



Federatie
Medisch
Specialisten

Niet kleincellig longcarcinoom

Inhoudsopgave

Niet kleincellig longcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Niet-kleincellig longcarcinoom	5
Niet kleincellig longcarcinoom - Algemeen	6
Niet kleincellig longcarcinoom - Epidemiologie en pathogenese	7
Niet kleincellig longcarcinoom - Screening	9
Niet kleincellig longcarcinoom - Erfelijkheidsonderzoek	11
Niet kleincellig longcarcinoom - Diagnostiek	12
Niet kleincellig longcarcinoom - Anamnese en lichamelijk onderzoek	13
Niet kleincellig longcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	14
Niet kleincellig longcarcinoom - FDG-PET	17
Niet kleincellig longcarcinoom - Echo-endoscopische technieken	23
Niet kleincellig longcarcinoom - Mediastinale stadiëring	24
Niet kleincellig longcarcinoom - Metastasendiagnostiek	35
Niet kleincellig longcarcinoom - Laboratoriumonderzoek	39
Niet kleincellig longcarcinoom - Criteria voor medische (in)operabiliteit	41
Niet kleincellig longcarcinoom - Pathologiediagnostiek	49
Protocollaire verslaglegging PALGA	57
NGS versus PCR bij testen op mutaties	59
Bepaling van resistentie bij doelgerichte therapie	72
Aanvullend onderzoek naar micrometastasen bij lymfeklieronderzoek	77
Niet kleincellig longcarcinoom - Resectabel en lokaal uitgebreid NSCLC	83
Niet kleincellig longcarcinoom - Chirurgie behandeling	84
Niet kleincellig longcarcinoom - Thoracoscopische chirurgie	85
Niet kleincellig longcarcinoom - Intraoperatieve beoordeling van type resectie en irresectabiliteit	87
Niet kleincellig longcarcinoom - Tumorstatus	88
Niet kleincellig longcarcinoom - Eisen intraoperatieve stadiëring	99
Niet kleincellig longcarcinoom - Lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie tav resectie	108

Niet kleincellig longcarcinoom - Eisen operatieverslag	113
Chirurgie of radiotherapie bij stadium I NSCLC	115
Niet kleincellig longcarcinoom - (Neo)adjuvante radiotherapie resectabel NSCLC	123
(Neo)adjuvante behandeling bij stadium I-III NSCLC	126
Niet kleincellig longcarcinoom - Adjuvante chemotherapie bij stadium IA -IIIA NSCLC	127
(Neo)adjuvante immuuntherapie	131
Doelgerichte behandeling	152
Niet kleincellig longcarcinoom - Stadium III-NSCLC	163
Niet kleincellig longcarcinoom - Chemoradiotherapie stadium 3	164
Niet-kleincellig longcarcinoom - Adjuvante immunotherapie	171
Niet kleincellig longcarcinoom - Behandeling sulcus superior-tumor	181
Niet kleincellig longcarcinoom - Concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie	184
Niet kleincellig longcarcinoom - Chirugie na inductiebehandeling	193
Niet kleincellig longcarcinoom - Systemische behandeling stadium IV NSCLC	201
Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC	203
Dubbele immuuntherapie	235
Tweedelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC	246
Behandeling na (chemo-)immuuntherapie	263
Niet kleincellig longcarcinoom - Behandeling oligometastasen NSCLC	268
Niet kleincellig longcarcinoom - Platinum of niet-platinumhoudende combinatie chemotherapie	281
Niet kleincellig longcarcinoom - Standaardbehandeling platinumhoudende combinatie	283
Niet kleincellig longcarcinoom - Chemotherapie met een performance score 2	287
Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutatie	289
Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties	309
ALK fusies	319
KRAS G12C mutaties	331
RET fusies	335
ROS1 fusies	337
HER2 mutaties	339

NTRK/NRG fusies	341
MET mutaties	343
BRAF mutaties	345
Uncommon EGFR mutaties / EGFR exon 20 inserties	347
Moleculaire tumor board NSCLC	349
Niet kleincellig longcarcinoom - Palliatieve zorg	357
Bestralingsschema palliatieve radiotherapie IV NSCLC	361
Voorlichting en communicatie	368
Niet kleincellig longcarcinoom - DiagnostiekVoorlichting en communicatie - Diagnostiek	374
Niet kleincellig longcarcinoom - Voorlichting en communicatie - Behandeling	375
Niet kleincellig longcarcinoom - Voorlichting en communicatie - Lotgenotencontact	376
Niet kleincellig longcarcinoom - Follow up NSCLC-patiënt na curatieve behandeling	378
Niet kleincellig longcarcinoom - Organisatie van zorg	389
Niet kleincellig longcarcinoom - Maximaal aanvaardbare wachttijden	390
Niet kleincellig longcarcinoom - Behandeloverleg en verslaglegging	396
Niet kleincellig longcarcinoom - Verwijzing voor chirurgie	398
Niet kleincellig longcarcinoom - Criteria verwijzing specialistisch centrum	401
Niet kleincellig longcarcinoom - Patiëntendossier	404
Niet kleincellig longcarcinoom - Psychosociale zorg	409
Niet kleincellig longcarcinoom - Prevalentie	410
Niet kleincellig longcarcinoom - Rol van de verpleegkundige	412
Niet kleincellig longcarcinoom - Organisatie	417
Niet kleincellig longcarcinoom - TNM classificatie	420

Startpagina - Niet-kleincellig longcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met niet-kleincellige longkanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- diagnostiek en behandeling
- palliatieve zorg
- voorlichting en communicatie
- nacontrole, nazorg en follow-up
- organisatie van zorg en psychosociale zorg

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij zorg voor patiënten met niet-kleincellige longkanker.

Voor patiënten

Niet kleincellig longcarcinoom is een vorm van longkanker. In Nederland wordt per jaar bijna 13.000 mensen longkanker vastgesteld. Er zijn twee verschillende vormen: kleincellig longkanker en niet-kleincellig longkanker. Ongeveer 85 procent van de patiënten met longkanker heeft de niet-kleincellige vorm. De indeling is gebaseerd op het type cellen dat in de tumor voorkomt. Bij niet-kleincellige longkanker groeien de cellen meestal langzaam. Deze vorm van longkanker is vaak al uitgezaaid op het moment dat er klachten ontstaan.

Meer informatie over longkanker is te vinden op Thuisarts:

<https://thuisarts.nl/longkanker>

Meer informatie over longkanker is ook te vinden op kanker.nl:

<https://www.kanker.nl/bibliotheek/longkanker/wat-is/2226-longkanker>

Meer informatie over longkanker is ook te vinden op de website van de patiëntenvereniging:

www.longkankernederland.nl

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De richtlijn wordt als onderdeel van het cluster Longoncologie modulair onderhouden. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit o.a. de longartsen, chirurgen, pathologen, radiotherapeuten, oncologen, thoraxchirurgen, nucleair geneeskundigen, radiologen en verpleegkundigen en verzorgenden betrokken. Longkanker Nederland is als patiëntenorganisatie betrokken bij de ontwikkeling van de richtlijn.

Niet kleincellig longcarcinoom - Algemeen

Zie de submodule 'Epidemiologie en pathogenese'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 10-07-2015

Laatst geautoriseerd : 10-07-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Tjan-Heijnen VCG, Tjan-Heijnen VCG, Groen HJ, Schramel FM, Stoter G. Netherlands Society for Medical Oncology and the Taskforce on Lung Cancer of the Dutch Society of Physicians for Lung diseases and Tuberculosis. Consensus conference on palliative treatment of stage IV non-small cell lung cancer. Consensus meeting of the . Neth J Med 2001;58:52-61.

Niet kleincellig longcarcinoom - Epidemiologie en pathogenese

Epidemiologie

Per jaar wordt bij ruim 13.000 nieuwe patiënten een longcarcinoom gediagnosticeerd; bij ongeveer 70% van hen gaat het om een NSCLC (www.cijfersoverkanker.nl, feb 2020). In 2012 werd bij 6.947 mannen en 4.924 vrouwen longcarcinoom gediagnosticeerd. Het totaal aantal patiënten met longcarcinoom nam tussen 2000 en 2019 met 53% toe van 8.959 naar 13.792. Bij mannen was de toename in deze periode 16% en is longcarcinoom nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak door kanker (25%). Bij vrouwen is dit in dezelfde periode meer dan verdubbeld en is longcarcinoom inmiddels verantwoordelijk voor 21% van de totale kankersterfte. In 2011-2017 was de 1-jaarsoverleving van alle patiënten met NSCLC 48%; de 5-jaarsoverleving bedroeg 22% (www.cijfersoverkanker.nl/).

Bij diagnostiek blijkt het merendeel van de patiënten reeds een gemitastaseerde ziekte te hebben. Slechts 20% van de patiënten komt in aanmerking voor een resectie van de tumor. De overige patiënten komen niet hiervoor in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gedissemineerd. In het eerste geval is chemoradiotherapie en soms chirurgie mogelijk; in het laatste geval wordt een systemische behandeling gebruikt. Bij oligometastasen kan een lokale therapie worden toegevoegd. Een gedeelte van de potentieel resectabele patiënten komt vanwege co-morbiditeit, beperkte functionele reserve en slechte performance status niet in aanmerking voor een chirurgische behandeling omdat het risico op overlijden of blijvende invaliditeit te groot wordt geacht [Damhuis 1996(1); Janssen-Heijnen 1998(4)]. Er zijn slechts kleine verschuivingen in de verdeling van ziektestadia, onder andere door diagnostische vooruitgang en de nieuwe stadiumindeling van NSCLC (zie de module [TNM Classificatie](#)).

Pathogenese

Verschillende factoren dragen bij aan het ontstaan van longcarcinoom. Dat zijn roken [Molina 2008(7)], chronische obstructieve longziekten (COPD) [Collins 2007(6)], asbest expositie, luchtverontreiniging zoals fijnstof (fine particles) met een aerodynamische diameter van 10 (PM_{10}) of zelfs van 2,5 micrometer, en genetische factoren [Molina 2008(7), Pleasance 2010(8)]. Roken is de belangrijkste factor, vooral voor het kleincellig longcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom. Voor adenocarcinomen is naast roken luchtverontreiniging een belangrijke bijdragende factor. Volgens een grote Europese studie is het longcarcinoom risico geassocieerd met luchtverontreiniging (HR 1,22; 95% BI., 1,03-1,45) per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ toename in PM_{10} . Dat risico is lager dan het risico door roken waarvoor het relatieve risico 23,3 en 12,7 is voor respectievelijk de huidige mannelijke en vrouwelijke rokers [Raaschou-Nielsen 2013(9)]. Toch is het totale risico door luchtverontreiniging groot, gezien het feit dat iedereen hieraan is blootgesteld. De risico's op longcarcinoom in Nederland zijn voor 80 tot 85% aan roken gerelateerd en voor tenminste 8% aan fijnstof, in het bijzonder bij de adenocarcinomen [WHO 2009; Beelen 2014(5)]. Ongeveer 10% van de rokers ontwikkelt gedurende zijn of haar leven longcarcinoom.

