 13, § 3, dient voor het geheel van de vestigingsplaatsen één coördinator te worden aangewezen.

Art. 25. § 1. Voor elk zorgprogramma voor oncologie wordt één multidisciplinaire commissie voor oncologie ingesteld.

Indien het zorgprogramma voor oncologie wordt uitgesplitst over verschillende vestigingsplaatsen overeenkomstig artikel 13, § 3, dient voor het geheel van de vestigingsplaatsen één multidisciplinaire commissie voor oncologie te worden opgericht.
§ 2. In afwijking van § 1, eerste lid, mogen meerdere ziekenhuizen gezamenlijk een multidisciplinaire commissie voor oncologie oprichten, wanneer zij elk afzonderlijk een erkend zorgprogramma voor oncologie aanbieden.

§ 3. De in artikel 24 vastgestelde procedure voor de aanstelling van de oncologie-coördinator dient in de gevallen bedoeld in § 2 toegepast te worden door de respectievelijke ziekenhuizen die samen een multidisciplinaire commissie voor oncologie oprichten.

Art. 26. In de multidisciplinaire commissie voor oncologie zetelen minstens een vertegenwoordiger van elk van de verschillende internistische en chirurgische disciplines betrokken in de oncologische zorg van tumoren binnen hun discipline ondermeer vermeld in artikel 14 c), d) en e), minstens één vertegenwoordiger van elk van de verschillende diagnostische disciplines zoals bedoeld in artikel 14, f), een erkende geneesheer-specialist zoals bedoeld in artikel 14 a) en b), een geneesheer-specialist in de nucleaire geneeskunde, een vertegenwoordiger van de huisartsen, een of meerdere vertegenwoordigers van de verpleegkundigen in de oncologie, een vertegenwoordiger van de deskundigen op het gebied van de psycho-sociale aspecten van kanker, een vertegenwoordiger van de artsen en verpleegkundigen van de basisfunctie waarmee wordt samengewerkt en de hoofdgenesheer. Deze commissie wordt voorgezeten door de oncologiecoördinator.

Indien meerdere ziekenhuizen overeenkomstig artikel 25, § 2, één multidisciplinaire commissie voor oncologie oprichten, duiden zij gezamelijk de voorname vertegenwoordigers aan.

Art. 27. De multidisciplinaire commissie voor oncologie heeft de hiernavolgende opdrachten:

- a) in te staan voor de evaluatie van de multidisciplinair opgestelde richtlijnen die aan bod komen ten aanzien van patiënten met oncologische aandoeningen;
- b) het organiseren en verzekeren van de samenwerking met de zorgprogramma's voor oncologische basiszorg waarmee een samenwerkingsverband bestaat, de thuiszorg, de eerstelijnszorg en de palliatieve zorgorganisaties teneinde de patiënt met oncologische aandoeningen in het gehele circuit van de diagnostiek vaststelling en behandeling te kunnen opvolgen;
- c) het organiseren en verzekeren van multidisciplinaire patiëntenbesprekingen, met bijhorende verslaggeving, via een multidisciplinair overleg waarin de

- verschillende orgaanspecialisten, huisartsen en verpleegkundigen vanuit hun eigen expertise deelnemen;
- d) het organiseren en bewaken van de deelname aan kwaliteitsbevorderende initiatieven;
 - e) het ontwerpen en geregeld aanpassen volgens de stand van de wetenschap van een multidisciplinair oncologisch handboek dat de richtlijnen bevat voor de behandeling van patiënten met oncologische aandoeningen;
 - f) de organisatie en de opvolging van het consulentschap naar de zorgprogramma's voor oncologische basiszorg toe, waarmede een oncologisch samenwerkingsverband bestaat;
 - g) de oprichting en opvolging van een pathologiewerkgroep per orgaanstelsel waarin de algemene wetenschappelijke en organisatorische aspecten worden besproken, evenals de patiëntencasussen; de werkgroep doet een voorstel betreffende de keuze van de protocols en is samengesteld uit alle geneesheren uit het ziekenhuis die rechtstreeks of onrechtstreeks iets te maken hebben met de desbetreffende pathologie;
 - h) de doorverwijzing van tumoren die een complexe behandeling vergen en die zeldzaam zijn, naar zorgprogramma's waarnaar in het handboek wordt verwezen en het verzekeren dat een beroep kan worden gedaan op actuele kennis in de ontwikkeling van genetica en de moleculaire biologie;
 - i) de organisatie van de psychosociale ondersteuning;
 - j) het ondersteunen van de kankerregistratie en het opvolgen van de implementatiegraad van de multidisciplinaire richtlijnen gepreciseerd in het multidisciplinair oncologisch handboek;
 - k) de organisatie van de samenwerking met thuiszorg-eerste lijn, het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en de palliatieve zorgorganisaties ten einde het zorgcircuit van de diagnosevaststelling en behandeling te kunnen opvolgen.

D. Palliatief samenwerkingsverband

Art. 28. Het ziekenhuis dat over een zorgprogramma voor oncologie beschikt, moet deel uitmaken van een palliatief samenwerkingsverband zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 19 juni 1997 houdende vaststelling van de normen waaraan een samenwerkingsverband inzake palliatieve zorg moet voldoen om te worden erkend.

Onderafdeling 3. - Kwaliteitsopvolging

Art. 29. Het zorgprogramma voor oncologie dient inzake de kwaliteitsopvolging eveneens te beantwoorden aan dezelfde bepalingen die van toepassing zijn op het zorgprogramma voor oncologische basiszorg, zoals bedoeld in de artikelen 11 en 12.

Afdeling 4. De vereiste infrastructuur en omgevingselementen

Art. 30. § 1. Het zorgprogramma voor oncologie moet kunnen beroep doen op een erkende dienst voor radiotherapie, zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 5 april 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een dienst radiotherapie moet voldoen om te worden erkend als zware medisch-technische dienst zoals bedoeld in artikel 44 van de wet van de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987.

Indien de in het eerste lid bedoelde dienst zich niet in hetzelfde ziekenhuis bevindt, dient het een overeenkomst te sluiten met een ziekenhuis dat wel over een erkende dienst voor radiotherapie beschikt.

§ 2. Het ziekenhuis moet tevens beschikken over :

- een hospitalisatie-afdeling voor medische oncologie waar systemische therapie kan toegediend worden;
- faciliteiten waar op adequate en veilige manier cytostatica kunnen worden toegediend in daghospitalisatie en waar permanent een beroep kan worden gedaan op één van de geneesheer-specialisten bedoeld in artikel 14, a) tot en met e).

Art. 31. Alle antitumorale-medicamenteuse behandelingen voor patiënten die niet in het ziekenhuis overnachten, dienen te geschieden in het kader van faciliteiten voor daghospitalisatie die specifiek zijn gericht op medisch-oncologische behandelingsmodaliteiten.

Art. 32. § 1. De hospitalisatie-afdeling voor medische oncologie bevindt zich in een duidelijk identificeerbare, afzonderlijke verpleegeenheid of gedeelte van een verpleegeenheid, met de beschikking over éénpersoonskamers, welke uitsluitend zijn bestemd voor het zorgprogramma voor oncologie.

§ 2. De in § 1 bedoelde hospitalisatie-afdeling staat onder leiding van een erkende geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie. Alle artsen die deelnemen aan het oncologische zorgprogramma kunnen patiënten hospitaliseren op deze afdeling.

§ 3. Het zorgprogramma hospitaliseert niet uitsluitend op de in § 1, bedoelde hospitalisatieafdeling. De patiënten worden gehospitaliseerd in functie van hun noden op een afdeling die op grond de expertise het meest geschikt is.

Art. 33. Het ziekenhuis met een zorgprogramma voor oncologie dient te beschikken over een erkende functie voor intensieve zorg, zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 27 april 1998 houdende vaststelling van de normen waaraan een functie voor intensieve zorg moet voldoen om erkend te worden. De functie bedoeld in het eerste lid, dient op dezelfde campus als het zorgprogramma voor oncologie aanwezig te zijn.

Afdeling 5. De manipulatie van antitumorale medicatie.

Art. 34. Met betrekking tot de manipulatie van antitumorale medicatie richt het ziekenhuis in het kader van het medisch farmaceutische comité een multidisciplinaire werkgroep “antitumorale medicatie” op. Deze werkgroep is samengesteld uit leden van het medische farmaceutisch comité en personen aangeduid door de multidisciplinaire commissie voor oncologie van het zorgprogramma voor oncologie.

Art. 35. De in artikel 34 bedoelde werkgroep heeft als taak :

- a) het verlenen van advies aan de multidisciplinaire commissies voor oncologie, bedoeld in artikel 25 van dit besluit, met het oog op het vaststellen van specifieke procedures voor het voorschrijven, het afleveren en het toedienen van antitumorale medicatie;
- b) het toezien op de naleving van deze procedures, evenals het opvolgen van de mogelijke ongevallen en van de opvang hiervan.

Art. 36. § 1. Anti-tumorale medicatie kan in afwijking van artikel 6, § 2, van het koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend, worden bereid in een daartoe ingerichte ruimte die zich bevindt op de verpleegeenheid waar de oncologische patiënt wordt opgenomen.

§ 2. De bereiding gebeurt steeds in aanwezigheid van en onder rechtstreeks toezicht van de ziekenhuisapotheker. Deze is verantwoordelijk voor de controle van de voorgeschreven doseringen en neemt bij enige twijfel contact op met de voorschrijvende arts.

§ 3. Op het speciale etiket van de bereiding dienen de volgende elementen te worden vermeld:

- a) de naam van het product (conform de naam van het voorschrift);
- b) de naam van de patiënt;
- c) de bereidingsdatum en indien nodig het uur van bereiding;
- d) de wijze van toediening;
- e) het bereide volume met hoeveelheid;
- f) de wijze van bewaring en eventueel de houdbaarheidstermijn.

Art. 37. De toediening van anti-tumorale medicatie geschieft bij specifieke procedures, vastgesteld door de multidisciplinaire commissies voor oncologie bedoeld in artikel 25 van dit besluit, na advies van de multidisciplinaire werkgroep voor antitumorale medicatie.

HOOFDSTUK IV - Het College voor oncologie

Art. 38. Een zorgprogramma voor oncologische basiszorg en een zorgprogramma voor oncologie moeten daarenboven, om erkend te blijven, hun medewerking verlenen aan de interne en externe toetsing van de medische activiteit, overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 15 februari 1999 betreffende de kwalitatieve toetsing van de medische activiteit in de ziekenhuizen. Hiertoe wordt een College voor oncologie opgericht dat naast de opdrachten vermeld in artikel 8 van bedoeld besluit van 15 februari 1999 eveneens tot opdracht heeft:

- a) de ziekenhuizen te ondersteunen in de aanmaak en de aanpassing van het multidisciplinair oncologisch handboek dat de richtlijnen voor de vaststelling van de diagnose, de behandeling en de opvolging van oncologische aandoeningen bevat, door ondermeer een model van multidisciplinair oncologisch handboek op te stellen;
- b) het nader uitwerken van een model voor de kankerregistratie zoals bedoeld in artikel 11;
- c) in de ziekenhuizen audits te organiseren door visitatie van leden of aangewezen experts van het College en hierover een rapport op te stellen;
- d) het nationaal vergelijken van de gehanteerde handboeken en het organiseren van thematische consensusmeetings afhankelijk van de prioritaire thema's;
- e) de normen inzake het gebruik van antitumorale medicatie te actualiseren volgens de laatste stand van de medische wetenschap;
- f) het formuleren van aanbevelingen over de competentiecriteria waaraan de geneesheer-specialisten bedoeld in artikel 14 dienen te voldoen om deel te kunnen uitmaken van het medisch team van een oncologische zorgprogramma en over de noodzaak tot het instellen van bijzondere beroepsbekwaamheden voor geneesheer-specialisten betrokken bij de oncologische zorgverlening;
- g) het formuleren van aanbevelingen inzake de gespecialiseerde zorgprogramma's voor oncologie en hun minimaal activiteitsniveau.

Het College voor oncologie kan voor de uitvoering van zijn in het eerste lid bedoeld opdrachten, een pathologiewerkgroep per orgaanstelsel oprichten en het kan in het kader van zijn werking beroep doen op buitenlandse experten die vermaardheid in het domein van de oncologie hebben verworven.

HOOFDSTUK V - Overgangs- en Slotbepalingen

Art. 39. In afwachting dat geneesheer-specialisten houders van de bijzondere beroepstitel in de oncologie “erkend zijn, dient voor de toepassing van dit besluit de vermelding erkend geneesheer-specialisthouder van de bijzondere beroepstitel in de oncologie telkens gelezen te worden als “erkend geneesheer-specialist die algemeen bekend staat als bijzonder bekwaam in de oncologie of die het bewijs levert dat hij, sedert ten minste vier jaar na zijn erkenning als geneesheer-specialist, de oncologie op een substantiële en belangrijke manier en met een voldoende kennis uitoefent”.

Het bewijs dat hij algemeen bekend staat als bijzonder bekwaam, kan geleverd worden onder andere door zijn actieve deelname aan nationale en internationale congressen, aan wetenschappelijke vergaderingen in verband met de oncologie van zijn discipline, door persoonlijke publicaties, door een activiteit die typisch is voor de oncologie van zijn discipline en andere criteria die worden vastgesteld door het College voor oncologie.

Art. 40. Onze Minister van Volksgezondheid en Onze Minister van Sociale Zaken zijn, ieder wat hem betreft, belast met de uitvoering van dit besluit.

Publicatie in het Belgisch Staatblad van 31 augustus 2006 van registratielodumenten voor het zorgprogramma.

De PDF file van de volledige inhoud van het staatsblad van 31 augustus 2006 kan gedownload worden van de website “http://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2006/08/31_1.pdf”. Op pagina’s 43582-43585 van dit PDF document staan weergaven van de documenten die dienen gebruikt te worden voor:

- *Kankerregistratieformulier voor een nieuwe diagnose (figuur 1).*
- *Multidisciplinair oncologisch consult (figuur 2).*
- *Kankerregistratieformulier voor het registreren van follow-up (figuur 3).*

KANKERREGISTRATIEFORMULIER VOOR EEN NIEUWE DIAGNOSE								
Patiënt :	Geb.datum :							
Nationaal nr./Ziekenfondsnr.:	Geslacht :							
1. INCIDENTIEDATUM (DD-MM-YYYY)								
volgorde afnemende prioriteit : 1=eerste hist/cyto bevestiging. 2=klin.evaluatie/opname ziekenhuis. 3=overlijden								
2. BASIS VOOR DIAGNOSE (omcirkelen, meerdere items aan te duiden):								
1 = autopsie (niet van toepassing bij MOC)	5 = technisch (bv. RX, endoscopie, ...)							
2 = histologische primaire tumor	6 = klinisch							
3 = histologische metastase	7 = tumormerker (bv. PSA, HCG, AFP, Ig, ...)							
4 = cytologie/hematologie	9 = onbekend							
3. WHO-SCORE BIJ DIAGNOSE (omcirkelen)								
0 = asymptomatisch, normale activiteit	3 = symptomatisch, bedlegerig >50% per dag							
1 = symptomatisch, maar ambulant	4 = aangewezen op volledige verzorging, 100% bedlegerig							
2 = symptomatisch, bedlegerig <50% per dag								
4. PRIMAIRE TUMORLOKALISATIE (invullen)								
5. LATERALITEIT bij parc organen (omcirkelen) 1.links 2.rechts 3.onbekend								
6. HISTOLOGISCHE DIAGNOSE (invullen):								
7. DIFFERENTIATIEGRAAD (omcirkelen): 1=goed 2=matig 3=weinig 4=ongediff/anapl 9=onbekend								
8. KLINISCHE TNM (UICC 2002) : cT cN cM								
9. PATHOLOGISCHE TNM (UICC 2002): pT pN pM								
10. ANDERE CLASSIFICATIE (omcirkelen)								
1.Ann Arbor, [2], 3.Figo, 4.Salmon Dury, 5.Clark, 6.Breslow, andere (invullen):.....								
Stadium (invullen):.....								
11. DATUM START EERSTE BEHANDELING (DD-MM-YYYY):								
12. REEDS UITGEVOERDE BEHANDELINGEN: chronologisch invullen vanaf datum eerste behandeling								
<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>								
10:heelkunde	15:beenmergtransplantatie	70:symptomatisch						
20:externe radiotherapie/curietherapie	30:isotopen	90:geen therapie						
25:concomitant chemoradiotherapie	50:hormonale therapie	95:weigeren therapie						
40:chemotherapie	60:immunotherapie	99:onbekend						
80:andere vorm van behandeling (invullen):.....								
13. VERDER BEHANDELINGSPLAN (intentie tot) codes chronologisch invullen zie punt 12		<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>						
14. REDEN MOC (aankruisen)								
<input type="checkbox"/> patiënt met een nieuwe diagnose van kanker <input type="checkbox"/> voorafgaand aan een oncologische behandeling die afwijkt van de geschreven en door het oncologisch centrum aanvaarde richtlijnen <input type="checkbox"/> voorafgaand aan een herhaling van een bestralingsreeks van éénzelfde doelgebied binnen de twaalf maanden, te rekenen vanaf de aanvangsdatum van de eerste bestralingsreeks <input type="checkbox"/> voorafgaand aan een chemotherapeutische behandeling met een geneesmiddel dat in een eerste fase van verzekeringstegemoetkoming door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen werd aangeduid voor monitoring via het multidisciplinair oncologisch consult <input type="checkbox"/> andere (invullen):.....								
ARTS COÖORDINATOR (stempel)								
Dr.: RIZIV-nr.:								
Instelling:								
Datum:								

Figuur 1: Kankerregistratieformulier voor een nieuwe diagnose.

MULTIDISCIPLINAIR ONCOLOGISCH CONSULT

Patiënt:

Nationaal nr. / Zickenfondsnr. :

Aanvrager MOC : RIZIV-id.nr.:

Coördinator MOC : RIZIV-id.nr.:

Deelnemers MOC: 1) RIZIV-id.nr.:

2) RIZIV-id.nr.:

3) RIZIV-id.nr.:

(Extramuros) 4) RIZIV-id.nr.:

Ondergetekende bevestigt als coördinator van het multidisciplinair oncologisch consult dat de bepalingen van de verstrekking nr. 350372-350383 werden nageleefd en het aangehechte registratieformulier werd ingevuld.

Instelling :

Datum MOC :

Handtekening coördinator :

.....

.....

.....

Figuur 2: Multidisciplinair oncologisch consult.

KANKERREGISTRATIEFORMULIER VOOR HET REGISTREREN VAN FOLLOW-UP																
Patiënt :	Geb.datum :															
Nationaal nr./Ziekenfondsnr.:	Geslacht :															
I) GEGEVENS OVER DE PRIMAIRE TUMOR <p>PRIMAIRE TUMORLOKALISATIE (invullen):</p> <p>HISTOLOGIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR (invullen):</p> <p>INCIDENTIEDATUM (DD-MM-YYYY): (het jaar is voldoende indien niet te traceren).</p> <p>volgorde afnemende prioriteit : 1=eerste hist/cyto bevestiging 2=klin.evaluatie/opname ziekenhuis</p> <p>ZIEKTEVRIJ INTERVAL? (omcirkelen): JA NEEN</p> <p>DATUM EERSTE RECIDIEF (indien ziektevrij interval) (DD-MM-YYYY):</p> <p>volgorde afnemende prioriteit : 1= hist/cyto bevestiging 2= opname ziekenhuis/klinische evaluatie (omcirkelen, meerdere items mogelijk) locaal regionaal metastasen</p>																
II) BEHANDELINGSPLAN IN HET KADER VAN HET HUIDIG PROBLEEM (intentie tot) <p>Chronologisch invullen</p> <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>10:heelkunde</td> <td>15:bemmergtransplantatie</td> <td>70:symptomatisch</td> </tr> <tr> <td>20:extreme radiotherapie/curietherapie</td> <td>30:isotopen</td> <td>90:geen therapie</td> </tr> <tr> <td>25:concomitant chemothioterapie</td> <td>50: hormonale therapie</td> <td>95:weigeren therapie</td> </tr> <tr> <td>40:chemotherapie</td> <td>60:immunotherapie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>80:andere vorm van behandeling: (invullen)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">[] [] [] [] [] []</p>		10:heelkunde	15:bemmergtransplantatie	70:symptomatisch	20:extreme radiotherapie/curietherapie	30:isotopen	90:geen therapie	25:concomitant chemothioterapie	50: hormonale therapie	95:weigeren therapie	40:chemotherapie	60:immunotherapie		80:andere vorm van behandeling: (invullen)		
10:heelkunde	15:bemmergtransplantatie	70:symptomatisch														
20:extreme radiotherapie/curietherapie	30:isotopen	90:geen therapie														
25:concomitant chemothioterapie	50: hormonale therapie	95:weigeren therapie														
40:chemotherapie	60:immunotherapie															
80:andere vorm van behandeling: (invullen)																
III) REDEN MOC (omcirkelen) <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> behandeling van een patiënt met een recidief <input type="checkbox"/> behandeling van een patiënt met een progressieve ziekte <input type="checkbox"/> voorafgaand aan elke oncologische behandeling die afwijkt van de geschreven en door het oncologisch centrum aanvaarde richtlijnen <input type="checkbox"/> aan een herhaling van een bestralingsreeks van éénzelfde doelgebied binnen de twaalf maanden, te rekenen vanaf de aanvangsdatum van de eerste bestralingsreeks <input type="checkbox"/> aan elke chemotherapeutische behandeling met een geneesmiddel dat in een eerste fase van verzekeringstegemoetkoming door de Commissie Tegemoetkoming Genesmiddelen werd aangoudt voor monitoring via het multidisciplinair oncologisch consult <input type="checkbox"/> andere (invullen): 																
<p style="text-align: center;">ARTS COÖORDINATOR (stempel)</p> <p>Dr.: RIZIV-nr.:</p> <p>Instelling:</p> <p>Datum:</p>																

Figuur 3: Kankerregistratieformulier voor het registreren van follow-up.

Publicatie: 14/11/2007

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING

Interpretatieregels betreffende de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen. Op voorstel van de Technische geneeskundige raad van 24 april 2007 en in uitvoering van artikel 22, 4°bis, van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, heeft het Comité van de Verzekering voor geneeskundige verzorging op 10 september 2007 de hiernagaande interpretatieregel vastgesteld: Interpretatieregels betreffende de verstrekkingen van artikel 11 - Algemene speciale verstrekkingen - van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen:

INTERPRETATIEREGEL 24

VRAAG

Betreffend het multidisciplinaire oncologische consult (verstrekkingen 350372-350383, 350394-350405, 350416-350420), verduidelijkt de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen met name :

« Deze verstrekking gaat verplicht vooraf :

- aan elke oncologische behandeling die afwijkt van de geschreven en door het oncologisch centrum aanvaarde richtlijnen en/of
- aan een herhaling van een bestralingsreeks van éénzelfde doelgebied binnen de twaalf maanden, te rekenen vanaf de aanvangsdatum van de eerste bestralingsreeks en/of
- aan elke chemotherapeutische behandeling met een geneesmiddel dat in een eerste fase van verzekeringstegemoetkoming door de Commissie tegemoetkoming geneesmiddelen werd aangeduid voor monitoring via het multidisciplinair oncologisch consult.

Deze verstrekking wordt geattesteerd door de geneesheer-coördinator en wordt slechts éénmaal per kalenderjaar vergoed, behalve indien door de wetgeving anders bepaald. »

Maken deze drie voornoemde omstandigheden waarbij een voorafgaandelijk multidisciplinair oncologisch consult verplicht is zelf ook deel uit van het voornoemde « indien door de wetgeving anders bepaald »?

ANTWOORD

De bepalingen van de nomenclatuur die de drie omstandigheden noemen waarin een voorafgaandelijk multidisciplinair oncologisch consult verplicht is maken zelf ook deel uit van de bepaling « indien door de wetgeving anders bepaald », die de vergoeding van een nieuw consult in hetzelfde kalenderjaar toestaat.

In deze drie gevallen mag derhalve een nieuw multidisciplinair oncologisch consult aangerekend worden.

De hiervoren vermelde interpretatieregel treedt in werking op de dag van zijn publicatie in het Belgisch Staatsblad.

SAMENSTELLING

Dagelijks bestuur per 01 januari 2008

V. Cocquyt, Oncologie coördinator, voorzitter
 P. Deron
 L. Noens
 M. Peeters
 R. Van den Broecke
 M. van Eijkeren

Medewerkers Zorgprogramma Oncologie

Functie	Naam
Secretariaat	L. Buysse
Verpleegkundig coördinator	I. Waeytens
Kankerregistratie	I. Waeytens
	L. Van Poucke
	L. Vercammen
Psychologen	S. Mels
	S. Peene
Datamanager	C. Vandenabeele

Adviesraad per 1 januari 2008

Namens de UZ-werkgroep

Oncologie coördinator	V. Cocquyt
Digestieve Oncologie	M. Peeters
Thoracale Oncologie	J. van Meerbeeck
Oncologische Hematologie	L. Noens
Pediatrische Hemato-Oncologie	Y. Benoit
Urologische Oncologie	W. Oosterlinck
Gynecologische Oncologie	R. Van den Broecke
Endocriene Oncologie	J.M. Kaufman
Sarcomen & bottumoren	B. Poffyn
Melanoma & huidtumoren	L. Brochez
Hoofd & hals tumoren	P. Deron
Neuro-oncologie	E. Baert
Radiotherapie	M. van Eijkeren
Medische Oncologie	S. Van Belle

Commissie voor Oncologie UZGent per 01 januari 2008

Oncologie coördinator, V. Cocquyt

Namens de MOC's

Digestieve Oncologie	M. Peeters
Thoracale Oncologie	J. van Meerbeeck
Oncologische Hematologie	L. Noens
Pediatrische Hemato-Oncologie	Y. Benoit
Urologische Oncologie	W. Oosterlinck
Gynecologische Oncologie	R. Van den Broecke
Endocriene Oncologie	J.M. Kaufman
Sarcomen & bottumoren	B. Poffyn
Melanoma & huidtumoren	L. Brochez
Hoofd & hals tumoren	P. Deron
Neuro-oncologie	E. Baert

Namens de dienst

Radiotherapie	M. van Eijkeren
Medische Oncologie	S. Van Belle
Nucleaire Geneeskunde	C. Van de Wiele
Pathologie	M. Praet
Radiologie	K. Verstraete
Klinische Biologie	E. De Logi
Plastische Heelkunde	Ph. Blondeel
Apotheek	J. Vandenbroucke
Kinesitherapie	V. Deroo
Dieetafdeling	M. Geirnaert

Ex officio

Hoofdarts UZ Gent R. Peleman

Namens de

Huisartsen

M. Vandeputte

UZ verpleegkundigen

E. Decoene

Deskundigen psychosociale aspecten

W. Schrauwen

A. Van Hauwaert

Samenwerkende basiszorgprogramma's oncologie

Zottegem

L. Verstraete

Aalst (Campus Wetteren)

J. Van Erps

Veurne

Ph. Cochez

Oudenaarde

H. Ottevaere

Lokeren

R. Casneuf

Reet

M. Cranincx

SAMENSTELLING TUMORWERKGROEPEN

a. samenstelling werkgroep digestieve oncologie

Gastro-enterologie en hepatologie

Prof. Dr. Marc Peeters (coördinator)	09/332 2381	marc.peeters@ugent.be
Prof. Dr. Martine De Vos	09/332 2368	martine.devos@ugent.be
Prof. Dr. Hans Van Vlierberghe	09/332 2370	hans.vanvlierberghe@ugent.be
Prof. Dr. Isabelle Colle	09/332 2382	isabelle.colle@ugent.be
Prof. Dr. Danny De Looze	09/332 2383	danny.delooze@ugent.be
Dr. Isabel Dero	09/332 4162	isabeldero@hotmail.com
Dr. Stephanie Laurent	09/332 4941	steph.laurent@hotmail.com
Dr. Harald Peeters	09/332 6752	harald.Peeters@UGent.be
Dr. Anja Geerts	09/332 4870	anja.geerts@ugent.be

Gastro-intestinale Heelkunde

Prof. Dr. Piet Pattyn	09/332 3277	piet.pattyn@ugent.be
Dr. Wim Ceelen	09/332 6251	wim.ceelen@ugent.be

Hepatobiliaire Heelkunde

Prof. Dr. Bernard de Hemptinne	09/332 3234	bernard.dehemptinne@ugent.be
Prof. Dr. Roberto Troisi	09/332 5866	roberto.troisi@ugent.be
Prof. Dr. Xavier Rogiers	09/332 6276	xavier.rogiers@ugent.be
Dr. Frederik Berrevoet	09/332 4892	frederik.berrevoet@ugent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Tom Boterberg	09/332 5452	tom.boterberg@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Claude Cuvelier	09/332 3663	claude.cuvelier@ugent.be
Prof. Dr. Patrick Pauwels	09/332 6908	patrick.pauwels@uzgent.be
Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be

Medische Oncologie

Prof. Dr. Simon Van Belle	09/332 4298	simon.vanbelle@ugent.be
---------------------------	-------------	-------------------------

Radiologie en medische beeldvorming

Dr. Peter Smeets	09/332 4423	peter.smeets@uzgent.be
Dr. Louke Delrue	09/332 6679	louke.delrue@uzgent.be
Prof. Dr. Christophe van De Wiele	09/332 5467	christophe.vandewiele@ugent.be

Medische Genetica

Prof. Dr. Ann De Paepe	09/332 6341	ann.depaeve@ugent.be
Dr. Bruce Poppe	09/332 5534	bruce.poppe@ugent.be

b. samenstelling werkgroep endocriene oncologie

Endocrinologie

Prof. Dr. Jean-Marc Kaufman (coördinator)	09/332 5190	jean.kaufman@ugent.be
Dr. Johannes Ruige	09/332 6861	johannes.ruige@ugent.be
Dr. Guy T'Sjoen	09/332 2107	guy.tsjoen@ugent.be
Dr. Youri Taes	09/332 6656	youri.taes@ugent.be

Medische Genetica

Dr. Bruce Poppe	09/332 5534	bruce.poppe@ugent.be
-----------------	-------------	----------------------

Hoofd- en Halschirurgie

Prof. Dr. Hubert Vermeersch	09/332 2800	hubert.vermeersch@ugent.be
Dr. Philippe Deron	09/332 6429	philippe.deron@ugent.be

Klinische Biologie

Dr. Tom Fiers	09/332 4565	tom.fiers@uzgent.be
---------------	-------------	---------------------

Nucleaire Geneeskunde

Prof. Dr. Christophe Van De Wiele	09/332 5467	christophe.vandewiele@ugent.be
Dr. Inge Goethals	09/332 5466	ingeborg.goethals@ugent.be

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
Prof. Dr. Patrick Pauwels	09/332 6908	patrick.pauwels@uzgent.be

Ped. Endocrinologie

Prof. Dr. Jean De Schepper	09/332 6119	jean.deschepper@uzgent.be
----------------------------	-------------	---------------------------

Ped. Hemato-Oncologie

Prof. Dr. Yves Benoit	09/332 3576	yves.benoit@ugent.be
-----------------------	-------------	----------------------

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Luc Vakaet	09/332 3023	luc.vakaet@ugent.be
----------------------	-------------	---------------------

Radiologie en medische beeldvorming

Prof. Dr. Rik Achten	09/332 4071	rik.achten@ugent.be
Prof. Dr. Geert Villeirs	09/332 3108	geert.villeirs@ugent.be
Dr. Peter Smeets	09/332 4423	peter.smeets@uzgent.be

c. samenstelling werkgroep senologie en gynaecologische oncologie

1. Gynaecologische pelviene oncologie

Gynaecologie

Prof. Dr. Amin Makar	09/332 5752	amin.makar@pandora.be
Prof. Dr. Rudy Van den Broecke (coördinator)	09/332 3797	rudy.vandenbroecke@ugent.be
Dr. Philippe Tummers	09/332 8962	philippe.tummers@ugent.be
Dr. Geert Braems	09/332 5477	ellen.vanholle@ugent.be

Radiotherapie - Oncologie

Prof. Dr. Gert De Meerleer	09/332 3045	gert.demeerleer@uzgent.be
Prof. Dr. Marc van Eijkeren	09/332 3039	marc.vaneijkeren@ugent.be
Dr. Katrien Vandecasteele	09/332 5974	katrien.vandecasteele@uzgent.be

Anatomo-pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
Dr. Kathleen Lambein	09/332 6904	kathleen.lambein@ugent.be

Medische Oncologie

Dr. Hannelore Denys	09/332 5184	hannelore.denys@ugent.be
Prof. Dr. Véronique Cocquyt	09/332 3556	veronique.cocquyt@ugent.be

Radiologie

Prof. Dr. Geert Villeirs	09/332 3108	geert.villeirs@ugent.be
Dr. Louke Delrue	09/332 6679	louke.delrue@uzgent.be

Oncologieverpleegkundigen:

Katrien Devalez	09/332 2143	katrien.devalez@uzgent.be
Elsie Decoene	09/332 4603	elsie.decoene@uzgent.be

Deze multidisciplinaire groep is het GYPON Gent:

Gynaecologisch Pelvien Oncologisch Netwerk Gent

2. Senologie

Gynaecologie

Prof. Dr. Rudy Van den Broecke (coördinator)	09/332 3797	rudy.vandenbroecke@ugent.be
Prof. Dr. Herman Depypere	09/332 3776	herman.depypere@ugent.be
Prof. Dr. Amin Makar	09/332 5752	amin.makar@pandora.be
Mvr. Rita Hietbrink	09/332 3449	rita.hietbrink@uzgent.be

Heelkunde

Dr. Nathalie Degrieck	09/332 5941	nathalie.degrieck@pandora.be
-----------------------	-------------	------------------------------

Plastische Heelkunde

Dr. Moustapha Hamdi	09/332 6209	moustapha.hamdi@ugent.be
Prof. Dr. Phillip Blondeel	09/332 3229	phillip.blondeel@ugent.be
Dr. Koen Van Landuyt	09/332 3932	koenraad.vanlanduyt@ugent.be
Dr. Nathalie Roche	09/332 6355	nathalie.roche@ugent.be

Radiologie en medische beeldvorming

Prof. Dr. Geert Villeirs	09/332 3108	geert.villeirs@ugent.be
Dr. Griet Mortier	09/332 3101	radiologie.sj@azmmsj.be
Dr. Els Vanherreweghe	09/332 6688	els.vanherreweghe@uzgent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Luc Vakaet	09/332 3023	luc.vakaet@ugent.be
Prof. Dr. Tom Boterberg	09/332 5452	tom.boterberg@ugent.be

Medische Oncologie

Prof. Dr. Veronique Cocquyt	09/332 3556	veronique.cocquyt@ugent.be
Dr. Hannelore Denys	09/332 5184	hannelore.denys@ugent.be

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Oncologie-verpleegkundigen

Katrien Devalez	09/332 2143	katrien.devalez@uzgent.be
Elsie Decoene	09/332 4603	elsie.decoene@uzgent.be

d. samenstelling werkgroep hematologie**Hematologie**

Prof. Dr. Luc Noens (coördinator)	09/332 2131	lucien.noens@ugent.be
Prof. Dr. Fritz Offner	09/332 2132	fritz.offner@ugent.be
Dr. Eva Steel	09/332 2117	eva.steel@ugent.be
Dr. Anna Van Tilborgh	09/332 6649	anna.vantilborgh@ugent.be
Dr. Tessa Kerre	09/332 6654	tessa.kerre@ugent.be

Klinische Biologie

Dr. Katrien De Vreese	09/332 6567	katrien.devreese@ugent.be
-----------------------	-------------	---------------------------

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Tom Boterberg	09/332 5452	tom.boterberg@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Klinische Biologie

Prof. Dr. Jan Philippe	09/332 3408	jan.philippe@ugent.be
Prof. Dr. Bruno Verhasselt	09/332 2226	bruno.verhasselt@ugent.be

Medische Genetica

Dr. Nadine Van Roy	09/332 5518	nadine.vanroy@ugent.be
--------------------	-------------	------------------------

Anatomo-Pathologie

Dr. Pascale De Paepe	09/332 3676	pascale.depaepe@azbrugge.be
----------------------	-------------	-----------------------------

Radiologie en medische beeldvorming (whole body MR)

Prof. Dr. Koen Verstraete	09/332 2912	koenraad.verstraete@ugent.be
---------------------------	-------------	------------------------------

e. samenstelling werkgroep hoofd- en hals oncologie

Hoofd- en Halschirurgie

Prof. Dr. Hubert Vermeersch	09/332 2800	hubert.vermeersch@ugent.be
Dr. Katrien Bonte	09/332 5643	katrien.bonte@ugent.be
Dr. Philippe Deron (coördinator)	09/332 6429	philippe.deron@ugent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Luc Vakaet	09/332 3023	luc.vakaet@ugent.be
Prof. Dr. Wilfried De Neve	09/332 3022	wilfried.deneve@ugent.be
Dr. Indira Madani	09/332 5878	indira@krtkg1.ugent.be
Prof. Dr. Tom Boterberg	09/332 5452	tom.boterberg@ugent.be

Medische Oncologie

Prof. Dr. Sylvie Rottey	09/332 2811	sylvie.rottey@ugent.be
Prof. Dr. Simon Van Belle	09/332 4298	simon.vanbelle@ugent.be

Radiologie en medische beeldvorming

Prof. Dr. Rik Achten	09/332 4071	rik.achten@ugent.be
Dr. Wouter Bauters	09/332 6672	wbauters@hotmail.com

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Plastische Heelkunde

Dr. Nathalie Roche	09/332 6355	nathalie.roche@ugent.be
--------------------	-------------	-------------------------

Tand-, Mond- en Kaakziekten

Dr. Hilde Browaeys	09/332 4020	hilde.browaeys@ugent.be
Dr. Geert Hommez	09/332 4804	geert.hommez@ugent.be

Longziekten

Prof. Dr. Jan Van Meerbeeck	09/332 5667	jan.vanmeerbeeck@ugent.be
Dr. Karim Vermaelen	09/332 2815	karim.vermaelen@ugent.be

Nucleaire Geneeskunde

Prof. Dr. Christophe Van de Wiele	09/332 5467	christophe.vandewiele@ugent.be
-----------------------------------	-------------	--------------------------------

Huidziekten

Prof. Dr. Katia Ongenae 09/332 2829 katia.ongenae@ugent.be

Oogheelkunde

Dr. Christian Decock 09/332 4899 christian.decock@ugent.be

Dysfagie

Mevr. Anke De Beck 09/332 4461 ankededebeck@hotmail.com

Logopedie

Mevr. Lutgarde Bernaert 09/332 2631 lutgarde.bernaert@uzgent.be

***f. samenstelling werkgroep melanomen & non-melanoma
huidkancers, cutane lymfomen***

Huidziekten

Prof. Dr. Lieve Brochez 09/332 5896 lieve.brochez@ugent.be
(coördinator)

Prof. Dr. Katia Ongenae 09/332 2829 katia.ongenae@ugent.be

Medische Oncologie

Prof. Dr. Sylvie Rottey 09/332 2811 sylvie.rottey@ugent.be
Dr. Natacha Verbeke 09/332 5538 natacha.verbeke@uzgent.be

Plastische Heelkunde

Dr. Nathalie Roche 09/332 6355 nathalie.roche@ugent.be

Hoofd- en Halschirurgie

Prof. Dr. Hubert Vermeersch 09/332 2800 hubert.vermeersch@ugent.be
Dr. Philippe Deron 09/332 6429 philippe.deron@ugent.be

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet 09/332 3664 marleen.praet@ugent.be
Dr. Sofie De Schepper 09/332 2828 sofie.deschepper@ugent.be

Nucleaire Geneeskunde

Prof. Dr. Christophe van De Wiele 09/332 5467 christophe.vandewiele@ugent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Luc Vakaet 09/332 3023 luc.vakaet@ugent.be
Prof. Dr. Tom Boterberg 09/332 5452 tom.boterberg@ugent.be

Hematologie

Prof. Dr. Fritz Offner 09/332 2132 fritz.offner@ugent.be
Dr. Vanessa Van Hende 09/332 2069 vanessavanhende@hotmail.com
(voor de werkgroep cutane lymfomen)

g. samenstelling werkgroep neurologische oncologie

Neurologie

Prof. Dr. Paul Boon 09/332 4727 paul.boon@ugent.be

Neurochirurgie

Prof. Dr. Jacques Caemaert	09/332 3298	jacques.caemaert@ugent.be
Prof. Dr. Dirk Van Roost	09/332 5076	dirk.vanroost@uzgent.be
Prof. Dr. Jean-Pierre Kalala Okito	09/332 3236	jean-pierre.kalala@ugent.be
Dr. Eduard Baert (coördinator)	09/332 2847	edward.baert@ugent.be
Dr. Frank Dewaele	09/332 3061	frank.dewaele@ugent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Marc van Eijkeren	09/332 3039	marc.vaneijkeren@ugent.be
Prof. Dr. Wilfried De Neve	09/332 3022	wilfried.deneve@ugent.be
Prof. Dr. Tom Boterberg	09/332 5452	tom.boterberg@ugent.be

Medische Oncologie

Prof. Dr. Simon Van Belle 09/332 4298 simon.vanbelle@ugent.be

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
Dr. Caroline Vandenbroecke	09/332 3619	caroline.vandenbroecke@ugent.be

Ped. Hemato-Oncologie

Prof. Dr. Yves Benoit	09/332 3576	yves.benoit@ugent.be
Dr. Els Vandecruys	09/332 3790	els.vandecruys@ugent.be
Dr. Joris Verlooy	09/332 3579	joris.verlooy@ugent.be

Radiologie en medische beeldvorming

Prof. Dr. Rik Achteren	09/332 4071	rik.achteren@ugent.be
Prof. Dr. Karel De Blaere	09/332 6674	Karel.deblaere@ugent.be

Nucleaire Geneeskunde

Prof. Dr. Inge Goethals 09/332 5466 ingeborg.goethals@ugent.be

h. samenstelling werkgroep pediatrische hemato-oncologie

Ped. Hemato-Oncologie

Prof. Dr. Yves Benoit (coördinator)	09/332 3576	yves.benoit@ugent.be
Prof. Dr. Genevieve Laureys	09/332 3587	genevieve.laureys@ugent.be
Prof. Dr. Catharina Dhooge	09/332 2452	catharina.dhooge@ugent.be
Dr. Els Vandecruys	09/332 3790	els.vandecruys@ugent.be
Dr. Joris Verlooy	09/332 3579	joris.verlooy@ugent.be
Prof. Dr. Barbara De Moerloose	09/332 6417	barbara.demoerloose@ugent.be
Dr. Victoria Bordon	09/332 5860	victoria.bordon@uzgent.be
Dr. Veerle Mondelaers	09/332 6463	veerle_mondelaers@yahoo.com

Radiologie en medische beeldvorming

Dr. Valerie Meerschaut	09/332 4372	valerie.meerschaut@uzgent.be
------------------------	-------------	------------------------------

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Patrick Pauwels	09/332 6908	patrick.pauwels@uzgent.be
Dr. Caroline Vandenbroecke	09/332 3619	caroline.vandenbroecke@ugent.be
Dr. Ramses Forsyth	09/332 3666	ramses.forsyth@uzgent.be

Klinische Biologie

Prof. Dr. Jan Philippe	09/332 3408	jan.philippe@ugent.be
Prof. Dr. Katrien Devreese	09/332 6567	katrien.devreese@uzgent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Tom Boterberg	09/332 5452	tom.boterberg@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Ped. Heelkunde

Dr. Katrien Vanrenterghem	09/332 6327	katrien.vanrenterghem@ugent.be
---------------------------	-------------	--------------------------------

Ped. Urologie

Prof. Dr. Piet Hoebeke	09/332 2281	piet.hoebeke@ugent.be
------------------------	-------------	-----------------------

Neurochirurgie

Dr. Edward Baert	09/332 2847	edward.baert@ugent.be
------------------	-------------	-----------------------

Orthopedie

Dr. Gwen Sys	09/332 6695	gwensys@hotmail.com
--------------	-------------	---------------------

Ped. Orthopedie

Dr. Frank Plasschaert	09/332 2680	frank.plasschaert@ugent.be
-----------------------	-------------	----------------------------

i. samenstelling werkgroep sarcomen en bottumoren**Orthopedie**

Dr. Bart Poffyn (coördinator)	09/332 6797	bart.poffyn@ugent.be
Prof. Dr. Rene Verdonk	09/332 2227	rene.verdonk@ugent.be
Prof. Dr. Dirk Uyttendaele	09/332 2231	eddy.westerlinck@ugent.be
Dr. Gwen Sys	09/332 6695	gwen.sys@ugent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Marc van Eijkeren	09/332 3039	marc.vaneijkeren@ugent.be
-----------------------------	-------------	---------------------------

Medische Oncologie

Dr. Hannelore Denys	09/332 5184	hannelore.denys@ugent.be
Prof. Dr. Simon Van Belle	09/332 4298	simon.vanbelle@ugent.be

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Patrick Pauwels	09/332 6908	patrick.pauwels@uzgent.be
Dr. Ramses Forsyth	09/332 3666	ramses.forsyth@ugent.be

Radiologie en medische beeldvorming

Prof. Dr. Koen Verstraete	09/332 2912	koenraad.verstraete@ugent.be
Dr. Wouter Huysse	09/332 6685	wouter.huysse@ugent.be
Dr. Valerie Lambrecht	09/332 6457	valerie.lambrecht@uzgent.be

Ped. Hemato-Oncologie

Prof. Dr. Catharina Dhooge	09/332 2452	catharina.dhooge@ugent.be
----------------------------	-------------	---------------------------

**j. samenstelling werkgroep thoracale oncologie:
long oncologisch netwerk gent (long)**

Longziekten

Prof. Dr. Jan Van Meerbeeck (coördinator)	09/332 5667	jan.vanmeerbeeck@ugent.be
Prof. Dr. Guy Joos	09/332 2339	guy.joos@ugent.be
Prof. Dr. Kurt Tournoy	09/332 2816	kurt.tournoy@ugent.be
Dr. Veerle Surmont	09/332 1530	veerle.surmont@uzgent.be
Dr. Karim Vermaelen	09/332 2815	karim.vermaelen@ugent.be

Thoracale Heelkunde

Prof. Dr. Frank Vermassen	09/332 3223	frank.vermassen@ugent.be
Dr. Frédéric De Ryck	09/332 4883	frederic.deryck@uzgent.be

Radiotherapie/Oncologie

Dr. Sabine Meersschout	09/332 5973	sabine.meersschout@uzgent.be
------------------------	-------------	------------------------------

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Radiologie en medische beeldvorming

Dr. Robert Gosselin	09/332 3240	robert.gosselin@uzgent.be
---------------------	-------------	---------------------------

Medische Oncologie

Prof. Dr. Simon Van Belle	09/332 4298	simon.vanbelle@ugent.be
---------------------------	-------------	-------------------------

k. samenstelling werkgroep urologische oncologie**Urologie**

Prof. Dr. Willem Oosterlinck (coördinator)	09/332 2284	willem.oosterlinck@ugent.be
Prof. Dr. Anthony Verbaeys	09/332 2270	anthony.verbaeys@ugent.be

Radiotherapie/Oncologie

Prof. Dr. Gert De Meerleer	09/332 3045	gert.demeerleer@uzgent.be
Dr. Valerie Fonteyne	09/332 5972	valerie.fonteyne@uzgent.be

Anatomo-Pathologie

Prof. Dr. Marleen Praet	09/332 3664	marleen.praet@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Medische Oncologie

Prof. Dr. Sylvie Rottey	09/332 2811	sylvie.rottey@ugent.be
-------------------------	-------------	------------------------

Radiologie en medische beeldvorming

Prof. Dr. Geert Villeirs	09/332 3108	geert.villeirs@ugent.be
--------------------------	-------------	-------------------------

DEEL II ***ONDERSTEUNING VAN DE ONCOLOGISCHE PATIENT***

§1. BEHANDELING VAN COMPLICATIES

A. HET PIJNBELEID

Dit korte overzicht is uiteraard slechts een leidraad bij de pijnbestrijding. Pijn is immers een complex fysiek, maar ook psychosociaal gegeven. Aandacht voor het algehele welzijn van de patiënt en voor zijn familie is doorgaans even belangrijk als de medicamenteuze aanpak. Indien de pijnbestrijding onvoldoende succes heeft, is in de eerste plaats herevaluatie van de gebruikte medicatie en technieken aangewezen, waar nodig en zelfs liefst, na advies van de pijnkliniek of het palliatief team. Het idee ‘dat alles geprobeerd is’, is doorgaans eerder een bewijs van het tekortschieten van de hulpverlener dan van het onvoldoende effect van de gebruikte middelen.

Pijn is een frequent en soms zwaar invaliderend probleem bij kankerpatiënten, vooral in de palliatieve of terminale fase. Er zijn twee belangrijke pijntypes, die elk een specifieke behandeling vragen:

- nociceptieve pijn als gevolg van beschadiging of ontsteking van weefsel;
- neuropathische pijn als gevolg van compressie of destructie van zenuwbanen.

De klassieke analgetica spelen vooral een rol in de behandeling van nociceptieve pijn. Neuropathische pijn reageert doorgaans beter op andere medicatie (zie verder). De analgetica worden stapsgewijs gehanteerd aan de hand van een pijnladder, zoals voorgesteld door de wgo. De behandeling van pijn moet op het voorkomen van pijn gericht zijn, en niet op het telkens opnieuw behandelen van pijn. Met het oog op continue pijnstilling bestaat er een algemene voorkeur voor orale toediening volgens een vast ritme. Bij doorbraakpijn wordt dan bijgetreerd. Bij patiënten met gastro-intestinale of hoofd- en halstumoren kan orale toediening evenwel problematisch zijn, zodat zich alternatieve toedieningsvormen opdringen: transdermaal, rectaal, subcutaan of intraveneus.

Peridurale of intrathecale toediening van pijnstilling kan een optie zijn bij moeilijke pijnproblemen. Telkens krijgt de meest effectieve en comfortabelste vorm voor de betrokken patiënt de voorkeur.

A.1 De klassieke wgo-analgetica ladder

Stap 1: Milde pijn, niet-opiaten

Paracetamol en nsaid's hebben een antalgisch en antipyretisch effect. De nevenwerkingen van paracetamol zijn zeer beperkt, zodat het middel tot een maximale dosis van 1 g om de 4 uur (6 g over 24 uur) gebruikt kan worden. De aanvangsdosis bedraagt 500 mg om de 4 tot 6 uur. Paracetamol is ook magistral te verkrijgen, wat duidelijk goedkoper is voor de patiënt. nsaid's voegen we meestal toe bij botpijn. Ze hebben evenwel ook belangrijke nadelen: gastro-intestinale toxiciteit, nefrotoxiciteit, kans op bloedingen (zeker bij trombopene patiënten) en centrale bijwerkingen zoals hoofdpijn en duizeligheid. Het gebruik van selectieve cox II-inhibitoren heeft geen aangetoond voordeel. Daarenboven worden ze slechts bij bepaalde indicaties terugbetaald. Acetylsalicylzuur is niet meer in gebruik.

Stap 2: Matige pijn, zwakke opiaten

Zwakke opiaten worden toegevoegd als er onvoldoende pijncontrole is met de medicatie uit stap 1, terwijl er toch voldoende hoog gedoseerd en volgens het correcte tijdschema was toegediend. Codeine gebruiken we in een dosis van 30 mg om de 4 tot 6 uur.

De maximale dagdosis codeine bedraagt 200 tot 300 mg. Er zijn verschillende commerciële preparaten beschikbaar die 500 mg paracetamol combineren met 30 mg Codeine. Gebruiken we die echter om 6 g paracetamol toe te dienen, dan geven we ook 360 mg codeïne over 24 uur, wat toch al relatief hoog is. Alternatief is langwerkende codeïne, onder de vorm van 60 mg dihydrocodeine, overeenkomend met 120 mg codeine. Dat preparaat moet bovendien slechts twee keer per dag toegediend te worden.

Toch moet men ermee rekening houden dat het effect van codeïne wisselend en onvoorspelbaar kan zijn. Bovendien veroorzaakt codeïne in hogere doses dezelfde bijwerkingen als morfine, maar is doorgaans minder effectief. Het heeft geen zin stap 2 langer aan te houden als het effect onvoldoende is. Stap 2 mag in veel gevallen slechts een overgang naar stap 3 betekenen. Bij gebruik van codeïnepreparaten moeten we zeker constipatieprophylaxis voorzien.

Tramadol wordt frequent gebruikt in stap 2. Het is een zwakwerkend opiaat dat eveneens de heropname van serotonine en noradrenaline remt. Bij het opstarten van tramadol treedt frequent misselijkheid en braken op. De maximale dagdosis bedraagt 400 tot 600 mg per dag. Dat is een equivalent van 60 tot 80 mg morfine. Het bestaat eveneens in een langwerkende vorm. Tramadol zou ook doeltreffend zijn bij neuropathische pijn. Conversie van de dosis van zwakke opiaten naar sterke opiaten in de volgende stap (3) staat weergegeven in tabel 1.

ZWAK OPIAAT	MERKNAAM DAGDOSIS	MAXIMALE MORFINEDOSIS	PERORALE
Codeïne	diverse	200 mg	30 mg
Tramadol	Dolzam® Contramal® Tradonal® Tramadol®	4 x 20 dr (400 mg) 4 x 40 dr (400 mg) 4 x 40 dr (400 mg) 4 x 40 dr (400 mg)	80 mg

Tabel 1: Conversietabel voor overschakelen van zwakke opiaten naar sterke opiaten

Transdermaal buprenorfine is omstreden. Het zou effectiever zijn bij neuropathische pijn en minder misselijkheid en constipatie veroorzaken. Dat is echter onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

De andere zwakke opiaten zoals tilidine-naloxone, dextropropoxyfeen en pentazocine hebben geen plaats in de bestrijding van kankerpijn.

Stap 3. Ernstige pijn, sterke opiaten

Onder het behoud van de medicatie uit stap 1 start de toediening van 5 tot 15 mg morfineoplossing om de 4 uur, rekening houdend met de equianalgetische dosis van de vroeger toegediende zwakke opiaten. Om de nachtrust te verbeteren kan de avonddosis verdubbeld worden. Meestal gebruiken we een concentratie van 2 mg/ml morfine in oranjebloesemsiroop. Het is van groot belang correct te noteren welke concentratie voorgeschreven werd. Het voorschrijft voor de patiënt gebeurt namelijk het beste in ml, niet in soeplepels of koffielepels, om een goed zicht op de ingenomen dosis te behouden. Bij onvoldoende effect verhoogt de dagdosis met 25 tot 50 %. Bereikte de patiënt voldoende pijnstilling, dan verdeelen we de dagdosis over twee giften met een langwerkend morfinepreparaat. Om de trage afgifte te compenseren wordt bij de eerste gift van de omschakeling 1/6 van de dagdosis bijgegeven in morfinesiroop. Doorbraakpijnen behandelen we eveneens met 1/6 van de dagdosis morfine. Indien nodig verhoogt de dagdosis langwerkende morfine. Langwerkende morfinepreparaten kunnen ook in suppo's verwerkt worden om rectale toediening mogelijk te maken. Bij de overschakeling van peroraal naar suppo dient er geen dosisaanpassing te gebeuren. Bij subcutane toediening moeten we de orale dosis halveren. Subcutane toediening kan gebeuren d.m.v. een continu pompsysteem, waarbij ook bolusinjectie mogelijk is om doorbraakpijnen te behandelen. Voor intraveneuze toediening wordt de orale dosis tot 1/3 teruggebracht. Intraveneuze toediening komt vrijwel alleen in het ziekenhuismilieu voor. Transdermale toediening van fentanyl d.m.v. pleisters vormt een goed alternatief voor patiënten bij wie orale toediening onmogelijk

(obstructie) of onbetrouwbaar (veelvuldig braken) geworden is, en bij wie het pijniveau gestabiliseerd is. 25 µg komt echter overeen met een dagdosis morfine po van 80 mg. De eerste 24 uur moeten we overbruggen met orale (of subcutane) toediening van morfine. De pleister blijft in principe 72 uur ter plaatse, al kan vroeger wisselen noodzakelijk zijn bij cachectische patiënten of bij koortstoestanden. Con stipatie en slaperigheid zouden minder frequent op - treden dan bij morfine, maar nausea, braken, diarree en slaapstoornissen zijn even frequent als bij morfine. Doorbraakpijn behandelen we met bolusdoses morfine (oraal of subcutaan). Belangrijk is de dosis van de bolus aan te passen aan de gebruikte dosis fentanyl (zie tabel 2).

Het is niet aan te raden die pleisters onmiddellijk te gebruiken in stap 3, omdat ze door hun lange halfwaardetijd dosisaanpassing in het begin bemoeilijken. Bovendien kan tot 80 % van de initiele dosis nog aanwezig zijn in gebruikte pleisters. Zorgvuldigheid is dus geboden bij de verwerking ervan.

DOSIS FENTANYL					
		25 µg	50 µg	75 µg	100 µg
Orale morphine	mg/dag supplement in mg/dosis	60-100 10-15	100-120 20-30	120-180 30-45	180-240 40-60
Subcutane morphine	mg/dag supplement in mg/dosis	<65 5-8	65-110 10-15	111-155 15-25	156-200 20-30

Tabel 2: Conversietabel van fentanyl naar morfin.

Hydromorfone en oxycodone zijn in België ook gecommercialiseerd. Hydromorfone is beschikbaar in een slow-releaseform van 4, 8, 16 en 24 mg, en een immediate releaseform van 1,3 en 2,6 mg. Het is ongeveer 6 tot 8 x sterker dan perorale morfine. Bij werkingen zijn identiek aan morfine. Het is geen eerstkeuze product. Het verdient overweging, indien de patiënt teveel bijwerkingen vertoont bij het gebruik van morfine of fentanyl pleisters, bij nood aan hoge doses en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Oxycodone is een opiaat dat beschikbaar is in een slow-releaseform in een dosis van 5, 10, 20, 40 en 80 mg. 10 mg oxycodone is equivalent aan 20 mg morfine. De bijwerkingen zijn identiek aan die van morfine. De terugbetaling is slechts mogelijk nadat een voorafgaande behandeling met een sterk opiaat ondoeltreffend was of te veel bijwerkingen had. Diamorfine kan een alternatief zijn bij het subcutaan toedienen van morfine. Het is parenteraal toegediend 2 x sterker dan morfine en kan in een sterk geconcentreerde vorm afgeleverd worden tot 50 mg/ml doses. De bijwerkingen zijn gelijk

aan die van morfine. Diamorfine heeft voornamelijk een indicatie bij nood aan hoge dosissen opiaten. Het is magistraal te verkrijgen via de ziekenhuisapotheek. De belangrijkste nevenwerkingen van de opiaten zijn constipatie, nausea, braken en verwardheid. Constipatie treedt nagenoeg altijd op, zodat toediening van laxativa en dieetaanpassing meestal noodzakelijk zijn. Nausea en braken komen voor bij 30 % van de patiënten. Metoclopramide (30 a 40 mg per dag) of haloperidol (3 x 0.5 a 2 mg per dag) volstaan meestal, en zijn doorgaans maar gedurende enkele dagen nodig. Verwardheid is doorgaans ook slechts tijdelijk en is het gevolg van een te hoge aanvangsdosering, wat we kunnen behandelen met haloperidol. Bij aanhoudende bijwerkingen of blijvende pijn is het vragen van gespecialiseerd advies noodzakelijk (palliatief team of pijnkliniek).

A.2 Andere producten met analgetisch effect

A.2a Corticoïden

Door hun anti-oedemateus en anti-inflammatoir effect kunnen ze druk door de tumor verlichten. Daarnaast verhogen ze de eetlust en hebben ze een euporiserend effect. De dag dosis ligt tussen 8 en 64 mg methylprednisolone. Gastro-intestinale neveneffecten, spieratrofie en schimmelinfecties kunnen hun gebruik bemoeilijken.

A.2b Antidepressiva, anticonvulsiva en spierrelaxantia

Deze zijn vooral nuttig bij neuropathische pijn. Voorbeelden zijn amitryptiline (3 x 25 a 50 mg per dag), natriumvalproaat (3 x 150 a 300 mg per dag) en carbamazepine (2 x 200 a 400 mg per dag). In tegenstelling tot het antidepressieve effect, treedt het analgetische effect reeds na enkele dagen op. Indien dat niet het geval is, heeft het geen zin de medicatie voort te zetten. Het analgetische effect van de anticonvulsiva kan ook optreden bij niet-therapeutische serumconcentraties. Het is dus niet nodig de dosis op te drijven om een therapeutische serumconcentratie te bereiken als het analgetische effect reeds gehaald is. Zoals bij alle anticonvulsiva dient het afbouwen ertoe om epileptische insulten door abstinente te vermijden. Gabapentine en pregabalin hebben bij neuropathische kankerpijn een goed effect. Ze zijn evenwel tweede keuze door de hoge kostprijs. Zenuwprickeling of spierinvasie kan leiden tot zeer hinderlijke spierspasmen. Diazepam in een dosis van bijvoorbeeld 4 x 5 mg per dag kan de spasmen verlichten.

A.2c Andere analgetische technieken

Andere technieken kunnen dienen om de nood aan analgetica te verminderen, of om het onvoldoende effect van analgetica in hoge dosis te compenseren. Neuro-destructieve technieken, zoals coeliacusblock, hebben een plaats bij nociceptieve pijn veroorzaakt door bijvoorbeeld een lokaal uitgebreid pancreascarcinoom. Bij neuropathische pijn kunnen neurostimulatietechnieken helpen, zoals transcutane zenuwstimulatie. Bij botmetastasen werken bisfosfonaten goed, niet alleen ter preventie van fracturen, maar ook omwille van hun antalgische effect. Ten slotte, en zeker niet op de laatste plaats, heeft radiotherapie ook een belangrijke plaats in de pijnstilling. Radiotherapie kan pijn door botontlasting (op metastatische basis of door rechtstreekse ingroei van een tumor in het bot) op efficiënte en doorgaans weinig belastende wijze bestrijden.

B. HET BELEID BIJ EXTRAVASATIE

Een van de risico's van intraveneuze toediening van medicatie, van infuus-vloeistoffen, totale parenterale voeding en diagnostica, is lekkage van de stof naar de omringende weefsels; wat 'extravasatie' heet. Bij het constateren van extravasatie van een stof die misschien weefselschade kan aanrichten, dient de infuustherapie onmiddellijk gestaakt te worden en het toxische agens indien mogelijk geaspireerd. In alle gevallen moeten de behandelende arts en de plastisch chirurg van dienst op de hoogte zijn. Indien onbekend is of het agens bij extravasatie weefselschade kan veroorzaken, kan de plastisch chirurg contact opnemen met de dienstdoende apotheker. Bij agentia die relatief onschadelijk zijn, kiest de arts meestal voor een afwachtend beleid: gedurende een observatie van 24 uur vinden er controles plaats op circulatie, pijn, optreden van huidveranderingen. Als er toch tekenen van mogelijke weefselschade optreden, moeten de behandelende arts en de plastisch chirurg van dienst opnieuw gecontacteerd worden. Bij agentia waarvan bekend is dat er bij extravasatie weefselschade optreedt, is een snelle en agressieve behandeling (binnen 24 uur) noodzakelijk. De plastisch chirurg zal in het OK het aangetaste gebied infiltreren met NaCL 0.9 %, en daarna een liposuctie uitvoeren.

CONTACTEER IN ALLE GEVALLEN VAN EXTRAVASATIE MET MOGELIJK SCHADELIJKE STOFFEN DE PLASTISCH CHIRURG VAN DIENST. EEN ADEQUATE EN SNELLE BEHANDELING KAN ONNODIGE COMPLICATIES BESPAREN EN SOMS ZELFS STERFTE VERMIJDEN.

C. HET ANTI-EMETICABELEID

Patiënten die met chemotherapie starten, hebben een grote angst voor nausea (misselijkheid) en braken. Een correct en efficiënt anti-emeticabeleid is er op gericht zoveel mogelijk de tolerantie van chemotherapie te verbeteren.

De huidige richtlijnen zijn gebaseerd op de in maart 2008 vastgelegde aanbevelingen door verschillende wetenschappelijke organisaties (MASCC, ASCO, ONS, NCCN, CCO, ESMO, EONS, SASMO en COSA) op de Perugia International Cancer Conference VII.

C.1 Indeling van de chemotherapeutische agentia in risicotlassen

hoog emetogenen (HEC)	kans op nausea en braken > 90 %
gematigd (MEC)	kans op nausea en braken 30- 90 %
laag	kans op nausea en braken 10-30 %
minimaal	kans op nausea en braken < 10 %

C.2 Behoren tot de hoog emetogene klasse

Cisplatin
Mechlorethamine
Streptozocin
Cyclofosfamide >1500 mg/m ²
Carmustine
Dacarbazine, Procarbazine (p o)

C.3 Behoren tot de matig emetogene klasse

IV producten

Oxaliplatin
Cytarabine > 1 gm/m ²
Carboplatin/fosfamide
Cyclofosfamide < 1500 mg/m ²
Doxorubicin
Daunorubicin
Epirubicin
Idarubicin
Irinotecan

Orale producten

Temozolamide
Etoposide
Imatinib

**De combinatie anthracyclines
- cyclofosfamide kan best als
HEC beschouwd worden.**

C.4 Behoren tot de laag emetogene klasse

Paclitaxel	Pemetrexed	Gemcitabine
Docetaxel	Methotrexaat	Cytarabine <100 mg/m ²
Mitoxantrone	Liposomiaal Doxorubicin	Bortezomib
Topotecan	Mitomycin	Cetuximab
Etoposide	5-Fluorouracil, Capecitabine (p o)	Trastuzumab

C.5 Behoren tot de minimaal emetogene klasse

Bleomycin	Vinblastine
Busulfan	Vincristine
2-Chlorodeoxyadenosine	Vinorelbine
Fludarabine	Bevacizumab
Chlorambucil (p o)	Hydroxyurea (p o)
Melfalan (p o)	Gefitinib (p o), Erlotinib (p o)

C.6 Bruikbare anti-emetica

- a. steroiden: meest gebruikt is dexamethasone
- b. 5 HT-3 antagonisten of setronen
- c. NK 1 receptor antagonisten

Andere moeten als additiva of rescue beschouwd worden
(bijv. alizapride of metoclopramide, benzodiazepines).

C.7 Richtlijnen voor HEC

De triple therapie bestaande uit de combinatie NK1 receptor antagonist, 5-HT3 antagonist en dexamethasone wordt als standaard beschouwd.

Schema (bijv):

Product	Dag 1	Dag 2	Dag 3
Aprepitant	125 mg po	80 mg po	80 mg po
Ondansetron	8 mg iv		
Dexamethasone	12 mg iv	8 mg po	8 mg po

Rescue: Ondansetron po: 16 mg of zetpil 16 mg

Alizapride: 50 mg tot 8 keer per dag

Bij multiple dag behandelingen wordt best op elke dag een setron en steroid bijgegeven.

C.8 Richtlijnen voor MEC

De basistherapie (behalve voor combinatie anthracycline en cyclofosfamide) is de combinatie setron plus dexamethasone:

Ondansetron : 8 mg IV of 16 mg po, D1 eventueel op dag 2 en dag 3.
Dexamethasone: 8 mg op dag 1 tot en met dag 3.

C.9 Richtlijnen voor laag emetogene chemotherapie

Een setron of een steroid kan in monotherapie gegeven worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met de courante terugbetalingsvoorwaarden van de setronen.

D. HET BELEID BIJ THERAPIEËNDE MUCOSITIS

Mucosale aantasting van de gastro-intestinale tractus is een vrij frequent probleem bij patiënten onder chemotherapie. Het is belangrijk dat patiënten, die een behandeling ondergaan met een product dat aanleiding kan geven tot mucositis en mucositisgerelateerde klachten, op de hoogte zijn en ook weet hebben van de te nemen maatregelen ter preventie en behandeling.

D.1 orale aftosis

De cellen van de orale mucosa hebben een hoge proliferatie. Hierdoor zijn ze zeer gevoelig voor het beschadigende effect van sommige chemotherapeutica. De stomatitis kunnen we al naar gelang van de ernst indelen volgens tabel 4.

graad	beschrijving
1	erytheem, ongemak, branderig gevoel, droogheid
2	geisoleerde, beperkte ulceraties, branderig gevoel, pijn, sliklast, overgevoeligheid voor hete, koude en gekruide spijzen
3	uitgebreide ulceraties met pijn
4	bloederige ulceraties met pijn

Tabel 4: Graden van stomatitis

De onderstaande maatregelen dienen ook navenant de ernst aangepast te worden.

1. Goede mondhygiëne is uiterst belangrijk

- het gebit voor het starten van de chemotherapie saneren.
- na elke maaltijd de tanden met een zachte tandenborstel poetsen.
- het flossen aanmoedigen.
- de tandprothese moet goed passen en mag niet hinderen.
- irriterende voedingsstoffen vermijden.
- de mondholte vochtig houden en zorgen voor voldoende speekselsecretie.
- de lippen soepel houden met cacaoboter.

2. Mondspoelingen

De mondspoelingen zijn nodig wanneer de mondhygiëne onvoldoende blijkt om de stomatitis onder controle te brengen. Verschillende commerciële preparaten zijn beschikbaar. Elk preparaat heeft zijn eigen kenmerken, maar geen enkel middel is superieur gebleken.

- KamillosanR: 2 tot 3 ml in een glas lauw water, 3 tot 4-maal per dag;
- Chlorhexidine: spoelen met 10 ml gedurende 1 minuut;
- NaCl isotoon: 1 koffielepel in 3/4de glas water;

- NilstatR-oplossing (magistraal):
Prednisolonum micronisatum 200 mg
Lidocaini hydrochloridum 400 mg
Propylenglycolum 10 g
Hydroxypropylmethylcellulosum 2 g
Spec. nilstat 1 fl. (30 ml)
Aroma vanillae 1 ml
Aroma amygdalae 1 ml
Spec. natrena liq. 5 ml
Aqua – RO ad 500 ml
DT/1 fl. van 500 ml.

3. Aanpassing van de voeding

Bij ernstiger stomatitis schakelen we over op vloeibare voeding. Belangrijk is het hete, zure en gekruide spijzen te vermijden. Mogelijke voedingsproducten zijn:

- drank: warme thee met suiker, botermelk, milkshakes, appelsap, bruin tafelbier, soep
- rijst, zachte groenten
- fruit: bananen, peren, avocado
- desserts: ijs, pudding, cake, yoghurt

4. Anaesthetica en analgetica

Bij uitgesproken stomatitis is het belangrijk een lokaal anaestheticum te associëren, en dat juist voor de maaltijd te gebruiken. Bijkomend analgeticagebruik hangt af van geval tot geval.

5. Behandeling van surinfectie met schimmel

Bij klinisch vermoeden van orale candidose is spoelen met nystatine aangewezen. Viermaal per dag houdt de patiënt 4 tot 6 ml van het product zo lang mogelijk in de mondholte en slikt het vervolgens door. Indien dat onvoldoende resultaat geeft, kunnen perorale of intraveneuze antischimmelproducten uitkomst bieden.

D.2 diarree

Angst, verandering in dieet, infectie, bestraling, obstructie kunnen diarree veroorzaken bij patiënten met een digestieve tumor. De hoofdoorzaak is echter chemothterapie. Irinotecan, 5-fluorouracil, raltitrexed geven frequent aanleiding tot diarree. Ook hier is het belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van het fenomeen, en weet welke maatregelen hij moet nemen om niet naar een toestand van deshydratatie, zwakte of vermagering te evolueren. De onderstaande maatregelen dienen naargelang de ernst aangepast te worden.

1. Voldoende vochtinname

Dranken zoals cola, appelsap, thee, bouillon, limonade en isotone sportdranken verdraagt de patiënt meestal goed.

2. Restenarme voeding

In de acute fase is het overschakelen naar restenarme voeding aangewezen. Dat zorgt voor minder irritatie van de darmmucosa.

3. Medicamenteuze interventie

Bij de eerste dunne ontlasting starten we met loperamide (2 tot 4 mg po). Dat herhaalt zich bij elke dunne ontlasting, doch met een maximum van 2 mg/2 uur. Indien de patiënt simultaan koorts ontwikkelt (boven 38,5°C), wordt gestart met een quinolone. Indien na 48 uur geen verbetering in de toestand is opgetreden, is hospitalisatie nodig. Indien bovenstaande maatregelen onvoldoende effect genereren, terwijl een infectieuze oorzaak uitgesloten werd, kan gestart worden met sandostatine. Bij het begin is een dosis van 3 x 100 µg/dag sc meestal genoeg. Levert dat niet de gewenste controle op, neemt de dosis toe tot 3 x 500 µg/dag sc. Hospitalisatie voor intraveneuze vochttoediening.

§2. PSYCHOSOCIALE ONDERSTEUNING

De psychosociale aspecten van kanker

'Kanker als ruimte-innemend proces' (Remie, 2000)

Kanker kan gezien worden als een aanslag op het bestaan en de bio-psycho-sociale integriteit van het individu. De ziekte kanker verschijnt plots in het leven van de mens.

Het verlangen dat iemand drijft en de perspectieven die men heeft, worden verdreven naar de achtergrond en worden overschaduwd door een levensbedreigende ziekte. De ziekte kanker treedt als het ware op als agressor en keldert de ingebouwde afweer tegenover de dood; het raakt het individu in haar subjectieve integriteit (cf. het gevoel 'dat ben ik'). Naast de confrontatie met de dood, wordt iemands subjectieve integriteit ook geschonden doordat men zijn of haar sociale rollen (cf. partner, opvoeder, kostwinner,...) tijdelijk of blijvend niet meer kan opnemen.

De ziekte kanker heeft dus niet alleen lichamelijk zeer ingrijpende gevolgen, maar heeft tevens haar effecten op psychosociaal vlak. Kanker raakt het individu in haar totaliteit.

Onze multidisciplinaire zorg is dus, naast de lichamelijke, ook gericht op een psychosociale zorg. In wat volgt lichten we toe wat de verschillende leden van het psychosociaal team (de psycholoog, de sociaal werker, het palliatief supportteam, de oncologisch verpleegkundige en de pastoraal medewerker) doorheen het ziekteproces voor een patiënt en zijn/haar naasten kunnen betekenen.

A. DE PSYCHOLOOG

Op het moment van diagnose reageert de patiënt vaak met een paniekerigheid, men wordt overrompeld door de ziekte. Bovendien wordt meestal snel gestart met een of andere vorm van behandeling. Vaak kan men op dat moment nog niet vatten wat hem/haar overkomt. Het individu verkeert in crisis, men heeft het gevoel geen controle te hebben over de ziekte en overgeleverd te zijn aan de ziekte en het behandelend team. Het individu geraakt tijdens de fase van behandeling vaak gepreoccupeerd door de aan- of afwezigheid van de kanker. Het besef van het verlies van lichamelijke en psychische integriteit dat men lijdt, komt pas later.

Niet alleen het individu met kanker maar ook zijn of haar belangrijke anderen uit de omgeving, worden getroffen en verkeren in crisis. Men wordt genoodzaakt om als naaste en individu met kanker, zich ten opzichte van elkaar te verhouden met een aanwezige onderliggende angst en onzekerheid. Dit stelt relaties bloot aan heel wat emotionele spanning. Sommigen zijn daar naar elkaar toe erg open in en anderen gaan een emotionele confrontatie uit de weg.

In deze fase van diagnose en start van behandeling zal de psycholoog instaan voor crisisopvang. Na deze eerste opvang zal in vervolgresprekken een screening plaatsvinden van hoe dat een individu met zijn/haar particuliere levensgeschiedenis omgaat met de indringende ziekte als kanker. Er wordt tevens gekeken naar de reacties vanuit andere belangrijke figuren aanwezig in de omgeving van de patiënt. Copingstrategieën of de manieren om met de ziekte kanker om te gaan bij dat individu, worden samen besproken en versterkende technieken hiertoe worden aangereikt. We kijken naar competenties van mensen, naar de hulpbronnen die zij ter beschikking hebben en waar er mogelijk problemen kunnen ontstaan. We trachten door middel van gesprekstherapie en psycho-educatie te anticiperen op mogelijke problemen.

Niet alleen de psycholoog, maar het ganse behandelende team zal gevoelig zijn voor bepaalde risicofactoren op een gecompliceerde verwerking of omgaan met de ziekte, zoals daar zijn: depressie in de voorgeschiedenis, middelengebruik, alleenstaanden, gezinnen met jonge kinderen, een zeer slechte prognose waarbij men nauwelijks de tijd zal hebben in een fase van verwerking te komen enz. Ieder lid van het team heeft dus een signaalfunctie in het rapporteren van aanwezige of potentiële psychosociale moeilijkheden.

Een echt verwerkingsproces komt op gang wanneer mensen gaan praten over hun emoties. Door een ‘emotioneel praten’ zal het individu zicht krijgen op cognitieve schemata die hij/zij hanteert om betekenis te geven aan hetgeen er hem/haar overkomt. Wanneer deze schemata aan de oppervlakte komen, worden deze toegankelijk om een adaptatie te ondergaan die nodig is om te gaan met de huidige situatie, de ziekte van kanker. Ook hier zal de psycholoog het verwerkingsproces stimuleren en een praten op gang brengen.

Wanneer mensen ‘genezen’ van kanker, ligt er een grote taak op hen te wachten: de weg naar re-integratie. Men dient het dagelijks leven her op te nemen. Deze fase is vaak erg confronterend omdat men dan pas vaak echt merkt wel verlies men geleden heeft. Existentiële problemen steken hier soms de kop op.

De psycholoog zal trachten mensen te begeleiden in dit aanpassingsproces.

Wanneer men niet genezen verklaard wordt en/of de ziekte progressief is, treden de machteloosheid, angst en wanhoop vaak weer de kop op. Men zal na verloop van tijd gaan rouwen en ook in die fase van het ziekteproces ondersteunt de psycholoog de patiënt en zijn/haar naasten. De psycholoog fungeert als neutraal persoon die een proces van afscheid en rouw mee opneemt. Ook het verzorgend team wordt door de psycholoog vanuit een metapositie gecoacht. Ondersteuning en begeleiding door de psycholoog gebeurt door een adequate bejegening en informatieverlening, een begeleidingsproces doorheen de copingstrategieën die de patiënt en naasten kunnen hanteren, of een gespecialiseerde onco-psychologische therapie.

B. DE SOCIAAL WERKER

Mensen met kanker worden meestal geconfronteerd met ziekenhuisopnames, frequente poliklinische consultaties, waarbij de onderzoeken en behandelingsmethoden diep ingrijpen op hun algemeen welzijn. Meestal komt de patiënt in een geavanceerde, hoogtechnologische wereld terecht waarin weinig tijd is voor zijn angsten en andere gevoelens.

De behandeling vraagt veel inspanningen en een geheel nieuwe instelling ten opzichte van zichzelf en zijn omgeving. De therapie vergt meestal het uiterste van zijn verwerkingsmogelijkheden. Er ontstaat een verwarring omtrent het eigen functioneren. Desondanks wensen de meeste patiënten verder te functioneren in de maatschappij; het gezin het werk en andere socio-culturele contacten. Dit kan een ambivalentie teweegbrengen waar ze het erg moeilijk mee kunnen hebben.

Bij de patiënt zullen een groot aantal gevoelens in min of meerdere mate sterk op de voorgrond treden. Gevoelens zoals onzekerheid, onmacht, hulpeloosheid, verwarring, verdriet, hoop, eenzaamheid, agressie... ontstaan zowel bij de patiënt als bij zijn omgeving.

De mogelijkheid, om als gezinslid, familie of vriend, deze gevoelens te verwerken zal afhankelijk zijn van de relatie die men vooraf met de patiënt had. Ieder zal op een zeer individuele wijze met de patiënt mee leven; "Als een lid van het gezin ziek is, is de ganse familie ziek".

De sociaal werker zal tijdens het ganse behandelingstraject, waar nodig, mee instaan voor de ondersteuning van patiënt en zijn familie.

De diagnose van een levensbedreigende en of langdurige ziekte wordt beleefd als een aanslag op de integriteit van de familie. Vaak gaan we er, zonder meer van uit, dat het gezin de ideale steun en houvast kan bieden aan de zieke. In werkelijkheid gaat het hier meestal om een gezin in crisis, dat zelf opvang nodig heeft.

De stabiliteit van het gezin komt onder druk te staan. Dit kan heel wat familiale

problemen, zoals gemiste kansen, vastgelopen posities, onuitgesproken conflicten,... aan de oppervlakte brengen.

Men kan echter ook de crisis aanwenden om de relatie in een positieve zin om te buigen. Hoe groter de draagkracht van het gezin, hoe beter men de contacten met de buitenwereld weet te onderhouden, des te beter men een omgeving creëert die de genezing van de patiënt bevordert.

De ziekenhuisopname, de langdurige behandeling en de beperkingen die de ziekte met zich meebrengt, zorgen er voor dat heel wat facetten van het normale maatschappelijk functioneren van de patiënt in het gedrang komen.

Bepaalde verwachtingen, plannen en idealen krijgen een ander perspectief.

Patiënten hebben het bijvoorbeeld moeilijk om een bepaalde studie verder te zetten. Anderen, ondervinden bijvoorbeeld problemen om aan het werk te geraken of opnieuw de normale beroepsactiviteit verder te zetten. Mensen kunnen soms tijdelijk, of definitief, hun werksituatie niet meer aan; soms kent men periodes van minder rendement of productiviteit. Door herhaalde afwezigheden komt een regelmatige loopbaan in het gedrang; men riskeert niet in aanmerking te komen voor promoties of een benoeming die binnen het normale bereik van de persoon liggen. Indien de patiënt zijn beroepsactiviteit moet stopzetten of geen aangepast werk kan vinden zal hij terugvallen op een vervangingsinkomen waardoor hij doorgaans op een lager inkomen terugvalt. Het zal dan vaak zeer moeilijk zijn om de gewone levensstandaard aan te houden. Het risico op problemen met lopende financiële verplichtingen (afbetalingen, spaarformules..) is niet denkbeeldig.

Dit financieel aspect kan verlicht worden door het aanvragen van gepaste sociale voorzieningen.

Het landschap van sociale voorzieningen in België is zeer ruim. Daardoor is de wet- en regelgeving rond deze voorzieningen ingewikkeld. De fondsen voor de verschillende sociale voorzieningen worden verdeeld door diverse instanties. Veel mensen, hebben het vaak niet makkelijk om inzicht te krijgen in het sociale landschap.

De sociaal werker zal mee instaan om mensen hier wegwijs in te brengen.

Het aanvragen van de gepaste sociale voorzieningen kan die financiële zorg verlichten. Het landschap van sociale voorzieningen in België is weliswaar zeer ruim, maar daardoor is de wet- en regelgeving rond die voorzieningen ingewikkeld. Diverse instanties verdelen de fondsen voor de verschillende sociale voorzieningen. Bijgevolg hebben veel mensen het vaak niet gemakkelijk om inzicht te krijgen in het sociale landschap.

De sociaal werker maakt de getroffen families hier wegwijs.

C. HET PALLIATIEVE SUPPORTTEAM

Het palliatief supportteam is een pluridisciplinair team dat ter beschikking staat van de verschillende diensten in het ziekenhuis. Waar verpleegkundigen en artsen doorgaans bezig zijn met curatief beleid, diagnostiek en medische behandelingen, wil palliatieve zorg de levenskwaliteit en het comfort van de ongeneeslijk zieken verbeteren.

Met zijn palliatieve benadering wil het supportteam zich echter niet beperken tot de laatste levensdagen. Zodra blijkt dat er geen kans op genezing meer is, kan het supportteam ingeschakeld worden. Samen met het behandelende team zoeken we naar mogelijkheden voor een goede aangepaste totaalzorg. Het team steunt hierbij op enkele basispeilers:

- Omgaan in waarheid.
- Respect voor het leven.
- Sterven wordt beschouwd als een natuurlijk en normaal proces en een deel van het leven. Sterven ‘mag’.
- Palliatieve zorg wil de dood niet uitstellen, noch versnellen.
- Het welzijn van de individuele palliatieve patiënt staat centraal in al zijn facetten.
- De patiënt en zijn familie worden zoveel mogelijk betrokken in de zorgverlening en ondersteund in hun keuzes, dat met respect voor hun autonomie en eigenheid.

Het team helpt patiënt, familie en naasten bij het verwerken van een slechte prognose en het naderende levens einde. Elk teamlid tracht door haar of zijn extra verworven kennis van palliatieve zorgverlening de patiënt en zijn omgeving te informeren en te adviseren. Ook bemiddeling en belangenbehartiging behoort daartoe. Door psychoemotionele, sociale en spirituele ondersteuning wil het team de levenskwaliteit van ongeneeslijke patiënten verbeteren.

In de praktijk neemt het team de verzorging van een patiënt niet over. Aan artsen en verpleegkundigen geeft het team advies over pijn- en symptoomcontrole. Samen met de sociale dienst verzekert het de verdere palliatieve opvolging buiten het ziekenhuis.

Bij ethische en emotionele vragen van het behandelende team kan eveneens een beroep gedaan worden op het team om samen problemen rond het levens einde te verhelderen.

Het team streeft naar een open communicatie met wederzijds respect voor patiënt, familie en hulpverlener. Dat is het uitgangspunt van een goede samenwerking tussen het palliatief supportteam en het behandelende team. Bij palliatieve opvolging wordt de behandelende arts steeds op de hoogte gebracht.

D. PONT (PSYCHOSOCIAAL ONCOLOGISCH TEAM)

Het PONt is een multidisciplinaire werkgroep die zich richt op de organisatie van de psychosociale zorg binnen de oncologie/hematologie in het UZ Gent.

Het PONt streeft volgende doelstellingen na:

- streven naar een gemeenschappelijke en gedragen visie betreffende de patiëntenvoorlichting en psychosociale zorg voor een kankerpatiënt in het UZ Gent.
- het ontwikkelen en implementeren van een multidisciplinair zorgpad ‘voorlichting en psychosociale zorg binnen de oncologie’ in het UZ Gent.
- de psychosociale oncologie een plaats geven binnen het zorgprogramma oncologie UZ Gent.
- de organisatie van de patiëntenvoorlichting en psychosociale zorg voor de kankerpatiënt en zijn naasten in het UZ Gent optimaliseren.
- werken aan een best practice binnen de psychosociale oncologie.
- psychosociaal onderzoek uitvoeren.

In het PONt zijn volgende hulpverleners actief:

E. Decoene – verpleegkundig specialist oncologie,

W. Schrauwen – psycholoog,

I. Jacobs – psychologe medische oncologie,

A. Van Hauwaert – sociale dienst,

B. Van De Winckel – hoofverpleegkundige Hematologie,

Prof. Dr. R. Van den Broecke – coördinator borstkliniek,

Dr. D. Van Den Abbeele – psychiater.

Contactpersoon: elsie.decoene@uzgent.be

E. MORELE, GODSDIENSTIGE OF FILOSOFISCHE BIJSTAND

Mensen zijn eindige wezens. We worden geboren en zullen ooit eens sterven. Het is de enige zekerheid in het leven. En toch leven de meeste mensen in onze samenleving alsof ze nooit zullen getroffen worden door tegenslag, ziekte en dood. Wanneer een mens te horen krijgt dat kanker is aangetroffen in zijn of haar lichaam dan is dit geen louter somatische aangelegenheid. Het tast de mens aan in zijn hele zijn. Opeens wellen zingevingsvragen in alle hevigheid op. Waarom moet mij dit overkomen? Ik heb toch altijd goed/gezond geleefd? Wat is de zin van mijn leven? Is dit nu het einde? Ik heb nog zoveel te doen! Wie gaat er voor mijn partner en mijn kinderen zorgen? Waarom straft God mij? Waar is die goede God nu? Is er nog iets na de dood? Vanuit verschillende invalshoeken kunnen zorgverleners deze zingevingsvragen benaderen.

In een pluralistische samenleving als de onze zullen mensen met deze zingevingsvragen op verschillende manieren omgaan. Tijdens de opvoeding en de verdere uitbouw van het leven zijn mensen in mindere of meerdere mate vertrouwd met een bepaalde zienswijze op het leven. Vanuit deze levensovertuiging benaderen zij de werkelijkheid. Het is ook de bril waarmee zij naar hun eigen situatie en ziekte kijken. Doordat men ziek geworden is, zal het belang van deze levensovertuiging vaak toenemen. Het helpt de patiënt immers om alles wat met hem of haar gebeurt een plaats te geven. Dit is nodig want kanker gooit onze anders zo gestroomlijnde wereld compleet door elkaar.

Door de verschillende geïnstitutionaliseerde godsdiensten en levensovertuigingen zoals het christendom (met zijn verschillende denominaties zoals het rooms-katholicisme, de orthodoxie, het anglicanisme en het protestantisme), de islam en de georganiseerde vrijzinnigheid worden er voor de begeleiding van patiënten mensen vrijgesteld die ofwel in het ziekenhuis werkzaam zijn ofwel door het ziekenhuis opgeroepen kunnen worden indien de patiënt met hen in contact wil treden. Deze vertegenwoordiger zal vanuit zijn levensovertuiging de patiënt bijstaan en proberen de bronnen van kracht in diens leven aan te boren en te stimuleren teneinde tijdens het ziekteproces en de behandeling van de ziekte de patiënt te sterken en te helpen klaarheid te scheppen in alles wat met hem of haar gebeurt.

De Belgische wetgever geeft elke patiënt in het ziekenhuis het recht om beroep te doen op morele, godsdienstige of filosofische bijstand. Meestal zullen mensen een beroep doen op een zorgverlener van hun eigen levensbeschouwing.

De uitbouw van de morele dienstverlening in ziekenhuizen begon vorm te krijgen

toen minister De Saegher in zijn omzendbrief van 5 april 1973 een aantal concrete richtlijnen terzake uitwerkte. Dit betekent onder meer dat de ziekenhuizen verplicht zijn om systematisch aan binnengkomende patiënten een informatienota te overhandigen over hun recht op morele, godsdienstige of filosofische bijstand. Deze informatienota (en bijbehorende briefomslag voor verzending) is te vinden in de informatiebrochure die bij de inschrijving aan de patiënt of diens familie wordt overhandigd. Wie dat wenst, kan naargelang zijn godsdienst, het bezoek vragen van een aalmoezenier/pastoraal werk(st)er, dominee, rabbijn of imam (of een andere vertegenwoordiger van de islamitische eredienst). Voor de niet-godsdienstige patiënten bestaat er de mogelijkheid om beroep te doen op een moreel consulent (vroeger: lekenraadgever).

Wie in contact wil treden met een vertegenwoordiger van zijn/haar levensovertuiging dient bijgevolg het formulier in de informatiebrochure in te vullen en door de verpleging te laten opstellen naar de bevoegde instantie binnen het ziekenhuis. Gezien de evolutie van de gezondheidszorg (steeds complexere behandelingen en de tendens om patiënten zo snel mogelijk terug naar huis te laten gaan waardoor de gemiddelde opnameduur sterk teruggedrongen werd) is het goed dat de patiënt ook weet dat hij/zij via de telefooncentrale van het ziekenhuis op een snellere manier in contact kan komen met iemand van zijn/haar levensovertuiging. Men kan ook via de arts of de verpleegkundige laten vragen om zo snel mogelijk iemand van zijn/haar overtuiging op de hoogte te brengen dat een gesprek gewenst wordt. De zorgverlener heeft de plicht aan deze vraag zo snel mogelijk gevolg te geven. Meestal heeft een ziekenhuis ook een lijst van de vertegenwoordigers in de informatiebrochure laten opnemen. Op die manier kan de patiënt de vertegenwoordiger van zijn keuze ook rechtstreeks opbellen vanop de kamer.

In deze algemene beschrijving van de morele, godsdienstige of filosofische bijstand is er niet ingegaan op de verschillende specifieke manieren waarop de godsdiensten en levensovertuigingen de patiënt bijstaan. Daarvoor wordt verwezen naar de website.

§3. ONCOLOGISCHE ONDERSTEUNING & APOTHEEK

A. DIEET EN ONCOLOGIE

Kanker heeft een multifactoriële oorsprong. Ook voeding speelt een belangrijke rol in het ontstaan van kanker. Naast andere levensstijladviezen, zoals voldoende bewegen en niet roken, kan een gezond voedingspatroon het risico van kanker beperken. In de preventie is een gezonde, gevarieerde en adequate voeding op elke leeftijd dus uiterst belangrijk. Voor wat een gezond voedingspatroon inhoudt, verwijzen we graag naar de actieve voedingsdriehoek en de aanbevelingen van de Nationale Raad voor Voeding.

In het curatieve genezingsproces van kanker spelen voeding en dieet een beperktere rol. Voedings- en dieetadviezen zijn vooral ondersteunend in de behandeling van kanker.

Een evenwichtige en gevarieerde voeding is een voorwaarde om een goede voedingstoestand te handhaven of te verkrijgen.

De doelstellingen van voedings- en dieetinterventies bij kankerpatiënten zijn:

- De voedingstoestand bewaken.
- De voedingstoestand niet onnodig laten verslechtern, zodat de vooropgestelde behandeling kan worden uitgevoerd.
- Het lichaamsgewicht verbeteren en/of stabiliseren.
- Lichamelijke klachten verminderen (symptoombehandeling).
- Het geestelijk welzijn van de patiënt bevorderen (patiënten zitten met heel wat vragen en gevoelens van ‘schuld’ over voeding).
- De levenskwaliteit verhogen door o.a. voedingsondersteuning.

In de voedingsadviezen staat de opname van voldoende energie en essentiële voedingsstoffen centraal. Met het oog daarop hebben we een gamma aan praktische tips. Specifieke dieetadviezen zijn dan meer gericht op de symptomatologie en geven we in gevallen van verminderde eetlust, smaak- en geurveranderingen, misselijkheid, droge mond, constipatie, diarree.

Voedings- en dieetadviezen zijn niet alleen belangrijk tijdens de chemo- en/of radiotherapiebehandeling van de oncopatiënt, maar kunnen ook zeer ondersteunend zijn in de pre- en postoperatieve fasen van de behandeling van maagkankerpatiënten. Ook na het afsluiten van een behandeling worden heel wat personen nog met langdurige vermoeidheid of andere problemen geconfronteerd, wat hun

re-integratie in het gewone leven moeilijk maakt. Ook in de nazorgprogramma's (bijvoorbeeld het eu'rekaproject voor behandelde borstkankerpatiënten) is het advies voor een gezonde voeding naast een gezonde levenswijze een deel van het totaalprogramma. *Contactpersoon: M. Geirnaert 22598*

B. VERPLEEGKUNDIGE ONDERSTEUNING OP DE DIENST RADIOTHERAPIE

1. Referentieverpleegkundigen voor wondzorg (algemene opleiding)
2. Verpleegkundigen die deelnemen aan multidisciplinaire dienstoverschrijdende werkgroepen binnen het UZGent:
 - Werkgroep mondzorg
 - Werkgroep radiodermatitis
 - Werkgroep vermoeidheid bij kanker of kankertherapie
3. Project 'Goed gevoel, beter verzorgd' in samenwerking met de Stichting tegen Kanker: Dat gratis aandachts- en verwenprogramma is bestemd voor de oncologische patiënt en bestaat uit een eenvoudige maar deugd-doende gelaatsverzorging en -massage en desgewenst dagmaquillage. De stichting heeft daarvoor schoonheidsconsulenten opgeleid die de problematiek van mensen met kanker begrijpen, en hen kunnen helpen met het terugvinden van een positief zelfbeeld.

C. ROL VAN DE APOTHEEK

De apotheek staat in voor de bereiding van zowel de parenterale als de orale cystoneostatica en dit tijdens de openingsuren van de apotheek (07:00 - 22:00 uur) en daarbuiten via oproep apotheker van wacht.

Deze bereidingen worden uitgevoerd onder strenge veiligheidsnormen in speciaal daartoe voorbestemde ruimtes in onderdruk en gefilterde luchttoevoer.

De parenterale bereidingen worden klaargemaakt onder aseptische omstandigheden in Biologische veiligheidskasten, gebruik makend van "gesloten" transfersystemen ter bescherming van de manipulators.

Een interne training van de apotheekassistenten / apothekers en een ver doorgevoerde kwaliteitsbewaking (ISO 9001 gecertificeerd) garanderen een steriel en contaminatie vrij eindproduct dat aan de verpleegdiensten wordt afgeleverd.

C.1 ChemoPro

ChemoPro heeft de bedoeling om op een gestandaardiseerde manier cytostatica kuren aan te vragen door de geneesheer door middel van gevalideerde standaardschema's met volgende gegevens: dosis, maximale dosis per toediening, frequentie, infusievloeistof en volume, toediening- en inlooptijd voor alle cytostatica en aanverwante producten. Het programma voert de nodige controles en omrekeningen uit en produceert bij bevestiging van de arts volledige bereidingsprotocollen met geïntegreerde etiketten en verpleegbladen met alle benodigde informatie voor een correcte bereiding en toediening.

ChemoPro is een programma ontwikkeld binnen het UZ Gent door de informatica afdeling ontwikkeld op aanwijzingen van de gebruikers zijnde apotheek, nursing en artsen.

Een interne studie leert ons dat een niet-geautomatiseerde manier van voorschrijven aanleiding geeft tot een foutenlast (dosisafwijking van meer dan 25 % of het optreden van zeer ernstige bijwerkingen) van respectievelijk 0.38 % (=139) op het niveau van het voorschrijf en 0.28% (=104) op het niveau van de bereiding. Deze gegevens zijn bekomen door een stelselmatig onderzoek van 36726 voorschriften en bereidingen.

Aan de hand van deze analyses werd een flow-chart opgesteld met daarin de kritieke punten en verantwoordelijkheden binnen het schema vanaf het voorschrijf tot en met de aflevering. Hierbij valt het op hoeveel maal deze opdracht wordt gekopieerd en overgeschreven en hoeveel manuele interventies er nodig zijn.

Elke stap in dat proces kan de directe aanleiding zijn van fouten zoals daar zijn: lees-, interpreteer-, dosering-, interval-, reken- en etiketteer fouten.

Een analyse van 42430 geautomatiseerde voorschriften met dezelfde criteria geeft als resultaat 0.04 %(=15) foutieve voorschriften en 0.01 % (= 4) foutieve bereidingen.

Het introduceren van dit programma heeft intern alvast zijn nut bewezen (foutenreductie van > 95 %).

Binnen het programma heeft het UZ de keuze gemaakt taken toe te wijzen aan:

Apotheek	Aanpassen en inbrengen van informatie (zowel product als standaardkuur).
Artsen vaste staf	Autoriseren van de standaardkuren en individuele schema's.
Arts	Toekennen, bevestigen van standaardkuren aan patiënten.
ICT	Bereiding – verpleegbladen en overzichten tav apotheek, verpleegkundige en arts.

Dit programma stelt ons in staat stellen om fouten of bijna-fouten drastisch te reduceren, tijd te besparen zowel voor de voorschrijver, verpleegkundige als voor de bereider, schema's en controles te uniformiseren en bijkomende informatie te verzamelen.

§ 4. DATAMANAGEMENT

A. DATAMANAGEMENT ZORGPROGRAMMA ONCOLOGIE UZGENT

De Europese richtlijn 2001/20/EC beschrijft de toepassing van GCP (*Good Clinical Practice*) bij het uitvoeren van klinische studies met geneesmiddelen. De daaruit voortvloeiende Belgische wetgeving van 7 mei 2004 is breder dan de Europese richtlijn. Zij betreft namelijk alle experimenten bij de mens, en dus niet alleen die met geneesmiddelen. Dat stelt uiteraard striktere eisen aan het academisch onderzoek (dat wil zeggen door een onderzoeker opgestart) op het gebied van datamanagement. Voor vele geïnteresseerde onderzoekers zorgt het voor heel wat extra werk, wat ertoe kan leiden dat ze afzien van het geplande onderzoek.

Om hieraan tegemoet te komen, heeft het Zorgprogramma Oncologie een data-manager die kwalitatieve ondersteuning biedt bij klinisch toegepast oncologisch onderzoek en onderzoek naar de kwaliteit van leven. Die ondersteuning houdt onder meer in:

- het voorbereiden van het dossier voor het Ethisch Comité,
- de opmaak en afname van het *Informed Consent*,
- het invullen van de CRF's,
- het melden van *Serious Adverse Events*,
- het beantwoorden van vragen i.v.m. studiegegevens.

Contactpersoon: carla.vandenabeele@uzgent.be - 09 332 39 24.

B. KANKERREGISTRATIE IN HET UNIVERSITAIR ZIEKENHUIS GENT

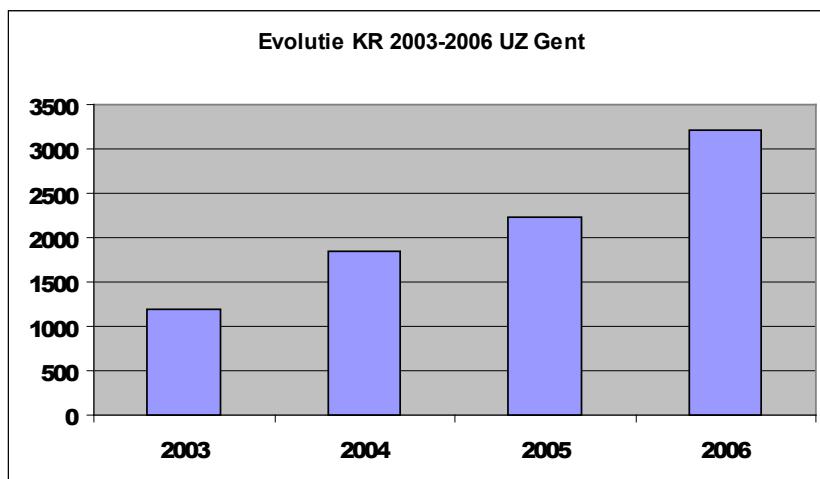
'Bouwen aan een kankerregistratie als kruispunt voor alle oncologische gegevens!'

Vanuit de 11 tumorwerkgroepen werd in 2003 het Zorgprogramma Oncologie (ZOG) opgericht. Dat gebeurde enerzijds om te voldoen aan de wettelijke voorwaarden van een zorgprogramma en anderzijds om een transparante overkoepelende structuur te geven aan de oncologie op de campus.

Eén van de wettelijke voorwaarden is het deelnemen aan de kankerregistratie. Het invoeren van multidisciplinaire oncologische consulten (MOC) zorgt voor een ideaal forum om de registratie te centraliseren binnen het ZOG. De werkgroep kankerregistratie werd opgericht en heeft tot doel: streven naar een centraal kankerregister in het UZ Gent, het vormen van een link met andere reeds bestaande databases, opstellen van uniforme procedures en kwaliteitscontrole en samenwerking met de Stichting Kankerregistratie Brussel.

Verpleegkundigen staan in voor de administratieve ondersteuning van de individuele MOC's. De gegevens worden elektronisch verwerkt in MOCA (Multidisciplinaire Onderzoeken, Conventies en Andere toepassingen). MOCA kwam tot stand in samenwerking met de dienst informatica en wordt aangepast naargelang de noden van de kankerregistratie en bij wijziging van de wettelijke verplichtingen. Naast de registratie van de MOC's wordt op regelmatige basis nagegaan of ook patiënten die niet multidisciplinair besproken werden op een MOC geregistreerd zijn. Op dergelijke manier komen we tot een totaal beeld van het aantal oncologische patiënten in het UZ Gent. Bovendien werd een database opgesteld die het mogelijk maakt om alle registraties op een eenvoudige manier in kaart te brengen.

We zien een jaarlijkse stijging van het aantal registraties. Dit is grotendeels te wijten aan het steeds verder uitwerken en optimaliseren van de kankerregistratie.



Jaarlijks worden de gegevens doorgestuurd naar de Stichting Kankerregistratie te Brussel die instaat voor de verdere verwerking ervan met als doel een totaalbeeld te hebben van de kankerincidentie in Vlaanderen.

Contactpersoon: ingrid.waeytens@uzgent.be - 09 332 52 72.

§5. WERKGROEPEN BINNEN HET ZOG EN ORGANISATIE

A. PONT

Leden: Prof. Dr. R. van Den Broecke, Dr. D. Vandenabeele, W. Schrauwen, I. Jacobs, E. Decoene, A. Van Hauwaert, B. Van De Winckel.

B. STUURGROEP ONCOPAD

Leden: G. De Bodt, E. Decoene, Prof. Dr. V. Cocquyt, M. D'halluin, R. Hietbrink, D. Goeminne, Prof. Dr. M. Peeters, W. Schrauwen, Dr. D. Vandenabeele, A. Van Hauwaert, I. Waeytens, L. Schouppe.

C. WERKGROEP KANKERREGISTRATIE

Leden: Prof. Dr. E. Baert, Prof. Dr. L. Brochez (voorzitter), M. De Schaever, Dr. T. Fiers, P. Lannoye, Prof. Dr. G. Laureys, Prof. Dr. M. Praet, Prof. Dr. L. Vakaet, Prof. Dr. S. Van Belle, Dr. E. Van Eycken, O. Vanhaute, L. Van Poucke, I. Waeytens.

D. ANTITUMORALE WERKGROEP

Leden: Ap. J. Vandenbroucke, Ap. N. Beck, A. Danhieux, E. De Burck, E. Decoene, J. De Porre , Dr. I. Dero, M. D'Halluin, B. Van De Winckel.

E. WETENSCHAPPELIJKE COMMISSIE

Leden: Dr. H. Denys en Prof. Dr. P. Pauwels: voorzitters, Prof. Dr. M. Bracke, Prof. L. Brochez, Dr. W. Ceelen, Prof. Dr. V. Cocquyt, Prof. Dr. W. De Neve, Prof. Dr. De Meerleer, Prof. Dr. H. Depypere, Prof. Dr. G. Laureys, Prof. Dr. F. Offner, Prof. Dr. M. Peeters, Mevr. M. Quaegebeur, Ap. H. Robays, Prof. Dr. F. Speleman, Prof. Dr. R. Van den Broecke, Prof. Dr. J. Van Meerbeeck, Dr. B. Verhasselt, Prof. Dr. K. Verstraete.

F. FASE-I STUURGROEP

Leden: Prof. Dr. V. Cocquyt, Prof. Dr. De Meerleer, Prof. Dr. F. Offner, Prof. Dr. M. Peeters, Prof. Dr. L. Van Bortel, Prof. Dr. R. Van den Broecke, Ap. J. Vandenbroucke, Prof. Dr. J. Van Meerbeeck, C. Vandenabeele.

G. WERKGROEP KLINISCHE STUDIES: START OKTOBER 2007

Leden: Prof. Dr. V. Cocquyt, Prof. Dr. W. De Neve, Dr. P. Deron, Prof. Dr. P. Pattyn, Prof. Dr. M. Peeters, C. Vandenabeele, Prof. Dr. J. van Meerbeeck.
Zo nodig kan deze werkgroep nog verder uitgebreid worden.

§6. OVERZICHT MULTIDISCIPLINAIRE WERKGROEPEN

Binnen het zorgprogramma oncologie UZ Gent (ZOG) zijn heel wat multidisciplinare initiatieven actief. Het ZOG werkt in het ziekenhuis nauw samen met enkele multidisciplinaire werkgroepen. Een korte voorstelling:

A. DE ANTITUMORALE STUURGROEP ZOG

Deze stuurgroep is multidisciplinair samengesteld (apotheker J. Vandenbroucke, dr. I. De Ro en verpleegkundig specialist en oncologe E. Decoene) en werkt in hoofdzaak maatregelen uit om veilig om te gaan met cytostatica in het ziekenhuis. De stuurgroep wordt frequent bijgestaan door adhoc-leden (hoofdverpleegkundigen van oncologische afdelingen, artsen, arbeidsgeneesheer, ...) om diverse thema's uit te werken. Binnen de stuurgroep werden volgende activiteiten gerealiseerd:

1. Updating handleiding “veilig omgaan met cytostatica”

Sinds 2002 was een handleiding ‘veilig omgaan met cytostatica’ beschikbaar in het ziekenhuis. De toepassing van de voorzorgsmaatregelen werd in 2004-2005 op brede schaal geëvalueerd. Aan de hand van deze resultaten werd de handleiding in belangrijke mate bijgestuurd en is sinds juni 2007 beschikbaar op het intranet. De nieuwe handleiding bevat strikte voorzorgsmaatregelen voor zowel de voorschrijver, bereider als toediening van cytostatica.

2. Het optimaliseren van het elektronisch voorschrijfprogramma ‘Chemopro’

Reeds enkele jaren werkt men in het UZ Gent met een elektronisch programma voor het voorschrijven van cytostatica. De databank bevat informatie over standaardkuren en biedt aan de toediening een gebruiksvriendelijk toedieningsschema.

3. Aanspreekpunt voor de zorgverleners binnen de oncologie

Artsen, verpleegkundigen en anderen kunnen telefonisch of via mail steeds terecht bij de antitumorale stuurgroep voor ondersteuning. Diverse thema's kunnen besproken worden in het driemaandelijks overleg met de stuurgroep. Indien nodig wordt er bedside advies verleend aan verpleegkundigen bij het toedienen van cytostatica. De stuurgroep verleent ook adviezen aan externe partners.

4. Participatie inscholingsprogramma nieuwe artsen en verpleegkundigen

Op regelmatige tijdstippen worden interne vormingen georganiseerd over het veilig werken met cytostatica. Zo worden bijvoorbeeld alle nieuwe indiensttredende verpleegkundigen geïnstrueerd over dit thema.

Contactgegevens: apotheek@uzgent.be

B. PONT (PSYCHOSOCIAAL ONCOLOGISCH TEAM)

Voor meer informatie over het PONT verwijzen we naar
“Deel II §2. Psychosociale ondersteuning - D. PONT” pg. 71.

C. STUURGROEP ONCOPAD

De stuurgroep oncopad heeft als taak de ontwikkeling van de klinische paden binnen de oncologie te ondersteunen. Deze groep is multidisciplinair samengesteld en bevat zowel vertegenwoordigers van artsen, oncologieverpleegkundigen, sociale medewerkers, psychologen, huisartsen en kwaliteitscoördinatoren. Men stelt volgende doelstellingen voorop:

- het inventariseren van initiatieven en werkgroepen rond de ontwikkeling van klinische zorgpaden.
- een draaiboek voor de ontwikkeling van klinische zorgpaden binnen de oncologie ontwikkelen en communiceren.
- praktische coaching voorzien bij de ontwikkeling van klinische zorgpaden.
- streven naar uniformisatie.
- contacten onderhouden met het managementniveau omtrent dit thema.

Contactpersoon: elsie.decoene@uzgent.be

D. OVERLEGPLATFORM ONCO/HEMATO VERPLEEGKUNDIGEN

In het overlegplatform zetelen alle betrokken hoofdverpleegkundigen binnen de oncologische/hematologische zorgverlening van het UZ Gent en de betrokken zorg-managers. 3-maandelijks wordt een overlegplatform georganiseerd waarbij aandacht geschenken wordt aan verschillende thema's / vraagstukken:

- een aanzet geven tot een gemeenschappelijke visieontwikkeling binnen de oncologische/hematologische verpleegkundige zorgverlening.
- een efficiënte informatiedoorstroming waarborgen.
- met alle betrokkenen kritisch reflecteren en discussiëren over specifieke oncologische thema's.
- een gemeenschappelijk (kritisch) standpunt innemen t.a.v bepaalde thema's.
- de multidisciplinaire en interdisciplinaire samenwerking bevorderen binnen het ZOG.
- een functioneel en interdisciplinair netwerk vormen.
- afdelingsprojecten kenbaar maken bij de collega hoofdverpleegkundigen.
- op zoek gaan naar de verschillen en gemeenschappelijkenheden.

- uniformisatie nastreven binnen de oncologische / hematologische verpleegkunde waar mogelijk en wenselijk.

Contactpersoon: elsie.decoene@uzgent.be

E. KLINISCH REFERENTIETEAM POORTKATHETERS

Sinds februari 2004 is er in het UZ Gent een klinisch referentieteam poortkatheters actief en bestaat uit een multidisciplinair overlegplatform waarin zowel artsen, verpleegkundigen en apothekers met ervaring in dit domein vertegenwoordigd zijn. Het team overlegt driemaandelijks en biedt in het UZ Gent een efficiënte communicatiestructuur aan tussen deskundigen en veldwerkers bij de zorg aan patiënten met een poortkatheter. Het team wenst een centraal aanspreekpunt te zijn voor alle betrokken medewerkers, maar ook voor patiënten en hun omgeving. De zorgverstrekkers in het ziekenhuis kunnen tal van standaardrichtlijnen ivm de zorg voor poortkatheters raadplegen op intranet, voorbeelden hiervan zijn:

- Standaardprocedures i.v.m. het aanprikkken en afsluiten van een poortkatheter.
- Standaardprocedures i.v.m. het toedienen van antibioticalocks bij geïnfecteerde poortkatheters.
- Richtlijnen bij partiële en volledige occlusie van een poortkather.
- Standaardprocedure i.v.m. het toedienen van een ethanollock bij ptn met parenterale voeding via een centrale katheter of poortkatheter.

Contactpersoon:

Caroline Verschueren 09/332 24 17 of caroline.verschueren@uzgent.be

F. REFERENTIEVERPLEEGKUNDIGEN "VERMOEIDHEID TIJDENS EN NA KANKER"

Op de verschillende oncologische en hematologische units binnen het ZOG zijn referentieverpleegkundigen werkzaam die zich bekommeren om het thema vermoeidheid tijdens en na kanker. De kankerpatiënt wordt op regelmatige basis bevraagd over deze vervelende nevenwerking en wordt indien wenselijk hierop gescreend. De referentieverpleegkundige verstrekkt informatie en maakt een individueel activiteitenplan op met de kankerpatiënt. Bij het einde van de behandeling kan de patiënt instappen in een oncologisch revalidatie- en reintegratieprogramma (EU'REKA'). Op regelmatige basis worden in het ziekenhuis informatiesessies georganiseerd over vermoeidheid bij kanker dit in samenwerking met de Vlaamse Kankerliga.

Contactpersoon: elsie.decoene@uzgent.be

G. KOESTER: PROJECT KINDERONCOLOGIE

Ernstig zieke kinderen worden frequent en langdurig gehospitaliseerd in gespecialiseerde centra. Deze ziekenhuisopnamen verstoren in belangrijke mate de psychosociale balans van het kind en zijn familie.

Reeds begin de jaren 80 had de kinderoncologische eenheid van het UZ Gent het idee deze kinderen zoveel als mogelijk thuis te laten verblijven. Met weinig financiële middelen en de inzet van heel veel mensen werd toen een aantal terminale kankerpatiëntjes thuis verzorgd. Alhoewel de noodzaak en het belang van deze thuiszorg duidelijk waren voor iedereen, kreeg het thuiszorgproject pas een reële kans begin jaren 90. Door de eerste actie van “Kom Op Tegen Kanker” kwamen financiële middelen ter beschikking. Het project kreeg een passende naam met een duidelijke betekenis: “KOESTER”. Dit betekent: “Kinder Oncologische Eenheid voor Specifieke Thuiszorg En Rehabilitatie”. In 1991 ging het project definitief van start. Het komt tegemoet aan één van de belangrijkste behoeften van het kind: thuis zijn!

Ondertussen is het project reeds 16 jaar lang, het verlengstuk van de ziekenhuisafdeling. Het biedt aan patiënten en hun familie thuisbegeleiding, behandeling, specifieke psychosociale zorgen en onderwijs. Daar waar we de eerste jaren voornamelijk palliatieve zorg verleenden, werden in de volgende jaren ook het curatieve en postpalliatieve luik uitgebouwd. De eerste jaren intervenieerde het Koesterproject voornamelijk bij haemato-oncologische patiënten, maar sinds 1994 worden eveneens patiënten uit andere disciplines begeleid en behandeld.

Contactpersonen:

- Prof. Dr. Y Benoit: Voorzitter VZW Kinderkankerfonds
- Johan De Porre: Secretaris VZW Kinderkankerfonds

H. EU'REKA'

EU'REKA': Reintegratie van kankerpatiënten, lijdend aan het fysiek en psychisch uitputtingssyndroom, door middel van sport en levensstijlbegeleiding.

Het hulpaanbod voor kankerpatiënten na de primaire behandeling is divers. De nazorg bestaat voornamelijk uit medische controles en voor verdere hulp kan de patiënt beroep doen op o.a. de huisarts, de psycholoog, de voedingsdeskundige en de kinesitherapeut. Naast dit reguliere, professionele aanbod zijn er mogelijkheden tot lotgenotencontact via contactgroepen.

Er bestond echter de behoefte deze zorg te structureren in een totaalprogramma dat gedurende een bepaalde periode door de patiënt die reeds de behandeling had afgerond, kon doorlopen worden. Dit werd geconcretiseerd in een nazorgprogramma EU'REKA' ('REKA' = Reintegratie Kankerpatiënten). EU'REKA' kwam er in 2002 op initiatief van Professor Van Belle en Professor Cocquyt (Medische Oncologie) en Professor Bourgois (Centrum voor Sportgeneeskunde). EU'REKA' biedt een totaalprogramma aan voor mensen na kanker. Een enthousiast team bestaande uit artsen, verpleegkundigen, psychologen, een inspanningsfysioloog, kinesitherapeuten, een sportleraar, een voedingsdeskundige, een sociaal assistente, een relaxatietherapeute en een schoonheidsspecialiste, begeleidt hen in dit totaalprogramma. Zij volgen gedurende 13.5 weken (2 x 2 uur/week) een fysiek trainingsprogramma in combinatie met interactieve sessies. Vooraf ondergaan alle patiënten een antropometrisch onderzoek (lichaamssamenstelling) en een progressieve inspanningstest op de loopband (wandeltest: sportmedische keuring en bepaling van het functioneel prestatievermogen) en worden uitgenodigd voor een intake gesprek met een psycholoog.

Het fysiek trainingsprogramma bestaat uit progressief opgebouwde bewegingsactiviteiten en heeft tot doel het functioneel prestatievermogen van deze patiënten op een aangename wijze te verbeteren. Elke trainingssessie (27 sessies van 1 uur over 13.5 weken) bestaat uit een warming-up en oefeningen om uithouding, kracht, lenigheid en coördinatie te verbeteren. Elke oefensessie wordt afgesloten met een cooling-down om het herstel te bevorderen.

Met de interactieve lessencyclus (27 sessies van 1 uur over 13.5 weken) willen we een aanzet geven tot een andere levensstijl. Tijdens de interactieve lessen komen diverse onderwerpen aan bod zoals een gezonde voeding, kankergereleteerde vermoeidheid en psychosociale en relationele aspecten.

Er worden twee cycli per jaar georganiseerd.

Contactpersonen:

Een initiatief van de dienst Medische Oncologie en het Centrum voor Sportgeneeskunde.

Toegankelijk voor alle volwassen kankerpatiënten.

- Coördinatie en verantwoordelijke: Lic. B. Van Ruymbeke(1).

- Supervisie:

Prof. Dr. J. Bourgois(1,2,3), Prof. Dr. S. Van Belle(1), Prof. Dr. V. Cocquyt(1)

Sector Man, Vrouw en Kind - Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Sector Bewegingsstelsel - Dienst Fysische Geneeskunde en Revalidatie - Centrum voor Sportgeneeskunde, Universitair Ziekenhuis Gent

Vakgroep Revalidatiewetenschappen en Kinesitherapie, Universiteit Gent

I. WERKEN MET GESPECIALISEERDE ONCOLOGIEVERPLEEGKUNDIGEN IN HET ZOG

Binnen het zorgprogramma oncologie UZ Gent werken gespecialiseerde oncologie- en hematologieverpleegkundigen. Het ziekenhuis stimuleert de verpleegkundigen om de voortgezette opleiding tot ‘oncologieverpleegkundige’ te volgen zodat een kwaliteitsvolle zorgverlening gewaarborgd wordt aan de kankerpatiënt en zijn naasten.

De oncologieverpleegkundigen dragen bij tot een innovatieve en patiëntgerichte zorgverlening en dit op diverse domeinen. Enkele voorbeelden:

- Zo werd er binnen de afdeling radiotherapie recent werk gemaakt van nieuwe standaardrichtlijnen omtrent de huid- en wondverzorging bij acute stralingswonden.
- Binnen het ZOG werden reeds vele patiënteninformatiebrochures of –pakketten ontwikkeld om de mondelinge patiëntenvoorlichting te ondersteunen.
- De verpleegtechnische activiteiten van de oncologieverpleegkundigen zijn in vele gevallen reeds gebaseerd op evidence-based standaarden (standaarden betreffende het veilig manipuleren van cytostatica, het correct handelen bij intraveneuze katheters, het uitvoeren van een goede mondzorg, ...).
- De uitbouw van een oncologische verpleegkundige polikliniek waar het oncologisch verpleegkundig spreekuur een belangrijk plaats krijgt in het klinisch zorgpad van de kankerpatiënt.
- Het werken met gevalideerde meetinstrumenten om een optimaal symptoommanagement bij de oncologische patiënt te garanderen.
- De communicatie met de eerstelijns gezondheidsmedewerkers optimaliseren (transmurale informatiedocumenten en zorgpaden ontwikkelen).

J. PILOOTPROJECT “DE IMPLEMENTATIE VAN EEN ONCOLOGISCH VERPLEEGKUNDIG SPREEKUUR”

In samenwerking met de verplegingswetenschappen Gent en de VLK startte in 2008 een pilootproject ivm de organisatie van een oncologisch verpleegkundig spreekuur. Het project situeert zich in een eerste fase binnen de borstkliniek van het UZ Gent. Gespecialiseerde oncologieverpleegkundigen onderzoeken waar een oncologisch verpleegkundig spreekuur het best een plaats kan hebben in het totale zorgpad van de borstkankerpatiënt. Op belangrijke scharniermomenten in het zorgpad wordt de borstkankerpatiënt bijgestaan door oncologieverpleegkundigen en kan de patiënt gebruik maken van een verpleegkundig spreekuur. Dit spreekuur is een belangrijk hulpmiddel om de patiëntenvoorlichting en -begeleiding te optimaliseren.

In samenwerking met de verplegingswetenschappen van Gent wordt een evidence-based draaiboek ontwikkeld voor de organisatie en implementatie van een oncologisch verpleegkundig spreekuur voor borstkankerpatiënten. In de toekomst wordt gestreefd naar een gelijkaardig project binnen de andere oncologische disciplines.

Contactpersoon: elsie.decoene@uzgent.be

DEEL III

BELEID

TUMORENWERKGROEPEN

§1. DIGESTIEVE ONCOLOGIE

A. SLOKDARM

A.1. Screening en Preventie

- Risicofactoren

Voor plaveiselcelcarcinoom

- tabak en alcohol
- voeding : bepaalde kruidenmengsels, zeer warme thee (China, Japan)
voedingsdeficiënties ...
- achalasie
- stricturen tgv caustische verbranding
- besmetting met humaan papillomavirus : tegenstrijdige gegevens

Voor adenocarcinoom :

- Barrett oesofagus

- Definitie Barrett oesofagus

Barrett oesofagus is een vervanging van het plaveiselepithel van de distale slokdarm door een metastatisch epithel bekleed met cilindrische cellen. De aanwezigheid van slijmbekercellen als teken van intestinale metaplasie is vereist voor de diagnose (evidentie IV – C). Klassiek is deze afwijking endoscopisch zichtbaar als circulaire rozerode mucosa proximaal van de gastro-oesofagale junctie. Multipele biopsies zijn nodig om de diagnose te stellen (evidentie III – A).

Risico op ontaarding

In een Barrett oesofagus is het risico op adenocarcinoom ongeveer 30 – 125 x hoger dan in de controle populatie en bedraagt ongeveer 0,5 – 1 % per jaar. Het risico op dysplasie verhoogt met 3 % per jaar. Medicamenteuze of chirurgische behandeling van reflux blijkt het risico op ontaarding niet te verminderen (evidentie II - A). Epidemiologische studies tonen een significante vermindering van het risico op ontaarding bij patiënten die NSAIDs en aspirine gebruiken.

Screening

Er bestaat geen evidentie dat een routine screening naar aanwezigheid van Barrett de mortaliteit als gevolg van adenocarcinoom zou reduceren, zelfs niet in de gedefinieerde risicogroep (man – ouder dan 45 jaar – caucasische afkomst – langdurig bestaande refluxklachten).

Opvolging

Enkel niet- gerandomiseerde studies zijn beschikbaar om aan te tonen dat de endoscopische opvolging van patiënten met Barrett oesofagus de overleving verhoogt (evidentie III - B). Het doel van deze opvolging bestaat erin door middel van multipele biopsies (één biopsie in elk kwadrant om de 2 cm in de Barrett mucosa) dysplasie en/of neoplasie te detecteren en te behandelen.

risicogroep	onderzoek	begintijdstip	interval
Barrett zonder dysplasie	gastroscopie met biopsies	diagnose	gastroscopie alle 3 jaar
Barrett met laaggradige dysplasie	Gastroscopie met biopsies	diagnose	gastroscopie per 6 – 12 m tot verdwijnen van dysplasie
Barrett met hooggradige dysplasie	Gastroscopie met biopsies	diagnose	controle na 1 maand maximale zuurremmende medicatie

- In geval van bevestigde hooggradige dysplasie door twee onafhankelijke pathologen is heekunde aangewezen gezien het risico op geassocieerde maligniteit (30 – 40 % van de gevallen).
- Indien de patient een verhoogd operatief risico vertoont is een intensieve endoscopische opvolging met uitgebreide biopsieafname alle 3 maanden te overwegen als alternatief met heekunde in geval van bewezen ontaarding (evidentie II – A).
- Mucosale resectie van nodulaire letsel is nog experimenteel en vergt zoals de thermische behandeling van de Barrett met dysplasie (laser of fotodynamische therapie) lange termijn evaluaties vooraleer ze algemeen aangeraden kan worden.

- Referenties

1. Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie Consensusvergadering 15 mei 2003 – <http://www.riziv.fgov.be>.
2. Guidelines for diagnosis and management of Barrett's columnar lined oesophagus. A report of the working party of the British Society of Gastroenterology <http://www.bsg.org.uk> (accessed 17 January 2006).
3. Canadian consensus conference on the management of GERD in adults – update 2004. Armstrong et al Can J Gastroenterol 2005; 19 : 15 - 35.

4. Updated guidelines for diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Sampliner et al Am J Gastroenterol 2002; 97 : 1888 – 1894.
5. A critical review of diagnosis and management of Barrett's esophagus : AGA Chicago workshop. Sharma et al Gastroenterology 2004; 127 : 310 – 330.

A.2 De TNM-classificatie

Deze classificatie geldt enkel voor carcinoma's (spinocellulair en adenocarcinoom). De exacte lokalisatie van de primaire tumor is belangrijk voor de bepaling van het M-stadium. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de cervicale en de intrathoracale slokdarm.

A.3 De staging van slokdarmtumoren

1. Anamnese, inclusief risicofactoren (alcohol, tabak, Barrett).
2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.
3. **T:**
 - Oesofagogastroduodenoscopie + biopsies;
 - RX slokdarm/maag (optioneel).
4. **TN:**
 - Echo endoscopie met punctie: uT N;

Criteria voor N+:

 - hypoechogeneen;
 - > 1 cm;
 - rond;
 - scherpe randen.

Bij stenoserende slokdarmtumoren kan een graduele dilatatie worden verricht om een echo-endoscopie met FNA mogelijk te maken. Gezien het risico op perforatie is er voorafgaandelijk overleg nodig.

- CT thorax (spiraal).
5. **TNM:**
 - CT abdomen;
 - PET scan (optioneel): kan belangrijk zijn bij het opsporen van metastasen op afstand; (Flamen et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. J Thorac Cardiovascul Surg 2000; 120: 1085-92) en evaluatie na neo-adjuvante therapie;
 - Bronchoscopie (bij carcinomen van de cervicale slokdarm, tot 24 cm van de tandenrij);

- Echo hals (bij carcinomen van de cervicale slokdarm, tot 24 cm van de tandenrij) + punctie;
 - Laparoscopie (enkel bij twijfel omtrent abdominale laesies bij distale slokdarm).
6. Labo, inclusief CEA (enkel bij adenocarcinoma).
 7. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden. Het is daarenboven belangrijk aandacht te hebben voor oppuntstelling van co-morbiditeit (tandsanering, voedingstoestand, pulmonaire capaciteit,...).
 8. Het beleid wordt, op basis van de stadiëring, multidisciplinair beslist. Een MOC-verslag wordt opgesteld en een kankerregistratieformulier ingevuld.

A.4 *Het therapeutisch beleid bij slokdarmtumoren*

A.4a Operabele tumoren

Tumoren die met een curatieve intentie (R0) worden geopereerd.

1) Primaire Chirurgie

- indicatie:

- cTis ;
- cT₁₋₃N₀M₀ ;
- cT₁₋₂N₁M₀ ;

- type chirurgie:

- (partiële) oesofagectomie volgens Ivor-Lewis;

2) Inductietherapie gevuld door chirurgie

Er is zeker in de literatuur geen consensus over de indicatie en de rol van neo-adjuvante (radio)chemotherapie bij het slokdarmcarcinoom. Downstaging en het reduceren van de kans op lokaal recidief zijn de voornaamste redenen waarom deze combinatie-therapie in de meeste centra als standaard wordt aanvaard.

- indicatie:

- cT₄N₀M₀ ;
 - cT₃N₀M₀ met obstruerende tumor of bedreigde “circumferentiële marge” ;
 - cT₃₋₄N₁M₀ waarbij alleen T4 tumoren met pleurale invasie in aanmerking komen, in geval van invasie van grote vaten, hart, bronchus of trachea: zie A.4b.
- Inoperabele tumoren. Distale tumoren met positieve klieren rond de truncus coeliacus (M1a) komen ook in aanmerking;

- verloop:

Bij het beëindigen van de inductitherapie worden de chirurgen verwittigd en wordt een operatiedatum gepland.

Drie tot 4 weken post-inductitherapie wordt een nieuw bilan (CT thorax/abdomen) gemaakt. Op basis hiervan wordt de operabiliteit beoordeeld. Bij respons of stabilisatie wordt de ingreep 4 tot 5 weken post-inductie uitgevoerd. Bij progressie volgt nieuw multidisciplinair overleg.

A.4b Inoperabele tumoren

Patiënten die na multidisciplinair overleg beschouwd worden als locoregionaal te uitgebreid voor resectie of patiënten die op basis van co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor heelkunde.

1) Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit**- therapie**

Schema volgens Herskovic (*Herskovic et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of esophagus. N Engl J Med 1992; 326 (24): 1629-31*).

2) Metastatisch

De voorgestelde palliatieve behandeling wordt op individuele basis multidisciplinair bepaald.

- radiochemotherapie: cf. A.4b 1).**- chemotherapie**

Een patiënt met een WHO≤2, zonder dysfagie, die volledig is ingelicht betreffende het doel en de mogelijke nevenwerkingen van de behandeling. De gerapporteerde “response rate” varieert tussen 30-40%. De meeste schema's bevatten cisplatinum.

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na twee cycli. Indien de ziekte stabiel is of er respons is, wordt de behandeling na overleg met de patiënt, verdergezet. Daarenboven wordt de verderzetting van de therapie besproken met de patiënt, in functie van de tolerantie.

De therapie wordt meestal gestopt na 6 cycli. In geval van progressieve ziekte (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig stopgezet. Over een eventuele tweedelijnsbehandeling (ook in geval van recidief) wordt multidisciplinair beslist.

- symptomatische behandeling

Volgende mogelijkheden kunnen in overweging worden genomen:

- Externe radiotherapie
- Stenting
- Chirurgie

3) Specifieke situaties

Na een **R₂-resectie**, dwz. aanwezigheid van macroscopische tumor na resectie, wordt de verdere therapeutische strategie multidisciplinair per patiënt herbekeken.

a. Patiënt heeft preoperatief inductitherapie gekregen

In het individuele geval, wordt beslist om bijkomende radiochemotherapie te starten. De radiotherapie gaat tot een totale einddosis van 50 Gy (pre + post chirurgie).

b. Patiënt is chemoradiotherapeutisch naïef

Indien de tumor locoregionaal inoperabel is, wordt **radiochemotherapie** (cf. A.4b 1) de voorkeursbehandeling. Het is van belang, indien technisch mogelijk, dat de zone zo goed mogelijk door de chirurg wordt gemarkerd.

Bij diffuse ziekte en zonder manifeste dysfagie is **chemotherapie** (cf. A.4b 2) de voorkeursbehandeling.

Na een R₀-resectie waarbij de pathologische stadiëring hoger uitvalt dan de klinische en na R₁-resectie, wordt multidisciplinair beslist over eventuele bijkomende therapie.

A.5 Follow up van slokdarmtumoren

A.5a Operabele tumoren

Een herevaluatie wordt uitgevoerd na 3 maand met klinisch onderzoek, labo + CEA (adenocarcinoom), CTthorax/adbomen en eventueel PET. Nadien zal herevaluatie om de 4 tot 6 maand gepland worden.

A.5b Inoperabele tumoren

1) Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit

Een herevaluatie wordt uitgevoerd bij het einde van de radiochemotherapie met klinisch onderzoek, labo + CEA (adenocarcinoom), CTthorax/adbomen. Nadien wordt de patiënt om de drie maand geherevalueerd. Oesogastroduodenoscopie wordt herhaald in functie van de symptomen.

2) Metastatisch

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na twee cycli. Indien de ziekte stabiel is of er respons is, wordt de behandeling na overleg met de patiënt, verdergezet. Daarenboven wordt de verderzetting van de therapie besproken met de patiënt, in functie van de tolerantie. Oesogastroduodenoscopie zal worden uitgevoerd in functie van de symptomen. De therapie wordt meestal gestopt na 6 cycli. In geval van progressieve ziekte (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig stopgezet.

Nationale richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en opvolging van slokdarmtumoren zijn beschikbaar op de website van het KCE (www.kce.fgov.be) en van het College voor Oncologie (www.college-oncologie-richtlijnen.be). De volledige tekst van de studie is beschikbaar op de website van het KCE: www.kce.fgov.be (rubriek publicaties) onder de referentie KCE Reports vol.75A.

B. MAAG**B.1 De TNM-classificatie - zie website****B.2 De staging van maagtumoren**

1. Anamnese, inclusief Helicobacter pylori status en familiaal voorkomen. Indien de familiale anamnese suggestief is, dient een afspraak gemaakt te worden op de dienst Medische Genetica. Mutaties in het E-cadherine gen werden recent beschreven (*Chan et al. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer. Gut 2003; 52: 502-6.*)
2. T:
 - Oesofagogastroduodenoscopie + biopsies;
3. TN:
 - Echo endoscopie met punctie is zeker belangrijk bij vermoeden van linitis plastica: uTN

Criteria voor N⁺:

 - hypoechogene;
 - > 1 cm;
 - rond;
 - scherpe randen.
4. TNM:
 - CT thorax-abdomen;
 - Laparoscopie (optioneel):
indien eventueel intraperitoneale chemotherapie wordt gepland.
5. Labo, inclusief CEA
6. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden. Ook oppuntstelling van co-morbiditeit (tandsanering, voedingstoestand, pulmonaire capaciteit,...) is belangrijk.
7. Het beleid wordt, op basis van de stadiëring, multidisciplinair bepaald.
Opmerking: stadiëring laat niet steeds toe om met zekerheid een onderscheid te maken tussen een cardiatumor en een distaal slokdarmcarcinoom met door-groei naar de maag. De lokalisatie van de bulk van de tumor bepaalt het therapeutisch beleid.

B.3 Het therapeutisch beleid bij maagtumoren

B.3a Operabele tumoren

1) Primaire Chirurgie:

• CARDIA + CORPUS

- indicatie

Alle stadia, met uitzondering van de gemetastaseerde patiënt en/of bij belangrijke co-morbiditeit, dewelke operatie onmogelijk maakt. Type I tumoren van de cardia worden behandeld zoals distale slokdarmtumoren.

Indicaties voor preoperatief laparascopie: zie studieprotocol (HIPEC)

- type chirurgie

In de afwezigheid van gedocumenteerde metastatische ziekte, is uitgebreide resectie van maagtumoren gerechtvaardigd.

Proximale tumoren (35-50%)

- verder gevorderd stadium bij diagnose
- slechtere prognose op langere termijn dan distale carcinomen.

Roux-en-Y reconstructie (tenminste 45 cm lengte) en regionale lymfadenectomie na totale gastrectomie (minder morbiditeit en mortaliteit dan na proximale subtotalle gastrectomie). Reconstructie met pouches en loops (met als doel reservoirs te maken) hebben geen voordeel boven Roux-en-Y reconstructie.

Mid-corpus tumoren (15-30%)

→ idem

SPLENECTOMIE

- verbetert overleving niet
- verhoogt morbiditeit en mortaliteit van de maagresectie.

LYMFADENECTOMIE

- klassiek stelt men regionale lymfadenectomie voor (D_1 -dissectie) maar het potentiële voordeel van D_2 en D_3 wordt nog steeds geëvalueerd in grote centra. Het UZ Gent opteert voor een “ $D_{1,5}$ -resectie” of “over D_1 ” lymfadenectomie langsheel de grote vaten als routineprocedure (zonder milt- of pancreas-resectie).

• ANTRUM

- indicatie

Alle stadia, met uitzondering van de gemitastaseerde patiënt en/of belangrijke co-morbiditeit, dewelke operatie onmogelijk maakt.

- type chirurgie

Distale tumoren (35%)

Distale subtotale gastrectomie met regionale lymfadenectomie (d.w.z. $\frac{3}{4}$ resectie, met grootste deel van kleine curvatuur (5-6 cm luminale resectierand)).

Peri-operatieve chemotherapie volgens het MAGIC schema (ECF chemotherapie) wordt voorgesteld bij bulky tumoren (minimaal T3, N+). Pre-operatief worden 3 cycli gegeven. Een volgende cyclus begint op d22. Bij gunstige herevaluatie (CT thorax en abdomen) wordt overgegaan tot chirurgie. In geval van progressie wordt multidisciplinair over het verder beleid beslist. Postoperatief worden nog 3 cycli gegeven (Cunningham et al., NEJM 2006;355:11-20).

2) Adjuverende therapie

- indicatie

Adjuverende radiochemotherapie wordt multidisciplinair besproken bij patiënten met uitgebreide tumoren en die niet chemotherapeutisch voorbehandeld werden. (MacDonald et al. N Engl J Med 2001;345:725-730).

- therapie verloop

De behandeling dient 4 tot 6 weken postoperatief gestart te worden. Gezien het beperkte effect van 5-fluorouracil/leucovorin in de gemitastaseerde setting, werd door de werkgroep beslist het schema van MacDonald aan te passen en cisplatin te associëren aan 5-Fluorouracil.

Radiotherapeutisch is het belangrijk dat tijdens de chirurgie voldoende clips worden geplaatst. Daarenboven is een goede preoperatieve CT-scan van de tumorale regio van groot belang.

B.3b Inoperabele tumoren

Patiënten die na multidisciplinair overleg beschouwd worden als locoregionaal te uitgebreid voor resectie of patiënten die op basis van co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor operatie.

1) Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit

- therapie

In geselecteerde patiënten kan na multidisciplinair overleg, beslist worden tot een behandeling met radiochemotherapie (schema Herskovic). Voornamelijk patiënten met tumoren van de gastro-oesofageale junctie komen hiervoor in aanmerking.

- symptomatische behandeling

Volgende mogelijkheden:

- Laser;
- Radiotherapie;
- Chirurgie.

2) Metastasen

- indicatie

Een patiënt met een WHO≤2, die volledig is ingelicht omtrent het doel en de mogelijke nevenwerkingen van de behandeling.

- therapie

De meest effectieve therapie in het gemetastaseerd maagcarcinooma is een chemo-therapeutisch schema gebaseerd op cisplatinum. De gerapporteerde ‘response rate’ varieert tussen 20-50%.

- Type ‘adenocarcinoma’

In deze indicatie wordt meestal nog een combinatie 5-FU/cisplatinum gegeven. De cyclus wordt herhaald op d29. Elke twee cycli gebeurt een herevaluatie. Indien de ziekte stabiel is of bij respons, wordt de behandeling, na overleg met de patiënt, verdergezet. Zo progressie (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling gestopt. Een maximum van 6 cycli wordt gegeven.

Binnenkort zal ook Capecitabine in deze indicatie ter beschikking komen.

- Type ‘linitis plastica’

Bij linitis plastica wordt de voorkeur gegeven om te behandelen volgens het ECF-schema. De cyclus wordt herhaald op d29. Elke twee cycli gebeurt een herevaluatie. Indien de ziekte stabiel is of bij respons, wordt de behandeling, na overleg met de patiënt, verdergezet. Een maximum van 6 cycli wordt gegeven.

Zo progressie (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling gestopt.

Bij patiënten in goede performance status kan overwogen worden om te starten met TCF.

c) Specifieke situaties

Patiënten na een **R₂-resectie** (macroscopisch residuele tumor) kunnen na multidisciplinaire besprekking in aanmerking komen voor postoperatieve therapie:

- **Patient is chemoradiotherapeutisch naief**

Indien de tumor **locoregionaal** inoperabel is, kan overwogen worden tot **radio-chemotherapie**.

Radiotherapeutisch is het belangrijk dat tijdens de chirurgie voldoende clips worden geplaatst. Daarenboven is een goede preoperatieve CT-scan van de tumorale regio van groot belang.

Bij diffuse ziekte en zonder manifeste dysfagie is **chemotherapie** de voorkeursbehandeling.

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na twee cycli. Indien de ziekte stabiel is of bij respons, wordt de behandeling, na overleg met de patiënt, verdergezet.

De therapie wordt meestal gestopt na 6 cycli. Zo progressie (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig gestopt.

B.4 Follow up van maagtumoren

B.4a Operabele tumoren

Een herevaluatie wordt uitgevoerd na 3 maand met klinisch onderzoek, labo (inclusief CEA), CTthorax/adbomen. Nadien zal herevaluatie om de 4 tot 6 maand gepland worden.

Na adjuvante therapie type Mc Donald (chemoradiotherapie) wordt een her-evaluatie uitgevoerd met klinisch onderzoek, labo (inclusief CEA), CTthorax/adbomen. Nadien herevaluatie om de 4 tot 6 maand.

B.4b Inoperabele tumoren

1) Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit

Een herevaluatie wordt uitgevoerd na 2 maand chemotherapie met klinisch onderzoek, labo (inclusief CEA), CTthorax/adbomen. Nadien wordt de patiënt om de drie maand geherevalueerd. Oesogastroduodenoscopie wordt gecontroleerd in functie van de symptomen.

2) Metastatisch

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na twee cycli. Indien de ziekte stabiel is of er respons is, wordt de behandeling na overleg met de patiënt, verdergezet. Daarenboven wordt de verderzetting van de therapie besproken met de patiënt, in functie van de tolerantie.

De therapie wordt meestal gestopt na 6 cycli. In geval van progressieve ziekte (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig stopgezet.

Nationale richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en opvolging van slokdarmtumoren zijn beschikbaar op de website van het KCE (www.kce.fgov.be) en van het College voor Oncologie (www.college-oncologie-richtlijnen.be). De volledige tekst van de studie is beschikbaar op de website van het KCE: www.kce.fgov.be (rubriek publicaties) onder de referentie KCE Reports vol.75A.

C. PANCREAS

C.1 De TNM-classificatie - zie website

C.2 De staging van exocriene pancreastumoren

1. Anamnese, alcohol en tabak, inclusief familiaal.
2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.

3. DIAGNOSTIEK:

- CT abdomen met specifieke aandacht voor de relatie van het tumoraal proces en de vaatstructuren (v. porta, a. en v. mesenterica superior, a. hepatica);
- Echo endoscopie met punctie.

OPERABILITEIT:

- CT thorax: voor het opsporen van longmetastasen;
 - Een diagnostische laparascopie wordt uitgevoerd om peritoneale metastasen uit te sluiten, in het vooruitzicht van eventueel palliatieve radiochemotherapie en om materiaal voor histologisch onderzoek te bekomen.
4. Labo, inclusief CEA en CA19.9 (zo twijfel of vermoeden van neuro-endocriene tumor, eveneens Chromogranine A laten bepalen).
 5. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.
 6. Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair beslist.

C.3 Het therapeutisch beleid bij pancreastumoren

C.3a Operabele tumoren

- indicatie

Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn of er duidelijke invasie is van de a.hepatica en/of a. mesenterica superior.

- type chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitbreiding van de tumor. De frequentste lokalisatie is de kop van de pancreas. Hiervoor wordt een (pyloorsparende) Whipple operatie uitgevoerd. Daarenboven wordt een uitruiming van de klierstations thv. a. mesenterica sup. rechts, leverhilus en aorta-cavaal verricht.

Tumoren ter hoogte van de pancreascorus- en staart zijn gewoonlijk groter, omdat zij later symptomatisch zijn en als gevolg hiervan laattijdig gediagnosticeerd worden.

Recente studies tonen aan dat bij operabiliteit, de prognose van het distale pancreascarcinoom evengoed of slecht is als dit van de pancreaskop. Het is aangetoond dat de tumor-grootte, een onafhankelijke predictor is van overleven bij het geresceerd pancreascarcinoom. Een collectieve overzichtsstudie uit Japan toont dat er een 5-jaars overleving van 30% bereikt kan worden voor tumoren van minder dan 2 cm grootte.

De preresectie bioptische confirmatie van maligniteit werd lang beschouwd als noodzaak voor pancreatico-duodenectomie. Gezien de tegenwoordige veiligheid, lage morbiditeit en mortaliteit (respectievelijk 20% en < 5%), is resectie voor symptomatische pancreasaandoeningen ter hoogte van de pancreaskop door pancreatico-duodenectomie zonder preoperatieve histologische diagnose aanvaardbaar, zelfs indien de resectie als palliatief moet beschouwd worden. Een biopsie moet men preoperatief uitvoeren voor neo-adjuvante therapie.

Lokale invasie van het duodenum, de maag of het mesocolon kan bij en bloc resectie verwijderd worden en stelt zeker geen contra-indicatie voor resectie. Retroperitoneale invasie van de bloedvaten bvb. de arteria mesenterica superior verslechtert de prognose nochtans significant; volledige tumorresectie (R_0 resectie) is moeilijk te bereiken zonder resectie van het bloedvat en is zelfs met resectie van het bloedvat niet aangeraden.

Ook de vasculaire invasie van de vena porta en de vena mesenterica superior komt voor bij pancreaskop carcinomen. Hier kan een resectie uitgevoerd worden waarbij er een voordeel in overleven gezien werd als de invasie kleiner dan 1,2 cm lengte bedroeg en minder dan 50% van de vaatcircumferentie ingenomen was.

Bij 101 patiënten met porto-veneuze resectie een mortaliteit aan van 8%. Histologisch werd invasie maar bij 40% van de patiënten aangetoond. De 1-jaars overleving was minder dan 10% vergeleken met 40% als er geen invasie gedocumenteerd werd.

Met de tegenwoordige techniek is een morbiditeit van zo'n 20% algemeen in de literatuur beschreven en aanvaardbaar, waarbij het optreden van pancreatiche fistels minder dan 10% zou moeten zijn. De mortaliteit voor pancreatico-duodenectomie is lager dan 5% in gespecialiseerde centra.

De co-morbiditeit vooral op cardiaal vlak blijkt hierbij een grote rol te spelen. Een goede patiënten selectie is van groot belang.

Bij de resectie van lymfeklieren tonen prospectief gerandomiseerde studies dat een extensieve lymfeklierresectie, d.w.z. de intra-aortocavale lymfeklieren tot aan de bifurcatie van de aorta en de vena cava en ter hoogte van de niervaten bilateraal, geen voordeel brengt ten opzichte van een lokale lymfeklierresectie.

Een belangrijk punt is eveneens het behoud van de pylorus die, gedocumenteerd door verschillende prospectieve studies, als voordelig kan beschouwd worden op fysiologisch en nutritioneel vlak in de revalidatie van de patiënt. Maar ook de oncologische radicaliteit wordt hierdoor zeker niet beïnvloed.

b) Locoregionaal inoperabele tumoren

- definitie

Tumoren met duidelijke invasie van de a. hepatica en/of a. mesenterica superior.

- therapie

Indien er neo-adjuvante protocols lopende zijn, worden deze patiënten best in deze studies gerandomiseerd.

Zo geen studies lopende, stelt zich de vraag of we deze patiënten kunnen downstagen of eventueel locoregionaal onder controle houden met radiochemotherapie. In geselecteerde patiënten en na het uitvoeren van een laparoscopie, om peritoneale metastasen uit te sluiten, kan hiertoe beslist worden. Meestal wordt heden geopteerd tot radiochemotherapie waarbij de streefdosis radiotherapie 54 Gy is en de chemotherapie Gemcitabine.

Bij symptomatische (obstructieve icterus, intestinale obstructie, ...) patiënten wordt een dubbele derivatie aangelegd. Peroperatoir worden biopten genomen.

- chemotherapie

Tot op heden wordt Gemcitabine (Gemzar[®]) in monotherapie als standaard behandeling beschouwd, zeker indien de patiënt symptomatisch is. (Burris et al. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer gemcitabine compared to 5-fluorouracil. Eur J Cancer 1997; 33 Suppl 1: S18-22).

Op basis van de Moore et al. studie wordt in sterk geselecteerde patiënten een combinatie van Gemcitabine (Gemzar[®]) en Erlotinib (Tarceva[®]) gegeven. Tot op heden is er echter nog geen terugbetaling.

C.4 Follow up bij pancreastumoren

a) R0-resectie

Standaard is er geen indicatie voor adjuverende (radio)chemotherapie. De follow up gebeurt het eerste jaar om de 4 maand, het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormerker controle. Bij vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

b) R1, R2-resectie

Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. Het best worden zij ingesloten in lopende klinische studies.

Indien het gaat om een locoregionaal probleem kan na overleg en in zeer geselecteerde patiënten, besloten worden om postoperatieve radiochemotherapie te geven. Het is van belang om peroperatief de “zone at risk” zoveel mogelijk af te lijnen met clips.

Indien peroperatief metastasen op afstand worden vastgesteld, heeft men argumenten om palliatieve chemotherapie te starten., zeker indien de patiënt symptomatisch is.

c) Metastatisch

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na 2 maand therapie. Indien de ziekte stabiel is of er respons is, wordt de behandeling na overleg met de patiënt, verdergezet. Daarenboven wordt de verderzetting van de therapie besproken met de patiënt, in functie van de tolerantie. Belangrijk is ook de nood aan analgetica te evalueren.

De therapie wordt meestal gestopt na 6 cycli. In geval van progressieve ziekte (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig stopgezet.

D. TUMOREN VAN DE AMPULLA VAN VATER

D.1 De TNM-classificatie voor adenocarcinomen van de ampulla - zie website

D.2 De staging van de tumoren van de ampulla van Vater

1. Anamnese, inclusief familiaal
2. Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht
3. Diagnostiek en operabiliteit :
 - CT abdomen met specifieke aandacht voor de relatie van het tumoraal proces met de vaatstructuren en opsporen van levermetastasen.
 - ERCP/MRCP
 - Echo-endoscopie
 - a. Labo. Geen meerwaarde van tumormerkers
 - b. Indien patient operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden
 - c. Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair besproken en beslist.

D.3 Het therapeutisch beleid bij tumoren van de ampulla van Vater

De echo-endoscopie is uitermate belangrijk om de therapeutische keuze te studeren. Bij beperkte invasie-diepte (T_{is} of T_1N_0) kan geopteerd worden voor een endoscopische resectie.

Bij uitgebreidere invasie en/of positieve klieren dient een chirurgische resectie te gebeuren. Een ampullectomie kan overwogen worden bij beperkte tumoren. In andere gevallen dient een Whipple te gebeuren.

D.4 Follow up van tumoren van de ampulla van Vater

Er is geen indicatie om bij deze tumoren een nabehandeling te geven. In geselecteerde (bijvoorbeeld positieve sectievlakken) patiënten kan multidisciplinair beslist worden om radiochemotherapie post-operatief te geven.

De follow up gebeurt de eerste twee jaar om de 4 maand en vervolgens om de zes maand. Meestal gebeurt er een klinisch onderzoek, labo en echografie.

E HEPAR

E.1 Risicofactoren en preventie

- Risicogroepen (level I evidentie)

- Cirrose van om het even welke etiologie (alcohol, Hepatitis B , Hepatitis C hemochromatose, primaire biliaire cirrose, primaire scleroserende cholangitis, autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, alfa1 antitrypsine deficiëntie etc.).

- Chronisch dragers van het hepatitis B virus zonder cirrose:

Aziatische mannen > 40j; Aziatische vrouwen > 50j; Afrikanen > 20j; familiële antecedenten van HCC; hoge HBV DNA virale lading; belangrijke inflammatoire activiteit in de lever

De incidentie van HCC bedraagt voor HBV cirrose: 2.5%/jaar; HCV cirrose: 2%-8%/jaar; Alcoholische cirrose: 1.5%/jaar; Hemochromatose: 3%-4%/jaar. Screening dient te gebeuren in deze risicogroepen.

- Primaire preventie

De beste preventie bestaat erin de virale infectie te vermijden en de evolutie naar cirrose te voorkomen.

- Hepatitis B en hepatitis delta virus preventie: universele HBV vaccinatie, risicogedrag vermijden. Indien HBV geïnfecteerd behandelen met gepegy-leerde interferon (peg-IFN), nucleoside of nucleotide analogen met doel HBV DNA onder de detectie limiet te krijgen met HBeAg en HBsAg sero-conversie.

- Hepatitis C virus preventie: risicogedrag vermijden, behandelen met combinatie van peg-IFN en ribavirine

- Secundaire preventie

In patiënten met een cirrose kan de evolutie naar hepatocellulair carcinoom vermeden worden door:

- Hepatitis B cirrose: geen peg-IFN behandeling, wel behandelen met nucleoside of nucleotide analogen die maximale virale suppressie en een minimale resistentie veroorzaken.

- Hepatitis C cirrose: peg-IFN behandeling overwegen in Child A en eventueel Child B patiënt.

risicogroep	onderzoek	begintijdstip	interval
<ul style="list-style-type: none"> • Levercirrose • Chronische drager Hepatitis B virus met geassocieerde risicotfactor 	<ul style="list-style-type: none"> • echografie • alpha-foetoproteïne 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • Per 6 maanden

- Referenties

1. J. Bruix and M. Sherman. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD guidelines. Hepatology 2005; 42: 1208-1236.
2. H. Yang. Hepatitis B eAg and the risk of hepatocellular carcinoma. NEJM 2002; 347: 168-174.
3. J. Heathcote. Prevention of HCV virus related hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S294-S302.

E.2 De TNM classificatie - zie website

BCLC

Stage	Performance status	Tumor stage	Liver function
Stage A: early HCC			
A1	0	Single, <5 cm	No portal HTN and normal bilirubin
A2	0	Single,<5cm	Portal HTN and normal bilirubin
A3	0	Single, <5cm	Portal HTN and elevated bilirubin
A4	0	3 tumors <3cm	Child-Pugh class A-B
Stage B: intermediate HCC	0	Large multinodular	Child-Pugh class A-B
Stage C: advanced HCC	1-2 ^a	Vascular invasion or extrahepatic spreada	Child-Pugh class A-B
Stage D: end-stage HCC	3-4 ^b	Any	Child C ^b

NOTE. Stage A and B: all criteria should be fulfilled.

HTN, hypertension.

^aStage C: At least 1 criteria should be fulfilled.

^bStage D: At least 1 criteria should be fulfilled.

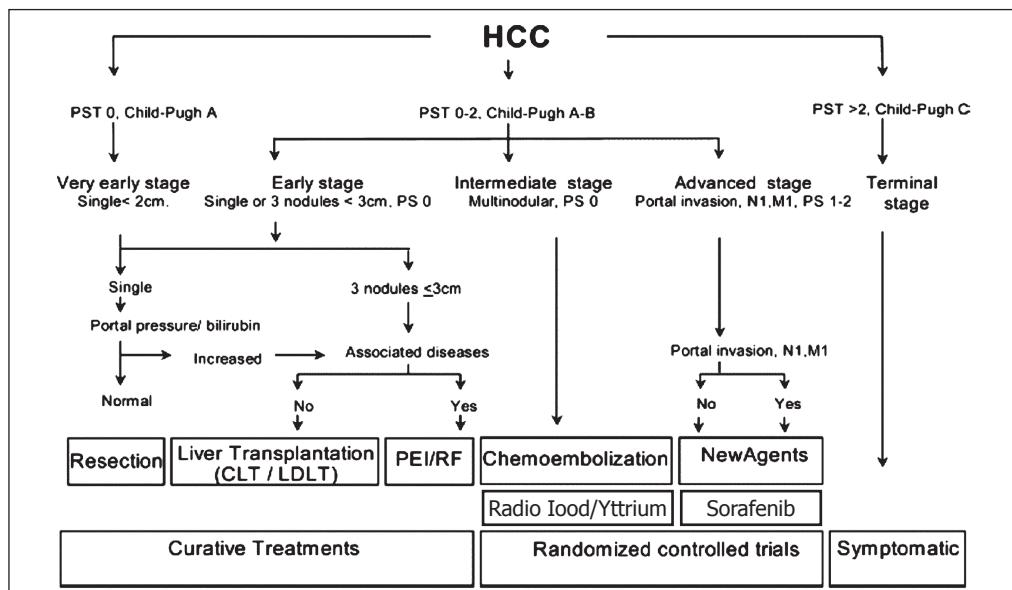


Fig. 2. Strategy for staging and treatment assignment in patients diagnosed with HCC according to the BCLC proposal.

In het UZ Gent wordt enkel de BCLC classificatie (met een kleine adaptatie) gebruikt (combinatie van stadiëring, therapie-opties en prognose).

E.3 Diagnose van hepatocellulaire carcinomen

E.3a Cirrhotisch lever

Tumour > 2cm.

Charateristic tumour, > 2 cm, US, CT or MRI = HCC

Tumour, > 2 cm, aFP >200 ng/ml = HCC

Atypical tumour > 2 cm or in not cirrhotic liver: Biopsy

Characteristic¹ tumour between 1 and 2 cm.

Two imaging techniques with typical pattern: HCC

Atypical characteristics: biopsy

Lesion less than 1 cm: carefull follow up:

Repeat imaging technique after 3 months

¹Characteristic means: early arterial enhancement and early portal wash out.

E.3b Staging van hepatocellair carcinoma

(maakt naast onderstaande topics, gebruik van de BCCLC classificatie)

1. Anamnese, alcohol en tabak
2. Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht, aandacht voor tekenen van leverdecompensatie, ascites, encephalopathie, malnutritie..
3. Echo, CT, MRI van de lever (T, N)
4. Duplex van de poortader en de sushepatische venen.
 - CT Thorax
 - Botscan
5. Bepaling van Child classificatie en de MELD score ($10 \times [0.957 \times \log(\text{creatinine mg/dl}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubine mg/dl}) + 1.120 \times \log(\text{INR}) + 0.643]$)
6. Labo inclusief virale serologie (Hepatitis B, C, HIV, CMV, EBV) en alfa foetoproteïne.
7. Indien operabel: preoperatieve onderzoeken (longfunctie, EKG, echo hart, cycloergometrie of dobutrexstresstest). Aandacht voor co-morbiditeit.
8. Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair beslist.

Child Pugh classificatie

	1	2	3
Ascites	Geen	matig	Uitgesproken
Encephalopathie	Geen	matig	Uitgesproken
Bilirubine	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
PTT	> 50 %	40-50 %	<40 %
Albumine	> 3.3 g/dl	2.8-3.3 g/dl	< 2.8 g/dl

Child A classificatie: 5-6 punten

Child B classificatie: 7-9 punten

Child C classificatie: 10-15 punten

E.4 Het therapeutisch beleid bij hepatocellulair carcinoom

Het stroom diagram van de BCLC classificatie wordt gevuld.

Enige additionele opmerkingen rond sommige therapie-opties:

E.4a Leverresectie

Leverresectie wordt toegepast bij een solitair levertesel bij een Child A patiënt zonder portale hypertensie (portale druk van minder dan 10 mm Hg).

E.4b Levertransplantatie

Levertransplantatie is een standaard behandeling bij patiënten die tot de Milaan criteria behoren (1 letsel kleiner dan 5 cm, 3 letslsels elk kleiner dan 3 cm, zonder argumenten voor bloedvatinvasie of extra hepatische lokalisatie) en die eveneens geen niet-oncologische contra-indicaties hebben voor transplantatie (cfr werkmap levertransplantatie). Patiënten behorend tot de Milaan criteria krijgen op de wachtlijst naast hun labMELD ook nog een SE MELD.

E.4c RFA

Patiënten die niet in aanmerking komen voor resectie of levertransplantatie, zijn geschikt voor RFA als het letsel kleiner is dan 5 cm en er niet meer dan 3 letslsels aanwezig zijn. Deze therapie-optie kan ook gebruikt worden ter stabilisatie van de tumor terwijl de patient op de wachtlijst staat.

E.4d Radio Yttrium

Bij patiënten met een multinodulaire tumor (buiten de Milaan criteria) zonder extrahepatische letsels (doch vasculaire invasie is geen contra-indicatie) zijn geschikt voor deze therapie-optie. Een zeer zorgvuldige anatomische topografie dient aan deze behandeling vooraf te gaan (percentage longshunting, aanwezigheid van collateralen naar de GI-tractus). Deze therapie kan ook als bridge to transplantation gebruikt worden.

E.4e Sorafenib

Bij patiënten met een multinodulaire tumor (met en zonder extrahepatische metastasering) met nog een behoorlijke performance status (0-2) in de Child A-B groep die om oncologische of niet-oncologische redenen niet geschikt zijn om 1 van de vorige behandeling te ondergaan krijgen een behandeling met Sorafenib.

E.5 Follow up bij hepatocellulair carcinoom

E.5a Na resectie of RFA

Na 1 maand beeldvorming met contractonderzoek ter evaluatie van de bekomen necrose (bij RFA).

6 maandelijkse echografie en alfa foetoproteïne (bij AFP producerende tumoren bij wie het AFP normaliseerde na therapie).

E.5b Na levertransplantatie

Geen evidence based FU programma voorzien

E.5c Na radio-Yttrium behandeling

Controle MRI na 3 en 6 maanden (nadien afhankelijk van response).

E.5d Na Sorafenib behandeling

Geen EB FU programma voorzien.

F. GALBLAAS

F.1 De TNM-classificatie - zie website

F.2 De staging van tumoren van de galblaas

1. Vaak is de diagnose van galblaascarcinoom een toevallige vondst (resectie specimen na een cholecystectomie);
2. Anamnese;
3. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.

DIAGNOSTIEK

- CT abdomen

OPERABILITEIT

- CT thorax : voor het opsporen van longmetastasen;
- Een diagnostische laparoscopie wordt uitgevoerd om peritoneale metastasen uit te sluiten in het vooruitzicht van (neo)adjuvante of palliatieve radiochemotherapie;
- Labo, inclusief CEA en CA19.9;
- Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.

Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair besproken en beslist.

F.3 Het therapeutisch bij tumoren van de galblaas

F.3a Operabele tumoren

- indicatie

Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn. Op te merken valt dat in sommige gevallen de diagnose van een galblaascarcinoom eerder bij toeval zal gesteld worden bvb ter gelegenheid van een (electieve) cholecystectomie. Een nieuwe chirurgische ingreep kan aangewezen zijn als blijkt dat de sneeranden ingenomen zijn, of bij peroperatoire ruptuur van de galblaas.

- type chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor.

- follow up en herevaluaties**1. R0-resectie**

Standaard is er geen indicatie voor adjuverende (radio)chemotherapie. De follow up gebeurt het eerste jaar om de 4 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormerker controle. Indien vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

2. R1, R2-resectie

Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. In zeer geselecteerde gevallen kan radiotherapie (45 Gy in 25 fracties van 1.8 Gy, of zo mogelijk hoger, na voorafgaande 3D-conformele planning) al dan niet in combinatie met chemotherapie toegepast worden. Het is van belang om peroperatief de zone at risk zoveel mogelijk af te lijnen met clips en te beschikken over een gedetailleerd operatieverslag. Zo mogelijk worden deze patiënten echter best ingesloten in lopende klinische studies.

Indien peroperatief metastasen op afstand worden vastgesteld heeft men argumenten om palliatieve chemotherapie te starten, zeker indien de patiënt symptomatisch is.

F.3b Locoregionaal inoperabele tumoren**- definitie**

Tumoren met duidelijke invasie van de a. hepatica en/of a. mesenterica superior.

- therapie

Indien er neo-adjuvante protocols lopende zijn, worden deze patiënten best in deze studies gerandomiseerd. Bij cholestase wordt een derivatie aangelegd of een stenting uitgevoerd.

Zo geen studies lopende, stelt zich de vraag of we deze patiënten kunnen downstagen of eventueel locoregionaal onder controle houden met radiochemotherapie. In geselecteerde patiënten en na het uitvoeren van een laparoscopie om peritoneale metastasen uit te sluiten kan hiertoe beslist worden.

F.3c Tumoren met metastasen op afstand**- chemotherapie**

In de gemitastaseerde setting en zeker indien de patiënt symptomatisch is, kan gestart worden met chemotherapie op basis van cisplatinum en 5-FU. Zo nodig wordt een stenting of derivatie uitgevoerd.

F.4 Follow up bij tumoren van de galblaas

De follow up gebeurt het eerste jaar om de 4 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormerker controle. Indien vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

In de gemitastaseerde setting gebeurt een herevaluatie om de twee maand met CT thorax/abdomen en tumormerker bepaling (meestal CA19.9). Belangrijk is ook de nood aan analgetica te evalueren. Indien subjectieve verbetering of stabilisatie en geen duidelijke progressie op CT scan wordt de behandeling verder gezet.

G. EXTRA- EN INTRA-HEPATISCHE GALWEGEN

G.1 De TNM-classificatie - zie website

G.2 De staging van galwegtumoren

1. Anamnese
2. Klinisch Onderzoek, inclusief lengte en gewicht
- 3. DIAGNOSTIEK**
 - CT/MRI abdomen met specifieke aandacht voor de relatie van het tumoraal proces met de vaatstructuren (v. porta, a. en v. mesenterica superior, a. hepatica);
 - ERCP/MRCP;
 - Percutane FNAC of brushing bij ERCP;
 - Echo endoscopie met punctie.
- 4. OPERABILITEIT**
 - CT thorax: voor het opsporen van longmetastasen;
 - Een diagnostische laparoscopie wordt uitgevoerd om peritoneale metastasen uit te sluiten in het vooruitzicht van (neo)adjuvante of palliatieve radiochemotherapie.
5. Labo, inclusief CEA en CA19.9
6. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.
7. Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair besproken en beslist.

G.3 Het therapeutisch beleid

G.3a Operabele tumoren

- indicatie

Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn.

- type chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor.

- follow up en herevaluaties**1. R0-resectie**

Standaard is er geen indicatie voor adjuverende (radio)chemotherapie. De follow up gebeurt het eerste jaar om de 4 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormerker controle. Indien vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

2. R1, R2-resectie

Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. Het best worden zij ingesloten in lopende klinische studies. In zeer geselecteerde gevallen kan radiotherapie (45 Gy in 25 fracties van 1.8 Gy, of zo mogelijk hoger, na voorafgaande 3D-conformele techniek) al dan niet in combinatie met chemotherapie (5-FU) toegepast worden. Het is van belang om peroperatief de zone at risk zoveel mogelijk af te lijnen met clips en te beschikken over een gedetailleerd operatieverslag.

Indien peroperatief metastasen op afstand worden vastgesteld heeft men argumenten om palliatieve chemotherapie te starten, zeker indien de patiënt symptomatisch is.

G.3b Loco-regionaal inoperabele tumoren**- definitie**

Tumoren met duidelijke invasie van de a. hepatica en/of a. mesenterica superior.