Roken en niet-roken gerelateerd longcarcinoom zijn onderscheiden ziektebeelden met een verschillend beloop, een verschillend spectrum aan DNA mutaties; deze ziekten hebben verschillende behandelingen nodig.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 10-07-2015

Laatst geautoriseerd : 10-07-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Damhuis RAM, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 9:97 100, 1996.
- 2 - Drift MA van der, Karim-Kos HE, Siesling S, et al. Progress in standard of care therapy and modest survival benefits in the treatment of non-small cell lung cancer patients in the Netherlands in the last 20 years. *J Thorac Oncol* 2012; 7(2): 291-298.
- 3 - Janssen-Heijnen ML, Karim-Kos HE, van der Drift MA, et al. Modest improvements of survival for patients with small cell lung cancer aged 45 to 59 years only, diagnosed in the Netherlands, 1989 to 2008. *J Thorac Oncol* 2012; 7(1): 227-232.
- 4 - Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 21:105-113, 1998.
- 5 - Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology* 2014; 25(3): 368-378.
- 6 - Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75(1): 56-63.
- 7 - Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(5): 584-594.
- 8 - Pleasance ED, Stephens PJ, OMeara S, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010; 463(7278): 184-190.
- 9 - Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14(9): 813-822.
- 10 - WHO, 2009

Niet kleincellig longcarcinoom - Screening

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van screening naar longcarcinoom?

Aanbeveling

Longcarcinoom screening wordt geadviseerd bij hoog-risico groepen, door centra die beschikken over een low-dose CT en specifieke software. Daarnaast moeten er kennis en competenties voor screening aanwezig zijn.

Stoppen met roken is een integraal onderdeel van screening.

Overwegingen

Er zijn sterke aanwijzingen dat met beter definiëren van het risico profiel van een nodus de aanvullende diagnostiek beperkt kan worden. Ook zijn er aanwijzingen vanuit de NELSON-trial dat er minder follow-up diagnostiek noodzakelijk is dan in de NLST-trial. Dat wil zeggen dat de kosteneffectiviteit zal verbeteren en de stralenbelasting zal afnemen.

De United States Preventive Services Task Force beveelt jaarlijkse screening aan met een low-dose CT voor de leeftijdscategorie 55 - 80 jaar met 30 pack years en roker zijn of in de afgelopen 15 jaar zijn gestopt met roken. Screening moet worden gestopt als er 15 jaar niet is gerookt of als er een gezondheidsprobleem ontstaat waarbij de levensverwachting beperkt is en een curatieve long chirurgie niet meer mogelijk is. Deze definitie wijkt slechts in geringe mate af van de inclusie-criteria van de NELSON-studie.

Een andere manier om de risicogroep te definiëren komt vanuit het Liverpool Lung Project (LLP). In dit model worden toegevoegd de leeftijd, pack years, geslacht, passief roken, pneumonie, asbest contact en familiegeschiedenis.

Bij eventuele screening van rokers is het van belang om tegelijkertijd veel aandacht te besteden aan stoppen met roken. Deze benadering zou de kosteneffectiviteit van de screening met 20 - 45% verhogen [Villanti 2013].

Screening van nodules met een low-dose CT vereist expertise in de volume-metingen.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat screening met low-dose CT de mortaliteit ten gevolge van longcarcinoom vermindert. NLST 2011(3)

Samenvatting literatuur

Hoewel een aantal wetenschappelijke verenigingen longcarcinoom screening bij hoog-risico groepen (met

name rokers en ex-rokers die ≤10 jaar geleden stopten met roken) aanbeveelt, zijn er wel nog onzekerheden omtrent de waarde van deze aanbevelingen voor de klinische praktijk. De aanbeveling is met name gebaseerd op de National Lung Screening Trial (NLST) met 53.454 participanten, die een daling van de longcarcinoom specifieke mortaliteit met 20% liet zien door toepassing van low-dose CT met een goed getrainde staf [NSLT 2011(3), 2013(4)]. De totale mortaliteit nam met 6,7% af. In deze studie werd een positieve uitslag gedefinieerd als de aanwezigheid van een nodule van ≥ 4mm. Het aantal fout-positieve scans was 23,3%, de positief voorspellende waarde van een positieve screen was 3,6%. In het kader van een bevolkingsonderzoek naar longcarcinoom wordt het Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) verricht. In deze gerandomiseerde studie wordt met een low-dose CT het nodule volume gemeten; in beide armen wordt het advies gegeven om te stoppen met roken. Participanten zijn positief als het nodule volume >500mm (diameter ongeveer 9.8mm) is of de volume verdubbelingstijd (VDT) < 400 dagen. Deze strengere eisen leiden tot een positieve screen bij 485 (6%) van de 7582 participanten waarna vervolgens bij 200 (2,6%) participanten longcarcinoom wordt vastgesteld. De positief voorspellende waarde van de screening is 40,6% en 1,2% van alle scans zijn fout-positief. Over een periode van meer dan 5 jaar is het risico om longcarcinoom vast te stellen door screening anders en afhankelijk van de uitslag van de eerste scan, 1% risico na een negatieve scan, 5,7% na een onzekere uitslag en 48,3% na een positieve uitslag. Het aantal fout-positieve scans is in de NELSON studie (1,2%) lager dan in de NLST (23,3%).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 10-07-2015

Laatst geautoriseerd : 10-07-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Horeweg N, Rosmalen, J van, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lancet Oncol 2014; 15(12): 1332-1341. [\[link\]](#)
- 2 - Klaveren RJ van, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med 2009; 361(23): 2221-2229. [\[link\]](#)
- 3 - National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409. [\[link\]](#)
- 4 - National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(21): 1980-1991. [\[link\]](#)
- 5 - Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. PLoS One 2013; 8(8): e71379, doi 10.1371/journal.pone.0071379. [\[link\]](#)

Niet kleincellig longcarcinoom - Erfelijkheidsonderzoek

Uitgangsvraag

Is er indicatie voor erfelijkheidsonderzoek bij NSCLC?

Aanbeveling

Er bestaat geen indicatie voor erfelijkheidsonderzoek bij NSCLC.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Diagnostiek

Het onderwerp 'niet kleincellig longcarcinoom- diagnostiek' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Anamnese en lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag

Wat is er bekend over het afnemen van de anamnese en het uitvoeren van lichamelijk onderzoek bij patiënten met NSCLC?

Aanbeveling

Hierover is geen recente literatuur, derhalve wordt er verwezen naar leerboeken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

Welk beeldvormend onderzoek dient plaats te vinden bij patiënten met verdenking op NSCLC?

Aanbeveling

- Bij iedere patiënt met een verdenking op een longcarcinoom moet een diagnostische CT van de thorax gemaakt worden met een multi-detector CT bestaande uit een acquisitie met een intraveneus contrast, verricht vanaf de supraclaviculaire regio t/m de bijnieren.
- Contra-indicaties voor het geven van intraveneus contrast zijn onder andere een nierinsufficiëntie en metforminegebruik. Iedere radiologieafdeling dient hier een duidelijk protocol voor te hebben.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Beeldvormend onderzoek gaat vrijwel altijd vooraf aan verder invasief onderzoek omdat kennis van de anatomische lokalisaties waar afwijkingen worden gedetecteerd en lokalisaties waar een verhoogde metabole activiteit schuilt, een grotere kans geven dat een gerichte biopsie voldoende tumorweefsel oplevert voor pathologisch onderzoek (zie pathologiediagnostiek). De meest gebruikte beeldvormende onderzoeken zijn een thoraxfoto, computed tomografie (CT) van de thorax en bovenbuik, FDG-PET en endo-echografisch onderzoek. Daarnaast wordt een MRI of CT van de hersenen verricht om metastasen in de hersenen aan te tonen of uit te sluiten. Ander onderzoek zoals skeletscintigrafie en echografie van de bovenbuik, is door de komst van de PET/CT veel minder belangrijk geworden en wordt alleen in specifieke situaties ingezet. Naast de PET/CT wordt de diagnostische CT met intraveneuze contrast toediening als een noodzakelijk onderzoek gebruikt voor de beoordeling van anatomische structuren en afwijkingen behorende bij longkanker. De CT wordt gemaakt van tenminste de supraclaviculaire regio tot en met de bijnieren. De sensitiviteit van CT voor supraclaviculaire en halskliermetastasen is 67-88% en verbetert in combinatie met FDG-PET. Moderne CT-technieken hebben de beoordeling van het T-stadium verbetert, maar beeldvorming kan niet altijd met zekerheid differentiëren tussen tumoradhesie en tumorinfiltratie.

Diagnostische computed tomografie (CT)

Een diagnostische CT van de thorax is een multi-detector CT bestaande uit een acquisitie met een intraveneus contrast, verricht vanaf de supraclaviculaire regio t/m de bijnieren. Alle patiënten met vermoedelijk of bewezen NSCLC komen hiervoor in aanmerking. Het verdient aanbeveling de diagnostische CT of vóór de bronchoscopie te maken of direct na het PET/CT onderzoek. De diagnostische CT dient te worden verricht met intraveneus contrastmiddel waarbij de supraclaviculaire regio tot en met de bijnieren worden afgebeeld. De bovenbuik dient gescand te worden in de portale fase. Wanneer thorax en bovenbuik in één acquisitie worden gescand, kan worden overwogen om een bifasisch injectieprotocol te gebruiken waarbij zowel de bovenbuik optimaal beoordeeld kan worden als ook om aankleuring van alle centrale vaten

te verkrijgen en eventuele infiltratie van de centrale vaten beter te beoordelen.

Supraclaviculaire lymfeklieren met een korte-as-diameter > 5 mm worden als vergroot beschouwd. Eenderde van de patiënten die zich presenteren met NSCLC hebben supraclaviculaire lymfekliermetastasen. De sensitiviteit van CT voor de detectie van halskliermetastasen is 67-88% met een toename van de sensitiviteit wanneer CT wordt gecombineerd met FDG-PET (92%). Het aantonen van deze N3-klieren levert op relatief eenvoudige wijze een weefseldiagnose. Hoewel het gebruik van intraveneus contrast de detectie van mediastinale lymfeklieren niet verbetert, wordt de detectie van hilair klieren, de lokale uitbreiding van de primaire tumor, vasculaire ingroei en het verschil tussen tumor en poststenotische atelectase of obstructiepneumonie wel verbeterd.

Op dit moment vindt evaluatie van longtumoren doorgaans plaats op 5 mm axiale reconstructies. Grottere coupes diktes zijn niet wenselijk. Weke delen differentiatie en spatiële detail en anatomische resolutie nemen toe met afname van voxelgrootte en het toedienen van intraveneus contrastmiddel. De acquisitie van een 3D isotrope voxel dataset met dunne collimatie (0.6-1.5 mm) is de standaard voor een adequate diagnostische CT. Aanvullende reconstructies van dikkere (3-5 mm) axiale coupes met betere signaal-ruis verhouding, en coronale en sagitale reconstructies die gebaseerd zijn op een 3D dataset bestaande uit dunne coupes complementeren het CT-onderzoek. Multiplanar reconstructies (MPR) zijn snel en makkelijk beschikbaar op de meeste PACS-werkstations. De implementatie van aanvullende coronale en/of andere MPR's in de routine work-up worden ten zeerste aanbevolen. Deze evaluaties in meerdere richtingen en het gebruik van dunnere coupes kunnen echter wel leiden tot andere tumormetingen in vergelijking met de evaluatie op axiale 5 mm coupes. Hiermee dient rekening te worden gehouden in de follow-up.

De grootte van de intrapulmonale tumor wordt bepaald door de grootste dimensie op de CT. De definities van de IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) blijven onduidelijk voor wat betreft het te gebruiken window en meetrichting, de Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria bevelen de grootste diameter aan (www.eortc.be/recist). Wij stellen voor om de maximale diameter van de solide component op een 'long' window (WW = 1200-1500, WL = 50-100) in cm op axiale coupes te meten. Of de matglascomponent erbij betrokken moet worden, is onduidelijk. De lymfeklieren worden in de korste as gemeten. Follow-up-metingen dienen onder dezelfde condities (windowsetting en coupes dikte) plaats te vinden.