- therapie

Frequent zal een ingreep nodig zijn ter opheffing van de cholestase: chirurgische derivatie of stenting. Indien er neo-adjuvante protocols lopende zijn, worden deze patiënten best in deze studies gerandomiseerd.

Zo geen studies lopende, stelt zich de vraag of we deze patiënten kunnen downstagen of eventueel locoregionaal onder controle houden met radiochemotherapie. In geselecteerde patiënten en na het uitvoeren van een laparascopie om peritoneale metastasen uit te sluiten kan hier toe beslist worden.

G.3c Tumoren met metastasen op afstand**- chemotherapie**

Frequent zal in eerste instantie de cholestase moeten behandeld worden door chirurgische derivatie of stenting. Tot op heden wordt een combinatie van cisplatin en 5-FU als standaard behandeling beschouwd, zeker indien de patiënt symptomatisch is.

G.4 Follow up van tumoren van de extra-hepatische galwegen

De follow up gebeurt het eerste jaar om de 4 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormarker controle. Indien vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

In de gemitastaseerde setting gebeurt een herevaluatie om de twee maand met CT thorax/abdomen en tumormarker bepaling (meestal CA19.9). Belangrijk is ook de nood aan analgetica te evalueren. Indien subjectieve verbetering of stabilisatie en geen duidelijke progressie op CT scan wordt de behandeling verder gezet.

H. GASTROINTESTINALE NEUROENDOCRINE (GEP) TUMOREN

H.1 Diagnostiek

Deze tumoren zijn relatief zeldzaam en vragen een meer agressieve aanpak dan de adenocarcinomen, dewelke reeds besproken werden. De symptomatologie is zeer variabel, - gaande van een toevallige vondst tot een fulminant carcinoïd syndroom. Een onderscheid maken tussen de *carcinoïden* en de *pancreatische neuroendocriene tumoren* (o.a. insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, vipoma, niet-functieel,...) is belangrijk, gezien het verschil in therapeutische aanpak.

Het is van belang dat het bioptisch materiaal wordt geëvalueerd door een patholoog met voldoende ervaring in dit type van tumoren. Bij twijfel is een tweede opinie wenselijk.

H.1a Niet-pancreatische neuroendocriene tumoren

1. Anamnese: de aanwezigheid van flushes, fulminante diarree, dyspnoe, huidletsels kunnen het vermoeden versterken.
2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte en gewicht**.

3. BIOCHEMIE

- Het bepalen van chromogranine A is het meest sensitief (Seregni et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001; 12 Suppl 2: S69-72). Dit eventueel aangevuld met 5-HIAA bepaling in de urine (kan op een staal gebeuren).

4. LOKALISATIE EN STAGING

Het is belangrijk te weten waar de primaire tumor zich bevindt, en of er al dan niet metastasen zijn. De frequente gastrointestinale lokalisaties zijn de dunne darm, de appendix en het rectum.

- CT thorax/abdomen: uitbreiding van de ziekte en mogelijk opsporen primaire tumor;
- Echo endoscopie en punctie voor endocriene tumoren van de maag;
- RX dunne darm transit : opsporen van de primaire tumor;
- Coloscopie + biopsie: opsporen van de primaire tumor;
- Echo cardiografie: mogelijke klepaantasting, voornamelijk tricuspid;
- Octreotide-scan: indien bovenstaande onderzoeken negatief zijn of indien men de primaire tumor niet kan detecteren bij een gemitastaseerd proces. Indien de octreotide-scan gemakkelijker beschikbaar zou zijn, zou dit het eerste onderzoek zijn bij een vermoeden van een neuroendocriene tumor.

- Biopsie van metastase: bekomen van een absoluut pathologisch bewijs, alvorens een behandeling in te stellen;
- 5. Indien patiënt mogelijks operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.
- 6. De bepaling van het beleid bij dit type van tumoren is een prototype van multidisciplinaire aanpak. Het is ook belangrijk dat deze patiënten, minstens éénmalig, besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

H.1b Pancreatische neuroendocriene tumoren

1. Anamnese:
 - onverklaarbare hypoglycemie, onbehandelbare maagulcera, uitgesproken waterige diarree,... kunnen het vermoeden versterken
 - een familiale anamnese is belangrijk om “Multiple Endocrine Neoplasia” (MEN)-1 syndroom op te sporen. Bij patiënten met MEN-1 of Wermer’s syndroom bestaat klinisch veelal hyperparathyroidism zich presenterend in de derde levensdecade en vervolgens functionele pancreatische endocriene tumoren tussen de leeftijd van 35 en 50 jaar. Herkenning van MEN-1 is belangrijk daar patiënten, met en zonder MEN-1, verschillen in klinische presentatie, mogelijkheid tot curatieve resectie, klinische en diagnostische benaderingen. MEN-1 heeft een autosomaal dominante overerving. Het defecte gen is gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 11 en is sterk gelinkt aan het “skeletaal spier glycogeen phosphorylase locus”. MEN-1 is aanwezig in 20% van de patiënten met gastrinomas, 4% van de patiënten met insulinomas en 33% van de patiënten met GRFomas (Growth Hormone-Releasing Factor).

2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.

3. **BIOCHEMIE**

- Een algemene merker aanduiden is moeilijk. In functie van het vermoeden dienen bepaalde hormonale bepalingen (VIP, somatostatine, gastrine,...) te gebeuren.

4. **LOKALISATIE EN STAGING**

De investigatie dient zich vooral te concentreren op de pancreas.

- Echo endoscopie: tenzij men chirurgie overweegt is een punctie noodzakelijk;
- NMR abdomen: opsporen van een nodule thv. de pancreas en evaluatie van de uitgebreidheid;
- CT thorax: opsporen van metastasen (alhoewel relatief zeldzaam);
- 5. Indien patiënt mogelijks operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.

6. De bepaling van het beleid bij dit type van tumoren is een prototype van multidisciplinaire aanpak. Het is ook belangrijk dat deze patiënten minstens éénmalig besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

H.2 Het therapeutisch beleid bij gastrointestinale neuroendocriene tumoren

H.2a Niet-gemetastaseerde tumoren

- indicatie

Voor beide groepen, niet- en pancreatische neuro-endocriene tumoren (NET), is chirurgie de primaire behandeling bij niet-gemetastaseerde tumoren. Minstens dient er een exploratie te gebeuren.

- type chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor.

- follow up en herevaluaties

Er is geen enkele evidentie in de literatuur dat adjuverende behandeling bij deze patiënten de prognose gaat verbeteren.

Er bestaan geen standaard-richtlijnen in de literatuur voor follow up. Voor niet-pancreatische NET kan men regelmatig (bvb. om de 4 maand de eerste twee jaar) chromogranine A bepalen. Bij de pancreatische tumoren kan men het preoperatief verhoogd hormoon op dezelfde manier volgen.

Beeldvorming kan jaarlijks gepland worden. Opnieuw in functie van de primaire lokalisatie.

H.2b Gemetastaseerde niet-pancreatische NET met gekende primaire lokalisatie

- indicatie

In de literatuur zijn er argumenten te vinden om bij patiënten met een (symptomatisch) gemitastaseerd niet-pancreatische NET, de primaire tumor en zoveel mogelijk metastasen (debulking) te verwijderen.

Deze aanpak geeft een positief effect op de symptomatologie en vermoedelijk ook op de prognose.

- type chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitbreiding van de tumor.

- follow up en herevaluaties

R1, R2-resectie:

Bij residuele en/of symptomatische ziekte heeft men argumenten om te starten met biotherapie (cf. 3). Er zijn gegevens in de literatuur dat deze behandeling naast symptomatisch, ook antitumoraal werkt.

**H.2c Gemetastaseerde niet-pancreatische NET
met ongekende primaire lokalisatie****- therapie**

- biotherapie

Bij (symptomatische) patiënten is biotherapie de eerste stap. Twee producten komen hiervoor in aanmerking Octreotide (Sandostatine® & Somatuline®) en Interferon (Intron A®). Meestal wordt met Octreotide gestart en bij onvoldoende effect, onder maximale dosis, kan Interferon geassocieerd worden. De evaluatie gebeurt op basis van de klinische respons, het Chromogranine A en CT grafische evaluatie van de letsels (om de 6 tot 12 maand).

De dosis kan worden opgedreven in functie van de klinische symptomatologie. Bij fulminant carcinoïd syndroom kan 50 tot 100 µg Octreotide traag IV in bolus gegeven worden.

De dosis van Interferon wordt opgedreven tot de leucocytose ongeveer 3000 bedraagt. De tolerantie moet wel acceptabel blijven.

- (chemo)embolisatie
- RFA en Sirspheres
- Indien sterke Octreo-captatie worden een aantal patiënten verwezen voor Lu-Octreotide behandeling in Rotterdam
- chemotherapie

De resultaten van chemotherapie bij carcinoïden zijn bedroevend. Enkel bij snel proliferende “midgut” carcinoïden is enige activiteit van 5-Fluorouracil en Streptozotocine aangetoond.

H.2d Gemetastaseerde pancreatisch neuroendocriene tumor**- indicatie**

In tegenstelling met de carcinoïden is de activiteit van chemotherapie (5-FU, Streptozotocine, Doxorubicine) bij de uitgebreide pancreatische neuroendocriene tumoren hoger.

H.2e Slecht gedifferentieerd of kleincellig NET

- indicatie

Met de combinatie Cisplatinum en Etoposide werd een “response rate” van 60% beschreven (Moertel et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 1991; 68: 227-232).

H.3 Follow up bij gastrointestinale neuroendocriene tumoren

Er bestaan geen standaard-richtlijnen in de literatuur voor follow up. Regelingmatige (bvb. om de 4 maand de eerste twee jaar) controle van het preoperatief verhoogd hormoon/tumormerker.

Beeldvorming (CT) kan jaarlijks gepland worden.

Opnieuw in functie van de primaire lokalisatie.

Bij residuele en/of symptomatische ziekte heeft men argumenten om te starten met biotherapie (cf. 3). Er zijn gegevens in de literatuur dat deze behandeling naast symptomatisch, ook antitumoraal werkt. Herevaluatie wordt gepland om de 3 à 6 maand met CTthorax/abdomen en hormoon/tumormerker bepaling.

I. COLON - RECTUM

I.1 Screening en Preventie

- Risicofactoren

- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis
- inflammatoir darmlijden
- cholecystectomie
- alcoholgebruik
- overgewicht
- nicotine usus
- lage vezelinname

familiale voorgeschiedenis als risicofactor

	risico
populatie risico	~6%
1 eerstegraadsverwant	2-3
2 eerstegraadsverwanten	3-4
1 eerstegraadsverwant (leeftijd <50j)	3-4
1 tweede- of derdegraadsverwant	~1.5
2 tweedegraadsverwanten	~2-3
1 eerstegraadsverwant met adenoma	~2
autosomaal dominante overerving	tot ~17

a. primaire preventie

interventie	effect	Nadelen
NSAID gebruik	verlaagd risico op adenomen effect op incidentie van colorectaalkarcinoom onduidelijk	hoge gastro-intestinale bloeding myocardinfarct hartfalen CVA
postmenopauzale hormoonsubstitutie (oestrogeen + progesteron)	verlaagd risico op coloncarcinoom	borstcarcinoom coronair lijden thrombo-embolische events
poliepectomie	verlaagd risico op colorectaalkarcinoom	perforatie bloeding infectie
dieetwijziging	verlaagd risico op adenomen effect op incidentie van colorectaalkarcinoom onduidelijk	Geen

b. Secundaire preventie en opvolging:

	risicogroep	onderzoek	begin-tijdstip	interval
standaard	vanaf 50j	<ul style="list-style-type: none"> • FOBT en sigmoïdoscopie of • coloscopie of • virtuele coloscopie 	50j	<ul style="list-style-type: none"> • FOBT: 1j • sigmoïdoscopie: 5j • coloscopie: 10j
matig verhoogd risico	• 2 adenomata, <1cm, laaggradige dysplasie	coloscopie	diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • eerste herevaluatie: 5j • indien normaal: na 5j
	• 3 tot 10 adenomata of <ul style="list-style-type: none"> • adenoma • 1cm of • villeus adenoma of • hooggradige dysplasie 	coloscopie	diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • eerste herevaluatie: 3j • indien normaal: na 5j
	>10 adenomen	coloscopie	diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • eerste herevaluatie: 1j • indien normaal: na 3j • indien blijvend normaal: na 5j
	sessiel adenoma, 'piecemeal' verwijdering	coloscopie	diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • eerste herevaluatie na kort interval: 2-6m • indien blijvend normaal: herevaluatie na 1j, 3j en 5j
	curatief behandeld voor colorectaala carcinoom	coloscopie	diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • eerste herevaluatie: 1j • indien normaal: na 3j • indien blijvend normaal: na 5j
	colorectaala carcinoom of adenomateuze poliep bij: <ul style="list-style-type: none"> • 1 1stegraadsverwant • 60j of • 2 2degraadsverwanten, ongeacht leeftijd 	<ul style="list-style-type: none"> • FOBT en sigmoïdoscopie of • coloscopie of • virtuele coloscopie 	40j	<ul style="list-style-type: none"> • FOBT: 1j • sigmoïdoscopie: 5j • coloscopie: 10j
	colorectaala carcinoom of adenomateuze poliep bij: <ul style="list-style-type: none"> • 1 1stegraadsverwant <60j of • ≥2 1stegraadsverwanten, ongeacht leeftijd 	coloscopie	40j of 10j voor jongste leeftijd bij diagnose	5j
hoog risico	Familiale adenomatosis polyposis coli	coloscopie of sigmoïdoscopie	10-12j	1j
	Hereditaire Non-Polyposis ColonCarcinoma	coloscopie	20-25j	≤2j
	inflammatoir darmlijden	coloscopie	8j na start pancolitis 12-15j na start linkszijdige colitis	≤2j

FOBT : faecal occult blood test

I.1a Familiaal colorectaalkarcinoom

Definitie: colorectaalkarcinoom bij meerdere eerste- en/of tweedegraadsverwanten op relatief jonge leeftijd.

Mogelijkheden van moleculair genetisch onderzoek: beperkt, voornamelijk gericht op het uitsluiten van hereditaire colorectale syndromen.

Genetisch advies: empirische risicoschattingen op het ontwikkelen van kanker bij niet-aangetaste verwant(en), inclusief het uitstippelen van een opvolgingsbeleid.

1. Hereditair colorectaalkarcinoom

Definitie: colorectaalkarcinoom ten gevolge van het overerven van een genetisch defect of mutatie.

Mogelijkheden van het genetisch onderzoek: uitgebreid, gericht op het aantonen van het causale gendefect bij aangetaste personen.

- bevestiging klinische diagnose.
- mogelijkheid tot *presymptomatisch onderzoek* bij gezonde verwant(en).

Presymptomatisch onderzoek: het nagaan of een gezonde ‘at risk’ verwant(en) van een individu bij wie een genetisch afwijking werd vastgesteld, deze zelfde mutatie wel of niet heeft overgeerfd.

a) Hereditair Non-Polyposis Colorectaalkarcinoom (HNPCC)

Klinisch-diagnostisch: Amsterdam I of II criteria:

Histologisch bewezen colorectaalkarcinoom, endometrium-, dundarmcarcinoom en/of tumoren van het nierbekken of ureter:

- bij tenminste drie verwant(en), waarvan één een eerstegraadsverwant is van de andere twee;
- in ten minste twee opéénvolgende generaties;
- diagnose ten minste éénmaal op leeftijd jonger dan 50 jaar;
- FAP werd uitgesloten.

Moleculair genetisch onderzoek:

- immuunhistochemie: bevestiging klinische diagnose, aanduiding van het causale gen.
- micro-satelliet instabiliteit (MSI) fenotype: bevestiging klinische diagnose.
- mutatie-analyse *MLH1*, *MSH2* en *MSH6*: aantonen van causale genetische afwijking, tot in 70% van de families

b) Familiale adenomateuze polyposis (FAP) en attenuated FAP (AFAP)

Klinisch-diagnostische criteria:

FAP:

- >100 poliepen bij een individu
- <100 poliepen bij een individu met een verwant met FAP

AFAP:

- variabel aantal adenomateuze poliepen veelal gelokaliseerd in het rechter deel van het colon, op hogere leeftijd diagnose van polyposis en van colorectaal carcinoom.

Moleculair genetisch onderzoek:

- mutatie-analyse van het *APC* gen: aantonen van de causale mutatie, tot in 80% van de families.
- linkage voor *APC* locus (enkel in uitgebreide families): bevestiging klinische diagnose, identificeren van *APC* als causaal gen.

I.1b Peutz-Jeghers syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:

mucocutane pigmentaties en gastrointestinale polyposis,
overgeerfd op autosomaal dominante wijze:

- voor patiënten zonder familiale voorgeschiedenis voor Peutz-Jeghers: aanwezigheid van twee of meer histologisch geverifieerde Peutz-Jeghers type hamartomeuze poliepen.
- Voor patiënten met een eerstegraadsverwant met Peutz-Jeghers syndroom: aanwezigheid van mucocutane hyperpigmentatie voldoende voor diagnose.

Moleculair genetisch onderzoek:

- mutatie-analyse van het *STK11* gen:
mutatie detectie tot in 60% van de families

Familiale adenomatosis polyposis coli

tumor	procedure	beginleeftijd	Interval
colon	sigmoïdo- of coloscopie	10-12j	1j
maagadenocarcinoom, ampulloma	gastroscopie	20-25j	1-3j
schildkliercarcinoom	klinisch en echografisch onderzoek van de schildklier	10-12j	1j
hepatoblastoom	leverpalpatie en echografie, alfa-fetoproteïne	0j	1j tot leeftijd van 7j

HNPCC:

tumor	procedure	beginleeftijd	Interval
colon	coloscopie	20-25j	≤2j
endometrium en ovarium	gynaecologisch onderzoek transvaginale echografie, met endometrium sampling CA-125	30-35j	1-2j
maag	gastroscopie	30-35j	1-2j
urinewegen	echografie urinesediment	30-35j	1-2j

- Referenties

1. Burt, RW. Colon Cancer Screening. Gastroenterology 2000;119:837–853.
2. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology. 2003;124:544-560.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology. 2006;130:1872-1885.
4. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmang C, Thorson AG, Winawer SJ; American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2006;130:1865-1871.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/colorectal/HealthProfessional/page1>

I.2 De TNM-classificatie – zie website

I.2a De staging van colorectale tumoren

Anamnese, inclusief familiale anamnese (1° & 2° lijnsverwanten).

Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte en gewicht**.

T:

- Coloscopie + biopsies (indien niet mogelijk wegens obstruerende tumor, dient een totale coloscopie per- of postoperatief gepland);
- (RX colon)/virtuele coloscopie (bij obstruerende tumoren);

TN:

- Echo endoscopie (enkel rectosigmoïd)
- NMR (enkel rectosigmoïd)

Criteria voor N⁺ (sensitiviteit: 73-83%):

- hypoechoogeen;
- > 1 cm;
- rond;
- scherpe randen.

Bij stenoserende tumoren wordt er **geen** dilatatie verricht voor het uitvoeren van het onderzoek. In deze gevallen heeft echo endoscopie geen toegevoegde waarde en wordt er op basis van de scan beslist omtrent N-status.

TNM:

- CT thorax-abdomen
- NMR lever
- PET/CT : bij vermoeden van uitgebreide ziekte, doch klassieke beeldvorming is niet conclusief. Bij stadiëring van synchrone metastasen met de optie van resectie
- Labo, inclusief CEA (zo twijfel of vermoeden van neuroendocriene tumor, eveneens Chromogranine A laten bepalen).

Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden. Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair besproken en beslist.

I.3 Het therapeutisch beleid bij colorectale tumoren

I.3a Operabele tumoren

1. Het Coloncarcinoom

De therapie wordt beslist op basis van de TNM-classificatie en na multidisciplinair overleg.

- indicatie

- stadium 0 : cTis;
- stadium I : cT₁₋₂N₀M₀;
- stadium II : cT₃₋₄N₀M₀;
- stadium III : cTanyN⁺M₀.

- chirurgie

Voor alle bovenstaande stadia wordt primaire chirurgie uitgevoerd. Er is geen plaats voor pre-operatief plaatsen van stents, tenzij na multidisciplinair overleg.

- postoperatief chemotherapie

a) indicatie

Bij R₀-resectie wordt beslist tot adjuvante chemotherapie op basis van de definitieve pathologische stadiëring.

Het pathologisch stadium III, pT_{any}N⁺M₀, is **een** absolute indicatie voor adjuvante chemotherapie, tenzij er majeure co-morbiditeit is. Leeftijd op zich is geen contra-indicatie.

Indien de pathologische stadiëring adequaat is gebeurd, is het stadium II (pT₃₋₄N₀M₀) **geen** absolute indicatie voor adjuvante chemotherapie. Doch bij jonge leeftijd (<60 jaar), perineurale, vasculaire en/of lymfatische invasie kan men chemotherapie overwegen. Best worden deze patiënten geïncludeerd in lopende protocols.

b) verloop

De adjuvante chemotherapie wordt gestart 4 tot 6 weken postoperatief. De behandeling bestaat uit 12 cycli (= 6 maanden) 5-fluorouracil, levofolinezuur (Elvorine®) en oxaliplatin (Eloxatin®) (FOLFOX). Voor oudere patiënten (>75 jaar) of patiënten in minder goede algemene conditie kan geopteerd worden voor capecitabine (Xeloda®) in monotherapie. Alternatief is modified De Gramont.

2. Het Rectum Carcinoom

De therapie wordt beslist op basis van de TNM-classificatie en na multidisciplinair overleg.

a) primaire chirurgie

- indicatie

- stadium 0: cTis;
- stadium I: cT₁₋₂N₀M₀

- chirurgie:

- stadium 0: lokale excisie (geen peace-meal resectie);
- stadium I: lage anteriorresectie of AbdominoPerinealeResectie, in functie van de lokalisatie van de tumor(en).

Een Total Mesorectal Excision (TME) wordt uitgevoerd bij tumoren van het onderste 1/3 (5 tot 7 cm van de margo ani). Er is geen plaats voor pre-operatief plaatsen van stents, tenzij na multidisciplinair overleg.

b) neo-adjuvante therapie

Radiotherapie alleen

- indicatie

- stadium II: cT₃N₀M₀ (> 7 cm boven de margo ani).

- verloop

- Bij de start van de radiotherapie (13 x 3 Gy) worden de chirurgen verwittigd. Een operatiedatum wordt gepland binnen de twee weken na het stoppen van de radiotherapie.
- De chirurgie is in principe een (lage) anteriorresectie met prolectief ileostoma.
- De indicatie voor postoperatieve chemotherapie wordt beslist op basis van de pathologische stadiëring. Indien er een indicatie bestaat, is de behandeling gelijk aan deze van het coloncarcinoom.

Radiochemotherapie

- indicatie

- stadium II: cT₄N₀M₀;
- stadium II: cT₃N₀M₀ (< 7 cm)
- stadium III: cT_{elke}NM₀

- verloop

- Bij het einde van de neoadjuvante radiochemotherapie worden de chirurgen verwittigd. Een operatiedatum wordt gepland vier tot zes weken na het stoppen van de neoadjuvante therapie.

- Vier weken post-inductie therapie wordt een nieuw bilan gemaakt, met CT thorax/abdomen en klinisch onderzoek.
- In functie van de peroperatieve bevindingen wordt beslist tot een (lage) anteriorresectie al dan niet met aanleggen van een protectief stoma. Indien de sfincter onmogelijk kan gespaard worden of de functie komt dermate in het gedrang, wordt een APR uitgevoerd.
- De indicatie voor postoperatieve chemotherapie wordt beslist op basis van de pathologische stadiëring (cf. colon). Indien er een indicatie bestaat, is de behandeling gelijk aan deze van het coloncarcinoom.
- Het protectief stoma kan gesloten worden na 1 cyclus chemotherapie of ten vroegste 6 weken na de operatie.

I.3b Operabele tumoren met long- en/of levermeta's

- indicatie

- stadium IV : cT_xN_xM₁.

- therapie

Op basis van de stadiëring en na het advies van de multidisciplinaire vergadering wordt een beslissing genomen omtrent het beleid. Deze beslissing wordt genomen in functie van het aantal en de lokalisatie van de gedetecteerde metastasen.

1. De metastasen worden operabel geacht

a) primaire tumor + levermetastasen

Indien de levermetastasen operabel worden geacht, is de opzet van de behandeling ‘curatief’.

De behandeling van de primaire tumor gebeurt op basis van T-staging zoals hoger beschreven. Vervolgens chirurgie in twee stappen en postoperatief chemotherapie. Hieromtrent is in de literatuur nog geen éénduidig standpunt. Patiënten worden best in studieverband behandeld. Buiten studie kan een behandeling met chemo-therapie, hoogdoseerd 5-Fluorouracil schema (De Gramont) en dit gedurende 6 maanden, worden voorgesteld bij hoog-risico patiënten en/of jonge patiënten (< 60 jaar).

Indien de levermetastasen niet aan de criteria voldoen om een resectie in 1 tijd uit te voeren, wordt na de primaire chirurgie gedurende 3 maanden chemotherapie (FOLFOX) gegeven. Vervolgens wordt de metastasectomie gepland.

b. primaire tumor + longmetastasen

Indien de longmetastasen operabel worden geacht, is de opzet van de behandeling ‘curatief’.

Behandeling primaire tumor op basis van T-staging zoals hoger beschreven, waaronder chirurgie primaire tumor.

Postoperatief chemotherapie gedurende 3 maanden (intensief) en nadien chirurgie longmetastasen, ofwel onmiddellijk resectie longmetastasen gevolgd door chemo-therapie gedurende 3 maanden.

c. primaire tumor + lever- en longmetastasen

Eventueel een combinatie van a & b.

2. De metastasen worden inoperabel geacht**a) Behandeling van de primaire tumor**

Indien de primaire tumor symptomatisch ((sub)obstructie en/of anemie) is, wordt een palliatieve (eventueel laparoscopische) resectie uitgevoerd.

Zo patiënt geen symptomen heeft van de primaire tumor is een resectie niet noodzakelijk.

b) Behandeling van de metastasen

De behandeling van inoperabele metastasen van een colorectaal carcinoom is in eerste instantie systemisch. Op basis van de algemene toestand (KI of WHO) van de patiënt en na overleg met hem/haar, wordt beslist tot het starten van palliatieve chemotherapie. In functie van de terugbetelingscriteria, de beschikbaarheid van chemotherapeutica en de algemene toestand van de patiënt wordt beslist welk schema gevolgd zal worden.

THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN**- EERSTELIJNS**

- **CPT-11 = IRINOTECAN (campto®) + (modified) DE GRAMONT (FOLFIRI)**
- **OXALIPLATIN (eloxatin®) + (modified) DE GRAMONT (FOLFOX)**
- **CAPECITABINE (xeloda®) + OXALIPLATIN (eloxatin®) (XELOX)**
- **(modified) DE GRAMONT**
- **CAPECITABINE (xeloda®)**
- **TEGAFUR-URACIL (UFT®)**
- **BEVACIZUMAB (avastin®) + FOLFIRI bij patienten die niet recent**

een arterieel trombotisch event hebben doorgemaakt (CVA, infarct), onder controle van bloeddruk en proteinurie.

Bevacizumab (Avastin®) wordt terugbetaald in combinatie met Folfiri.

- TWEEDELIJNS

- **CPT-11 = IRINOTECAN (campto®) + (modified) DE GRAMONT (FOLFIRI)**
- **OXALIPLATIN (eloxatin®) + (modified) DE GRAMONT (FOLFOX)**
- **CAPECITABINE (xeloda®) + OXALIPLATIN (eloxatin®) (XELOX)**
- **(modified) DE GRAMONT**
- **CAPECITABINE (xeloda®)**
- **TEGAFUR-URACIL (UFT®)**

- DERDELIJNS

- **CETUXIMAB (erbitux®) + IRINOTECAN (campto®)** indien patient progressief is na oxaliplatin en irinotecan en K-RAS wild type is.
- **PANITUMUMAB (vectibix®)** indien patient progressief is na oxaliplatin en irinotecan en K-RAS wild type is.

- OVERIGE THERAPEUTISCHE OPTIES

- **IRINOTECAN (campto®) + MITOMYCINE C**
- **MITOMYCINE C + 5FU**

- VERLOOP

- Vóór het starten van de therapie wordt een bilan gemaakt van de ziekte. In functie van de lokalisaties kan dit bestaan uit een CT abdomen en/of thorax, CEA (zo verhoogd).
- Bij elke patiënt die palliatieve chemotherapie krijgt wordt best een PAC geplaatst vóór het starten van de therapie.
- Een herevaluatie (inclusief CT-scan) wordt gepland om de twee maand. Op basis van de geldende criteria van respons (RECIST-criteria), de toxiciteit (common toxicity criteria) en in overleg met de patiënt, wordt het verder beleid bepaald. Andere therapeutische opties, bijvoorbeeld resectie lever en/of long, moeten bij elke herevaluatie in overweging worden genomen.

I.3c Patiënten die in aanmerking komen voor andere therapeutische modaliteiten

De voorgestelde palliatie wordt op individuele basis multidisciplinair beslist.

Mogelijke indicaties zijn:

- lokaal klierpakket;
- botmetastase;
- hydroureteronefrose;
-

Volgende mogelijkheden kunnen in overweging worden genomen:

- Externe radiotherapie;
- Stenting;
- Chirurgie;
- RFA voor metastasen, Sirspheres voor levermetastasen.

Zo nodig kan een combinatie van bovenstaande therapievormen worden uitgevoerd.

I.3d Lokaal recidief

Er is een vermoeden van een lokaal recidief (klinisch en/of oplopen CEA).

- diagnostiek

Uit therapeutisch oogpunt is het belangrijk een volledig bilan te maken:

- a. Coloscopie + biopsies (zo nodig);
- b. CT thorax/abdomen;
- c. Labo + CEA;
- d. Indien a-c geen uitsluitsel brengen kan men, volgens de terugbetaalingscriteria, een PET-scan vragen.

- therapeutische opties

De te volgen strategie wordt beslist in functie van de nieuwe stadiëring. Zo mogelijk wordt opnieuw overgegaan tot een ‘curatieve’ resectie.

In de andere gevallen kan men het beleid volgen zoals hierboven uitgewerkt werd voor de primaire tumor.

Bij het rectumcarcinoom zijn volgende specifieke scenario’s mogelijk:

1. enkel primaire chirurgie gehad

In functie van de stadiëring kan er beslist worden tot directe herringreep of inductie-therapie (lang schema) gevolgd door herringreep.

In geselecteerde patiënten kan men een combinatie van brachytherapie (peroperatoire high dose rate)-HDR en externe radiotherapie uitvoeren.

Multidisciplinaire besprekking is noodzakelijk.

I.4 Follow up bij colorectale tumoren

I.4a Operabele tumoren

Vóór het starten van de postoperatieve chemotherapie worden een echo abdomen, RX thorax en CEA (zo preoperatief verhoogd) uitgevoerd. Deze onderzoeken worden na 3 cycli en bij het beëindigen van de chemotherapie herhaald. Indien er geen totale coloscopie werd uitgevoerd preoperatief, dient deze te gebeuren binnen de twee maand postoperatief.

De eerste twee jaar na de chirurgie worden de patiënten om de drie maand op consultatie teruggezien. Om de 6 maand worden een CEA controle, een echo abdomen en een RX thorax gevraagd. Een controle coloscopie is gepland 1 jaar postoperatief. Nadien wordt de coloscopie herhaald na 3 jaar en als normaal om de 5 jaar.

Vanaf het derde jaar postoperatief worden de patiënten één keer per jaar op consultatie teruggezien.

Bij oplopend CEA zonder evolutieve beeldvorming: FDG PET.

I.4b Inoperabele tumoren

Vóór het starten van de therapie wordt een bilan gemaakt van de ziekte. In functie van de lokalisaties kan dit bestaan uit een CT abdomen en/of thorax, CEA (zo verhoogd).

Bij elke patiënt die palliatieve chemotherapie krijgt wordt best een PAC geplaatst vóór het starten van de therapie.

Een herevaluatie (inclusief CT-scan) wordt gepland om de twee maand. Op basis van de geldende criteria van respons (RECIST-criteria), de toxiciteit (common toxicity criteria) en in overleg met de patiënt, wordt het verder beleid bepaald. Andere therapeutische opties, bijvoorbeeld resectie lever en/of long, moeten bij elke herevaluatie in overweging worden genomen.

BIJLAGE : PROTOCOL DIAGNOSTISCHE TEST HNPCC

1. Voor de oncogenetische raadpleging ontvangt de patiënt een beknopte **informatie-brochure** waarin uitleg verstrekt wordt over de familiale vormen van darmkanker. Verder wordt de patiënt gevraagd informatie in te winnen binnen de familie over familieleden die reeds kanker ontwikkeld hebben.

2. Raadpleging Genetica-Hepatogastroenterologie

Opmaken van **een stamboom** minstens tot en met derdegraadsverwanten

Voor iedere aangetaste verwant(e):

- o Type tumor
- o Leeftijd bij diagnose
- o Leeftijd bij overlijden
- o Behandelend geneesheer

Differentiaal diagnose: vnl. AFAP & HNPCC (incl. Muir-Torre en Turcot), overweeg FAP, Peutz-Jeghers, juveniele polyposis en Cowden syndroom.

Genetische counseling:

Informatie over:

- het familiaal voorkomen van kanker
- aanwijzingen van een genetische voorbeschiktheid m.b.t. het ontwikkelen van een bepaalde tumor
- het doel van genetisch onderzoek
- de betrouwbaarheid van het genetisch onderzoek
- het verloop van het genetisch onderzoek
- wat geleerd kan worden uit een positief of een negatief testresultaat
- mogelijke nadelige effecten van genetisch onderzoek
- confidentialiteit van het testresultaat
- preventieve opties, zowel bij een positief als een negatief testresultaat
- risico op dragerschap bij kinderen
- mogelijkheid tot predictieve testing bij niet-aangetaste familieleden

Bespreking

Beleid

Opstarten MSI: screening

Criteria: **Bethesda guidelines:**

1. Familie die voldoet aan Amsterdam criteria
2. Individu met 2 HNPCC gerelateerde tumoren
3. Individu met CRC en eerstegraadsverwant met HNPCC
gerelateerde tumor of colorectaalanenoma: één van de tumoren
<45j of adenoma <40j
4. CRC of endometriumCa <45j
5. Rechtszijdig CRC, ongedifferentieerd (solid/cibriform), <45j
6. Zegelring type CRC <45j
7. Adenoma, <45j

Duur : 2 tot 3 maanden

Resultaat :

MSI⁺ : mutatie-analyse van hMLH1, hMSH2 en hMSH6.

MSI⁻ : hMSH6 zo familiale anamnese suggestief.

MSI niet conclusief/niet uitvoerbaar: mutatie-analyse;

- Amsterdam criteria voldaan:

screeningsadvies counselé

Colonoscopie minstens om de drie jaar.

Transvaginale echografie/endometriumbiopsie jaarlijks.

screeningsadviezen voor eerstegraadsverwanten

Colonoscopie minstens om de drie jaar.

Transvaginale echografie/endometriumbiopsie jaarlijks.

screeningsadviezen voor tweedegraadsverwanten

- Amsterdam criteria niet voldaan:

afhankelijk van resultaat moleculair onderzoek.

Te doen:

- Opvragen klinische en patholoog-anatomische gegevens van tumoren.
- Opvragen van tumormateriaal.

Besprekking resultaten:

- Uitnodigen patiënt nadat resultaten bekend zijn
(en eventueel geverifieerd op een onafhankelijk staal).
- Screeningsadvies aan proband.
- Organisatie van predictief onderzoek voor familieleden.

Nationale richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en opvolging van colon en rectumtumoren zijn beschikbaar op de website van het KCE (www.kce.fgov.be) en van het College voor Oncologie (www.college-oncologie-richtlijnen.be). De volledige tekst van de studie is beschikbaar op de website van het KCE: www.kce.fgov.be (rubriek publicaties).

J. ANAAL KANAAL

J.1 De TNM-classificatie – zie website

J.2 De staging van tumoren van het анал kanaal

1. Anamnese, inclusief sexueel gedrag.
2. Klinisch Onderzoek (liesadenopath.), inclusief **lengte** en **gewicht**.
3. **T:**
 - Recto (ano)scopie + biopsies.
4. **TN:**
 - Echo endoscopie
5. **TNM:**
 - CT thorax-abdomen
 - NMR
6. Labo, inclusief CEA, HIV-status
7. Het beleid wordt op basis van de staging multidisciplinair besproken en beslist.

J.3 Het therapiebeleid bij анал kanaal tumoren

De therapie wordt beslist op basis van de TNM-classificatie en na multidisciplinair overleg.

J.3a Niet-gemetastaseerd

• Radiochemotherapie

Gezien de goede resultaten in de literatuur en het feit dat de sfincter gespaard kan blijven, geniet deze therapie de voorkeur. De dosis van de radiotherapie is 25 x 2 Gy en wordt gegeven met een split na 3 weken. De chemotherapie is 5-Fluorouracil in combinatie met Mitomycine C.

Een herevaluatie met NMR, echo endoscopie en endoscopie + biopsie wordt uitgevoerd 6 weken post-radiochemotherapie. Bij evidentie voor tumorrest, wordt overgegaan tot chirurgie.

• Chirurgie

Bij recidief of onvoldoende respons op de radiochemotherapie wordt een abdominoperineale resectie met inguinale klieruitruiming (zo evidentie op CT scan) uitgevoerd.

J.3b Gemetastaseerd

De gegevens omtrent de behandeling van een gemitastaseerd anaal kanaal carcinoom zijn schaars. Gezien de activiteit van cisplatinum in spinocellulair carcinoom, wordt vaak een combinatie met 5-Fluorouracil voorgesteld.

J.4 Follow up bij anaal kanaal tumoren**J.4a Niet gemitastaseerde tumoren**

Een herevaluatie met NMR, echo endoscopie en endoscopie + biopsie wordt uitgevoerd 6 weken post-radiochemotherapie. Bij evidentie voor tumorrest, wordt overgegaan tot chirurgie.

J.4b Gemetastaseerde tumoren

Na twee maand therapie volgt een herevaluatie.

Meestal worden maximum 6 cycli gegeven (6 maand).

K. GASTRO-INTESTINALE LYMFOMEN

K.1 Epidemiologie

De incidentie van extra-nodale Non-Hodgkin lymfomen (NHL) bedraagt in Westerse landen 15 tot 20% (in het Midden-Oosten 40-50%).

Gastrointestinale lymfomen (GI NHL) zijn verantwoordelijk voor 30 tot 40% van deze extra-nodale NHL.

Lokalisatie:

- 60% maag
- 25% dunne darm
- 15% colon

Type NHL: in principe alle celtypes,
doch de grote meerderheid is van B-cel origine.

K.2 Etiologie

Multifactorieel bepaald.

Enkele gekende associaties:

- *Epstein Barr virus*: belangrijke etiologische factor van Burkitt lymfoma.
- “Enteropathy associated T cell lymphoma” (EATCL) als complicatie van *coeliakie*. Patiënten met coeliakie hebben een 50 tot 100 x verhoogd risico op lymfomen. EATCL compliceert 7 tot 12% van de lang-bestaaande coeliakies.
- *Helicobacter Pylori* is een gekende etiologische factor van “mucosa associated lymphoid tissue” (MALT) lymphoma van de maag.

Mechanisme: chronische antigenic stimulatie leidt tot een recruitment van B- en T-cellen in de maagmucosa. Door een interactie van genetische factoren en T-cel dependente B-cel clonale proliferatie oiv het antigen (HP), kan een transformatie ontstaan naar laaggradig lymfoma (tot op dit niveau kan eradicatie van HP leiden tot tumorregressie). Laaggradige lymfomen kunnen verder evolueren naar hooggradige lymfomen (op dit niveau is er geen effect meer van HP eradicatie).

K.3 Prognostische factoren

Voornaamste prognostische factor: stadium van de ziekte
(cfr classificaties van NHL).

Daarnaast:

- performance status.
- histologisch type (Burkitt lymfoma bv, heeft slechte prognose).
- aantal lokalisaties van de ziekte.
- “tumor load”.
- aanwezigheid van B symptomen (nachtweten, anorexie, vermagering).
- biochemisch verhoogd LDH en beta-microglobuline.
- leeftijd.
- aanwezigheid van comorbiditeit.

K.4 De staging van gastrointestinale lymfomen

Anamnese en klinisch onderzoek (met aandacht voor de perifere klierstations).

Biochemie: met inbegrip van LDH, beta-microglobuline en eiwittelektroforese.

Urine-elektroforese.

Beenmerg-en botboorbiopsie.

CT thorax en CT abdomen.

Indirecte laryngoscopie.

Endoscopie met biopsie van verdachte letsel.

Ev PET scan.

Ev RX dunne darm transit.

Echo-endoscopie van de maag bij laaggradig MALT lymfoma.

Lumbaalpunctie bij non-cleaved small cell lymphoma.

K.5 Het therapiebeleid bij gastrointestinale lymfomen

Algemene opmerking: er bestaat in dit domein een groot gebrek aan grote gerandomiseerde prospectieve studies; hieruit volgt dat er vaak nog geen gouden standaard bestaat.

K.5a Maaglymfoma

1) Laaggradig MALT lymfoma beperkt tot mucosa of submucosa

- adekwate stadiëring dmv echo-endo van de maag is noodzakelijk.
- Indien beperkt tot mucosa en/of submucosa is eradicatie van HP de 1^{ste} lijntherapie.
- Na eradicatie is strikte endoscopische follow-up aangewezen (gastro met biopsies elke 4 weken gedurende 1 jaar – nadien volstaat langer interval).
- Resultaten: complete respons van 60-65%
kans op relaps : +/- 10%
- Bij relaps is het zeer waarschijnlijk dat er een component van hooggradig lymfoma aanwezig is (men weet dit uit vroegere reeksen, waarbij in dit geval werd overgegaan tot totale gastrectomie).

2) Alle andere laaggradige lymfomen van de maag

- Chemotherapie (ev cyclofosfamide in mono-therapie of combinatieschema COP/CHOP/R-CHOP).
- Radiotherapie.
- Chirurgie : totale gastrectomie; vroegere standaard, doch wordt thans meer en meer verlaten omwille van de morbiditeit.

3) Hooggradig lymfoma van de maag

- Traditioneel: totale gastrectomie
maar: 1. slechts 60% zijn resecabel
 - 2. morbiditeit van de ingreep is niet te onderschatten.
 - 3. bovendien is het risico op perforatie kleiner dan vroeger aangenomen (+/- 4%)

- Huidige behandeling:
 - Chirurgie wordt voorbehouden voor :
 - abdominale catastrofes (vnl perforatie; bloeding).
 - zeer grote tumorload, maw chirurgische debulking.
 - Chemotherapie.
 - Combinatie chemo-radiotherapie voor gevorderde stadia.

K.5b Intestinaal lymfoma

- In zeldzame gevallen is heelkundige curatieve resectie mogelijk, nl in geval van:
 - slechts 1 anatomische lokalisatie.
 - laaggradige histologie.
 - beperkt tot mucosa / submucosa.
 - beperkte tumor (minder dan 10 cm).
 - normale spiegel van LDH en beta-microglobuline.
- “Enteropathy associated Tcell lymphoma”:
 - meestal als complicatie van coeliakie.
 - chirurgie enkel in urgente gevallen (perforatie / bloeding).
 - enige therapie met curatief opzet is chemotherapie.
maar : - meestal korte respons.
 - slechte tolerantie, gezien vaak slechte voedingstoestand bij het starten van de therapie (toenemende malabsorptie bij patiënt met coeliakie is het voornaamste symptoom bij presentatie).
- Mantelcelllymfoma:
 - chemotherapie: standaard antracycline gebaseerde schema's;
thans ook meer agressieve schema's met stamcelsupport.

§2. ENDOCRINOLOGISCHE ONCOLOGIE

A. INTRODUCTIE

Onderstaande tekst behandelt enkel schildklier- en bijniermaligniteiten, wat betreft de overige endocrinologische oncologie verwijzen we naar de wekelijkse stafvergadering. Deze nota's vormen enkel de basis van het multidisciplinair overleg, hetgeen zal plaatsvinden om tot het best evidence-based beleid te komen van de individuele casuïstiek.

B. SCHILDKLIERCARCINOMA

B.1 TNM-classificatie

Tabel 1: parameters voor stadiëring van de primaire tumor

T	Uitgebreidheid v.d. primaire tumor
N	Af- of aanwezigheid en de uitgebreidheid van regionale lymfekliermetastasen
M	Af- of aanwezigheid van metastasen op afstand

De stadiëring vóór de behandeling wordt de klinische classificatie genoemd en wordt aangeduid met cTNM. De post-chirurgische, pathologische stadiëring wordt aangeduid met pTNM. Per parameter wordt een omschrijving gedefinieerd (tabel 2).

Tabel 2: definiëring van TNM-parameters

T (primaire tumor)	N (lymfeklieren)	M (metastasen)
T _x NIET EVALUEERBAAR	N _x NIET EVALUEERBAAR	M _x NIET EVALUEERBAAR
T ₀ GEEN PRIMAIRE TUMOR	N ₀ GEEN REGIONALE LYMFKEKLIJEREN AANGETAST	M ₀ GEEN METASTASEN OP AFSTAND
T _{is} CARCINOMA IN SITU	N ₁ Regionale lymfeklier(en)	M ₁ METASTASEN OP AFSTAND
T _{1,2,3,4} T1a : <of=10 mm T1b : 10-20 mm T2 : 20-40 mm T3 : >40 mm T4 : kapseldoorbraak T4a : met invasie subcutaan weefsel, larynx, trachea, oesofagus of N Recurrens T4b : met invasie prevertebrale fascia, mediastinale vaten of vergroeiing met arteria carotis	N _{1a} Niveau IV: pretacheaal, paratracheaal prelaryngeaal N _{1b} Andere ingenomen lymfeklier(en) cervicaal of in het bovenste mediastinum	

Tabel 3: Stadia

Stage	Papillair of folliculair	Mortaliteitscijfers
I	<45j: any T, any N, M0 ≥45j: T1, N0, M0	1.7%
II	<45j: any T, any N, M1 ≥45j: T2, N0, M0	15.8%
III	≥45j: T3, N0, M0 of T1-3, N1a, M0	30%
IV	≥45j: IVa : T1-3, N1b, M0 of T4a, N01b, M0 IVb = T4b, any N, M0 IVc : any T, any N, M1	60.9%

(American Joint Committee on Cancer: Chapter 8: Thyroid, in AJCC Cancer Staging Handbook, 6th edition, Springer, New York, 2002, 89-98)

Opmerkingen :

- Alle anaplastische carcinoma = T4; T4a intrathyroïdaal (chirurgisch resecteerbaar) ; T4b = extrathyroïdaal (inoperabel)
- Medullair schildkliercarcinoom
Stage I T1, N0M0; stage II T2-4, N0, M0; stage III, alle T, N1, M0; stage IV alle T, alle N, M1

B.2 AMES-classificatie

Deze classificatie, gebaseerd op leeftijd (**Age**), **Metastasen** op afstand, uitbreidheid (**Extent**) van de tumor en afmetingen (**Size**) van de primaire tumor (**AMES**), brengt patiënten met een papillair of een folliculair schildkliercarcinoma onder in een hoge en een lage mortaliteitsrisicogroep.

Hoog risico (46% mortaliteit)

- Metastase op afstand onafhankelijk van leeftijd
- Mannen >40j en vrouwen >50j met tumorkapseldoornbraak of tumorafmeting >5 cm

Laag risico (1.8% mortaliteit)

- Geen metastase op afstand
- Mannen < of = 40j en vrouwen < of = 50j
- Mannen >40j en vrouwen >50j zonder tumorkapseldoornbraak en tumorafmeting <5 cm

B.3 Richtlijnen

Het beleid is gesteund op volgende richtlijnen:

Guidelines for the management of thyroid cancer in adults

(British Thyroid Association; Royal College of Physicians; second edition 2007);
www.british-thyroid-association.org

en

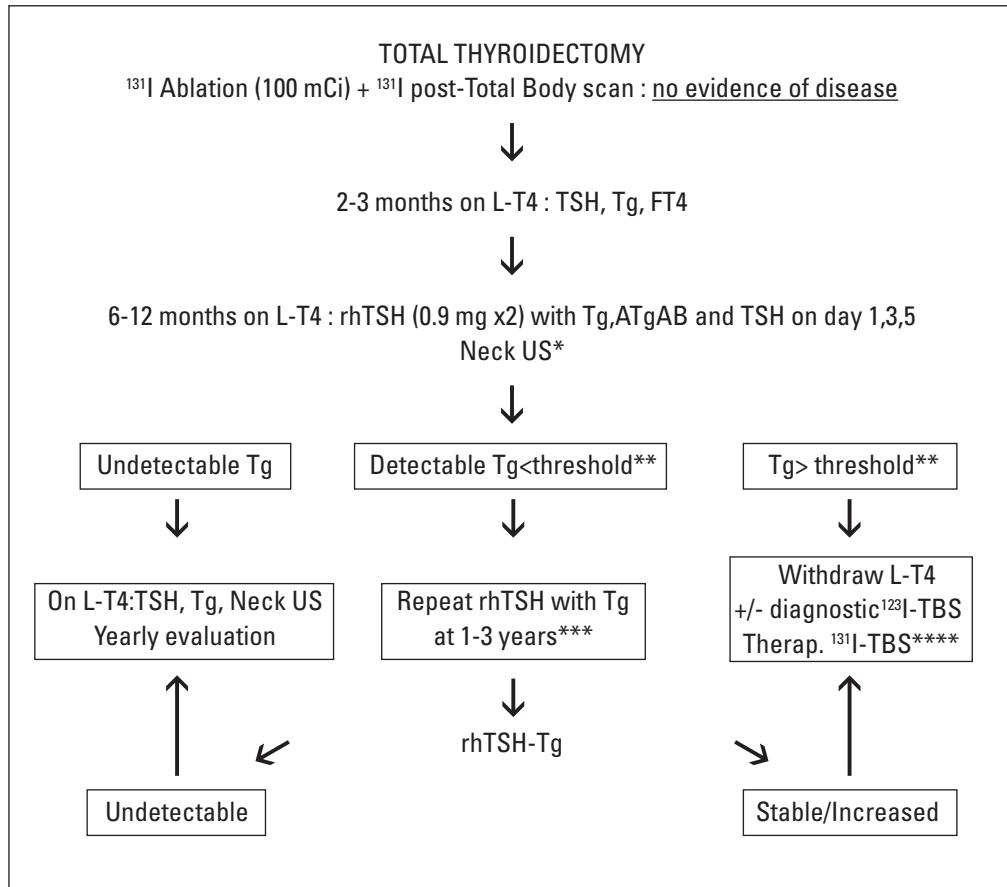
European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium

(Pacini et al European Journal of Endocrinology 154:787-803;2006):
kan worden gedownload via www.eje-online.org.

Opmerkingen

- In geval een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoma pas postoperatief wordt gediagnosticeerd, dan geniet reïnterventie met totale thyroidectomie binnen de 8 dagen de voorkeur. Mocht de periode van 8 dagen verstrekken zijn, dan dient het individueel risicoprofiel van de patiënt beoordeeld te worden: enkel bij afwezigheid van elk AMES high risk criterium (cfr. Supra) en een tumorgrootte <1 cm kan een follow-up zonder heelkundige reïnterventie voor totale thyroidectomie te laten gebeuren.
- Bij een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoma kleiner dan 1 cm bestaat geen strikte indicatie voor ablatieve dosis radioiood op voorwaarde dat het gaat om:
 - o mannen <of=40j en vrouwen <of=50j
 - o zonder tumorkapseldoornbraak en lymfonodi
 - o geen metastasen op afstand
 - o geen Hürthlecel tumor
 - o geen verhoogd thyreoglobuline onder LT4 suppressie
- Bij geen of onvoldoende radioiodcaptatie is radiotherapie nuttig als:
 - o adjuvante postoperatieve behandeling van Stadium 3 of 4
(via Intensiteits-gemoduleerde radiotherapie)
 - o palliatieve behandeling van metastase

B.4 Follow-up

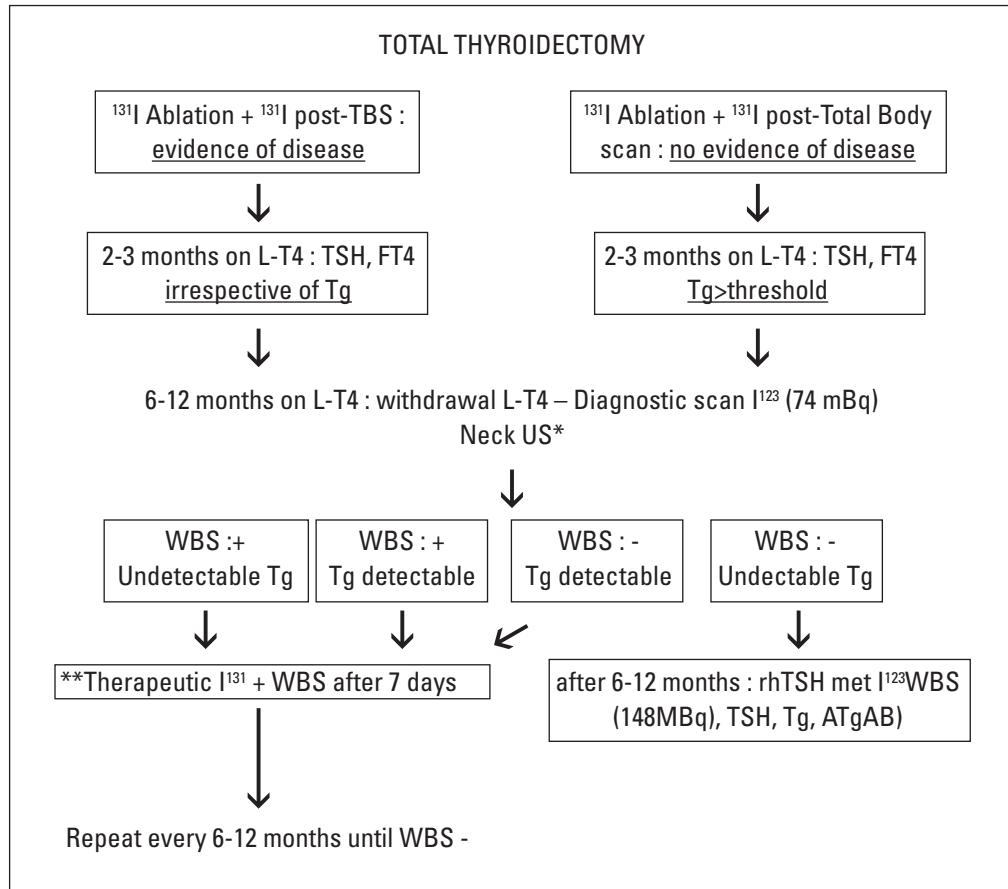


*Any suspicious neck US warrant FNAC and/or other tests

**Tg Threshold should be determined after rhTSH stimulation for each assay method

***This interval depends on the Tg level and on the clinical context

****3700 MBq : neck update; 5550-7400 MBq: metastases; consider surgery, radiotherapy



*Any suspicious neck US warrant FNAC and/or other tests

**3700 MBq: neck update; 5550-7400 MBq: metastases; consider surgery, radiotherapy

B.5 Referenties

1. Simpson WJ, Carruthers JS. The role of external radiation in the management of papillary and follicular thyroid cancer. Am J Surg 1978;136(4):457-460.
2. Noguchi M et al. Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. Int Surg 1990;75:220-224.
3. Solomon BL, Wartofsky, L, Burman KD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:333-339.
4. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;338:297-306.
5. Haugen BR et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol metab 1999;84:3877-3885.
6. Thyroid Carcinoma Task force. AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice : management of thyroid carcinoma. Endocrine Practice 2001;3:202-220.
7. Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. Lancet Oncol 2002;3:407-414.
8. Schlumberger M, Pacini F. Monografie, Thyroid Tumors, Second Edition, Nucléon, Paris, 2003-ISBN 2-84332-006-2.
9. Mazzaferri EL et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1433-1441.
10. Pacini F et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803.
11. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer 2007. ISBN 978-1-86016-309-8.
www.british-thyroid-association.org.

C. MALIGNITEIT VAN DE BIJNIER

C.1 Bijnierincidentaloom

C.1a Differentiaaldiagnose

Adrenale corticale tumor

Adenoma

Nodulaire hyperplasie

Carcinoma

Adrenale medullaire tumor

Feochromocytoom (benigne/maligne)

Ganglioneuroma

Neuroblastoma

Andere adrenale tumoren

Myelolipoma

Metastasen

Miscellaneous (hamartoma)

Infecties, granulomen, infiltraties

Abces

Amyloidosis

Histoplasmose, coccidiomycose, blastomycose, tuberculose

Sarcoidose

Cytomegalievirus

Cysten en pseudocysten

Parasieten

Endotheliaal

Degeneratieve adenomen

Retentie

Bloeding

Pseudoadrenale massa's

Pancreasletsels

Nierletsels

Vasculaire letsels (aneurysma's, tortueuse milt- en niervenen)

C.1b Aanpak bij een incidentaloom van de bijnier

- A. Hormonale testen (renine, aldosteron, DHEAS, cortisol, cortisol na 1 mg dexamethasone, 24u cortisolurie, 24u catecholaminen, ...). Indien vermoeden van Conn, Cushing, andere steroidproducerende tumoren, feochromocytoom verder diagnostisch uit te werken en plannen voor adrenalectomie.
- B. Diameter >4 cm op CT/NMR of irregulaire randen en densiteit, irregulaire vorm : adrenalectomie plannen.
- C. Diameter <4 cm op CT/NMR: CT na 3-6 maanden, nadien elk jaar, jaarlijkse herevaluatie hormonale testen. Indien toename tumorgrootte of positieve hormonale testen: adrenalectomie.

C.2 TNM Staging van maligniteiten van de bijnier

Primaire tumor (T)

- T1 : Tumor <5 cm, geen invasie
- T2 : Tumor >5 cm, geen invasie
- T3 : Tumor met lokale invasie,
zonder invasie van omgevende organen
- T4 : Tumor met invasie van omgevende organen
Regionale Lymfonodi (N0)
- N0 : Negatieve regionale lymfonodi
- N1 : Positieve regionale lymfonodi

Metastasen op afstand (M)

- M0 : geen metastasen op afstand
- M1 : Metastasen op afstand

Definities stadiëring

- Stadium I : T1N0M0
- Stadium II : T2N0M0
- Stadium III : T1N1M0
T2N1M0
T3N0M0
- Stadium IV: Any T, Any N, M1
T3N1M0
T4N1M0

C.3 Maligne feochromocytoom (adrenaal/extra-adrenaal)

- **Antihypertensiva/hydratatie**

Antihypertensiva zijn noodzakelijk om de bloeddruk en de geassocieerde cardiovasculaire symptomen onder controle te krijgen en om de patiënt voor te bereiden voor de operatie.

In eerste tijd dient alfalyse opgestart te worden. Het voorkeursalfalyticum is fenoxybenzamine (dibenzyline). Pas na adequate alfalyse kan betalyse geassocieerd worden. Eventueel moet een calcium antagonist of een ander antihypertensivum geassocieerd worden.

De combinatie van fenoxybenzamine, een bètablokker en voldoende zoutintname (start 10 à 14 dagen voor chirurgie) leidt tot een betere bloeddrukcontrole en een verminderd operatief risico. Preoperatieve intraveneuze vochttoediening onder toezicht van een endocrinoloog is noodzakelijk.

- **Chirurgie**

Chirurgische excisie of debulking van primaire tumor en/of metastasen (laparotomie/laparoscopie; afhankelijk van de diameter) is de eerste keuzetherapie bij een maligne feochromocytoom.

- **Tumoriradiatie met 131I-MIBG/radiolabeleid-Octreotide**

Indien captatie op MIBG-scan kan een behandeling met 131-I-MIBG overwogen worden. Het therapeutisch en lange termijn effect hiervan is slechts beperkt.

Indien captatie op Octreotide-scan kan een behandeling met radioactief Octreotide overwogen worden (slechts in bepaalde centra mogelijk).

- **Chemotherapie: Cyclofosfamide, Vincristine en Dacarbazine**

Chemotherapie heeft slechts een beperkt therapeutisch effect en er is geen bewezen langdurig effect, ook niet bij herhaalde toedieningen.

- **Radiotherapie**

Er is geen evidente dat radiotherapie effectief is bij de behandeling van maligne feochromocytoom. Radiofrequente ablatie van pijnlijke bot- en levermetastasen kan overwogen worden.

- **Genetische screening**

Meestal komt een feochromocytoom sporadisch voor. Familiale predispositie wordt meestal gezien bij een patiënt met MEN-2A, MEN-2B, Von Hippel Lindau, Neurofibromatose T1, familiale paraganglioma van hals of globus-tumoren. Genetische screening van familieleden moet overwogen worden.

C.4 Bijniercortex-carcinoma

- **Chirurgie**

Chirurgische resectie is de eerste keuze therapie, hetzij met curatieve of palliatieve intentie. Excisie reduceert de tumormassa en de hypersecretie van de steroïden. Chirurgie is de enige therapie met bewezen effect op de overleving. Chirurgische radicale resectie met een blokresectie van lokale invasie is geïndiceerd bij alle patiënten (behalve soms in stadium IV). Eventueel kan een herringreep noodzakelijk zijn bij lokaal recidief.

- **Mitotane (o,p'-DDD)**

Postoperatief kan adjuvante behandeling gegeven worden met Lysodren®, hetzij lage dosis (1,5 – 2 gram/dag) of hogere dosis (4-14 gram).

Hogere dosis Lysodren® (12-14 gram) gaat gepaard met veel bijwerkingen. De spiegel van Lysodren® moet gevuld worden.

- **Chemotherapie : Cisplatinum, Etoposide, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Adriamycine, Vincristine, Gossipol, Suramin, Melphalan, Streptozotocin**

De ervaring met chemotherapie is beperkt. Monotherapie geeft een zeer lage respons rate met een korte responsduur. Combinatie van multiple chemotherapeutica werden getest in kleine groepen en gaan gepaard met significante bijwerkingen. De beste resultaten zouden bereikt worden door een combinatie van Etoposide, Doxorubicin, Cisplatinum, geassocieerd met Lysodren®.

(opm : er loopt een internationale studie (FIRMACT)

met combinatie chemotherapie met o.p'-DDD)

- **Ketoconazole, Aminoglutethimide, Metyrapone**

Deze therapie kan overwogen worden bij hypersecretie van cortisol of andere steroïden, doch er is geen bewezen effect op de overleving. Levertesten dienen strikt opgevolgd te worden bij behandeling met Ketoconazole.

- **Radiotherapie**

Er is geen evidente dat radiotherapie effectief is bij de behandeling van een bijniercortex-carcinoma. Het kan geïndiceerd zijn bij een niet te reseceren tumorale massa met lokale symptomen.

- **Genetische screening**

Het bijniercortex-carcinoma kan geassocieerd zijn met een chromosomal abnormaliteit en een genetisch syndroom, nl MEN-1, Li-Fraumenisynдром, Wiedemann-Beckwithsyndroom, Carney's complex. Genetische screening van familieleden kan aangewezen zijn.

C.5 Referenties

1. Boscaro M, Fallo F, Barzon L. Adrenocortical carcinoma: epidemiology and natural history. *Minerva Endocrinology* 1995;20:49-94.
2. Doguotti I, Berruti A, Pia A. Cytotoxic chemotherapy for adrenocortical carcinoma. *Minerva Endocrinology* 1995;20:105-109.
3. Favia G, Lumachi F, Carraro P. Adrenocortical carcinoma. *Minerva Endocrinology* 1995;20:95-99.
4. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience. Adrenocortical Tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:1317-1324.
5. Turner HE, Moore NR, Byrne JV. Pituitary, adrenal and thyroid incidentalomas. *Endocrine Related Cancer* 1998;5:131-150.
6. Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clinical Endocrinology* 1999;50:141-146.
7. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2001;25:927-933.
8. Brandi LM, Gagel RF, Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:5658-5671.
9. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:143-155.
10. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2001;12:469-475.
11. Pacak K. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:315-329.
12. Sisson JC. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970:54-60.
13. Terzolo M, Pia A, Ali A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:998-1003.
14. Walther MM. New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Ann NY Acad Sci* 2002;970:41-53.

15. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State of the art and future prospect. *Endocrine Reviews* 2003;24:539-553.
16. Allolio B, Hahner S, Weisman D, Fasnacht M. Management of adrenal cortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;60:273.
17. Abiven G et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:2650.
18. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:2027.
19. Fassnacht M et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenal cortical carcinoma. *JCEM* 2006;91:4501.
20. Libé R, Frattici A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine related cancer* 2007;14:13.
21. Schteingart DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer – use and controversy. *NJEM* 2007; 356:2415.
22. Terzolo M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenal carcinoma. *NEJM* 2007; 356:2372.

§3. HEMATOLOGIE

A. TRANSFUSIEBELEID KLINIEK HEMATOLOGIE

A.1 Erytrocytenconcentraten

- Voornaamste indicaties:
- Hemoglobine < 8 g/dl.
 - < 9 g/dl en oudere patiënt (+ 65) of cardiovasculair belast.
 - Actieve tractus-bloedingen bij trombopenie < 60.000 en/of trombopathie en/of stollingsafwijkingen.
- Contra-indicaties:
- Relatieve: autoimmune hemolyse met Hb > 7 g/dl (en PNH-syndroom?): te bespreken.
- Voornaamste bijwerkingen:
- Non-ABO/Rhesus alloimmunisatie (1-2%).
 - Anti-HLA-alloimmunisatie (tot 10% zonder deleucocytering).
- Voorkeurspreparaat:
- Leucocytenarme PRC door predeposit filtratie
 - Hyperurgentie: O NEG stock bloed.
- Voorkeurstijdstip:
- Nine-to-five!
- Toediening:
- Traag, via transfusietrousse, met observatie verloop na 10-15 min.
 - Niet vooraf opgewarmd.
 - Na controle identificatie zakjes, kruisproefverslag en identiteit patiënt.
- Bestelling:
- Ingevulde bloedbon/telef. Bijbestellen kan.
 - Kruisproefstaal = gestold/max 3 dagen oud.
- Doelstelling:
- HB > = 9 g/dl in subacute of acute BM insufficienties.
 - HB > comfortgrens bij chronische BM insufficientie.
 - 1 tot 2 zakjes/g HB tekort tenzij massieve bloedingen.
 - Bloedbeeld na 1 of 2 dagen tenzij massieve bloeding.
 - Transfusieverslag naar bloedbank.
 - Problemen (reacties) navragen, melden en uitwerken (in overleg met Prof.Dr.L. Noens/bloedbank).
- Hoeveelheden
- Follow-up

A.2 Trombocytenconcentraten

- Voornaamste indicaties:
- Trombopenie < 10.000/ μ l zonder extra risicofactoren.
 - < 20.000/ μ l risicoindicatoren: zware mucositis, sepsis, hoge koorts ($> 38.5^{\circ}\text{C}$), hypertensie, stoldefecten, CNS pathologie, retinale bloedingen...
 - < 30.000 met lichte persistente mucosale bloedingen (epistaxis/vaginaal/urinair/RBPA/...).
 - < 40.000 met duidelijke persistente mucosale bloeding.
 - < 40.000 pre-punctie tenzij sternale.
 - < 60.000 massieve of persistente actieve bloeding (+ controle stolfactoren !) / preoperatief.
 - Trombopathie: elke bloeding of pre-invasieve ingreep.
 - AITP zonder massieve mucosale bloeding of CNS afwijking.
 - TTP.
- Contra-indicaties:
- Bacteriële contaminatie/sepsis:
< 0.5 %: hemoculturen!
 - Anti-HLA-alloimmunisatie in meerdere gevallen en CMV-overdracht in zeldzame gevallen.
- Voornaamste bijwerking:
- Pooled random-donor leucocytenpoor concentrate = Routine plaatjesconcentraat, als CMV-NEG beschouwd.
 - Single donor: na selectie.
 - HLA-matched: na verdere selectie.
 - Familie-donor: in specifieke gevallen.
 - Autoloog: in de toekomst.
 - Preventief: tussen 9-5u!
 - Therapeutisch: 24/24.
- Voorkeurspreparaat:
- Niet zeer traag via transfusietrousse.
 - Voor PRC tenzij zware bloeding: alternerend.
 - Na controle identificatie bloedgroep en acceptor
 - Rhesus + aan Rhesus - acceptor kan, zeker na Rhogam. Injectie IM tijdens de transfusie:
1 Rhogam = goed voor 5 dagen RH+ plaatjes
(Cave "fout" + kruisproef in de volgende dagen / weken).
- Toediening:

- Bestelling:
- Telefonisch en met bloedbon of bon alleen.
 - Bloedbon goed ingevuld.
- Hoeveelheden:
- Preventie: 4-6 E: 1 E = 0.5×10^{11} trombocyten.
 - Lichte bloeding: 8-10.
 - Massieve bloeding: 15-20.
- Doelstelling:
- CCI > 5000 tot 10.000
 - CCI = postcount (1 u. post) – precount X
Lichaamsopp./ aantal plaatjes toegediend als 10^{11}
 - en/of stop bloedingsactiviteit.
- Follow-up:
- CCI te laag/geen opbrengst: te hoog verbruik en/of alloimmunisatie of autoimmunitet: uitwerken met bloedbank voor ev. selectie andere donoren.
 - Meestal verhoogd verbruik:
koorts, sepsis, bloeding, milt...
- Bewaring vooraf:
- Op plaatjesschudtoestel tot aan de transfusie.
 - Beperkte bewaringsduur! Zeer duur product.
 - Nooit in koelkast of samen met PRC tijdens transport.

A.3 Granulocytencconcentraten

- Indicatiestelling:
- Persistende agranulocytose me vitaal bedreigende bewezen infectie en leeg beenmerg ondanks G-CSF toediening sinds meerdere dagen.
- Bestelling:
- Enkel in overleg met supervisor en bloedbank/aferese. Verantwoordelijke arts Prof. Noens.
- Contra-indicatie:
- Relatieve: ARDS.
 - Relatieve: SCT-kandidaat (alloimmunisatie risico+ CMV ev.).

A.4 Plasma

- Indicatiestelling:
- zie bloedbon.
- Contra-indicatie:
- IgA-deficiëntie/PNH-syndroom: te bespreken.
- Bestelling:
- Bloedbon/telefonisch en na overleg met supervisor.
- Product:
- 1 E SD Plasma = 200 ml FFP / 1 E MB.
Plasma=wisselend aantal ml FFP.
- Hoeveelheid:
- Afhankelijk van doel: preventie/therapie per deficiëntie.

B. ANTIBIOTICA BELEID

- I. Risico-adaptatie volgens ERNST EN DUUR van de neutropenie: basis = ANC.
- II. Bij neutropenie patienten is de kans op bacteriëmie zeer hoog en dit zowel met Gram + als Gram- kiemen: basis = breed spectrum antibiotica.
- III. Preventieve, pre-emptieve en therapeutische maatregelen zijn op elkaar afgestemd: basis = risico-minimisatie.

B.1 Klinische Risicostratificatie

Risicogroep	Kenmerken	Therapie opties
Hoog	Hooggradige maligniteit. SCT patienten. Ernstige lange neutropenie (>10 dagen). Belangrijke co-morbiditeit. Hypotensie of complexe infectie. Traag respons op initiële behandeling.	IV Empirische breed spectrum combinatie tijdens de febrile neutropenie. G-CSF (terugbetaald). Anti-fungale therapie additioneel overwegen(zie later).
Intermediair	Intermed.maligniteit onder chemo. Herstelfase na SCT. Korter durende neutropenie(<1 week). Klinisch en hemodynamisch stabiel. Beperkte co-morbiditeit. Snel respons op initiële therapie.	IV combinatie met aanpassing naar monotherapie en verder naar orale combinatie of monotherapie voorafgaand aan ontslag. Overweeg G-CSF (indien terugbetaald).
Laag	Soliede tumoren/laaggradige malign. Conventionele (lichte)chemokuur. Kortdurende neutropenie (<3/4 dagen). Geen co-morbiditeit. Klinisch en hemodynamisch stabiel. Simpele infectie.	Orale combinatie of monotherapie (ev IV starten). Overweeg ev. G-CSF (indien nog terugbetaalbaar).

B.2 Preventieve AB : Hoogrisico groep / of bij beschermende isolatie

Bij **opgenomen** patiënten met geplande inductietherapie en die verschillende weken opgenomen worden. Kiemarme voeding +

po: Colimycine 3 x 1/d.
Diflucan 200 mg 2x1/dag

Duur: 10 dagen minstens

Doel: Selectieve darmdecontaminatie (bacteriën, gisten, schimmels) zonder aantasting anaërobe flora.

Tevens: bij opstarten therapie/isolatie: Preventieve mondspoelingen met chloorhexidine-bevattende oplossing om de 12 uur, en bij reeds bestaande orofaryngeale letsets ook met de “BMT-oplossing”, om de 4 uren.

Duur: zolang neutropenie en/of mondletsels.

Tevens: Primaire preventie met acyclovir IV (Zovirax 500 mg/8 uur)!

Duur: langdurig: omschakelen naar po indien mogelijk,
tabl 800 mg (3dd), en bij ontslag verder 1 dd.
(cave voorschrift met terugbetalingsregeling).

Bij **ambulante** patiënten met neutropenie:

zolang deze duurt; zonder koorts(<38.0).

po: Chloorhexidine-oplossing (2X per dag) / ev + “BMTopl”:
als mucositis .
Zovirax 800 mg dd.
Diflucan 200 mg dd.
→ quinolones niet aangeraden als preventie wegens resistenties.
→ Bactrim F 2 x 1/d , 2 X per week aangewezen bij
(voorafbestaande) ernstige T- en/of B- lymfocyten deficiënties
(post-SCT,-Fludarabine-Leustatin-AIDS-...)
Voedingsadvies geven: geen rauwkost (alles gaar)
en geen franse kazen (Listeria).

NIET VERGETEN:

- 1. Schrijf G-CSF voor waar terugbetaalde indicatie voorkomt:
zie criteria als bijlage.**
- 2. ALLE patiënten bij wie het vermoeden of het bewijs bij een vorige behandeling van Aspergillus infectie bestaan heeft steeds secundaire preventie starten: met voriconazole (of caspofungin, ev itraconazole of posaconazole).**

B.3 Onderzoek en evaluatie bij neutropene koorts

A. KOPPELS HEMOCULTUREN, via het centraal infuus, tenzij anders bepaald:

Voorafgaand aan IV antibiotica (dus ook als reeds po/im gekregen).

ALS:

Koorts >of= 38.0°C (axillair of anders, met nauwkeurige thermometer).

Elke frisson, zelfs zonder koorts boven 38.

**Op aanvraag, blind, bij oa vermoeden endocarditis, fungemie,
hoog CRP zonder longafwijkingen,...**

B. URINEKWEEK (midstream/sonde), KEELFROTTIS, COPROCULTUUR :

ALS:

Koorts.

Bij opname patient voor SCT: surveillance kweken.

C. ELK SPECIMEN bij neutropene patient die een focale infectie (kan) vertonen:

ALS:

Hoest: sputa – steeds ook op fungi (soms mycobacteria aanvragen).

Huidletsels oa bij cathetersite inflammatie.

Anale en vulvaire/vaginale afwijkingen: navragen en nazien.

Diarree: tevens clostridium perfringens nazien.

Keelfrottis bij opname van SCT patient.

Coprocultuur bij opname SCT patient.

D. VIRALE TESTS:

Geen virusisolaties in routine :enkel na overleg supervisor

CMV-detectie (PCR) is routine bij SCT patienten:

2 X per week, tot in de 3e maand.

Andere: Hepatitisserie, Herpesserie(incl EBV): serologie bij opname nieuwe patient, herhaald bij opname of voorbereiding SCT.

Adenovirus ea: na overleg supervisor.

E. BEELDVORMING:

RX: Thorax aan bed bij isolapatienten: 1/week – bij koorts: 2/week.

Indien RX – en FN persisteert: dringende HRCT!

HRCT: Indien RX thorax onduidelijk (technisch/twijfelgeval)

ANDERE CT's: in overleg met supervisor(sinussen/abdomen/bekken...).

ECHO ABDOMEN: Onduidelijk klinisch beeld/persisterende klachten/
Voorgeschiedenis abdominale comorbiditeit/nazien ASCITES-VOD
(zie verder) /Kolieken/...

Liefst aan bed bij isolapatienten.

ECHO PLEURA: anasarca, onduidelijke RX, pleurale pijn, evacuerende of diagnostische punctie.

ECHO CARDIO: vermoeden/uitsluiten endocarditis mitralis/aortaklep of bij hemodynamisch onderzoek.

VRAAG STEEDS EEN DRINGEND PROTOCOL NA ECHO EN VRAAG STEEDS DE RX MEE TE GEVEN OF TE BEZORGEN DEZELFDE DAG!

B.4 Empirisch AB-beleid bij neutropene koorts

ANC < 500 /µl of > 500 maar dalend de volgende dagen:

Glazidim 3 x 2 g i.v.

Of liefst

Glazidim 6 g continu iv

als kweek neg en nog t > 38.0° **na 72 u behandelen:**

Targocid d1 :	1200 mg i.v. 0 u
	800 mg i.v. 12 u
d2 en → :	400 mg i.v. 0 u
of	
Vancocin	2000 mg/d (continu)

als kweken blijvend neg en persisterende koorts > 38° **na 96 u behandelen:**

lage waarschijnlijkheid voor schimmel of gist: HRCT-
Glaz/Am stop en vervang:

**Meronem 1000 mg/8 u
i.v. (pat<60 kg: /12 u)
Glycopeptide verder**

hoge waarschijnlijkheid voor schimmel: HRCT+ ea
voeg toe bij empirische AB:

**Caspofungin of
voriconazole
of posaconazole**

persisterende koorts gedurende 8 d en lage ANC

voeg Caspofungin of voriconazole toe / of vervang AB door meropenem

**Meronem
Glycopeptide
+
Caso/Vorico/Posacon**

**Caso/Vorico/Posa +
Glycopeptide
+
Meropenem**

persisterende koorts en lage ANC na 10 dagen

Voeg **Bactrim iv** toe : 3 of 4 amp / zijinfuus / 6 u (afh van gewicht ><70 kg)

Blijvende koorts, empirische setting met lage ANC

Vervang Diflucan door
Caspofungin iv

Houd schema aan en
Overweeg vervangen cath

Opmerkingen

- **Glazidim 2 g** bij start, dan continu IV 6 gram/24 u.
- **Amukin:** ladingsdosis bij start 10 mg/kg → dan 1X/24u met 15 mg/kg.
→ controleer spiegel : dal, nierfunctie
→ als snel koortsvrij ev. te stoppen na 3 à 5d:
enkel indien ANC oplopend/μ.
- **Teicoplanine** bij nierinsufficiëntie of nefrotoxische therapie (Amfo B- Cyclosporine,...) te verkiezen op vancomycine, tenzij vermoeden G + kathetersepsis
 - controleer dalspiegel na 3 dagen: efficientie (teico)
of toxisch (vanco)
- **Meronem:** !bij epilepsie in voorgeschiedenis
- Hoge waarschijnlijkheid schimmelinfectie dwz:
 - blijvende koorts met prikkelhoest, pleurawrijven, pleurapijn, heesheid, huidletsels, neurologisch insult,
 - nieuw infiltraat op RX thorax OF RX – maar HRCT verdacht: Caspofungin/Posaconazole/Voriconazole.
- Bij initieel AB beleid ev. onmiddellijk associatie:
indien kliniek van Candidiase:
 - Diflucan po 2 x 200 mg als slikken of GI geen probleem of
 - Diflucan 400 mg i.v.(iv zeer duur!).
- Alternatief bij B-laktam allergie:
 - Ciprofloxacin 3 x 400 mg
 - +
- Targocid d1: 0h : 1200 mg -12h: 800 mg
d2: 400 mg →
- Als kiem en antibiogram gekend: controleer antibiogram: indien huidige AB ok: doorgeven! Indien niet zeker (niet geteste variant of surrogaat keuze): cfr supervisor.
- **Stopping rules: Koorts 48 u. weg (onder 37.6) EN ANC oplopend :**
stop in deze volgorde: eerst glycopeptide, dan aminoside, dan rest.

B.5 Koorts als ANC > 500/ μ l en < 1000

Empirisch

Ceftriaxone 2 g
1 x / d

B.6 Kathetersepsis

Bij sterk vermoeden :

Glazidim +
Vancocin

- Insteekplaats infectie : lokaal verzorgen en AB systemisch
→ Katheter uit bij pseudomonas! en bij Candida.
- Tunnelinfectie : Katheter uit!
AB systemisch, lokale verzorging
- Kathetersepsis
 - staph epi : bespreek met supervisor:
katheter eruit als na 72h nog temp, deterioratie kliniek of blijvend + culturen?
 - staph aureus: liefst katheter uit: bespreek eerst:
14d AB i.v. minstens
→ echo cardio!!
 - candida: katheter uit!
→ echo cardio
oogfundus
 - Pseudomonas, Corynebacteriën Jk, Bacillus species
→ katheter uit !

C. DE MYELOPROLIFERATIEVE ZIEKTEN

Hieronder klasseert men een reeks ziekten die het gevolg zijn van een mutatie in een stamcel en die gekenmerkt zijn door een *proliferatie van één of meerdere* cellijnen van de hematopoiese (granulocyten, erytrocyten, megakaryocyten) soms ook met toename van steunweefsel (fibrose) en met deelneming van extramedullaire organen. Volgens de dominerende cellijn ontstaan verschillende ziektebeelden.

Men onderscheidt:

- a) **de chronische myeloproliferaties:** de polycythemia vera, de chronische myeloïde leukemie, de myelofibrose met myeloïde metaplasie en de essentiële trombocythémie: woekering met celuitrijping. Enkele andere ziektebeelden horen hier ook bij.
- b) **de acute myeloproliferaties:** de acute myeloïde leukemieën: woekering van onrijpe cellen.

Deze myeloproliferaties: 1. hebben een aantal gemeenschappelijke kenmerken omdat verschillende cellijnen aan de woekering deelnemen; de naam van de ziekte wordt afgeleid uit de dominerende cellijn; 2. kunnen in elkaar overgaan omdat de dominerende cellijn kan variëren in de tijd (vb.: polycythemie overgaand naar myelofibrose) en 3. vertonen zich soms als grensgevallen die men tijdelijk alleen onder de algemene benaming ‘chronische myeloproliferatieve aandoening’ kan plaatsen. De chronische myeloproliferatieve aandoeningen moeten onderscheiden worden van reactieve, secundaire celtoename (neutrofilie, polyglobulie, trombocytose).

C.1 De chronische myeloproliferatieve ziekten

C.1a De polycythemieën

Indeling: Polycythemie betekent een vermeerdering van het aantal rode bloedcellen, met toename van hemoglobine gehalte en hematocriet. Deze stijging kan *relatief* zijn (verminderd plasmavolume), of absoluut door een toename van de rode bloedcelmassa (red cell mass). Deze gestegen red cell mass is *secundair* aan een verhoogde erytropoietinestimulans of een gevolg van een *primaire* myeloproliferatieve ziekte: I. Polycythemie met normale massa rode bloedcellen: *relatieve polycythemie*: alle vormen van dehydratie; soms chronisch “(pseudo-polycythemie)”, met of zonder hypertensie. II. Polycythemie met toegenomen massa rode bloedcellen.

- A) Primaire polycythemie of polycythemia rubra vera of ziekte van Vaquez
- B) Secundaire polycythemie

1. Polycythemia rubra vera (Z.v. Vacquez) (PRV)

De polycythemia vera is een chronische myeloproliferatieve ziekte van onbekende etiologie, gekenmerkt door een toename van de totale rode bloedcelmassa (met hypervolemie) en een veralgemeende proliferatie van het merg tgv. verworven stamcel dysfunctie. 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.