Het gebruik van multi-detector CT-technieken en MPR's leiden tot een betere beoordeling van de tumoruitbreiding, zoals bijvoorbeeld doorgroei van tumor door de fissuren, de mate van uitbreiding in de viscerale en pariëtale pleura en/of de thoraxwand, een betere differentiatie van vaten die door tumor worden omgroeid en tumorinvasie en een meer accurate meting van de afstand tussen carina en de proximale bronchiale tumorinvasie. Ondanks deze verbeteringen kan de beeldvorming niet met zekerheid differentiëren tussen tumoradhésie (T2 voor de thoraxwand en T3 voor het mediastinum) en tumorinfiltratie (respectievelijk T3 en T4). Patiënten moeten derhalve niet potentiële chirurgie onthouden worden wanneer de beeldvorming geen zekerheid biedt. Het aantal gevallen waarbij MRI wordt gebruikt om tumorinvasie aan te tonen is door de beschikbaarheid van multi-detector CT sterk gereduceerd. In de praktijk wordt MRI vooral gebruikt voor de evaluatie sulcus superior-tumoren ter beoordeling van de betrokkenheid van de plexus brachialis, de vena en arteria subclavia en het spinale kanaal.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - FDG-PET

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de FDG-PET bij de diagnostiek van het mediastinum?

Aanbeveling

- Patiënten met NSCLC die in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling, dienen als eerste keus een gecombineerde FDG-PET/diagnostische CT te ondergaan. Een diagnostische CT en apart een FDG-PET is tweede keus.
- Indien een FDG-PET-CT verricht is, bestaat er geen indicatie voor een skeletsintigrafie en echografie van de bovenbuik.

Overwegingen

Een Franse kosteneffectiviteitsstudie toonde aan dat de FDG-PET met een CT voor de anatomische lokalisatie van mediastinale lymfeklieren een kosteneffectief alternatief is ten opzichte van een CT alleen (32). De levensverwachting is met 0,1 jaar gestegen, terwijl de verwachte kostenbesparing € 61,- bedroeg. Een Amerikaanse studie vindt lagere kosten geassocieerd met een selectief gebruik van FDG-PET bij patiënten met normale mediastinale lymfeklieren en een T1-tumor op CT (33). In andere Amerikaanse analyses blijkt dat het aantal patiënten met hogere stadia toegenomen is sinds de introductie van FDG-PET. Ook is er een klein gunstig effect op de overleving van patiënten met stadium III en IV zichtbaar (34). De vertaling van dergelijke studies naar de Nederlandse context vraagt een systematisch literatuuroverzicht van economische studies en modellering met Nederlandse gegevens, wat buiten het bestek van deze richtlijn valt.

Een nieuwe modaliteit bij de stadiëring van NSCLC is 'whole body' MRI met 'diffusion weighting' (MRI-DW). In een publicatie zijn sensitiviteiten en specificiteiten in dezelfde orde als van de FDG-PET gevonden (35). Er is echter meer onderzoek nodig om de plaats van deze modaliteit bij longkanker te bepalen.

Aangezien er bij patiënten met een NSCLC vaak een indicatie bestaat voor zowel CT als voor FDG-PET is het efficiënt in één sessie een FDG-PET te combineren met een CT met diagnostische kwaliteit. Of dit realiseerbaar is hangt af van lokale omstandigheden, zoals de logistiek rond de toegang tot de FDG-PET-CT, de toegangstijden tot een CT alleen, de kwaliteit van de aanwezige CT in het FDG-PET-CT apparaat, de mogelijkheid tot contrasttoediening en de beschikbaarheid van geïntegreerde radiologische en nucleair-geneeskundige beoordeling. Bij voorkeur dient de FDG-PET met een diagnostische CT in een geïntegreerd nucleair-geneeskundig-radiologisch verslag te resulteren. Omdat beeldvorming voorafgaat aan de invasieve diagnostiek is een goede organisatie met korte toegangstijden belangrijk. Voor in opzet curatieve chirurgie dient tenminste ergens in het traject een FDG-PET (met low-dose CT) te worden verricht.

Onderbouwing

Conclusies

FDG-PET is gevoeliger voor het detecteren van mediastinale lymfekliermetastasen dan een CT.

Niveau 1: A1 Gould 2003, (12) Silvestri 2007, (13) Ung 2007, (14) Dwamena 1999; (11) A2 Pieterman 2000. (9)

De FDG-PET heeft een grotere gevoeligheid voor het aantonen van mediastinale metastasen (>95%) met een lagere specificiteit (ongeveer 78%) als de FDG-PET positieve klieren op de CT tevens vergroot zijn.

Niveau 1: A1 Gould 2003; (12) A2 Yang 2008. (18)

De FDG-PET-CT stadiert patiënten met een NSCLC nauwkeuriger dan met een FDG-PET alleen.

Niveau 2: B Cerfolio 2004, (15) Lardinois 2003. (16)

Toepassing van de FDG-PET-CT leidt tot vermindering van het aantal overbodige thoracotomieën.

Niveau 1: A1 van Tinteren 2002, (21) Fischer 2009, (20) Maziak 2009. (19)

Door beoordeling van een FDG-PET-CT en gebruik van de Swensen criteria kan men de à priori kans op maligniteit berekenen van een solitaire pulmonale nodule.

Niveau 1: A1 Gould 2001, (23) Wahidi 2007. (27)

Samenvatting literatuur

FDG-PET

FDG is een glucoseanalogon, waarvoor maligne cellen een verhoogde affiniteit hebben. De stralenbelasting van een FDG-PET bedraagt ca. 19 microSievert/Megabecquerel. Vanwege toenemende gevoeligheid van de detectoren is de toegediende hoeveelheid FDG de laatste jaren verminderd tot ca. 200-400 MBq en bedraagt de stralenbelasting bij deze dosis 4-7 mSv. Anno 2010 zijn vrijwel alle FDG-PET-apparaten vervangen door gecombineerde PET-CT-apparaten, waarbij in één sessie zowel een PET als CT wordt uitgevoerd. Hierbij wordt in de regel een zogenaamde lage-dosis CT vervaardigd (stralenbelasting ca 1-3 mSv) die wordt gebruikt voor de vereiste verzwakkingscorrectie van de FDG-PET-beelden en voor het vaststellen van de anatomische lokalisaties met verhoogde metabole activiteit. Daarna kan in dezelfde sessie nog een CT van diagnostische kwaliteit worden gemaakt waarbij ook intraveneus röntgencontrast wordt toegediend. De FDG-PET is alleen bruikbaar voor stadiëring als de primaire tumor FDG opneemt.

FDG-PET voor mediastinale metastasen

De literatuur betreffende FDG-PET bij NSCLC is inmiddels ruim 10 jaar oud en bestaat uit een royale hoeveelheid systematische literatuuroverzichten, meta-analyses, diagnostische accuratesstudies, scenario-analysestudies en uitkomstenstudies (waaronder enkele nieuwe gerandomiseerde studies). (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10). Het beeld dat hieruit naar voren komt bevestigt dat de FDG-PET voor het stadiëren van het mediastinum sensitiever is dan de CT. Kwalitatief hoogstaande meta-analyses uit 1999 van Dwamena (11) en uit 2003 van Gould (12) zijn in 2007 bevestigd door Silvestri (13) en door Ung (14). De sensitiviteit van FDG-PET voor het detecteren van mediastinale lymfekliermetastasen bedraagt in deze studies 75-85%, en de specificiteit 75-90%. Voor CT van het mediastinum bedraagt de sensitiviteit 50-75% bij een specificiteit van 55-80%.

FDG-PET-CT voor mediastinale metastasen (15) (16) (17)

Uit studies wordt duidelijk dat de FDG-PET gelijktijdig gecombineerd met een CT van diagnostische kwaliteit een betere diagnostische accuratesse heeft dan een FDG-PET met enkel een low-dose CT. Veel van de artikelen waarop de genoemde reviews zich baseren zijn nog verricht met FDG-PET alleen en niet met gecombineerde FDG-PET-CT. Een kwalitatief goede primaire diagnostische accuratesse studie met FDG-PET-

CT vergeleek de performance van de FDG-PET component van FDG-PET-CT met CT alleen (18). Hierbij werd een totale sensitiviteit voor mediastinale metastasen van 92% gemeten bij een specificiteit van 84%, op het niveau van individuele mediastinale lymfeklieren. Voor CT alleen werd respectievelijk 74% en 59% gevonden. Voor het onderscheid tussen N0 of N1 versus N2-ziekte bedraagt de sensitiviteit van FDG-PET-CT 72%, specificiteit 89%. Voor CT alleen is dit 52% en 73%. Met mediastinoscopie en -tomie als gouden standaard, blijkt dat 80% van de patiënten met FDG-PET-CT correct is gestadieerd (CT 56%), 7% is ondergestadieerd (CT 26%) en 13% overgestadieerd (CT 18%).

In zes andere diagnostische accuratesstudies met FDG-PET en FDG-PET-CT waarvan er twee retrospectief en vier prospectief zijn, zijn sensitiviteiten van 40-81% gemeld en specificiteiten van 70-98%. Hieruit blijkt dat de PET-component in de FDG-PET-CT nagenoeg dezelfde sensitiviteit en specificiteit heeft als in de wat oudere literatuur over FDG-PET alleen. Het combineren van de FDG-PET en CT component leidt echter tot betere diagnostische kwaliteit. Cerfolio heeft gevonden dat de FDG-PET-CT een betere predictor is voor stadium I en II dan FDG-PET alleen (stadium I: 52 versus 33% juiste voorspellingen; in stadium II is dit 70 versus 36%) (15). Waarschijnlijk voor het T-stadium en zeker voor de N-status verbetert de FDG-PET-CT de diagnostiek ten opzichte van de FDG-PET alleen.

Inmiddels zijn ook in het FDG-PET-CT tijdperk resultaten bekend van drie gerandomiseerde studies waarbij stadiëring met FDG-PET-CT is vergeleken met conventionele stadiëring zonder FDG-PET. In twee van deze gerandomiseerde studies is gebleken dat de FDG-PET-CT het aantal overbodige thoracotomieën doet verminderen (19) (20), net als dat in een studie uit het alleen FDG-PET tijdperk is gemeld (21). In een Australische studie is dit verschil niet gevonden (22).

Het is hierbij van belang te beseffen dat de CT die in het kader van FDG-PET-CT wordt gemaakt (en waarop bovengenoemde sensitiviteiten en specificiteiten zijn gebaseerd) een zogenaamde lage dosis CT is en bedoeld is voor attenuatie en scattercorrectie en voor anatomische relaties te leggen. De diagnostische kwaliteit van de FDG-PET-CT verbetert verder indien de gegevens van de diagnostische contrast-CT worden gecombineerd met de FDG-PET gegevens. Zoals bekend kan de FDG-PET fout-negatieve uitkomsten geven bij kleine afmetingen van metastasen (< 6-8 mm) of bij kleine metastatische foci in grotere lymfeklieren. Fout-positieve uitkomsten treden op bij ontsteking of infectie in klieren (sarcoïdose, tuberculose etc.). Hoewel ook de densiteitsverdeling in tumoren of lymfekliermetastasen bij de CT een rol speelt, is de beoordeling op metastasen toch nog vooral op grootte gebaseerd. De CT kan daarom zowel fout-negatieve uitkomsten geven bij lymfeklieren ≤ 10 mm en fout-positieve bij klieren > 10 mm. In de studie van Yang met FDG-PET-CT werd een uitgebreide analyse van mediastinale klieren verricht waarbij van alle individuele klieren een FDG-PET-CT en histologie beschikbaar was (18). De sensitiviteit/specificiteit van de FDG-PET bedroeg respectievelijk 86/85%, en die voor CT 69/71%. De bevindingen van de PET corrigeerden hierbij 81% van de fout-negatieve interpretaties van CT en 72% van fout-positieve interpretaties. Omgekeerd corrigeerden de bevindingen van de CT 57% van fout-negatieve FDG-PET interpretaties en 45% van fout-positieve interpretaties. Deze gegevens zijn gebaseerd op individuele lymfeklieren en niet op de TNM-gegevens van de patiënt. Uit de gegevens valt te berekenen dat als op de CT geen vergrote mediastinale klieren zijn en de FDG-PET wel positief (metabole activiteit toont) is, 56% van de lymfeklieren een metastase blijkt te bevatten, en indien FDG-PET negatief is dan is er slechts in 3% een metastase. Indien de CT vergrote mediastinale lymfeklieren toont en de FDG-PET ook positief is, dan is de kans op een metastase 75%. Is de FDG-PET

negatief bij vergrote mediastinale lymfeklieren op de CT dan is de kans op een metastase 11%.

Deze gegevens komen redelijk overeen met de oudere gegevens uit de meta-analyse van Gould 23). Bij selectie van patiënten met op CT vergrote mediastinale lymfeklieren is de sensitiviteit van de FDG-PET hoger wanneer alle klieren worden beschouwd en benadert de 100%. De specificiteit van de FDG-PET is dan echter lager (78%), aangezien ook infectieuze klieren vaker vergroot zijn. Dit leidt tot een negatief voorspellende waarde van alle mediastinale klieren - dus van de N2-status - van ongeveer 85%.

Samenvattend is de negatief voorspellende waarde van de FDG-PET-CT voor het mediastinum dus 85-95%.

FDG-PET voor metastasen op afstand

Naast de waarde voor het stadiëren van het mediastinum is de FDG-PET ook geschikt voor het detecteren van afstandsmetastasen (25). Nieuwere literatuur bevestigt de eerderre conclusie dat de FDG-PET-CT bij 10-20% van de patiënten onverwachte afstandsmetastasen detecteert (13). Dit percentage is hoger bij patiënten met hogere stadia. Lardinois heeft in 350 patiënten 110 afwijkingen buiten de thorax gevonden (16). In 21% betreft dit een solitaire afwijking waarvan 54% gerelateerd is aan het longcarcinoom en 46% gerelateerd is aan een andere maligniteit, benigne en premaligne colonpoliepen, Warthin's speekselklier-tumoren, granulomen, hyperplastische schildkliernodi, ontstekingen of benigne aandoeningen.

De nauwkeurigheid van de FDG-PET om bijniermetastasen aan te tonen benadert de 100% maar dit betreft wel afwijkingen > 15 mm (5). De gecombineerde sensitiviteit/specificiteit voor alle intra-abdominale (lever, bijnieren) metastasen bedroeg respectievelijk 85%/56% waarbij vaak de CT met contrasttoediening als referentietest werd gebruikt. Hoewel fout-positiviteit zeldzaam is wordt een biopsie ter bevestiging verricht. Dat geldt overigens voor iedere solitaire metastatische lesie.

Voor het detecteren van hersenmetastasen is de FDG-PET en de FDG-PET-CT onvoldoende geschikt vanwege de hoge achtergrondactiviteit van hersenweefsel; de MRI is hier het onderzoek van keuze.

De FDG-PET is wel geschikt voor het detecteren van skeletmetastasen waarbij sensitiviteit, specificiteit, negatief en positief voorspellende waarde en accuratesse allen > 90% zijn (5). Dit overtreft de diagnostische prestatie van een skeletscintigrafie. Voor het aantonen van hersen- en levermetastasen heeft FDG-PET geen meerwaarde boven de respectievelijke MRI en drie-fasen-CT. Overigens is de MRI gevoeliger dan de CT voor het aantonen van beenmergmetastasen. CT is geschikt om uitbreiding van skeletmetastasen (fractuurdreiging) aan te tonen. In selectieve gevallen kan de MRI ingezet worden ter differentiatie van kleine leverlaesies.

Solitaire long nodus

In de praktijk wordt de FDG-PET-CT ook veel gebruikt voor het beoordelen van een solitaire longhaard (een solitary pulmonary nodule, SPN). De FDG-PET is vooral van waarde indien de vooraf-kans op een maligniteit globaal rond de 50% is. Deze kans kan berekend worden op basis van klinische en radiologische factoren (Swensen criteria: leeftijd patiënt, roken, grootte, locatie in bovenkwab en spiculatie op CT (26)). Een stadiëringsindicatie zou kunnen zijn een discordante uitslag van FDG-PET en CT. In het huidige FDG-PET-CT tijdperk leidt de combinatie van de FDG-PET en CT tot een sensitiviteit voor het opsporen van een kleine pulmonale maligniteit van meer dan 95% en een specificiteit van 89% (27). Ook in Nederlands onderzoek leidde de combinatie van de Swensen criteria met FDG-PET tot de hoogste diagnostische waarde (28). De negatief voorspellende waarde van een FDG-PET is laag als op een CT een kleine solitaire pulmonale nodus (< 1 cm) wordt gezien; de positief voorspellende waarde van een kleine lesie is echter weer groot.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Gonzalez Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1900-1905, 2003.
- 2 - Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 238:180-188, 2003.
- 3 - Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Medetoglu B, Kara HV, et al. The role of positron emission tomography (PET) in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 56:56-63, 2008.
- 4 - Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, Garcia de BS, Calero-Garcia R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:8348-8356, 2005.
- 5 - Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:178S-201S, 2007.
- 6 - Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 47:235-242, 2005.
- 7 - Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 44:175-181, 2004.
- 8 - Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 130:710-718, 2006.
- 9 - Pieterman RM, John W.G. van Putten JWG, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJM. Preoperative Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 343:254-261, 2000.
- 10 - Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H, Comans EF, Verboom P, Uyl-de Groot CA, Welling A, Paul MA, Boers M, Postmus PE, Teule GJ, Groen HJ; POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 24:1800-1806, 2006
- 11 - Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 213:530-536, 1999.
- 12 - Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. 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* 139:879-892, 2003.
- 13 - Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:178S-201S, 2007.
- 14 - Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99:1753-1767, 2007.
- 15 - Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghubeer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1017-1023, 2004.
- 16 - Lardinois D, Walter Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New Engl J Med* 348:2500-2507, 2003.
- 17 - Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Simone Marnitz S, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in

Preoperative Staging. *Radiology* 229:526-533, 2003.

18 - Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 61:35-43, 2008.

19 - Maziak DE, Darling GE, Ingleton RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 151:221-228, 2009.

20 - Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Høgholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Højgaard L. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 361:32-39, 2009.

21 - van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet* 359:1388-1392, 2002.

22 - Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughey BC, Fulham MJ. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2357-2362, 2004.

23 - Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 285:914-924, 2001

24 - Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 130:1791-1795, 2006.

25 - Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261, 2000.

26 - Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 157:849-855, 1997.

27 - Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 132:94S-107S, 2007.

28 - Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 128:2490-2496, 2005

29 - Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 123:S157-S166, 2003.

30 - Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 75:231-235, 2003.

31 - Gdeedo A, Schil P van, Corthouts B, Mieghem F van, Meerbeeck J van, Marck E van, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 10 :1547-1551 1997.

32 - Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective. *Clin Radiol* 60:479-492, 2005.

33 - Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, Murar J, Segurola RJ, Jr. Accuracy and cost-effectiveness of [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Chest* 125:1413-1423, 2004.

34 - Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN., Jr Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer: the Will Rogers phenomenon revisited. *Arch Intern Med* 168:1541-1549, 2008.

35 - Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Takenaka D, Nogami M, Yoshikawa T, Matsumoto S, Kotani Y, Sugimura K. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2008 248:643-654, 2008.

Niet kleincellig longcarcinoom - Echo-endoscopische technieken

Inleiding

Onderzoek naar mediastinale metastasering kan plaatsvinden met endoscopieën via de slokdarm, luchtwegen en door mediastinoscopieën. Hierna volgt een overzicht over de waarde en plaatsbepaling van deze technieken bij het aantonen of uitsluiten van mediastinale metastasen bij patiënten met NSCLC naar aanleiding van één van de uitgangsvragen (zie bijlage).

Toegankelijkheid klierstations

Transbronchiale naald aspiratie (TBNA) is een veilige methode waarbij tijdens een conventioneel bronchoscopie-onderzoek mediastinale lymfeklieren aangeprikt kunnen worden. Op basis van de CT wordt vooraf de plaats van punctie vastgesteld. Meestal betreft het de subcarinale (station 7; zie figuur bij TNM classificatie) en rechts paratracheale regio (station 4R). De puncties vinden 'blind' plaats.

Mediastinale lymfeklieren kunnen ook echogeleid aangeprikt worden vanuit de oesofagus (transoesophageale echografie met fijne naald aspiratie, EUS-FNA) of de grote luchtwegen (transbronchiale naald aspiratie, EBUS-TBNA). EUS is voornamelijk geschikt voor analyse van klieren die gelegen zijn in het onderste mediastinum (stations 7, 8 en 9) en de links paratracheale regio (station 4L). Lymfeklieren gelegen in het aortavenster (station 5) kunnen over het algemeen goed in beeld gebracht worden maar niet altijd aangeprikt worden als gevolg van interpositie van bloedvaten. Door middel van een EUS-FNA kan tevens de linker bijnier bereikt worden. Vanuit de trachea kunnen met EBUS de hoog en laag gelegen paratracheal klieren beiderzijds (station 2L-4L en 2R-4R) gebiopteerd worden.

Vanuit de trachea en hoofdbronchi kan het subcarinale station 7 bereikt worden. Met EBUS kan tevens materiaal vanuit hilaire en intrapulmonaal gelegen klieren (stations 10 en 11, N1 stations) verkregen worden.

Zowel de EUS als EBUS kunnen klierstations 4L en 7 bereiken en hebben grotendeels een complementair bereik betreffende mediastinale klieren. In combinatie kan vrijwel het gehele mediastinum onderzocht worden. Naast analyse van mediastinale en hilaire lymfeklieren zijn EUS en EBUS ook geschikt voor het verkrijgen van materiaal uit centraal gelegen tumoren, mits deze direct gelegen zijn naast de slokdarm of grote luchtwegen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Mediastinale stadiëring

Uitgangsvraag

Wat is de beste diagnostische strategie voor mediastinale stadiëring bij patiënten met mediastinale lymphadenopathie en/of een centraal gelegen tumor?

Aanbeveling

Verricht bij voorkeur mediastinale stadiëring (waarbij een combinatie van EBUS en EUS de voorkeur heeft) bij patiënten met (verdenking op) niet-kleincellig longcarcinoom, bij wie een in opzet curatieve behandeling wordt overwogen als er op FDG-PET/CT scan verdenking is op een hilaire en/of mediastinale lymfekliermetastase.

Overweeg mediastinale stadiëring (bij voorkeur een combinatie van EBUS en EUS) bij patiënten met (verdenking op) NSCLC, bij wie een in opzet curatieve behandeling wordt overwogen bij tenminste één van de volgende punten:

- De primaire afwijking neemt FDG niet of nauwelijks op.
- De primaire afwijking is centraal gelokaliseerd (meest centrale begrenzing op CT minder dan 1,5 cm verwijderd van de hilairde of mediastinale lymfeklieren).
- Er sprake is van mediastinale lymfadenopathie op CT (> 1 cm korte as diameter).
- De primaire afwijking groter is dan 3 cm.