Klachten

De ziekte heeft in de regel een zeer *sluipend begin* en de verschijnselen zijn zeer aspecifiek: de initiële symptomen staan meestal in verband met circulatiestoornissen als gevolg van een toename van bloedvolume en viscositeit. Vaak klaagt de patiënt over *hoofdpijn, duizeligheid, oorschotoren* of gezichtsstoornissen; daarbij is dikwijls de *rode verkleuring* van de huid opgevallen; in andere gevallen is een hardnekkige *huidjeuk*, vooral na een warm bad opgetreden of ontstaan vasculaire stoornissen (trombosen) of bloedingen. Zelden staat *botpijn* als gevolg van beenmerghyperplasie op de voorgrond. Vaak bestaan ook vage *gastro-intestinale bezwaren* zoals zwaartgevoel, meteorisme. (Soms ontwikkelen zich ulcera in maag of duodenum door vasculaire stoornissen).

Klinische bevindingen

1. Huid: opvallend hoogrode *gelaatskleur*. Aan de extremiteiten vindt men niet zelden een rood-blauwe cyanose met Raynaud fenomeen. Soms ook *ecchymosen* en purpuravlekken. De oogfundus biedt typische afwijkingen met uitzetting van de vaten.
2. Bij de meeste patiënten wordt een meestal matige splenomegalie (75%) aangetroffen. Ook de lever is in 50% der gevallen (matig) vergroot. *Splenomegalie en hepatomegalie* zijn hoofdzakelijk aan extramedullaire erythropoiese toe te schrijven.
3. In ongeveer 10% der gevallen zal cordecompensatie optreden als gevolg van de toename van bloedvolume en bloedviscositeit. Daarnaast kunnen cerebrovasculaire insulten of andere uitingen van verhoogde bloedviscositeit, trombosevorming of bloedingsdiathese ontstaan; verhoogd urinezuur kan tot jicht leiden.

Laboratoriumonderzoek Perifeer bloed

1. Het aantal rode bloedcellen is vermeerderd met cijfers tussen de 5.5 en de 15 miljoen/~l. De totale "red cell mass" is toegenomen ($> 36 \text{ ml/kg}$ bij de man; $> 32 \text{ ml/kg}$ bij de vrouw).

Het hematocriet is gestegen soms tot 70%, met een gestegen hemoglobine gehalte, maar niet in proportie tot de toename van de rode bloedcellen. Het MCV is soms gedaald. De reticulocyten zijn procentueel normaal. De zuurstof saturatie van Hb is normaal.

2. Frequent (40%) bestaat matige leukocytose met vaak een linksverschuiving. Belangrijk is dat de alkalische fosfatase in de granulocyten, (LAP) versterkt positief is. De sterke granulocytenturnover wordt weerspiegeld door de hoge muramidase concentratie in serum en urine, en de hoge transcobalamine en vit.B 12 spiegels.
3. De bloedplaatjes zijn zeer vaak gestegen, soms tot 1.000.000. Stoornissen in adhesiviteit en aggregatie komen vaak voor.
4. Het totaal bloedvolume is vermeerderd.
5. De sedimentatie is in het algemeen zeer laag. Het urinezuur en het LDH zijn meestal matig gestegen. Bij 15% vindt men een gestoord karyotype vanaf de diagnose.
Het beenmerg toont het beeld van hyperplasie voor zowel de rode als de witte reeks en het megakaryocytenaantal ('panmyelose'). Histologisch bestaat daarenboven vaak een beperkte toename van fibrose.
6. Bij de overgrote meerderheid is de JAK2 mutatie aantoonbaar.
7. Indien JAK2 negatief : bepaal erythropoietine en volledige ijzerstatus.

Verloop en prognose

De polycythemia vera bestaat vaak gedurende vele jaren vóór de diagnose symptoomvrij en de mediane overlevingsduur is dan ook moeilijk te bepalen: men mag aannemen dat deze *meer dan 13 jaar* bedraagt. Bij onvoldoende behandeling zijn *trombose* en *bloedingen* de meest frequente doodsoorzaken. Later kan overgang naar acute leukemie (tot 10%) of myelofibrose optreden. De therapie met P-32 en sommige cytostatica verhoogt de frequentie van de overgang naar acute leukemie.

Diagnose

De ziekte moet onderscheiden worden van een relatieve en van een secundaire polycytemie (zie verder).

Diagnostische hoofdtekennen: 1. Toegenomen red cell mass

2. Normale zuurstof saturatie (> 92%);
geen ander teken van secundaire vorm
3. Splenomegalie
4. Aantoonbare JAK2 mutatie

- Secundaire tekenen:
1. Trombocytose > 400.000/u1.
 2. Leukocytose > 12.000/u1.
 3. Toegenomen alk.fosfatase van de leucocyten.
 4. Vit.B12 verhoogd (toename B12 bindend eiwit).

Wanneer 3 hoofdtekens, of toegenomen red cell mass met normale O2-saturatie en 2 secundaire tekenen aanwezig zijn, is de diagnose vrijwel zeker. Een gestoord karyotype, een laag erytropoietinegehalte en beenmerghistologie kunnen bij twijfel de diagnose bevestigen.

Therapie

1. De initiële behandeling is steeds *aderlating*; deze beoogt de bloedviscositeit te verlagen door de Ht rond 45% (onder 50%) te brengen. Ze heeft onmiddellijk effect en is vrijwel zonder bijwerkingen. Ze werkt evenwel slechts in op de erytrocytose en niet op de leuko- of trombocytose. In het begin verricht men een aderlating van 300 tot 500 ml één tot twee per week tot het hematocriet minder dan 50% bedraagt. Daarna kan om de 2 maand ongeveer 400 ml bloed afgelaten worden. Aldus ontstaat een ijzertekort waardoor de aanmaak van r.blc. vermindert.
2. Als dit onvoldoende is om het hematocriet onder de 50% te houden, of als trombocytose of hinderlijke splenomegalie bestaan kan men overgaan tot *celremmende therapie*. *Men heeft de keus tussen:*
 - a. *Celremmende medicamenten* De antimetaboliet hydroxy-ureum (Hydrea 1.0 à 1.5 g/dag) is het le keuze preparaat omdat het veel minder (of niet) leukemogene is dan alkylerende middelen zoals busulfan (Myleran).
 - b. *Radioactief fosfor* Hiervan worden 4 à 5 mCi I. V. gegeven en men wacht 2 tot 3 maand (de rode bloedcellen hebben een overlevingstijd van 100 à 120 dagen). Blijft het Hct hoger dan 50%, dan geeft men opnieuw 2 à 4 mCi P 32. Meestal zijn slechts 2 inspuitingen noodzakelijk. Hyperuricemie wordt behandeld met Allopurinol (ZyloricR).

2. De secundaire polycythemieën

Ze worden veroorzaakt door een verhoogde erytropoietine-stimulus.

a) Met fysiologisch vermeerderde erytropoietine secretie

1. Als reactie op gedaalde zuurstofsaturatie

- a. *Verblijf in het hooggebergte.*
- b. *Bij pulmonaire aandoeningen*
- c. *Hartaandoeningen* met rechts-links shunt
- d. *Bij grote arterioveneuze aneurysmata.*

2. Met normale zuurstofsaturatie

- a. Bij gebruik van een reeks toxische producten die het hemoglobine omzetten in *carboxyhemoglobine*, *sulfhemoglobine* of *methemoglobine* zoals bij kettingrovers, of intoxicatie met nitrobenzol, fenacetine enz. Abnormale Hb met hoge affiniteit (familiaal).
- b. Ten gevolge van *hormoonoediening*: vooral van *androgenen*, ook soms gezien bij de ziekte van Cushing, bij masculiniserende ovariële tumoren enz.
- c. Tengevolge van *chemische stoffen* zoals arseen, fosfor, mangaan, cobalt (weefsel- hypoxie).
- d. Idiopatische erytropoietinstijging (epo-receptorstoornis op rode stamcel), vaak familiaal.

2) Met ongepaste = niet-fysiologische erytropoietine toename

Bij *nieraandoeningen* o.a. polycystische nieren, niertumoren, hydronefrose, A.renalis stenose met nierischemie enz; bij *hemangioblastomen* van de kleine hersenen, bij de ziekte van Hippel-Lindau, evenals bij *hepatomen* (bij de foetus maakt de lever erytropoietine). Polycythemie is ook een zeldzame keer beschreven bij tal van andere tumoren, o.a. uterus- fibromen, carcinoom van de oesofagus, van de maag, van het rectum, van de prostaat, de longen enz. Hierbij veronderstelt men dat de neoplastische cel erytropoietine secreteert. Erytropoietine-dosering zou een vlottere differentiatie tussen deze secundaire (verhoogde waarde) en een primaire polycythemie (lage waarde) toelaten.

C.1b Myelofibrose met myeloïde metaplasie (MMM)

Of idiopatische myelofibrose / chronische myelofibrose (IMF/CMF)

De myelofibrose of myelosclerose met myeloïde metaplasie is een chronische myeloproliferatieve aandoening met een zeer variabele symptomatologie, maar essentieel gekenmerkt door een *toename van bindweefsel* in het beenmerg en *extramedullaire hematopoiese* in lever en milt. Soms bestaat ook osteosclerose. De fibrose is secundair aan de stamcelaan- doening: trombocytaire cytokines uit abnormale megakaryoblasten stimuleren fibrocyten- toename en collageenvorming. Bij de diagnose kunnen zowel de toegenomen bloedcelaanmaak als de fibrose domineren of kunnen beide elkaar in evenwicht houden. Dit verklaart waarom in het bloed zowel een verhoogd aantal cellen als een cytopenie kan bestaan.

Symptomatologie

Begint meestal sluipend op middelbare leeftijd; in de regel bestaat de ziekte 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.

Lichamelijk onderzoek Meestal vindt men:

1. Splenomegalie: vaak enorm en toenemend met de jaren.
2. Hepatomegalie: meestal matig.

Soms bloedingen, anemische uitingen, tekenen van portale hypertensie (ascites), vermagering.

Laboratorium

Bloed: zeer variabel, gaande van anemie tot polycythemie, van leukopenie tot leukocytose (meestal <50.000), van trombopenie tot trombocytose. Meest frequent zijn: *anemie* met matige *leukocytose en trombopenie*. Het bloeduitstrijkje vertoont talrijke *jonge cellen* van de granulocytaire reeks met vooral myelocyten en metamyelocyten en gekerde rode voorlopers: erytroblasten = leuko-erythroblastaire formule; de erytrocyten hebben vormafwijkingen (tear drop = traanvorm).

De alkalische fosfatasekleuring op de granulocyten varieert van zwak tot sterk positief (i.t.m. chronische myeloïde leukemie).

Het ijzermetabolisme (*Radioijzertest*) toont in de regel een verhoogde ijzer turnover met een verminderde ijzerinbouw in de R.blc. (inefficiënte erythropoiese). Meestal is de ijzeropname ter hoogte van milt en lever hoger dan ter hoogte van het beenmerg (Extramedullaire erythropoiese) (normale ijzerinbouw in de R.blc.: na 4d. 50%, na 10d. 90%; normale halveringstijd van ijzer: 60 à 90min.).

Chromosomale afwijkingen: bij meer dan 30% van de gevallen, maar geen kenmerkend patroon. De uricemie en het LDH zijn vrijwel steeds gestegen. Bij ongeveer de helft komt de JAK2 mutatie voor.

Het *beenmerg* is vaak arm (dry tap), maar aanvankelijk wordt soms een normaal of celrijk merg gevonden. Het *histologisch* onderzoek toont de fibrose en het collageen die toenemen met de jaren. Miltpunctie wijst op *extra-medullaire hematopoiese*.

RX van het bot toont, vooral na lange evolutie, vaak osteosclerose van de lange pijpbeenderen met verbreding van de corticalis.

Prognose

Zeer uiteenlopend met een mediane overleving die op 10j. vanaf begin van de ziekte geschat wordt en die 5 jaar bedraagt vanaf de diagnose. De terminale fase verloopt met infecties, cordecompensatie, leverdecompensatie met ascites, bloedingen, of na overgang naar acute leukemie.

Therapie

Deze is *symptomatisch*. Zolang de klachten gering zijn, is geen therapie aangewezen, behalve Allopurinol (300 mg/d) bij te hoog urinezuur.

- Bij *anemie* worden androgenen en pyridoxine aangeraden. Bij hemolyse, meestal te wijten aan hypersplenisme probeert men corticosteroïden: 30-40 mg prednisolone per dag. Erytropoietine geeft zelden resultaat. Transfusies zo nodig als Rb < 7 g/dl.
- In celrijke fasen met trombocythemia of belangrijke leukocytose met sterke splenomegalie geeft men gedurende een beperkte periode Hydroxyureum (HydreaR) in lage dosis.
- Splenectomie is risicotrijk (de milt is soms de enige plaats van erythropoiese) en gaat met mortaliteit gepaard. Ze wordt soms uitgevoerd bij enorme miltgrootte met hemolyse, pancytopenie, portale hypertensie als elders nog hematopoiese plaats vindt en hevige lokale last bestaat. Miltbestraling kan een tijdelijke afname van de splenomegalie toelaten. Nieuwere therapieën zijn in ontwikkeling, en vroege autologe SCT valt in specifieke gevallen te overwegen. Donor SCT is eveneens een mogelijkheid voor geselecteerde gevallen.
Ook met thalidomide hebben we ziekteregressies beschreven
(lage dosis reeds effectief)

Differentiële diagnose

Volgens de dominerende afwijking:

- met andere oorzaken van pancytopenie;
 - bij leuko-erytroblastair bloedbeeld:
 - o vooral met maligne merginvasie;
 - o met andere oorzaken van splenomegalie;
- bij granulocytose (neutrofilie): met secundaire leukocytosen: zie tabellen / vooral met chronische myeloïde leukemie: in de regel is bij myeloïde leukemie de leukocytose meer uitgesproken, de linksverschuiving sterker, het aantal erytroblasten in het bloed gering, het beenmerg minder fibreus en veel celrijker, de leukocytaire alk.fosfatase negatief of zwak, het vit.B12 sterk gestegen en vooral: vindt men het Philadelphia chromosoom (negatief bij myelofibrose).

C.1c Essentiële trombocythemie

Essentiële **trombocythemie** is een chronische myeloproliferatieve ziekte met verhoogd plaatjesaantal. Deze trombocytenstijging vindt men vaak ook als onderdeel van een andere myeloproliferatieve ziekte (polycythemie, CML, myelofibrose). Ze kan gepaard gaan zowel met hemorragieën als met trombosen. De bloedingen zijn het gevolg van functionele stoornissen in de plaatjes (trombopathie). Verhoging van het aantal plaatjes kan ook *reactief* zijn (trombocytose). Deze reactieve trombocytose moet eerst uitgesloten worden; ze komt voor bij chron. bloeding, hemolyse, postsplenectomie, maligniteit, ontsteking.

Klachten en kliniek

De afwijking wordt vaak toevallig gevonden. Klachten kunnen optreden door

- a) stoornissen in de *microcirculatie*: brandend gevoel in handen *of* voetzolen, hoofdpijn,
- b) arteriële *trombose* op zeer wisselende plaatsen *of*
- c) de *bloedingsdiathese*.

Splenomegalie is afwezig *of* zeer beperkt.

Diagnose

Een blijvende trombocytose, zonder inflammatoir bloedbeeld *of* andere argumenten voor secundaire trombocytose en zonder toename van de granulocytaire en rode cellijn. Bij onbehandelde gevallen kan het aantal plaatjes tot 3-4 miljoen stijgen. Bij ongeveer 4/10 komt de JAK2 mutatie voor.

Behandeling

Bij een toevallig gevonden asymptomatische en matige trombocythemie zonder bloedingen volstaat een anti-aggregerend middel (acetylsalicyzuur). Bij zeer hoge waarden en (vermoeden van) trombose: voorzichtige remming van de plaatjesaanmaak, waardoor het aantal onder 1 milj. wordt gehouden: hydroxyureum, eventueel interferon of anagrelide dat ook antiaggregerend werkt. Potentieel gevaarlijke farmaca zoals busulfan worden liever vermeden. Bij extreem hoge waarden en levensbedreigende afwijkingen (bloedingen) kan trombocytenafereze als urgentiemaatregel nodig zijn.

C.1d Chronische myeloïde leukemie

Algemeen

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 patienten een specifieke cytogenetische afwijking, het Philadelphia (Ph) chromosoom. Het Ph chromosoom is het

resultaat van een reciproke translocatie tussen de lange armen van de chromosomen 9 en 22, en is in alle hematopoietische cellen aantoonbaar. Door de translocatie wordt het Abelson (Abl) oncogen (op 9) getransfereerd naar een gebied op 22, de breakpoint cluster region (bcr). Dit resulteert in een fusie-gen bcr-abl en dus in de productie van een fusie-eiwit, een abnormaal tyrosine-kinase proteïne, met de verstoerde hematopoiese van de CML als gevolg. Met de huidige moleculaire technieken kan derhalve ook bij een aantal cytogenetisch Ph negatieve patienten de translocatie aangewezen worden, en deze patienten genieten dezelfde prognose. De echt Ph negatieve CML vormt een afzonderlijke groep, aktueel ondergebracht bij de Myeloproliferaties/Myelodysplasie menggroep, zoals de chronische myelo-monocytaire leukemie (CMML) met een slechtere prognose.

De mediane leeftijd van Ph+CML is 67 jaar. De mediane overleving is 6-8 jaar, met een spreiding tussen 1 jaar tot meer dan 10 jaar. CML komt zelden bij kinderen voor, maar met een betere prognose dan bij volwassenen. De incidentie bij volwassenen ligt op ongeveer 1/100000/jaar.

Staging

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.

Bloed- en vooral beenmerganalyses zijn nodig : cellulariteit, ev mergfibrose, cytogenetica, moleculaire studies en opsporen van prognostisch belangrijke afwijkingen: eosinofilie, basofilie en soms monocytose. In de neutrofiele granulocyten is het leucocytaire alkalische fosfatase enzym niet of nauwelijks aantoonbaar.

De transitie van chronische naar acceleratie fase en latere acute fase kan geleidelijk verlopen, over een periode van 1 jaar of meer, maar soms zeer abrupt: blasten krisis. De progressie ratio is 5 tot 10% in de eerste 2 jaren, nadien 20%. De klachten en symptomen die de progressie aankondigen zijn: toenemende leukocytose, thrombocytose of thrombopenie, anemie, toenemende en pijnlijke splenomegalie of hepatomegalie, koorts, botpijnen, bot-aantasting en thrombotische of bloedingscomplicaties. Tijdens de acceleratie fase persisteren de gedifferentieerde cellen in het bloed, vaak met toenemende afwijkingen, naast anemie en thrombopenie. Mergfibrose kan optreden.

Een aantal kenmerken zijn klinisch prognostisch belangrijk en nuttig voor therapie planning: splenomegalie, hogere leeftijd, mannelijk geslacht, verhoogd serum LDH, additionele cytogenetische afwijkingen, stijgend aantal blasten, basofilie, eosinofilie, thrombocytose, en anemie: geassocieerd met

een kortere chronische fase. (Sokal of Hasford score).

Er bestaat consensus over de definities van chronische fase, acceleratie fase en blasten fase.

Therapie planning

Na de initiële diagnose, gebaseerd op leukocytose, thrombocytose, splenomegalie en Ph chromosoom wordt een behandeling ingesteld. Patienten jonger dan 60 en met een potentieel HLA-identieke familiedonor dienen van in het begin doorgestuurd naar een referentie-centrum. Een aantal patienten zal om diverse redenen niet voor curatieve stamcel transplantatie in aanmerking komen. Ongeveer 30% kan een familiedonor verwachten en ongeveer 50 % een onverwante HLA-compatibele donor. Standaard chemotherapie met Hydrea PO zal de tumor reduceren (soms tot hematologische remissie). Interferon kan in chronische fase soms complete hematologische en vaak partiële cytogenetische remissies bewerkstelligen, na voldoende lange SC toediening. Zelden wordt een echte cytogenetische remissie bekomen, dus met verdwijnen van het Ph chromosoom op standaard cytogenetisch onderzoek (of FISH). De bijwerkingen van interferonen zijn subjectief belangrijk.

Vermits een abnormaal tyrosine kinase aan de oorsprong van deze ziekte ligt, werd met succes gezocht naar een specifieke tyrosine kinase inhibitor: imatinib (Glivec). Oraal toegediend worden hiermee bij de overgrote meerderheid een hematologische remissie bekomen, vaak binnen de 3 maand, en bij meer dan de 80% later ook een cytogenetische remissie. Het effect blijkt langdurig, zodat voor sommige patienten het uitzicht op een echte, maw moleculaire, remissie, reëel is, mits continu innname. Ook in acceleratie is het werkzaam, en zelfs bij een aantal patienten in blastaire fase. De tot heden enige optie met curatieve intentie is de allogene stamcellen transplantatie. Zeer jonge patienten dienen van in het begin als kandidaat beschouwd, vermits de resultaten met imatinib op lange termijn nog onvoldoende bekend zijn. Een vroege transplantatie is bij beschikbaarheid van een goede (familiale) donor het betere alternatief. Ouderen kunnen met een zgn mini-allotransplant behandeld worden, en na recidief zijn donor-lymfocyten transfusies te verkiezen.

De standaard therapeutische opties verschillen uiteraard volgens de prognostische factoren, en vooral de ziekte fasen. Dit wordt hier niet verder besproken. Diverse nieuwe farmaca (2^e generatie selectieve of minder selectieve TKI inhibitoren en “off-target” drugs) werden ontwikkeld en zijn in verder klinisch onderzoek. Meestbelovend zijn dasatinib en nilotinib. Ook farmaca die resistentie door Bcr-Abl mutaties kunnen overwinnen komen ter beschikking.

Belangrijke publicaties :

1. European LeukemiaNet consensus on CML: Blood sept 2006.
2. EBMT risk score for SCT in CML.

C.2 Myelodysplastische syndromen en de acute leukemieën

Myelodysplastische syndromen gaan soms aan een acute leukemie vooraf (“preleukemische toestand”). Daarom worden beide groepen van aandoeningen samen besproken.

C.2a Myelodysplastische syndromen (MDS)

Myelodysplasie is een verzamelnaam voor een aantal syndromen, veroorzaakt door een clonale stoornis in hematopoëtische stamcellen, waardoor een uitrijpingsdefect met cytopenie in één of meerdere cellijnen optreedt en een verhoogde kans op overgang naar acute leukemie (AL) bestaat.

Voorkomen

Meestal na de 60 jaar, maar stijgende frequentie, ook op jongere leeftijd. Het risico neemt toe door toxische factoren zoals benzeen, alkylerende cytostatica: “secundaire MDS” (zie bij AL).

Afwijkingen in bloed en beenmerg

Het *beenmerg* is meestal zeer celrijk met een abnormale lokalisatie van bloedvormende voorlopercellen en met morfologische afwijkingen in de drie cellijnen (dyshematopoëse). Soms bestaat mergfibrose. Daarnaast kan het aantal niet-rode blasten (vooral myeloblasten) toenemen van <5% (normaal) tot 30% (als > 30% : acute leukemie). Vaak zijn chromosomale afwijkingen aanwezig; bij de secundaire MDS komt dit vrijwel altijd voor, meest frequent een deletie op chromosoom 5 en/of 7.

Bloed

Anemie, normo- tot macrocytair, zonder reticulocytose; soms granulo- en/of trombopenie; monocyte; morfologische afwijkingen aan r blc. en granulocyten; soms onrijpe granulocyten (myeloblasten) in klein aantal, vooral bij refractaire anemie zonder andere afwijkingen. Bij granulopenie is een groeistimulerende factor (G-CSF) nog experimenteel. Bij jongeren komt stamcel- of beenmergtransplantatie soms in aanmerking (zie bij AL). Bij dreigende ijzeroverbelasting (door transfusies) dient een chelatie therapie opgestart: desferrioxamine SC,IM / deferasirox PO

Score systemen: FAB of IPSS

C.2b De acute leukemieën

Bij de leukemieën worden vier grote types onderscheiden, steunend op morfologische (lymfocytair-myelocytair) en op klinische (acuut-chronisch) criteria. De termen acuut en chronisch verwijzen naar het ziekteverloop zonder behandeling; door de therapeutische aanwinsten is de prognose van sommige acute vormen beter dan van de chronische. Behalve in hun spontane evolutie verschillen acute en chronische types ook in de uitrijppingsgraad van de leukemische cellen: acuut = onrijpe cellen ('blasten'), chronisch: uitrijpende en rijpe cellen. Daarnaast kent men enkele minder frequent voorkomende vormen. van leukemie die niet in één van deze vier groepen onder te brengen zijn (o.a. mestcelleukemie, plasmacelleukemie). Samen met de "acute myeloïde leukemie (AML) wordt hier ook de acute lymfatische vorm (ALL) besproken, die als ziekte eigenlijk bij de lymphoproliferaties hoort.

Etiopathogenese

Een AL is een clonale proliferatie, met uitrijppingsstop, ontstaan door een maligne transformatie in één stamcel. De oorzaak is onbekend maar er zijn bevorderende factoren. Als deze duidelijk zijn spreekt men van een secundaire AL (bijna altijd AML), in de andere gevallen van een 'de novo' AL. Secundaire AL: na cytostatica, ioniserende stralen,毒性的 stoffen zoals benzene of na een MDS.

Ioniserende stralen: atoombomexplosie, accidenten in kerncentrales, na medische bestraling, beroepscontact (vooral vroeger bij onvoldoende protectie).

Cytostatica: vooral alkylerende farmaca: AL gemiddeld na 6 j., voorafgaande periode van MDS, risico dosisafhankelijk, meestal chromosomale deleties, ontstaan op niveau van pluripotente stamcel = aantasting 3 celllijnen, slechte prognose. Daarnaast AML na topoisomerase 11 inhibitoren (vooral etoposide): kortere latentietijd zonder voorafgaande MDS, chromosomale translocaties, vooral met chr. 11, frequente remissie maar toch slechte prognose.

Daarnaast: *heriditaire factoren:* aandoeningen met chromosomale nondisjunctie: Trisomie 21, Klinefelter of chromosomale instabiliteit (Bloom, Fanconi e.a.); groot risico bij ééneige tweeling als 1e lid AL heeft. De rol van *infecties* is in de menselijke AL onduidelijk; andere factoren zoals electromagnetische velden (hoogspanningsleidingen) zijn controversieel.

Diverse factoren kunnen aldus op verschillende plaatsen ingrijpen, opeenvolgende mutaties veroorzaken die elkaar (toevallig) versterken (het multihit begrip) en zo tot een clonale woekeering leiden. Door deletie kan een gen verloren worden dat bv. belangrijk is voor de differentiatie van de bloedcellen (vb. del 5q-), bij translocatie ontstaan fusiegenen, leidend tot o.a. wegvalen van de normale regulerende functies van de betrokken genen. De kennis van deze mechanismen kan

aangewend worden in de therapie: tot nu toe alleen bij de inductie van celuitrijping door retinoïnezuur bij AML M3 (zie verder).

Voorkomen

Het myeloide type (AML) komt vooral bij volwassenen voor (85 %) en de frequentie ervan per 100.000 inwoners stijgt met de leeftijd (medianee leeftijd: 64j). Bij kinderen daarentegen ziet men vooral het lymfatische type (ALL): 85 % van de gevallen; op deze leeftijd is acute leukemie de meest frequente maligniteit.

Klassering. Types en subtypes

Het onderscheid tussen ALL en AML is belangrijk voor therapie en prognose, maar in beide hoofdtypen zijn verdere typeringen nodig met prognostische en vaak therapeutische gevolgen. De indeling steunt op

1. Morfologische en cytochemische kenmerken

- onderscheid ALL en AML: verschillende morfologie; Peroxidase pos. = AML - Subtypering van AML: o.a. door esterasekleuringen .

De morfologische subtypering van ALL is minder belangrijk geworden door het gebruik van immunofenotypering.

AML

1. Typering

Standaard criteria bij **cytomorfologisch**, histochemisch, immunologisch en cytogenetisch onderzoek laten toe de AML subtypes te onderscheiden, en er bepaalde prognostische en therapeutische implicaties aan toe te voegen. De voornaamste types zijn : acute myeloblasten zonder en met maturation (M0/1/2), de promyelocyten leukemie (M3), de acute monocytair of monoblasten leukemie (M5), de myelomonocytaire vorm (M4) (met eosinofielen: M4Eo), de erytroleukemie (M6) en de acute megakaryocytaire leukemie (M7). Behalve voor de M3 is de initiële chemotherapie gelijklopend: Bij M3 is de combinatie met tretinoin (oraal) obligaat en tevens succesvol. Dit vit.A analoog (AllTransRetinoidAcic – ATRA) is in staat bij de typische M3 snel verbetering van de door de leukemische cellen uitgelokte DIC te bekomen, en zelfs een remissie, zonder initiële chemotherapie! Het heeft de uitrijpingsstoornis volledig op.

Cytogenetisch onderzoek (en moleculaire genetica) hoort bij de diagnostische uitwerking, vermits deze data mede bepalend zullen zijn in de latere behandelingsstrategie: risico geadapteerde chemotherapie en transplant planning. Bepaalde afwijkingen indiceren een betere prognose: t(8;21), inv(16), t(15;17). Normale cytogenetica betekent niet steeds een

mediaan therapieresultaat: door bijkomend genetisch nazicht worden andere afwijkingen gevonden, met prognostisch impact(vb. NPM1,CEBPa, BAALC, MLL en FLT3 mutaties). Ongunstige cytogenetische afwijkingen komen ook voor (deleties of monosomie 5 / 7, afwijkingen met chromosoom 3 of 11 , Ph chromosoom,e.a.)

Ook andere afwijkingen in de moleculaire biologie van de stamcellen duiken op bij AML, met praktisch impact: drug-resistantie, angiogenese en andere.

Moleculair onderzoek: opsporen van NPM1 mutatie, CEBPa, FLT3 mutaties of FIT3- ITD: prognostisch belangrijk bij de AML patient zonder cytogenetische afwijking bij diagnose.

Andere prognostisch belangrijke factoren betreffen: de leeftijd (< of > 60?), voorafbestaande afwijkingen passend bij een myelodysplasie voorfase, en vooral het resultaat van de eerste chemokuur: een vroege remissie vertaalt zich in een significant beter eindresultaat.

2. Therapie

Een succesvolle behandeling van AML vereist controle op bloed, beenmerg en ev andere systemische ziektehaarden. De hoeksteen is chemo-therapie, in combinaties, ingedeeld in minstens 2 fasen: remissie inductie en remissie onderhoud. Intensificaties en consolidatie wordt toegepast, gericht op het relaps risico, afhankelijk van de biologie van de ziekte én deze van de patient.

Vermits myelosuppressie een therapeutisch doel vormt, moeten deze patiënten van in het begin behandeld worden in een gespecialiseerde aangepaste omgeving. Supportieve maatregelen, transfusies van bloedcomponenten en toediening van groefactoren zoals G-CSF behoren tot de “standard of care”.

Als late intensificatie of consolidatie wordt stamcellen transplantatie voorzien, met ofwel donorcellen (uit beenmerg, actueel uit gemobiliseerde bloedstamcellen, soms uit navelstengbloed), ofwel eigen stamcellen, gepreleveerd uit bloed (celaferese) of merg tijdens de initiële stabiele remissie fase. Deze diverse stamcellen populaties worden in mindere of meerdere mate vooraf bewerkt, in daartoe speciaal uitgeruste afdelingen. Donorselectie en donorkeuring gaat hieraan vooraf.

In de regel tonen studies aan dat de genezingeskans het hoogst is na transplant met donorcellen (allogene SCT), en lager na eigen stamcel transplantatie (autoSCT) (autoloog) of chemotherapie. De finale resultaten

hangen niet enkel van de patient- en ziektefactoren af, maar ook van de timing van de transplant, en van de soort donor (familiaal / identisch / onverwant/placentair bloed/...). Naast ongunstige Graft-versus-Host reacties kunnen bij allogene SCT ook gunstige Graft-versus-Leukemie effecten optreden.

Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van AML worden hier niet verder besproken: specifieker chemotherapeutica, apoptose inductie, immunotherapie met monoclonale conjugaten of radio-immunotherapie e.a. Voor elke situatie –in remissie/in consolidatie/in relaps- zijn meerdere therapeutische mogelijkheden toepasbaar. Een overzicht wordt hier niet gegeven. Actueel worden bij volwassen AML patienten volgende percentages bereikt: chemotherapie-geïnduceerde remissie: 65-80% met langdurige ziektevrije overleving hierna tussen 40 en 20%; allogene SCT: overleving tussen 60 en 40%, en na autologe SCT: tussen 40 en 30%. De moeilijke AML patienten zijn de –frequenter- bejaarden en de patienten met voorafgaande MDS. Bij deze laatste zal men overwegen vroegtijdig een agressieve behandeling in te stellen, afhankelijk van bepaalde risicofactoren.

ALL

1. Cellulaire classificatie

Dezelfde belangrijke methoden als bij AML laten een indeling toe: cytomorfologie, cytochemie, immunologische membraan- en intracellulaire merkerstudie en cytogenetische analyses. Bij volwassenen is de FAB L1 morfologie (meer mature lymfoblasten) minder frequent dan het L2 type (meer immatuur en pleomorf). Chromosomale afwijkingen zoals aneuploidie en translocaties komen voor, met prognostisch belang. Evenwel is het Philadelphia chromosoom de voornaamste afwijking: volwassenen met Ph+ (t(9;22)) ALL hebben een slechtere prognose en maken tot meer dan 30% van alle gevallen uit. Met monoclonale en heteroantisera wordt de ALL best ingedeeld: Vroege-B-cel ALL (80%), T-cel ALL (10-15%), B-cel ALL (<5%, met L3 morfologie) en CALLA+ (CD10+) (bij > 50% van de vroege-B-ALL). Een nuttige intracellulaire merker, bij de meeste ALL sterk toegenomen, is het terminaal deoxynucleotidyl transferase (TdT): bij afwezigheid is de diagnose ALL zeer twijfelachtig. Het L3 type (B-ALL, Burkitt type) is meestal geassocieerd met 1 van 3 chromosomale translocaties: 8;14 of 2;8 of 8;22. De behandeling ervan verschilt van de andere ALL.

2. Therapie

60 tot 80% van volwassen ALL patienten volgt een hematologische remissie op de inductie chemotherapie. Met agressieve combinaties kan 35 tot 40% overleven maar vele patienten zullen hervallen. Zoals bij kinderen is het risico op centraal zenuwstelsel localisatie zo hoog dat steeds pre-emptieve intrathecale chemotherapie wordt toegepast, vaak aangevuld met radiotherapie cerebrospinaal. De behandeling verloopt in 3 fasen: remissie-inductie, CZS behandeling en remissie continuatie of onderhoudsbehandeling. Wereldwijd worden grotendeels vergelijkbare schema's toegepast, in Europa meestal een strategie afkomstig van de Duitse samenwerkende ALL-groep. De totale behandelingsduur bedraagt tussen 1.5 en 3 jaar. Patienten onder 55 jaar waarvoor een gepaste stamceldonor beschikbaar is kunnen als vroege of late consolidatie een SCT ondergaan. Deze optie is meest waardevol bij de prognostisch slechtere Ph+ ALL. De allogene SCT biedt de laagste relaps kans. Actueel is de impact van een behandeling met imatinib bij Ph+ ALL bepaald nuttig: te combineren met de chemotherapie. Nieuw alternatief: dasatinib (ev ook nilotinib) en meerdere nieuwe farmaca in onderzoeksfase.

D. DE LYMFOPROLIFERATIEVE ZIEKTEN

Deze omvatten een zeer grote diversiteit, en worden als een ander en zeer belangrijk onderdeel van de hemato-oncologische praktijk beschouwd. Wegens de frequentie van de diverse ziektebeelden en mede de vooruitgang van de diagnostiek en therapie wordt dit onderdeel ook bijna een specialisme binnen het vakgebied. Dit overzicht blijft echter beperkt, volgens het opgelegde concept over dit handboek.

D.1 WHO classificatie voor lymfoïde neoplasien

Precursor B cel neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoma (cfr ALL)

Mature B cel neoplasie

Chronisch lymfatische leukemie/ small lymphocytic lymphoma (cfr CLL)

B cel prolymfocytair leukemie (cfr CLL)

Lymfoplasmocytair lymfoom (cfr MGW)

Splenisch marginal zone lymfoom (cfr MZL)

Hairy cell leukemie (cfr. HCL)

Plasma cel myeloom (cfr MM)

Solitair plasmocytoom (cfr MM)

Extraosseus plasmocytoom (cfr MM)

Extranodaal marginal zone lymfoom (cfr. MZL)

of mucosa associated lymphoid tissue lymfoom (cfr. MZL)

Nodaal marginale zone lymfoom (cfr. MZL)

Folliculair lymfoom (cfr. FL)

Mantelcel lymfoom (cfr. MCL)

Diffuus large B cel lymfoom (cfr. DLBCL)

Mediastinaal large B cel lymfoom (cfr. DLBCL)

Intravasculair large B-cel lymfoom (cfr. DLBCL)

Primair effusie lymfoom (cfr. DLBCL)

Burkitt lymfoom/ leukaemia (cfr. BL)

B-cel proliferatie zonder maligniteitszekerheid

Lymfomatoide granulomatose

Posttransplant lymfoproliferatieve aandoening (polymorf)

Precursor T cel neoplasie

Precursor T lymfoblastisch leukemie/lymfoom (cfr. ALL)

Blastisch NK cel lymfoom

Mature Ten NK neoplasien

T cel prolymfocytair leukemie	(cfr. CLL)
T cel large granular lymfocytair leukemie	(cfr. CLL)
Agressieve NK cel leukemie	
Adult Tcell leukemie/lymfoom	(cfr ATLL)
Enteropathie geassocieerd T lymfoom	
Hepatosplenisch lymfoom	
Subtaan panniculitis like T lymfoom	(cfr. CTCL)
Mycosis fungoides	(cfr. CTCL)
Primair cutaan anaplastisch large cel, lymfoom	(cfr. CTCL)
Perifeer T lymfoom ongespecifieerd	(cfr. DLCL)
Angioimmunoblasten T lymfoom	(cfr. DLCL)
Anaplastisch grootcellig lymfoom	(cfr. DLCL)
T-cel proliferatie zonder maligniteitszekerheid	
Lymfomatoide papulose	(cfr. CTCL)

D.1a Aggresieve lymfomen

B-lymfomen

- Diffuus grootcellig B-lymfoom
(centroblastair, immunoblastair, T cel rijk/ histiocyclen rijk, anaplastisch)
- Medastinaal grootcellig B-lymfoom
- Intravasculair grootcellig B-lymfoom (slechte prognose)
- Primair effusie lymfoom (slechte prognose)

T-lymfomen

- Extranodaal NK/T cel lymfoom
- Enteropathie type T cel lymfoom
- Hepatosplenisch T cel lymfoom
- Angioimmunoblasten T cel lymfoom
- Perifere T lymfomen, niet gespecifieerd
- Anaplastisch grootcellig lymfoom

D.1b Ann Arbor staging

- Stadium I: aantasting van 1 lymfonodus groep of 1 extranodale haard IE.
- Stadium II: aantasting van meerdere lymfekliergroepen aan de zelfde kant van het diafragma.
IIE: 1 extranodale haard samen met de regionale klieral dan niet met aantasting van andere klieren aan dezelfde kant van het diafragma.
- Stadium III: aantasting van klieren aan de beide zijden van het diafragma.
IIIE: stad III met 1 extranodale haard.
IIIS: stad III met aantasting van de milt.
- Stadium IV: multifocale extranodale lokalisatie of meerdere extranodale haarden met al dan niet klierinvasie of 1 extranodale haard met klieren op afstand.

D.1c WHO performance status

- PS 0: uitvoeren dagelijkse bezigheden zonder problemen.
- PS 1: ambulant, in staat tot licht werk.
- PS 2: ambulant, niet in staat tot enige activiteit behalve eigen verzorging.
- PS 3: bed of zetel gebonden meer dan 50% van de dag, beperkt in zelfverzorging.
- PS 4: volledig bed en/of zetel gebonden.

**D.1d International prognostische index voor agressieve lymfomen
(NEJM, 1993, 329; 987-994)**

- Leeftijd: < of > 60 jaar
Stadium: I, II vs III, IV
LDH: normaal vs verhoogd
PS: 0,1 vs 2 of meer

Aantal extranodale haarden: 0,1 vs >1

Age adjusted IPI: PS, LDH, stadium

IPI index genereert vier prognostische groepen:

Low risk:	0 risicofactor	5yOS: 70 à 75%
Low intermediate risk:	1 risicofactoren	5yOS: 60 à 65%
High intermediate risk:	2 risicofactoren	5yOS: 35 à 40%
High risk:	3 of meer risicofactoren	5yOS: 25 à 30%

D.1e Andere prognostische indexen :

worden actueel toegepast: volgens lymfoomtype, oa FLIPI, MCLindex ea.

D.1f Diagnostische investigaties

Anamnese-Klinisch onderzoek

Volledig labo met LDH, β2 microglobuline, HIV, hepatitis C serologie.

Klierbiopsie noodzakelijk voor histologische diagnostiek, cytologie van biopsiede-
paraten, immunohistochemie, flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair
onderzoek (bcl2, bcl6, ...).

CT thorax, abdomen, klein bekken.

Gastro-intestinaal nazicht, CT hersenen, NMR enkel gericht vgl klachtenpatroon.

Botbiopsie met beenmergaspiraat voor histologie, cytologie, immunohistochemie,
flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek.

Lumbaal punctie.

(Galliumscan).

PET scan.

LVEF(bij geplande antracycline therapie).

D.2 Multipel myeloma

D.2a MM diagnostische criteria vgl WHO

Majeure criteria:

BM-plasmacytose >30%

Plasmocytoom op histologie

M-proteïne in serum: Ig G>3.5g/dl, Ig A>2g/dl
 in urine: >1g/24h Bence Jones proteinurie

Mineure criteria:

BM-plasmacytose 10 à 30%

M-proteïne minder dan majeur criterium

Osteolytische letsel

Normale Ig onderdrukt

Diagnose als 1 majeur en 1 mineur criterium of

3 mineure criteria waarvan de eerste 2 zeker aanwezig.

1. Guidelines voor klassificatie plasmacelproliferaties

International Myeloma Working Group, Br J Haematol 2003

a) Symptomatisch MM = actief MM met symptomen
en/of myeloma-related organ dysfunction dat therapie vereist

M-proteïne in serum en/of urine
en

Monoclonale plasmacellen in BM >10% en/of plasmocytoom.
(>30% plasmacellen in BM of plasmocytoom als geen M-proteïne)
en

Myeloma-related organ damage (1 of >) of symptomen

- C Hypercalcemie
- R Nierfalen(Cr > 2 mg/dl)
- A Anemie (Hb <10g/dl of 2 g < dan nl)
- B Lytische botletsel of osteoporose

(Bij solitair plasmocytoom of osteoporose zonder fracturen >30% plasmacellen)

b) MGUS M-proteïne in serum <3 g/dl
en

Monoclonale plasmacellen <10% in BM aspiraat en beperkte
plasmacelinfiltiatie in botbipt (*als verricht*)
en

Geen end organ damage (Ca, Hb, Cr nl, geen botletsel op Rx totaal skelet of andere beeldvorming) of geen tekenen van amyloidose, lichte keten depositie, MM of B-lymfoom

c) Asymptomatisch MM

Monoclonaal eiwit in serum > 3 g/dl en urine
en/of

Monoclonale plasmacellen in BM > 10%
Geen end organ damage

d) Niet sekreterend MM

Geen M-proteïne in serum of urine op immunofixatie (+/- 3%)

Monoclonale plasmacellen in BM >10% of plasmacytoom

End organ damage

e) Solitair plasmacytoom (50% evolueert ooit naar MM, soms na 15 j)

Bioptisch bewezen plasmacytoom in bot

Meestal geen belangrijk M-proteïne in serum/ urine (50% kleine piek op IF)

Monoclonale plasmacellen in BM <10%

Geen end organ damage (ook geen andere botletsels: RX, NMR of PET verder negatief)

f) Extramedullair plasmacytoom (Slechts 15% ooit evolutie naar MM)

Extramedullair plasmacytoom

(meest frequent thv. neus, sinussen, nasofarynx, larynx)

Meestal geen belangrijk M-proteïne in serum/ urine (ev. kleine piek op IF)

Normaal beenmergonderzoek

Geen end organ damage (ook geen botletsels: RX, NMR of PET verder negatief)

g) Multipele solitaire plasmacytomen

Meer dan één plasmacytoom in bot of extramedullair plasmacytoom (recurrent)

Meestal geen belangrijk M-proteïne in serum/ urine (50% kleine piek op IF)

Monoclonale plasmacellen in BM <10%

Geen end organ damage

(ook geen andere botletsels: RX, NMR of PET verder negatief)

h) Plasmacelleukemie (primair of secundair als evolutie uit MM)

Plasmacellen in pb >2000/ μ l en/of > 20% van WBC

D.2c Investigaties bij (vermoeden) MM

Anamnese-Klinisch Onderzoek

Perifeer bloed onderzoek met WBC formule (circulerende plasmacellen)

Biochemie: Ca, Cr, β 2 microglobuline, CRP en LDH

agorose gel electroforese, immunofixatie,

nefelometrische bepaling van de Ig,

Vrije monoclonale lichte ketens als geen M-piek aantoonbaar

Routine urine, 24h urine collectie voor electroforese en immunofixatie met kwantificatie M-piek en albuminurie.

'Freelite assay' bij diagnose ('niet-secreterend'/light-chain disease/MGUS) en vooral in follow-up bij minimale ziekterest.

BM aspiraat en biopsie voor cytologie, histologie, celmerkers en cytogenetica

Rx totaal skelet,

NMR wervelzuil of dynamische totale beenmerg scan (in onderzoek)

Petscan

D.2d Staging vgl.Durie en Salmon(1975) (staging vgl tumormassa)

Stadium 1: Hb > 10 g/dl

Ig G < 5 g/dl

Ig A < 3 g/dl

Bence Jones proteinurie <4g/24u

max. 1 botletsel

calcemie nl

Stadium 2: criteria tussen stadium 1 en 3

Stadium 3: Hb < 8.5 g/dl

Ig G > 7 g/dl

A:nierfunctie nl

Ig A > 5 g/dl

B: Cr > 2 mg/dl

multipele botletsels

calcemie verhoogd

Bence jones proteinurie >12g/24u

D.2e Durie/Salmon PLUS staging system

Klassificatie PLUS Negatief NMR en/of PETMGUS

Stage IA Eén letsel of zeer beperkte letsen

Stage IB <5 letsen

Stage IIA-IIB 5 à 20 letsen

Stage IIIA-B >20 letsen III B: Cr>2 mg/dl
Plaatjes <130000/ μ l
Extramedullaire ziekte

D.2f Internationale prognostische index

- Stage I : $\beta2 < 3,5 \text{ mg/dl}$ en $\text{alb} > 3.5 \text{ g/dl}$
- Stage II : $\beta2 < 3.5 \text{ mg/dl}$ en $\text{alb} < 3.5 \text{ g/dl}$ of $\beta2 < 5.5 \text{ mg/dl}$
- Stage III: $\beta2 > 5.5 \text{ mg/dl}$

MM EN NIERFALEN

- Tgv myeloomnier, hypercalcemie, lichte keten depositie, nefrotoxische therapie.
- Snelle start therapie nodig om nierfunctie te verbeteren.
- Supportieve zorgen:
gebruik van *laag osmolaire contraststoffen* als nodig.
- Meer toxiciteit tgv chemo:
melfalan: mucositis, aritmie, CNS complicatie, hoge koorts.
- Inductie therapie
 - Korte plasmaferese
 - Hoge dosis corticosteroiden
- Stamcelmobilisatie met G-CSF alleen of best met HD cyclofosfamide en G-CSF.
- Bifosfanaten: Aredia 60 over 4h, liefst Zometa 4-2 mg/30'.
- autoBMT: Melfalan 140mg/m², geen tandem, beste resultaten als CR, jong.
- Allo: liefst mini allo: enkel voor high risk.
- Allo en renal allograft van HLA identieke sibling: enkel als CR en langdurige remissie verwacht.
- Behandeling
 - Eerste lijnsbehandeling
 - Hogedosistherapie: single vs tandem
 - Allotransplant
 - Nieuwe therapieën
- Therapie solitair plasmacytoom: rth 4000cgy, meer als meer dan 5cm
Heelkunde bij instabiliteit of neurologische compressies en daarna bestraling.
- Therapie SEP hals en hoofd: rth 4500cgy (heelkunde te vermijden).
- Therapie SEP op andere plaatsen: radicale heelkunde met nabestraling als snijvlakken nog plasmacellen vertonen
- Recurrente plasmacytomen worden behandeld met radiotherapie
- Verschillende gelijktijdige of snel recurrente lieft te behandelen als een symptomatisch MM.

D.2f Supportieve zorgen

Botpijn – hypercalcemie.

Nierfunctie beperking

Anemie (erytropoietine vgl terugbetalingsmodaliteiten)

Infectie (antibiotics, Ig IV, influenza en pneumococcenvaccinatie, groefactoren vgl terugbetalingsmodaliteiten)

Neurologic disorders

Hyperviscositeit (oronasale bloedingen, wazig zicht, hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, ataxie, veranderd bewustzijn) (plasmaaferesis).

D.2g ASCO guidelines voor bisfosfanaten bij MM (JCO 2002, sept)

Als lytische letsels op klassieke RX of osteopenie zonder lytische letsels:

Zometa 4 mg/15' of Aredia 90 mg/2h om de 3 à 4 w

Therapie verder tot belangrijke daling PS of zolang getolereerd

Screening nierfunctie en proteinurie

(momenteel geen data voor gebruik bij solitair plasmocytoom, asymptomatisch MM en MGUS).

Opgelet voor ONJ: Osteonecrosis of the Jaw: vraag advies over behandelingsduur, frekwentie en dosering. Geen enkele tandheelkundige ingreep is toegelaten zonder voorafgaand overleg met hematoloog!

**E. CASUSPROBLEEM, BELEID, ONDERZOEK, NIEUWE THERAPIE,
KLINISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK E.A.**

1. Lymfoproliferatieve Aandoeningen en Myeloma: Prof. Dr. Fritz Offner.
2. Myeloproliferatieve Aandoeningen: Prof. Dr. Lucien Noens.
3. Supportieve zorgen en anti-microbieel beleid: Dr. Eva Steel.
4. Stamceltherapieën: Dr. Tessa Kerre en Prof. Dr. Lucien Noens.
5. Hemostase en Trombofilie: Dr. Anna Vantilborgh.
6. Transfusiebeleid en Aferese: Prof. Dr. Lucien Noens.

§4 HOOFD- EN HALSTUMOREN

De deelnemers aan de MOC Hoofd-Halstumoren noch het UZ-Gent kunnen op enige wijze verantwoordelijk worden gesteld bij gebruik van dit protocol buiten het UZ-Gent.

A. DIAGNOSTIEK

Bij diagnose van een Hoofd-Halstumor is een volledig klinisch onderzoek van de bovenste luchtweg aangewezen. Aanvullend ondergaan alle patiënten een onderzoek onder narcose bestaande uit een endoscopie van de bovenste luchtweg met inbegrip van een tracheoscopie en een starre oesofagoscopie van de bovenste slokdarm. Dit moet toelaten de exacte tumorlokalisatie in kaart te brengen, representatief materiaal te bekomen voor histologische diagnostiek en operabiliteit na te gaan.

Voor classificatie van de T-categorie wordt naast het onderzoek onder narcose ook minstens een CT-scan van de hals met contrast uitgevoerd. Een MRI van de hals zonder en met contrast wordt toegevoegd wanneer de primaire tumor zich in de mondholte, oropharynx, parotis, nasopharynx of de paranasale sinussen bevindt.

Voor de N-categorie wordt naast palpatie van de hals gebruik gemaakt van de beste en beschikbare beeldvormende technieken. Cytologisch onderzoek (al dan niet onder geleide van echografie) van verdachte lymfeklieren kan aanvullend worden uitgevoerd.

Voor de M-categorie wordt een CT-scan van thorax en mediastinum met contrast gevraagd.

Indicaties voor FDG PET-CT zijn: cT3-4 cN0 M0 supraglottis larynx, oropharynx, hypopharynx, nasopharynx en mondholte.

Algemeen wordt voorzien in een routine bloedafname met hematologisch en scheikundig nazicht. TSH en FT4 worden bijgevraagd.

B. VOORBEREIDING

Elke tanddragende patiënt wordt voor behandeling naar de tandarts gestuurd, ongeacht de uiteindelijke behandelkeuze. Bij voorkeur worden de patiënten naar de tandarts gestuurd van het tandheelkundig instituut in poli 8. Extracties worden zo snel mogelijk uitgevoerd. Bij een heelkundige ingreep ten laatste bij die gelegenheid.

Het wordt aan de behandelende arts overgelaten in dit stadium reeds een consult bij de psycholo(o)g(e) aan te vragen. Hetzelfde geldt voor een consult bij de sociale dienst of de diëtist(e).

C. AANPAK VAN DE HALS

C.1 Aanpak van de cN0 hals

Bij een mondholte carcinoom vanaf een tumor groter dan 1 cm wordt een unilateraal of bilateraal supra-omohyoidaal halsklierevidement uitgevoerd (afhankelijk van de ligging van de tumor).

Electieve bestraling op de halsklierregio's worden uitgevoerd volgens risico.

C.2 Aanpak van cN1-3 halsklieren

- Heelkunde

Indien de tumor primair heelkundig wordt behandeld wordt ook een halsevidement uitgevoerd.

Bij een primaire tumor ter hoogte van de nasopharynx wordt nooit een halsevidement uitgevoerd.

Indien de primaire tumor niet heelkundig behandeld wordt, wordt een halsevidement uitgevoerd bij cN2a-c en cN3 klieren.

Ipsilateraal halsevidement:

Bij cN2a-b en cN3.

Bilateraal halsevidement:

Bij cN2c.

Bij contralateraal twijfelachtige klieren op beeldvorming in geval van positieve vriescoupe.

- Radiotherapie als primaire behandeling

Bij cN1.

C.3 Adjuvante radio(chemo)therapie van pN1-3 halsklieren

- Adjuvante postoperatieve radiotherapie

Bij pN+.

- Adjuvante postoperatieve radiochemotherapie

Bij pN+ met kapseldoornbraak.

Bij T3-T4 N2c tumoren.

- Electieve bestraling op niet aangetaste halsklier regio's volgens risico.

C.4 Aanpak van residuele cN1-3 halsklieren na radio(chemo)therapie

Een PET/CT onderzoek wordt uitgevoerd niet later dan twee maand na de radio-(chemo)therapie om de indicatie voor salvage behandeling te bepalen.

Heelkunde - herbestraling - klinische studies.

D. REGIO OVERZICHT

D.1 Paranasale sinussen en nasale caviteit

- Primaire behandeling

- T1-4a Heelkunde gevuld door radiotherapie.
T4b Radiotherapie.

- Residu na radiotherapie

Heelkunde na NMR controle, minstens 2 maand na einde van de bestraling.

- Recidief

Heelkunde en adjuvant lokale 5FU zalf (Satoprocedure) bij adenocarcinomen.
Radiotherapie.

D.2 Nasopharynx

- Primaire behandeling

- T1-2 Radiotherapie (T1: 66 Gy; T2: 70 Gy).
T3-4 Radiochemotherapie gevuld door adjuvante chemotherapie.

- Recidief

Radiotherapie - chemotherapie.

D.3 Oropharynx

- Tongbasis

- T1-2 Radiotherapie (externe en brachytherapie).
T3-4 Radiochemotherapie.

- Tonsil

- T1-2 Heelkunde.
Radiotherapie (externe en brachytherapie zo mogelijk).
T3-4 Radiochemotherapie.

- Oropharynxwanden

- T1-2 Externe radiotherapie.
 Posterieure pharynxwand T1: heelkunde.
 T3-4 Radiochemotherapie.

D.4 Hypopharynx

- T1-2 Externe radiotherapie.
 T3-4 1. Radiochemotherapie.
 2. Laryngo-pharyngectomie.

D.5 Mondholte

- Lip en tong

- T1-2 Brachytherapie (met externe radiotherapie bij tong).
 Heelkunde.
 T3 1. Heelkunde (adjuvant radiotherapie bij tong).
 2. Radiochemotherapie.
 T4 Radiochemotherapie.

- Mondbodem

- T1 oppervlakkige groei:
 Brachytherapie (65 Gy).
 Heelkunde.
 T1 diepe groei: Heelkunde.
 T2-4 Heelkunde en adjuvant radiotherapie.

- Gingiva

- T1-2 Heelkunde.
 T3-4 Radiotherapie.

D.6 Speekselklieren

- T1-2 Heelkunde met sparen van n. VII als mogelijk.
 Halsevidement bij High-grade histologie (zie tabel 1).
 T3-4 Heelkunde.

Adjuvante radiotherapie:

- High-grade histologie (zie tabel 1).
- R1 of R2 resectie.
- pN1-3.
- Gecombineerde risico score (zie tabel 2).

Primaire radiotherapie bij inoperabel letsel.

Tabel 1: Histologische indeling.

<i>Low- to moderate-grade malignancies</i>	<i>High-grade malignancies</i>
Low-grade mucoepidermoid	High-grade mucoepidermoid
Acinic cell carcinoma	Malignant mixed tumor (carcinoma in pleomorphic adenoma) Adenoid cystic carcinoma Adenocarcinoma Squamous cell carcinoma Undifferentiated carcinoma

Tabel 2: Speekselkliertumoren risico score tabel (Terhaard et al. IJROBP 2005).

Results: Risk of positive neck nodes (%), according to summation of scores (T:T ₁ = 1; T ₂ = 2; T ₃₋₄ = 3; and histological type: acinic/adenoid cystic/carcinoma = 2; squamous cell/undifferentiated carcinoma = 3) and site.				
Summation: T score + histological type score	Parotid gland	Submandibular gland	Oral cavity	Other locations
2	4%	0%	4%	0%
3	12%	33%	13%	29%
4	25%	57%	19%	56%
5	33%	60%	-	-
6	38%	50%	-	-

D.7 Larynx

- Supraglottis

- T1-2 1. Radiotherapie.
 2. Partiële laryngectomie.
- T3 1. Radiochemotherapie.
 2. Laryngectomie gevolgd door radiotherapie eerste keus
 bij stridor/urgentie tracheostoma.
- T4 Laryngectomie gevolgd door radiotherapie.

- Glottis

- T1a 1. Radiotherapie.
 2. CO2-laser resectie.
- T1b-T2 Radiotherapie.
- T3 1. Radiochemotherapie.
 2. Laryngectomie gevolgd door radiotherapie eerste keus
 bij stridor/urgentie tracheostoma.
- T4 Laryngectomie gevolgd door radiotherapie.

- Subglottis

- T1-T2 Radiotherapie.
- T3 1. Radio(chemo)therapie.
 2. Laryngectomie gevolgd door radiotherapie.
- T4 Laryngectomie gevolgd door radiotherapie.

D.8 Cancer Unknown Primary (CUP)

Halsevidement gevolgd door radiotherapie;
chemotherapie bij kapseldoorbraak.

E. SPECIFIEKE GEVALLEN

E.1 Gemetastaseerde patiënten

Chemotherapie (bij voorkeur in een klinische studie).

Lokale behandeling (heelkunde of radiotherapie) indien mogelijk en enkel bij klachten.

E.2 Residu /Recidief: rcT1-4 of rcN1-3

Heelkunde indien operabel.

Radiotherapie.

Palliatieve chemotherapie.

E.3 Chemotherapie standaard

Radiochemotherapie:

Cisplatinum d1, d22 en d43.

Bij het nasopharyngeaal carcinoom: cisplatinum d1, d22 en d43 gevuld door 3 cycli 5FU-cisplatinum.

Palliatieve chemotherapie:

5FU-cisplatinum, metotrexate, klinische studies.

F. FOLLOW-UP

F.1 Algemene opmerkingen

Hoofd-Halstumoren zijn in principe zeer toegankelijk. De basis van de follow-up zal dan ook het routine klinisch KNO-onderzoek zijn. Wanneer nodig moet het onmiddellijk aangevuld worden met een fibroscopie van de bovenste luchtwegen. CT-scan of MRI zullen in principe slechts gevraagd worden bij klinisch vermoeden van recidief of bij klachten van de patiënt die niet direct te verklaren zijn. PET-scan wordt dan ook toegevoegd. In dit geval wordt steeds een biopsie van de verdachte letselsoort uitgevoerd.

Op tandheelkundig vlak moet de nodige aandacht worden besteed aan de verzorging van het restgebit. Tijdsschema af te spreken met LTH.

F.2 Tijdschema routine follow-up:

Eerste follow-up 1 maand na het einde van de behandeling.

1ste jaar om de 3 maanden.

2de jaar om de 4 maanden.

3de en 4de jaar om de 6 maanden.

Vanaf 5de jaar om de 12 maanden.

F.3 Jaarlijkse onderzoeken:

Er is geen evidentie dat een routine nazicht door middel van beeldvorming een positief effect heeft op de overleving van de patiënten.

FT4 – TSH, volledige routine.

G. REFERENTIES

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1310-7.
2. Bernier J, Domènec C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(19), 1945-52.
3. Chao K, Perez C, Brady L, eds. *Radiation Oncology: Management Decisions* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19), 1937-44.
5. Engelen AM, Stalpers LJ, Manni JJ et al. Yearly chest radiography in the early detection of lung cancer following laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249(7): 364-9. Review.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(22), 2091-8.
7. Greene F, Page D, Fleming ID et al, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th Edition. Springer New York, 2002.
8. Grégoire V, Coche E, Cosnard G et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000; 56(2):135-50.
9. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326(24):1593-8.
10. Kramer S, Gelber R, Snow J. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987; 10(1):19-30.
11. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts *Cancer* 1972; 29(6):1446-9.

12. Mendenhall W, Amdur RJ, Stringer SP et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000; 18(11):2219-25.
13. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA et al. Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2394-2402.
14. Merkx MA, Boustahji AH, Kaanders JH et al. A half-yearly chest radiograph for early detection of lung cancer following oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(4): 378-82.
15. Pignon J, Bourhis J, Domenege C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355(9208): 949-55.
16. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2002; 128(7): 751-8.
17. Sabin LH, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th Edition. Wiley New York, 2002.
18. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR* 1992; 158(5): 961-9.
19. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(1): 103-11.

§5. MELANOMEN

A. INLEIDING

- Epidemiologie

Melanoom vertegenwoordigt 10% van alle huidkancers maar is de meest agresieve vorm. In vergelijking tot andere maligniteiten treft het melanoom vooral een jonge populatie (ref. 1). De melanoomincidentie is in de 2^e helft van de 20^e eeuw spectaculair toegenomen met een verdubbeling van de incidentie elke 10 tot 20 jaar. Hierdoor was het de snelst toenemende kanker bij de blanke bevolking, met uitzondering van longkanker bij vrouwen. Ook de mortaliteit ten gevolge van melanoom nam toe, maar was gematigder (rond 3% per jaar) dan de toename in incidentie (3 tot 7% per jaar). Meer recent wordt een stabilisatie tot daling van de mortaliteitscijfers gezien in de jongere generaties (ref. 2).

- Risicofactoren

Risicofactoren zijn enerzijds verbonden aan endogene kenmerken waaronder fototype I en II (huidtypes die altijd/gemakkelijk verbranden en moeilijk/niet bruinen), het aantal naevi en het voorkomen van klinisch atypische naevi. Anderzijds spelen exogene factoren een rol, vooral ultraviolette (UV) straling.

- Vroegtijdige opsporing

De prognose bij melanoom wordt in belangrijke mate bepaald door de dikte van de primaire tumor. Vroegtijdige detectie is dan ook van cruciaal belang. Een veranderende moedervlek – vooral geleidelijke vergroting en verdonkering – noodzaakt een medische evaluatie. Voor bepaalde risicogroepen kunnen dermatologen een jaarlijks preventief huidonderzoek uitvoeren.

B. DIAGNOSTISCHE EXCISIE

Bij een klinisch verdacht pigmentletsel dient steeds een excisiebiopsie verricht te worden voor microscopisch onderzoek. Hierbij wordt volgende werkwijze geadviseerd:

Excisiebiopsie

Lokale anesthesie: field block

Marge: 2mm normale huid rondom het letsel

Diepte: tot in de subcutis

Richting: volgens lymfedrainage (in de lengterichting op de ledematen)

Punctie, incisiebiopsie, curettage en shaving van een verdacht pigmentletsel leveren geen volwaardig materiaal voor histologisch onderzoek. Indien volledige excisie van een klinisch verdacht letsel oewv de grootte en/of lokalisatie van het letsel technisch niet mogelijk is wordt de patiënt best doorgestuurd naar een deskundig arts/gespecialiseerd centrum. Bij een uitgebreid lentigo maligna in het gelaat of vermoeden van melanoom thv het nagelbed kan geopteerd worden om eerst een diagnostische (incisie)biopsie te verrichten voor anatomopathologische bevestiging van melanoom alvorens over te gaan tot totale excisie.

C. TNM

T classificatie	Diepte	Ulceratie	Stadium	T	N	M	10 jaars overleving
Tis (in situ)							
T1	≤ 1.0 mm	a: zonder ulceratie of Clark II/III b: met ulceratie of Clark IV/V	IA IB	T1a T1b	N0 N0	M0 M0	88% 83%
T2	1.01-2.0 mm	a: zonder ulceratie b: met ulceratie	IB IIA	T2a T2b	N0 N0	M0 M0	79% 64%
T3	2.01-4.0 mm	a: zonder ulceratie b: met ulceratie	IIA IIB	T3a T3b	N0 N0	M0 M0	64% 51%
T4	>4 mm	a: zonder ulceratie b: met ulceratie	IIB IIC	T4a T4b	N0 N0	M0 M0	54% 32%
N classificatie	Aantal lymfeklieren	Invasie					
N1	1 lymfeklier	a: micrometastase b: macrometastase	IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0	63% 57%
N2	2-3 lymfeklieren	a: micrometastase b: macrometastase c: in transit metastase/satelliet micrometastase zonder klierinvasie	IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a/b	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0	38% 36% 48% 39%
N3	- 4 of meer of fusie van klieren - In transit metastasen / satelliet micrometastasen met klierinvasie		IIIC	T1-4b T1-4b Alle T	N2bN2b N3	M0 M0 M0	24% 15% 18%
M classificatie	Plaats	LDH serumgehalte					
M1a	Cutane metastassen op afstand subcutane of lymfekliermeta's	Normaal	IV	Alle T	Alle N	Alle M1	2,15%
M1b	Longmetastasen	Normaal					
M1c	Alle andere metastasen van de ingewanden Alle andere metastasen op afstand	Normaal Verhoogd					

D. STAGING

Bij klinisch onderzoek wordt een totale huidinspectie verricht om metastasen en een eventueel 2^e primair melanoom op te sporen. Patiënten met voorgeschiedenis van melanoom hebben immers een verhoogd risico (3-6%) om een 2^e melanoom te ontwikkelen en in 2 op 5 gevallen doet het 2^e melanoom zich synchroon voor met het eerste. Extra aandacht gaat naar de inspectie en palpatie van de huid thv de excisieplaats en de huid tussen de primaire lokalisatie en het regionale lymfeklierstation voor detectie van satellietletsels en/of in-transit metastasen. Vervolgens worden de drainerende lymfeklierstations zorgvuldig gepalpeerd, alsook de andere lymfeklierstations (axillair, inguinaal, cervikaal).

In de literatuur is er geen consensus en bewijs omtrent het nut van routine aanvullende beeldvorming en bloedanalyse voor de initiële stadiëring van melanoom. De hoofdboedoeling van een initiële stadiëring is een bilan op te maken van de situatie waarin de patiënt zich bevindt om het verdere beleid uit te stippen.

Binnen de werkgroep wordt het volgende schema gevolgd:

Melanoma in situ	geen aanvullend onderzoek
Melanoom pT1	RX thorax
	Echo abdomen, echo drainerende lymfeklierstation(s)
Melanoom pT2-4	CT hersenen / thorax / abdomen
Initiële stadiëring met PET-CT wordt vooral voorbehouden voor patiënten die zich presenteren met een beeld van melanoommetastase(n) zonder duidelijke primaire tumor thv de huid.	

E. THERAPIE

E.1 STADIUM I-II

E.1a Therapeutische excisie

1. Doel

Na microscopische bevestiging van melanoom wordt een bredere resectie verricht met de bedoeling occulte tumorhaarden aanwezig in de nabije huid te verwijderen en aldus het risico op lokaal recidief in te dijken. Een recidief dat zich voordoet na een adequate bredere resectie wordt beschouwd als lymfogene metastase (N2c of N3).

2. Marges

Meerdere gecontroleerde gerandomiseerde studies hebben bepaald welke marges het best gehanteerd worden (ref. 3).

Melanoma in situ	0.5cm *
pT1	1cm
pT2	1-2cm
pT3-4	2cm

* Voor de marges bij melanoma in situ zijn geen vergelijkende studies verricht. In verschillende richtlijnen wordt een therapeutische re-excisie met een marge van 0.5cm normale huid rondom het letsel geadviseerd.

Bij specifieke lokalisaties / types van melanoom kan afgeweken worden van bovenstaande marges:

- gelaat: de marges worden eventueel verminderd om een reconstructie binnen een esthetische eenheid toe te laten. Thv de oren dienen vrije resectiemarges nagestreefd te worden en lijkt een resectie met min. 1cm marge minder kans te geven op lokaal recidief. Indien mogelijk wordt een wigexcisie voorgesteld. Soms is het gecreëerde defect zo groot dat oww cosmetiek geopteerd wordt voor amputatie met achteraf plaatsing van een epithese (ref 4).
- subunguaal melanoom: amputatie van het distale kootje; bij melanoma in situ of zeer beginnende invasie kan eventueel geopteerd worden voor meer functionele chirurgie door een ervaren nagelchirurg (ref 5).
- melanoom met desmoplasie of neurotropisme: deze microscopische kenmerken gaan gepaard met een verhoogde kans op lokaal recidief en kunnen bredere resectiemarges verantwoorden.

3. Diepte

Hierover zijn in de literatuur geen duidelijke gegevens beschikbaar. Normaal wordt een re-excisie geadviseerd tot op de fascia. Bij diep invasieve melanomen of indien de subcutis zeer dun is kan de fascia mee verwijderd worden.

4. Sluiten van de therapeutische excisie

Het primair sluiten van de wonde geniet steeds de voorkeur en is in de meeste situaties ook mogelijk. Indien niet mogelijk bestaat er geen contra-indicatie voor het gebruik van een flapreconstructie of van een huident.

E.1b Sentinelklierbiopsie

1. Rationale

Occulte lymfekliermetastasen zijn aanwezig bij 4% van de patiënten met melanoom pT1, bij 9% van de patiënten met melanoom pT2, bij 18% van de patiënten met melanoom pT3 en bij 25% van de patiënten met melanoom pT4 (ref. 6). De sentinelklierstatus is de belangrijkste prognostische factor bij patiënten met een primair melanoom. Een grote studie volgde meer dan 1200 patiënten met melanoom met Breslow tussen 1.2 en 3.5mm gerandomiseerd tot een arm met bredere resectie met sentinelklierbiopsie of een arm met bredere resectie en klinische follow-up (mediane follow-up 59.8 maanden) (ref. 7). Subgroep analyse toonde een betere 5-jaarsoverleving bij stadium III patiënten geïdentificeerd aan de hand van sentinelklierbiopsie die een onmiddellijke verdere lymfeklierdisssectie ondergingen versus stadium III patiënten geïdentificeerd tijdens klinische follow-up. De melanoom-specifieke 5-jaarsoverleving was niet verschillend tussen de sentinelklierbiopsie arm versus de follow-up arm. Het voorkomen van in-transitmetastasen was niet hoger in de sentinelklierbiopsie arm. Regionale kliermetastase tijdens follow-up bij patiënten met negatieve sentinelklier was 3.4%.

2. Indicatie

Bij volgende indicaties wordt sentinelklierbiopsie met de patiënt besproken:

Primair melanoom pT1b, pT2, pT3, pT4 (met negatieve stadiëring)

Primair melanoom pT1a met histologisch tekenen van regressie (met negatieve stadiëring)

3. Techniek

Aan de hand van een technetium^{99m} lymfoscintigrafie wordt het lymfatisch drainagegebied en meer specifiek de sentinelklier(en) preoperatief gelokaliseerd en wordt op de huid een markering aangebracht. Hiervoor wordt het radioactieve technetium^{99m} intradermaal geïnjecteerd rondom de tumor / de wondnaad van de diagnostische biopsie. Dit technetium^{99m} wordt via het lymfevocht afgevoerd naar de betreffende drainagegebieden en van dit gebeuren worden dynamische opnames gemaakt. Voor een betrouwbare lokalisatie van de sentinelklier is het van belang dat de tumor nog niet of slechts met een nauwe marge is verwijderd. Door een brede excisie kan het lymfatisch drainagegebied van de tumor immers verstoord zijn.

Peroperatoir kan gebruik gemaakt worden van een vitaalkleuring (bv. patent blue) geïnjecteerd thv de plaats van de primaire tumor om de lymfeklieren voor de chirurg beter te visualiseren. Deze techniek vereist de nodige ervaring en er is een leercurve.

Aan de hand van een gamma-probe kan de sentinelklier met een nog hogere gevoeligheid opgespoord worden. De sentinelklier blijft na de lymfoscintigrafie immers nog een tijdje radioactief: er is een min 3 keer hogere radioactiviteit tov de achtergrond in de in vivo situatie en men meet een min 10 keer hogere radioactiviteit tov de achtergrond eens de klier verwijderd is. De leercurve bij deze techniek is minder belangrijk dan bij patent blue.

Het slagen van de sentinelklierbiopsie hangt vooral af van de ervaring van de chirurg en van de nucleair geneeskundige. In ervaren handen is de sentinelklier in bijna 100% van de patiënten te lokaliseren.

Een adequate anatopathologische evaluatie is eveneens van cruciaal belang voor het slagen van de sentinelkliertechniek. Het is aangewezen minimaal een H&E onderzoek en aanvullende immuunhistochemie met S100 en HMB45 op een volledig opgesneden klier uit te voeren. Immuunhistochemisch positieve klieren die op H&E als negatief werden aanzien dienen histologisch geherevalueerd op aanwezigheid van atypische cellen.

Mogelijke (gewoonlijk tijdelijke) complicaties van de sentinelklierbiopsie zijn een lymfocoele en wat lymfoedeem. Het verwijderen van meerdere (sentinel)klieren thv een drainagegebied verhoogt de kans op lymfoedeem.

E.2 STADIUM III

E.2a Radicale lymfeklierdissectie

Een volledige lymfeklierdissectie wordt uitgevoerd bij patiënten met microscopisch bewijs van regionale metastasen in afwezigheid van systeemmetastasen.

De ervaring van de chirurg is bij deze ingrepen van cruciaal belang.

Het anatopathologisch rapport moet het totaal aantal verwijderde en het aantal (micro- of macroscopisch) aangetaste klieren vermelden, alsook de aanwezigheid van kapseldoorbraak.

E.2b Adjuvante behandeling

De bedoeling van een adjuvante behandeling is bij patiënten post-chirurgie en vrij van macroscopische ziekte maar met hoog risico op herval, het risico op herval te verminderen.

Interferon α -2b (IFN α -2b)

Op dit ogenblik is de toepassing van adjuvante interferon geen algemeen aanvaarde standaardbehandeling. Talrijke studies met interferon bevestigen een effect

op ziektevrije overleving, maar er zijn op dit ogenblik weinig gegevens die aantonen dat ook de globale overleving in gunstige zin beïnvloed wordt. Bovendien heeft interferon behandeling tal van bijwerkingen. Men kan opteren om patiënten die hiervoor potentieel in aanmerking komen te informeren over de bestaande gegevens en de toxiciteit.

Hoge dosis (Kirkwood-schema)

Drie grote klinische studies bevestigen een effect op ziektevrije overleving van hoge dosis IFN α -2b bij patiënten met (dikke primaire tumoren of) regionale metastasen (zie tabel). Dit effect lijkt aangehouden op lange termijn.

De meest frequente bijwerkingen zijn constitutionele symptomen (moeheid, grippaal syndroom), hematologische bijwerkingen en neuropsychiatrische klachten. Hematologische afwijkingen en leverstoornissen zijn grotendeels omkeerbaar mits dosisvermindering of onderbreking in het vooropgestelde schema. Persistente constitutionele en neuropsychiatrische bijwerkingen zijn het vaakst aanleiding om de therapie stop te zetten.

De tegenstrijdige resultaten op gebied van globale overleving (tabel) en de belangrijke kost zowel in termen van toxiciteit als financieel resulteren in het feit dat de standaard nabehandeling van specifieke melanomen (tumordikte > 4 mm en / of regionale metastasen) door middel van hoge dosis IFN α -2b internationaal nog steeds controversieel is.

Naar aanleiding van de resultaten van ECOG 1684 werd hoge dosis IFN α -2b goedgekeurd door de FDA voor de indicatie hoog-risico melanoom. Ook in België wordt IFN α -2b (Intron A ®) sinds 1998 terugbetaald voor de indicatie hoog-risico melanoom.

Tabel: Kirkwood studies

	Hoge dosis interferon	ziektevrije overleving	globale overleving
ECOG 1684 Kirkwood 1996 [ref.8]	versus observatie	+	+
ECOG 1690 Kirkwood 2000 [ref.9]	versus observatie en lage dosis interferon	+	-
ECOG 1694 Kirkwood 2001b [ref.10]	versus ganglioside vaccinatie GM2/KLH/QS21	+	+

Lage dosis

Bepaalde studies met lage dosis IFN α -2b suggereerden een effect op ziektevrije overleving, andere konden dit niet bevestigen. Geen van de studies kon een effect op globale overleving aantonen (ref. 11).

E.3b Geïsoleerde lidmaatperfusie

Bij geïsoleerde lidmaatperfusie wordt de bloedcirculatie van een lidmaat geïsoleerd en aangesloten op een extracorporeel circuit. Vervolgens wordt het lidmaat geperfundeerd met een antimitoticum (gewoonlijk melphalan), eventueel aangevuld met immunomodulatoren (b.v. TNF α). Het voordeel van deze techniek is dat men hogere dosissen kan toedienen zonder de bijkomende systemische effecten zoals beenmergtoxiciteit te moeten vrezen. Vaak wordt gelijktijdig ook een electieve lymfeklerdissectie uitgevoerd.

De indicatiestelling voor deze techniek beperkt zich tot een uitgebreide tumorgroei in een extremitéit, b.v. extensieve in-transitmetastasen, waar lokale tumorcontrole op een andere manier niet meer mogelijk is. De complete respons rate varieert maar is gewoonlijk van korte duur. Er werd geen overlevingsvoordeel aangetoond na perfusie.

E.3 STADIUM IV

E.3a Chirurgie

Bij een aantal patienten met hematogene metastasen komt metastasectomie in aanmerking. Dit zorgt voor goede palliatie en in een kleine subgroep voor langdurige overleving.

Belangrijk bij het afwegen van deze optie zijn:

- selectie van de patient; afwegen van de “risk/ benefit ratio”
- bij aanwezigheid van een solitaire metastase is de indicatie tot chirurgie sterker, te meer omdat systemische therapievormen tot op heden weinig effectief blijken te zijn.
- het ziektevrij interval

Indicaties (ref. 12):

- Subcutane metastasen en extraregionale lymfeklermetastasen
- Solitaire hersenmetastase: gewoonlijk aangevuld met postoperatieve radiotherapie.
- Longmetastase: vaak teleurstellend; voor het stellen van deze indicatie is de duur van het tumorvrij interval mogelijk van belang; eventueel kan ook een observatieperiode ingesteld worden om de groeisnelheid van het tumorproces vast te stellen.
- Levermetastase: resectie niet zinvol, zelden solitaire meta's.
- Tractus digestivus: bij klachten of in acute situaties bv. obstructie kan vanuit palliatief oogpunt een resectie verricht worden.

E.3b Chemotherapie

Er is op dit ogenblik geen evidentie voor levensverlenging door chemotherapie. Er is wel een palliatief effect voor de patienten die respons vertonen op systemische behandeling.

Monochemotherapie levert doorgaans een reponse rate op van 15 à 20%, bij polychemotherapie kan dit oplopen tot 20 à 30%. In een zeer kleine fractie van behandelde patiënten wordt een langdurige complete remissie geobserveerd.

De standaard gebruikte agentia zijn DTIC of dacarbazine (eerste lijn) en cisplatinum in monotherapie of in combinatie met DTIC (tweede lijn). In principe wordt systemische chemotherapie enkel gestart bij patienten in behoorlijke algemene toestand en in aanwezigheid van duidelijk meetbare ziekte.

Binnen de werkgroep wordt gewoonlijk gestart met monochemotherapie met DTIC. Het interval tussen 2 kuren bedraagt 3 à 4 weken. Na 3 cycli wordt een eerste respons evaluatie uitgevoerd. De chemotherapie wordt enkel verder gezet indien er minstens een stabilisatie en bij voorkeur een remissie van metastasen optreedt. Bij progressie van de ziekte wordt gewoonlijk geopteerd voor de combinatie carmustine – cisplatinum. Deze behandelingen kunnen volledig ambulant gebeuren en worden gecombineerd met maximale supportieve therapie. Bij patiënten bij wie een snellere respons noodzakelijk is omwille van symptomen kan geopteerd worden voor de combinatie DTIC – carmustine – cisplatinum. Deze polychemotherapie gaat gepaard met hogere toxiciteit.

E.3c Andere

Met immunotherapie met IFN α 2b en IL2 worden responsrates tot 20% gemeld. Deze behandelingen zijn duidelijk toxicer dan de monochemotherapie en bieden tot op heden geen overlevingsvoordeel.

Bij biochemotherapie wordt de chemotherapie gevolgd door immuntherapie. De toxiciteit is duidelijk hoger dan bij de klassieke chemotherapie schema's. In een klein percentage van de patiënten wordt een langdurige remissie bekomen. Beperkende factor in een blijvende remissie is meestal het centraal zenuwstelsel.

Gezien de afwezigheid van behandelingen die een duidelijk overlevingsvoordeel bieden bij patiënten met stadium IV melanoom dient steeds de mogelijkheid van inclusie in klinische studies overwogen te worden, ook in eerste lijnsbehandeling.

E.3d Radiotherapie bij melanoom

Radiotherapie bij de behandeling van melanomen is niet bedoeld als alternatief voor chirurgie. Melanomen zijn weliswaar niet radioresistent. Mogelijke indicaties voor radiotherapie zijn:

- Als palliatie: o.a. bij hersenmetastase(n);
bij pijn ten gevolge van botmetastasen.
- In de primaire setting: enkel bij inoperabele primaire lokalisaties (b.v. in het hoofd en halsgebied), bij lokale recidieven, in-transit metastasen en regionale lymfeklieren waarbij om één of andere reden chirurgie onmogelijk is.
- In een postoperatieve, adjuvante setting: een retrospectieve reeks van melanoom van het hoofd- en halsgebied toonde een 40 % verbeterde loco-regionale controle ten opzichte van een historische reeks bij een groep hoog risico patiënten (nauwe marges, kapseldoorbraak) of bij patiënten na halsklier-uitruiming voor metastatische klieren (ref 13).

E.4 FOLLOW-UP

E.4a Rationale

Het doel van follow-up is een vroegtijdige diagnose van recidief. Recidieven treden voornamelijk op onder de vorm van in-transit metastasen en/of thv de regionale lymfeklieren. Metastasen op afstand kunnen eveneens als eerste verschijnsel van recidief optreden.

De kans op een tweede primaire melanoom is 4 à 6 %, wat het belang van een verdere totale preventieve huidcontrole beklemtoont.