Overweeg een mediastinoscopie bij negatieve EBUS en/of EUS en tenminste één van de onderstaande punten:

- positieve N1 klieren;
- bij FDG-opname van N2 klieren die met een mediastinoscopie te bereiken zijn;
- als een endoscopisch onderzoek niet-systematisch en dus onvolledig is uitgevoerd;
- bij geen representatieve bevindingen.

Maak de keuze voor een alternatief invasief diagnostisch onderzoek afhankelijk van de lokalisatie van een voor metastase verdachte klier, bijvoorbeeld CT-geleide punctie/ biopsie of een parasternale mediastinotomie of thoracoscopie.

Bewijs bij voorkeur cytologisch of histologisch dat er sprake is van mediastinale kliermetastasering, voordat wordt overwogen af te zien van een in opzet curatieve behandeling op basis van bevindingen van verrichtte beeldvormende diagnostiek.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De sensitiviteit van EBUS/ EUS was in de meeste studies iets hoger dan de sensitiviteit van mediastinoscopie.

De studie van Larsen (2005) rapporteerde een veel lagere sensitiviteit voor mediastinoscopie dan alle andere studies, maar dit lijkt een uitzondering. De specificiteit was voor beide diagnostische technieken (bijna) 100%. Wel was de specificiteit niet voor alle studies te berekenen, omdat het aantal terecht negatieve niet gerapporteerd werd.

Mediastinoscopie resulteerde in meer ernstige complicaties vergeleken met EBUS/ EUS. Het absolute risicoverschil was 6,8%.

De overall bewijskracht is laag. Dit komt doordat de studies erg heterogeen zijn, zowel in klinisch als statistisch opzicht. De patiëntpopulaties verschillen in de studies zoals de procedures voor de diagnostiek (zie ook de evidencetabel). De prevalentie binnen de studiepopulaties varieerden van 32% tot 89%. Daarnaast werden EUS, EBUS of een combinatie van beiden ervan gebruikt als diagnostische test.

In de literatuursamenvatting is gekeken naar de vergelijking EBUS/ EUS versus mediastinoscopie. Een andere interessante vergelijking is de work-up EUS/EBUS plus mediastinoscopie versus alleen EUS/ EBUS. De studies die dit onderzoeken zijn relevant, maar voldeden niet aan de PICO en zijn daarom niet meegenomen in de literatuuranalyse.

Voor de indicatie en meerwaarde van de gecombineerde EBUS/ EUS stadiëring in vergelijking met een van de technieken wordt op de gemeenschappelijke richtlijn van de ESGE, ERS en ESTS (Vilman, 2015) gewezen:

- Endoscopische technieken worden als initiele procedure voor mediastinoscopie geadviseerd.
- De combinatie van beide technieken wordt aanbevolen boven één van beide technieken alleen. Als er een keuze moet worden gemaakt, wordt een EBUS geadviseerd.

Niettemin worden de resultaten van ons literatuuronderzoek ook door de bevindingen van een meta-analyse bevestigd (Bousema, 2019) welke een vergelijkbare rate van "unforeseen N2 disease" van 9,6% en 9,9% na negatieve endosonografie (combinatie EUS/EBUS) met en zonder mediastinoscopie beschrijft. De meerwaarde van mediastinoscopie na gecombineerde endoscopische stadiëring blijft dus twijfelachtig, en de resultaten van de MEDIATrial zullen hierover meer zekerheid brengen.

Voor een subgroep van patiënten met verhoogd risico op N2, wordt het verwaardigen van een mediastinoscopie ook na negatieve endoscopische stadierung geadviseerd:

- als patiënten alleen een van de twee endoscopische technieken met negatief resultaat hebben ondergaan;
- als er een cN1 bestaat (in circa 25% is er ook sprake van N2 kliermetastasen);
- bij patiënten met sterk verhoogde FDG-uptake van N2 klieren.

Aangezien niet alle klierstations met EBUS, EUS en/of mediastinoscopie bereikt kunnen worden, kan afhankelijk van de lokalisatie van een voor metastase verdachte klier, gekozen worden voor een bepaald invasief diagnostisch onderzoek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Een EBUS/EUS zijn invasieve ingrepen, er wordt in het lichaam gekeken met een scoop. Daarna wordt meestal een punctie vanuit de luchtwegen of de slokdarm/maag genomen. Zowel EBUS als EUS worden verricht onder sedatie, de patiënt voelt zich wat slaperig en zal daardoor over het algemeen weinig last hebben van het onderzoek. Een nadeel kan zijn dat de patiënt nog enkele uren na het onderzoek suf is en misschien het stukje herinnering aan het onderzoek mist. In zeldzame gevallen kan er vanwege lichte sedatie problemen ontstaan met de ademhaling of de hartfunctie. Het voordeel van een EBUS/ EUS is dat de patiënt niet onder narcose hoeft.

Een mediastinoscopie is een operatie, onder narcose met beademing van de patiënt. Hierbij worden bij inspectie achter het borstbeen biopten uit lymfeklieren genomen. De mediastinoscoop wordt via een kleine snee van ongeveer vier cm naar binnen gebracht vlak boven het borstbeen. Na het afnemen van de biopten wordt de snee gehecht.

Kosten (middelenbeslag)

De kosteneffectiviteit van de beide interventies is niet bekend.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

De werkgroep voorziet geen problemen voor de aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders.

Haalbaarheid en implementatie

De werkgroep voorziet geen problemen voor de haalbaarheid en implementatie.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Aangezien de diagnostische opbrengst van EBUS/EUS vergelijkbaar is met een mediastinoscopie, maar gepaard gaat met minder complicaties, wordt geadviseerd een combinatie van EBUS en EUS te doen als initiele stadiëring van het mediastinum.

Bij voorkeur wordt een combinatie van EBUS en EUS aanbevolen. Indien een keuze gemaakt dient te worden tussen beide technieken, wordt een EBUS geadviseerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Volgens de huidige Amerikaanse en Europese richtlijn (De Leyn, 2014; Postmus, 2017) wordt een invasieve mediastinale stadiëring aanbevolen:

- voor alle centrale tumoren;
- voor alle tumoren > 3 cm (met name adenocarcinomen welke FDG avide zijn);
- als er sprake is van tumorpositieve N1 klieren;
- als er sprake is van vergrote klieren op CT en/of FDG-aviditeit van mediastinale klieren.

Voor perifere tumoren met gunstige tumorkenmerken (in ESTS < 3 cm, in NCCN < 1 cm solide en < 3 cm nonsolide tumoren), geen lymfadenopathie op CT (< 10 mm korte as) en geen FDG-aviditeit wordt de waarschijnlijkheid van lymfogene metastasering als zo laag ingeschat dat er geen mediastinale stadiëring nodig is.

Als grenswaarde voor een vergroting op CT wordt de kortste as > 10 mm aangehouden. Voor de definitie van centrale tumorligging bestaat er een grote variabiliteit in de literatuur: zichtbaarheid van de tumor bij video bronchoscopie of tumor nabij het mediastinum < 0,5 cm op CT (Mediast trial) of tumorligging in het centrale 1/3 van de thorax (Mediast trial) of in het centrale 2/3 van de thorax (ESTS, NCCN). Gezien het feit dat deze verschillende definities van een centrale tumor in de klinische praktijk vaak niet eenvoudig kunnen worden toegepast lijkt een meer praktische definitie in dit opzicht wenselijk. De werkgroepsleden stellen voor om van een centrale tumor te spreken, indien de meest centrale/mediale begrenzing van een (FDG avide) tumor op de (diagnostische) CT scan minder dan 1,5 cm (dit is ruim 2x de resolutie van de thans beschikbare PET systemen) van de hiläre of mediastinale lymfeklieren verwijderd is.

Er zijn meerdere manieren in de literatuur beschreven om PET positiviteit van mediastinale of hiläre lymfeklieren aan te geven. In sommige centra worden (semi quantitatieve) SUV waarden gebruikt om PET positieve klieren aan te geven (bijvoorbeeld een waarde van 2,5 als afkapwaarde). Internationaal wordt nog steeds de visuele beoordeling het meest gebruikt om FDG opname in lymfeklieren te beoordelen. Hierbij wordt intranodale FDG opname incompatibel met fysiologische stapeling als afwijkend beoordeeld.

Er zijn een aantal discussiepunten aangaande de mediastinale stadiëring:

1. Er is veel variabiliteit betreffende gerapporteerde centrale ligging van een tumor.
2. Is er een gegeneraliseerde threshold te definiëren wat een PET positieve lymfeklier is?
3. Er bestaat er een behoorlijke variabiliteit tussen verschillende centra met betrekking tot de sensitiviteit en specificiteit van PET (ondere andere scanner en tumor afhankelijk) (Schmidt-Hansen, Cochrane Database Syst Rev, 2014).
4. Is er een indicatie voor (en meerwaarde van) mediastinoscopie na negatieve (representatieve) EUS/ EBUS? Er is momenteel een multicentertrial (MEDIASTrial) gaande in Nederland, maar resultaten zijn nog niet bekend).

Conclusies

Low GRADE	<p>EBUS/ EUS possibly results in a higher diagnostic sensitivity compared to mediastinoscopy in the mediastinal staging of patients with non-small cell lung cancer.</p> <p>EBUS/ EUS possibly results in a comparable specificity and diagnostic accuracy compared to mediastinoscopy in the mediastinal staging of patients with non-small cell lung cancer.</p> <p><i>Sources: (Seghal, 2016)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	Mediastinoscopy possibly results in more complications compared to EBUS/ EUS in the mediastinal staging of patients with non-small cell lung cancer. <i>Sources: (Seghal, 2016)</i>
----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

The review of Seghal (2016) included 1) RCTs that randomized patients to either endosonographic procedures or mediastinoscopy in mediastinal staging of NSCLC, 2) observational studies describing the concurrent performance of mediastinoscopy and endosonography (EUS or EBUS)-guided procedures in mediastinal staging of NSCLC, in the same set of subjects, and 3) studies providing diagnostic sensitivity values of both the procedures or allowing calculation of sensitivity from the study observations. Studies were excluded when describing either the use of mediastinoscopy or endosonographic-guided procedures (but not both) in staging of NSCLC and studies where mediastinoscopy was performed only in subjects where endosonography yielded negative results.

A total of 9 studies with 960 patients (466 patients with N2/N3 Disease (Annema, 2005; Annema, 2010; Ernst, 2008; Larsen, 2005; Liberman, 2014; Tournoy, 2008; Um, 2015; Yasufuku, 2011; Zhang, 2012) being included. Two studies were randomized controlled trials (Annema, 2010; Tournoy, 2008) that randomized patients to either endosonographic procedures or mediastinoscopy in mediastinal staging of NSCLC. Six studies prospectively enrolled subjects who were either suspected or known to have lung cancer (Annema, 2005; Ernst, 2008; Um, 2015 Yasufuku, 2011, Zhang, 2012) while 1 was a retrospective study (Larsen, 2005). Table 1 provides a description of inclusion and exclusion criteria used in the studies included in the review.

Table 1 Description of inclusion and exclusion criteria used in the studies included in the review (source: Seghal, 2016)

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Annema, 2005	Patients with proven NSCLC without distant metastasis, patients were included irrespective of the lymph node size on CT scan	Patients detected to have N3 disease after EUS-FNA examination
Larsen, 2005	Patients with suspected or newly diagnosed NSCLC, who were candidates for invasive staging prior to intended curative surgery	Inoperability because of poor medical conditions, refusal of surgery, verified N2/3, T4 or M1 disease or small cell lung cancer, pregnancy, age<18 years
Ernst, 2008	Technically resectable pulmonary lesions in patients fit for operation, mediastinal lymph node ≥1 cm on CT and confined to lymph node stations 2, 4, or 7	Patients with lymph node stations other than 2, 4, 7

Tournoy, 2008	Patients with histological or cytological proof of NSCLC or with a high clinical suspicion for lung	Contraindication for esophageal endoscopy, surgery (unresectable tumor or inoperable patient), former therapy for lung cancer or concurrent other malignancy
Annema, 2010	Patients with potentially resectable NSCLC with an indication for mediastinal lymph node sampling (lymph node size ≥ 1 cm or PET-positive mediastinal or hilar nodes or centrally located tumor), age ≥ 18 years, medically fit to undergo surgical resection of the lung	Concurrent malignancy, contraindication to EUS, EBUS, or surgical staging, pregnancy, or inability to give consent, small peripheral lung tumors without evidence of enlarged or PET-positive intrathoracic lymph nodes
Yasufuku, 2011	Age ≥ 18 years, confirmed or suspected NSCLC	Patients unfit for bronchoscopy or mediastinoscopy, verified stage IV disease or who were not appropriate for lung cancer resection by virtue of technical inoperability, patients with known small cell lung cancer, high clinical suspicion of lymphoma, unable to consent
Zhang, 2012	Histologically proven or suspected NSCLC, eligibility for lung resection and age > 18 years	Distant metastasis, neoadjuvant therapy, N-2 bulky disease, previous mediastinoscopy, pregnancy, coagulation or platelet function disorder, ongoing anticoagulation therapy
Liberman, 2014	Lung lesion < 1 cm with mediastinal lymphadenopathy and/or positive PET-CT scan in mediastinum or lung lesion ≥ 1 cm without mediastinal lymphadenopathy or positive PET-CT in the mediastinum	Age < 18 years, CT scan/ PET-CT positivity in extrathoracic site, history of previous mediastinoscopy, inability to give consent, cervical or thoracic anatomy precluding mediastinoscopy, inability to tolerate general anaesthesia, active pulmonary infection, active cutaneous infection overlying the operative sites
Um, 2015	Histologically proven NSCLC, a suspicion of N2 or N3 lymph node metastasis on CT or PET-CT (≥ 1 cm, FDG uptake by mediastinal nodes or FDG uptake by N1 nodes), subject a candidate for curative surgery	Distant metastasis, inoperable T4 disease, supraclavicular lymph node metastasis, prior therapy for lung cancer, presence of contraindications for bronchoscopy, uncorrected coagulopathy, concurrent malignancy, suspicious mediastinal node metastasis inaccessible by EBUS-TBNA or mediastinoscopy (station 5 or 6)

EUS-FNA was compared to cervical mediastinoscopy in 3 studies (Annema, 2005; Larsen, 2005; Tournoy, 2008), whereas EBUS-TBNA was compared to mediastinoscopy in 4 studies (Ernst, 2008; Um, 2015; Yasufuku, 2011; Zhang, 2012). In 2 of these studies, EBUS-TBNA was compared with VAM (Um, 2015; Zhang, 2012). In

the remaining 2 studies, both EBUS-TBNA and EUS-FNA were performed and compared with mediastinoscopy (Annema, 2010; Liberman, 2014). In 3 studies, the surgeons were blinded to the results of the EBUS-TBNA/ EUS-FNA (Annema, 2005; Um, 2015; Yasufuku, 2011), whereas in 2 studies, the surgeons were not blinded to the results of EBUS-TBNA/EUS-FNA (Larsen, 2005; Zhang, 2012). In the other 4 studies, the information on blinding was lacking. The endoscopic procedures were performed under moderate sedation except for 3 studies where general anesthesia was used (Liberman, 2014; Yasufuku, 2011; Zhang, 2012). The reference standard for the final diagnosis was histological evaluation either by mediastinoscopy or systematic lymph node dissection during surgery or clinical follow-up.

Results

Sensitivity

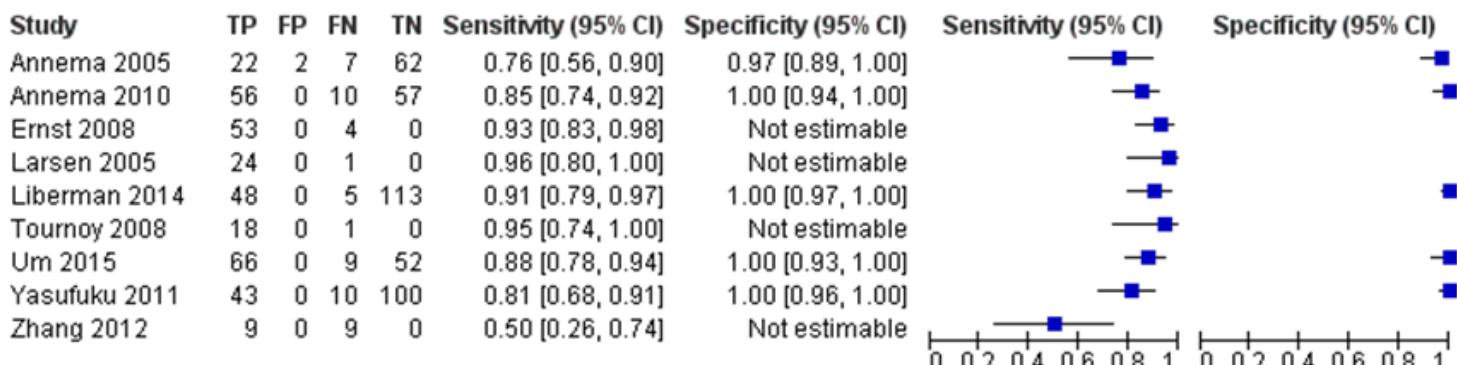
The sensitivity for the use of EBUS-TBNA/EUS-FNA varied from 0.50 (95% CI 0.26 to 0.74) to 0.96 (95% CI 0.80 to 1.00) (figure 1). The sensitivity for the use of mediastinoscopy ranged from 0.24 (95% CI 0.09 to 0.45) to 0.79 (95% CI 0.66 to 0.85). The sensitivity was higher for the use of EBUS/ EUS in all studies, except in the study of Zhang (2012).

Specificity

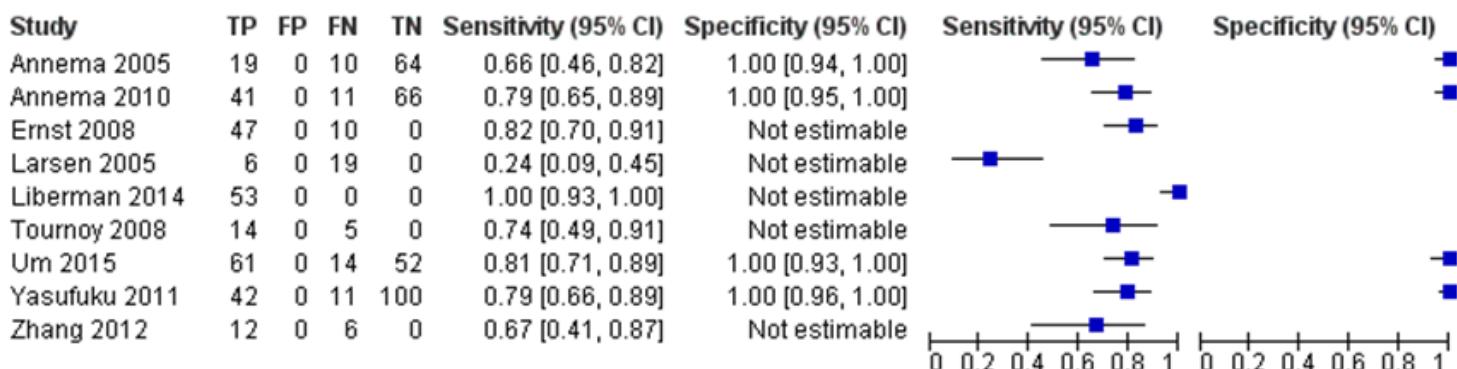
The specificity or numbers of true negatives and false positive for the use of EBUS/ EUS or mediastinoscopy were often not provided. The results of studies who did report specificity found a high specificity (almost 100%) for the use of both diagnostic tests (figure 1).

Figure 1 Sensitivity and specificity comparing the endoscopic procedures with cervical mediastinoscopy in staging of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung carcinoma

Endosonography



Mediastinoscopy



Diagnostic accuracy

Four studies reported the diagnostic accuracy. Annema (2005) reported a diagnostic accuracy of 91% in the EUS group versus 90% in the mediastinoscopy group. Liberman (2014) reported an accuracy of 97% in the EUS+EBUS group but did not report the accuracy for the mediastinoscopy group. Um (2015) reported a diagnostic accuracy of 93% for EBUS-TBNA and 89% for mediastinoscopy. Yasufuku (2011) reported a diagnostic accuracy of 93% for both EBUS-TBNA and mediastinoscopy. In addition, we calculated the diagnostic accuracy for Annema (2010) which was 92% in the endosonography and 91% in the mediastinoscopy group.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome sensitivity, specificity and diagnostic accuracy was downgraded by two levels from high to low because inconsistency (heterogeneity in the patient population and procedures between the studies and statistical heterogeneity) and imprecision (overlap with the border of clinical relevance).

Complications

There were usually minor complications with the endosonography-guided procedures. There was a higher occurrence of major complications with mediastinoscopy (35 of 445 (7.9%) versus 5 of 459 (1.1%)) including bleeding, esophageal perforation, tracheal injury or prolonged need for ventilation. The absolute RD of

complication rate with mediastinoscopy as compared to endosonography was 6.8% (95% CI 4.3 to 9.8).

Table 2 Complications EUS/ EBUS versus mediastinoscopy/ surgical staging. Source: Seghal (2016)

Study	EUS/ EBUS	Mediastinoscopy
Annema (2005)	No complication	Hoarseness of voice after mediastinoscopy (n=6)
Larsen (2005)	No complication	Postoperative fever (n=1), mediastinitis due to esophageal rupture and left recurrent laryngeal palsy (n=1)
Ernst (2008)	No complication	Wound infection (n=2), prolonged bleeding (n=3), prolonged ventilation (n=1)
Tournoy (2008)	No complication	Esophageal perforation (n=1), prolonged hospital stay
Annema (2010)	Pneumothorax (n=1)	Hoarseness of voice (n=4), pneumothorax (n=1), mediastinitis (n=1), major bleeding (n=3), conversion to thoracotomy (n=1)
Yasufuku (2011)	No complication	Hematoma (n=2), left recurrent nerve palsy (n=1), wound infection (n=1)
Zhang (2012)	No complication	No complication
Liberman (2014)	Left main bronchus laceration requiring surgical repair (n=1), massive hemoptysis (n=1)	Tracheal injury requiring muscle flap repair (n=1), external jugular vein injury (n=1), left vocal cord palsy (n=1), bleeding (n=7), arrhythmia (n=2), pneumothorax (n=1), cervical wound seroma (n=1), cervical hematoma (n=1)
Um (2015)	minor bleeding (n=1), transient hypoxemia (n=1)	Minor bleeding (n=1)

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure complications was downgraded by two levels from high to low because inconsistency (heterogeneity in the patient population and procedures between the studies) and imprecision (very low number of events).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic accuracy of endosonographic techniques (EBUS/ EUS) compared to mediastinoscopy in the initial mediastinal staging of patients with NSCLC?

P: patients with suspected mediastinal lymphadenopathy or with central tumors;

I: endoscopic staging (EBUS/ EUS);

C: mediastinoscopy;

O: sensitivity, specificity, diagnostic accuracy of mediastinal staging and complications.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy of mediastinal staging and complications as critical outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 1st of January 2004 up to 29th of March 2019 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 223 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review, randomized trials or observational studies including patients with non-small-cell lung cancer and comparing endosonographic techniques (EBUS/ EUS) with mediastinoscopy in the initial mediastinal staging of patients with NSCLC. 26 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 1 systematic review, including 9 of the initially selected studies, was included.