E.4b Follow-up schema

Vermits 75% van de metastasen verschijnt in de eerste jaren na de resectie van de primaire tumor wordt volgend follow-up programma voorgesteld.

Klinisch

- 1°- 2° jaar post-operatief om de 3 maand
- 3°- 5° jaar post-operatief om de 6 maand
- 5 j post-operatief jaarlijks

Bij patiënt met multiple (klinisch atypische) naevi wordt eventuele fotodocumentatie aanbevolen.

Te doen:

- Totale huidinspectie : de kans op een 2 ° primair melanoom is 4-6%.

- Inspectie en palpatie van de operatiezone en het drainagegebied (in-transit metastasen).
- Klierpalpatie van het drainerende station en de andere klierstations.

Aanvullend onderzoek

Hierover is in de literatuur geen consensus: het nut van onderzoeken wordt betwist bij afwezigheid van klinische symptomen. In sommige centra wordt de eerste 2 jaar jaarlijks een intern bilan opgemaakt.

E.5 CDKN2A MUTATIE ANALYSE

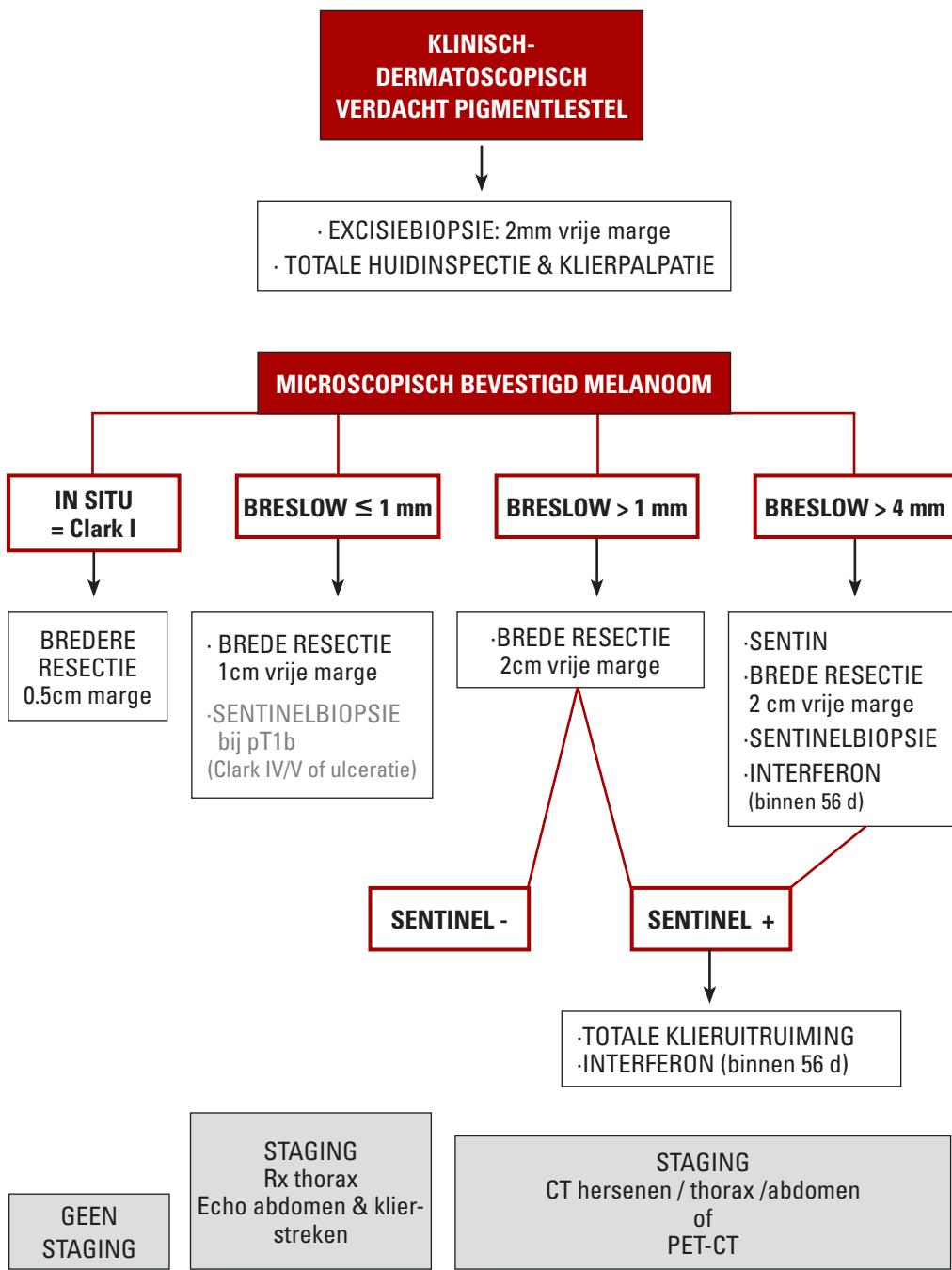
Bij 20 tot 40% van de melanoompatiënten met familiaal melanoom en bij 15% van de patiënten met multipele primaire tumoren kan een mutatie aangetoond worden in het tumorsuppressorgen CDKN2A leidend tot een defect in het p16 eiwit dat de celcyclus reguleert. Bepaalde mutaties geven ook een verhoogd risico op pancreascarcinoom. De mogelijkheid tot deze mutatie analyse kan besproken worden met melanoompatiënten die behoren tot voornoemde groepen.

F. REFERENTIES

1. Brochez L, Myny K, Bleyen L, De Backer G, Naeyaert JM. *The melanoma burden in Belgium: premature morbidity and mortality make melanoma a considerable health problem.* Melanoma Res. 1999; 9: 614-8.
2. Brochez L, Naeyaert JM. *Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand?* Eur. J. Dermatol. 2000; 10: 71-6.
3. Tsao H, Atkins M, Sober A. *Management of Cutaneous Melanoma.* N Engl J Med 2004;351:998-1012.
4. Pockaj B et al. Changing Surgical Therapy for Melanoma of the External Ear. Annals Surg. Oncol., 10(6):689–696
5. Moehrle M et al. “*Functional*” Surgery in Subungual Melanoma. Dermatol. Surg. 2003; 29: 366–374.
6. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB. An evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma. CA Cancer J Clin 2004;54:131-49.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al for the MSLT Group. *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma.* N Engl J Med 2006;355 : 1307-17.

8. Kirkwood JM et al. *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.* J. Clin. Oncol. 1996; 14: 7-17.
9. Kirkwood JM et al. *High- and low-dose interferon alfa-2b in highrisk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190.* J. Clin. Oncol. 2000; 18: 2444-58.
10. Kirkwood JM et al. *High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801.* J. Clin. Oncol. 2001b; 19: 2370-80.
11. Wheatly K et al *Need for a quantitative meta-analysis of trials of adjuvant interferon in melanoma.* J Clin Oncol. 2002; 20(19):4120-1.
12. Ollila D. *Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma.* Lancet Oncol. 2006; 7: 919-24.
13. Ang KK et al. *Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 30: 795-798.

BIJLAGE: BELEID MELANOOM UZ GENT



§6. NEUROLOGISCHE ONCOLOGIE

De indeling van de hersentumoren is gebaseerd op de WHO classificatie (editie 2007). De gradering wordt in Romeinse cijfers tussen haakjes aangeduid. In dit hoofdstuk wordt enkel de behandeling van de meest frequente tumoren beschreven. Sommige hersen- of ruggenmergtumoren zijn immers zeer zeldzaam en voor de behandelingsrichtlijnen hiervan wordt verwezen naar de algemene literatuur en de “National Clinical Practice Guidelines Neuro-Oncology” (<http://www.richtlijnenkanker.be/>). In de mate van het mogelijke worden patiënten met hersentumoren best ook geïncludeerd in lopende klinische studies. Dit geldt a fortiori in geval van recidief.

De diagnostische radiologische uitwerking gebeurt standaard met MRI hersenen aangevuld met MRI full spine op indicatie, bijvoorbeeld in geval van risico op dropmetastasen. In sommige gevallen kan metabole beeldvorming (spectroscopie, PET) een aanvullende waarden hebben. Ook als een resectie niet kan overwogen worden, wordt in principe wel een biopsie verricht voor het bekomen van een histologische diagnose. Naast anatoompathologisch onderzoek, aangevuld met immunohistochemie, wint het moleculair-genetisch onderzoek aan belang bij de diagnose, het inschatten van de prognose en soms ook het bepalen van de behandelingsstrategie bij hersentumoren. Het bekomen materiaal dient dan ook te worden verwerkt zodat moleculair-genetisch onderzoek mogelijk is.

Dit hoofdstuk handelt enkel over de behandeling van hersentumoren bij volwassenen. Voor de behandeling van deze tumoren bij kinderen wordt verwezen naar het hoofdstuk over pediatrische haemato-oncologie.

1. Astrocytaire tumoren

- 1- Pilocytair astrocytoom (I)
- 2- Subependymaal giant cell astrocytoom (I)
- 3- Pleiomorf xanthoastrocytoom (II)
- 4- Diffuus astrocytoom (II)
- 5- Anaplastisch astrocytoom (III)
- 6- Glioblastoom (IV)
- 7- Gliomatosis cerebri (III)

2. Oligodendrogliale tumoren

- 1- Oligodendroglioom (II)
- 2- Anaplastisch oligodendroglioom (III)
- 3- Oligoastrocytoom (II)
- 4- Anaplastisch oligoastrocytoom (III)

3. Ependymale tumoren.

- 1- Subependymoom (I)
- 2- Myxopapillair ependymoom (I)
- 3- Ependymoom (II)
- 4- Anaplastisch ependymoom (III)

4. Meningeale tumoren

- 1- Meningeoom (I)
- 2- Atypisch meningeoom (II)
- 3- Anaplastisch/maligne meningeoom (III)
- 4- Haemangiopericytoom (II)
- 5- Anaplastisch haemangiopericytoom (III)
- 6- Haemangioblastoom (I)

5. Germ cell tumoren

- 1- Germinoom
- 2- Matuur teratoom
- 3- Immatuur teratoom
- 4- Teratoom met maligne transformatie
- 5- Yolk sac tumor (endodermale sinus tumor)
- 6- Embryonaal carcinoom
- 7- Choriocarcinoom

6. Hersenmetastasen

- Referentie

1. D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler, W. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyon 2007.

A. ASTROCYTAIRE EN OLIGODENDROGLIALE TUMOREN

Deze tumoren worden hier samen genomen gezien hun behandeling sterk gelijklodend is. Tumoren met 1p/19q deletie hebben een betere prognose en zijn meer chemotherapie gevoelig. Anaplastische astrocytomen (graad III) met een EGFR mutatie (EGFRvIII mutant) of amplificatie hebben een prognose die vergelijkbaar is met graad IV tumoren. Er kan dan ook overwogen worden deze patiënten als graad IV te behandelen.

A.1 WHO graad I tumoren

- Geen neurologische symptomen of onder controle met symptomatische therapie:
 - In principe observatie (MRI om de 6 maand), geen chirurgie, geen radiotherapie. De MRI's dienen vergeleken te worden met de MRI bij diagnose.
- Neurologische symptomen niet onder controle met symptomatische therapie:
 - Volledige resectie (R0).
 - Geen bijkomende behandeling.
 - Onvolledige resectie (R1 of R2).
 - Externe conformele radiotherapie van het tumoraal volume tot 54 Gy.
 - Niet-resecabel of inoperabel.
 - Externe conformele radiotherapie van het tumoraal volume tot 54 Gy.

A.2 WHO graad II tumoren

- Low risk: < 40jaar, astrocytaire histologie, tumor < 6 cm, geen neurologisch deficit, tumor overschrijdt de middellijn niet.
- High risk: > 40jaar, geen astrocytaire histologie, tumor > 6 cm, neurologisch deficit, tumor overschrijdt de middellijn.
- Resectie mogelijk:
 - Low risk: chirurgie.
 - High risk: chirurgie gevolgd door externe conformele radiotherapie van het tumoraal volume tot 54 Gy.
- Niet-resecabel of inoperabel:
 - Externe conformele radiotherapie van het tumoraal volume tot 54 Gy.

A.3 WHO graad III en IV tumoren

- Groep 1: < 70 jaar, Karnofsky > 60, resectie mogelijk:
 - Maximale debulking.
 - +
 - Externe conformele radiotherapie van het peritumoraal volume (inclusief oedeem of FLAIR-signalen) tot 60 Gy.
 - +
 - Chemotherapie: temozolamide dagelijks lage dosis tijdens radiotherapie gevolgd door 6 cycli hoge dosis gedurende 5 dagen per maand (graad IV).
- Groep 2: < 70 jaar, Karnofsky > 60,
resectie niet mogelijk zonder belangrijk neurologisch deficit:
 - Externe conformele radiotherapie van het peritumoraal volume (inclusief oedeem of FLAIR-signalen) tot 60 Gy.
 - +
 - Chemotherapie: temozolamide dagelijks lage dosis tijdens radiotherapie gevolgd door 6 cycli hoge dosis gedurende 5 dagen per maand (graad IV).
- Groep 3: > 70 jaar, Karnofsky > 60:
 - Individueel te bespreken op het MOC.
 - (Adjuvante) radiotherapie heeft bewezen nut.
 - Chemotherapie enkel in geselecteerde gevallen of in studieverband.
- Groep 4: Karnofsky < 60:
 - In de meeste gevallen is best supportive care te verkiezen.
 - Andere therapeutische opties worden multidisciplinair besproken.

- Referenties

1. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al.: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol. 20(8): 2076-84, 2002.
2. Shaw EG, Daumas-Dupont C, Scheithauer BW, et al.: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. J Neurosurg 70(6): 853-61, 1989.
3. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendrogloma. Cancer Res 66(20): 9852-61, 2006.

4. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24(16): 2563-9, 2006.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10): 987-96, 2005.
6. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazerolle JJ, Bissery A, Delattre JY; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356(15): 1527-35, 2007.

B. EPENDYMALE TUMOREN

Beeldvorming van de volledige craniospinale as is noodzakelijk om dropmetastasen uit te sluiten. De meeste gegevens zijn gebaseerd op studies bij kinderen. Bij volwassenen zijn primaire spinale lokalisaties overigens frequenter dan craniële.

B.1 Graad I tumoren

- Volledige resectie mogelijk:
 - Adjuvante radiotherapie is controversieel.
 - Strikte follow-up is noodzakelijk gezien laattijdige recidieven mogelijk zijn.
- Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk:
 - Externe conformele locale radiotherapie tot 54 Gy.

B.2 Graad II en III tumoren

- Volledige resectie mogelijk:
 - 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).

- De rol van chemotherapie bij volwassenen is controversieel.
Bij voordien bestraalde patiënten met inoperabel recidief kan chemotherapie overwogen worden (cisplatinum, nitrosurea, procarbazine, temozolomide).

- Referenties

1. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 130: 1338-49, 2007.
2. Wolfsberger S, Fischer I, Höftberger R, et al. Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *Am J Surg Pathol* 28: 914-20, 2004.
3. Chamberlain MC. Ependymomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3: 193-9, 2003.

C. MENINGEOMEN

C.1 Graad I tumoren

- Volledige resectie mogelijk:
 - Geen adjuvante behandeling.
- Onvolledige resectie, resectie niet mogelijk, recidief al dan niet na 2° resectie:
 - Externe conformele locale radiotherapie tot 50 à 54 Gy.
 - Radiochirurgie is te overwegen bij niet-operabele letsel < 3 cm.

C.2 Graad II en III tumoren

- Volledige resectie mogelijk:
 - Adjuvante externe conformele locale radiotherapie tot 54 à 60 Gy (voor graad III zo mogelijk 66 Gy).
- Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk
 - Externe conformele locale radiotherapie tot 54 à 60 Gy (voor graad III zo mogelijk 66 Gy).
 - Bij voordien bestraalde patiënten met inoperabel recidief kan chemotherapie overwogen worden (hydroxurea).

- Referenties

1. Johnson MD, Sade B, Milano MT, Lee JH, Toms SA. New prospects for management and treatment of inoperable and recurrent base meningiomas. *J Neurooncol* 2008; 86: 109-12.
2. Asthagiri AR, Helm GA, Sheehan JP. Current concepts in management of meningiomas and schwannomas. *Neurol Clin* 2007; 25: 1209-1230.
3. Newton HB. Hydroxyurea chemotherapy in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23.
4. KN Fountas et al. Management of intracranial meningeal hemangiopericytomas: outcome and experience. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 145-153.

D. GERM CELL TUMOREN

Omwille van de lokalisatie is histologische diagnose niet altijd mogelijk, hoewel een biopsie toch de voorkeur verdient. Aanvullende MRI full spine is noodzakelijk, evenals onderzoek van het lumbaal vocht. Tumormarkers (HCG, LDH, PLAP, AFP) kunnen mee een onderscheid helpen maken tussen de verschillende subtypes en zijn van belang bij het volgen van de therapie.

D.1 Puur germinoom

- Agressieve chirurgische resectie is niet aangewezen.
- Radiotherapie alleen volstaat doorgaans, hoewel het toevoegen van chemo-therapie kan toelaten de dosis radiotherapie te reduceren.
- Craniospinale bestraling is alleen aangewezen bij dropmetastasen of positief lumbaal vocht.
- Chemotherapie is noodzakelijk bij gedissemineerde ziekte en bij recidief.

D.2 Non-germinoma tumoren

- Niet-germinomateuse of gemengde kwaadaardige germ cell tumoren zijn minder gevoelig voor radiotherapie. Maximale resectie is aangewezen, met adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie en radiotherapie.
- Craniospinale radiotherapie is alleen aangewezen bij positief lumbaal vocht of dropmetastasen.

- Referenties

1. Nguyen QN, Chang EL, Allen PK, Maor MH, Ater JL, Mahajan A, Wolff JE, Weinberg JS, Woo SY. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer* 107(9): 2228-36, 2006.
2. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Schmalfuss IM, Morris CG, Keole SR, Mendenhall WM, Marcus RB Jr. Low-dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(2): 481-5, 2006.
3. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 6(7): 509-19, 2005.
4. Haas-Kogan DA, Missett BT, Wara WM, Donaldson SS, Lamborn KR, Prados MD, Fisher PG, Huhn SL, Fisch BM, Berger MS, Le QT. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(2): 511-8, 2003.
5. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, Burger P, Holmes E, Wharam M. Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 48(3): 285-91, 2007.

E. HERSENMETASTASEN

- Hersenmetastasen zijn de meest frequente hersengezwellen bij volwassenen. De incidentie neemt toe, deels door betere detectiemethoden, deels door betere controle van extra-cerebrale ziekte.
- MRI met contrast is het aanbevolen radiologisch onderzoek, in het bijzonder om solitaire hersenmetastasen uit te sluiten of te bevestigen. Bij patiënten met een gekende primaire tumor en multipele hersenletsels kan een CT volstaan. In geval van twijfel dient overgegaan te worden tot biopsie. Biopsie kan ook noodzakelijk zijn om het onderscheid te maken met andere niet-tumorale processen in de hersenen.
- Corticoïeden zijn nodig bij de meeste patiënten. Ze worden in de mate van het mogelijke best zo snel mogelijk terug afgebouwd. Bij epileptische symptomen zijn anti-epileptica noodzakelijk. De rol van chemotherapie is beperkt tot patiënten met chemotherapie gevoelige tumoren.
- Pancraniële radiotherapie (30 Gy) is de standaard behandeling bij multipele hersenmetastasen.

- Bij solitaire hersenmetastasen is chirurgie de eerste keuze, zeker bij letsels groter dan 3 cm of met een grote cystische component, waar onmiddellijke decompressie kan bereikt worden. Bijkomende pancraniële radiotherapie verlengt de overleving. Chirurgie is niet aangewezen bij uitgebreide of niet-gecontroleerde systemische ziekte.
- Radiochirurgie is een alternatief voor chirurgie, in het bijzonder voor letsels kleiner dan 3 cm en/of in functioneel risicotvolle gebieden. Er zijn geen vergelijkende studies tussen chirurgie en radiochirurgie. Pancraniële radiotherapie toegevoegd aan radiochirurgie verbetert de lokale controle, maar heeft geen effect op de overleving.
- Bij patiënten met 1 tot 3 letsels die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiochirurgie wordt gehypofractioneerde radiotherapie voorgesteld, aangevuld met pancraniële radiotherapie bij patiënten in goede conditie.

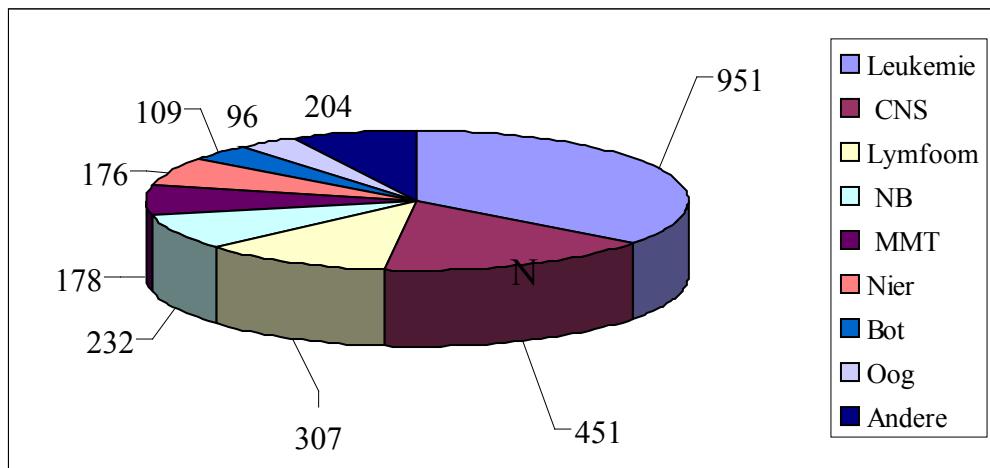
F. REFERENTIES

1. Mintz, AH, Kestle, J, Rathbone, MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78:1470, 1996.
2. Smalley, SR, Schray, MF, Laws, ER Jr, O'Fallon, JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 1611, 1987.
3. Noordijk, EM, Vecht, CJ, Haaxma-Reiche, H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711, 1994.
4. Patchell, RA, Tibbs, PA, Regine, WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 280: 1485, 1998.
5. Andrews, DW, Scott, CB, Sperduto, PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665, 2004.
6. Mehta, MP, Tsao, MN, Whelan, TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 37, 2005.

§7. PEDIATRISCHE MALIGNE HEMATOLOGIE EN ONCOLOGIE

A. INLEIDING

In België werden door de Stichting Kankerregister in 2004 bij kinderen (0 tem 14 jaar) 289 nieuwe diagnoses van kanker geregistreerd, waaronder 168 jongens en 121 meisjes. Dit komt overeen met een seksratio van 1,39. De gemiddelde bruto-incidentie in België bedraagt 183 nieuwe diagnoses per 1.000.000 jongens en 138 per 1.000.000 meisjes. De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie (Wereld standaardpopulatie) bedraagt 190/1.000.000 voor de jongens en 145/1.000.000 bij de meisjes. De incidentie in België is vergelijkbaar met de incidentiecijfers voor kanker bij kinderen in Nederland, waar men voor jongens een gestandaardiseerde incidentie (WSR) heeft van 185/1.000.000 en 148/1.000.000 voor meisjes.



Figuur1: Totaal aantal kinderen (2704) behandeld in UZ Gent voor een Hemato-Oncologische aandoening in de periode 1937-2006.

Behandeling /klinische studies

Kinderkanker is doorgaans een zeer agressieve kanker, met vaak van bij diagnose microscopisch en/of macroscopisch gemetastaseerde ziekte. Chemotherapie is daarom veruit de belangrijkste behandelingsmodaliteit, waar nodig aangevuld met chirurgie en radiotherapie. Meer dan 90% van onze patiënten worden behandeld volgens internationale studieprotocols. Hierdoor krijgen zij de meest geactualiseerde therapie. Participatie aan multicentrische studies garandeert een optimale therapie en heeft een bewezen impact op de geneeskans en de kwaliteit van die genezing.

Onderzoek

De dienst Pediatricische Hematologie/Oncologie werkt actief mee aan – en lag mee aan de basis van - wetenschappelijke onderzoeksprojecten rond neuroblastoom, leukemie en drugresistentie, minimale residuale ziekte ea; dit in samenwerking met verschillende diensten binnen de UZ Campus alsook nationaal en internationaal. Meer info ivm onderzoek vindt U via de website van de universiteit Gent.

Kinderkanker, een multidisciplinaire zorg

Een goed uitgebouwd netwerk komt tegemoet aan de belangrijkste behoeften van het chronisch zieke kind. Op de hospitalisatieafdeling en het dagziekenhuis werken hoofdzakelijk pediatrisch verpleegkundigen, het artsenteam telt 7 full-time kinderhematologen/oncologen. Verder is er in ons centrum een volwaardige stamceltransplantactiviteit, en een late effecten polikliniek voor de langdurige opvolging van ex-patiënten. Patiënten en hun families kunnen beroep doen op een team van gespecialiseerde kinderpsychologen, sociaal verpleegkundigen, pedagogisch medewerkers, onderwijsondersteuning in het ziekenhuis en thuis ea. Voor curatieve en palliatieve thuiszorg is er het gespecialiseerd liaison team (KOESTER), in nauwe samenwerking met de eerstelijnszorg. Tal van activiteiten voor de patiënten en hun families wordt vanuit ons centrum georganiseerd. Meer info vindt u op www.kinderkankervfonds.be, koester@kinderkankervfonds.be.

B. MOC STANDAARDBELEID BIJ PEDIATRISCHE HEMATOLOGIE EN ONCOLOGIE

B.1 Hematologische maligniteiten

- B.1a Leukemie en myelodysplasie
- B.1b Lymfoom

B.2 Extracraniële soliede kwaadaardige gezwellen

- B.2a Bot en weke weefsel tumoren
 - B.2b Neuroblastoom
 - B.2c Niertumoren
 - B.2d Kiemceltumoren
 - B.2e Levertumoren
 - B.2f Retinoblastoma
- 1. Ewing sarcoom
 - 2. Osteosarcoom
 - 3. Weke weefsel tumoren

B.3 Hersentumoren

- B.3a Medulloblastoma/Supratentoriële PNET
- B.3b Astrocytoma
- B.3c Ependymoma
- B.3d Intracraniële kiemceltumoren

B.1 Hematologische maligniteiten

B.1a Leukemie en myelodysplasie op kinderleeftijd

De leukemieën zijn een groep aandoeningen gekenmerkt door een ongecontroleerde proliferatie van maligne leukocyten. Acute lymfoblasten leukemie (ALL) is veruit de meest frequente leukemie op kinderleeftijd (ongeveer 85%). Acute non-lymfoblasten leukemie (ANLL) wordt veel minder frequent vastgesteld (10-12%). Chronische myeloïde leukemie (CML) komt slechts uitzonderlijk voor bij kinderen en chronische lymfatische leukemie (CLL) helemaal niet.

1) ALL en ANLL

Voorkomen

De jaarlijkse incidentie van ALL bij kinderen in West-Europa varieert tussen de 25.9 en de 29.1 per miljoen kinderen. Voor België betekent dit ongeveer 52 tot 60 nieuwe patiënten per jaar. Meestal wordt ALL met een iets hogere frequentie vastgesteld bij jongens dan bij meisjes. De piekleeftijd voor de kinderen met ALL is het tweede en het derde levensjaar. In het UZ Gent worden jaarlijks 20-25 kinderen met ALL gediagnosticeerd en behandeld.

De jaarlijkse incidentie van ANLL bij kinderen en tieners is ongeveer 5 maal kleiner dan de incidentie van ALL. Toch wordt vaker ANLL gediagnosticeerd in de neonatale leeftijd dan ALL.

Klinische symptomen

De meest frequente klinische symptomen zijn het gevolg van de proliferatie van leukemische blasten in het beenmerg, en hierdoor het falen van de normale hematopoïese met anemie, trombopenie en neutropenie als gevolg. Bleekheid en vermoeidheid, petechiëen, purpura, bloedingen en koorts zijn dikwijls aanwezig. Daarnaast zijn er vaak symptomen veroorzaakt door extramedullaire infiltratie van blasten zoals lymfadenopathie, hepatomegalie en splenomegalie.

Anorexie is eveneens een frequent symptoom. Vaak miskend is de botpijn, die voorkomt bij één derde van de kinderen met ALL. Arthralgie ten gevolge van leukemie kan soms moeilijk te onderscheiden zijn van juveniele rheumathoïde arthritis.

Diagnostische procedure

Kinderen, waarbij gedacht wordt aan leukemie, moeten als spoedgevallen worden beschouwd. Vooral de verhoogde bloedingsneiging, de soms snel progressieve toename van de leukemische massa en soms extreme anemie kunnen plots aanleiding geven tot een noodsituatie.

Tweederde van de patiënten hebben anemie en trombocytopenie bij diagnose.

De witte bloedcellen zijn slechts bij de helft van de patiënten verhoogd ($>10.000/\text{mm}^3$) en alhoewel er meestal leukemische cellen kunnen herkend worden in het perifeer bloed, kan het toch bijzonder moeilijk zijn om lymfoblasten van lymfocyten te onderscheiden. Een uitgesproken granulopenie kan een vroeger teken zijn van een falende hematopoiese dan een duidelijke lymfocytose. Cytologisch onderzoek van het beenmerg, bij kinderen geaspireerd uit de crista iliaca, geeft de definitieve bevestiging van de diagnose. Ook cytochemisch, immunologisch, cytogenetisch en moleculair biologisch onderzoek van de maligne cellen zijn onontbeerlijk voor de optimalisatie van de therapie. Er gebeurt eveneens een evaluatie van de aantasting van het centraal zenuwstelsel door middel van een cytologisch onderzoek van lumbaal vocht. Een exacte interpretatie van deze gegevens is slechts mogelijk wanneer deze testen worden uitgevoerd in goede omstandigheden en door ervaren onderzoekers, in een gespecialiseerd centrum.

Behandeling

De behandeling van een ALL en ANLL patiënt start onmiddellijk na de bevestiging van de diagnose.

Op de afdeling pediatrische hemato-oncologie wordt een behandelingsplan voor ALL gehanteerd, opgesteld door de EORTC-CLG (European Organization for Research and Treatment of Cancer - Childhood Leukemia Group) waarin de verschillende ALL patiënten naargelang hun risico ingedeeld en behandeld worden. Lymfoblasten van de T-cellijn worden als een hoger risico beschouwd dan de lymfoblasten van de B-cellijn, net zoals de aanwezigheid van lymfoblasten in het cerebrospinaal vocht. Een slecht antwoord op een prefase met corticoïden, de aanwezigheid van de ongunstige translocaties t(9;22), t(4;11), een hypodiploïdie, het niet bereiken van complete remissie na inductietherapie en de aanwezigheid van minimale residuale ziekte zijn hoog risico criteria.

Het huidige **protocol EORTC-58951** bestaat uit een prefase waarin corticoïden gegeven worden, gevolgd door combinaties chemotherapie in een remissie-inductie fase, een consolidatie fase, een interval fase (waarin profylactische CNS therapie gegeven wordt), een herinductie, herconsolidatie en een onderhoudbehandeling. De totale behandelingsduur is 2 jaar. Slecht een minderheid van de patiënten (zoals hoog risico patiënten met een HLA-compatibele familiale donor) zullen een beenmergtransplantatie ondergaan.

ANLL patiënten worden behandeld volgens het Franse **ELAM02 protocol** (étude leucémie aigue myeloïde), bestaande uit één inductiekur en 3 consolidatiekuren, zonder onderhoudstherapie. De behandelingsduur bedraagt ongeveer 5 maanden. Een allogene beenmergtransplantatie wordt voorbehouden voor kinderen zonder

prognostisch gunstige cytogenetische merkers (prognostisch gunstig: t(8;21) en inv(16)) die bovendien een HLA-identieke broer of zus hebben.

Genezingskansen

De genezingskansen van kinderen met ALL zijn in de laatste decennia spectaculair gestegen. Tegenwoordig behaalt ongeveer 75-80 % van de kinderen met ALL een langdurige ziektevrije overleving (meer dan 5 jaar na diagnose) en kunnen bijna al deze patiënten als definitief genezen beschouwd worden.

Ook de genezingskansen van kinderen met ANLL zijn relatief goed en bedragen momenteel ongeveer 60% kans op langdurig ziektevrije overleving.

2) Myelodysplasie en Juvenile MyeloMonocytaire Leukemie

Myelodysplastische en myelodysplastische/myeloproliferatieve aandoeningen op kinderleeftijd worden in drie groepen ingedeeld: juveniele myelomonocytaire leukemie (JMML), myelodysplasie (MDS) en Down syndroom leukemie. De kinderen met Down syndroom en myeloïde leukemie worden behandeld zoals andere kinderen met ANLL, weliswaar met chemotherapie in aangepaste doseringen.

MDS en JMML, beide erg zeldzame aandoeningen op kinderleeftijd, worden geklasseerd en behandeld volgens de richtlijnen van de Europese werkgroep voor MDS op kinderleeftijd (EWOG-MDS). Kinderen met JMML en hooggradige MDS krijgen een beenmergtransplantatie. Dit is ook het geval voor laaggradige MDS (refractaire cytopenie) met cytogenetisch ongunstige kenmerken (monosomie 7 of een complex karyotype). Patiënten met refractaire cytopenie, ernstige neutropenie en transfusienood, en zonder cytogenetische afwijkingen worden ge-transplanteerd met een gereduceerde conditionering of zullen in sommige gevallen een immuunsuppressieve kuur (bestaande uit cyclosporine A, granulocyte-colony stimulating factor, prednisolone en anti-thymocytene globulines) ondergaan.

Op de afdeling pediatrische hemato-oncologie van het Universitair Ziekenhuis Gent worden de patiënten met MDS en JMML geïncludeerd in en behandeld volgens het **EWOG-MDS 06 protocol**.

B.1b Lymfomen bij kinderen

De meest voorkomende lymfomen op kinderleeftijd zijn het Hodgkin lymfoom en het non-Hodgkin lymfoom, samen zijn ze de derde meest frequente vorm van kinderkanker. De pediatrische non-Hodgkin lymfomen omvatten een verzameling van lymfoïde maligniteiten met verschillende cel van oorsprong, ziekteverloop, therapie-antwoord. Classificatie kan moeilijk zijn. De meest voorkomende vormen van non-Hodgkin lymfoom zijn: hooggradig matuur B-lymfoom (Burkitt, Burkitt-like en DLBCL of Diffuse Large B-cell Lymphoma), precursor- B lymfoblasten lymfoom, precursor T-lymfoblastenlymfoom en anaplastisch large cell lymfoom (ALCL).

Behandeling van kinderen met Hodgkin en non-Hodgkin lymfoom beoogt zoveel mogelijk genezing te bekomen met zo weinig mogelijk lange termijns morbiditeit.

1) Hodgkin lymfoom (HL)

Voorkomen

De jaarlijkse incidentie bedraagt 0.6 per 100 000 kinderen, jonger dan 15 jaar. HL is zeldzaam onder de leeftijd van 5 jaar. HL komt meer voor bij jongens dan bij meisjes.

Klinische symptomen

De klinische symptomen zijn afhankelijk van de lokalisatie van de klierzwellingen en de uitgebreidheid. Klierzwellingen zijn voelbaar als vaste meestal pijnloze klieren of klierpakketten. Indien lokalisatie voorkomt in thorax (al dan niet met mediastinale massa) kunnen symptomen van hoesten of kortademigheid optreden. Systemische symptomen (koorts, vermagering, nachtelijk zweten, jeuk) kunnen al of niet aanwezig zijn.

Diagnostische evaluatie

In de diagnostische uitwerking is een anamnese (navragen B symptomen) en klinisch onderzoek van alle klierstations, lever en milt nodig. Onderzoek van de ring van Waldeyer door de NKO arts is nuttig. Bij bloedonderzoek is een verhoogde bezinking van > 70 na 1 uur prognostisch minder gunstig. RX thorax, echografie van het abdomen en PET CT scan zijn nodig voor de bepaling van het stadium. Vanaf stadium IIB worden bilateraal botboren verricht. Voor start van de therapie wordt een echocardiografie en eventueel een longfunctie onderzoek uitgevoerd. De diagnose wordt altijd gesteld met een biopsie waarbij verkozen wordt een volledige klier weg te nemen eerder dan een punctie te verrichten omdat zo de nodale architectuur van de klier bewaard blijft.

Staging: (Ann Arbor) zie §3 hematologie.

Stad I : aantasting van 1 kliergroep of lymfoïde structuur (milt, thymus) of één enkele extra-lymfatische aangrenzende lokalisatie (IE).

Stad II : aantasting van 2 of meer kliergroepen aan dezelfde zijde van het diafragma met eventueel een aangrenzende extranodale haard (IIE)

Stad III: aantasting van kliergroepen aan beide zijden van het diafragma + ev milt (IIIS) of extranodale haarden (IIIE) of beide (IIISE).

Stad IV: diffuse of gedissemineerde aantasting van één of meerdere extranodale organen of weefsels, lever of beenmerginvasie met al dan niet kleraantasting.

A: afwezigheid van B-symptomen

B: aanwezigheid van B-symptomen:

gewichtsdaling > 10% op 6 m, koorts > 38°C, nachtelijk zweten.

Behandeling

Combinatietherapie werd tot hertoe meest gegeven waarbij beoogd werd met een relatief beperkte chemotherapie (in Gent: ABVD 4 kuren voor lagere stadia, OPPA/COPP 6 kuren voor hogere stadia) met een relatief beperkte radiotherapie (klassiek 2000 cGy op ‘involved field’ gebieden) goede geneeskansen te bekomen met zo laag mogelijke lange termijnseffecten. Van hoge dosissen radiotherapie op weefsels die nog in volle groei zijn is de lange termijnsmorbiditeit met ook het risico op secundaire tumoren immers veel hoger dan bij volwassenen. Door de combinatie met chemotherapie werd splenectomie vermeden (reeds sedert enkele decennia) en had ook het uitvoeren van lymfografie wat bij kinderen een moeilijke procedure is geen bijkomend voordeel meer. Meer recent wordt in een Duits protocol nu ook nagekeken of radiotherapie bij goede responders helemaal kan vermeden worden. Dit protocol werd recent overgenomen in een Europese studie **EuroNet-PHL-C1**. Als er een hogere kans is op recidief zal het risico van meer therapie (omwille van het recidief) bij een kleiner aantal patiënten moeten afgewogen worden tegen de lange termijnseffecten van de klassieke therapie bij een hoger aantal patiënten.

Genezingskansen

Voor de lagere stadia bedragen de 5-jaars event-free overlevingskansen meer dan 90 %. Voor de hogere stadia bedragen deze cijfers meer dan 80 %.

Lange termijns sekwellen

Het optreden van hypothyroidie komt vaak voor na halsbestraling, substitutie met schildklierhormoon is aangewezen. Er is een verhoogd risico op leukemie (vooral bij gebruik van alkylaterende middelen), borstkanker (na bestraling) en onvruchtbaarheid. Vandaar dat goede opvolging van ex-patiënten noodzakelijk is.

2) Non-Hodgkin lymfoom (NHL)

Voorkomen

De jaarlijkse incidentie bedraagt 0.9 per 100 000 kinderen, jonger dan 15 jaar. De gemiddelde leeftijd is 2.5 tot 3 jaar, NHL komen meer voor bij jongens dan bij meisjes.

Klinische symptomen

De klinische symptomen zijn ook afhankelijk van de lokalisatie van de klierzwellingen en de uitgebreidheid. Klierzwellingen zijn voelbaar als vaste meestal pijnloze klieren of klierpakketten. Indien lokalisatie voorkomt in thorax (al dan niet met mediastinale massa) kunnen symptomen van hoesten of kortademigheid optreden. Systemische symptomen (koorts, vermagering, nachtelijk zweten, jeuk) kunnen al of niet aanwezig zijn. In de regel evolueren NHL veel sneller dan HL zodat snel handelen noodzakelijk is. Soms treedt vena cava superior syndroom op door druk op de halsvaten. Een abdominale lokalisatie kan zich presenteren met de symptomen van een invaginatie. Niet zelden treedt er ascitesvocht of pleuravocht op. Er is snel uitbreiding naar beenmerg, lever, milt, bot en hersenen.

Diagnostische evaluatie

In de diagnostische uitwerking is een anamnese (navragen B symptomen) en klinisch onderzoek van alle klierstations, lever en milt nodig. Bij bloedonderzoek wordt vaak maar niet altijd een zeer hoge waarde voor LDH gevonden. RX thorax, echografie van het abdomen en hals, beenmergpuncties en /of botboren, PET-CT scan zijn nodig voor de stadiëring. Vaak echter is het kind zo ziek of is het risico op tumorlyse zo hoog dat na diagnose onmiddellijk met de therapie gestart wordt.

De diagnose kan gesteld worden met een biopsie, maar ook punctie van ascites- of pleuravocht, indien aanwezig laat soms op een snelle en gemakkelijke manier toe om de diagnose te stellen. Buiten het histologisch onderzoek zijn ook onderzoek met flowcytometrie, cytogenetisch en moleculair onderzoek van de maligne cellen essentieel. De prognose en de behandeling kan immers soms mede afhangen van de informatie bekomen uit deze bijkomende onderzoeken. Invasie van het centraal zenuwstelsel kan gedetecteerd worden aan de hand van een lumbaal punctie, tegelijkertijd gebeurt dan ook al de eerste intrathecale injectie van chemotherapie.

Staging: (St-Jude staging (Murphy) zie §3 hematologie.

Stad I : single tumor (extranodaal) of aantasting van 1 anatomische streek (nodaal) met exclusie van mediastinum of abdomen.

Stad II : single tumor met regionale klieraantasting, of twee of meer lymfeklierregio's aan dezelfde zijde van het diafragma, of twee single extranodale tumoren met of zonder klieraantasting aan dezelfde zijde van diafragma, of primair gastro-intestinale tumor met of zonder mesenterische klieren, volledig geresecerd.

Stad III: twee single tumoren aan twee zijden van diafragma, of twee of meer klierstreken aan de twee kanten van het diafragma, of primair intrathoracale tumor (mediastinum, thymus of pleura), of uitgebreide ziekte intra-abdominaal, of paraspinale of epidurale tumor.

Stad IV: alle stadia cfr hierboven met inname van CNS, beenmerg of beide.

Behandeling

Behandeling wordt gestart van zodra de diagnose gekend is. Bij snel proliferatieve lymfomen is er een risico op ‘tumor lysis syndrome’ waarbij door celllyse (ondermeer door start chemotherapie) hyperkaliemie (door vrijkomen van intracellular kalium), hyperfosforemie en hyperuricemie (afbraak DNA) kan optreden met soms blokkage nieren (vooral bij nierinvasie) met levensbedreigende problemen tot gevolg. Behandeling kan alleen maar opgestart worden in een centrum met ervaring in deze problematiek en met de mogelijkheid tot tijdelijke dialyse, als dit nodig zou blijken.

De behandeling bestaat uit combinatieschema's van chemotherapie, zonder radiotherapie. Er is een Europese werkgroep rond lymfomen: European Intergroup Co-operation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL) waarbij gestreefd wordt naar uniforme behandelingsprotocollen en gezamenlijke al dan niet gerandomiseerde studies.

De lymfoblastaire lymfomen (precursor B, T-NHL) worden identiek behandeld als de acute lymfoblasten leukemie van hetzelfde type. Voor de mature B-NHL wordt een **SFOP-LMB** schema gebruikt zolang er nog geen Europees schema vorhanden is. Voor de patiënten met ALCL is er een gemeenschappelijk Europees protocol: **ALCL-99**.

Genezingskansen

De genezingskansen met deze schema's zijn zeer goed en variëren tussen 80 % à 90 %, dit op voorwaarde dat de juiste combinatietherapie gebruikt wordt volgens de aard van het lymfoom.

Voor recidieven zijn er aangepaste relapse-protocollen.

B.2 Extracraniële soliede kwaadaardige gezwellen

B.2a Bot en Weke delen tumoren

Bot en weke delen tumoren bij kinderen en adolescenten zijn zeldzaam. De aanpak en behandeling van een patiënt met een bot/weke delentumor vraagt een multidisciplinaire samenwerking waarbij van bij de diagnostiek de kinderarts oncoloog beroep zal doen op een ervaren oncologisch orthopedisch chirurg voor het nemen van de biopsie met het oog op een latere oncologische resektie, de patholoog/geneticus met kennis van moleculaire technieken, en de radiotherapeut om de beste radiotherapeutische benadering te bepalen (brachytherapie, conformatieel, 3D etc). Kinderen en adolescenten met een bot/weke delentumor worden dan ook best doorverwezen en behandeld in een gespecialiseerd centrum voor kinderoncologie. Multidisciplinaire besprekking in de werkgroep orthopedische oncologie alsook besprekking van de coupes op de Belgische botcommissie is een absolute vereiste voor een correcte aanpak. De kinderarts/oncoloog binnen de werkgroep pediatrische oncologie coördineert de totaal aanpak voor kinderen en adolescenten (tot 16 jaar) met een bot en weke delentumor en staat in voor diagnosestelling en behandeling en opvolging van alle maligne bot en weke delen tumoren bij kinderen.

1) Ewing sarcoom

Voorkomen

Kleincellige tumoren van de Ewing sarcoma/primitieve perifere neuroectodermale tumor (PNET) familie zijn hoog maligne tumoren die zowel in het bot, maar ook extra-skeletaal kunnen voorkomen. De jaarlijkse incidentie bedraagt 0.6/miljoen. 80 % van deze tumoren komen voor vóór de leeftijd van 20 jaar. Het Ewing sarcoom/PNET wordt gekarakteriseerd door een chromosomale translocatie waarbij steeds het breakpunt op chromosoom 22 (EWS gen) betrokken is.

- Klinische symptomen

Voorkeursplaatsen in het bot zijn de diafyse en metafyse-diafyse van de lange beenderen thv de platte beenderen, ribben, pelvis en wervels. In de weke weefsels worden ze teruggevonden in dijstreek, bovenarm en schouder. Reeds van bij diagnose presenteert 20-25 % van de patiënten zich met gemetastaseerde ziekte, vooral in longen, beenmerg en bot.

Diagnostische procedures

Als stadiëringsonderzoeken zijn noodzakelijk een conventionele radiografie van het letsel, een MRI inclusief first pass onderzoek en screening van het aanliggende gewricht om skip metastasen op te sporen. Verder gebeurt een botscan, een CT thorax alsook een botboor en beenmergpuntie. Moleculair onderzoek naar chrom 22 herschikking in het tumorbiops dient steeds te worden uitgevoerd, en deze techniek wordt ook gebruikt om minimale ziekte in het beenmerg op te sporen.

Behandelingsplan

In functie van de stadiëring onderscheidt men 3 behandelingsgroepen:
Lokale ziekte, lokale ziekte met regionale metastasen of longmetastasen,
gemetastaseerde ziekte.

Therapie voor Ewing sarcoom omvat een behandeling met multichemotherapie van 18 weken, gevolgd door een lokale therapie (chirurgie al dan niet gecombineerd met radiotherapie ifv het histologisch antwoord op de chemotherapie en de snijranden), en vervolgens consolidatiechemotherapie (24 weken). De totale behandelingsduur bedraagt ongeveer 12 maand.

Een consolidatietherapie met autologe stamceltransplantatie kan overwogen worden in geval van gemetastaseerde ziekte en ingeval van slecht antwoord op de neoadjuvante chemotherapie.

Op de afdelingen Pediatricische Hematologie/Oncologie (UZ Gent) en op de afdeling Medische Oncologie worden patiënten behandeld volgens het **EURO Ewing 99 studieprotocol**.

Genezingskansen

Factoren die o.m. de prognose gunstig beïnvloeden zijn, afwezigheid van gemetastaseerde ziekte, het tumorvolume (<200 ml) en het histologisch antwoord op neoadjuvante chemotherapie (<10% viabel tumorweefsel).

De 5 jaars event-vrije overleving (EFS) bij kinderen en adolescenten bedraagt in geval van lokale ziekte: 65-80%; bij regionale metastasen/longmetastasen: 45-55%. Bij extrapulmonaire gemetastaseerde ziekte is de prognose nauwelijks 20%.

2) Osteosarcoom

Voorkomen

Het hooggradig intramedullair osteosarcoom is de meest frequente maligne tumor van het bot. Het kan de novo ontstaan (primair osteosarcoom), in een vooraf bestaande abnormaliteit van het bot vb bij ziekte van Paget of na radiotherapie (secundair osteosarcoom), en ook in het kader van een familiaal kanker syndroom. Primair osteosarcoom is een tumor van jongeren, 60 % van alle osteosarcomen ontstaan vóór de leeftijd van 25 jaar met een piekincidentie op 14-20 jaar.

Jongens worden iets frequenter getroffen dan meisjes.

Klinische symptomen

Lokale klachten van pijn en zwelling, voorkeurslokalisatie: metafyse van de distale femur en proximale tibia. Eventueel klachten ten gevolge van uitzettingen naar longen en bot.

Diagnostische procedures

Als stadiëringsonderzoeken zijn noodzakelijk een conventionele radiografie van het letsel, een MRI inclusief first pass onderzoek en screening van het aanliggende gewricht. Verder gebeurt een botscan en een CT thorax.

Behandelingsplan

Na stadiëring en biopsie wordt neoadjuvante chemotherapy gestart gedurende 10 weken. Vervolgens wordt een chirurgische resectie uitgevoerd. Waar mogelijk zal men opteren voor een conserverende lidmaatsparende chirurgie indien het functioneel kan zijn (limb salvage surgery). Soms is een amputatie niet te vermijden, vooral bij jonge kinderen die nog veel moeten groeien. Het resectiestuk wordt volledig histologisch onderzocht teneinde na te gaan of er voldoende antwoord is op de reeds toegediende chemotherapy. Na de operatie volgt verdere chemotherapy in. De totale behandelingsduur bedraagt ongeveer 29 weken.

Bij patiënten met een of enkele longmetastasen, zal men opteren deze chirurgisch te verwijderen, ongeveer 2 weken na de chirurgische behandeling van de primaire tumor.

Kinderen en adolescenten met een hooggradig osteosarcoom worden op de afdelingen Pediatric oncologie en Medische Oncologie (UZ Gent) behandeld volgens het **EURAMOS 1 studieprotocol** (European and American Osteosarcoma Study Group).

Genezingskansen

Factoren die o.m. de prognose gunstig beïnvloeden zijn de afwezigheid van gemitastaseerde ziekte, de operabiliteit van de tumor en het histologisch antwoord op de neoadjuvante chemotherapy.

De 5-jaars-overleving voor patiënten met een gelokaliseerd hooggradig osteosarcoom bedraagt tussen de 50-75%.

Patiënten met gemetastaseerde ziekte hebben een prognose van 20-30% 5 jaars-overleving.

3) Pediatricische weke weefsel tumoren

Tumoren van het bindweefsel omvatten een diverse groep, gaande van goedaardige gezwellen tot hooggradig maligne tumoren alsook een groep tumoren die borderline kwaadaardig zijn (cf. WHO classificatie van primaire weke weefsel-tumoren). Bij de kwaadaardige weke weefsel tumoren maakt men een onderscheid tussen de Rhabdomyosarcomen en de non-RMS. De RMS zijn chemo- en radiotherapie gevoelig; bij de non-RMS is de gevoelighed voor chemotherapie veel minder duidelijk en zal chirurgie al dan niet aangevuld met radiotherapie de standaardbehandeling zijn.

3.a Rhabdomyosarcoom

Voorkomen

Het Rhabdomyosarcoom is de meest frequent voorkomende maligne mesenchymale tumor (MMT) bij het kind (47% van alle MMT bij kinderen en 5-8% van alle kwaadaardige tumoren op kinderleeftijd). De jaarlijkse incidentie bedraagt 8/per miljoen kinderen. Er is een bi-modale piekleeftijd van voorkomen van het RMS. Het RMS bij de zuigeling en jonge kind (2-6 jaar) is meestal gelokaliseerd in hoofd en hals gebied (orbita, oor, parafaryngeal) en genito-urinaire streek (blaas,vagina, paratesticulair); het RMS bij de adolescent komt vaker voor thv romp en ledematen. Histopathologisch en moleculair onderscheidt men het embryonaal RMS (80%) en het alveolair RMS (20%). Beide types RMS zijn verschillend qua prognose en worden verschillend behandeld.

Klinische symptomen

Lokale zwelling, pijn en eventueel tekenen van obstructie thv de plaats van het gezwel. Typisch zijn snelle groei en uitbreiding, per continuitatem, lymfogeen en hematogeen (longen, bot en beenmerg).

Diagnostische onderzoeken

Stadiëringsonderzoeken omvatten echografie en bij voorkeur MRI van het primair letsel, alsook CT Thorax, botscan en beenmergpuntjes. MRI hersenen en spinaal kanaal en cytologisch onderzoek van lumbaal vocht in geval van een parameingeale lokalisatie.

De diagnose wordt gesteld ahv. een biopsie, bij voorkeur een open biopsie met histopathologisch onderzoek alsook moleculair onderzoek (o.m. PAX-FKHR transcript), dit om alveolair subtype van RMS te bevestigen.

Behandelingsplan

RMS zijn zeer chemotherapie gevoelig. Op de afdeling Ped Hematologie/Oncologie UZ Gent worden kinderen en adolescenten met een MMT/RMS behandeld volgens het **EpSSG RMS 2005 behandelingsprotocol** (European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group). In functie van het stadium en de histologie worden chemotherapie, chirurgie en ev. radiotherapie toegediend.

Genezingskansen

Factoren die mee de prognose bepalen zijn, de histologie (embryonaal gunstiger dan alveolair), stadium post chirurgie (volgens IRS groepering), leeftijd van de patiënt (< 10 jaar is gunstig), grootte en de lokalisatie van het gezwell, regionale uitbreiding (Nx).

De huidige 3 jaars event-vrije overleving kan geraamd worden op:

Laag risico groep: 90%.

Standaard risico groep: 70-80%.

Hoog risico groep: 50-55%.

Zeer hoog risico groep: 30-40% .

3.b Non RMS bij kinderen

De non RMS omvatten een heterogene groep van kwaadaardige tumoren die verschillend zijn van histotype en origine. Het infantiel fibrosaroom komt voor bij zuigelingen, andere non RMS MMT bij kinderen en adolescenten zijn het synoviasaroom en het adulte type STS. Deze patiënten worden behandeld volgens de richtlijnen van **het EpSSG non RMS2005 behandelingsprotocol**.

B.2b Neuroblastoma

Algemeen

- Neuroblastoom ontstaat in voorlopercellen van het sympathisch zenuwstelsel.
- Lokalisatie: meestal op plaatsen waar dit sympathisch zenuwweefsel normaal aanwezig is: ter hoogte van zenuwgrensstrengen langs de wervelzuil, en ter hoogte van bijniermerg.
- Verloop: prognose afhankelijk van de leeftijd, bij kinderen jonger dan 1 jaar is spontane regressie mogelijk, volledige regressie of uitrijping tot goedaardig weefsel kan ook gebeuren onder invloed van therapie. Bij oudere kinderen

met gelokaliseerde tumor is de prognose gunstig, bij uitgezaaide tumoren is de prognose ongunstig. Moleculair biologische kenmerken van de tumorcellen bepalen mede de prognose (al of niet amplificatie van MYCN is hierbij belangrijkste parameter).

- Histologie: verschillende vormen, neuroblastoom, ganglioneuroblastoom (mature en immature elementen en ganglioneurooom (volledig goedaardig)).
- Incidentie: jaarlijks: 1/100 000 kinderen < 15 jaar.
- België: 15 à 20 nieuwe patiënten/jaar.
- 90 % van de patiënten < 10 j bij diagnose, de gemiddelde leeftijd: 2.5 tot 3 jaar, uitzonderlijk bij volwassenen.
- Erfelijkheid: meestal sporadisch. Echter soms meerdere patiënten binnen 1 familie, ook bij sommige patiënten soms meer dan één primaire tumor, bij deze patiënten vermoedt men erfelijke voorbeschikkende factor, dergelijk gen werd nog niet gevonden tot hiertoe.

Klinische symptomen

- Afhankelijk van de lokalisatie van de primaire tumor: cervicaal: massa, thoracaal: hoesten, abdominaal: buikpijn, massa, constipatie, bij doorgroei naar ruggenmerg: verlamming of parese.
- Afhankelijk van plaats en voorkomen van uitzaaiingen via bloed of lymfevaten naar:
 - beenmerg: anemie, trombopenie, leukopenie, koorts, pijn
 - bot: botpijn, orbitale metastasen: brilhematoom
 - klieren: klierzwelling
 - huid: subcutane nodi.
- Symptomen door verhoogde catecholaminesecretie: zweten, vermagering, hoge bloeddruk, diarree.
- Soms paraneoplastische symptomen: opsomyoclonus.

Diagnostische onderzoeken gericht op vaststellen van de lokale uitgebreidheid van de primaire tumor en op opsporen van metastasen.

- Tumorparameters bloed: NSE (neuron-specifiek-enolase), LDH, ferritine.
- 24-uurs urinaire uitscheiding van catecholamineproducten : HVA, VMA, Dopamine.
- beeldvorming: radiologische onderzoeken, echografie, CT scan of MR, MIBG-scan en eventueel botscan.
- beenmergaspiraat en beenmergbiospie.

Staging

Voor stadiëring wordt nu nog het INSS stadiëring systeem gebruikt. Dit zal binnenkort veranderen want een internationale werkgroep buigt zich nu over het indelen van neuroblastomen volgens risicogroep, het INRSS (International Neuroblastoma Riskgroup Staging System) waarbij ook de histologie, de moleculair-genetische parameters en op beeldvorming gebaseerde risicofactoren mee in rekening gebracht zullen worden.

Behandeling en prognose

De behandeling is afhankelijk van de leeftijd bij diagnose, het stadium van de ziekte, moleculair biologische factoren en de mogelijkheid tot volledige resectie. Alle patiënten met neuroblastoom worden geregistreerd en behandeld volgens internationale protocollen, opgesteld door de **SIOP-EN** (International Society for Pediatric Oncology, Europe Neuroblastoma Group: website: <https://www.siop-en.org/>). Lopende studies: INES (voor zuigelingen < 12 maanden), LNESG-2 voor gelokaliseerde stadium 1 en 2 tumoren, Studie voor stadium 2 en 3 niet resecerbaar , HR-NB-1 studie: voor patiënten met hoog risico neuroblastoom. Voor deze laatste groep patiënten is de prognose nog steeds slecht, met combinatietherapie (chemotherapie, chirurgie, autologe stamceltransplantatie, radiotherapie, Retinoic Acid therapie en antiGD2-antistoffen) hoopt men betere resultaten te bereiken. Voor patiënten met recidief zijn er aparte recidiefprotocollen.

De prognose is gunstig: voor patiënten met gelokaliseerde tumor en gunstige moleculair biologische kenmerken: 5-jaars-overleving: 80 à 90 % voor stadium 1 en 2, 60 à 80 % voor tumoren die bij diagnose niet te verwijderen zijn, 75 à 90% voor patiënten < 1 jaar met stadium 4S. De prognose is ongunstig voor patiënten > 1 j met gemitastaseerde ziekte bij diagnose (stadium 4), 20 tot 30% 3-jaars overleving.

B.2c Kwaadaardige niergezwellen bij het kind

Kwaadaardige niergezwellen bij neonati en zuigelingen onder 6 maand zijn zeer zeldzaam. Congenitale nierafwijkingen (polykystische nieren, hydronefrose) en het goedaardig mesoblastisch nefroom wordt doorgaans in de eerste levensmaanden gezien. Kwaadaardige niergezwellen bij kinderen zijn het nephroblastoom en het veel zeldzamere renaal cel carcinoom.

1) Nephroblastoma of Wilms' tumor

Voorkomen

Nephroblastoma is de meest voorkomende kwaadaardige niertumor bij het kind. De incidentie bedraagt 8.1 per miljoen kinderen jonger dan 15 jaar bij het Kaukasische ras.

Ongeveer 80% van de kinderen met Wilms' tumor zijn jonger dan 5 jaar bij diagnose en ongeveer 6% hebben een tumor in beide nieren (bilaterale Wilms' tumor).

Syndromale aandoeningen met verhoogd risico op Wilms'tumoren:

Beckwith-Wiedemann syndroom,

WAGR syndroom,

Denys-Drash syndroom.

Klinische symptomen

Vaak toevallige vondst van een zichtbare of voelbare abdominale massa bij een asymptomatisch kind. 25% van de kinderen hebben hypertensie, 10 tot 20% hebben macroscopische hematurie. Controleer aniridie en hemihypertrofie.

Wilms' tumoren metastaseren naar regionale klieren, lever en longen.

Diagnostische procedures

Abdominale echografie en beeldvorming (bij voorkeur MRI) voor en na IV contrast waarmee men de diagnose van een intrarenaal maligne proces met een grote waarschijnlijkheid kan stellen. Als stadiëring wordt een conventionele radiografie van thorax (F en P) en eventueel CT thorax om metastasen op te sporen uitgevoerd alsook een bepaling van urinaire catecholamine uitscheiding op een 24 uurs urinecollectie ter uitsluiting van neuroblastoom. Doppler van abdominale bloedvaten is nuttig om tumortrombi na te kijken langs renale venen en vena cava inferior tot in het rechter atrium.

Een biopsie (naalbiopsie en/of andere) is doorgaans NIET nodig, dit om tumor-spilling in het abdomen te vermijden en de diagnose meestal kan gesteld worden m.b.v. beeldvorming.

Behandeling

De behandeling in ons centrum gebeurt volgens de richtlijnen van de **SIOP 2001 Nephroblastoma Clinical Trial and Study**. Dit omvat pre-operatieve chemotherapie (4 tot 6 weken), gevuld door chirurgie en vervolgens post-operatieve chemotherapie (duur is afhankelijk van de histologie en de uitgebreidheid van de locoregionale ziekte, doorgaans 28 weken). Radiotherapie in geval van ongunstige histologie of uitgebreide locoregionale ziekte.

Prognose op genezing

Uitstekend met 5 jaars overleving van > 90% bij niet gemitastaseerde ziekte.
5 jaars overleving van 70 % bij gemitastaseerde ziekte.

2) Renaal cel carcinoom

Renaal cel carcinoom is extreem zeldzaam bij kinderen. Radicale nefrectomie is de behandeling, de rol van adjuvante chemotherapie wordt uitgetest in klinische studies.

B.2d Kiemceltumoren

Algemeen

Kiemceltumoren zijn zeldzaam bij kinderen met een jaarlijkse incidentie van 6 per miljoen kinderen onder de 15 jaar.

Lokalisatie: Kiemceltumoren kunnen ontstaan in de gonaden (testikel en ovarium), of extragonadaal gaande van de coccyx (coccygeal teratocarcinoom), retroperitoneaal, thv mediastinum, nek tot intracranieel (glandula pinealis); klassiek worden deze extragonadale kiemceltumoren teruggevonden thv de middenlijn.

Histologie: Kiemceltumoren variëren onderling sterk wat histologie en biologische kenmerken betreft alhoewel ze afkomstig zijn van eenzelfde cel: de pluripotente kiemcel. Naargelang de differentiatie van deze pluripotente kiemcel ontstaan de embryonale tumoren (teratocarcinoma, embryonaal carcinoom), de extra embryonale tumoren afkomstig van trofoblast (choriocarcinoom), of dooierzak (yolk sac tumor) en de gonadale tumoren (seminoom, germinoom). verschillende vormen, neuroblastoom, ganglioneuroblastoom (mature en immature elementen en ganglioneuroom (volledig goedaardig).

Biologisch worden de kiemceltumoren onderverdeeld in secreterende en niet secreterende tumoren; met als belangrijkste tumormarkers het α foetoproteïne (AFP) en het β Humaan chorionic gonadotrofine (β HCG).

Klinische symptomen

Door de lokalisatie van de massa: lokale druk op omliggende organen (mictie en stoelgangproblemen, ademhalingsproblemen igv mediastinale massa etc..

Ovariële tumoren

Pijn: acute hevige abdominale pijn door torsie van een ovariumtumor met afsnoeren van de vaatsteel en necrose.

Zwelling en opgezet abdomen, ascitesvocht.

Sacrococcygeaal teratoom (teratocarcinoom)

Vanbij de geboorte: uitwendig zichtbare harde massa thv sacrum en os coccyx; vaak ook gecombineerd met een inwendige tumorcomponent.

Testistumoren

Pijnloze snelgroeiente vaste massa thv scrotum.

Staging volgens FIGO/TNM

Diagnostische onderzoeken

- Bepalen van AFP en β HCG in serum (pathologisch indien $AFP > 25 \text{ ng/ml}$ en $HCG > 50 \text{ U/L}$). Bij bepaling van AFP voor leeftijd van 1 jaar is een correcte interpretatie nodig aan de hand van een referentietabel.
- Echografie van abdomen, lever en primaire tumorregio. MRI van primaire lokalisatie en regionale klierstations.
- Conventionele radiografie van longen en CT thorax, botscan. Kiemceltumoren metastaseren via lymfogene weg (inclusief supraclaviculaire lymfeklieren links), hematogeen naar longen en lever en via ascitesvocht.
- Botmeta's wordt in 10 % gezien, hersenmetastasen bij kinderen zijn zeldzaam.

Behandeling

Kiemceltumoren zijn doorgaans zeer chemotherapiegevoelig (cisplatinum gebaseerd). Bij resecteerbare kleine gezwollen gebeurt doorgaans eerst een chirurgische resectie (details zie hieronder) en afhankelijk van het stadium, de lokalisatie van het gezwel en de histologie, zal nadien chemotherapie toegediend worden volgens de hieronder vermelde studieprotocols. In geval van moeilijk resecteerbare gezwollen en/of gemetastaseerde ziekte, zal neoadjuvante chemotherapie worden toegediend, gevolgd door een chirurgische resectie.

Chirurgische aandachtspunten bij de verschillende kiemceltumoren

• **Testistumor**

Radicale orchidectomie via hoog inguinale toegangsweg !

Biopsie transscrotaal is absoluut te vermijden.

• **Extracraniële niet testiculaire kiemceltumoren**

Beperkte welomlijnde tumoren:

Radicale “en bloc” chirurgische interventie.

Bij ovariële tumoren, chirurgie van volledig ovarium met inbegrip van de ipsilaterale tuba, (uterus en contralaterale ovarium blijven gespaard).

Bij sacrococcygeale tumoren met en bloc resectie van os coccyx.

Bij abdominale tumoren steeds cytologisch onderzoek van ascitesvocht

Chirurgische resectie van verdachte lymfeklieren.

Grote tumoren met infiltratie in omgevende weefsels, positieve lymfeklieren of bij gemetastaseerde ziekte.:

Gezien risico op tumorspilling wordt de diagnose van een secreterende kiemceltumor gesteld ahv positieve tumormerkers in het serum (positief zodra AFP > 25 ng/mL en/of b HCG > 50 U/L).

Chirurgische biopsie ENKEL indien tumormerkers negatief zijn.

Chemotherapie bij kiemceltumoren

Bij kiemceltumoren van de testis: al dan niet adjuvante chemotherapie volgens de richtlijnen van de **MAHO 98** schema.

Bij extracraniële niet testiculaire kiemceltumoren worden de richtlijnen van **MAKEI 96** schema gevolgd.

Genezingskansen

Testistumoren: 5 jaars EFS : > 85%.

Extragonadale extracraniële tumoren: 5 jaars EFS: > 80%.

Intracraniële kiemceltumoren

Zie hersentumoren

B.2e Levertumoren bij kinderen

Voorkomen

Kwaadaardige levertumoren als hepatoblastoom en hepatocellulair carcinoom zijn zeer zeldzaam op kinderleeftijd. Een hepatoblastoom wordt bijna uitsluitend op kinderleeftijd gezien met een frequentie van < 1/1 000 000 kinderen per jaar. Soms wordt de tumor gezien in associatie met een syndroom, goed gekend is het Beckwith- Wiedermann syndroom (een overgroei syndroom). De tumor is opgebouwd uit ongedifferentieerde blastaire cellen en ontstaat tijdens de periode waarin een primitieve levercel ontwikkelt tot een hepatocyt. Deze tumor behoort tot de ‘embryonale’ tumoren met alle kenmerken van kwaadaardigheid, snelle groei, maar ook meestal goed antwoordt op chemotherapie. Hepatocellulaire carcinomen ontstaan in de uitgerijpte levercel, ze zijn zeer zeldzaam op kinderleef- tijd en dan vaak gerelateerd aan Hepatitisvirussen (B en C). Andere tumoren in de lever zijn nog veel zeldzamer en worden hier niet besproken.

Klinische symptomen

Levertumoren zijn vaak pijnloos. Ze worden meestal ontdekt bij klinisch onderzoek naar aanleiding van vage symptomen van buiklast, of zwelling.

Diagnostische procedures

Bij hepatoblastomen is de α -foetoproteïne dosage in het bloed bij diagnose belangrijk. Dit wordt door de tumor aangemaakt, de waarden kunnen tot boven de 100000 ng/mL bedragen. Bij hepatocellulaire carcinomen is deze parameter ook verhoogd maar zijn de waarden veel minder hoog. Het volgen van deze tu- mormerker in het bloed is belangrijk voor het volgen van het effect van de behandelung. Bij diagnose wordt een MR abdomen verricht om de intra- en extra- hepatische uitbreiding te bepalen. Een CT thorax van de longen zal de al- dan niet aanwezigheid van longmetastasen aantonen. Uitzaaiingen naar bot en hersenen zijn veel zeldzamer.

Behandelingsplan

Na diagnostische biopsie wordt chemotherapie gestart volgens de **SIOPEL** (International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL), -protocollen voor low risk of high risk hepatoblastoom of voor hepatocellulair carcinoom. Na chemotherapietrekuren wordt een herevaluatie verricht waarbij zal overgegaan worden tot complete resectie van de primaire tumor op voorwaarde dat er geen metastasen op afstand (meer) zijn. Indien levensbesparende chirurgie niet mogelijk is zal soms een levertransplantatie noodzakelijk zijn om complete resectie te kunnen bekomen, waarbij meestal de ouders kunnen dienen als donor.

Genezingskansen

De kansen op genezing zijn veel verbeterd door invoeren van chemotherapiekuren vooraleer de uitgebreide leverchirurgie gebeurt. Deze tumoren zijn diagnose meestal niet chirurgisch te verwijderen omdat ze zo groot zijn. Na chemotherapie is dit vaak wel mogelijk. Bij goed antwoord op de chemotherapie, bij afwezigheid van uitzettingen en als de tumor goed te verwijderen is bedraagt 5-jaars ziekte vrije 70-80%. Bij metastasen zijn de genezingskansen rond de 50%. Indien levertransplantatie noodzakelijk is wordt wel levenslang immunosuppressieve therapie gegeven.

B.2f Retinoblastoma

Deze meest voorkomende intra-oculaire maligniteit heeft een sporadische en een erfelijke vorm. De incidentie is 4 op 1 miljoen kinderen (<15j), maar het merendeel wordt gediagnosticeerd voor de leeftijd van 2 jaar. In 1 op 4 van de gevallen gaat het om een bilaterale ziekte en dus erfelijke vorm; dan ook meestal op jongere leeftijd (gemiddeld 1 jaar). Bij de unilaterale gevallen komt de erfelijke vorm voor in 15% van de gevallen maar is dan meestal multifocaal en op zeer jonge leeftijd.

Klinische symptomen

De presenterende symptomen zijn leukocorie (54%) en strabisme (20%). Bij het voorkomen van één of beide van deze symptomen bij een kind is een oftalmologische evaluatie geïndiceerd. Bij de erfelijke vorm van retinoblastoom (ouder, broers of zussen) is een vroege screening na geboorte en een strikte follow-up nodig.

Diagnostische onderzoeken

Diagnose kan gesteld worden door oogfundus onderzoek, bevestiging gebeurt met oculaire echografie of CT- of MR-onderzoek. Differentiaal diagnostisch moeten vasculaire afwijkingen, ziekte van Coats en toxocariosis worden uitgesloten.

Behandeling

Behandeling varieert naargelang het een sporadisch (doorgaans unilateraal) retinoblastoom betreft of de erfelijke vorm (hoog risico op bilateraal retinoblastoom). Huidige standaardbehandelingen zijn: enucleatie bij de sporadische vorm van retinoblastoom; Laserablatie, of combinatie van chemotherapie (carboplatinum) met laserablatie, cryotherapie bij bilaterale en/of erfelijke vorm. Externe radiotherapie of brachytherapie hebben beperkte indicaties.

Genezingskansen

Survival (OS) voor kinderen met retinoblastoma bedraagt 93-95% in de Westerse landen.

B.3 Hersentumoren bij kinderen

Voorkomen

Hersentumoren bij kinderen zijn, na de leukemieën, de meest frequente neoplasie op de kinderleeftijd met een incidentie van 30 per miljoen per jaar. De meeste hersentumoren komen voor in de eerste 5 levensjaren. De geslachtsverdeling is ongeveer gelijk.

De oorzaken van hersentumoren zijn doorgaans niet gekend. Hersentumoren worden gezien bij overerfbare aandoeningen zoals bij neurofibromatosis type I en II, tubereuze sclerose (Bourneville), von Hippel-Lindau syndroom, phacomatosis, nevoid basaal cel carcinoma syndroom van Gorlin, Turcot syndroom en ataxia telangiectasia. De opticus gliomen in het kader van neurofibromatosis type I zijn als intracraniële tumorale entiteit in het kader van een overerfbare aandoening het meest frequent. Radiotherapie-geïnduceerde hersentumoren (second malignancies) worden zeer zelden op kinderleeftijd vastgesteld.

Klinische symptomen

Het klachtenpatroon waarmee een kind met een hersentumor zich presenteert wisselt in sterke mate van de leeftijd van het kind, de lokalisatie, het type tumor, de evolutie van het letsel en het eventueel optreden van secundaire obstructieve of compressieve fenomenen. De meest frequent voorkomende klachten zijn hoofdpijn en braken naast gedragsveranderingen, bewustzijnsstoornissen, visusproblemen, motorische problemen, uitval van craniale zenuwen, cerebellaire stoornissen en endocriene stoornissen.

Diagnostische onderzoeken

Beeldvorming met - bij voorkeur - MRI (hersen plus spinaal kanaal ter uitsluiting van dropmetastasen). Verder ook uitgebreid oftalmologisch nazicht (visus, velden en oogfundus) en selectief ev. ook een audiometrie, een endocrinologisch bilan en psychometrisch onderzoek. Cytologisch onderzoek van cerebrospinaal vocht (CSV) in tumorcellen op te sporen via een lumbale punctie gebeurt bij medulloblastoom/PNET/ependymoom. Bij vermoeden van een intracraniële kiemceltumor is bepaling van β -HCG en α -foetoproteine in serum en lumbaal vocht zinvol.

Behandeling

Neurochirurgie

bijna steeds primaire neurochirurgische interventie omwille van:

1. diagnose (biopsie of tumorresectie voor histologisch, en immunohistochemisch en genetisch onderzoek).

2. snelle aanpak van symptomen veroorzaakt door tumorcompressie en intracraniële overdruk;
3. efficiënte cytoreductieve therapie.

Evaluatie van de volledigheid van resectie binnen de 72 u. postoperatief (MRI of CT).

Radiotherapie

Het is een internationale consensus dat kinderen liefst zo weinig mogelijk bestraald worden gezien de morbiditeit van RT op het nog zeer sterk ontwikkelend centraal zenuwstelsel. Bij het jonge kind (onder de leeftijd van 3 jaar) zal men steeds tijd trachten te winnen en radiotherapie trachten uit te stellen tot voorbij (minstens) de leeftijd van 3 jaar.

Chemotherapie

Slechts sinds de jaren '80 is stilaan duidelijk geworden dat chemotherapie wel degelijk een bijdrage kan leveren tot het verbeteren van de prognose bij kinderen met hersentumoren. De chemotherapie wordt ingeschakeld binnen een totaal concept van de behandeling, en dit concept is erg verschillend van het soort tumor en van de leeftijd van het kind.

B.3a Medulloblastoma

Het medulloblastoma is een WHO graad IV tumor in het cerebellum met groot risico op leptomeningeale verspreiding. Daarom wordt, naast een preoperatieve stadiëring bestaande uit MR van hersenen en spinaal kanaal, steeds op dag 14 postoperatief ook lumbaal vocht onderzocht ter detectie van circulerende tumor cellen. De behandeling hangt af van stadiëring, postoperatieve resttumor en leeftijd.

Standaard risico en leeftijd > 3 jaar:

Indicatie: leeftijd > 3jr, volledige resectie en afwezigheid van metastasen en circulerende tumorcellen in CSV.

- Huidig beleid: SIOP-PNET 2004

Praktisch : postoperatieve craniospinale radiotherapie aan “gereduceerde” dosis (23,4 Gy) met boost op tumorbed (tot 56 Gy) in combinatie met wekelijks vincristine intraveneus, nadien adjuvante behandeling met 8 “Packer kuren” bestaande uit cisplatin, CCNU en vincristine.

High Risk en leeftijd > 3 jaar:

Indicatie : leeftijd > 3 jaar, onvolledige resectie, metastasen of circulerende tumorcellen in CSV.

- **Huidig beleid:** analoog aan **SIOP-PNET 2004** maar craniospinale radiotherapie aan conventionele dosis van 36 Gy en boost op cerebellum en op de metastassen tot 56 Gy.

Leeftijd < 3 jaar:

Kinderen onder de leeftijd van 3 jaar vormen op zich een hoog risico wegens de onmogelijkheid om radiotherapie te kunnen toepassen. Momenteel zijn er vele studieprotocols gericht op het gebruik van hoge dosis chemotherapie met stamcelrescue (autologe stamceltransplantatie), echter nog zonder veel succes.

- **Huidig beleid:** uitstel van radiotherapie tot de leeftijd van 3 jaar, overbruggen van deze periode met chemotherapie volgens het **SIOP-PNET 3** protocol (wekelijks vincristine gedurende 10 weken en 4 cycli van etoposide met carboplatinum afwisseld met cyclofosfamide), hierna volgt craniospinale radiotherapie (36 Gy met boost op tumorbed en/of metastassen tot 56 Gy).

In het geval van een zeer jong kind wordt na 2x doorlopen van de chemotherapie cyclus overgegaan tot focale bestraling van de fossa posterior. Dit is een eigen protocol gezien er internationaal geen goede alternatieven voorhanden zijn.

1. Recidief of therapieweerstandig medulloblastoma

Indicatie: recurrent of refractair medulloblastoma

- **Huidig beleid:** Fase 2 studie: Irinotecan in combinatie met temozolamide. Temozolamide d1-d5 en irinotecan d8-d12 elke 3 weken. 5 cycli.

2. Supratentoriële Primitieve Neuro-Ectodermale Tumor (sPNET)

Een sPNET behoort tot dezelfde klasse van het medulloblastoma, maar dan niet definitie bevindt in de fossa posterior.

Behandeling gebeurt zoals voor de High Risk medulloblastomen.

B.3b Laaggradig astrocytoma

De problematiek van de laaggradige astrocytoma's is zeer complex. De kwaliteit van overleven speelt een voorname rol in de besluitvorming welke therapie naast chirurgie dient aangewend te worden. Bovendien hebben een gedeelte van de patiënten neurofibromatosis type 1.

1. Primair laaggradig astrocytoma

Indicatie: laaggradig astrocytoma bevestigd met weefselhistologie. Voor patiënten met een neurofibromatose en tumor ter hoogte van de nervus opticus (het opticus glioma) is er geen histopathologische diagnose noodzakelijk indien de beeldvorming de typische kenmerken van een opticus glioma vertoont.

- Huidig beleid: SIOP-LGG-2004 (low grade glioma) protocol.

Patiënten bij wie de tumor al dan niet volledig kan verwijderd worden moeten geen nabehandeling krijgen indien de tumor niet verder groeit en indien er geen belangrijke neurologische symptomen door de tumor ontstaan. Indien er na chirurgie een resttumor is die progressief toeneemt in volume, of die belangrijke klinische symptomen veroorzaakt (achteruitgang van visus ea), dan is er een nabehandeling voorzien. Leeftijd > 8 jaar: radiotherapie (54 Gy op hersenen, 50,4 Gy spinaal kanaal). Neurofibromatosis type 1 patiënten worden klassiek niet behandeld met radiotherapie gezien risico op vaatafwijkingen.

Leeftijd < 8 jaar: chemotherapie teneinde radiotherapie maximaal uit te stellen naar latere leeftijd. Patiënten met de hogere risicoletsels (supratentorieel middenlijn tumoren) worden gerandomiseerd tussen chemotherapie met vincristine en carboplatinum waarbij al dan niet etoposide tijdens inductie wordt toegevoegd. Alle kinderen met neurofibromatosis die behandeling nodig hebben krijgen chemotherapie zonder etoposide bij inductie. De behandeling met chemotherapie duurt anderhalf jaar, en heeft tot doel om het letsel te stabiliseren.

2. Recidief laaggradig astrocytoma

Bij recidief wordt bij de jongere patiënten opnieuw dezelfde chemotherapie gegeven, en bij de oudere patiënten wordt dan overgeschakeld op radiotherapie, behalve bij de patiënten met neurofibromatosis type 1.

Tevens wordt in deze gevallen vaak ook een proefbehandeling met Temozolomide PO gestart.

3. Hooggradige astrocytomen

In de groep van hooggradige astrocytomen worden anaplastische astrocytomen (graad III) en glioblastoma multiforme (graad IV) erkend, alsook DIPG (diffuse intrinsic pontine glioma). De prognose bij deze patiënten is uiterst slecht, en ook chemotherapie biedt niet de definitieve oplossing. De prognose van hooggradige astrocytomen wordt zeker beïnvloed door de uitgebreidheid van resectie. Nabehandeling is steeds noodzakelijk.

- Huidig beleid: Fase 2 protocol met Irinotecan en Temozolomide
(cfr supra recidief medulloblastoom).

Bij adolescenten wordt tevens het “Stupp” schema gebruikt zoals bekend bij de behandeling van volwassenen met hooggradige gliomen: radiotherapie met concomitante temozolomide waarna, adjuvante behandeling met Temozolomide.

Voor de patiënten met hooggradige astrocytomen bestaat er teven een protocol bestaande uit tumor vaccinatie op basis van autologe dendritische cellen die ex vivo beladen worden met tumor cel lysaat.

§8. SARCOMEN EN BOTTUMOREN

A. INLEIDING

Het multidisciplinaire team voor bot- en wekedelen tumoren UZ Gent staat in voor de diagnosestelling en behandeling van alle intermediaire en maligne bot- en wekedelen tumoren (sarcomen) zoals bepaald in de WHO-classificatie.

Daarnaast heeft het team ook als doelstelling als adviserend orgaan te fungeren wat betreft benigne bot- en wekedelen tumoren. Dit laatste om te vermijden dat patiënten met een maligne tumor worden doorgestuurd nadat door een niet-oncologisch gespecialiseerde arts reeds een biopsie of resectie werd doorgevoerd - de zogenaamde ‘whoops procedure’ – van een veronderstelde benigne tumor, wat de overlevingskansen van deze patiënten sterk kan compromitteren.

Op aanvraag van een arts, hetzij deel uitmakend van het team, hetzij vanuit het UZ Gent, hetzij van buitenuit, kan een patiënt worden voorgesteld op de multidisciplinaire overlegvergadering. Hiertoe kan een lid van het team worden gecontacteerd. De aanwezigheid van de aanvragende arts op dit multidisciplinair overleg is steeds mogelijk.

Na voorstelling van de anamnestische en klinische gegevens wordt de medische beeldvorming besproken, alsook alle reeds verrichte aanvullende onderzoeken. Hierop wordt de differentiaaldiagnose opgesteld, en kan een advies worden uitgebracht. Mogelijk zijn aanvullende onderzoeken noodzakelijk eer een beslissing kan genomen worden. Bij duidelijk benigne letsel wordt de patiënt desgewenst terugverwezen naar de behandelende arts. Bij twijfel of bij duidelijk maligne letsel wordt een behandelingsplan opgesteld.