Results

One systematic review including 9 studies was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Bousema JE, van Dorp M, Noyez VJJM, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek FJC. Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2019 Jun;14(6):979-992. doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.032. Epub 2019 Mar 21. Review. PubMed PMID: 30905829.
- 2 - De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W, Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 May;45(5):787-98. doi: 10.1093/ejcts/ezu028. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24578407.
- 3 - Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222. PubMed PMID: 28881918.

4 - Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016 Nov;102(5):1747-1755. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.110. Review. PubMed PMID: 27637288.

5 - Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy.* 2015 Jun;47(6):545-59. doi: 10.1055/s-0034-1392040. Epub 2015 Jun 1. Erratum in: *Endoscopy.* 2015 Jun;47(6):c1. Vasquez-Sequeiros, Enrique (corrected to Vazquez-Sequeiros, Enrique). PubMed PMID: 26030890.

Niet kleincellig longcarcinoom - Metastasendiagnostiek

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek dient plaats te vinden bij verdenking op metastasen bij patiënten met een NSCLC?

Aanbeveling

- FDG-PET en MRI van de hersenen dienen bij patiënten met een NSCLC in klinisch stadium III te worden verricht.
- FDG-PET wordt aanbevolen om metastasen op afstand uit te sluiten voorafgaand aan in opzet curatieve behandeling.
- Het verdient de voorkeur om bij de screening naar hersenmetastasen gebruik te maken van een post-contrast MRI. De sensitiviteit van een post-contrast MRI kan worden verhoogd door een dubbele dosis contrast te gebruiken of, indien beschikbaar, door het toepassen van de MTC techniek. Om logistieke redenen kan ook gekozen worden voor een post-contrast-CT, bij voorkeur met een dubbele dosis contrast. De klinische waarde van nieuwere MRI-technieken is nog niet duidelijk, maar wellicht kunnen perfusie en diffusie MRI een bijdrage leveren bij de differentiatie tussen therapie effecten en werkelijke progressie (zie de [Richtlijn hersenmetastasen](#)).

Overwegingen

Er zijn weinig gegevens over de waarde van individuele risicofactoren in relatie met uitgevoerde diagnostische tests. Bovendien variëren de criteria voor testpositiviteit van de diverse onderzoeken in de literatuur. Indien chirurgie of een combinatietherapie in het verschiet ligt, is het uitsluiten van metastasen van belang, omdat hiermee onnodige behandelingen vermeden worden.

Onderbouwing

Conclusies

Bij patiënten met een NSCLC is de kans op metastasen verhoogd bij aspecifieke klachten zoals gewichtsverlies >10% en/of WHO-'performance score ≥ 2 , hematocriet <0,4 bij mannen, <0,3 bij vrouwen, heesheid, een vena cava superior syndroom en bij specifieke klachten zoals botpijn, neurologische klachten en symptomen, hepatomegalie en een verhoogd alkalisch fosfatase, calcium, gamma-GT en ASAT. Niveau 2: A2 Beckles 2003; (2) B Silvestri 1995, (1) Hillers 1994, (3) Toloza 2003; (20) C Canadian Lung Oncology Group 2001 (6).

Bij een voorgenomen curatieve behandeling is beeldvormende diagnostiek naar afstandsmetastasen naar skelet, lever, bijnieren of hersenen met FDG-PET en/of MRI van de hersenen noodzakelijk.

Niveau 1: A2 Pietermann 2000. (21)

Samenvatting literatuur

Bij presentatie heeft ongeveer eenderde van de patiënten met NSCLC-symptomen afstandsmetastasen. Waar bij orgaanspecifieke klachten en bevindingen het disseminatie-onderzoek zich veelal vanzelf wijst, ligt het anders bij aspecifieke factoren waarvan bekend is dat ze gepaard gaan met een verhoogd risico op

afstandsmetastasen, zoals anemie en gewichtsverlies (1).

Disseminatieonderzoek naar extrathoracale metastasen richt zich dan op lokalisaties met een verhoogde kans op metastasen in skelet, lever, bijnieren en hersenen, met behulp van respectievelijk FDG-PET, CT (bijnieren, lever, hersenen) en/of MRI van de hersenen. Indien lever en bijnieren bij de initiële CT zijn onderzocht, gaat het dus om separaat onderzoek naar bot- en hersenmetastasen (2). De opbrengst daarvan in een populatie zonder risicofactoren is laag (bij plaveiselcelcarcinomen <5%, bij adenocarcinomen iets hoger). Meta-analyses suggereren een negatief voorspellende waarde van het totale disseminatieonderzoek van ten minste 90% (3) (4) (5). De precisie van deze schatting lijdt echter onder de variatie in de kwaliteit van de gouden standaard en de onderzochte patiëntengroepen.

In een Canadees gerandomiseerd onderzoek is bij patiënten zonder enige klinische aanwijzing voor extrathoracale metastasen onderzocht of een algoritme met CT-thorax gevolgd door mediastinoscopie meer overbodige operaties oplevert dan wanneer skeletscintigrafie, CT van hersenen, lever en bijnieren zijn toegevoegd (6). Men heeft meer extrathoracale metastasen gevonden in de intensief gescreende groep (7% versus 3%; p=0,04), maar geen significant verschil in 'open-dicht'-operaties, incomplete resecties en recidieven na resectie (relatief risico uitgebreid versus beperkte stadiëring: 0,80; 95%-BI: 0,56-1,13; p=0,20). Het ligt voor de hand dat de opbrengst van screenen naar afstandsmetastasen afhangt van hoe men 'zonder klinische aanwijzingen voor metastasen' definieert (7).

Verificatie van resultaten van disseminatieonderzoek

Aangezien geen enkele test een voldoende lage fout-positiviteit heeft, is vrijwel steeds aanvullend onderzoek nodig om de aard van gevonden afwijkingen vast te stellen. Daarmee wordt het nadeel van 'routinematisch disseminatieonderzoek bij iedere patiënt' duidelijk: behalve kosten genereert dit onvermijdelijk vertraging en morbiditeit door de aanvullende tests (met relatief veel fout-positiviteit bij een lage voorafkans) (8). Ook bij gestratificeerde toepassing van disseminatieonderzoek blijft weefselverificatie van gevonden afwijkingen nodig.

Niettemin is er een aantal basisprincipes. Bij een patiënt waarbij thoracale pathologie wordt vermoed en de diagnose niet duidelijk is zal beeldvorming van de thorax nodig zijn, een CT van de thorax/bovenbuik met contrast (let op contra-indicaties zoals nierfunctiestoornissen). Bij een patiënt die mogelijk voor een chirurgische, chemoradiotherapie of stereotactische behandeling in aanmerking komt is een FDG-PET/diagnostische-CT als eerste beeldvormend onderzoek aangewezen. Nader disseminatieonderzoek richt zich op mogelijke metastatische afwijkingen. Biopsieën zijn nodig voor het aantonen van verdachte afwijkingen; vervolgens wordt vaak onderzoek gedaan ter uitsluiting van metastasen, indien dit behandelconsequenties heeft. Een MRI van de hersenen om hersenmetastasen uit te sluiten bij patiënten met een stadium III heeft duidelijke therapeutische consequenties. Verschillende onderzoeken tonen aan dat er te weinig dissimilatieonderzoek bij deze groep wordt verricht, zeker als men combinatiebehandelingen overweegt (8). Een skeletscsan wordt alleen gemaakt als er een hoge verdenking op botmetastasen is (bijv. hypercalciëmie), omdat een botscan goedkoper is dan een FDG-PET.

Een vergrote bijnier bij standaard CT-onderzoek is vaker benigne dan maligne. Vooral adenomen kunnen door hun hoge vetgehalte typische beelden geven op CT en MRI (aantoonbaar door respectievelijk dichtheidsmeting - zonder intraveneus contrast - en 'chemical shift-imaging'). Deze bevindingen worden

kwantitatief uitgedrukt; de criteria voor testpositiviteit variëren echter in de literatuur. Niettemin is vaak toch een punctie of biopsie nodig om zekerheid te bieden. Ditzelfde geldt voor leverafwijkingen waarbij beeldvormend onderzoek niet conclusief wordt geacht (9).

FDG-PET wordt gebruikt om (occulte) metastasen aan te tonen die simpeler te benaderen zijn voor pathologische verificatie. Alleen voor afwezigheid van FDG-opname in een vergrote bijnier is tot dusver geen fout-negativiteit beschreven (95%-BI: 0,95-1,0) (10) (11) (12) (13). Omgekeerd kan (licht) verhoogde opname voorkomen bij bijnieradenomen, en ook hier is de waarde van een positieve test afhankelijk van het afkappunt (specificiteit: 0,88; 95%-BI: 0,78-0,94) (13). Voor typering van hersenafwijkingen heeft FDG-PET door de hoge fysiologische FDG-opname in de hersenen geen waarde (14). Er is niet veel direct vergelijkend onderzoek tussen skeletsintigrafie en FDG-PET (15) (16) (17). Meestal betreft het onderzoeken waarin de tests bij een aantal tumortypen zijn onderzocht, met inbegrip van tumoren die nota bene slecht FDG kunnen accumuleren (prostaat-, mammaarcinoom). De resultaten suggereren een duidelijk betere specificiteit van FDG-PET bij een wat wisselende sensitiviteit. FDG-PET is in het voordeel bij osteolytische metastasen, de botscan bij osteoblastische. De literatuur over levermetastasen berust grotendeels op ervaring bij colorectale tumoren, die net als longkanker in het algemeen wel een adequate affiniteit voor FDG hebben. De gegevens suggereren dat FDG-PET geen meerwaarde heeft bij het screenen op levermetastasen (dan met een 'state of the art' CT) (18) en dat licht verhoogde opname ook voorkomt bij goedaardige afwijkingen (19).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Care Med* 152:225-230, 1995.
- 2 - Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 123:97S-104S, 2003.
- 3 - Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 49:14-19, 1994.
- 4 - Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 123:S137-146. 2003.
- 5 - Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 97:1052-1058, 1990.
- 6 - The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 71:425-434, 2001.
- 7 - Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, Miller JD, Todd TR, Johnston MR, et al. Surgeons' assessment of symptoms suggesting extrathoracic metastases in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68:309-15, 1999.
- 8 - Herder GJ, Verboom P, Smit EF, Velthoven PC van, Bergh JH van den, Colder CD, et al. Practice, efficacy and cost of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study in two Dutch hospitals. *Thorax* 57:11-4, 2002.
- 9 - Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging nonsmall cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 178:705-713, 1991.
- 10 - Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: Evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 194:131-134, 1995.
- 11 - Erasmus JJ, Patz E-FJ, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patients

with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Am J Roentgenol 168:1357-1360, 1997.

12 - Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imparato C, Alfano B, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. Am J Roentgenol 173:25-9, 1999.

13 - Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. J Nucl Med 42:1795-1799, 2001.

14 - Larcos G, Maisey MN. FDG-PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy. Nucl Med Commun 17:197-198, 1996.

15 - Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthélémy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med 25:1244-1247, 1998.

16 - Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol 16:3375-3379, 1998.

17 - Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. Anticancer Res 20:2189-2192, 2000.

18 - Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. Am J Surg 178:282-287, 1999.

19 - Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. Arch Surg 133:510-515, 1998.

20 - Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. Chest 123:S157-S166, 2003.

21 - Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000;343:254-261, 2000.