B. WELKE TUMOREN WORDEN CONCREET BEHANDELD?

B.1 Bottumoren

B.1a Epidemiologie

Primaire bottumoren komen heel zeldzaam voor: slechts 0,2 % van alle primaire tumoren zijn bottumoren. In de Europese en Noord-Amerikaanse populatie komt dit neer op 0,8 nieuwe gevallen per 100.000 personen. De etiologie is onbekend. De meest voorkomende bottumoren zijn osteosarcomen, Ewing-sarcomen en chondrosarcomen. Bepaalde tumoren komen meer voor bij patiënten uit bepaalde leeftijdsgroepen. De **leeftijd** van patiënt op zich kan al richtinggevend zijn welke

differentiaaldiagnose dient te worden gesteld, hoewel uitzonderingen mogelijk zijn. De leeftijdsdistributie is bimodaal: een eerste piek vindt men bij de tieners, waar osteosarcomen en Ewing-sarcomen het meest voorkomen. Een tweede piek vindt men rond de leeftijd van 60 jaar, waar chondrosarcomen het meeste voorkomen. **Lokalisatie:** primaire maligne bottumoren vindt men meestal in de metaphysen rond de knie, alsook in de proximale metaphysen van de femur en de humerus. Andere lokalisaties zijn niet uitgesloten.

B.1b Gradering

De tumoren worden gegradeerd volgens de aanbevelingen van Dr. Enneking (zie tabel 1), overgenomen door de MSTS (Musculoskeletal Tumor Society). Hoe verder gevorderd het stadium bij initiële presentatie, hoe meer de prognose van de patiënt gecompromitteerd wordt.

Tabel 1: gradering volgens Enneking

Stadium	Graad	Lokalisatie	Metastasen
IA	Laag G1	IC T1	Geen M0
IB	Laag G1	EC T2	Geen M0
IIA	Hoog G2	IC T1	Geen M0
IIB	Hoog G2	EC T2	Geen M0
IIIA	Laag G1	IC or EC T1-T2	M1 op afstand, regionaal
IIIB	Hoog G2	IC or EC T1-T2	M1 op afstand, regionaal

Deze gradering hangt af van een aantal componenten, met name de histologische graad, het al dan niet doorbreken van de normale grenzen van een compartiment, en de aanwezigheid van metastasen op afstand.

B.1c Beeldvorming

Teneinde de lokale uitbreiding en de activiteit van een letsel te evalueren is zowel een radiografie als een dynamische contrast-MRI noodzakelijk. Om eventuele metastasen op te sporen dient klassiek een CT thorax en lever met contrast, een bloedonderzoek, en een totaal TC-skeletscan te worden uitgevoerd.

B.1d Biopsie

De histologische graad kan uiteraard enkel worden bepaald op een weefselstaal. Hiertoe is een biopsie noodzakelijk. Teneinde voldoende weefsel ter beschikking te hebben, geniet een open biopsie de voorkeur. Dit houdt in dat er een kleine incisie wordt gemaakt – waarbij rekening dient te worden gehouden met de latere eventuele resectie – , waarna via een botluik een staal wordt genomen van het afwijkende weefsel, en dit op een op MRI vooraf bepaalde plaats. De patiënt kan worden ontslagen de dag zelf of de dag nadien, al naargelang het nabloeden. Om het ontstaan van breuken van het verzwakte bot te vermijden kan steunname tussen krukken of een draagverband voor de arm soms noodzakelijk zijn. Op moeilijk bereikbare plaatsen wordt soms een punctie onder CT-geleide uitgevoerd. Het kan een tiental dagen duren eer de histologische diagnose kan worden gesteld.

B.1e Behandeling

d deze is afhankelijk van de graad en de histologie van de tumor.

1. Osteosarcoma

- Steeds hooggardig, kan echter voornamelijk kraakbeencomponenten (chondroblastisch) of bloedvatcomponenten (telangiëctatisch) bevatten.
- Metastaseert meestal naar de longen.
- Behandelingsschema:
Indien mogelijk inclusie in studieprotocol
 - 1) Intensieve pre-operatieve chemotherapie
(schema met adriamycine, cisplatinum en methotrexaat).
 - 2) Een brede resectie van het gezwel en zomogelijk reconstructie van het bot. Waar mogelijk wordt een lidmaatsparende ingreep uitgevoerd. Indien belangrijke zenuwen en de bloedvaten zijn ingenomen, is een amputatie de enige mogelijkheid.
 - 3) Post-operative intensieve chemotherapie. De chemotherapie-schemma's worden aangepast naargelang de respons van de tumor op de eerder toegediende chemotherapie (percentage tumornecrose).
 - 4) De revalidatie start zo snel mogelijk na de ingreep, en wordt verdergezet na het beëindigen van de chemotherapie, teneinde een maximale functie te bekomen.

2. Ewing-sarcoma

- Steeds hooggradig.
- Metastaseert meestal naar longen en beenmerg.
- Behandelingsschema:

Indien mogelijk inclusie in studieprotocol

- 1) Intensieve pre-operatieve chemotherapie
- 2) Een brede resectie van het gezwellen en zomogelijk reconstructie van het bot. Waar mogelijk wordt een lidmaatsparende ingreep uitgevoerd. Indien belangrijke zenuwen en de bloedvaten zijn ingenomen, is een amputatie de enige mogelijkheid. Indien resectie niet mogelijk is, kan uitwendige radiotherapie worden toegepast.
- 3) Intensieve post-operatieve chemotherapie. De chemotherapie-schemata worden aangepast naargelang de respons van de tumor op de eerder toegediende chemotherapie (percentage tumornecrose).
- 4) De revalidatie start zo snel mogelijk na de ingreep, en wordt verdergezet na het beëindigen van de chemotherapie, teneinde een maximale functie te bekomen.

3. Chondrosarcoma

- Wordt onderverdeeld in 3 histologische graden. Hoe hoger de graad, hoe groter de kans op lokaal recidief en metastasering op afstand. De histologische graad van een lokaal recidief is meestal hoger dan deze van de primaire tumor.
- Metastaseert meestal naar de longen.
- Behandelingsschema: Is niet gevoelig aan chemotherapie of radiotherapie; resectie is de enige optie.
 - 1) Graad 1: brede lidmaatsparende resectie met reconstructie van het bot, geen amputatie. In nabijheid van een gewricht wordt soms een curettage gepaard aan cryotherapie (behandeling met vloeibare stikstof) toegepast, waarna het bot wordt gereconstrueerd met bottenten.
 - 2) Graad 2 of 3: brede resectie, waar mogelijk lidmaatsparend. Gezien de hoge kans op recidief wordt een amputatie overwogen indien geen veilige marges kunnen worden bekomen.

B.2 Wekedelentumoren

B.2a Epidemiologie

Primaire wekedelentumoren komen heel zeldzaam voor: < 1 % van alle primaire tumoren. De benigne wekedelenletsel komen honderdmaal meer voor. In de Europese en Noord-Amerikaanse populatie komt dit neer op 1,5 nieuwe gevallen per 100.000 personen, stijgend naar ongeveer 8/100.000 bij de populatie boven de leeftijd van 80 jaar. De etiologie is onbekend. De tumoren worden geclasseerd volgens het weefsel waar ze het meeste op lijken.

B.2b Gradering

De tumoren worden gegradeerd volgens de aanbevelingen van het AJCC (tabel 2). Hoe verder gevorderd het stadium bij initiële presentatie, hoe meer de prognose van de patiënt gecompromitteerd wordt.

Tabel 2: staging volgens AJCC

Stadium	Grootte	Lokalisatie	Histologische G	Metastasen
I	Elke	Opp of diep	Laag	Geen
II	< 5 cm	Opp of diep	Hoog	Geen
II	> 5 cm	Opp	Hoog	Geen
III	> 5 cm	Diep	Hoog	Geen
IV	Elke	Elke	Elke	M1 op afstand, regionaal

Deze gradering hangt af van een aantal componenten, met name de grootte van de tumor, de verhouding tot de fascia (oppervlakkig of diep), histologische graad, en de aanwezigheid van metastasen op afstand. Een groeiend letsel is steeds verdacht.

B.2c Beeldvorming

Teneinde de lokale uitbreiding en de activiteit van een letsel te evalueren is een dynamische contrast-MRI noodzakelijk. Om eventuele metastasen op te sporen dient klassiek een CT thorax en lever met contrast, een bloedonderzoek, en een totaal Tc-skeletscan te worden uitgevoerd.

B.2 d Biopsie

De histologische diagnose en graad kan uiteraard enkel worden bepaald op een weefselstaal. Hiertoe is een biopsie noodzakelijk. Teneinde voldoende weefsel ter beschikking te hebben, geniet een open biopsie de voorkeur. Dit houdt in dat er een kleine incisie wordt gemaakt – waarbij rekening dient te worden gehouden met de latere eventuele resectie –, waarna een staal wordt genomen van het afwijkende weefsel, en dit op een op MRI vooraf bepaalde plaats. De patiënt kan worden ontslagen de dag zelf of de dag nadien, al naargelang het nabloeden. Op moeilijk bereikbare plaatsen wordt soms een punctie onder CT-geleide uitgevoerd. Bij kleinere, goed bereikbare letsels, met duidelijk maligne kenmerken op MRI, wordt een excisiebiopsie uitgevoerd. Dit houdt in dat het gehele letsel met een ruime marge gezond weefsel wordt verwijderd. Het kan een tiental dagen duren eer de histologische diagnose kan worden gesteld.

B.2e Behandeling

Wekedelensarcomen zijn over het algemeen weinig chemogevolig. Toch zijn er enkele uitzonderingen zoals synoviasarcomen die wel chemosensibel kunnen zijn. Door de pathologische heterogeniteit en de relatieve zeldzaamheid van deze groep tumoren zijn er weinig bruikbare fase III studies. Een meta-analyse (Cochrane 2003) toont een vermoedelijke toename met 7% van de 10-jaarsoverleving (overall survival) bij toediening van chemotherapy voor letsels vanaf graad III. Afhankelijk van het type weke delen tumor kan er eventueel chemotherapy aan de patiënt worden voorgesteld.

1. Graad I

- Brede resectie van de tumor, bijna altijd lidmaatsparend.
- Uitwendige bestraling tot 56 Gy met inachtneming van de omliggende structuren. De bestraling neemt ongeveer één maand in beslag, waarbij de patiënt dagelijks bestraald wordt.

2. Graad II en III

- Brede resectie van de tumor, zomogelijk lidmaatsparend, met maximale functionele reconstructie. Indien belangrijke zenuwen en/of bloedvaten zijn ingenomen, is een amputatie soms de enige optie. Bij grote letsels met invasie van de huid en/of subcutis dient soms een vrije flap te worden geplaatst om het ontstane defect te sluiten.

- Tijdens de ingreep worden brachytherapietubes geplaatst. Na het definitieve anatomopathologische verslag wordt lokale bestraling (brachytherapie) toegepast. Hiertoe wordt de patiënt na een viertal dagen voor een drietal dagen overgenomen door de dienst radiotherapie, waar hij op een kamer in isolatie terechtkomt. Gedurende een tiental minuten per uur wordt er een stralingsdosis toegediend. De ganse behandeling duurt 40 uur. Tussen de stralingspulsen kan familie op bezoek komen, maar kinderen en zwangere vrouwen worden niet toegelaten. Na deze lokale bestraling komt de patiënt terug naar de oorspronkelijke afdeling, waar hij of zij nog dient te blijven tot de drainage van wondvocht geminimaliseerd is. De revalidatie start onmiddellijk, tenzij een flap werd geplaatst.
- Na 3 weken volgt uitwendige bestraling tot een dosis van 56 Gy, met inachtneming van de omliggende structuren. De bestraling neemt ongeveer 6 weken in beslag, waarbij de patiënt dagelijks bestraald wordt.
- Bij grotere letsels, jonge patiënten, of erg hooggradige gezwellen en afhankelijk van het subtype kan er eventueel chemotherapie worden overwogen.

3. Graad IV

- Brede resectie of debulking van de tumor. Amputatie wordt hier zelden uitgevoerd, tenzij er lokale huidproblemen zijn ontstaan en de patiënt nog moeilijk te verzorgen is. Indien geen resectie mogelijk is, wordt enkel uitwendige bestraling toegediend.
- Uitwendige bestraling van het resectiegebied tot een dosis van 60 Gy, om maximale lokale controle te bekomen.
- Eventueel palliatieve chemotherapie.

B.2f Kinderen

Bij kinderen komen bepaalde wekedelentumoren frequenter voor. Zij gedragen zich ook anders, waardoor de behandeling sterk verschilt van de hierboven beschreven behandeling. Voor verdere informatie verwijzen wij naar de sectie over pediatrische tumoren.

B.3 Botmetastasen

B.3a Maligne botletsel

Botmetastasen zijn nog steeds de meest frequente maligne botletsels, gevolgd door myeloma. Primaire tumoren die meest naar het bot metastaseren zijn borst-Ca, prostaatCa, longCa, hypernephroma en thyroidCa. Het axiaal skelet wordt het meest aangetast: de wervelzuil, het bekken, proximale metafyse van humerus en femur, ribben, sternum en schedel. Afhankelijk van de primaire tumor kunnen deze letsels osteoblastisch, osteolytisch of gemengd van karakter zijn.

B.3b Belang

Het belang van skeletmetastasen bestaat erin deze tijdig te onderkennen en het risico op pathologische fractuur te bepalen.

B.3c Behandelingsschema

1. Bisfosfonaten bij osteolytische letsels.

Dit gebeurt via een infuus op maandelijkse basis.

2. Antalgische radiotherapie:

- Bij niet – gecompliceerde botmetastasen, 8 Gy, in een éénmalige dosis.
- Bij gecompliceerde botmetastasen (fracturen, myelumcompressie) wordt een dosis van 30 Gy in 12 dagelijkse frakties gegeven.

3. Bij symptomatische letsels waar bisfosfonaten en antalgische radiotherapie niet helpen of bij uitgebreide osteolytische letsels in dragende beenderen is een chirurgische ingreep geïndiceerd. Afhankelijk van de prognose van de patiënt en de functionele weerslag van de ingreep, opteert men voor een preventieve stabilisatie van het aangetaste bot of voor een brede resectie van het letsel met reconstructie van het bot. Nadien kan nog uitwendige bestraling worden toegepast, teneinde het proces lokaal onder controle te krijgen.

§9. DEEL I: SENOLOGIE EN GYNAECOLOGISCHE ONCOLOGIE

A. MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING VAN BORSTKANKER

A.1 Diagnostiek

Tripeldiagnostiek gebaseerd op

1. Klinische evaluatie + registratie.
2. Beeldvorming: mammo/echo + echo axilla.
3. (Cyto)histopathologie.

FNAC bij elke palpabele, verdachte okselklier

Een multidisciplinair overleg is noodzakelijk bij positieve of discordante resultaten.

A.2 Staging

RX thorax.

NMR mammae (uitgebreidheid/multifocaliteit/bilateraleit) op indicatie.

Botscan: indien positief, uitwerking met RX.

Indien RX niet-conclusief: NMR.

Bloedonderzoek: volledig biologie.

Echo lever.

A.3 Chirurgie

De heelkunde van borstcarcinoenen omvat een ablatieve oncologische fase en een al dan niet reconstructieve fase. Correcte oriëntatie van het operatiestuk is noodzakelijk.

A.3a Borstsparende chirurgie

Borstsparende chirurgie is mogelijk, wanneer:

- de tumor ≤ 3 cm.
- de tumor unicentrisch is.
- geen uitgebreide DCIS-componente aanwezig is.
- de snijranden van de tumorectomie vrij zijn.
- correcte cosmesis mogelijk is.
- de patiënt hiermee akkoord gaat.
- er geen contra-indicatie voor nabestraling is.

Ook bij tumoren kleiner zijn 3 cm kan borstsparende chirurgie een slecht esthetisch resultaat opleveren, doordat de borst te klein is of door de ligging van de tumor.

Die patiënten kunnen we met een tumorectomie met okselklieroperatie en een gelijktijdige reconstructie door een TAP-flap (Thoracodorsal Artery Perforator-flap) behandelen.

Neoadjuvante chemotherapie is aangewezen bij tumoren > 3 cm of wanneer in eerste tijd geen borstsparende chirurgie mogelijk is.

A.3b Borstamputatie

Een borstamputatie is geïndiceerd bij:

- tumor groter dan 3 cm en de patiënt geen neoadjuvante chemotherapie kan krijgen.
- een onvoldoende reductie van de tumor onder neoadjuvante chemotherapie.
- multicentriciteit.
- uitgebreide DCIS.
- inname snijranden, wanneer recoupe niet mogelijk is.
- uitdrukkelijke wens van de patiënt.
- een carcinoom bij de man.
- discordantie volume mammae/tumor.

Opmerkingen :

Bij een borstamputatie wordt indien mogelijk een directe reconstructie aangeboden. Indien een directe reconstructie niet mogelijk is, kan een secundaire reconstructie later volgen.

Ook na een borstamputatie komen geselecteerde patiënten in aanmerking voor nabestraling op de thoraxwand (zie verder).

A.3c Sentinelklierprocedure

Indicaties:

- invasief carcinoom T1-T2 (tumor maximaal 3 cm).
- klinisch negatieve nodale status.
- geen metastasen.

Contra-indicaties:

- borstvoeding.
- multicentriciteit of multifocaliteit.
- na bestraling van de borst.
- na preoperatieve chemotherapie.
- na plastische chirurgie.
- na omvangrijke tumorectomie (> 5 cm).

A.3d Okselklerdissectie

Indicaties voor een volledige okselklerdissectie:

- bij een tumor > 3 cm.
- bij multifocaliteit/multicentriciteit.
- bij voorgaande uitgebreide chirurgie van de borst.
- bij ingenomen sentinelklier op H&E.

Bij aanwezigheid van micrometastasen of isolated tumor cells op immunohistochemie, doch niet op H&E kleuring, is geen volledige okselklerdissectie geïndiceerd (micrometastasen: < 2 mm en > 0.2 mm):

- wanneer de sentinelklier niet gevonden wordt.
- bij verdachte palpeerbare axillaire klieren en peroperatoire bevestiging van metastasen op vriescoupe.
- bij bewezen inname van een okselklier met FNAC.

A.3e Inoperabel borstcarcinoom

Mastitis carcinomatosa.

Tru-cut biopt voor histologie met bepalen van prognostische en predictieve factoren. Na de primaire hormonale, chemotherapeutische of radiotherapeutische behandeling kan er bij een zeer goede klinische respons en afwezigheid van metastasen een mastectomie met volledige okselklerdissectie gebeuren.

A.3f Chirurgische behandeling van een lokaal recidief

Doel:

Lokale controle verbeteren, steeds gevolgd door nabestraling, indien mogelijk.

Techniek:

- lokaal recidief na borstsparende chirurgie: mastectomie.
- lokaal recidief na mastectomie: uitgebreide resectie eventueel met plaatsen flap.

A.3g Carcinoma in situ

- Tumorectomie (indien mogelijk) gevolgd door radiotherapie voor beperkte letsels (volgens de Van Nuys classificatie).
- Mastectomie (met eventuele reconstructie) voor uitgebreide letsels.
- Geen okselklerdissectie.
- Bij een tumorectomie moeten de snijranden ruim vrij zijn (1 cm) gezien het risico van later recidief.

A.4 Minimale rapportering door de anatomopatholoog van het operatiespecimen

- Lokalisatie van de tumor
(indien het een mastectomie betreft, vermelding van de kwadrant).
- Aantal tumoren en beschrijving van het uitzicht van de tumor
(consistentie, necrotisch, kleur ...).
- Diameter van de tumor of van de tumoren.
- Betrokkenheid naar de snijranden met vermelding
van de afstand naar welke snijrand.
- Microscopie:
 - Type tumor.
 - Invasieve component bepaalt de diameter van de tumor.
 - Identificatie van het *in situ* deel van de tumor/
eventueel met microcalcificaties.
 - Receptorenstatus.
 - Neu-status in het invasieve deel van de tumor.
In geval +3: FISH HER2 Neu.
- Differentiatie met vermelding:
Bloom-Richardson, Elston-Ellis, Nottinghamscore.
- Vermelding van de extensieve peritumorale vasculaire invasie.
- Lymfeklieren.
 - Sentinel:
 - Invasie.
 - Kapseldoornbraak.
 - Controle door immunohistochemie.
 - Okselklieren:
 - Aantal geïnvadeerde klieren.
 - Aantal onderzochte klieren.
 - Kapseldoornbraak.

A.5 Adjuvante systemische therapie voor mammacarcinoom

A.5a Indicaties voor adjuvante systemische therapie

Borstkanker is de meest frequente tumor bij de vrouw. De laatste decennia is er een stijgende incidentie, maar daalt de mortaliteit, dank zij betere screening en betere adjuvante behandeling.

Adjuvante systemische therapie bestaat uit hormonale behandeling, chemotherapie, immunotherapie met trastuzumab, of een combinatie van deze.

De indicaties voor adjuvante behandeling worden vastgelegd op basis van de recentste, gerandomiseerde klinische studies of meta-analyses. Deze resultaten geven aanleiding tot de National Institute of Health consensus en de Sankt Gallen Consensus 2007. Indien op deze vergaderingen nieuwe beleidslijnen worden voorgesteld, zal dit door de werkgroep Senologie worden besproken, en zonodig, zal het beleid aangepast worden.

De volgende prognostische en predictieve factoren worden weerhouden:

- Tumorgrootte.
- Nodale status.
- Differentiatiegraad.
- Hormoonreceptorstatus (HR): ER en PgR.
- HER-2 status.
- Vasculaire invasie.
- Jonge leeftijd (≤ 35 jaar).

Groepen van hormoongevoeligheid:

- Sterk hormoongevoelig: sterke expressie van hormoonreceptoren (ER en PgR) in de meerderheid van de tumorcellen, vastgesteld dmv kwaliteitsvolle immuunhistochemische kleuringen.
- Onvolledig (matig) hormoongevoelig: Matig tot lage expressie van hormoonreceptoren, of afwezigheid van expressie van ER of PgR
- Hormoonongevoelig: Afwezigheid van expressie van zowel ER als PgR.

HER-2 positiviteit.

- Sterke IHC kleuring voor HER-2 receptor: 3+ of $> 30\%$ van de tumorcellen.
- HER-2 gen amplificatie, aangetoond door FISH of CISH.

Deze prognostische en predictieve factoren moeten toelaten bepaalde risicotgroepen voor herval door borstkanker te definiëren, en een keuze voor adjuvant beleid te maken.

Opsporen van tumorale cellen in lymfenodi moet nog steeds via standaard H&E kleuring gebeuren. Immunohistochemisch onderzoek voor opsporen van tumorcellen in lymfeknopen, en het koppelen van een positief resultaat aan een bepaalde prognose en/of therapie, is nog het onderwerp van gerandomiseerde studies.

A.5b Definitie risicogroepen

Risicogroep	
Laag risico	Klier negatief EN ALLE volgende kenmerken: pT ≤ 2 cm, EN graad 1, EN afwezigheid van uitgebreide peritumorale vasculaire invasie, EN ER en/of PgR expressie, EN HER-2 negatief, EN ≥ 35 jaar
Intermediair risico	Klier negatief EN TEN MINSTE EEN van vlg kenmerken: pT > 2 cm, OF graad 2-3, OF uitgebreide peritumorale vasculaire invasie, OF ER en PgR afwezig, OF HER-2 positief, OF < 35 jaar. Klier positief (1-3 + klieren) EN ER en /of PgR expressie, EN HER-2 negatief
Hoog risico	Klier positief (1-3 + klieren) EN ER en PgR afwezig, OF HER-2 positief Klier positief (4 of meer positieve klieren)

A.5c Behandeling naargelang risicogroep, hormoongevoeligheid en aan-of afwezigheid van HER-2

HER-2 status	HER-2 negatief			HER-2 positief		
	Sterk gevoelig	onvolledig	afwezig	Sterk gevoelig	onvolledig	afwezig
Laag risico	E	E	nvt	nvt	nvt	nvt
Intermediair risico	E of C E(1)	C E of E	C	C E + Tr	C E + Tr	C + Tr
Hoog risico	C E	C E	C	C E + Tr	C E + Tr	C + Tr

E: endocriene behandeling

C: chemotherapie

Tr: trastuzumab

(1): bij aanwezigheid van 2 prognostisch negatieve kenmerken wordt bij voorkeur de combinatie chemotherapie-endocriene therapie gegeven.

A.5d Aanbevelingen ivm hormonale therapie

Voor alle vrouwen met positieve hormoonreceptorstatus (ER en/of PR) bestaat een duidelijk benefit voor hormonale behandeling, onafhankelijk van leeftijd (> of < 50j), klierstatus of behandeling met chemotherapie..

Het is duidelijk dat hormoonreceptornegatieve patiënten geen enkel voordeel halen uit hormonale therapie.

Hormonale behandeling wordt gestart na het beëindigen van de chemotherapie.

Postmenopausale vrouwen

Er is nog geen duidelijkheid of AI upfront, ofwel sequentieel (na 2-3 jaar tamoxifen) moeten worden toegediend. Onze voorkeur gaat naar AI upfront bij hoogrisico patiënten, volgens de huidige terugbetalingscriteria in België.

Indien gestart wordt met tamoxifen, wordt naar een AI overgegaan na 2-3 jaar, volgens terugbetalingscriteria.

Na 5 jaar tamoxifen, wordt bij vrouwen met een positieve klierstatus, nog gedurende 3 jaar letrozole voorgeschreven.

Voor laag-risico patiënten is 5 jaar tamoxifen een waardevolle optie.

Bij behandeling met AI dient een botdensitometrie uitgevoerd te worden, en om de 2 jaar worden herhaald, of vroeger, in geval van osteoporose.

Premenopausale vrouwen

AI hebben op dit ogenblik geen plaats bij premenopausale vrouwen.

Tamoxifen alleen is standaard. Indien menstruatie opnieuw optreedt na chemo-therapie, kan GnRH analoog geassocieerd worden gedurende 2 jaar.

A.5e Aanbevelingen ivm Trastuzumab

Trastuzumab wordt toegediend bij HER-2 positieve tumoren, behalve bij tumoren < 1cm EN negatieve klierstatus.

Trastuzumab kan gelijktijdig met of sequentieel na chemotherapie worden gegeven, maar nooit gelijktijdig met antracyclines, wegens risico op cardiotoxiciteit.

In adjuvante situatie wordt trastuzumab gestart na het beëindigen van chemo-therapie en radiotherapie. De behandeling duurt 1 jaar. Zorgvuldige cardiale monitoring dmv MUGA-scan of echocardiografie, voor het starten en tijdens de behandeling is een absolute must.

A.5f Chemotherapie schema's

Antracycline-bevattende schema's verdienen de voorkeur boven CMF. Elke patiënt dient hier individueel geëvalueerd te worden, met bijzondere aandacht voor individueel risico op herval, cardiale risicofactoren, leeftijd en andere co-morbiditeit.

Voor patiënten met positieve okselklieren, of in preoperatieve situatie, is een combinatie van antracyclines en taxanen aangewezen, bij voorkeur sequentieel toegediend.

Timing chemotherapie-hormonale therapie

Hormonale therapie zal steeds starten na het beëindigen van de chemotherapie.

Timing radiotherapie-chemotherapie

Er zijn onvoldoende gegevens die de veiligheid op lange termijn bewijzen van gelijktijdige toediening van radiotherapie en anthracyclines of taxanen. Het is aanvaard dat de chemotherapie eerst moet toegediend worden, zo snel mogelijk gevuld door radiotherapie (bij voorkeur binnen de 6 maand).

A.5g Indicaties voor preoperatieve chemotherapie

Preoperatieve chemotherapie is een valabile optie aangezien lange follow-up een evenwaardige overleving en ziektevrije overleving heeft aangetoond tov postoperatieve chemotherapie. Alle tumoren vanaf 3 cm, of indien ≥ 2 cm, maar te groot voor primaire borstsparende heelkunde, komen in aanmerking voor pre-operatieve chemotherapie. Het voordeel van preoperatieve chemotherapie tov postoperatieve chemotherapie is een vroegtijdige responseevaluatie *in vivo* (wat een belangrijke prognostische factor is), de mogelijkheid van meer borstsparende heelkunde in welbepaalde gevallen, en de mogelijkheid om naar niet-kruisresistente

chemotherapie over te gaan in geval van non-respons. Bovendien is het een ideaal model voor de studie van tumorbiologische factoren.

Preoperatieve hormonetherapie kan op dit ogenblik alleen in studieverband.

A.5h Referenties

1. Goldhirsch A et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.
Ann Oncol 18:1133-1144,2007.

A.6 Radiotherapie bij de behandeling van borstkanker

Richtlijnen van de afdeling radiotherapie

A.6a Adjuverende radiotherapie op de borst na borstsparende behandeling

1. Target, dosis en fractionatie

Alle borstsparend behandelde patiënten worden bestraald (met als targetvolume de volledige borst), via externe radiotherapie met fotonen tot een dosis van 50 Gy, verdeeld over 25 sessies. De dagdosis bedraagt dus 2 Gy. Die techniek draagt de naam '*Borst externe bestraling tot 50 Gy*'.

Een boostdosis van 10 Gy (of 16 Gy) ter hoogte van het oorspronkelijke tumorbed (pretherapeutische mammografie is vereist) wordt toegediend via externe radiotherapie met fotonen, verdeeld over 5 (of 8) sessies. Twee cm rondom de oorspronkelijke tumorzone (litteken) dient als boost-doelvolume behandeld te worden (Holland, 1990). Bij "extensieve intraductale component" dient de volledige borst in het boostvolume begrepen te worden. Die techniek draagt de naam '*Borst externe bestraling 50 Gy + externe boost tot 60 Gy (of 66 Gy)*'.

Brachytherapie als alternatief voor '*Borst externe bestraling 50 Gy + externe boost tot 60 (of 66 Gy)*' is mogelijk bij alle patiënten die een tumorectomie ondergaan, en waarbij de tumor gelijk is of hoger gestadiëerd wordt dan pT1c, én waarbij de tumor gelegen is op meer dan 1 cm onder de huid. Dat sluit praktisch alle mediaan gelegen tumoren uit. De implantatie gebeurt onder algemene anesthesie. De implantatie uitvoeren tijdens de (primaire) heelkunde vermindert een bijkomende anesthesie. Bij een te bestralen volume met een doormeter kleiner dan 12 mm worden tubes in 1 vlak geïmplanteerd; in alle andere gevallen worden de tubes in 2 vlakken geïmplanteerd. Dosimetrie gebeurt via het 'Systeem van Parijs'. Na een dosis externe radiotherapie van 50 Gy wordt een boostdosis van 15 Gy gegeven op de referentie-isodose. Het dosisdebiet bedraagt 0,6 Gy per uur (tijdsduur totale implant 25 uur). Die techniek draagt de naam '*Borst externe bestraling 50 Gy + brachytherapie boost tot 65 Gy*'.

2. Indicaties (Recht, 1996)

'*Borst externe bestraling tot 50 Gy*':

DCIS, pT1a- of pT1b-tumor, goed of matig gedifferentieerd ductcel of lobulair invasief carcinoom zonder lymfe- of bloedvatinvasie, noch okselklierinvasie.

'Borst externe bestraling 50 Gy + externe boost tot 60 Gy'

'Borst externe bestraling 50 Gy + brachytherapie boost tot 65 Gy':

- alle tumoren > pT1b

Argumenten voor een boostbestraling tot 60 Gy bij pT1b-tumoren zijn:

- lymfe-of bloedvatinvasie door primaire tumor (Fisher, 1995).
- anatomopathologisch EIC (Holland, 1990).
- jonge patiënt (≤ 35 jaar) (Recht, 1988).
- differentiatiegraad 3.

'Borst externe bestraling 50 Gy + externe boost tot 66 Gy'

Bij geïnvadeerde snijranden of een vrije marge van minder dan 1 mm bij invasieve tumoren gaat de voorkeur uit naar herringreep (Perez, 1996). Indien deze heelkunde optie niet werd genomen wordt gekozen voor een *'Borst externe bestraling 50 Gy + externe boost tot 66 Gy'*.

3. Contra-indicaties

- Patiënten met een gemiddelde levensverwachting van minder dan 6 maanden.
- Patiënten met actieve collageenaandoeningen (auto-immuunziekten) lopen een hoger risico op complicaties tijdens en na de bestraling (De Naeyer et al., 1999). Dit is echter geen absolute contra-indicatie.

A.6b Aduverende radiotherapie op de thoraxwand of op de gereconstrueerde borst na mammectomie

Wij volgen de op evidentie gebaseerde consensus voorgesteld door de ASCO (Recht et al., 2001).

1. Target, dosis en fractionatie

Het targetvolume is de geopereerde thoraxwand tot op het niveau van de ribben, via externe radiotherapie met fotonen tot een dosis van 50 Gy, verdeeld over 25 sessies. Steeds gaat de voorkeur uit naar een bestralingstechniek met fotonen. Die techniek draagt de naam '*Thoraxwand fotonen 50 Gy*'.

Bij moeilijke configuratie van de thorax (waardoor meer dan 3 cm longweefsel in de tangentiële bundel zou worden bestraald, of waardoor de andere borst in het bestralingsveld komt te liggen) kan de thoraxwand via elektronen behandeld worden met dezelfde dosis. Die techniek draagt de naam '*Thoraxwand electronen 50 Gy*'. IMRT of IMAT kan – bij geselecteerde patiënten – binnen studieverband gebeuren.

2. Indicatie

- pT1-pT2-tumoren met één van de volgende kenmerken:
axillaire klieren moeten worden nabestraald (zie hieronder)
jonge leeftijd (≤ 35 jaar).
- pT2-tumoren behandeld met neoadjuvante/inductie chemotherapie
fnac of sentinel axillaire lymfeklier bij diagnose positief.
- alle \geq pT3-tumoren.
- Na mammectomie met nauwe (minder dan 1 mm) of ingenomen snijranden krijgt een herringreep de voorkeur, indien technisch mogelijk. Indien dit onmogelijk is zal een boostdosis via externe bestraling tot 66 Gy einddosis gebeuren op het litteken ter hoogte van de thoraxwand.

A.6c Bestraling van de axilla en supraclaviculaire klierstreken

Wij volgen de op evidentie gebaseerde consensus voorgesteld door de ASCO (Recht et al., 2001).

1. target, dosis en fractionatie

Het targetvolume van de axilla gaat tot op het niveau van de ribben mediaal. Voor het supraclaviculaire veld ligt de mediale grens aan de processi transversi van de onderste cervicale en bovenste thoracale wervels. Bovenaan vormt al het supraclaviculaire weefsel de grens, onderaan de bovenrand van de tangentiële velden of de onderste uitloper van het axillaire litteken. Bestraling via externe radiotherapie (antero posterieure velden) met fotonen tot een dosis van 46 Gy, verdeeld over 23 sessies. Die techniek draagt de naam '*Axilla en supraclavicular 46 Gy*'.

2. Indicatie

a) Patiënten die een okselklieruitruiming kregen

Op basis van het aantal gevonden en pathologisch onderzochte klieren in de axilla komen de patiënten in drie groepen terecht.

1. Een groep waarbij er geen representatief beeld van de axilla beschikbaar is, omdat er minder dan 4 klieren gevonden en/of onderzocht werden. Die groep patiënten beschouwt men daarom als patiënten met een niet-representatieve axillaire status (Nx) en daarom worden zij axillair en supraclavicular bestraald. Patiënten die een neoadjuvante chemotherapie kregen, zonder histologisch onderzoek van de axilla (sentinelklierprocedure of axilladissectie), horen bij de groep patiënten zonder representatieve axillaire status, ook al zou hun axilla (na neoadjuvante behandeling) ter gelegenheid van de axillaire uitruiming anatomopathologisch negatief zijn.
2. Een groep waar voldoende zekerheid bestaat over de representativiteit van de axillaire curage (wanneer 10 of meer klieren onderzocht zijn).
3. Een groep tussen groep 1 en 2

De eerste groep patiënten (met een onbekende of niet-representatieve axillaire status) krijgt een behandeling ter hoogte van de klieren.

In de tweede groep (met een representatieve axilla curage) bestralen we de axilla enkel wanneer meer dan 3 klieren aangetast zijn.

In de groep tussen die twee bestralen we de axilla wanneer meer dan 1 klier aangetast is.

De axilla en supraclaviculaire klieren worden altijd bestraald, onafhankelijk van het aantal gevonden en onderzochte klieren, zodra één van de volgende prognostisch ongunstige kenmerken aanwezig is (Van Lancker 1995):

- als een klier in de top van de axilla aangetast is (level 3-klier).
- wanneer er kapseldoorbraak is.
- wanneer een aangetaste klier ≥ 2 cm in maximale diameter is.
- wanneer er gefixeerde axillaire klieren palpeerbaar waren voor de behandeling (klinisch onderzoek).
- bij aanwezigheid van een klier supraclaviculair ipsilateraal.

b) Patiënten die een sentinelklierprocedure kregen (Veronesi, 2003)

Een technisch goed verlopen sentinelklierprocedure (dat betekent dat er een betrouwbaar tracersignaal ter hoogte van de oksel werd opgevangen) waarbij het histologische onderzoek bovendien geen tumorcellen kon aantonen, geldt als een voldoende argument om die patiënt te behandelen alsof een volledige okselklieruitruiming negatief zou zijn.

Bij technische problemen met de sentinelklierprocedure of bij twijfel over de betrouwbaarheid, of wanneer een sentinelklier tumorcellen bevat, vindt er over het algemeen een volledige okselklieruitruiming plaats en komt de patiënt in een van de hierboven onder (a) beschreven groepen terecht.

Indien er geen bijkomende okselklieruitruiming wordt uitgevoerd, komt patiënt terecht in de groep patiënten met een niet-representatieve axillaire status (Nx).

c) Contra-indicatie

Bij belangrijk functioneel, professioneel risico voor de arm dient de radiotherapeut het risico van complicaties af te wegen, en dat in samenspraak met de patiënt.

A.6d Bestraling van de mammaria interna klierketen

Over het nut van een mammaria interna klierbestraling is er geen niveau-1 evi-dentie gebaseerd op gerandomiseerde studies.

1. target, dosis en fractionatie

Het targetvolume is de mammaria interna klierketen craniaal begrensd door de sternal notch, onderaan begrensd door de sternale articulatie van de vierde rib, mediaal tot 2 cm contralateraal over de middellijn en ipsilateraal 5 cm over de middellijn naar lateraal. Bestraling via externe radiotherapie met fotonen, rechtstreeks veld, tot een dosis van 26 Gy, verdeeld over 13 sessies en daarna gevuld door een electronenbehandeling met voldoende hoge energie (zie plan-ning) voor een supplementaire dosis van 20 Gy, verdeeld over 10 sessies. Die techniek draagt de naam ‘Mammaria interna 46 Gy’.

IMRT of IMAT kan bij geselecteerde patiënten binnen studieverband gebeuren.

2. Indicatie

Wanneer na een sentinelklierprocedure een histologisch bevestigde aangetaste klier kan worden aangetoond in de mammaria interna klierketen.

A.6e Referenties

1. De Naeyer B, De Meerleer G, Braems S, Vakaet L, Huys J. (1999). Collagen vascular diseases and radiation therapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 44(5): 975-80.
2. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al. (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333: 1456-1461.
3. Holland R, Hendriks J, Verbeek A et al. (1990). Extent, distribution, and mammographic histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 335: 519-522.
4. Perez CA, Taylor ME, Halverson K et al. (1996): Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: A nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 995-1007.
5. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ et al. (1988). The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 3-10.
6. Recht A, Edge SB, Solin L et al. (2001). Postmastectomy Radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1539-69.
7. Van Lancker M, Goor C, Sacre R et al. (1995). Patterns of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 18: 267-272.
8. Veronesi U et al. (2003). A randomized comparison of sentinelnode biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 349(6): 546-53.

A.7 Follow-up van primaire borstkanker

Jaar	Klinisch onderzoek	Mammografie	Echografie borst
0 - 2	3 maanden	12 maanden	12 maanden
2 - 5	6 maanden	12 maanden	12 maanden
> 5	12 maanden	12 maanden	12 maanden

A.8 BORSTRECONSTRUCTIE

Borstreconstructie is de chirurgische techniek waarbij een aanvaardbare vorm en volume van een normale borst tracht hersteld te worden. Komen in aanmerking voor borstreconstructie:

- patiënten na mastectomie.
- patiënten met uitgesproken vormverandering na borstsparende chirurgie.
- patiënten met aangeboren of developmentale misvormingen.
- patiënten met genetische mutaties van het type BRCA-1 of -2.

De beslissing tot het laten uitvoeren van een borstreconstructie wordt bijna steeds genomen door de patiënt zelf en niet door de geneesheer. Elk lid van de borstkliniek heeft echter de verplichting de patiënt in te lichten over de mogelijkheden van borstreconstructie of desnoods door te verwijzen naar een plastisch chirurg met ervaring in borstreconstructie. Alle mogelijke opties moeten inderdaad duidelijk aan de patiënt worden uitgelegd voor het uitvoeren van de ablatieve chirurgie om de patiënt in staat te stellen rustig een beslissing te nemen. Het inwinnen van informatie over borstreconstructie voordat de oncologische behandeling gestart wordt en eventueel het simultaan aanpakken van de oncologische behandeling en de reconstructie, kan leiden tot een superieur esthetisch resultaat zonder dat de oncologische behandeling hier onder lijdt. Patiënten met een borstreconstructie hebben geen verhoogde kans op het ontwikkelen van recidieven of metastasen en zullen zij even lang leven als patiënten die geen reconstructie hebben ondergaan. Borstreconstructie is niet een verplichting maar wel een keuze. De uitwendige borstprothese kan soms een (tijdelijke) oplossing bieden.

A.8a Tijdstip van de reconstructie

- Onmiddellijke borstreconstructie wordt vandaag meestal aangeraden, indien oncologisch verantwoord. Bij een onmiddellijke reconstructie wordt in één operatie een gedeelte of de volledige borstklier verwijderd en de borst opnieuw

opgebouwd. Dit maakt de volledige procedure psychologisch minder belastend, er is minder angst om te moeten leven zonder borst en er is geen verstoord lichaamsbeeld noch verlies van zelfvertrouwen. Het totaal aantal ingrepen wordt gereduceerd en de totale hospitalisatieduur zal verkorten. Om die redenen is ook een onmiddellijke reconstructie goedkoper. In tegenstelling tot wat dikwijls wordt verondersteld, worden bij onmiddellijke reconstructies de bijkomende behandelingen niet uitgesteld.

- Bij een laattijdige reconstructie wordt de opbouw van de borst pas uitgevoerd enkele maanden tot jaren na de ablatieve ingreep. Meestal worden patiënten aangeraden om minstens 6 maand te wachten na de laatste chemo- of radiotherapie.

Het ultieme doel van een reconstructie is het bereiken van een symmetrie of gelijkheid tussen beide borsten. De keuze van een techniek zal beïnvloed worden door de toestand van de aangetaste borst, de toestand, vorm en volume van de andere borst, de chirurgisch technische mogelijkheden van het chirurgisch team en de hoop, wensen en verwachtingen van de patiënt zelf.

A.8b Reconstructie na borstsparende chirurgie

In vele gevallen kan zonder reconstructie een goed resultaat bereikt worden na borstparende chirurgie en kan een patiënt tevreden zijn met het bereikte resultaat. Indien geen reconstructie wordt uitgevoerd kan echter de combinatie van de partiële klierresectie en de schade veroorzaakt door radiotherapie op lange termijn leiden tot minder goede en zelfs slechte cosmetische resultaten. In die gevallen zijn er een aantal chirurgische mogelijkheden voorhanden om het probleem op te lossen. Om slechte cosmetische resultaten te vermijden wordt er dikwijls tijdens de ablatieve ingreep zelf reeds een reconstructie uitgevoerd:

- **indien minder dan 1/8 van het totale borstvolume verwijderd werd:** de *glandulaire weefselflap* (verplaatsen en herschikken van het overgebleven klierweefsel): indien voldoende soepel en goed doorbloed klierweefsel nagelaten werd, kan dit gebruikt worden om door een simpele verschuiving kleinere defecten in de borst op te vullen. Dikwijls is het noodzakelijk om de andere borst ook te liften of te verkleinen.
- **indien tussen 1/8 en 3/8 van het totale borstvolume verwijderd werd** kunnen *loco-regionale flappen* of kleine lokale weefseltransplantaties erg nuttig zijn. Kleine stukken weefsel van vooral de onderzijde en de flank kunnen gebruikt worden om kleine defecten of contouronregelmatigheden op te vullen. Dit is een korte en eenvoudige procedure die enkel kleine onopvallende littekens

nalaat. In secundaire reconstructies kan de nieuwe techniek van lipofilling (inspuiten van autoloog vet) soms een spectaculaire oplossing bieden. Indien grotere stukken weefsel zoals een deel van de buitenste kwadranten werden verwijderd kan deze best worden opgevuld met weefsel van de rug of flank (zie verder).

- **indien meer dan 3/8 van het totale borstvolume moeten verwijderd worden** of een deel van de binnenste kwadranten van de borst werd verwijderd, dient men te overwegen of een huidsparende mastectomie met volledige reconstructie geen betere optie is. Vrije flappen van op afstand zoals de buik of bil bieden hier dikwijls een betere oplossing.
- Indien de vorm van de bestraalde borst aanvaardbaar is maar toch te veel ongelijkheid bestaat met de andere zijde kan men kiezen om niet de bestraalde borst verder te opereren maar om een aanpassing uit te voeren van de borst aan de andere zijde. Dit kan gaan van een eenvoudige borstlift tot een uitgebreide borstverkleining.

1. Transplantatie van weefsel van de rug

De latissimus dorsiflap bestaat uit een gedeelte van- of een volledige latissimus dorsispier en een overliggend huid- en veteiland dat in verschillende vorm en richting kan ontnomen worden (fig. 1). Doorheen een tunnel onder de oksel kan het geheel naar voor gebracht worden. Aangezien de bloedvaten van de flap ten allen tijde verbonden blijven met het lichaam en geen microchirurgie noodzakelijk is, is deze procedure veilig en eenvoudig, met aanvaardbare esthetische resultaten.

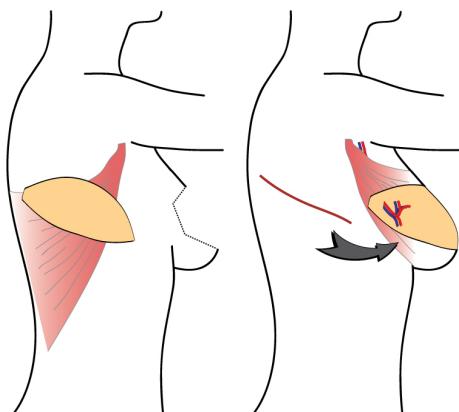


Fig. 1: de gesteelde Latissimus Dorsi flap

Wanneer geen spierweefsel wordt meegenomen en enkel vet en huid wordt getransfereerd, spreken we van een TDAP flap (Thoracodorsal Artery Perforator flap). De functie van deze grote spier blijft volledig behouden (fig. 2).

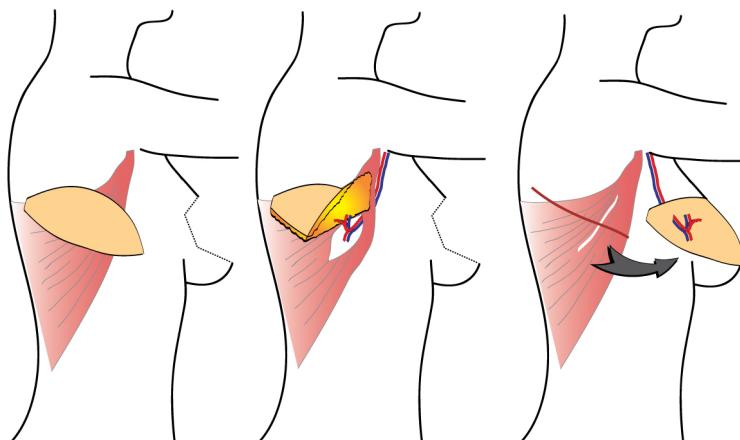


Fig. 2: de gesteelde TDAP flap

Beide technieken laten toe een substantiële hoeveelheid weefsel naar de borst te brengen. Aangezien het gedeeltelijk of volledig wegnemen van de grote latissimus dorsi spier tot functieverlies zal leiden na de ingreep, wordt voorkeur gegeven aan de TDAP flap. Deze flap is niet in staat een volledige borst weer op te bouwen maar verschaft ruim voldoende volume om kleine tot matig grote defecten in de borst op te vullen.

De belangrijkste indicaties voor de latissimus dorsiflap of TDAP flap is het herstellen van de voorste okselplooï, het opvullen van defecten van de beide buitenste kwadranten van de borst en het bedekken van blootliggende inwendige prothesen.

Alternatieven voor partiële reconstructie van de borst zijn het gebruik van de Lateral Intercostal Artery Perforator (LICAP) flap, de Anterior Intercostal Artery Perforator (AICAP) flap en de Superior Epigastric Artery Perforator (SEAP) flap, waar huid en subcutaan vet van respectievelijk de flank (LICAP) en de voorzijde (AICAP en SEAP) van de torso als donorweefsel dient voor opvullen van het defect. Al deze flappen zijn gesteeld (geen microchirurgie nodig).

A.8c Borstreconstructie na volledige amputatie

1. reconstructie met implantaten

Onmiddellijke reconstructie na huidsparende mastectomie met een prothese wordt uitgevoerd door het gereseceerde klierweefsel simpelweg te vervangen door een silicone implantaat van hetzelfde gewicht. Silicone implantaten zijn vandaag gevuld met een gelatine-achtige silicone gel en hebben een natuurlijke druppel vorm. Groot voordeel is dat het litteken kan beperkt worden tot de insnede rondom de tepelhof. Via deze toegang kan het implantaat geplaatst worden en wordt de huid gesloten door de opening van de tepelhof bij elkaar samen te trekken.

Een laattijdige reconstructie kan in één tijd worden uitgevoerd indien voldoende overliggende huid aanwezig is of wanneer de borst relatief klein is. In die gevallen wordt het implantaat onmiddellijk geplaatst in de holte achter de grote borstslijp. Meestal echter wordt een reconstructie uitgevoerd in twee tijden omdat er te weinig huid overgebleven is. Tijdens de eerste operatie wordt een expander geplaatst om de spier en huid uit te rekken en also klaar te maken voor definitieve prothese. Via een klepje kan de expander langzaamaan worden opgeblazen. Tijdens een tweede procedure zal de expander uitgewisseld worden voor een definitieve prothese. Men kan ook een “permanent expandable implant” plaatsen om zo de tweede ingreep te vermijden.

Niettegenstaande de eenvoud van deze procedure, is het belangrijkste nadeel van deze techniek een hoog risico op laattijdige verwikkelingen. Hoe langer een prothese ter plaatse blijft, hoe hoger het risico wordt dat er zich complicaties voordoen. Een hoger aantal complicaties (vooral kapselvorming) zal leiden tot een aantal gestegen herringrepen wat uiteindelijk leidt tot een hogere kostprijs in vergelijking tot een reconstructie met eigen weefsel. Het plaatsen van een prothese in een bestraald gebied of een gebied dat nog zal bestraald worden, is uitgesloten aangezien het een zeer hoog risico op latere complicaties bevat. Bij een reconstructie met een prothese zal tenslotte een minder goed esthetisch resultaat verkregen worden in vergelijking met eigen weefsel.

2. Reconstructie met lichaamseigen weefsel

Indien gebruik gemaakt wordt van eigen weefsel speelt tijd in het voordeel van de patiënt. Hoe langer een autologe reconstructie ter plaatse is, hoe mooier en natuurlijker het resultaat zal worden. Littekens vervagen langzaamaan, de borst wordt steeds soepeler en voelt natuurlijk aan. Vanuit een esthetisch standpunt kan hier ook tevens het beste resultaat bereikt worden. Er is daarenboven geen noodzaak aan herringrepen op lange termijn. Tevens zullen de normale ouderdomsverschijnselen en gewichtsveranderingen het volume van de borst doen toe- of afnemen. Een autologe reconstructie kan in een bestraald milieu zonder problemen uitgevoerd worden. Reconstructie met eigen weefsel gebeurt vooral met huid- en vetweefsel van de buik, de bil of de rug.

De meeste borstreconstructies met eigen weefsel zijn microchirurgische ingrepen. Dit wil zeggen dat zeer kleine bloedvaten met een doorsnede van 1 tot 1.5 mm met behulp van een microscoop aan elkaar moeten gezet worden. Dit is een delicate opdracht die tijd vergt (4 à 5 uren voor een unilaterale en 7 à 9 uren voor een bilaterale reconstructie). In ongeveer 4% van de patiënten kan zich gedurende de eerste 48 uur na de ingreep een trombose voordoen ter hoogte van de anastomose. Een re-exploratie kan meestal het probleem oplossen. In echter 1% van de gevallen kan de doorstroming niet hersteld worden. In dat geval gaat het getransplanteerde weefsel volledig verloren.

a) Weefsel van de Buik:

Deep Inferior Epigastric Artery Perforator (DIEP) Flap

Meestal wordt gebruik gemaakt van weefsel van de buik aangezien hier meestal voldoende huid en vet vorhanden is. Tevens is de huid en het vet erg soepel in die regio en zal een reconstructie met dit weefsel het beste de consistentie van de borst kunnen nabootsen.

De DIEP flap heeft de oudere techniek van de Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous (TRAM) flap bijna volledig vervangen in België. Bij de DIEP flap wordt geen enkele spiervezel van de rechte buikspier meer weggenomen. Door de rectus abdominis spier enkel te splitsen in zijn lengterichting, kan dezelfde hoeveelheid huid- en vetweefsel van de buik, enkel gevoed door een of twee perforanten van de diepe epigastrische vaten geoogst worden van de lage buikwand. Door een fijnere microchirurgische techniek toe te passen, kunnen niet alleen de spiervezels gespaard blijven maar ook de motorische zenuwen die deze spieren aansturen: de rectus abdominis spier blijft intact én functioneel. Wel dient nog steeds een microchirurgische verbinding gemaakt te worden tussen de vaten

van de flap en het weefsel en de bloedvaten ter hoogte van de borstkaswand, meestal de a. en v. mammaria interna (fig. 3). Door specifieke shaping technieken wordt er onmiddellijk getracht een zo goed mogelijke symmetrie te bereiken met de contralaterale borst.

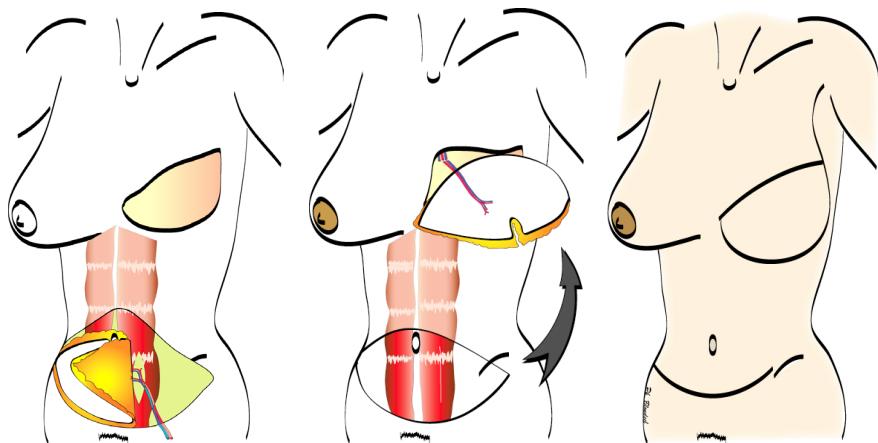


Fig. 3: De vrije DIEAP flap

**b) Weefsel van de Bil:
de Superior Gluteal Artery Perforator (SGAP) flap**

Indien onvoldoende buikweefsel beschikbaar is, dient gebruik gemaakt te worden van vetweefsel van de bil. Voor het weefsel van de bil worden dezelfde chirurgische technieken toegepast als bij weefsels van de buik. Met de SGAP flap kan de onderliggende bilspier gesplitst worden, de bloedvaten tussen de spieren vrij gelegd worden en voldoende functie van de spier bewaard blijven (fig. 4). Uiteindelijk blijft een litteken achter dat schuin over de bil loopt over de volledige breedte. Volgens dezelfde principes wordt het weefsel getransfereerd naar de thoraxwand en aangesloten op de plaatselijke bloedvaten. Het huid- en vetweefsel wordt dan opnieuw tot een 3-dimensionale structuur gevormd die de borst simuleert.

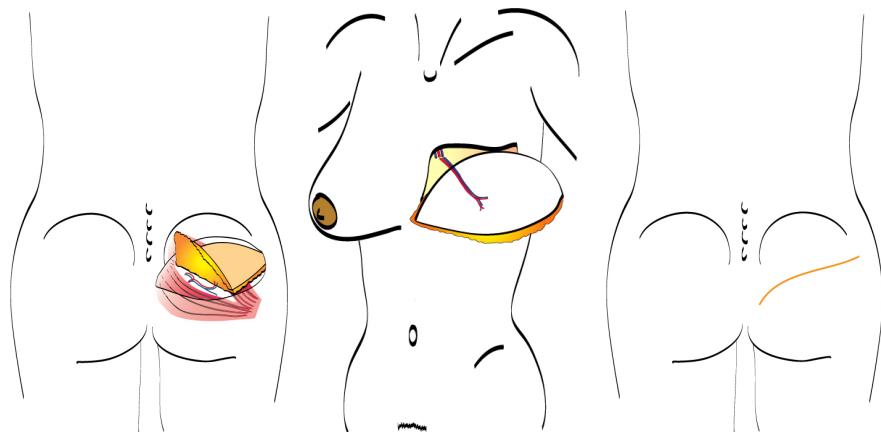


Fig. 4: de vrije SGAP flap.

Ten gevolge van de stevigheid van het bilweefsel en de hogere hoeveelheid bind- en vetweefsel van de bil zal de vormgeving sowieso moeilijker verlopen in vergelijking met de vrije DIEAP flap. Dit kan soms leiden tot een correctie in een tweede tijd en een hoekige vorm na de eerste ingreep.

C. Voorkeurlijst voor autologe reconstructie

DIEAP flap

De DIEAP is flap de eerste keuze voor patiënten die een volledige borstreconstructie moeten ondergaan of een reconstructie moet ondergaan van de binnenste kwadranten van de borst.

SGAP flap

De SGAP flap wordt gebruikt indien buikweefsel niet beschikbaar is of bij zeer magere patiënten.

TDAP flap

De TDAP flap is vooral nuttig voor reconstructie van de buitenste kwadranten en van de voorste okselplooï. Om een reconstructie van de volledige borst uit te voeren met weefsel van de rug is het echter bijna steeds noodzakelijk om een implantaat toe te voegen om voldoende volume en projectie van de borst te garanderen.

A.8d Bijkomende procedures voor het bereiken van symmetrie

Een borstreconstructie verloopt in 3 stappen. De eerste stap dient enkel voor het herstellen van het volume. De tweede ingreep, zes maanden later, zal dienen om symmetrie te bereiken. Tevens zal er een tepelreconstructie worden uitgevoerd met huid van de flap zelf. Door een soort van klaverbladpatroon toe te passen en de huid op zichzelf te kantelen en te draaien, kan een klein tepeltje gereconstrueerd worden. Indien de gereconstrueerde borst te groot is kan deze eenvoudig verkleind worden met behulp van liposuctie of eenvoudige chirurgische resectie. Indien het volume van de gereconstrueerde borst te klein geacht wordt, kan deze vergroot worden met een implantaat of lipofilling. Tenslotte wordt in een derde stap onder lokale verdoving een tatoeage uitgevoerd van tepel en tepelhof.

Ook is het mogelijk dat bij een tweede stap aanpassingen noodzakelijk zijn aan de andere zijde. Het doel hiervan is symmetrie te bereiken op gebied van vorm en volume. De mogelijke correcties voor de niet aangetaste borst omvatten een borstvergrotning, een borstverkleining of lifting van de borst. Indien er een verhoogd risico op borstkanker is, kan eventueel een profylactische mastectomie aan de niet aangetaste zijde worden overwogen.

A.9 Behandeling van het gemitastaseerd mamma carcinoma

Bij herval na adjuvante behandeling of bij progressie op een eerste lijns hormonale behandeling kan een andere hormonale behandeling gestart worden in volgende situaties:

- Hormoongevoelige tumor.
- Lang ziekte-vrij interval tussen adjuvante behandeling en herval.
- Aantasting van bot, weke delen, klieren.
- Traag evoluerende ziekte.
- Afwezigheid van uitgebreide ziekte in vitale organen, zoals lever, longen, beenmerg...
- Respons op een vroegere hormonale behandeling.

Producten

- Tamoxifen 20 mg, indien nog geen adjuvante behandeling met tamoxifen gehad of indien lang ziektevrij interval na stoppen van tamoxifen.
- Aromatase-inhibitor: anastrozole, letrozole of exemestane, bij postmenopausale patiënten.
- Fulvestrant.

Aangezien de meeste patiënten reeds tamoxifen hebben gekregen in adjuvante setting, wordt in eerste lijn gemitastaseerd de voorkeur gegeven aan aromatase-inhibitoren. Bovendien zijn deze producten superieur, of minstens gelijkwaardig aan tamoxifen, met een gunstiger toxiciteitsprofiel.

A.9a Chemotherapie en/of doelgerichte therapie voor gemetastaseerd mammaarcinoom

1. Indicaties

- Stadium IV

- de facto hormonaal ongevoelig (dus ER en PgR negatief)
- of hormonaal resistent (na vroegere hormonale behandeling)
- of levensbedreigende, uitgebreide ziektelelocalisaties zoals uitgebreide levermetastasen, hypercalcemie, lymphangitis carcinomatosa...

2. Schema's

Het toegediende schema is afhankelijk van de voorafgaande adjuvante chemotherapie, ziekte-vrij interval, leeftijd, comorbiditeit:

FEC, FAC
AC
Doxorubicine wekelijks
Docetaxel
Capecitabine
Caelyx
Docetaxel- capecitabine
Docetaxel-Herceptine
Paclitaxel-herceptine
Paclitaxel-Gemcitabine
Vinorelbine
Carboplatinum

In gemetastaseerde setting is het uiterst belangrijk regelmatig (vb na 3-4 cycli) een responseevaluatie uit te voeren, en rekening houdend met de tolerantie, zo nodig de behandeling aan te passen!

A.9b Bifosfanaten in de behandeling van botmetastasen

Bij aanwezigheid van botmetastasen zullen steeds bifosfanaten aan de etiologische behandeling worden toegevoegd, voornamelijk met de bedoeling botcomplicaties, zoals pijn, fracturen, hypercalcemie te voorkomen.

§9. DEEL II: PELVIENE GYNAECOLOGISCHE ONCOLOGIE

A. ENDOMETRIUM CARCINOOM

A.1 Epidemiologie

Incidentie in Vlaanderen: 24.7/100.000 vrouwen.

Na borst-, long- en colorectale kanker is het endometrium carcinoma de 4de meest frequente maligniteit bij westerse vrouwen.

Het is voornamelijk een aandoening van postmenopausale vrouwen.

A.2 Pathologie

De eerste tekenen van een endometriumcarcinoom zijn meestal abnormaal vaginaal bloedverlies. Abnormaal bloedverlies moet verder geïnvestigeerd worden.

Vaginaal bloedverlies bij postmenopausale vrouwen is in 5-10% van de gevallen het gevolg van een endometriumcarcinoom.

De diagnose wordt gesteld dmv een bioptname (Pipelle de Cornier, curettage). De TVE (transvaginale echografie) kan een verdikking van het endometrium aantonen. Het kan eveneens gebruikt worden om een schatting te maken van de uitgebreidheid van de tumor (grootte, diepte van myometrium invasie, uitbreiding naar de cervix). Indien de diagnose niet bekomen wordt via een pipelle is een curettage aangewezen (eventueel samen met een hysteroscopie).

Het merendeel van de endometriumcarcinomen (80%) zijn van het endometrioide type, 20% zijn van het non-endometrioide type. (zie tabel voor verdere indeling). Bij het endometrioide type is de differentiatiegraad van de tumor belangrijk: men onderscheidt graad 1 (goed gedifferentieerd), graad 2 (matig gedifferentieerd) en graad 3 (slecht gedifferentieerd). De goed en matig gedifferentieerde tumoren vormen de “low grade” endometrioide endometriumcarcinomen (Type 1), met een goede prognose en geassocieerd aan langdurige oestrogeenblootstelling. Het heeft voornamelijk een lymfogene spreiding. De slecht gedifferentieerde endometrioide endometriumcarcinomen (“High grade”) samen met de non-endometrioide carcinomen vormen samen het Type 2 endometriumcarcinoom. Deze zijn niet oestrogeen geassocieerd en hebben een slechtere prognose, met meer kans op metastasering. De indeling in deze twee subtypes is belangrijk voor de therapeutische benadering.

A.3 Staging

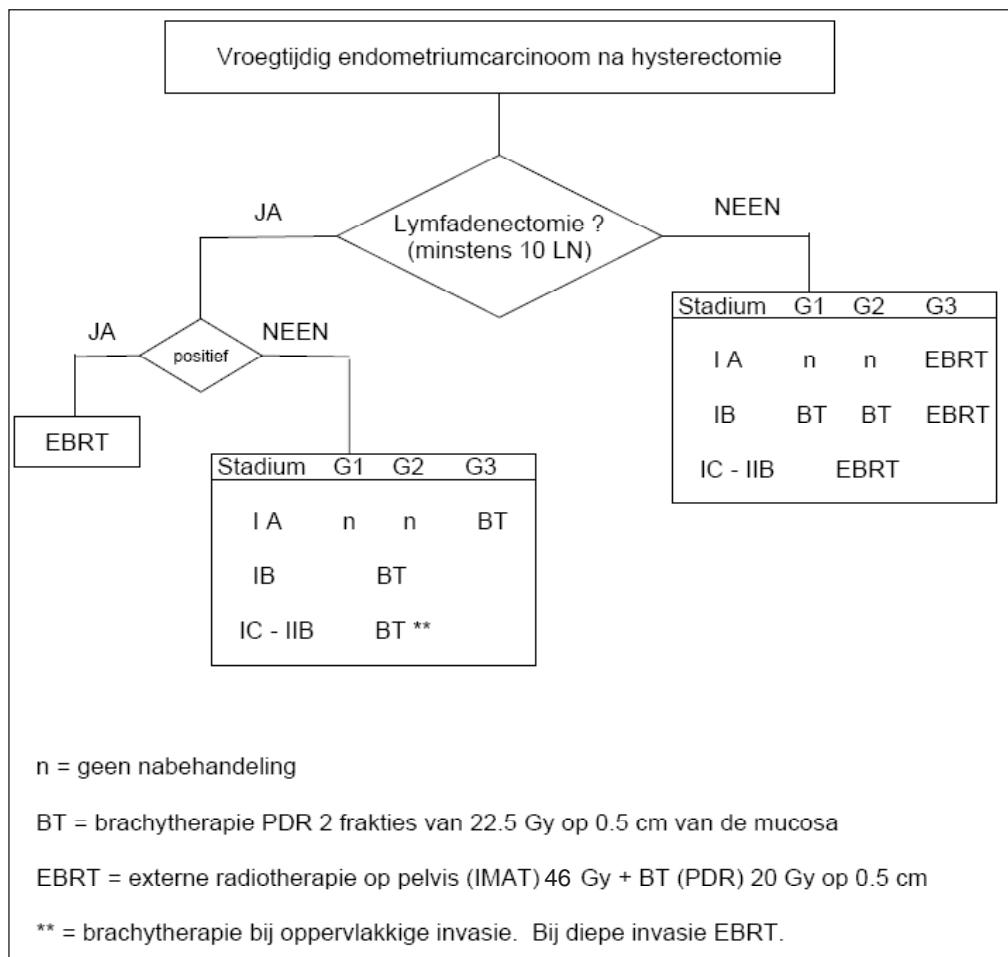
De stadiëring gebeurt via heelkunde en wordt via de FIGO richtlijnen ingedeeld:

- | |
|--|
| Stadium I A graad 1,2,3 : tumor beperkt tot het endometrium |
| Stadium I B graad 1,2,3 : tumorinvasie tot minder dan de helft van het myometrium |
| Stadium I C graad 1,2,3 : tumorinvasie tot meer dan de helft van het myometrium |
| Stadium II A graad 1,2,3 : inname endocervicale klieren |
| Stadium II B graad 1,2,3 : ook inname van het stroma van de cervix |
| Stadium III A graad 1,2,3 : invasie van de serosa en/of adnexa en/of positieve perit. Cytol. |
| Stadium III B graad 1,2,3 : vaginale metastasering |
| Stadium III C graad 1,2,3 : metastasen in de pelvien en/of para-aortische lymfeklieren |
| Stadium IV A graad 1,2,3 : invasie van blaas en/of darmmucosa |
| Stadium IV B graad 1,2,3 : metastasen op afstand |

A.4 Behandeling

A.4a Behandeling type 1 endometriumbcarcinoom

Stadium	Graad	Opm	Behand	Nabehandeling
I A , B	1, 2	< 2cm	TAH + BSO + perit cytologie	geen
		> 2cm		
	3		TAH + BSO + cytol + LNN Bekken (als perop + paraAo)	Als LNN vrij -> geen Als LNN + -> CT ± RT
I C				
II				
III			TAH + BSO + cytol + LNN Bekken (als perop + paraAo)	CT ± RT
IV				CT



Chemotherapie: Adriamycine–Cisplatinum is standaard. Paclitaxel–carboplatinum is eveneens actief en geeft minder toxiciteit, doch wordt niet terugbetaald voor deze indicatie.

A.4b Behandeling van het type 2 endometriumcarcinoom

De heelkundige behandeling van het type 2 endometrium carcinoom dient dezelfde te zijn als bij een ovariumcarcinoom wegens transperitoneale spreiding. Tevens dient een goede lymfeklieruitruiming te gebeuren wegens een snelle lymfogene uitspreiding.

De behandeling bestaat dus uit een TH + BSO + omentectomie + lymfeklieruitruiming + biopsie van peritoneum + verwijderen verdachte lesies. Dus een maximale heelkundige cytoreductie wordt nagestreefd.

B. CERVIX CARCINOOM

B.1 Histopathologische types

- Squameuze tumoren en precursoren.
- Glandulaire tumoren en precursoren.
- Andere epitheliale tumoren.

B.2 Staging

De FIGO stadiëring houdt in principe geen rekening met radiologische of post-operatieve pathologische bevindingen. Het is een klinische stadiëring en is enkel gebaseerd op bevindingen bij klinisch-gynecologisch onderzoek, liefst onder narcose, en bevindingen van bijkomende onderzoeken: colposcopie, endocervicale curettage, cystoscopie, rectoscopie, IVP en RX thorax.

FIGO-STAGING CERVIXCARCINOOMSTADIUM

STADIUM 0: Carcinoma in situ

STADIUM I: Carcinoma beperkt tot de *cervix uteri* (latere uitbreiding tot cavum uteri verandert de stadiëring niet).

IA: invasief carcinoom, gediagnosticeerd enkel d.m.v. microscopisch onderzoek. De diepte van de stromale invasie is max 5mm vanaf de basale membraan en met een maximale diameter van 7mm.

IA1: stromainvasie <3mm, maximale diameter 7mm;

IA2: stromainvasie 3-5mm, maximale diameter 7mm.

IB: macroscopisch zichtbare tumoren thv de cervix of microscopische tumoren die groter zijn dan stadium IA

IB1: het letsel is < 4cm

IB2: het letsel is >4cm

STADIUM II: Letsels die zich *buiten de cervix* uitbreiden doch *niet doorgroeien naar de bekkenwand*.

Het carcinoom groeit door tot in de vagina doch blijft beperkt tot het bovenste 1/3 van de vagina

IIA: geen duidelijke doorgroei naar het parametrium

IIB: doorgroei in het parametrium

STADIUM III: Tumordoorgronding naar de bekkenwand. De tumor neemt eventueel het onderste 1/3 van de vagina in.

Alle gevallen met hydronefrose tenzij door andere gedocumenteerde oorzaak.

IIIA: geen doorgroei tot bekkenwand, doch doorgroei tot onderste 1/3 van de vagina

IIIB: doorgroei tot bekkenwand of hydronefrose of niet functionele nier

STADIUM IV: Carcinoma groeit buiten het kleine bekken of breidt zich uit tot in de blaas of rectummucosa

IVA: doorgroei naar naburige organen

IVB: metastasen op afstand

Alhoewel deze FIGO stadiëring (daterend uit 1958) in essentie op morfologie gebaseerd is, houdt ze geen rekening met de mogelijkheden die beeldvorming heden ten dage biedt voor lokale stadiëring en detectie van metastasen.

Vasthouden aan dit systeem betekent dat er enkel een ruwe patiëntenstratificatie kan gebeuren naar chirurgie versus chemo/radiotherapie.

De voordelen van een moderne radiologische stadiëring zijn duidelijk: accuratere pre-operatieve evaluatie met MRI/PET-CT geeft betere schatting van het tumorvolume, identificatie van “high risk” lymfeklieren (ook buiten de klassieke lymphadenectomieketens), ... Dat leidt onvermijdelijk tot een betere therapeutische patiëntenstratificatie.

O.w.v. deze reden zullen wij de FIGO stadiëring aanpassen aan de hand van de radiologische en pathologische bevindingen via gebruik van *i* (iconografische bevindingen) of *p* (pathologische bevindingen), bv een FIGO stadium IB1*i/p* N+.

B.3 Overzicht behandelingsprincipes van het cervixcarcinoom

			Primaire therapie	Secundaire therapie
In situ			Conisatie	
1	A	1	Conisatie/Hysterectomie	
1	A	2	Conisatie + Lymfadenectomie /Trachelectomie	
1	B	1 (non-bulky) indien	Wertheim +/-Lymfadenectomie	Adjuvante radiochemotherapie
			Tumor > 4 cm (postop)	Adjuvante radiochemotherapie
			Lymfovasculaire invasie	Adjuvante radiochemotherapie
			Ingenomen sneerand	Adjuvante radiochemotherapie
			Positieve para-aortische lymfeklieren	Cave: geen Wertheim indien positieve vriescoupe para-aortisch Adjuvante radiochemotherapie
			Ongunstige histologie	Adjuvante radiochemotherapie
			Diepe stromale invasie	Adjuvante radiotherapie
		2 (bulky)	Tumor > 4 cm (preop)	Neo-adjuvante radiochemotherapie Wertheim indien reseceerbaar
2	A	Non-bulky	Wertheim + Lymfadenectomie	Adjuvante radiochemotherapie
			Tumor > 4 cm	Adjuvante radiochemotherapie
			LVI	Adjuvante radiochemotherapie
			Ingenomen sneerand	Adjuvante radiochemotherapie
			Positieve para-aortische lymfeklieren	Cave: geen Wertheim indien positieve vriescoupe para-aortisch Adjuvante radiochemotherapie
			Ongunstige histologie	Adjuvante radiochemotherapie
			Diepe stromale invasie	Adjuvante radiotherapie
		bulky	Tumor > 4 cm (preop)	Neo-adjuvante radiochemotherapie Wertheim indien reseceerbaar
2	B			Neo-adjuvante radiochemotherapie Wertheim indien reseceerbaar
3	A			Neo-adjuvante radiochemotherapie Wertheim indien reseceerbaar
3	B			Neo-adjuvante radiochemotherapie Wertheim indien reseceerbaar
4				Radiochemotherapie - Palliatief

B.3a Operabel cervix carcinoom: tot stadium IIA

- Chirurgie: tot en met stadium IIA (“non bulky disease”).
- Radiochemotherapie: vanaf stadium IIB of bij IB2 en IIA “bulky disease”.

1. Carcinoma in situ

- Conisatie (tumorvrije resektieranden zijn zeer belangrijk).
- Hysterecomie indien er geen kinderwens is.

2. Cervix carcinoom stadium IA1

- Risico LN metastasen: < 3%

a) Pre-operatieve oppuntstelling

- Colposcopie en cervix biopsie
- RX thorax bij patiënten >40 jaar of bij respiratoire klachten

b) Behandeling

- a) Kinderwens: Conisatie is voldoende als:

- tumorvrije resectieranden (R0).
- geen lymfo-vasculaire invasie.
- neg endocervicale curettage (ECC).

- b) Geen kinderwens of R1 resectie:

- Hysterecomie (geen lymfadenectomie).

3. Cervix carcinoom stadium IA2

- Risico LN metastasen: 5-6%.
- Recidief risico: 3%.

a) Pre-operatieve oppuntstelling

- Colposcopie en cervix biopsie
- RX thorax bij patiënten >40 jaar of bij respiratoire klachten

b) Behandeling

- a) Kinderwens: Conisatie met pelviene lymfadenectomie is voldoende als:

- tumorvrije resectieranden (R0).
- geen lymfo-vasculaire invasie.
- neg ECC.

- b) Geen kinderwens of R1 resectie: Hysterecomie
(geen lymfadenectomie).

4. Cervix carcinoom stadium IB -IIA

Macroscopische zichtbare tumoren thv de cervix of microscopische tumoren die groter zijn stadium IA.

- **Stadium IB1 (letsel $\leq 4\text{cm}$): primair operabel.**
- **Stadium IB2 (letsel $> 4\text{cm}$): primaire radiochemotherapie.**
- **Stadium IIA (letsel $\leq 4\text{cm}$): primair operabel.**
- **Stadium IB2 (letsel $> 4\text{cm}$): primaire radiochemotherapie.**

Stadium IB1 –IIA (non-bulky):

a) Wertheim operatie

Resectie van uterus + bovenste $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ van vagina + beide parametria. Pelviene lymfadenectomie tot 2 cm boven aortabifurcatie, ≥ 12 lymfeklieren nodig!
Para-aortische lymfadenectomie enkel bij pelviene kliermetastasen.

b) Fertiliteitssparende chirurgie bij cervix carcinoom IB

Radicale vaginale trachelectomie met plaatsen van cerclage indien patiënt voldoet aan volgende criteria:

<40 jaar, tumor grootte $\leq 2\text{cm}$ en spinocellulair carcinoom
Lymfadenectomie

Opmerking: Chemotherapie (TIP) is experimenteel.

c) Postoperatieve chemo-radiotherapie indien

Pathologische grootte >4 cm.

Lymfovaskulaire invasie.

Lymfeklier metastasen.

Positieve resectie randen.

Ongustig histologische type

(small cell neuroendocrine carcinoma).

Behandeling: Chemotherapie: Cisplatinum 40 mg/m^2 wekelijks.

Radiotherapie: 45 Gy, 1.8 Gy per fractie d.m.v.
intensiteitsgemoduleerde boogtherapie (IMAT).

d) Postoperatieve radiotherapie (IMAT) indien

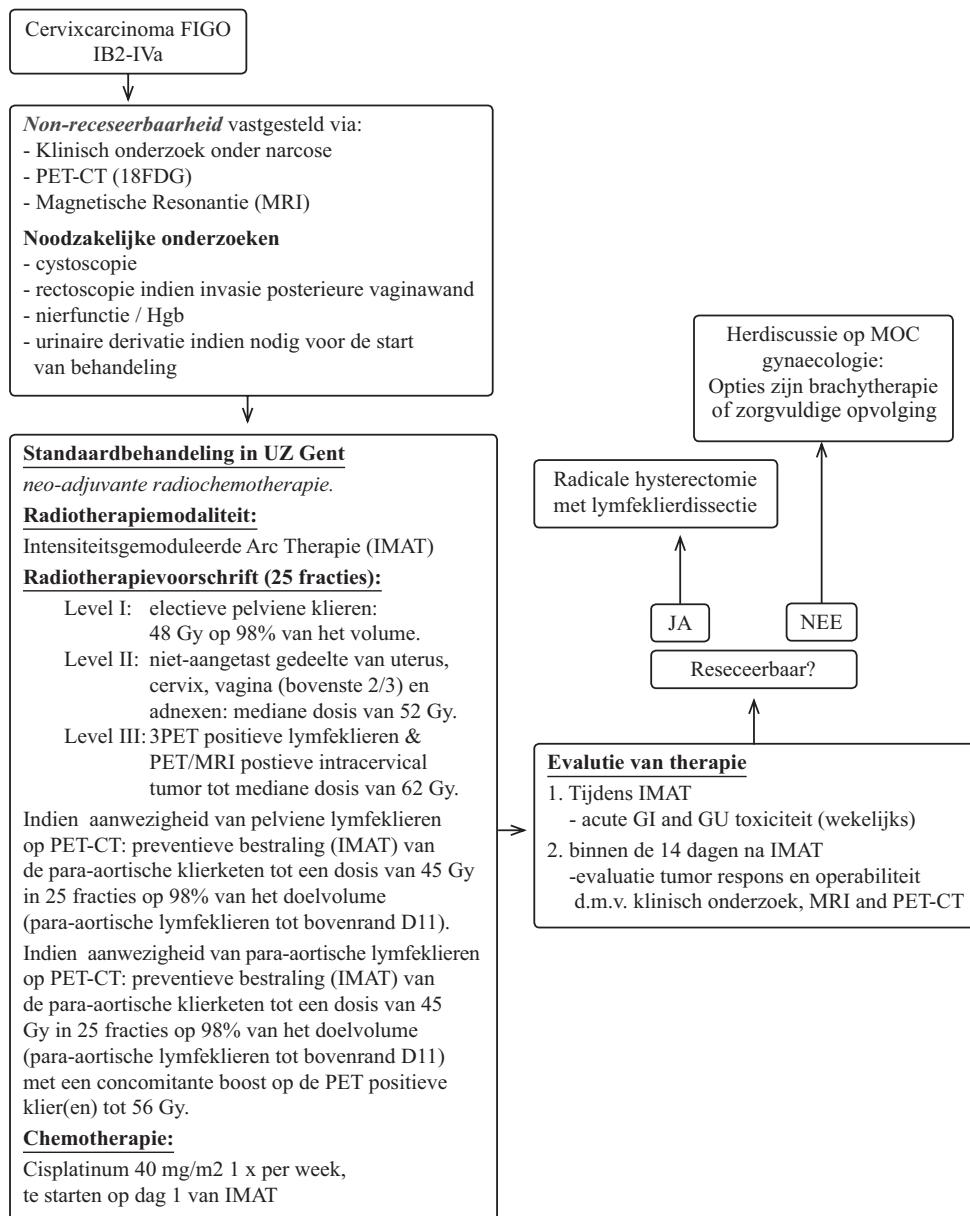
Diepe stromale invasie.

B.3b Primair irreseceerbaar cervix carcinoma

Bulky IB2 >4cm.

IIA >4cm.

>IIA



B.3c Follow-up na chirurgie en/of radiotherapie

- Controle om de 3 maanden gedurende het eerste jaar en om de 6 maanden gedurende het jaar 2 t.e.m. 5, daarna jaarlijks. Deze controles gebeuren bij voorkeur op de gemeenschappelijke consultatie, zoniet wordt best een alternerend schema opgesteld. Bij elke controle moet ook een nauwgezette rapportering van de toxiciteit gebeuren.
- Cytologische controle (ten vroegste 6 maand na RT) met bepaling van de tumor markers: CEA bij spinocellulair carcinoom en CEA en CA125 bij adenocarcinoma van de cervix

Voorgestelde beeldvorming:

- NMR en PET-CT om de 6 maand gedurende de eerste 2 jaar, daarna jaarlijks t/m jaar 5.
- Uiteraard wordt van dit schema afgeweken bij abnormale bevindingen (klinisch onderzoek), klachten of stijgende tumor markers.

C. OVARIUMCARCINOOM

C.1 Epidemiologie

- Denemarken 18.9/100.000 (35 - 64 jaar)(1985 - 1989)
- Noorwegen 15.9/100.000
- België 12.6/100.000

C.2 Classificatie van ovariële tumoren (WHO 1973)

C.2a Epithelial ovarian tumours

- A. Serous tumours.
- B. Mucineus tumours.
- C. Endometroid tumours.
- D. Clear cell (mesonephroid) tumours.
- E. Brenner tumours.
- F. Mixed epithelial tumours.
- G. Undifferentiated carcinoma.

C.2b Non-epithelial tumours

1. Germ cell tumours

- 60% van ovariële tumoren bij kinderen en adolescenten
- Peak incidentie 18 jaar
- 30% zijn maligne, asymptomatische massa, buikpijn:
torsie, intra-abdominale bloeding
- onderverdeling

2. Sex cord-stromal tumours

C.2c Staging (FIGO 1986)

Stadiëring van een ovariumcarcinoom is een **chirurgische en pathologische** stadiëring, d.w.z. is gebaseerd op bevindingen bij chirurgie en pathologisch onderzoek.

STADIUM I: Tumor is gelokaliseerd in één of beide ovaria.

A: in één ovarium.

B: in beide ovaria .

C: IA of IB met: kapselinvasie, externe vegetaties, ruptuur, maligne cellen in het cytologisch onderzocht abdominaal vocht of spoelvocht.

STADIUM II: Spreiding in het kleine bekken.

A: metastasen tot uterus of tubae.

B: metastasen tot andere bekkenorganen.

C: IIA of IIB met: kapselinvasie, externe vegetaties, ruptuur, maligne cellen in het cytologisch onderzocht abdominaal vocht of spoelvocht.

STADIUM III: Spreiding in bovenbuik of retroperitoneale/ inguinale lymfekliermeta's.

A: microscopische spreiding.

B: metastasen < = 2cm diameter.

C: metastasen > 2cm diameter of retroperitoneale kliermeta's.

STADIUM IV: Intrahepatische metastasen.

Pleuravocht met maligne cellen bij cytologisch onderzoek.

Metastasen op afstand.

C.3 Therapie

C.3a Epitheliale tumoren

1. Stage I ovarian cancer

a) Chirurgie

- Stadiëring (volgens Young)
- Totale abdominale hysterectomie met bilaterale adnexitomie en omentectomy. Lymfadenectomie in het klein bekken en para-aorta is nodig bij de hoge risicogroep (Tabel 3).
- Borderline tumoren en grade 1 tumoren komen vaak voor bij jongere patiënten. Bij kinderwens kan conservatieve chirurgie toegepast worden mits correcte stadiëring.

b) Nabehandeling (adjuvant)

- Laag risico groep: geen (enkel igv volledige stadiëring).
- Hoog risico groep: 4 cycli carboplatinum/Taxol.

c) Follow-up

- Klinisch-gynecologisch onderzoek (inclusief echografie)
- CA 125
- CT scan bij abnormale bevindingen of bij twee opeenvolgende stijgingen van CA 125

Cave verhoogde CA125 waarden

2. Geavanceerd ovariumcarcinoom Stadium II - IV

Voorkeur gaat naar primaire debulking die mogelijk moet zijn bij alle patiënten met Stadium II en 60-70% van de patiënten met Stadium III.

De grootte van de residuale tumor is de belangrijkste prognostische factor voor overleving bij patiënten met Stadium III. Maximale tumorreductie (0 - <1 cm) geeft de beste kansen voor overleving, betere levenskwaliteit en minder kans op chemotherapieresistentie.

- Primaire debulkingchirurgie:
betekent een met maximale tumorreductie (0 - <1 cm) via:
 - Hysterectomie + bilaterale adnexitomie (extraperitoneale weg).
 - Omentectomie.
 - Lymfadenectomie/lymfekliersampling.

bij een uitgebreid metastatisch proces in sommige gevallen:

- + resectie bekkenperitoneum (extraperitoneale dissectie).
- + darmresectie: rectosigmaïd en/of terminaal ileum.
- + stripping van het diafragma.
- + appendectomie bij mucineuze tumoren.

Nabehandeling

- 6 cycli met chemotherapie:
 - Carboplatinum in combinatie met Taxol.

Chemotherapie voor recidief ovariumcarcinoom:

Belangrijk om het tijdstip van interval tot herval te bepalen. Indien dit meer is dan 6-12 maand is nog een respons te verwachten van het gebruik van platinum. Bij platinum-refractaire patiënten zal een 2delijns chemo-therapie overwogen worden.

Radiotherapie in studieverband.

(“whole abdominopelvic radiotherapy” (WAPRT) d.m.v. IMAT)

3. Follow-up ovarium carcinoom na behandeling

- klinisch-gynecologisch onderzoek (inclusief echografie).
- CA125.
- CT scan
 - bij abnormale bevindingen of
 - bij twee opeenvolgende stijgingen van CA125.

C.3b Niet Epitheliale Tumoren

1. Germ cell tumoren van het ovarium

- Indien nodig fertilitetsparende chirurgie zelfs bij extra-ovariële spreiding (Stad II-VI).
- Chemo- en radiotherapie gevoelig?
- Adjuvante platinum gebaseerde CT: Behalve immature teratoma's (stad IA, graad1).
- Combinatie Chemotherapie indien residuele tumorale massa, extra abdominale metastasen of tumor recidief.

2. Sex cord tumoren

Chirurgie:

- Chirurgie indien mogelijk rekening houdend met kinderwens.
- Exploratieve laparotomie – HRT – stadiëring.
- Unilaterale adnexitomie met volledige stadiëring.

Radiotherapie.

Chemotherapie.

D. VULVACARCINOMA

D.1 Epidemiologie

- 3-5% van alle vrouwelijke genitale maligniteiten.
- 0,3 % van alle vrouwelijke kanker sterfte.
- Gemiddelde leeftijd: 70j.
- Age specific incidence rates:
 - 0.4 per 100.000 op 30 jaar.
 - 20 per 100.000 bij 70 jaar.

D.2 Symptomen

Jeuk & bloeding & leukoplakie, ulceratie of bloemkoolachtig letsel.

D.3 FIGO staging

Stadium 0	: Carcinoma in situ, intra-epitheliaal carcinoom.
Stadium I	: De tumor blijft beperkt tot de vulva en / of het perineum. De grootste diameter is <= 2 cm, geen palpabele klieren.
Ia	: De grootste diameter van het letsel is <= 2 cm en de stromale invasiediepte is <= 1mm. Er zijn geen lymfekliermetastasen.
Ib	: De grootste diameter van het letsel is <= 2 cm en de stromale invasiediepte is >1mm. Er zijn geen lymfekliermetastasen.
Stadium II	: De tumor blijft beperkt tot de vulva en/ of het perineum. De grootste diameter is > 2cm. Geen palpabele klieren.
Stadium III	: Tumor van gelijk welke grootte met uitbreiding naar de urethra en/of vagina en/of anus en/of met palpabele unilaterale regionale lymfekliermetastasen.
Stadium IVa	: De tumor tast een van de volgende organen aan: Proximale urethra, blaas mucosa, bekkenbeenderen en/of palpabele bilaterale regionale lymfekliermetastasen.
IVb	: Alle metastasen op afstand inclusief pelvische lymfklieren.

D.4 Behandeling

Chirurgie: hangt af van:

- De ligging:
 - tov anus, urethra, clitoris
 - tov middellijn (lymfadenectomie).
- De grootte: eventueel inductie chemotherapie.
- Stadium.

- Daarom kan chirurgie variëren tussen:
 - Beperkte resectie - partiële vulvectomie (sentinel?).
 - Hemivulvectomie met ispilaterale of bilaterale lymfadenectomie.
 - Totale vulvectomie met bilaterale lies en zelfs lymfadenectomie in het kleinbekken evnt rotatie flap.
- Stadium I: Tumor <2cm.
 - infiltratie < 1 mm: Partiële vulvectomie.
Zonder lymfadenectomie (risico LN metastasen < 1%).
 - infiltratie > 1 mm: uitgebreide lokale excisie/unilaterale vulvectomie (clitoriaal sparend indien mogelijk) met ipsi of bilaterale lymfadenectomie.
- Stadium II: principes zijn zoals bij invasie > 1 mm.
- Stadium III:
 - Bij aantasting van rectum of urethra dient men deze organen te verwijderen (exentraie chirurgie).
 - Neoadjuvante behandeling met chemo- of radiotherapie kunnen andere alternatieven zijn om de morbiditeit van de ingreep te verminderen.
 - Daarom dient de behandeling geindividualiseerd worden en besproken op MOC.
- Stadium IV:
individualiseren (eventueel combinatie chemotherapie/radiotherapie)

D.5 Postoperatieve radiotherapie

- 1) positieve LN (>1 of kapseldoorbraak).
- 2) Aanwezigheid van LVSI.
- 3) Positieve snijrand

E. VAGINACARCINOMA

E.1 FIGO staging

Stadium 0 : Carcinoma in situ.

Stadium 1 : Tumor beperkt tot de vaginawand.

Stadium 2 : Tumor neemt het subvaginaal weefsel in doch groeit niet door naar de bekkenwand.

Stadium 3 : Tumor groeit door tot de bekkenzijwand.

Stadium 4 : Tumor met uitbreiding buiten het kleine bekken of doorgroei naar blaas of rectummucosa.
Bulleus oedeem alleen laat niet toe een casus als stadium 4 te stadiëren.

4a : Doorgroei naar naburige organen of directe uitbreiding buiten het kleine bekken.

4b : Metastasen op afstand.

E.2 Behandeling

- Tumor van de bovenste 2/3 van de vagina: behandelingsprincipes zoals cervixcarcinoom.
- Tumor van het onderste 1/3 van de vagina: behandelingsprincipes zoals vulvacarcinoom.

§10. THORACALE ONCOLOGIE

A ALGEMENE BESCHOUWINGEN

A.1 Diagnostiek

A.1a Classificatie

Tenzij anders gespecificeerd, wordt de WHO classificatie voor longtumoren van 1999 gehanteerd [Ref 1] en het hierbij horende handboek [Ref 2].

A.1b Basis voor diagnose

Histologie/cytologie verkregen van primaire tumor, klierweefsel, metastastasen middels biopsie, punctie, operatieve ingreep.

Revisie van materiaal van elders is noodzakelijk:

- Bij patiënten die in studie behandeld worden.
- Bij twijfel over diagnose.
- Bij thymoom, mesotheliom, sarcoom, carcinoïd.
- Ter differentiëring longmetastase en metachroon longcarcinoom.
- Indien resectie van longmetastase(n) overwogen wordt.

A.1c Gebruikte onderzoeken en technieken

Voor de keuze van diagnostisch onderzoek gelden volgende principes:

- Een weefseldiagnose is vereist om tot behandeling over te gaan. Uitzondering hierop is de verdachte solitaire pulmonale nodule [zie G3 - p. 337]. Bij mediastinale tumoren met voor resectabel thymoom kenmerkende lokalisatie en beeldvorming, kan ook tot resectie overgegaan worden zonder preoperatieve diagnose.
- Histologie primeert op cytologie: dit geldt zeker voor een diagnose van carcinoïd, mesotheliom en andere niet- epitheliale thoracale tumoren.
- Diagnostiek uit oppervlakkige, aanprikbare lesies heeft de voorkeur op meer invasieve procedures.
- Diagnostiek uit niet-thoracale voor metastase verdachte haarden gaat voor op intrathoracale diagnostiek omdat naast weefseldiagnose in 1 tijd ook bewijs van uitzaaiing wordt geleverd.

- Bij schijnbaar conflict tussen voorgaande principes, zal zorgvuldig overwogen worden welke de relatieve baat van elke benadering is.

A.1d basis voor diagnose

Het pathologisch onderzoek is een cruciaal onderdeel van het diagnostisch en stadiëringstraject van de patiënt bij wie een thoracale maligniteit wordt vermoed. Het aangeleverde materiaal kan ofwel een celuitstrijkje of suspensie zijn (bronchusspoelvocht, fijne naaldaspiraten bekomen via transbronchiale, transoesofageale en transthoracale naaldaspiraten) voor cytologisch onderzoek ofwel bi-optisch materiaal (bekomen via endoscopisch of chirurgische weg) en tenslotte resectiespecimens voor histologisch onderzoek.

Deze weefselnames zijn essentieel voor de diagnosestelling (tissue is the issue) en in geval van maligniteit voor de pathologische stadiëring.

Tussen clinicus en patholoog bestaan op dienstniveau goede afspraken over hoe het materiaal wordt aangeleverd en verder behandeld. De routine kleuringen (HE en PAS/diastase) zijn de basiskleuringen voor lichtmicroscopie die kunnen aangevuld worden door immunohistochemische onderzoeken, wat bij diagnostiek een nuttig hulpmiddel kan zijn.

Daarnaast zijn prognostische merkers beschikbaar die wettelijk of medisch noodzakelijk zijn voor patienttoewijzing aan bepaalde therapieën.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de meest aangewende immuunhistochemische kleuringen die een hulp betekenen bij de diagnosestelling of -bevestiging.

Kleincellig ca	Plaveiselcelca	Adenoca	Grootcellig ca	Neuro-endocriene tumor	Mesothelioom
DIAGNOSTISCHE MERKER					
TTF1: > 90% pos CD56: 100%	CK34BE12* P63*	TTF1* 80% pos CK7/CK20* PAS/D*	TTF1*** CK7* CD56***	Chromogranin* Synaptophysin* CD56: 100%	Calretinin** WT1** EMA** CK 5.6** CEApol neg AE1-AE3: 100%
'PROGNOSTISCHE' MERKER					
	EGFR	EGFR	EGFR		

* hangt af van de differentiatiegraad.

** bij epitheloid en bifasisch mesothelioma: afhankelijk van de differentiatiegraad.

*** hangt af van de neuro-endocriene differentiatiegraad.

Neoplastische wijziging in de pleura kan primair of secundair zijn. In de bovenstaande tabel wordt een overzicht gegeven van het panel immuunhistochemische antilichamen die differentiatie met metastatische invasie door carcinomen moet toelaten. In de 2^{de} instantie kan ter differentiatie gebruik gemaakt worden van de kleuring voor de ER/PR, Ca 125, PSA/PSAP, CD10, TTF1....

Tenslotte worden minimaal volgende vermeldingen gemaakt in het pathologisch verslag:

- biopten: type tumor, differentiatie en invasiviteit

- resectiespecimen: type resectie en zijdigheid

- type tumor
- differentiatiegraad
- diameter van de tumor
- lymfovaskulaire invasie
- innname van de lymfeklieren
- afstand van de bronchiale sneerand
- invasie van de viscerale pleura (gebruik van orceine)
- aanwezigheid van poststenotische pneumonie
- rapport over bijgevoegde fragmenten:
mediastinale lymfeklieren, parietale pleura, pericard, ribben...
- gesuggereerde pTpNpM op basis van voorgaande

A.2 Staging

In principe wordt de TNM-classificatie toegepast. De TNM-classificatie van het NSCLC en mesotheliom is raadpleegbaar via het intranet en wordt in dit hoofdstuk niet hernomen [3]. De stadiëring van thymomen, kleincellige longkanker en het bronchiaal carcinoid wordt vermeld in de betreffende paragrafen. Vanaf 2009 treden de wijzigingen in het kader van de 7^e editie van de UICC-TNM classificatie in voege.

Enkele algemene principes:

1: voor metastase verdachte beeldvorming wordt zoveel mogelijk door weefselonderzoek bevestigd. Dit geldt zeker:

- voor oppervlakkig gelegen lesies (huid -of thoraxwand metastasen, supraclaviculaire, cervicale of andere oppervlakkige klieren, etc...).
- indien de afwijking bij beeldvorming aspecifiek is (ongewone lokalisatie, asymptomatische afwijking op botscan, bijnierincidentaaloom).
- indien het een unieke plaats voor metastase vormt die patiënt uitsluit voor overigens radicale therapie.
- FDG-avide lesies die met minstens 1 ander onderzoek dienen geïnvestigeerd te worden.

- 2: eerste tumorrecidief na voorgaande radicale behandeling wordt zoveel mogelijk door weefselonderzoek bevestigd vooraleer therapie te starten.
- 3: paraneoplasieën en verhoogde tumormarkers worden niet in aanmerking genomen voor stadiumbepaling.
- 4: Bij twijfel over de juiste T, N of M categorie, wordt de beschikbare evidentië geïnterpreteerd in het voordeel van de patiënt en de lagere categorie verkozen (4^{de} regel van de TNM classificatie).
- 5: Bij herstageren na inductitherapie in een multimodaal protocol, gebruik prefix y; bij recidief tumor na ziektevrij interval gebruik prefix r.
- 6: Disseminatieonderzoek stopt zogauw op 1 plek uitzaaing is vastgesteld.

A.3 Behandeling

Alleen de reguliere behandelingen worden hier vermeld. Patiënten worden zoveel mogelijk besproken op het multidisciplinair oncologisch consult (MOC). Het resultaat van deze besprekking wordt in het medisch dossier genotuleerd en in de correspondente vermeld. Daar waar aangegeven, is dergelijk overleg zelfs noodzakelijk voor het starten van de behandeling. De voorkeur wordt gegeven om de patiënt zoveel mogelijk in klinisch studieverband te behandelen. Men raadplegt hiervoor de werkgroepleden. Speciale situaties: gelet op de frequentie en variabele presentatie van het longcarcinoom kunnen zich speciale situaties voordoen. Voorbeelden hiervan zijn de ‘solitaire’ synchrone of metachrone hersenmetastase, synchrone longtumoren, synchroon longcarcinoom en extrathoracale tumor, radiatie geïnduceerd longcarcinoom, metachroon longcarcinoom, longcarcinoom en kritisch hartlijden etc... Dergelijke presentaties dienen gelet op hun complexiteit steeds op het MOC besproken te worden met vermelding van de relevante (oncologische) voorgeschiedenis.

A.4 Laboratoriumbepalingen bij thoracale tumoren

Bij presentatie en/of voor starten enige therapie: ten minste

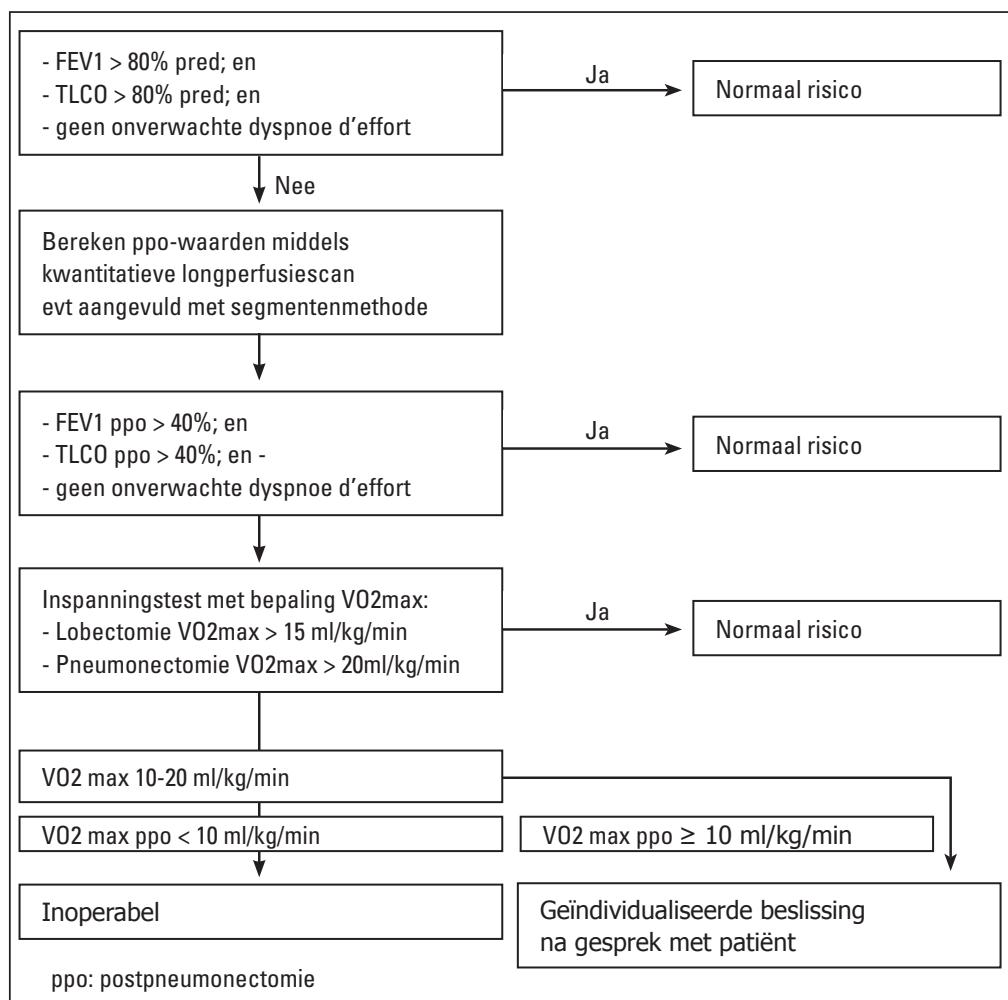
- Bloed: ‘grote compleet’ bestaande uit:
 - o PBO (Hb, Ht, RBC, WBC, TRC) en WBC-differentiatie.
 - o totaal eiwitgehalte, albumine, natrium, kalium, calcium.
 - o LDH, alkalische fosfatase, SGOT, SGPT, totale bilirubine, γ-GT, glucose.
 - o creatinine.
 - o urinezuur.
 - o CRP.
 - Op indicatie/in overleg
 - o Tumormarkers
- Voor en tijdens chemotherapie: ‘grote compleet’ + magnesium bij cisplatine therapie.

A.5 Functionele evaluatie van de patiënt met een intrathoracale tumor

Het peri-operatief risico hangt af van grootte van parenchymresectie, leeftijd, performantie en comorbiditeit. Figuur 1 is als leidraad bedoeld bij de preoperatieve functionele uitwerking van een patiënt. Een beslissing over medische (in-) operabiliteit wordt steeds genomen in multidisciplinair overleg. Bij elke inschatting van longfunctionele operabiliteit moet vermeld worden welke de maximale parenchymresectie is die patiënt functioneel aan kan. De schatting van de postoperatieve ESW kan geschieden aan de hand van de longsegmentmethode:

$$\text{geschatte postop ESW} = \text{preop ESW} \times \text{aantal overblijvende segmenten}$$

18



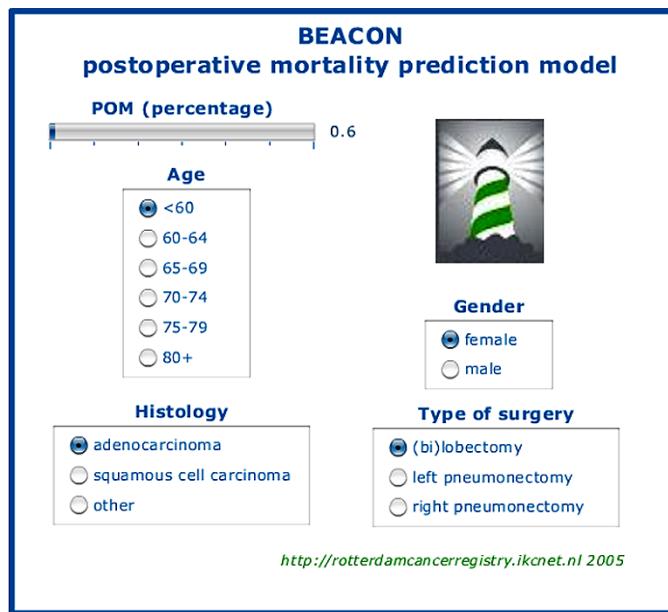
Figuur 1: Flowdiagram risico longresectie middels longfunctieonderzoek.

A.5a Minimaal vereist onderzoek om de functionele operabiliteit te bepalen

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek.
2. Longfunctie (ESW, VC, TLC, DLCO). Schatting van postoperatieve longfunctie (segmentenmethode of perfusiescan).
3. ECG; inschatting cardiale risico
4. Laboratorium conform ziekenhuisrichtlijn voor preoperatief onderzoek.

A.5b Peri-operatieve mortaliteit in functie van leeftijd en grootte van resectie

Figuur 2 laat toe het operatief risico in te schatten aan de hand van leeftijd, geslacht, histologisch type en aard van resectie [4].



Figuur 2: calculator operatief risico. [4]

A.5c Inschatting cardiale risico bij thoracale chirurgie

1. Majeure risicofactoren zijn: myocardinfarct minder dan 4-6 weken geleden, onstabiele of ernstige angina pectoris, belangrijke ischemie bij een niet-invasieve test, decompensatio cordis, significante ritmestoornissen, ernstig kleplijden.
2. Intermediaire risicofactoren zijn: milde angina pectoris, voorgeschiedenis met myocardinfarct of decompensatio cordis, pathologische Q's, diabetes mellitus.
3. Mineure risicofactoren zijn: hoge leeftijd, ECG-afwijkingen (LBTB, LVH, ST-T afwijkingen), ritme anders dan sinusritme (bijv. atriumfibrilleren), CVA in de voorgeschiedenis, onbehandelde hypertensie.

Bij de aanwezigheid van majeure cardiovasculaire risicofactoren dient longchirurgie uitgesteld te worden tot het probleem behandeld en/of opgelost is. Bij de aanwezigheid van intermediaire/mineure risicofactoren en een goede longfunctie is het operatierisico bij longchirurgie in het algemeen niet verhoogd. Bij voorgenomen longchirurgie en een nieuwe of bekende hartziekte zal de cardioloog in consult gevraagd worden en op geleide hiervan zullen aanvullende onderzoeken verricht worden.

A.5d Functionele evaluatie bij radicale radiotherapie van intrathoracale tumoren

De belangrijkste complicatie bij bestraling van de thorax is het optreden van acute en late radiatielynmonitis/-fibrose. Factoren die hiervoor voorspellend zijn zijn de totale bestralingsdosis, het bestraalde longvolume en in mindere mate leeftijd en pulmonale comorbiditeit (emfyseem, interstitieel longlijden). Volgende longfunctiewaarden worden veilig geacht voor radicale radiotherapie: ESW \geq 40% en DLCO \geq 40% voorspelde waarde. Bij de bestralingsplanning en simulatie kan het risico op radiatielynmonitis vrij nauwkeurig geschat worden aan de hand van de V20 (volume van de long dat \geq 20 Gray ontvangt). Beslissingen over radicale radiotherapie worden dan ook multidisciplinair besproken. Bij patiënten die na chemotherapie geopereerd of bestraald worden geschiedt een longfunctie (met DLCO) tussen beide behandelingen.

A.5e Functionele evaluatie bij chemotherapie

Patiënten die in aanmerking komen voor chemotherapie dienen minimaal te beschikken over een adequate renale, hepatische, cardiale en hematologische functie. Grenswaarden hiervoor zijn mede afhankelijk van het type chemotherapie wat wordt voorzien. Bij patiënten met WHO performantie 2 of meer wordt chemotherapie alleen op gemotiveerde indicatie toegediend.

Voor de specifieke toxiciteit van chemotherapie, hun preventie en behandeling wordt verwezen naar tekstboeken, bijsluiters, studieprotocols, ziekenhuisrichtlijnen en het ziekenhuis formularium. Vergeet ook niet het nazicht/sanatie van het gebit voor foci van infectie. Voor en tijdens cisplatine bevattende chemotherapie worden volgende specifieke maatregelen in acht genomen:

- Bij klachten van gehoorsverlies: tono-audiogram.
- Bepaling van serum magnesium.
- Evaluatie van linker ventrikelfunctie (klinisch en/of echocardiografisch).
- Aggressieve hydratatie en anti-emetica.
- Stoppen potentieel nefrotoxische co-medicatie (NSAID). Dit geldt ook voor een behandeling met pemetrexed.
- Supportieve behandeling met groeifactoren en ESA's.

A.6 Follow-up

A.6a Longcarcinoom

Er is slechts beperkte evidente dat regelmatige follow-up, niet geleid op symptomen, resulteert in een betere overleving of een betere levenskwaliteit voor de patiënt. Deze evidente beperkt zich tot de vroegdetectie van een tweede primaire longtumor bij een patiënt die een radicale behandeling onderging voor een eerste longcarcinoom en over voldoende functionele reserve beschikt voor herbehandeling. Daarnaast kan een follow up voor de comorbiditeit aangewezen zijn. Blijvende rookstop is de belangrijkste eigen bijdrage die patiënt kan leveren aan de follow-up. Dit zal actief nagevraagd en zonodig behandeld worden. Bij recidief tumor zal meestal gepoogd worden om opnieuw weefseldiagnose te bekomen. Een speciale vermelding is hier het frequent voorkomen van een 2de primair NSCLC vanaf 2 jaar na radicale behandeling voor een SCLC-LS.

Patiënten met radicaal behandeld longcarcinoom en voldoende functionele reserve worden als volgt opgevolgd.

Tijdstip na operatie /radicale radiotherapie	Minimale onderzoeken*
6 weken	Anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax
3-4 maanden	Anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax, longfunctie
3-maandelijks tot 2jaar	Anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax **
6-maandelijks tussen jaar 2-5 na ingreep	Anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax
Na 5 jaar	Stop oncologische follow-up; patient met (pulmonale) comorbiditeit wordt verder opgevolgd conform de gebruiken/richtlijnen terzake

*bij klachten zal gericht bijkomend beeldvormend en aanvullend onderzoek geschieden.

** op 6 à 9 maanden: éénmalig nieuwe baseline CT thorax.

Bij alle andere patiënten beoogt de follow-up het opsporen van late complicaties van de behandeling en de gerichte interventie bij klachten. De frequentie van follow-up is variabel en hangt samen met de verwachte progressie van de ziekte, de verwachtingen van patiënt en familie, de eventuele nog beschikbare palliatieve behandelingen en de inzetbaarheid van de huisarts. Over het algemeen wordt een interval van 6 weken tot 2 maanden aangehouden. Naast anamnese, lichamelijk onderzoek en technisch onderzoek op geleide van voor-gaande, kan het aangewezen zijn om specifieke “targetlesies” in beeld te brengen (bvb X-thorax) of labcontroles te verrichten (bvb bij anemie, hypercalcemië) om te anticiperen op mogelijke complicaties. Het routinegewijs bepalen van bloedparameters en tumormerkers heeft geen bewezen meerwaarde.

Bij patiëntgebonden onderzoek kan afgeweken worden van deze richtlijn.

A.6b Andere tumorsoorten

Zo mogelijk nog minder evidentie is beschikbaar over de follow-up van patiënten met behandeld thymoom, bronchiaal carcinoïd, mesothelioom en geresecteerde longmetastase. Volstaan kan vermoedelijk om de hierboven aangehaalde richtlijn voor longcarcinoom te extrapoleren. Gelet op de trage progressie en de goede prognose en behandel mogelijkheden is het aangewezen om patiënten met een niet radicaal verwijderd thymoom (\geq stadium II met kapseldoorbraak) langer in follow-up te nemen, bijvoorbeeld na 5 jaar jaarlijks tot 10 jaar na primaire behandeling. Gelet op de goede prognose en lage recidiefkans van het thymoom en carcinoïd, kan het aangewezen zijn om de follow-up bij de respectievelijk radicaal verwijderde en typische variant na 2 asymptomatische jaren te staken.

A.7 Symptomatische zorg en palliatie

Meer dan driekwart van de patiënten met een thoracale tumor zal vroeg of laat niet meer in aanmerking komen voor curatieve therapie. Daarnaast ver-eisen ook de paraneoplastische verschijnselen vaak gerichte palliatie. Goede kennis van de symptomen van (progressief) longcarcinoom en hun pal-liatie is dan ook ver-eist voor de artsen betrokken bij de behandeling van deze patiënten. De meest frequente te palliëren klachten bij voortschrijdende ziekte zijn cachexie, hoest, dyspnoe en pijn. Voor elk van deze is een aangepaste be-handeling beschikbaar. De arts zal van geval tot geval beslissen of hij/zij hierbij enkel toevlucht neemt tot een medicamenteuze benadering, dan wel de tijd nog rijp acht voor een meer invasieve aanpak. Voorbeelden van invasieve technieken met hoog palliatief gehalte zijn opgenomen in de tabel A.7a.

Verdere details staan beschreven in de specifieke protocollen. De arts zal ook in staat zijn om de medicamenteuze en actieve ondersteunende behandeling in te stellen (pijnbestrijding, bisfosfonaten, sedatie, zuurstof, etc....). Voor moeilijke aspecten van palliatie en pijnstilling zal beroep gedaan worden op de Eenheden voor Palliatieve Zorg en Pijnbestrijding in het ziekenhuis. Bij (vermoede) psychologische problemen dient vlot gebruikt gemaakt te worden van de diensten van de oncologische psycholoog voor ondersteuning en begeleiding.

A.7a Invasieve technieken met palliatief oogmerk

- pleurodese of pleurocutane drainage voor symptomatische pleura-effusie: zie protocol terzake van afdeling longziekten
- interventionele bronchoscopie (Argoncoagulatie, tracheobronchiale stenting) voor symptomatische centrale luchtwegobstructie
- brachytherapie voor hemoptoë of recidiverende obstructieve pneumonie
- epidurale, intrathecale catheters voor pijnstilling
- chordotomie en andere neurolytische technieken voor pijnstilling
- voedingsgastrostomie (PEG –sonde) bij slokdarmstenose
- orthopedische ingrepen voor (dreigende) osteolytische fracturen (humerus, femur, wervel)

A.7b Palliatieve radiotherapie

Palliatieve radiotherapie beoogt verbetering van de kwaliteit van leven door vermindering of voorkoming van klachten/symptomen. Patiënten met metastatische ziekte in slechte algemene conditie of met >10 % gewichtsverlies komen hiervoor in aanmerking, ongeacht het stadium of histologisch type. Klachten die door radiotherapie goed gepallieerd worden zijn hemoptoë, hoest, dyspnoe, pijn door lokale tumordoorgroei of botmetastasen, slikklachten, vena cava superiorsyndroom, recidiverende luchtweginfecties door bronchusafsluiting en symptomatische hersenmetastasen. Meestal volstaat hypofractionatie om het beoogde effect te bereiken. De tabel A.7c geeft de thans gehanteerde schema's weer zoals gebruikelijk in deze indicaties in het UZ Gent. Patiënten met een unieke en solitaire hersenmetastase worden multidisciplinair besproken i.v.m. stereotactische radiotherapie.

A.7c Frequent gebruikte palliatieve radiotherapie schema's

Indicatie	Schema	Opmerking
Multipele hersenmetastasen*	12 x 2,5 Gy WBRT	Indien in de rest van het lichaam geen ziekteprogressie
1-3 hersenmetastasen na resectie*	12 x 2,5 Gy WBRT	
1-3 hersenmetastasen zonder resectie*	12 x 2,5 Gy WBRT + boost	
Ongecompliceerde botmeta	1 x 8 Gy	
Gecompliceerde botmeta (myelumcompressie, nageling, welke delen component,...)	12 x 2,5 Gy of 5 x 4 Gy (slechte PS)	
Hemoptoe	1 x 7 Gy	
Retro-obstructieve pneumonitis, dyspnoe, VCSS, hoest	4 x 5 Gy	

* Conform protocol dienst Radiotherapie UZ Gent.

B. NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

B.1 Stagingsclassificatie en -algoritme

De gebruikte TNM-classificatie is terug te vinden op het intranet [3, 5]. De mediastinale lymfekliermapping volgens Mountain-Dresler is weergegeven in figuur 3 [3, 6]. De wijzigingen in de nieuwe TNM classificatie (UICC 7^{de} editie) staan vermeld in figuur 4 en worden van kracht vanaf mei 2009 [7-11]. Het groeperen van lymfeklieren in zones is nog niet gevalideerd en wordt daarom (nog) niet in de reguliere praktijk gebruikt.

Figuur 5 is een leidraad bij de diagnostiek en stadiëring van een patiënt met vermoeden van longkanker [12]. Alvorens tot een specifiek stadium (UICC 6) te besluiten, dienen minimaal de volgende onderzoeken verricht zijn.

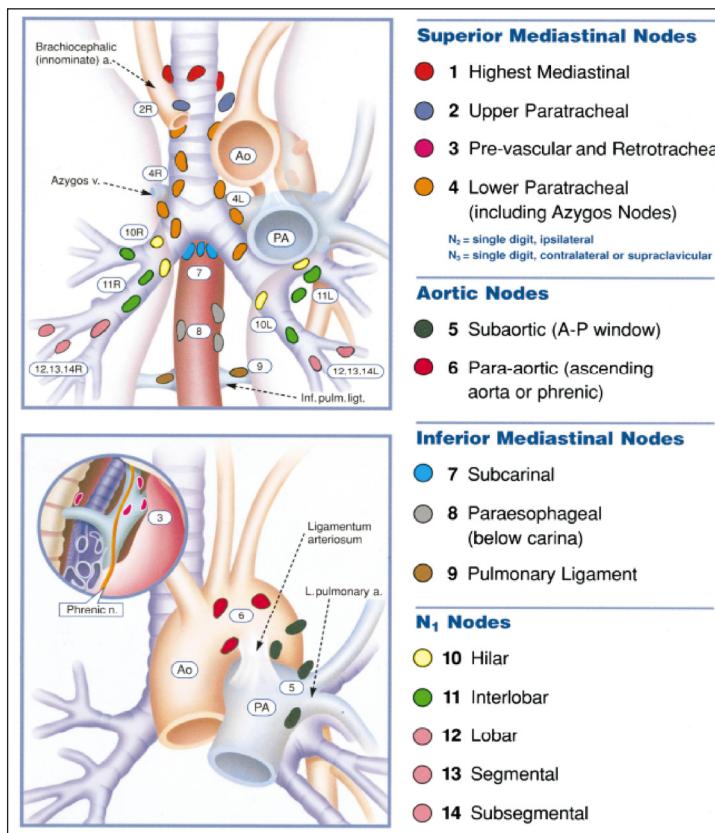
Minimale onderzoeken vooraleer tot een specifiek klinisch stadium (UICC) te mogen besluiten					
Onderzoek/stadium	I	II	IIIA	IIIB	IV
Anamnese	+	+	+	+	+
Lichamelijk onderzoek	+	+	+	+	+
Laboratorium (zie A.4)	+	+	+	+	+
RX thorax	+	+	+	+	+
Spiraal CT-scan thorax-bovenbuik	+	+	+	+ ¹	i
Bronchoscopie	i	+	+	i	i
Geïntegreerde FDG-PET/CT	+	+	+ ²	+ ²	-
MRI schedel	i	i	+ ²	+ ²	i
Botscintografie	i	i	i	i	i
Mediastinale staging (zie onder B.2)	i	+	+ ²	+ ²	-

¹: exclusie maligne pleuritis en pericarditis ;
²: indien kandidaat voor radicale therapie en geen maligne pleuritis.
(MRI niet noodzakelijk voor starten behandeling); i: op indicatie

Volgende specificaties gelden bij de verrichte stadiëringsonderzoeken:

1. RX-thorax, op indicatie in- en expiratieopnames (diafragmaparalyse).
2. Spiraal CT-scan met intraveneus contrast.
3. Bronchoscopie met biopsie van zichtbare lesie; zoniet spoeling of transbronchiaal biopt in aangedane segment of transbronchiale naaldpunctie. In het verslag van de bronchoscopie dient zo mogelijk uitspraak gedaan te worden over het endoscopisch T stadium.

4. Indien pleuravocht: pleurapunctie, niet te herhalen indien transsudaat; pleurabiopsie (bij voorkeur thoracoscopisch) indien onverklaard exsudaat na twee puncties en therapeutische implicatie.
5. Botscintigrafie bij pijn, hypercalcemië, onverklaarde anemie.
6. CT-schedel met intraveneus contrast bij neurologische klachten of symptomen; om bij een neurologisch asymptomatische patiënt occulte hersenuitzaaiing uit te sluiten, gaat de voorkeur naar een MRI met iv gadolinium contrast, enkel in stadium III bij patiënten bij wie multimodale behandeling wordt overwogen.
7. Mediastinale stadiëring: zie onder B.2.



Figuur 3: mediastinale lymfekliermap [6].

Sixth Edition	Proposed	T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)		T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 ($>2\text{-}3$ cm)		T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤ 5 cm)		T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 ($>5\text{-}7$ cm)		T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)		T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion			IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)			IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)		T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (Ipsilateral lung)			IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)		M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)			IV	IV	IV	IV
M1 (distant)		M1b	IV	IV	IV	IV

Cells in bold indicate a change from the sixth edition for a particular TNM category.

Figuur 4: Descriptors, Proposed T and M Categories, and Proposed Stage Groupings [11].

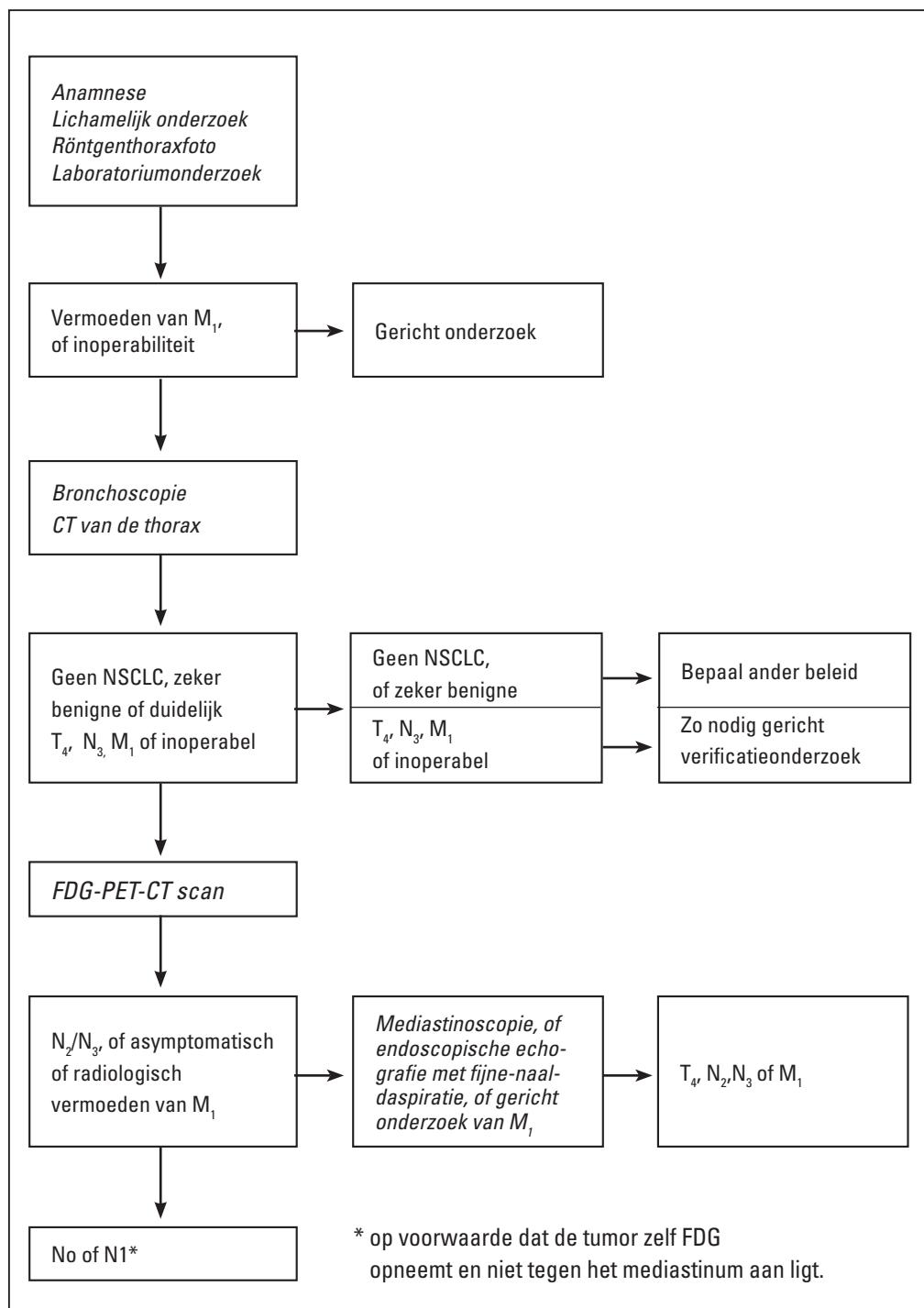


Fig 5: algoritme voor diagnostiek en staging bij vermoeden op longkanker [12]

B.2 Mediastinale staging

Doel van mediastinale stadiëring is een uitspraak te doen over de aan- of afwezigheid van tumorale cellen in de mediastinale klieren (MLN) en over de aan- of afwezigheid van directe mediastinale tumorinvasie.

- Mediastinale stadiëring gebeurt

- niet-invasief: CT en FDG-PET/CT scan. Het is van belang te weten dat beeldvorming alleen in principe niet adequaat is voor mediastinale stadiëring (12, 13).
- invasief met weefsel prelevatie (kliermateriaal) voor microscopisch onderzoek. Beschikbare technieken zijn mediastinoscopie (cervicaal, anterieur), video-geassisteerde thoracoscopische chirurgie (VATS), exploratieve thoracotomie, transbronchiale naaldaspiratie (TBNA), endoscopische transoesophageale ultrasonografie met fijne naald aspiratie (EUS-FNA) en endobronchiale ultrasonografie met transbronchiale naaldaspiratie (EBUS-TBNA).

- Indicaties voor mediastinale stadiëring bij longkanker

- o bij diagnose of presentatie van longkanker (of in het kader van een vermoeden van longkanker in afwezigheid van weefsel diagnose van de primaire longlesie, doch bij wie de clinicus hoopt klierinvasie aan te tonen en zo meteen ook een weefseldiagnose te bekomen):

- minstens één vergrote MLN
(korte as ≥ 10 mm, CT scan – mediastinaal venster).
- minstens één MLN die FDG-aviditeit vertoont.
- elke MLN is verdacht, ongeacht zijn grootte, in geval de primaire tumor geen FDG opname vertoont.
- elke MLN is verdacht, ongeacht zijn grootte of FDG-aviditeit, in geval de primaire tumor tegen het mediastinum aanligt.
- elke MLN is verdacht, ongeacht zijn grootte of FDG-aviditeit, in geval er op de PET/CT scan aviede of vergrote positieve hilaire klieren zijn.
- bij centraal aanliggende tumoren is invasief onderzoek ook noodzakelijk teneinde een uitspraak te doen over het T-stadium (T4 of niet), tenzij de beeldvormende stadiëringsonderzoeken hierover geen twijfel laten bestaan.
- bij twijfel of marginale indicatie wordt de casus multidisciplinair besproken in de MOC Thoracale Oncologie.

- o durante operatione
 - Er wordt gestreefd om een systematische lymfeklier prelevatie te doen in functie van de lokalisatie van de longtumor – zie B.2a.
- o bij her-stadiëring
 - Er wordt geen reguliere invasieve her-stadiëring van het mediastinum uitgevoerd.
- Keuze van de techniek voor mediastinale onderzoek
 - Chirurgische mediastinale klierstadiëring (vooral met cervicale mediastinoscopie) is de gouden standaard waarbij systematisch de klierstations 2R/L, 4R/L en 7 worden opgezocht en gebiopteerd. Wanneer de beeldvorming aangeeft dat andere stations mogelijks aangetast zijn, dan kunnen technieken zoals anterieure mediastinoscopie, VATS of zelfs proef-thoracotomie voorgesteld worden. Endoscopische technieken laten op dit ogenblik in de reguliere praktijk (dus buiten studieverband) evenwel geen systematisch nazicht toe van alle mediastinale klierstations. Ze zijn dus niet geschikt voor de routine klinische stadiëring van het mediastinum, zonder chirurgische controle in geval van negatieve bevindingen.
 - Tot slot is het van belang te wijzen op de beperkingen van zowel de chirurgische stadiëringsonderzoeken (in casu mediastinoscopie) als de echo-endoscopische onderzoeken op vlak van T-staging: geen van deze is betrouwbaar om een uitspraak te doen over de aan- of afwezigheid van directe mediastinale tumor invasie. Enkel de (proef-)thoracotomie is hiervoor geschikt.

B.2a Minimale intraoperatieve staging [14]

1. Resectie van primaire tumor en alle pathologisch uitzindende of aanvoelende klieren met vriescoupe-onderzoek bij wijziging van geplande resectie-uitgebreidheid; uitspraak over macroscopische radicaliteit van resectie
2. Systematische sampling van de MLN aangepast volgens de CBO-richtlijn [12]
 - resectie rechts: 1. RBK : 2R, 4R en 7
2. RMK: 7, 8, 9 en 4R
3. ROK : 7, 8, 9 en 4R
 - resectie links: 1. LBK : 4, 6 en 7 (2L indien bereikbaar)
2. LOK : 7, 8, 9 en 4L
3. Vriescoupe-onderzoek van sneevlak
 - Bij centrale tumoren: bronchussneevlak.
 - Bij vermoede T3 ingroei: andere sneevlakken.

B.2b chirurgische en pathologische verslaglegging bij een longresectie

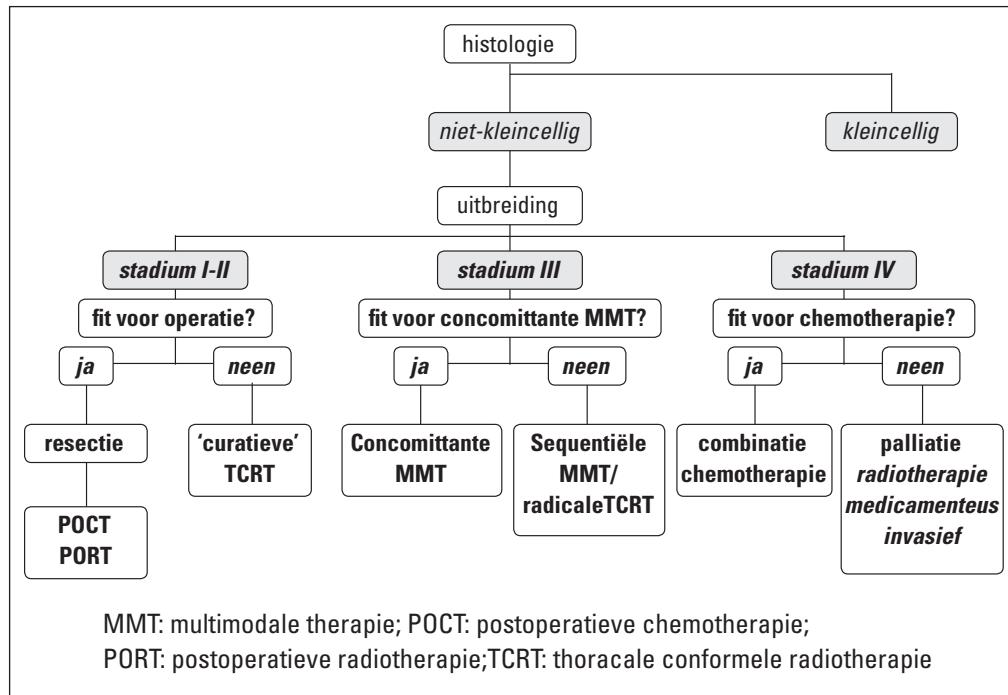
Het operatieverslag en het pathologieverslag na resectie van een longcarcinoom bevatten minimaal de gegevens zoals aangegeven in figuur 6 en sub A1d [15].

<u>Surgical report</u>			
Last Name	First Name	Date of birth	Sexe
Surgeon			
Date of surgery			
Clinical data Previous history: cTNM: T N M Histology (if known): Preoperative treatment: radiotherapy chemotherapy other:, Professional exposure:			
Specimen type <u>Main tumor:</u> ➤ Surgical approach: - openthoracotomy - sternotomy - VATS ➤ Lateralisation: left right ➤ Sleeve resection: yes no ➤ Pneumonectomy: yes no ➤ Lobectomy: upper middle lower ➤ Segmentectomy (I-> X): ➤ Wedge excision: upper middle lower ➤ Complementary resections: parietal pleura pericardium left atrium chest wall vertebra diaphragm other (precise): ➤ Distance from main carina: <20 mm >20 mm <u>Other tumors:</u> (precise location) <u>Lymph node stations</u> (see appendix 1): <u>Frozen sections:</u> yes no - Bronchial section yes no - Lymph nodes + station: - Other: precise <u>Macroscopical resection:</u> R0 R1 R2 If R1, clip for radiotherapy: yes no <u>Complications:</u>			
<u>Conclusion</u> Surg TNM: T N M			

Figuur 6: chirurgisch verslag longkanker resectiespecimen [15].

B.3 BEHANDELING

Figuur 8 is een leidraad voor de keuze van behandeling in functie van tumor uitbreiding en performantie van de patiënt.



Figuur 8: behandelalgoritme niet-kleincellig longcarcinoom.

B.3a Primair resectabele en operabele tumoren

Longtumoren worden preferentieel benaderd via thoracotomie. De oncologisch verantwoorde anatomische resectie van voorkeur is de lobectomie, eventueel via parenchymsparende procedures (sleeve). Sublobaire resecties zijn niet routinegewijs geïndiceerd als oncologische resectie van longcarcinoom.

Preoperatieve chemo(radio-)therapie wordt alleen in studieverband toegepast en bij sulcus superior tumoren.

De volgende klinische situaties doen zich voor:

Klinische uitbreiding: Ingreep van voorkeur

T₁₋₂N₀₋₁M₀ (Bi)lobectomie, sleeve-lobectomie of pneumonectomie (indien lobectomie niet mogelijk is); segmentresecties worden niet geadviseerd tenzij bij borderline operabele patiënten.

Klinische uitbreiding: Ingreep van voorkeur

T_3 thoraxwand, pericard, diafragma, mediastinale pleura	Resectie van primaire tumor en bloc met aangetaste structuren en zo mogelijk 2 cm marge. Aanbeveling om radio-opake clips te plaatsen t.h.v. ingroei i.v.m. post-operatieve radiotherapie.
T_3 hoofdbronchus	Indien geen mediastinale lymfeklieraantasting, resectie al dan niet met "sleeve"-of carinaresectie.
T_3 sulcus superior	In principe inductie chemoradiotherapie waarna resectie + eventuele consolidatieradiotherapie indien geen R0. Multidisciplinair te bespreken voor start behandeling.
$T_4 N_0$ hoofdcarina, wervellichaam	Geselecteerde patiënten met deze uitbreiding komen in aanmerking voor primaire chirurgie. Multidisciplinair te bespreken voor start behandeling.

B.3b Postoperatieve chemotherapy

Patiëntselectie: - R0 resectie.

- pathologisch stadium IB (> 5 cm), II en III (postoperatief N2).
- WHO 0-1 en functioneel fit voor chemotherapie.
- < 75 jaar (ouder op indicatie).

Schema: - cisplatin 80 mg/m² dag 1 + vinorelbine 30 mg/m² dag 1 en dag 8.

- om de drie weken.
- 4 cycli.
- starten binnen de 6 à 7 weken postoperatief.

B.3c Postoperatieve radiotherapie

Patiënt met onvolledige (R1) resectie komen in aanmerking voor postoperatieve radiotherapie met volgende kenmerken: 56 Gy in 28 fracties van elk 2 Gy. Multidisciplinair overleg is nodig. PORT zal gestart te worden binnen de 6 weken na de operatiedag.

B.3d Niet resectabele/operabele tumoren**1. Radicale radiotherapie**

Patiënten met vroegtijdig NSCLC (stadium I en II) die medisch inoperabel zijn komen in aanmerking voor in opzet radicale radiotherapie. Bij voorkeur wordt één poging ondernomen om weefseldiagnose te bekomen. Zo dit niet mogelijk is moet de tumor FGD-avide zijn en bewijs van radiologische groei vertonen. Alle patiënten dienen besproken te worden op de MOC.

Geselecteerde patiënten komen in aanmerking voor gehypofractioneerde bestraling in fracties van 3 x 20 Gy over twee weken of 8 x 7.5 Gy over drie weken, volgens de ligging van de tumor, zonder inductie of consolidatie chemotherapie. Het betreft patiënten:

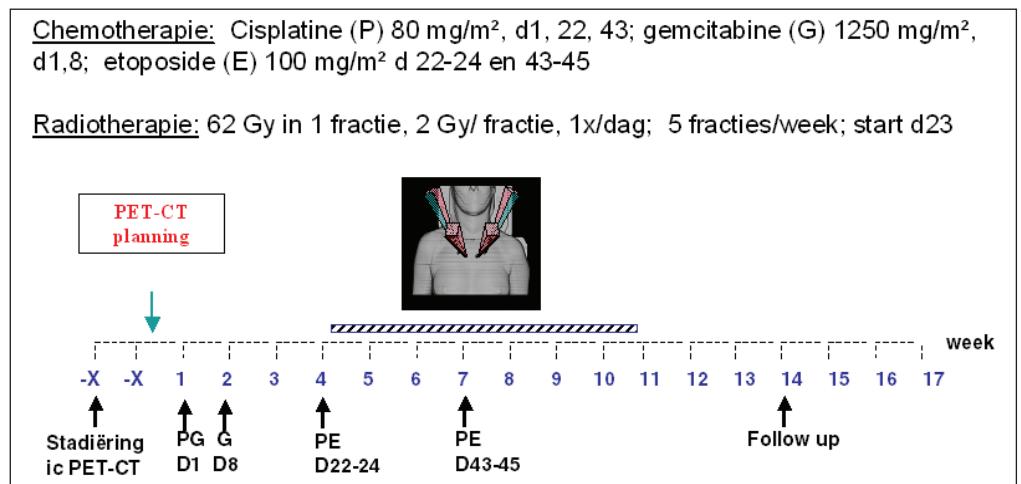
1. die medisch inoperabel zijn of operatie weigeren
2. met T1-2-3 (thoraxwandwand invasie) N0M0 tumoren met diameter $\leq 5\text{cm}$
3. en verder adequaat gestadiëerd met PET-CT en bij twijfel mediastinale exploratie
4. met performantie WHO 0-2
5. zonder voorgaande thoracale bestraling

Indien geen weefseldiagnose vorhanden is, komt patiënt in aanmerking wanneer er:

1. een majeure medische contra-indicatie is voor invasieve diagnostiek EN
2. de lesie radiologisch suspect is dwz nieuw EN groeiend En FDG-avide.

2. Gecombineerde chemo-radiotherapie

- De behandeling van patiënten met stadium III NSCLC, met uitzondering van maligne pleuritis, bestaat uit een combinatie van chemotherapie en radiotherapie. Medisch inoperabele patiënten met positieve hilaire klieren (N1) worden behandeld zoals stadium III tumoren. Patiënten in goede algemene conditie worden bij voorkeur behandeld met een concomitant schema (zie figuur 9).
- Patiëntselectie voor concomitante chemo-radiotherapie:
 - WHO 0-1
 - stadium IIIA/B met weefselbewijs van NSCLC en mediastinale betrokkenheid
 - geen belangrijke co-morbiditeit Charlson comorbiditeitsscore <3 (fig 10)
 - adequate longfunctie
 - ESW > 2 liter of EN
 - DLCO $>40\%$ voorspelde normale waarde
 - volume van de long dat ≥ 20 Gray ontvangt (V20m) $< 35\%$
- Patiënten die niet in aanmerking komen voor een concomitant schema, worden behandeld met sequentiële chemo-radiotherapie (figuur 11).

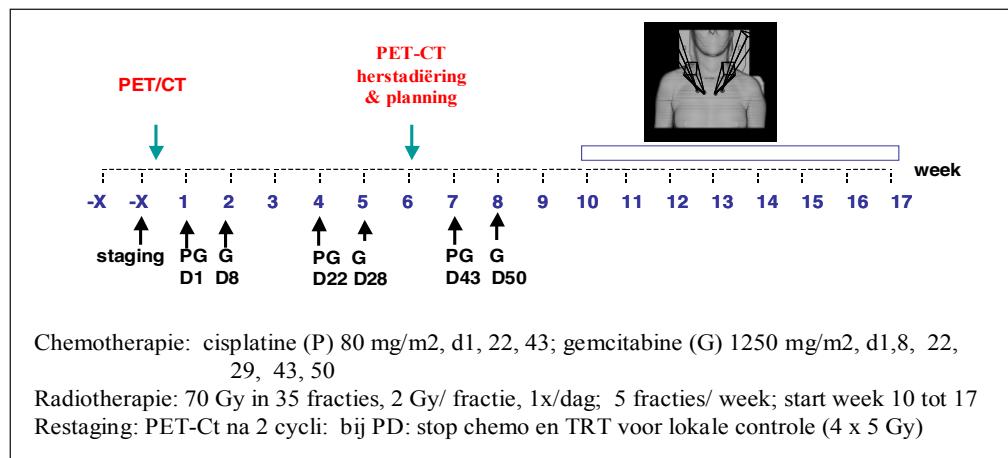


Figuur 9: concomitante chemoradiotherapie bij stadium III NSCLC.

Weight	Clinical condition
1	Myocardial infarct Congestive cardiac insufficiency Peripheral vascular disease Dementia Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease Conjunctive tissue disease Slight diabetes, without complications Ulcers Chronic diseases of the liver or cirrhosis
2	Hemiplegia Moderate or severe kidney disease Diabetes with complications Tumors Leukemia Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Malignant tumor, metastasis Aids

Charlson comorbidity index - weighting of the clinical conditions present among secondary diagnoses.

Figuur 10: Charlson comorbiditeitsscore.



Figuur 11: sequentiële chemoradiotherapie bij stadium III NSCLC.

B.3e Palliatieve behandeling

1. Palliatieve chemotherapy

Patiëntselectie: WHO PS 0-1.

Adequate labo.

Meetbare laesie (mag ook klinisch, bvb klier, huidmeta, ...).

Exclusie: immuungecompromitteerde patiënten, lever-nierinsufficiëntie, niet-gesaneerd gebit.

Schema 1^{ste} lijn: - combinatie van platinum en 3^{de} generatie cytostaticum.
 - 4 tot 6 kuren, volgens toxiciteit en respons.
 - respons evaluatie minimaal om de 2 kuren aan de hand van RECIST criteria [16].

Bij recidief of progressie:

- overweeg herbehandeling met eerste schema indien langdurige remissie (3 maand).
- Indien focale symptomen: palliatieve radiotherapie (zie B.4b).
- 2^{de} lijnsbehandeling met chemotherapy (docetaxel, pemetrexed) of met een tyrosine kinase inhibitor (erlotinib), in functie van klinische kans op respons en toxiciteit.

2. Palliatieve radiotherapie

Haemoptoe, hoest, retro-obstructieve pneumonie en thoracale pijn kunnen een indicatie zijn voor palliatieve radiotherapie (zie onder A.7).

C. KLEINCELLIG LONGCARCINOOM (SCLC)

C.1 Diagnose en indeling

De neuro-endocriene (NE) tumoren van de long worden ingedeeld volgens de WHO-classificatie [1,2]. Morfologie en immunohistochemie spelen hierbij een belangrijke rol. In deze paragraaf wordt alleen het kleincellig ongedifferentieerd carcinoom behandeld. Het grootcellig NE carcinoom volgt de stadiëring en behandeling van het NSCLC. Het bronchiaal carcinoid wordt verder besproken in paragraaf 6. Gemengde tumoren met een overwegende kleincellige component worden behandeld als een kleincellig longcarcinoom.

C.2 Stagingsclassificatie en -algoritme

Actueel maakt men gebruik van de stadiëring volgens de Veterans Administration Lung Study Group (VALG). Vanaf 2009 zal deze vermoedelijk vervangen worden door de nieuwe TNM-classificatie [11].

C.2a VALG classificatie

VALG classificatie	TNM classificatie
Very limited stage	T1, 2 N0M0
Limited stage*	T1-4 N1-3 M0, m.u.v. maligne pleuravocht en/of pericardvocht
Extensive stage**	Elke M1, elke T4 door maligne cellen in pleura en/of pericardholte

*Limited stage

- (a) disease confined to one hemithorax, although local extensions may be present
- (b) no extrathoracic metastases except for possible ipsilateral, supraclavicular nodes if they can be safely included in the same radiotherapy portal as the primary tumour
- (c) primary tumour and regional nodes which can be adequately treated and totally encompassed in the same radiotherapy portal.
- (d) without cytological proven malignant pleural and/or pericardial effusion

**Extensive stage are patients with tumour extension beyond the limits of limited stage.

Stadiërsongonderzoek is actueel uitsluitend gericht op het onderscheid tussen limited (LS) en extensive stage (ES), m.a.w. indien één van de verrichte onderzoeken wijst op extensive stage zijn de andere overbodig om de uitbreiding te bepalen. De volgorde van de onderzoeken is gebaseerd op de bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek. Gelet op de soms snelle tumorgroei is het van belang

om de stadiëring snel af te werken: een maximum termijn van 10 dagen wordt aanbevolen. Aangezien de FDG-Petscan onvoldoende gevalideerd is bij kleincellig longcarcinoom, zal dit onderzoek niet routinegewijs worden verricht.

C.2b Minimaal vereist onderzoek om het stadium te bepalen

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek.
2. X-thorax.
3. Laboratorium.
4. Spiraal CT scan thorax en bovenbuik (1) met intraveneus contrast.
5. Histologie/cytologie uit metastase of primaire tumor.
6. Botscintografie.
7. CT-schedel met intraveneus contrast bij neurologische klachten of symptomen; om bij een neurologisch asymptomatische patiënt in limited stage occulte hersenuitzaaiïng uit te sluiten, gaat de voorkeur naar een MRI met iv gadolinium contrast.
8. Beenmergonderzoek (2) en/of cytologische pleurapunctie op indicatie.
9. Longfunctie (ESW, VC, TLC, DLCO) indien de voorgaande onderzoeken niet besluiten tot extensive stage.
10. In geval van limited stage en concomittante chemoradiotherapie, zal een plannings-Pet/Ct scan geschieden.

1:crista-aspiraat en-biopt; alleen indien met de voorgaande onderzoeken geen extensive stage is bevestigd EN hetzij de serum LDH waarde > ULN of in aanwezigheid van een abnormaal bloedbeeld (pancytopenie, leuko-erythroblastose).

C.3 Behandeling

Figuur 12 is een leidraad voor de keuze van behandeling in functie van tumor uitbreiding en performantie van de patiënt.

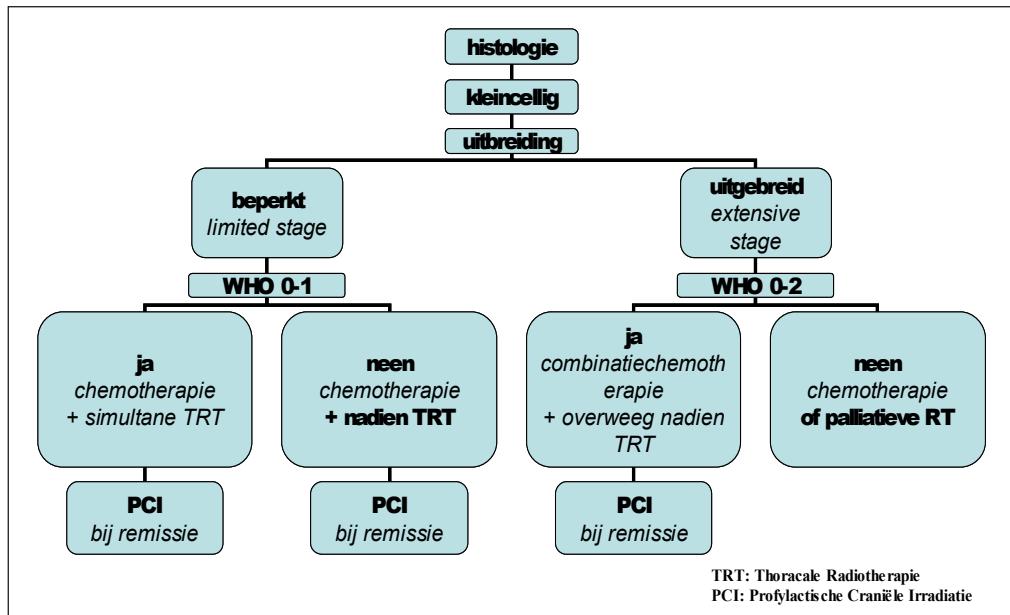


Fig 12: algoritme voor de behandeling van kleincellig longcarcinoom

C.3a Radicaal

1. Very limited stage/T₁₋₂N₀M₀(endoscopisch niet zichtbaar)

- Resectie en adjuvante chemotherapie en profylactische schedelbestraling.

2. Limited stage (LS)

- Multidisciplinair overleg voor starten van behandeling is noodzakelijk.
- Goede PS (0-1) en adequate longfunctie:
 - concomitante chemo radiotherapie (zie figuur 13).
- Matige PS (≥ 2) en/ of geen adequate longfunctie:
 - 1° lijns chemotherapie platinum en etoposide (4 kuren of tot eerdere progressie sequentiële chemoradiotherapie).
 - bij remissie consolidatie thoracale radiotherapie (15 x 2.66 Gy) tot een einddosis van 40 Gy.

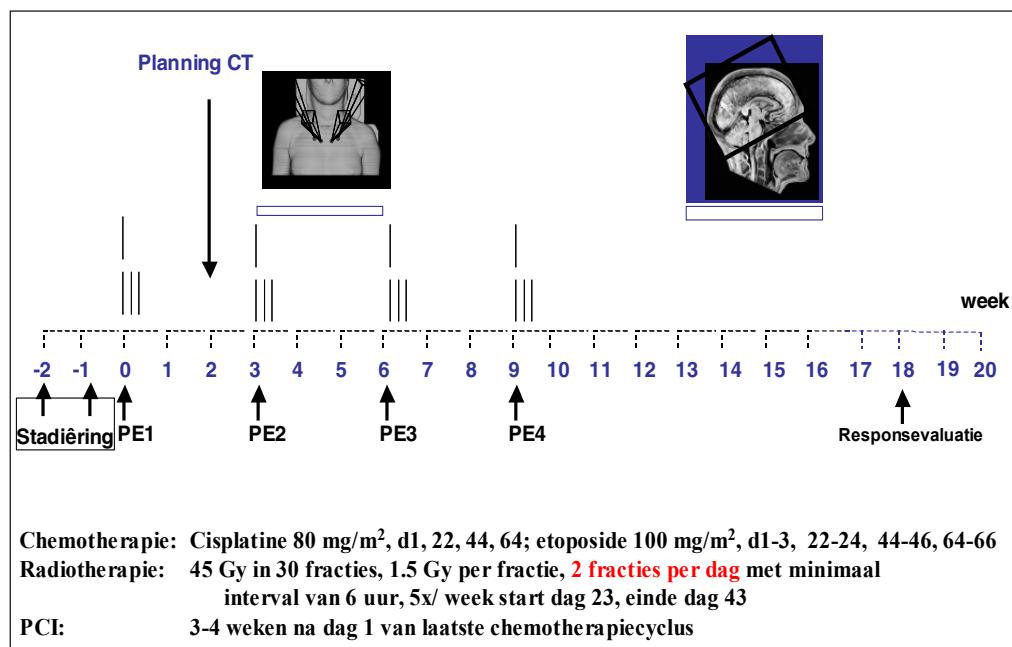


Fig 13:concomitante chemoradiotherapie bij LS-SCLC.

C.3b Profylactische craniële irradiatie (PCI)

- Bij elke remissie:
 - bij LD: 30 Gy; 15 x 2 Gy.
 - bij ED: 20 Gy; 5 x 4 Gy.
- Te starten binnen 3-4 weken na dag 1 van laatste kuur.
- Geen PCI in geval van symptomatische of gedocumenteerde cerebrovasculaire ziekte.

C.3c Palliatief

1. Extensive stage (ES)

- Combinatiechemotherapie, carboplatin en etoposide,
 - 4 tot 6 kuren volgens respons en toxiciteit.
 - indien WHO performantie ≥ 2 of belangrijke lever/beenmerg infiltratie, overweeg initiële dosisreductie of monotherapie etoposide.
 - responseevaluatie na 2-3 kuren aan de hand van RECIST-criteria.
 - consolidatieradiotherapie na remissie bij patiënten met symptomatische initiële thoracale presentatie.

- Palliatieve radiotherapie
 - o Hersenmetastasen: zie C.3c 2.
 - o Op primaire tumor/metastase indien geen kandidaat voor chemotherapie (zie A.7).

2. Tweedelijns therapie

- Indien progressie optreedt onder chemotherapie of recidief binnen 3 maanden na het staken van eerstelijns chemotherapie (refractaire groep): palliatieve radiotherapie of tweedelijns chemotherapie met topotecan of in studieverband.
- Indien recidief optreedt na meer dan 3 maanden na het staken van succesvolle eerstelijns chemotherapie (sensitieve groep): herstart inductieschema tot progressie. Palliatieve radiotherapie op indicatie.

D. MESOTHELIOM

D.1 Diagnose

Een diagnose van mesotheliom wordt gesteld aan de hand van morfologische en immunohistochemische kenmerken [17]. De basis voor diagnose is best meerdere (thoracoscopische) biopten, gelet op de heterogeniteit van de tumor, die subtelpering bemoeilijkt. Een diagnose van mesotheliom dient steeds geconfermeerd door het mesotheliomenpanel van het Asbestfonds.

D.2 Staging

Het mesotheliom wordt gestadiëerd volgens de TNM classificatie: International Mesothelioma Interest Group (IMIG 1994, UICC 2002) [3, 18].

D.3 Behandeling

D.3a Radicaal

T1-3N0-1 tumoren bij geselecteerde patiënten komen in aanmerking voor multidisciplinaire behandeling in studieverband én worden vooraf in de MOC besproken.

D.3b Palliatief

1^{ste} lijn palliatieve chemotherapie

- (platinum/pemetrexed), voor zover voldaan is aan de wettelijke criteria (epitheliale of bifasische subtype) en patient voldoende fit is (zie 1.4.5).
- gelet op de soms trage respons kan tot 6 à 8 kuren worden toegediend.
- responseevaluatie volgens gemodificeerde RECIST criteria [19].
- Bij non-epitheliale tumoren wordt chemotherapie in studieverband aangeboden.

2^{de} lijn palliatieve chemotherapie:

- Indien goede respons in eerste lijn en 3 maanden remissie, herbehandeling overwegen met eerstelijns schema.
- Zoniet chemotherapie in studieverband.

D.4 Radiotherapie

- Profylactisch: géén routinegewijze profylactische radiotherapie van punctie of drain openingen.
- Palliatief: bij gelokaliseerde pijn of pijnlijke palpabele massa's wordt in overleg met de radiotherapeut een antalgische bestraling overwogen.

E. THYmustumoren

E.1 Diagnose

Primaire thymustumoren worden histologisch geklassificeerd volgens de WHO [20] (figuur 14). Bij mediastinale tumoren met voor resectabel thymoom kenmerkende lokalisatie (voorste mediastinum) en beeldvorming, kan tot resectie overgegaan worden zonder preoperatieve diagnose.

WHO Type	Epithelial Cells	Lymphocytes	Invasive	Complete	Average	Recurrence	20-Yr Survival
				Resection %	Stage %		
A	Spindle-cell morphologic features, resembling medullary epithelial cells	Sparse; mature medullary thymocyte type	11	100	1.2	0	100
AB	Mixed type A and type B features	Mixed type A and type B features	42	99	1.5	5	87
B1	Sparse; both cortical and medullary type, recapitulating thymic architecture	Predominant; immature cortical thymocyte type, with areas of mature medullary thymocyte type	47	95	1.7	9	91
B2	More numerous than in type B1; oval nuclei with prominent nucleoli and indistinct cytoplasm, resembling cortical epithelial cells	Predominant; immature cortical thymocyte type	69	91	2.3	18	59
B3	Predominant; oval, often grooved nuclei and clear cytoplasm with distinct cell borders; cytologically atypical	Sparse; immature cortical thymocyte type	85	92	2.5	29	36

Figuur 14: WHO classificatie van thymustumoren [2,20].

E.2 Staging [17]

Primaire thymustumoren worden gestadiëerd volgens de Masaoka classificatie [21-22] (figuur 15).

Stage	Definition	Complete Resection %	Recurrence	5-Yr Survival
			%	
I	Completely encapsulated tumor	100	1	100
II	Tumor that invades adjacent thymus, mediastinal fat, or mediastinal pleura	100	4	98
III	Tumor that invades surrounding structures such as lung, pericardium, or great vessels	85	28	89
IVA	Tumor with pleural or pericardial metastases	42	34	71
IVB	Tumor with lymphogenous or hematogenous metastases	NA	34	52

Figuur 15: staging van thymomen [21].

E.3 Behandeling

Multidisciplinair overleg voor eerste behandeling is noodzakelijk.

E.3a In opzet curatief

Behandeling van voorkeur is chirurgische resectie, waarbij debulking ook een rol kan spelen bij marginale operabiliteit, gelet op de goede overleving zelfs na niet-radicale resectie. Bij vermoeden van primaire of marginale inoperabiliteit kan de ingreep eventueel voorafgegaan worden door inductie chemo-(radio)therapie. Op resectiespecimen niet-invaderende thymoma zonder kapseldoorbraak (Masaoka 1) dienen niet nabestraald te worden. Op resectiespecimen invasieve thymoma (Masaoka 3) dienen steeds nabestraald te worden, ongeacht de volledigheid van resectie. Streefdosis is 50 Gy (25 x 2 Gy), de dosis dient minstens 40 Gy te bedragen. Re-interventie middels resectie dient overwogen bij laattijdig recidief.

E.3b Palliatief

Chemotherapie bij klinisch stadium IV. Overweeg resectie van solitaire en unieke metastase, indien lang ziektevrij interval.

F. ANDERE TUMOREN

F.1 Bronchiaal carcinoid

F.1a Diagnose

Het carcinoid is een neuroendocriene tumor van de long of thymus met beperkte of geen invasiviteit. Op morfologische gronden onderscheidt de patholoog een typisch en een atypisch carcinoid. Hiervoor zijn ruime biopten noodzakelijk. Deze laatste kan met aanvullende immunohistochemische kleuringen onderscheiden worden van de neuroendocriene carcinomen [1, 2]. Het klinisch gedrag van een ‘foregut’ carcinoid is verschillend van een abdominaal carcinoid in die zin dat carcinoid syndroom zeer zeldzaam voorkomt, ook bij gemitastaseerde ziekte, daar waar endocriene paraneoplastische verschijnselen (Cushing, SIADH, Lambert-Eaton) wel vaak voorkomen bij het ‘foregut’ carcinoid.

F.1b Staging

Het typisch carcinoïd wordt volgens sommigen niet volgens de TNM-classificatie ingedeeld, aangezien het niet als een invasieve maligne tumor wordt aanzien. Het atypisch carcinoïd volgt de stadiëring van het kleincellig longcarcinoom. Er is een voorkeur voor bot en hersenmetastasen.

F.1c Behandeling

Multidisciplinair overleg voor eerste behandeling is noodzakelijk.

1. Radicaal

Behandeling van voorkeur is parenchymsparende chirurgische resectie (sleeve procedure), eventueel voorafgegaan door endoscopische debulking.

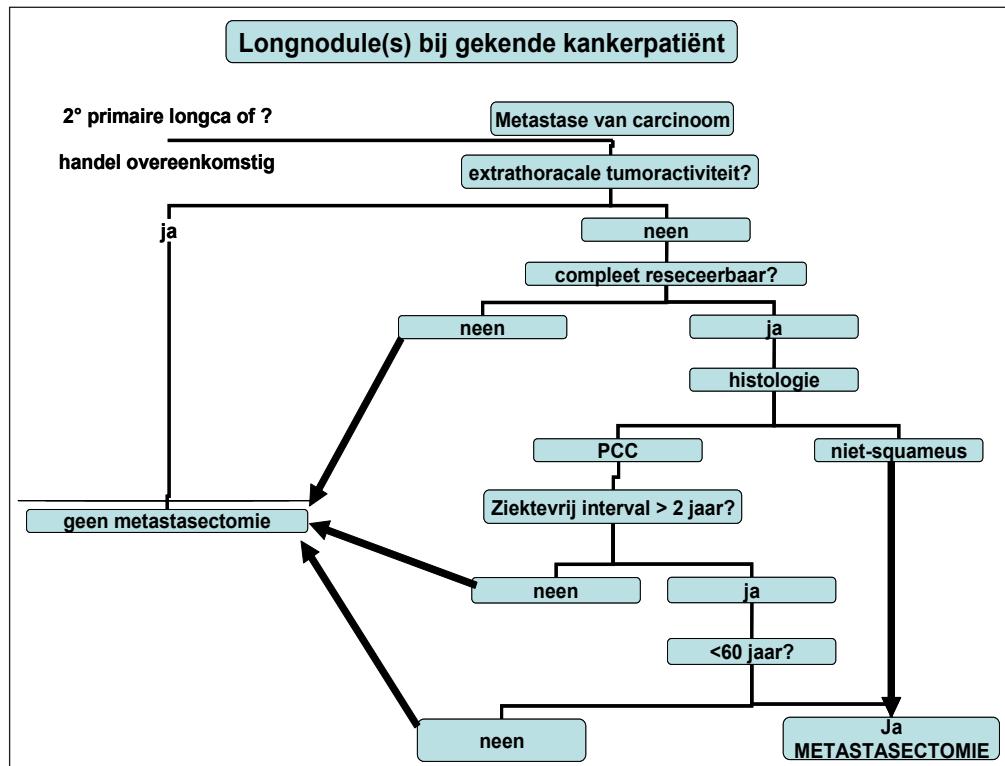
2. Palliatief

Indien inoperabel, recurrent of metastatisch:

- o Overweeg endoscopische debulking of palliatieve radiotherapie.
- o Combinatiechemotherapie cfr kleincellig longcarcinoom.
Overweeg ‘temozolamide’.

F.2 Longmetastasen

De behandeling van longmetastasen volgt de richtlijn voor de oorspronkelijke tumor. In sommige gevallen wordt overgegaan tot resectie. Indicaties voor metastasectomie worden vooraf multidisciplinair besproken. Hierbij worden criteria gevolgd zoals in figuur 16.



Figuur 16: Beleid bij longnodule bij kankerpatiënt.

F.3 Primaire thoracale sarcomen en andere zeldzame tumoren

Diagnostiek, stadiëring en behandeling vereisen een goede samenwerking van alle betrokken disciplines via de MOC en de bestaande richtlijnen van andere tumor werkgroepen.

G. SCREENING, VROEGDETECTIE EN BELEID BIJ INCIDENTELE LONGNODULE(S) IN HET ZIEKENHUIS

G.1 Screening van risicogroepen

Screening van risicogroepen leidt door lead time bias en overdiagnosis bias tot detectie van longtumoren in een vroeger stadium en dus ook tot een betere overleving in vergelijking met symptoom- gedetecteerde casus. Of dit ook resulteert in een lagere ziektespecifieke mortaliteit is niet bewezen. Bij afwezigheid van evidentie hiervoor is screening voor longcarcinoom bij asymptomatische risicogroepen vooralsnog niet aangewezen buiten studieverband, ook niet aan de hand van spiraal CT. Gelet op het sluipend karakter van de presentatie van het longcarcinoom is het wel gewettigd om bij elke pulmonale klacht in de risicopopulatie over te gaan tot een gericht onderzoek, meestal onder de vorm van een X-thorax. De risicogroep bestaat uit (ex-) rokers van minstens 20 pakjaar, al of niet met COPD, en/of asbestblootstelling.

G.2 Endoscopische vroegdetectie

Endoscopische vroegdetectie beoogt (pre-)maligne endobronchiale lesies in een vroeg stadium te ontdekken middels witlicht, autofluorescentie of virtuele bronchoscopie en/of endobronchiale echografie. De waarde van deze technieken staat nog niet vast en ze hebben voorlopig alleen een rol in studieverband.

Wat de andere thoracale tumoren betreft en in het bijzonder het asbest gerelateerd pleurale mesotheliom ontbreekt elke evidentie voor gunstig effect van screening.

G.3 Toevallige vondst van longnodule

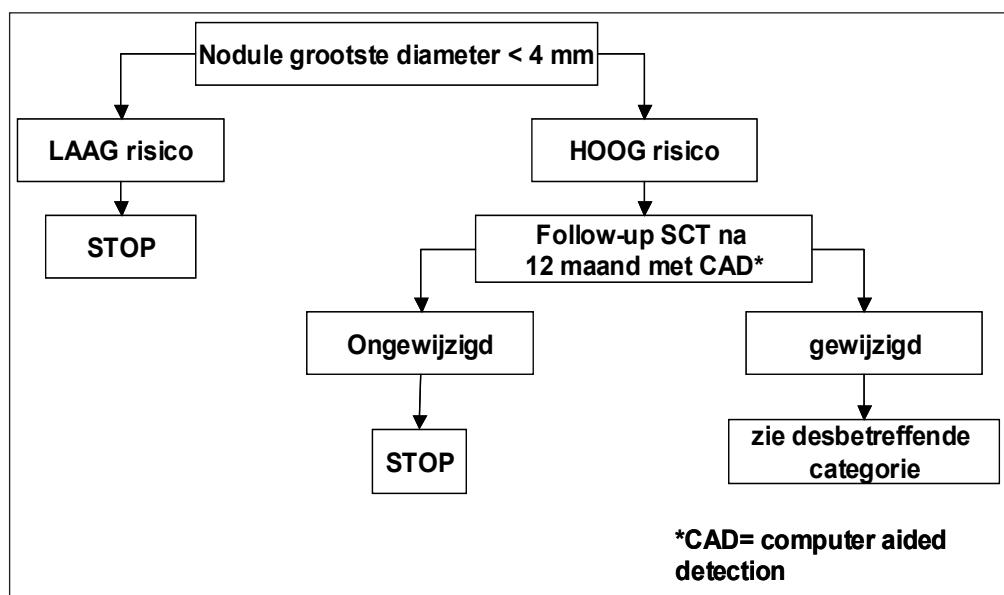
Toevallige vondst van een longnodule komt in de kliniek frequent voor en vraagt een specifieke aanpak. Arbitrair wordt een toegevoegde (semi)soliede schaduw van ≤ 3 cm een nodule genoemd, daarboven een massa. Allereerst is het van belang steeds na te vragen of er oude RX'en of CT 's ter beschikking zijn ter vergelijking. Zo de nodule reeds aanwezig was op beeldvorming ≥ 2 jaar en onveranderd blijkt, dan dienen geen verdere stappen ondernomen te worden.

Verder dient een onderscheid gemaakt te worden tussen een hoog risico en laag risico patiënt. Een hoog risico patiënt heeft minstens 1 van de volgende kenmerken:

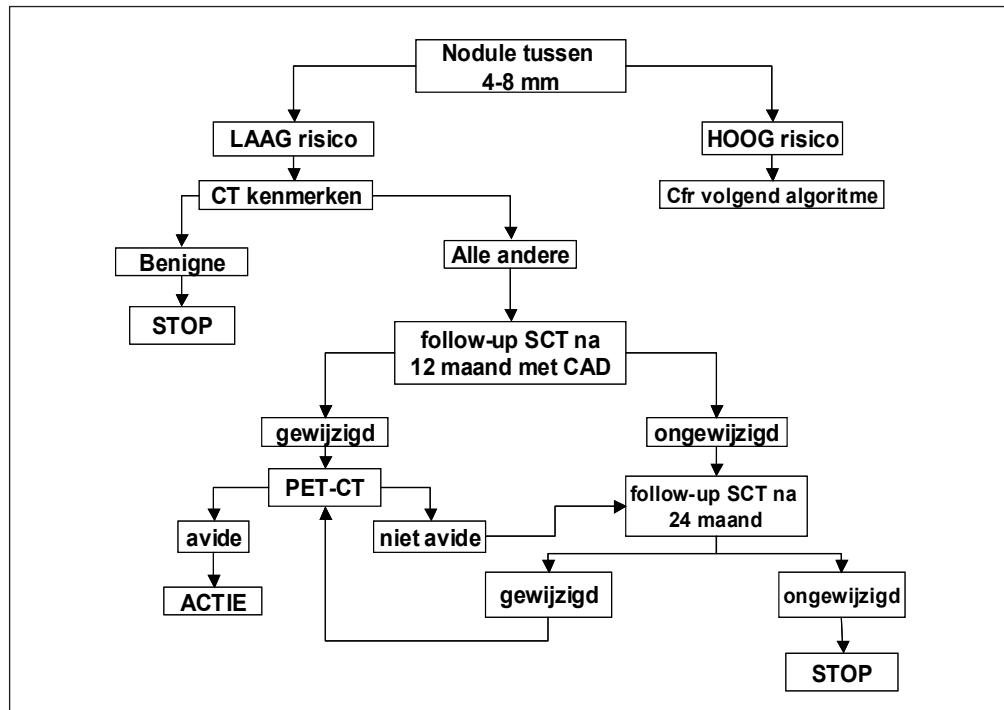
1. (ex-) roker ≥ 10 pakjaar.
2. leeftijd > 40 jaar.
3. een (voor-)geschiedenis van soliede kanker.

4. professionele blootstelling aan carcinogenen (vb. asbest).

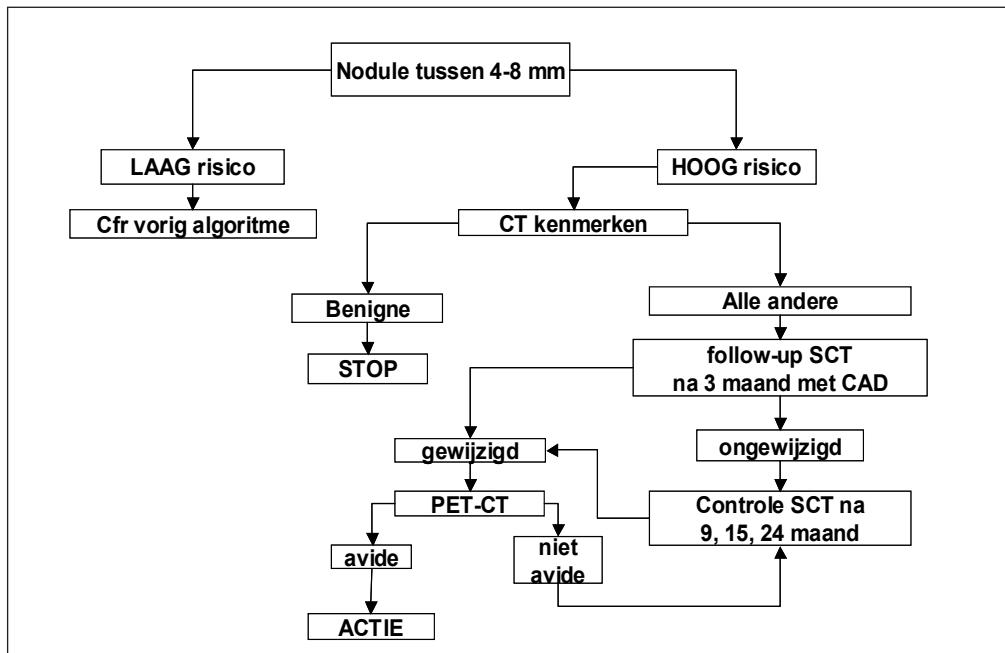
Een laag risico patiënt heeft geen van bovenvermelde kenmerken. Daarnaast speelt de grootte van de afwijking een rol. Op basis van deze risicofactoren zijn richtlijnen ontwikkeld m.b.t. het beleid bij incidentele longnodule(s) [23]. De algoritmes van figuren 17-20 geven een leidraad met betrekking tot het beleid van voorkeur naar aanleiding van de incidentele vondst van een of meerdere nodule(s) op spiraal-CT (SCT) bij patiënten die klinisch of poliklinisch gezien worden en dit buiten gericht stadiëringsonderzoek voor een gekende maligniteit. Via een computer-aided diagnosis (CAD) programma, kan de toename van de nodule worden berekend. Tevens wordt een uitspraak gedaan over de CT kenmerken van de nodule. Waar in het algoritme “ACTIE” staat, dient overgegaan tot hetzelf reeferendum (bvb transthoracale punctie) hetzelf resectie, op geleide van het geheel van de klinische gegevens. Best wordt het beleid op dat moment besproken op de MOC Thoracale Oncologie.



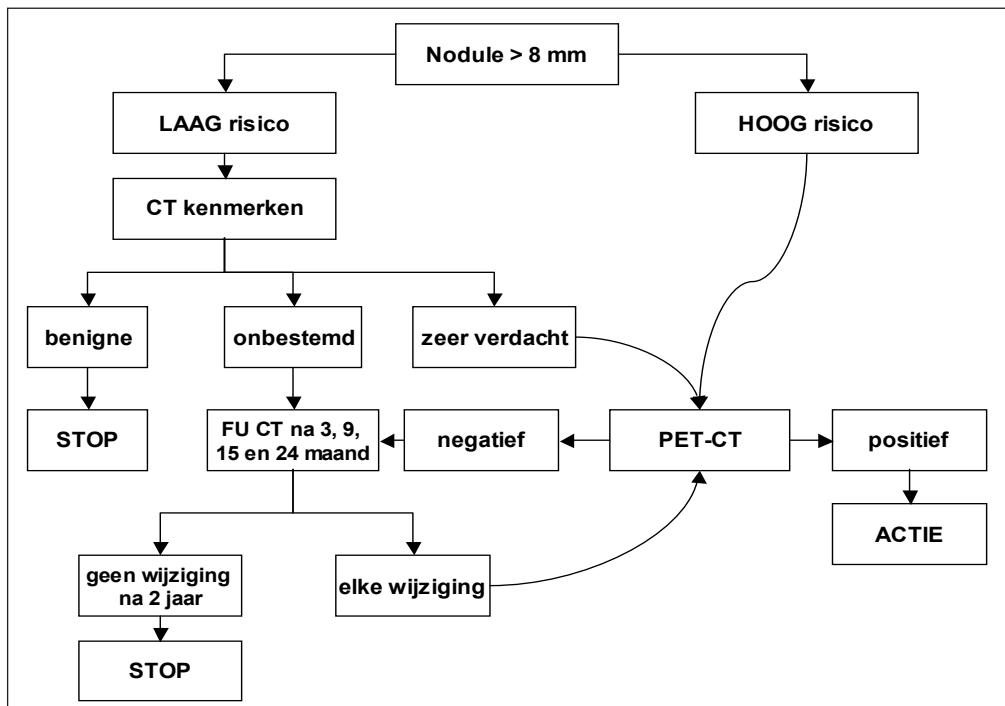
Figuur 17: Beleid bij incidentele longnodule (I).



Figuur 18 : Beleid bij incidentele longnodule (2).



Figuur 19: Beleid bij incidentele longnodule (3).



Figuur 20: Beleid bij incidentele longnodule (4).

H. REFERENTIES

1. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001;18(6):1059-68.
2. Travis WD, Brambilla E, Müller -Hermelink HK, Harris CC (Eds). World Health Organization classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
3. American Joint Committee on Cancer. Handbook for staging of Cancer. Eds. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ (2002). 5th Ed. JB Lippincott. Philadelphia; <http://serapis/docz/ajcc/frame.htm>.
4. http://www.ikcnet.nl/IKR/index.php?id=2035&nav_id=97®io_id=153.
5. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111(6):1710-7.
6. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997; 111(6):1718-23.
7. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007 ;2(7):593-602.
8. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Veenkiste J; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007 ;2(7):603-12.
9. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley JJ Goldstraw P Patz EF Jr, Yokomise H, on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee,a Cancer Research and Biostatistics, b Observers to the Committee,c and Participating Institutions, The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thor Oncol 2007; 2: 686-93.

10. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sabin LH, Goldstraw P on Behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thor Oncol* 2007; 2: 694-705.
11. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sabin L on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thor Oncol* 2007; 2: 705-14.
12. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom: staging en behandeling. ISBN 90-8523-032-2. Vereniging van Integrale kankercentra en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Van Zuiden Communications, Alphen aan den Rijn.2004
13. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non- small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-892.
14. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P for the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25—33.
15. Belgian Thoracic Society. Treatment guidelines. Multidisciplinary treatment of stage I-III NSCLC. <http://www.bvp-sbp.org>
16. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16
17. Battifora H, McCaughey WTE (1995). AFIP Atlas of Tumor Pathology Third Series Fascicle 15: Tumors of the serosal membranes. Armed Forces Institute of Pathology.

18. Rusch VW (1996). A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer.* 14(1):1-12.
19. Byrne MJ, Nowak AK.. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004; 2:257-60.
20. Okumura M, Ohta M, Tateyama H,et al. The World Health Organization histologic classification system reflects oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-32.
21. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
22. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878-85.
23. MacMahon H,. Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF, Swensen SJ. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans:A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395–400.
24. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40(5): 373-83.

§11. UROLOGISCHE ONCOLOGIE

A. NIERTUMOREN

A.1 Inleiding

Renale cel carcinomen maken 80-85 % uit van de renale tumoren. Transitieel cel carcinoma van het pyelum komt voor in 8 % van de niertumoren (cfr hoofdstuk blaastumoren). Parenchymatische epitheliale tumoren zoals oncoyomen, sarcomen en collecting duct tumoren zijn zeldzaam. In deze uiteenzetting beperken we ons tot de besprekking van de renale cel carcinomen.

A.2 Classificatie

A.2a TNM classificatie

- Tx primaire tumor kan niet beoordeeld worden.
- T0 geen primaire tumor.
- T1 < 7 cm, beperkt tot de nier.
- T2 > 7 cm, beperkt tot de nier.
- T3 tumor reikt tot in majeure venen of invadeert de bijnier of het perinefrisch weefsel.
 - T3a: invasie bijnier of perinefrische vet.
 - T3b: invasie in vena renalis of vena cava onder diafragma.
 - T3c: invasie in vena renalis of vena cava boven diafragma.
- T4 tumor invadeert voorbij Fascia van Gerota.
- NX geen regionale lymfeklieren te beoordelen.
- N0 geen regionale lymfeklieren.
- N1 1 ingenomen lymfeklier.
- N2 2 of meer ingenomen lymfeklieren.
- MX geen beoordeling van uitzaaiingen.
- M0 geen uitzaaiingen.
- M1 uitzaaiingen.

A.2b Stadia

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

A.3 Diagnostiek

KO

Labo met hemoglobine, sedimentatie, alkalische fosfatase (AF) en serum calcium.
RX TX (ev CT TX bij gevorderde ziekte).

CT abdomen en pelvis.

Botscan indien AF gestegen of indien aanwezigheid van botpijnen.

A.4 Behandeling

- Stadium I, II, III
 - Radicale nefrectomie
 - (eventuele partiële nefrectomie indien unieke nier, nierinsufficiëntie, kleine unilaterale tumoren, multipele primaire tumoren).
- Stadium IV
 - A. Nefrectomie + eventueel resectie metastasen indien haalbaar (bij beperkte metastasen).
 - B. Indien beperkte tumorale letsels : expectatio in kader van mogelijke spontane remissie na heelkunde of langdurige stabilisatie mits strikte follow-up.
 - C. Eerste lijn therapie gemetastaseerde ziekte: tyrosine kinase inhibitor, immunotherapie bij geselecteerde patiëntenpopulatie.
 - D. Tweede lijn therapie gemetastaseerde ziekte:
tyrosine kinase inhibitor.

A.5 Follow-up

Stadium I en II :

Om 6 maand gedurende eerste 2 jaar vervolgens jaarlijks KO, labo, RXTX, CT abdomen.

Stadium III :

Om de 4 maand gedurende de eerste 2 jaar, nadien om de 6 maand voor 3 jaar gevolgd door jaarlijks KO, labo, RXTX, CT abdomen.

B. BLAASKANKER

B.1 Inleiding

De meerderheid van de patiënten (75-85%) vertoont oppervlakkige blaastumoren (stadium Tis, Ta-T1) op het moment van de diagnose. Slechts 15-25% heeft reeds spierinvasie of lymfekliermetastasering (stadium T2-T4, N+) bij de diagnose.

Het beleid is totaal verschillend voor beide groepen.

B.2 Classificatie

De tumorstadiëring gebeurt volgens de TNM classificatie van 1997.

Ta Niet-invasief papillair (beperkt tot mucosa)

Tis Ca in situ

T1 Submucosaal bindweefsel

T2 Muscularis

T2a Oppervlakkige detrusor

T2b Diepe detrusor

T3 Doorbraak door muscularis

T3a Microscopisch

T3b Extravesicale massa

T4 Andere omliggende structuren

T4a Prostaat, uterus, vagina

T4b Bekkenwand, abdominale wand

LYMFKELIEREN

N1 Solitair <=2cm

N2 Solitair 2-5 cm, multipele <=5 cm

N3 >5cm

METASTASEN OP AFSTAND

M1 Metastasen op afstand

Histologische gradiëring

WHO 1973	WHO 2004
G1 Goed gedifferentieerd	Papillary Urothelial Neoplasia with Low Malignant Potential (PUNLMP)
G2 Matig gedifferentieerd	Low grade
G3 Slecht gedifferentieerd	High grade

Ta en T1 tumoren vormen o.w.v therapeutische doeleinden de groep van de oppervlakkige blaastumoren die dmv TUR geresceerd kunnen worden. Ook vlakke, hooggradige tumoren beperkt tot de mucosa (Tis) vallen echter onder deze groep!

B.3 Diagnostiek

B.3a Basis onderzoeken

- Klinisch onderzoek (+ bimanuele palpatie op moment van TUR).
- Echografie nieren en blaas.
- Cystoscopie met beschrijving van de tumor: grootte, plaats, voorkomen, aantal.
- Urineonderzoek.
- Urine cytologie (vooral voor G3 en CIS).
Negatieve cytologie sluit laaggradige tumoren niet uit.
- TUR met:
 - Biopsie bodem van letsel.
 - Random biopsies bij positieve cytologie
en afwezigheid van tumor of niet papillaire tumor.
 - Biopsie urethra prostatica bij CIS.

B.3b Bij T2 tumoren tevens

- RX thorax.
- CT abdomen/bekken.
- Echografie lever.
- Botscintigrafie bij symptomen of gestegen alkalische fosfatasen.

B.4 Behandeling oppervlakkige blaastumoren

B.4a Ta-T1

Behandeling is gericht op preventie van recidief en progressie. Voor *progressie* zijn anaplasiegraad en T stadium de belangrijkste prognostische factoren.

Het risico op *recidief* wordt bepaald door:

- 1.Aantal letsels bij diagnose.
- 2.Interval tot recidief.
- 3.Grootte van de tumor.
- 4.Anaplasiegraad.

Ter berekening van het risico op recidief en progressie wordt de “EORTC bladder calculator” gebruikt.

Alle oppervlakkige blaastumoren worden voor zover mogelijk in klinische onderzoeksprotocols geplaatst (EORTC e.a).

Buiten deze protocols zijn volgende richtlijnen van toepassing:

Enkelvoudige chemo-instillatie (epirubicine of mitomycine C) **binnen de 6 uur na TUR** is aangewezen bij alle papillaire oppervlakkige blaastumoren behalve wanneer blaasperforatie wordt vermoed.

Bij solitaire Ta-T1, G1 <3 cm is geen verdere behandeling vereist.

Alle andere tumoren vergen bijkomende therapie.

1. Blaasinstillatie met chemotherapeutica

Een aanvangskuur met *wekelijkse instillaties gedurende 4-8 weken*. Bij hoog risico op recidief of progressie wordt bijkomend nog een maandelijkse instillatie voorgesteld. Behandeling langer dan 6 maand postop heeft vermoedelijk geen bijkomend effect.

2. Blaasinstillatie met BCG

Efficiënter dan chemo bij hooggradige oppervlakkige blaastumoren, BCG kan progressie voorkomen terwijl chemo dit niet kan.

Tegenaangewezen bij macroscopische hematurie en binnen de 14 dagen na TUR. Een inductiekuur van *6 wekelijkse instillaties* is noodzakelijk om een immunologische respons uit te lokken.

Onderhoudsbehandeling: *3 wekelijkse instillaties op 3, 6 en 12 maand*.

Afhankelijk van het risico: alle 6 maand.

B.4b Tis

Wekelijkse **BCG instillaties** gedurende **6 weken**.

Bij persisterende positieve cytologie en biopsie een **2^e cyclus van 3 instillaties**.

Onderhoudsbehandeling met *booster cycli (3 instillaties)*
op 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maand.

Indien geen genezing na **2^e cyclus** of vroegtijdig herval:
radicale cystectomie en urethrectomie.

B.5 Behandeling invasieve blaastumoren

B.5a Radicale cystectomie

Gouden standaard

Aangewezen bij **T2-T4a, N0-Nx, M0 tumoren**.

Andere indicaties zijn hoog-recurrente T1G3 en BCG-resistente Tis tumoren.

Lymfeklierdissectie van het kleine bekken wordt aanbevolen.

Urethrectomie wordt aanbevolen bij aantasting van de blaashals bij de vrouw of urethra prostatica bij de man. Geen pre-operatieve radio- of chemotherapie tenzij in klinische onderzoeksprotocols.

B.5b Radiotherapie

Kan overwogen worden bij T2-T3, N0, M0 tumoren.

Geen RCT's versus cystectomie beschikbaar.

Beste kandidaten zijn volledig geresecteerde solitaire T2 tumoren met normale hogere urinewegen.

B.5c Brachytherapie

Bij solitaire tumoren <5cm, zonder voorgeschiedenis van multipele oppervlakkige blaastumoren.

B.6 Chemotherapie bij N+ en M+

Cisplatin gebaseerde chemotherapie is eerste lijns behandeling voor gemetastaseerd of gevorderd blaascarcinoma : MVAC of cisplatin-gemcitabine (minder toxiciteit dan MVAC en vermoedelijk evenwaardig).

Bij patiënten met contraindicatie voor cisplatin kan carboplatinum-gemcitabine worden toegediend.

Bij slechte performance status kan geopteerd worden voor monotherapie gemcitabine of carboplatinum.

B.7 Adjuvante/neoadjuvante chemotherapie

Er is onvoldoende evidente voor toepassing van adjuvante chemotherapie als standaard behandeling.

Eén studie toont kleine winst in overleving bij toepassing van neoadjuvante chemotherapie volgens regime van MVAC.

Eerste keuze is deelname aan klinische studies om de waarde van adjuvante chemotherapie te bepalen in de toekomst.

B.8 Follow-up

B.8a Follow-up na TUR voor oppervlakkige blaastumoren

Cystoscopie op 3 maand na TUR. De verdere cystoscopische follow-up is afhankelijk van de prognostische factoren van de tumor.

Bij **low risk** tumoren (Ta G1 < 3 cm) zonder recidief op 3 maand kan de volgende cystoscopie worden uitgesteld tot 9 maand postop en dan jaarlijks gedurende 5 jaar.

Bij **high risk** dient een cystoscopie te gebeuren om de 3 maand gedurende 2 jaar, 4 maandelijks in het 3^e jaar en nadien halfjaarlijks gedurende het 4^e en 5^e jaar. Verdere jaarlijkse cystoscopische follow up is noodzakelijk.

Urinecytologie is belangrijk bij opvolgen van CIS en hooggradige tumoren.

B.8b Follow-up na radicale cystectomie

Het is noodzakelijk om elke vorm van urinaire derivatie na cystectomie op te volgen en het goed functioneren ervan te documenteren.

Follow-up onderzoeken met als doel vroegtijdig tumorrecidief of –progressie op te sporen zijn optioneel en afhankelijk van het individuele risicoprofiel en de therapeutische consequenties die een vroege detectie zou hebben.

Follow-up na urinaire derivatie:

Jaar 1: om de 3-4 maand

- Echo nieren en reservoir.
- Electrolieten, serumcreatinine.
- Base excess.

Jaar 2-3: om de 6 maand

- Echo nieren en reservoir.
- RX overzicht abdomen.
- Electrolieten, serumcreatinine.
- Base excess.

Jaar 4: jaarlijks

- Echo nieren en reservoir.
- RX overzicht abdomen.
- Electrolieten, serumcreatinine.
- Base excess.
- Vitamine B12.

Vanaf 5 jaar idem maar tevens endoscopie van vervangblaas gezien de kans of tumorontwikkeling.

C. PROSTAATCARCINOOM

C.1 Inleiding

In het zorgprogramma zullen de verschillende behandelingsmodaliteiten besproken worden in functie van de TNM stadiëring enerzijds en anderzijds andere tumorkenmerken zoals Gleason score en prostaat specifiek antigen.

Tevens zal ook aandacht besteed worden aan de diagnostiek die noodzakelijk is om tot een juiste diagnose en bijgevolg therapie te kunnen komen.

C.2 Staging

De tumorstadiëring wordt uitgevoerd via de TNM classificatie van 1997 (1).

C.2a T staging

- TX: Er kan niet naar een primaire tumor worden gezocht.
- T0: Geen evidentië van een primaire tumor.
- T1: Klinisch niet voelbare tumor (rectaal toucher) en niet zichtbaar op beeldvorming.
- T1a: Tumor is een toevallige, histologische vondst in $\leq 5\%$ van het geresecereerde weefsel.
- T1b: Tumor is een toevallige, histologische vondst in $> 5\%$ van het geresecereerde weefsel.
- T1c: Tumor werd gediagnosticeerd d.m.v. naaldbiopsie (bv. gestegen PSA).
- T2: Tumor is voelbaar bij rectaal toucher of zichtbaar op beeldvorming, doch is beperkt tot de prostaat.
- T2a: Tumor is beperkt tot 1 prostaatkwab.
- T2b: Tumor invadeert beide prostaatkwabben (li - re).
- T3: Tumor is voelbaar bij rectaal toucher of zichtbaar op beeldvorming, en groeit doorheen het prostaatkapsel.
- T3a: Extracapsulaire extensie.
- T3b: Invasie in 1 of beide zaadblaasjes.
- T4: Tumor is gefixeerd of invadeert aanliggende structuren (niet zaadblaas): blaashals, externe sphincter, rectum, musculus levator ani, en/of bekkenwand.

C.2b N staging

- NX: Regionale lymfeklieren werden niet onderzocht.
- N0: Geen regionale lymfeklier metastasen.
- N1: Metastase(n) in regionale lymfeklieren.

C.2c M staging

- MX: Er werd niet naar metastasen op afstand gezocht.
- M0: Geen metastasen op afstand.
- M1: Metastasen op afstand.
 - M1a: Niet-regionale lymfeklieren (vb. para-aortisch).
 - M1b: Botmetastasen.
 - M1c: Andere organen al dan niet gecombineerd met botmetastasen.

Naast de TNM classificatie dient ook voor elke patiënt het serum PSA en de Gleason score bekend te zijn. De Gleason score dient te worden opgesplitst in een eerste en een tweede getal. De PSA waarde mag ten hoogste 2 maand oud zijn. Voor elke observatie of onderzoek moet de datum worden geregistreerd.

1. Diagnostiek ter bekomen van T staging

- rectaal toucher.
- transrectale ultrasonografie.
- 6 punctiebiopen voor prostaat <20 ml, 10 tot 40ml en 12 bij hogere volumes.
- NMR + NMR-spectroscopie bij radiotherapie en als pre-chirurgische stadiëring bij hoge kans op invasie van sneeranden, kapseldoorbraak en zaadblaasinvasie (Partin tabels).
- CT is niet zinvol.

2. Diagnostiek ter bekomen van de N staging

Een **CT scan van het kleine bekken** wordt uitgevoerd indien voldaan is aan minstens één van volgende punten:

- PSA > 20 ng/ml.
- klinisch T3 of T4 stadium (rectaal toucher, transrectale echografie).
- Gleason score $\geq 4+3$.

De CT scan wordt gevolgd door een **chirurgische lymfeklerdissectie** indien radiotherapie of chirurgie met curatieve intentie beoogd wordt en indien voldaan is aan één of meer van volgende punten:

- de probabiliteit van histologische lymfekleraantasting volgens de Roach-formule is $\geq 15\%$.

$$\text{Roach-formule} = \frac{2}{3} \text{PSA} + (10 \times (\text{Gleason} - 6))$$

- aanwezigheid van pathologisch vergrote lymfeklieren op CT van het bekken:
 - ronde lymfeklieren groter dan 8 mm.
 - ovale lymfeklieren waarvan de kortste as groter is dan 10 mm.

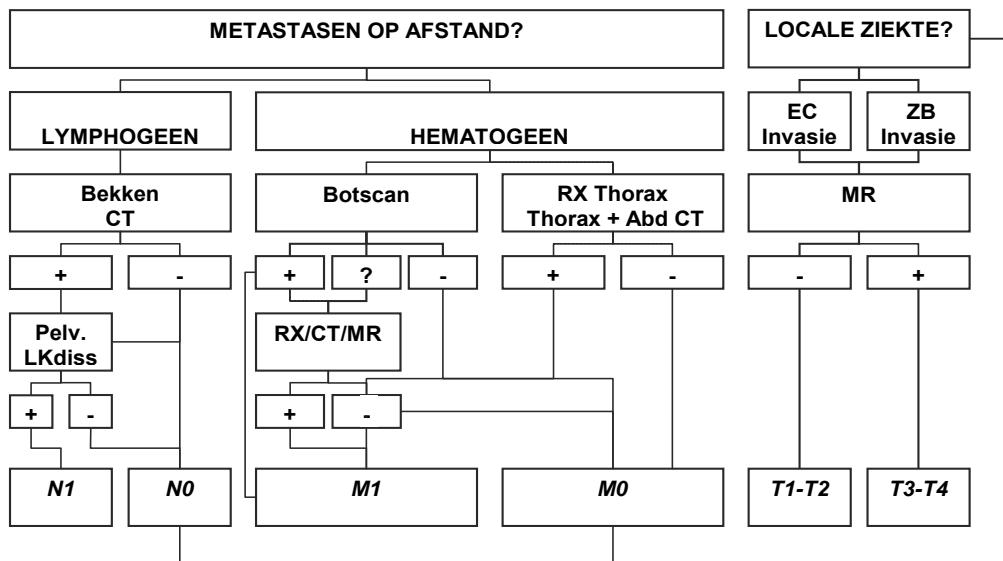
3. Diagnostiek ter bekomen van de M staging

Totaal skeletscan: uit te voeren bij de volgende patiënten:

- PSA >20.0 ng/ml.
- Gleason >7.
- klinisch vermoeden van botmetastasen (vb. pijn).
- verhoogde alkalische fosfatase.

De botscan kan gevolgd worden door **radiologische onderzoeken** (conventionele opnamen, CT, MRI) in geval van twijfel of in geval van botpijn met PSA > 50 ng/ml. Een MRI wordt uitgevoerd als probleemoplosser of bij vermoeden van dreigende spinale compressie.

4. Beeldvorming ter bekomen van de M staging: schematische voorstelling



Legende: EC: extracapsulaire; ZB: zaadblaas; Abd: abdominale;
MR: magnetische resonantie; Lkdiss: lymfeklierdissectie.

Noot: Men doet eerst een lymfogene en hematogene stadiëring,
daarna pas de lokale stadiëring.

C.3 Behandeling

C.3a Patiënten zonder lymfatische (N0) of hematogene (M0) meta's

1. Primaire behandeling

a) Groep 1: T1 N0 M0 letsel

1. Actieve opvolging, volgens de richtlijnen van EAU (2006) bij asymptomatische patiënten die o.w.v. comorbiditeit of levensverwachting niet meer voor curatieve therapie in aanmerking komen.
Dit wordt ook voorgesteld aan patiënten met een prostaat tumor met $\text{PSA} < 10$ én Gleasonscore $< 3+4$ én T1c met $\leq 3\text{mm}$ tumor invasie van de biopsiecyliniders.
2. Radicale prostatectomie.
3. Externe radiotherapie.

a. Monotherapie (geen adjuvant hormoonbeleid)

bij de volgende patiënten (*):

$\text{PSA} < 10 \text{ ng/ml}$ en Gleason ≤ 6

en $< 50\%$ van de biopsiecyliniders positief.

b. Combinatie met adjuvant hormoonbeleid bij de volgende patiënten:

1. Gleason score =7 (3+4) of $\text{PSA} \geq 10.0 - < 20.0 \text{ ng/ml}$ EN leeftijd ≤ 72 type: kortdurend hormoonbeleid.
(LHRH analoog (6 maand) + anti-androgeen (4 weken) of niet steroïdaal anti-androgeen bij wens tot preserveren sexualiteit).
2. Gleason score =7 (4+3) of 8-10 of $\text{PSA} \geq 20.0 \text{ ng/ml}$
type: langdurig hormoonbeleid
(LHRH analoog gedurende 3 jaar + anti-androgeen voor 4 weken).
4. Brachytherapie voor de patiënten in categorie 3a (*)
(wordt niet toegepast in UZ Gent).

b) Groep 2: T2 N0 M0 letsel

1. Actieve opvolging volgens de richtlijnen van EAU bij asymptomatische patiënten die o.w.v. comorbiditeit of levensverwachting niet meer voor curatieve therapie in aanmerking komen en bij patiënten met een T2a tumor $\text{PSA} < 10$ én Gleasonscore $< 3+4$ én met $\leq 3\text{mm}$ tumor invasie van de biopsiecyliniders.
2. Radicale prostatectomie.
3. Externe radiotherapie.

a. Monotherapie (geen adjuvant hormoonbeleid)

bij de volgende patiënten (*):

$\text{PSA} < 10 \text{ ng/ml}$ en Gleason ≤ 6 en unilaterale tumor

(klinisch onderzoek – MRI) en $< 50\%$ van de biopsiecyliniders positief.

b. Combinatie met **adjuvant hormoonbeleid** bij de volgende patiënten:

1. Gleason score =7 (3+4) of PSA ≥ 10.0 - < 20.0 ng/ml EN leeftijd ≤ 72 jaar.
type: kortdurend hormoonbeleid.
2. Gleason score ≥ 7 (4+3) of PSA ≥ 20.0 ng/ml
type: langdurig hormonotherapie.

c) Groep 3: T3 N0 M0 letsel

1. Actieve opvolging volgens de richtlijnen van EAU bij asymptomatische patiënten met Gleason < 7 EN een levensverwachting < 10 jaar.
2. Radicale prostatectomie bij patiënten met ‘non-bulky’ T3 EN PSA < 20 ng/ml EN Gleason score < 8 EN een levensverwachting > 10 jaar.
3. Primaire radiotherapie gecombineerd met een langdurig hormoonbeleid.
4. Hormonotherapie: PSA > 25 ng/ml – patiënten met co-morbiditeit.

d) Groep 4. T4 N0 M0

1. Actieve opvolging volgens de richtlijnen van EAU bij asymptomatische patiënten met Gleason < 7 EN een levensverwachting < 10 jaar.
2. Primaire radiotherapie gecombineerd met een langdurig hormoonbeleid.
3. Hormonotherapie: PSA > 25 ng/ml – patiënten met co-morbiditeit.

2. Adjuvante behandeling na radicale prostatectomie

a) Groep I: onmiddellijke adjuvante behandeling

Radiotherapie bij één van de volgende kenmerken:

positieve snijranden.
invasie zaadblaasjes (pT3b).

Opmerking: 1. Patiënten kunnen worden gerandomizeerd in de EORTC studie die adjuvante radiotherapie vergelijkt met een combinatie van adjuvante radiotherapie en androgeendeprivatie.
2. pT3a alleen is onvoldoende voor postoperatieve radiotherapie tenzij binnen EORTC.

**b) Groep II: Patiënten met asymptomatische PSA stijging
na radicale prostatectomie**

Hiervan is het niet gekend of het vroegtijdig behandelen een overlevingsvoordeel oplevert. Naast watchful waiting kan radiotherapie al dan niet gecombineerd met hormonotherapie een behandelingsmodaliteit zijn. We stellen voor om de patiënten te behandelen met salvage radiotherapie (monotherapie) indien de levensverwachting 10 jaar of meer is en indien de patiënt het wenst.

We stellen voor om een kortdurend hormoonbeleid te associëren bij de volgende patiënten:

- Gleason score ≥ 8 .

- PSA ≥ 20.0 ng/ml (status pre-prostatectomie).
- PSA doubling time < 8 maanden.
- PSA post-chirurgie > 1.0 ng/ml.
- Uitgebreide perineurale/perivasculaire invasie.

De details betreffende de radiotherapie doelvolumes en bestralingsvelden zijn aanwezig in het protocol aanwezig op de dienst voor radiotherapie.

Opmerking betreffende radiotherapie na TUR, radicale en hemostatische prostatectomie: radiotherapie na prostaatchirurgie dient minstens 6 weken uitgesteld te worden teneinde de kans op stricturen te minimaliseren. Evenwel kan reeds een hormoonbeleid probleemloos worden opgestart.

C.3b Beleidslijnen voor patiënten met positieve lymfeklieren (N1)

De standaardbehandeling is een palliatief hormoonbeleid bestaande uit een LHRH analoog, anti-androgeen in monotherapie of een maximale androgeenblokkade (MAB). Opties zijn aanmelding voor radiotherapie gecombineerd met hormoonbeleid waarbij het doelvolume bestaat uit prostaat, zaadblaasjes en de lymfeklierregio's in het risico gebied (iliaca communis, iliaca externa, iliaca interna, presacraal, obturator en periprostatische lymfeklieren) of watchful waiting (kan enkel voorgesteld worden bij asymptomatische patiënten).

De radiotherapie wordt uitgevoerd d.m.v. intensiteitsgemoduleerde Arc therapie, binnen een fase I / II studie goedgekeurd door het ethisch comitee van het UZ Gent. Alle patiënten worden concomitant en adjuvant behandeld met androgeen deprivatie (periode van 3 jaar).

C.3c Patiënten met metastasen op afstand

Opstarten van palliatief hormoonbeleid bestaande uit een LHRH analoog of MAB, opstarten van Zoledronaat IV, 4 mg 1x /3weken in geval van botmetastasering voor een periode van maximaal 24 maand. Antalgische radiotherapie is een valabele optie voor één of meerdere pijnlijke botmetastase(n). Er moet wel een duidelijke pijnfocus kunnen worden aangetoond. Patiënten met dreigende myelumcompressie moeten dringend worden bestraald.

C.3d Patiënten met evolutieve ziekte onder eerstelijns hormoontherapie

Indien het eerstelijns hormoonbeleid bestaat uit een MAB, dan wordt het anti-androgeen gestopt ('withdrawal effect'). Indien enkel was gestart met een LHRH-

analoog, dan wordt een niet-steroïdaal anti-androgeen geassocieerd. Indien het eerstelijns hormoonbeleid bestaat uit een anti-androgeen in monotherapie, dan wordt een LHRH analoog geassocieerd.

Na falen van het hormoonbeleid ('hormoonresistente tumor' bij scheikundig gecastrerde man, steeds aan te tonen door bepaling van testosterone in het serum) kan worden gestart met chemotherapie gebaseerd op taxanes. De voorkeur gaat uit naar inclusie van patiënten in fase III klinische studies met docetaxel als controle arm. Indien de patiënt niet aan een protocol voldoet of deelname weigert wordt gestart met Taxotere IV (voorkeur: 1x/3w).

Bij patiënten die resistent worden aan Taxanes, zijn er geen standaard richtlijnen terug te vinden in de literatuur. Klinische studies zijn ook hier een optie. Indien patiënt niet geïncludeerd wordt in een klinische studie zijn volgende behandelingen mogelijk: Estramustinefosfaat (bij voorkeur IV), mitoxantrone of carboplatinum. Bij patiënten met een gestegen chromogranine A dosering in het serum kan worden gestart met somatostatine.

ADDENDUM 1: Tabellen van Partin.

TABLE 1 Clinical Stage T1c (impalpable, PSA elevated)

PSA range, ng/mL	Pathological stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	OC	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	EPE	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	SV (+)	-	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	LN (+)	-	-	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	OC	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	EPE	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	SV (+)	-	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	LN (+)	-	-	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	OC	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	EPE	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	SV (+)	-	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	LN (+)	-	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	OC	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	EPE	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	SV (+)	-	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	LN (+)	-	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	OC	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	EPE	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	SV (+)	-	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	LN (+)	-	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Adapted from [13]. Copyright 2001, with permission from Elsevier Science. OC, organ-confined; EPE, extraprostatic extension; SV, seminal vesicles; LN, lymph nodes.

TABLE 2 Clinical Stage T2a (palpable < 0.5 of one lobe)

PSA range, ng/mL	Pathological stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	OC	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	EPE	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	SV (+)	-	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	LN (+)	-	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	OC	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	EPE	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	SV (+)	-	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	LN (+)	-	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	OC	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	EPE	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	SV (+)	-	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	LN (+)	-	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	OC	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	EPE	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	SV (+)	-	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	LN (+)	-	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
> 10.0	OC	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	EPE	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	SV (+)	-	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	LN (+)	-	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

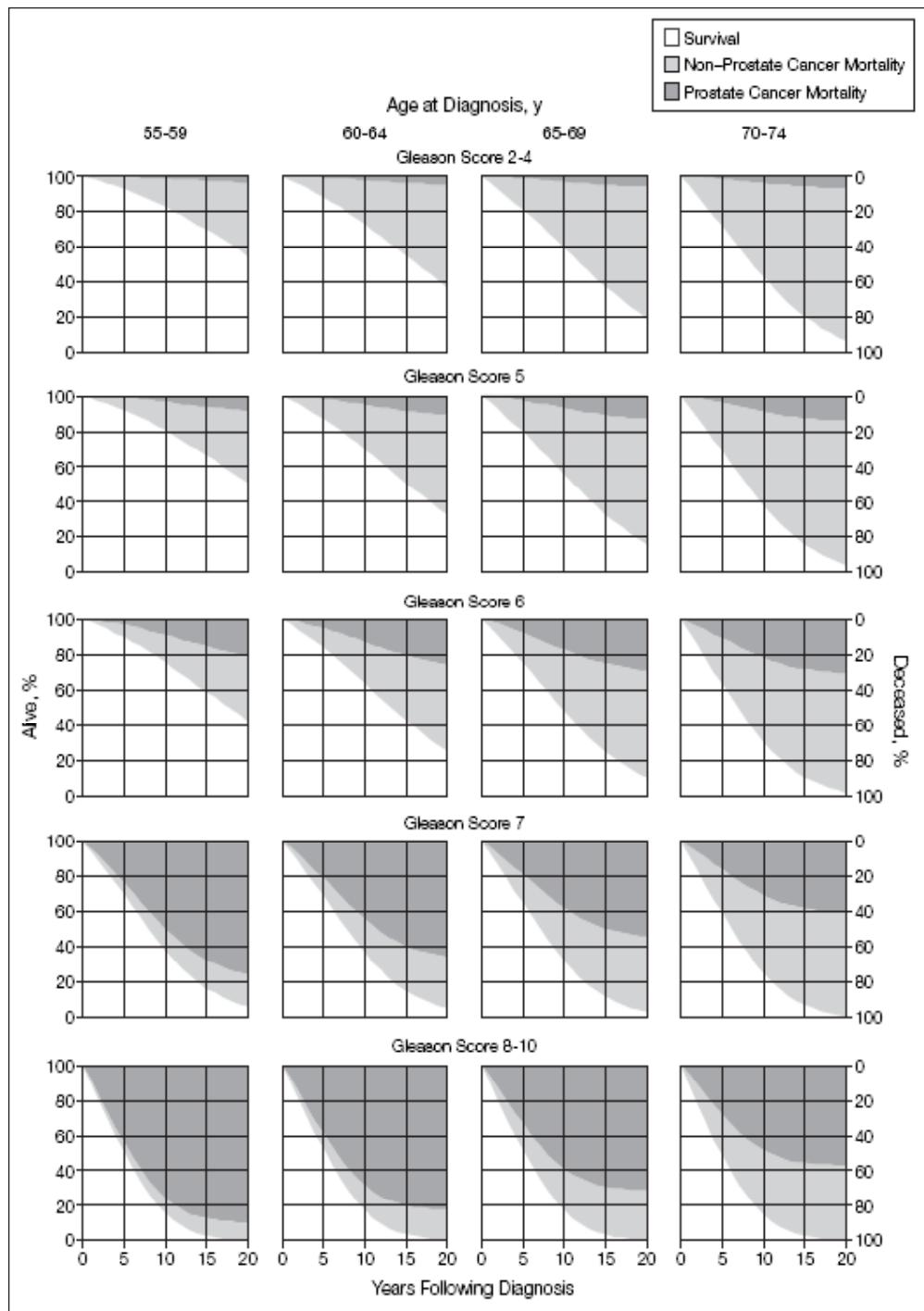
TABLE 3 Clinical Stage T2b (palpable > 0.5 of one lobe, not on both lobes)

PSA range/mL	Pathological stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	OC	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	EPE	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	SV (+)	-	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	LN (+)	-	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	OC	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	EPE	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	SV (+)	-	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	LN (+)	-	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	OC	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	EPE	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	SV (+)	-	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	LN (+)	-	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	OC	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	EPE	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	SV (+)	-	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	LN (+)	-	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
> 10.0	OC	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	EPE	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	SV (+)	-	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	LN (+)	-	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

TABLE 4 Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA range, ng/mL	Pathological stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	OC	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	EPE	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	SV (+)	-	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	LN (+)	-	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	OC	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	EPE	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	SV (+)	-	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	LN (+)	-	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	OC	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	EPE	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	SV (+)	-	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	LN (+)	-	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	OC	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	EPE	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	SV (+)	-	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	LN (+)	-	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	OC	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	EPE	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	SV (+)	-	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	LN (+)	-	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

ADDENDUM: Oorzaak van overlijden gerelateerd aan leeftijd en gleason score: de data van Albertsen.



D. TESTISCARCINOOM

D.1 Inleiding

- **Testiscarcinoom staat bekend als “een geneesbare aandoening”.**
- Testiscarcinoom maakt 1-5 % van alle mannelijke tumoren uit.
Elke 20 jaar is er een verdubbeling van de incidentie.
- **Beste resultaten worden bekomen indien patiënt behandeld wordt door ervaren specialist in een centrum dat veel ervaring heeft met deze materie.**
- **Deze richtlijnen zijn o.a. gebaseerd op recente “consensus guidelines” opgemaakt door The European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) (1)**

D.2 Staging

D.2a Stadium

We baseren ons op de AJCC TNM classificatie (2002).

1. TNM systeem

a) Primaire tumor (T)

Omdat de primaire tumor alleen na radicale orchidectomie kan bepaald worden is de classificatie een pTNM indeling.

- pTX: Primaire tumor kan niet worden beoordeeld.*
- pT0: geen evidentie (zekerheid, teken) van de primaire tumor (o.a. histologisch litteken in testis).
- pTis: Intratubulaire kiemcel neoplasie (*carcinoma in situ*).
- pT1: Tumor beperkt tot de testis en epididymis zonder lymphatische/vasculaire invasie; tumor mag invaderen in de tunica albuginea maar niet in de tunica vaginalis.
- pT2: Tumor beperkt tot de testis en epididymis met vasculaire/lymphatische invasie, of tumor met doorbraak door de tunica albuginea met aantasting van de tunica vaginalis.
- pT3: Tumor invadeert de spermatische streng (funiculus spermaticus) met of zonder vasculaire/lymphatische invasie.
- pT4: Tumor invadeert het scrotum met of zonder vasculaire/lymphatische invasie.

* [Noot: Behalve voor pTis en pT4, wordt de uitbreiding van de primaire tumor bepaald door een radicale orchidectomie. TX kan gebruikt worden voor alle andere stadia als er geen radicale orchidectomie is gebeurd.]

b) Regionale lymfeklieren (N)

- NX: Regionale lymfeklieren kunnen niet worden beoordeeld.
- N0: Geen invasie van de regionale lymfeklieren.
- N1: Metastase in één of meerdere lymfeklieren.
De grootste diameter van elk van deze lymfeklieren klieren is ≤ 2 cm.
- N2: Metastase in één of meerdere lymfeklieren. De grootste diameter van elk van deze lymfeklieren is > 2 cm maar ≤ 5 cm.
- N3: Metastasen in één of meerdere lymfeklieren
met een grootste diameter > 5 cm.

c) Metastasen op afstand (M)

- MX: Aanwezigheid van metastasen of afstand kan niet worden beoordeeld
- M0: Geen metastasen op afstand
- M1: Aanwezigheid van metastasen op afstand
 - M1a: Lymfeklier metastasen buiten de regionale lymfeklieren,
of long metastasen.
 - M1b: Metastasen op afstand die niet vallen onder categorie M1a.

d) Serum tumor markers (S): LDH, β HCG, α FP

- SX: Tumor marker niet beschikbaar of niet bepaald.
- S0: Normale waarden.
- S1: LDH $< 1.5 \times N^*$ **en**
 - β HCG (mIU/ml) < 5000 **en**
 - α FP (ng/ml) < 1000 .
- S2: LDH 1.5-10 X N* **of**
 - β HCG (mIU/ml) 5000-50,000 **of**
 - α FP (ng/ml) 1000-10,000.
- S3: LDH $> 10 \times N^*$ **of**
 - β HCG (mIU/ml) $> 50,000$ **of**
 - α FP (ng/ml) $> 10,000$.

[Noot: N staat voor de bovenste normale limiet van de LDH bepaling.]

AJCC stadium groepering gebaseerd op TNM systeem.

STAGE GROUPING				
Stage 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stage I	pT1-4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any pT/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any pT/TX	N1-3	M0	SX
Stage IIA	Any pT/TX	N1	M0	S0
	Any pT/TX	N1	M0	S1
Stage IIB	Any pT/TX	N2	M0	S0
	Any pT/TX	N2	M0	S1
Stage IIC	Any pT/TX	N3	M0	S0
	Any pT/TX	N3	M0	S1
Stage III	Any pT/TX	Any N	M1, M1a	SX
Stage IIIA	Any pT/TX	Any N	M1, M1a	S0
	Any pT/TX	Any N	M1, M1a	S1
Stage IIIB	Any pT/TX	N1-3	M0	S2
	Any pT/TX	Any N	M1, M1a	S2
Stage IIIC	Any pT/TX	N1-3	M0	S3
	Any pT/TX	Any N	M1, M1a	S3
	Any pT/TX	Any N	M1b	Any S

Bijkomend aan de definitie van het klinisch stadium kan ook een chirurgisch stadium worden bepaald na heelkundige resecties met microscopisch onderzoek van het specimen (vb: klinisch niet verdachte klier blijkt na resectie toch tumorcellen te bevatten).

D.3 Diagnostiek

D.3a Bloedanalyses

- PBO, nier en leverfunctie.
- Tumormarkers: β HCG, α FP, LDH
(prognostische waarde in gemitastaseerde setting).
- Optioneel bij gevorderd seminoma: placentaire alkalische fosfatase, NSE.

D.3b Beeldvorming

- Echografie testis: niet nodig indien klinisch evident
- CT abdomen en pelvis
- CT thorax
- MRI hersenen:
 - bij symptomen.
 - bij gemitastaseerde ziekte met intermediaire of slechte prognose.
- Botscan:
 - bij symptomen.
 - bij gestegen alkalische fosfatase ($> 1,5 \times$ bovenlimiet labo).
- PET scan:
 - Indien > 4 weken post-chemotherapie bij gevorderd seminoom een CT scan restadenopathieën > 3 cm toont .

D.4 Pathologie

D.4a WHO-classificatie naar tumortype

1. Intratubulaire neoplasie (TIN)

- "carcinoma in situ" (CIS)

2. Tumoren met één component

a) Seminoom

- *Variant*: seminoom met syncytiotrofoblastaire reuscellen.
- Noot: non-seminoom component dient steeds uitgesloten te worden.
- Spermatocytair seminoom.
 - *Variant*: spermatocytair seminoom met sarcoom.

b) Niet-Seminoom

- Embryonaal carcinoom.
- Polyembryoma.
- Dooierzaktumor (endodermale sinus tumor, Yolk sac tumor).
 - NB: patroon vermelden.
- Trofoblastaire tumoren.
 - Choriocarcinoom.
 - Placental site trophoblastic tumour.
- Teratomen.
 - Matuur teratoom
 - Immatuur teratoom

Teratoom met secundaire niet-kiemcel maligniteit

3. Tumoren met meer dan één component

- Hierbij moeten de verschillende componenten genoemd worden en het globaal percentage van verschillende componenten moet worden vermeld: m.n. embryonaal carcinoom meer of minder dan 50%.

D.5 Behandeling

- Elke testiculaire tumor wordt dmv inguinale orchidectomie verwijderd. Dit is steeds de eerste behandeling, behalve bij levensbedreigende gemitastaseerde ziekte (tumormarkers nodig!). Dan is dringende chemotherapie geïndiceerd.
- Bij de behandeling baseert men zich op de indeling in seminoom of niet-seminoom.
- Bij een verhoogde serumwaarde voor α FP wordt de tumor altijd als een niet-seminoom behandeld en bij een β HCG >500 IU/L (resp. 100 ng/ml) dient de aanwezigheid van niet-seminoom sterk overwogen te worden en de behandeling daarop gericht te worden.
- Een mengtumor wordt als een niet-seminoom behandeld.

D.5a Seminoom**1. Stadium I**

Er zijn drie behandelmogelijkheden: De behandelingsresultaten van al deze behandelingen zijn gelijk met een genezingsspercentage van 99%:

- “watchful waiting”.
- adjuvante radiotherapie.
- adjuvante chemotherapie met 1 kuur chemotherapie: carboplatinum AUC 7.

a) "watchful waiting"

- Rationale: 80 % van de patiënten hebben eigenlijk geen nabehandeling nodig zodat zij, door een afwachtende houding aan te nemen, niet blootgesteld worden aan onnodige bijwerkingen van een behandeling.
- Bij de optie "watchful waiting" dient de arts rekening te houden met compliantie-profiel van de patiënt.
- Voorgesteld "watchful waiting" schema
 - Jaar 1: tumormerkerbepaling om de maand, beeldvorming (CT) om de 3 maanden.
 - Jaar 2: tumormerkerbepaling om de 2 maanden, beeldvorming (CT) om de 3 maanden.
 - Jaar 3-5: tumormerkerbepaling om de 3 maanden, beeldvorming (CT) om de 6 maanden.
 - Jaar 6-10: tumormerkerbepaling om de 6 maanden, beeldvorming (CT) om de 6 maanden.

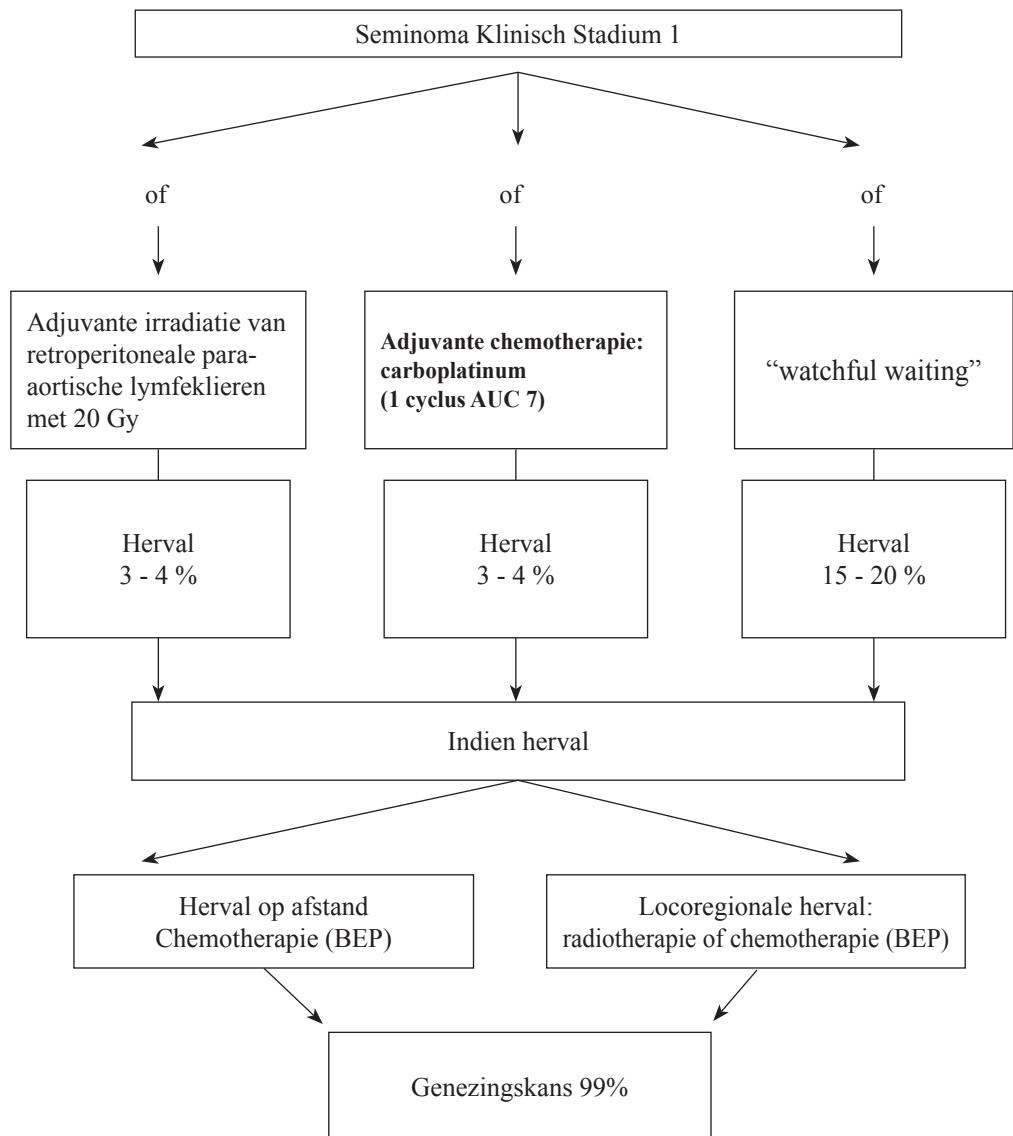
Bron: "Management of urological malignancies" (Hamdy, Basler, Neal & Caltalona). Tumormerkerbepaling impliceert β -HCG, α -FP en LDH.

b) Radiotherapie:

- Standaardbehandeling als
 1. Tumor \geq 4 cm.
 2. Invasie van rete testis.
- Bestralingsveld: para-aortische, infradiafragmatische lymfeklieren met inclusie van de linker nierhilus indien primaire tumor van de linker teelbal.
- Bestralingsdosis: 24 Gy, 2 Gy per fractie.
- Resultaten: 5-jaars ziektevrije overleving van 96 % / 5-jaars ziekte vrij klein bekken: 98 %.

c) Chemotherapie

- Recente studies tonen zelfde resultaten qua aantal recidieven, tijd tot herval en globale overleving als men een behandeling toedient met chemotherapie (1 cyclus carboplatinum) versus radiotherapie. De resultaten zijn echter maar na mediane opvolging van 6,5 jaar.
- Meer herval retroperitoneaal met carbo versus meer herval in pelvische klieren met radiotherapie



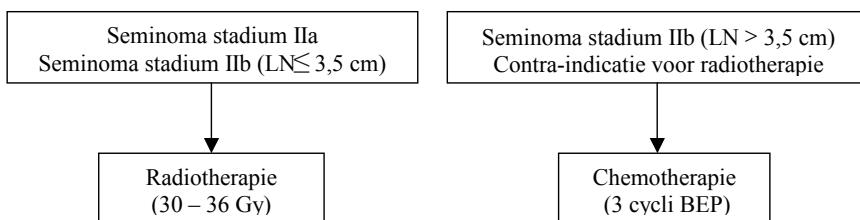
2. Stadium IIA en IIB:

a) Radiotherapie

- Standaardbehandeling voor stadium IIA en non-bulky ($\leq 3,5$ cm) IIB.
- Bestralingsveld: para-aortische, infradiafragmatische lymfeklieren met inclusie van de linker nierhilus indien primaire tumor van de linker teelbal + lymfeklieren langsheel iliacaal vaten ipsilateraal. Alle op CT-scan vergrote lymfeklieren moeten in bestralingsveld zijn vervat.
- Bestralingsdosis:
 - Stadium IIA: 24 Gy, 2 Gy per fractie op volledige klierstations, gevolgd door boost op de PET-positieve lesies tot 30 Gy.
 - Stadium IIB: 24 Gy, 2 Gy per fractie op volledige klierstations, gevolgd door boost van 10 Gy op regio van IIB lymfeklieren (cumulatieve dosis 36 Gy).
- Indicaties voor scrotale radiotherapie (24 Gy, 2 Gy per fractie):
 - Tumor spill.
 - Positief snijvlak thv funiculus spermaticus.
 - Doorgroei van tumor in scrotumwand.
- Indicaties voor ipsilaterale, inguinale radiotherapie (24 Gy, 2 Gy per fractie)
 - Tumor spill.
 - Positief snijvlak thv funiculus spermaticus.
 - Doorgroei door tunica albuginea.

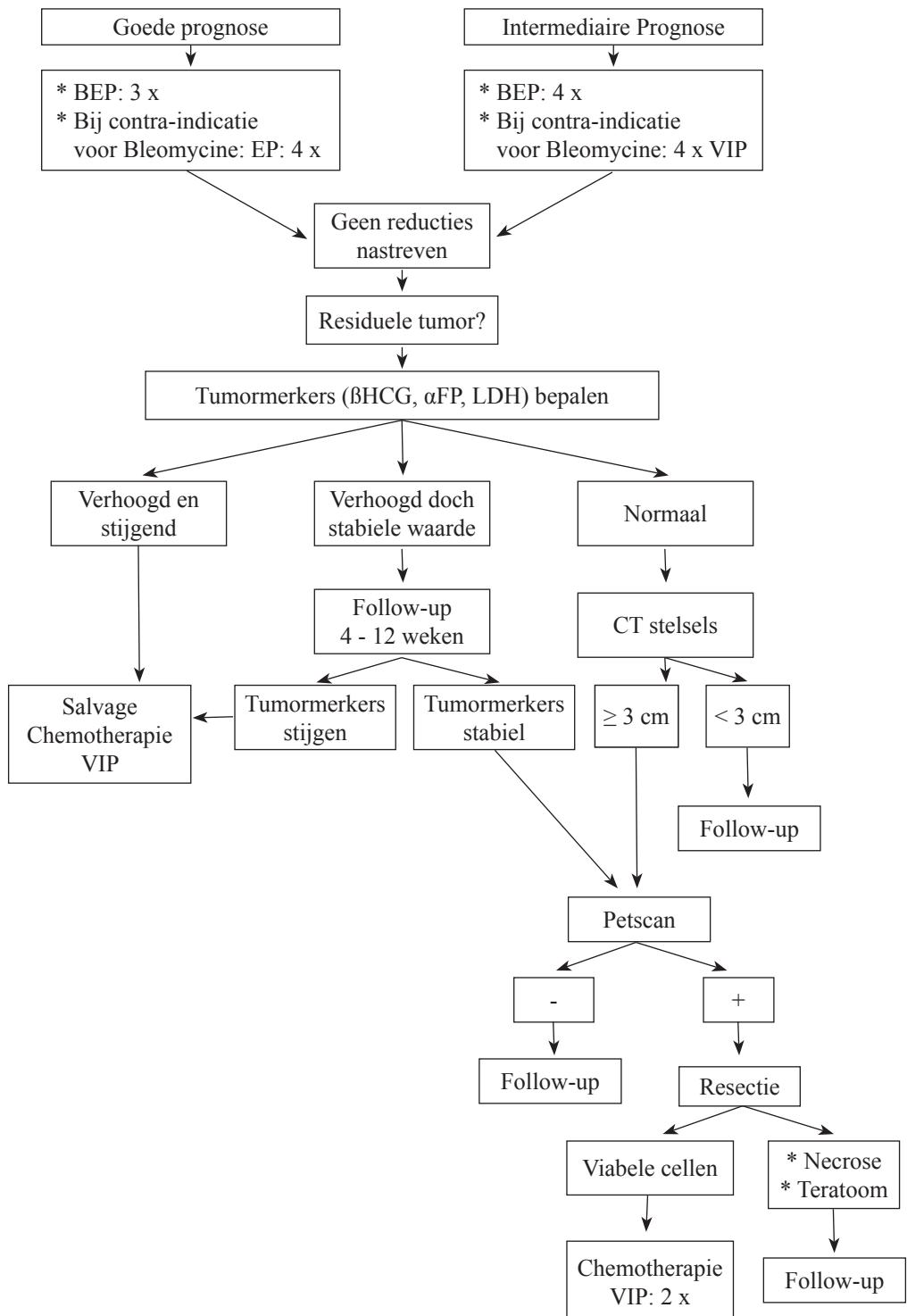
2. Chemotherapie:

- Standaardbehandeling voor bulky ($> 3,5$ cm) stadium IIB.
- Alternatief indien patiënt radiotherapie weigert of bij contra-indicatie voor radiotherapie (eg. Hoefijzernier).
- Type: bleomycine, etoposide, platinol (3 cycli).



3. Stadium IIC- IIIC

De behandeling bestaat uit chemotherapie, waarbij het aantal kuren BEP bepaald wordt door de risico indeling: 3 cycli bij “goede” en 4 bij “intermediaire” prognose. Voor bepaling “goede” en “intermediaire” prognose (zie risico-analyse).



D.5b Niet seminoom

1. Stadium I

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: De behandelingsresultaten van al behandelingen zijn gelijk met een overleving van 99%:

- “watchful waiting”.
- adjuvante chemotherapie met 2 kuren chemotherapie.
- zenuwsparende retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLD).

a) “Watchful waiting”

- Rationale: slechts 30% van de patiënten heeft bij diagnose occulte (> retroperitoneale – long) metastasen en ontwikkelt dus later een relaps. De meerderheid heeft dus geen nabehandeling nodig zodat zij, door een afwachtende houding aan te nemen, niet blootgesteld worden aan onnodige bijwerkingen van een behandeling. Het beleid van “watchful waiting” is erop gericht deze metastasen zo vroeg mogelijk op te sporen en vervolgens met chemotherapie te behandelen. Van de recidieven wordt 80% binnen de eerste 6 maanden gezien. In 70% van de gevallen is een stijging van de tumormerker het eerste teken.
- Voorgesteld “watchful waiting” schema
 - Jaar 1:* tumormerkertelling om de maand, beeldvorming (CT) om de 3 maanden.
 - Jaar 2:* tumormerkertelling om de 2 maanden, beeldvorming (CT) om de 3 maanden.
 - Jaar 3-5:* tumormerkertelling om de 3 maanden, beeldvorming (CT) om de 6 maanden.
 - Jaar 6-10:* tumormerkertelling om de 6 maanden, beeldvorming (CT) om de 6 maanden.

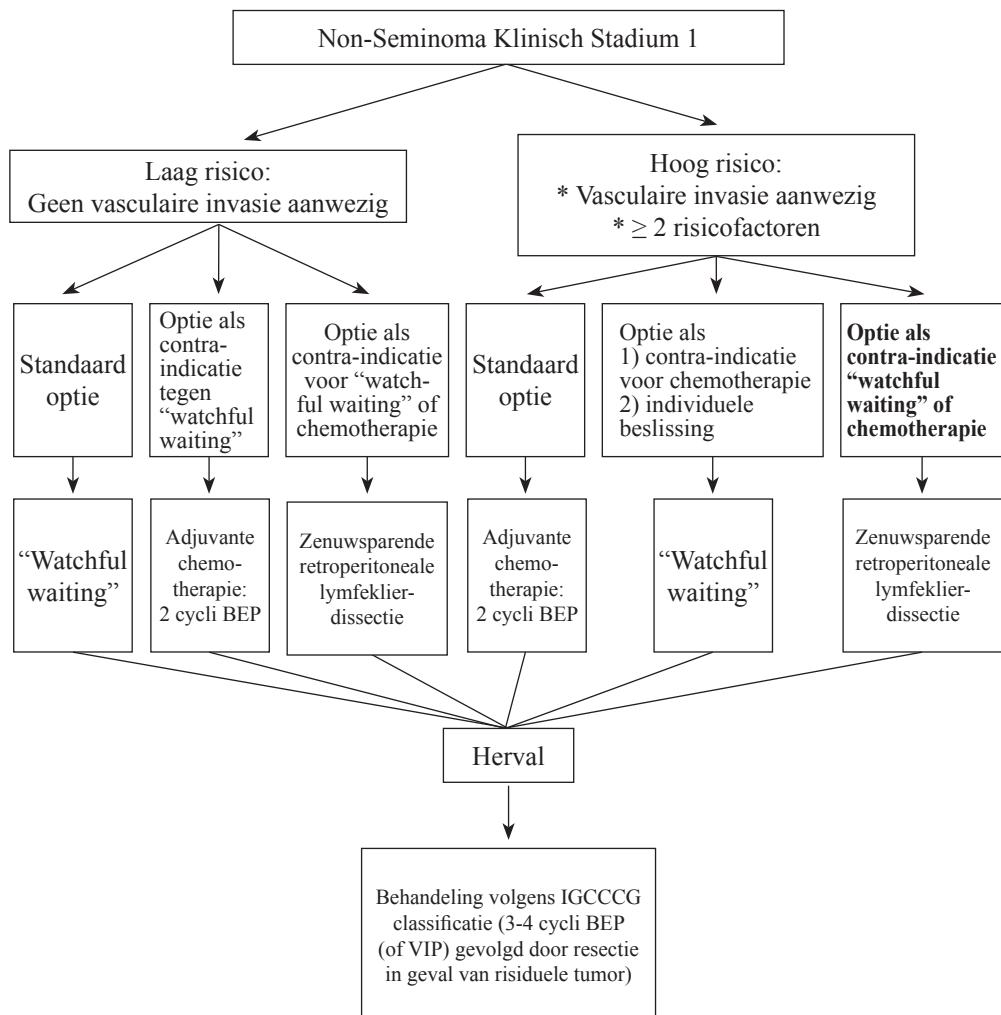
Bron: “Management of urological malignancies” (Hamdy, Basler, Neal & Caltalona). Tumormerkertelling impliceert β -HCG, α -FP en LDH.

b Adjuvante chemotherapie

- Standaardbehandeling bij vasculaire invasie (48 % recidiefkans).
- Standaardbehandeling bij aanwezigheid van ≥ 2 van de volgende risicofactoren:
 1. Lymfatische permeatie.
 2. Aanwezigheid van ongedifferentieerde cellen.
 3. Afwezigheid van Yolk sac elementen.
- Type: bleomycine, etoposide, platinol (2 cycli)

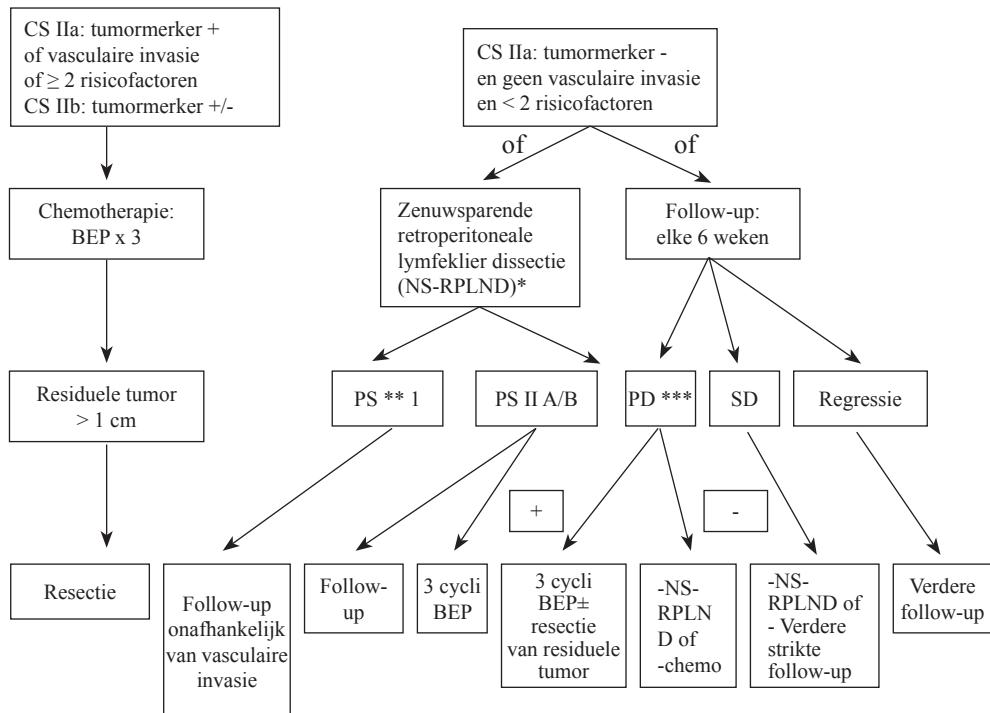
3. Zenuwsparende RPLD

In de internationale literatuur wordt zenuwsparende (= fertilitet behoudende) RPLD zeker weerhouden. Bij contra-indicatie voor “watchful waiting” of adjuvante chemotherapie kan een zenuwsparende (= fertilitet behoudende) RPLD verricht worden in een centrum met expertise. Indien na RPLD een stadium II ziekte wordt weerhouden, worden 3 cycli BEP gegeven.



2. Stadium IIA en stadium IIB

- Zie stroomschema.
- Genezingspercentage 98%.



* aangeraden in literatuur, niet in ons centrum

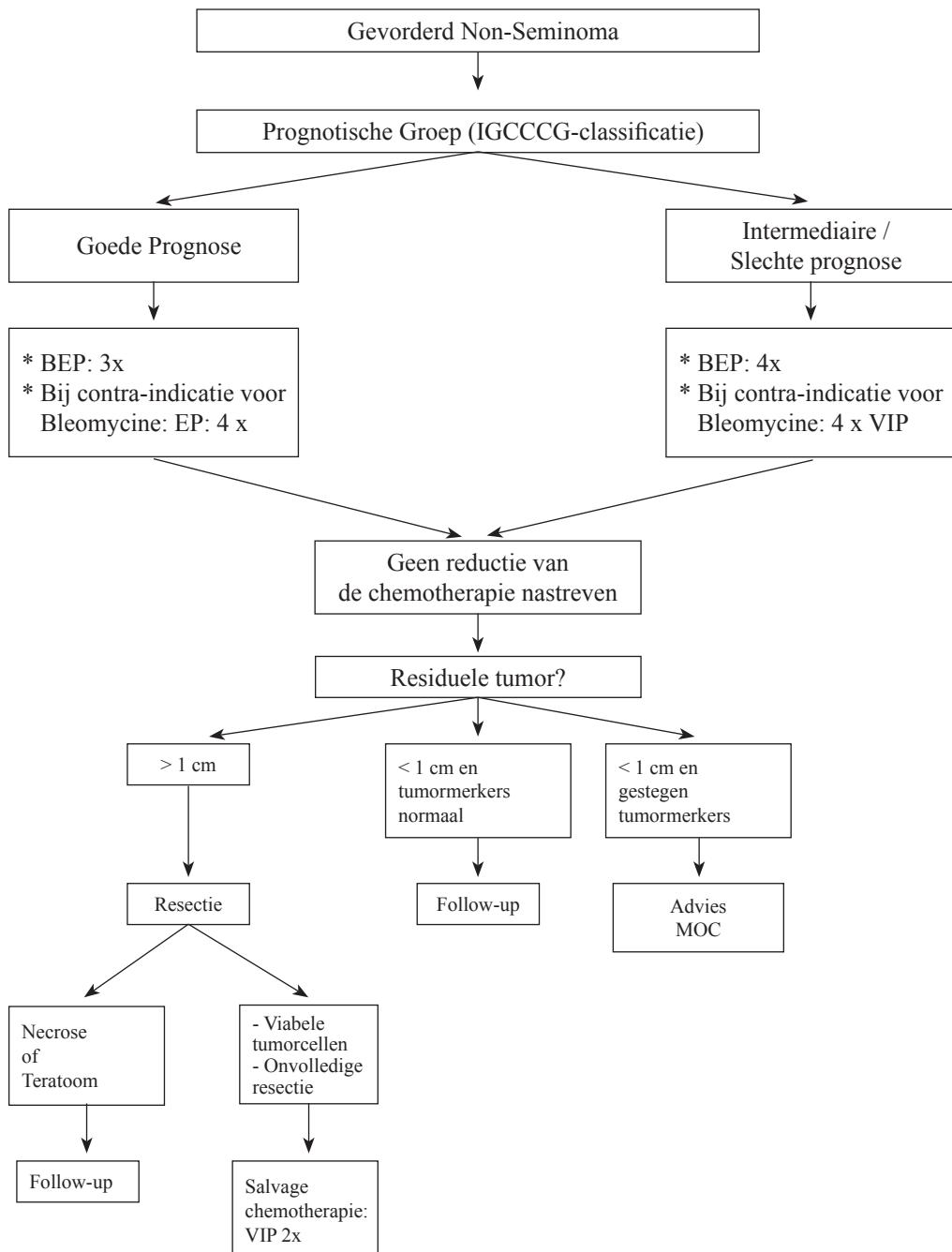
** PS: Pathologisch Stadium

*** PD: Progressieve Ziekte

Als na RPLND blijkt dat het een stadium IIA of IIb is,
dan geven we beter 3 cycli BEP !!!

3. Stadium IIIC-IIIC

- Standaardbehandeling: chemotherapie (BEP).
- Het aantal kuren wordt bepaald door de risico classificatie (zie risico-analyse):
 - goede prognose 3 kuren.
 - intermediaire en slechte prognose 4 kuren.
- Tumormerkstoffen worden tijdens de behandeling minstens 1 keer per week bepaald. Daling conform de halfwaarde tijd (α FP: 5-7 dagen en β HCG 24-48 uur) reflecteert chemo-sensitiviteit van de tumor voor de gegeven therapie. Bij de eerste kuur kan een tijdelijke stijging optreden. Initiële stijging van α -FP is prognostisch ongunstig en kan reden zijn voor een vierde kuur.
- Cfr. stroomschema.



E. Risicogroep-analyse

Prognose	Percentage van Patienten	5-jaars-overleving	Non-Seminoma	Seminoma
Goed	56%	90%	<ul style="list-style-type: none"> - Testis of primair extragonadaal retroperitoneaal en "lage" tumormerkers * α-FP < 1000 ng/ml * én β-HCG < 1000 ng/ml * én LDH < 1,5 x normale waarde - én geen niet-pulmonale viscerale metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> - Elke primaire lokalisatie - Elke tumormerker waarde - én geen niet-pulmonale viscerale metastasen
Intermediair	28%	80%	<ul style="list-style-type: none"> - Testis of primair extragonadaal retroperitoneaal en "intermediaire" tumormerkers * α-FP 1000 – 10000 ng/ml * en/of β-HCG 1000 – 10 000 ng/ml * en/of LDH 1,5 – 10 x bovenste normale waarde - én geen niet-pulmonale viscerale metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> - Elke primaire lokalisatie - Elke tumormerker - én aanwezigheid van niet-pulmonale viscerale metastasen (lever, CNS, bot, darm)
Slecht	16%	50%	<ul style="list-style-type: none"> - Primaire mediastinale lokalisatie met of zonder andere risicofactoren - Testis of primaire retroperitoneale lokalisatie - én aanwezigheid van niet-pulmonale viscerale metastasen (lever, CNS, bot, darm) - én/of "hoge" tumormerkers * α-FP > 10 000 ng/ml * en/of β-HCG > 10000 ng/ml * en/of LDH > 10 x normale waarde 	

E.1 Residue tumor

E.1a Restlaesies na chemotherapie

1. Seminoom

- Multidisciplinair overleg is noodzakelijk.
- Mogelijkheden zijn expectatio, chirurgie (en bij vitaal tumorweefsel eventueel salvage chemotherapie), radiotherapie, of combinaties.
- Restlaesies < 3 cm worden strict gevolgd, zonder verdere behandeling.
- Als een restlaesie ≥ 4 weken na het beëindigen van de chemo/radiotherapie nog > 3 cm, wordt best een PET scan uitgevoerd worden. Bij argumenten voor vitale tumor wordt een chirurgische resectie voorgesteld. De kans op vitale tumor is dan 10%.
- Indien de lesie groeit is histologie noodzakeijk. Bij aanwezigheid van viabel tumorweefsel is salvage chemotherapie noodzakelijk. In ons centrum gebruiken wij chemotherapie op basis van VIP (Vepesid, Ifosfamide en cisPlatinum).
- Resectie van een restlaesie van seminoom is vaak erg moeilijk en niet zonder complicaties vanwege de vaste vergroeiingen met de grote vaten. Als chirurgische resectie niet mogelijk lijkt, kan ook een verder expectatief beleid of adjuvante radiotherapie op de restlaesie overwogen worden.
- De beslissing wordt genomen op grond van grootte van de oorspronkelijke tumormassa en de situatie post-chemotherapie. Groei van laesies is reden voor aanvullende therapie.

2. Niet-seminoom

- Er zijn 2 mogelijkheden te onderscheiden:
 - a. **Complete remissie**
(negatieve tumormarkers en residuele letsels < 1 cm)
 - Patiënt wordt opgevolgd dmv beeldvorming en bepaling tumormarkers.
 2. **Restlaesie >1cm, tumormarkers normaal:**
chirurgische exploratie en verwijdering restlaesie
 - Mogelijkheden bij pathologisch onderzoek:
 - * Fibrose/necrose (50%): patiënt komt in follow-up.
 - * Matuur teratoom (35%): geheel verwijderd: patiënt komt in follow-up.
 - * Vitaal tumor weefsel (15%): beleid te bespreken op MOC.

E.1b Enkele bemerkingen betreffende resectie van restlaesies na chemotherapie

- Bij de resectie dienen in ieder geval alle zichtbare afwijkingen verwijderd te worden, maar verder is, zeker als de primaire tumor matuur of immatuur teratoom bevatte, resectie van alle gebieden waar vóór de chemotherapie lymfekliermetastasen zichtbaar waren op de CT-scan, aangewezen. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor en de ervaring van de chirurg kan deze secundaire RPLD bij 60-80% van de patiënten zenuwsparend uitgevoerd worden.
- De rationale om uitgerijpt teratoom volledig te verwijderen is de verhoogde kans op verder benigne blijvend uitgroeien hiervan (groeidend teratoom) of hernieuwde maligne transformatie (testiscarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom of sarcoom).
- In uitzonderlijke gevallen blijven de tumormerkers verhoogd, wijzend op aanwezigheid van vitale tumor, terwijl al maximale chemotherapie is gegeven. Alleen als de restlaesies volledig resecerbaar lijken, kan gepoogd worden met salvage chirurgie alsnog een complete remissie te verkrijgen. De kans hierop is < 20%.
- Heelkunde van residuele ziekte zou wordt best uitgevoerd in gespecialiseerde centra.

F. REFERENTIES

1. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol. 2004 Sep;15(9):1377-99.
2. Warde et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
3. Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. J Clin Oncol 1997; 9(4): 207-2092.
4. Anonymous. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997; 15(2): 594-603.
5. Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis and therapy. Oncology 1999; 13: 1689-1694.
6. Hamdy FC, Basler JW, Neal DE, Catalona WJ. Management of urologic malignancies. Part 4 : « testicular cancer » (Chapters 34-39).

DEEL IV *EPILOOG*

§1. NATIONAAL COLLEGE VOOR ONCOLOGIE

Naar aanleiding van de wet op de Zorgprogramma's, werd ook het nationaal college voor oncologie geïnstalleerd. Dit college is multidisciplinair samengesteld en de leden zijn benoemd door de minister.

Eén van de kerntaken van het college is het opstellen van nationale richtlijnen voor de diverse tumortypes. In samenwerking met het kenniscentrum (KCE) is dit voor een aantal tumoren reeds gebeurd. Deze richtlijnen zijn beschikbaar via onderstaande website.

www.richtlijnenkanker.be

In de toekomst zullen deze richtlijnen dienen als validatiemiddel voor de oncologische zorg in België.

§2. EPILOOG

Om met elkaar te communiceren rond patiënten zijn richtlijnen nodig.

Het zijn ‘richt’lijnen, d.w.z. zij vormen de basis en kunnen individueel aangepast worden. Elke keer opnieuw vergt het opstellen van zulk handboek veel inspanningen van veel mensen. We willen dan ook iedereen bedanken voor zijn bijdrage. Door de uni- & informatisering hopen we in de toekomst de aanpassingen sneller en gemakkelijker te integreren.

Dit handboek moet een leidraad vormen in het U.Z. maar ook erbuiten. Zo kan de oncologische zorg van onze patiënten verder geoptimaliseerd worden.