Niet kleincellig longcarcinoom - Laboratoriumonderzoek

Uitgangsvraag

Welk laboratoriumonderzoek dient te worden gedaan bij patiënten met aanwijzingen voor longcarcinoom?

Aanbeveling

Bij alle patiënten met aanwijzingen voor longcarcinoom dient een beperkt laboratoriumonderzoek te worden gedaan naar ten minste hemoglobine, calcium, albumine, natrium, lactaat-dehydrogenase en alkalisch fosfatase. Uitgebreider laboratoriumonderzoek wordt uitgevoerd om orgaanfuncties in te schatten alvorens tot behandeling wordt overgegaan.

Overwegingen

Laboratoriumonderzoek wordt niet vanwege stadiëringsdoeleinden uitgevoerd, maar met name om differentiaal-diagnostische redenen en als voorbereiding voor een behandeling. Vanwege logistieke redenen is het praktisch verschillende bepalingen ineens uit te voeren.

Onderbouwing

Conclusies

Voor het stadiëren van patiënten met NSCLC hebben bepalingen van hemoglobine, calcium, albumine, natrium, lactaatdehydrogenase en alkalisch fosfatase geen waarde; wel hebben ze enige prognostische waarde.

Niveau 1: A2 Beckles 2003, (1) Silvestri 1995, (2) Hillers 1994; (4) B Alatas 2002. (5)

Samenvatting literatuur

Laboratoriumonderzoek heeft nauwelijks waarde bij de diagnostiek van het longcarcinoom en het bepalen van mogelijke behandelingsmodaliteiten (1) (2). Alle beschikbare richtlijndocumenten stellen dat de serum-calciumconcentratie en alkalisch fosfatase van belang zijn bij het opsporen van skeletmetastasen. De gevoeligheid lijkt niet hoog: pas bij uitgebreide skeletmetastasering zijn er verhoogde waarden van alkalisch fosfatase en calcium. Voor het bepalen van leverfuncties ter detectie van levermetastasen geldt dit in nog sterker mate. Alle overige laboratoriumparameters, inclusief tumormarkers, hebben geen waarde. De studies naar verschillende biomarkers zijn van verschillende kwaliteit en vaak niet gevalideerd (3).

Een verhoogde serum-calciumconcentratie kan ook een teken zijn van een paraneoplastisch syndroom. Laboratoriumonderzoek heeft wel zin als therapeutische of prognostische overwegingen een rol spelen. Zo zijn bij chemotherapie de functie van het beenmerg, nieren en lever belangrijk. Verlaagde serumconcentraties van natrium, albumine en hemoglobine en verhoogde lactaatdehydrogenasewaarden hebben een negatieve prognostische betekenis. Het serum CEA is met name verhoogd bij adenocarcinomen en het Cyfra 21.1, een bepaling om de concentratie van fragmenten van keratine 19 in bloed te meten, heeft een hogere sensitiviteit bij plaveiselcelcarcinomen. NSE is een bekende biomarker die verhoogd is al naar gelang er neuro-endocriene kenmerken in het tumorweefsel tot expressie komen. Door het gebrek aan specificiteit en exacte relatie met het ziekte stadium spelen markers geen directe rol in de diagnostiek. Tenslotte is het kenmerk van

deze tumormarkers dat de concentratie in serum verandert naarmate het tumorvolume toe- of afneemt. Dat betekent dat een verhoogde waarde voor een R0-resectie een weinig voorspellende waarde heeft, maar een postoperatieve persistente verhoogde waarde een hoog risico op korte overleving betekent (National Academy Clinical Biochemistry. Laboratory Practical Guidelines 2003). Kortom, tumormarkers hebben voor de diagnostiek nauwelijks tot geen waarde en in specifieke situaties en voor de follow-up wellicht een beperkte waarde.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 123:97S-104S, 2003.
- 2 - Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. Am J Respir Care Med 152:225-230, 1995.
- 3 - Diamandis EP. Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success? J Natl Cancer Inst 102:1-6, 2010.
- 4 - Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax 49:14-19, 1994.
- 5 - Alatas F, Alatas O, Metintas M, Colak O, Erginol S, Harmanci E. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. Clin Biochem 35:293-296, 2002.

Niet kleincellig longcarcinoom - Criteria voor medische (in)operabiliteit

Uitgangsvraag

Welke criteria zijn een aanleiding voor medische (in)operabiliteit?

Aanbeveling

Leeftijd

Bij patiënten van 70-80 jaar lijkt het verhoogde operatierisico geen reden om longchirurgie vanwege de leeftijd te onthouden. Het advies is deze patiënten te evalueren voor longchirurgie conform onderstaande aanbevelingen met extra aandacht voor comorbiditeit en algemene conditie. Bij rechtszijdige pneumonectomie is echter voorzichtigheid geboden.

Ook bij patiënten boven de 80 jaar zonder belangrijke comorbiditeit en in goede conditie dient een resectie als behandelingsmodaliteit te worden overwogen, indien arts en patiënt het operatierisico acceptabel achten.

Cardiovasculaire risicofactoren

Preoperatief dienen door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en ECG hartziekten zoals coronair lijden, hartfalen, kleplijken en ritmestoornissen te worden opgespoord.

Bij voorgenomen longchirurgie en (vermoeden van) een hartziekte dient een cardioloot, een intensive care geneeskundige of een anesthesioloog een inschatting te maken van het perioperatieve risico en te adviseren over het perioperatieve beleid.

Longfunctieonderzoek

Wanneer de geforceerde-expiratievolume in één seconde (FEV₁) en de diffusiecapaciteit (TLCO) beide > 80% zijn en er geen onverwachte dyspnoe d'effort is, is het operatierisico als niet verhoogd te beschouwen. Geadviseerd wordt, indien niet aan deze criteria wordt voldaan, door middel van de calculatiemethode (perfusescan met links-rechtsverhouding en bij lobectomy aangevuld met de segmentenmethode) de voorspelde postoperatieve longfunctie te berekenen.

Indien wordt getwijfeld aan de operabiliteit op grond van het longfunctieonderzoek en/of de anamnese (onverwachte dyspnoe d'effort), wordt een inspanningstest met bepaling van de maximale zuurstofopname (VO₂max) geadviseerd.

Overig

Preoperatief dient te worden besloten welke maximale mate van parenchymresectie functioneel verantwoord lijkt.

Bij patiënten met een verhoogd operatierisico dienen in een multidisciplinaire bespreking alternatieven zoals een beperktere resectie of chemo- en/of radiotherapie of stereotactische radiotherapie te worden afgewogen tegen chirurgie met verhoogd risico.

Overwegingen

Longfunctieonderzoek

In verschillende onderzoeken is er een verband tussen TLCO en perioperatief risico aangetoond. Naast deze bepaling is de FEV₁ als standaardtest opgenomen in de aanbevelingen. In de recentere literatuur is de trend

om geen absolute longfunctiewaarden als grenswaarde te gebruiken, maar het percentage van de voorspelde waarde (%pred).

Bij verminderde longfunctie (FEV_1 en/of $TLCO < 80\%$ van voorspeld) dient de voorspelde postoperatieve longfunctie (FEV_1 ppo en $TLCO$ ppo) te worden berekend met de calculatiemethode (kwantitatieve perfusescan gecombineerd met segmentenmethode). Bij twijfel, als de inspanningstolerantie veel beter of veel slechter lijkt dan op grond van longfunctieonderzoek wordt verwacht, of in andere situaties waarbij een verhoogd risico wordt vermoed, is het aan te bevelen een inspanningstest te doen met bepaling van de $VO_{2\text{max}}$. De theoretische achtergrond van deze aanbeveling is dat de $VC_{2\text{max}}$ de meest fysiologische waarde is die de zwakste schakel in hart, longen, vaten of spieren bloot kan leggen.

Onderbouwing

Conclusies

Leeftijd

Boven de 70 jaar is het perioperatieve risico voor longchirurgie verhoogd, vooral voor pneumonectomie, met name rechtszijdig. Deze stijging is vooral toe te schrijven aan verhoogde comorbiditeit. Boven de 80 jaar lijkt het perioperatieve risico nog meer verhoogd te zijn.

Niveau 3: C Naunheim 1994, (8) Damhuis 1996, (1) Pagni 1997, (6) Sioris 1999, (7) De Perrot 1999, (2) Van Meerbeeck 2002. (36)

Longfunctieonderzoek

Er zijn aanwijzingen dat er geen verhoogd operatierisico is indien: de postbronchodilatator- FEV_1 voor lobectomie $> 1,5$ L (voor pneumonectomie: > 2 L) is, of de $FEV_1 > 80\%$; en $TLCO > 80\%$ bij uitsluiting van interstitiële ziekten.

Niveau 3: C Boushy 1971, (12) Bernard 2000, (13) Brunelli 2009. (11)

Het perioperatieve risico is niet verhoogd als, op basis van een kwantitatieve longperfusescan /of de segmentenmethode, de na resectie verwachte $FEV_1 > 40\%$ van de referentiewaarde is, de diffusiecapaciteit $TLCO > 40\%$ is en er geen onverwachte dyspnoe d'effort is. Bij $FEV_1 < 40\%$ en $TLCO < 40\%$ is er een verhoogd operatierisico.

Niveau 3: C Markos 1989, (14) Pierce 1994, (16) Kearny 1994, (24) Ferguson 1995, (22) Wang 1999. (23)

Aan een inspanningstest met bepaling van de $VO_{2\text{max}}$ kunnen de volgende aanwijzingen worden ontleend:

- $VO_{2\text{max}} > 20 \text{ ml/min/kg}$: geen verhoogd risico;
- $VO_{2\text{max}} > 15 \text{ ml/min/kg}$: geen verhoogd risico voor lobectomie of kleinere resecties;
- met $VO_{2\text{max}}$ en perfusescan: voorspelde postoperatieve $VO_{2\text{max}} < 10 \text{ ml/min/kg}$: sterk verhoogd operatierisico.

Niveau 3: C Smith 1984, (31) Bechard 1987, (32) Morice 1992, (34) Walsh 1994, (33) Bolliger 1995. (15)

Samenvatting literatuur

Preoperatief wordt een inschatting gemaakt van het risico op sterfte ten gevolge van longchirurgie (perioperatieve sterfte) en van de kwaliteit van leven na longchirurgie voor NSCLC. Risico op perioperatieve morbiditeit is in het algemeen geen reden om van longchirurgie af te zien en is om deze reden niet in de

vraagstelling betrokken. Voor de volgende drie factoren werd geprobeerd een uitspraak te doen:

- A. Leeftijd
- B. Cardiovasculaire risicofactoren

Hiervoor bestaat vrijwel geen specifieke literatuur met betrekking tot longchirurgie. Wel is er literatuur en een internationaal geaccepteerde richtlijn betreffende het inschatten van het cardiale risico voor niet-cardiale chirurgie (inclusief longchirurgie). De werkgroep heeft gemeend op basis van deze richtlijnen aanbevelingen te kunnen doen.

- C. Longfunctieonderzoek

Er waren voldoende data vorhanden voor een risico-inschatting van de perioperatieve sterfte als functie van de leeftijd en de longfunctieparameters geforceerde-expiratievolume in één seconde (FEV₁), diffusiecapaciteit (TLCO) en maximale zuurstofopname (VO₂max). Voor andere longfunctieparameters en voor bloedgaswaarden in rust of bij inspanning zijn er in de literatuur geen of onvoldoende aanwijzingen voor een invloed op het operatierisico. Voor andere factoren die mogelijk het operatierisico beïnvloeden, zoals voedingstoestand, 'performance'-status en andere comorbiditeit, werd geen literatuur gevonden specifiek voor longchirurgie. Voor deze factoren is niet gepoogd een extrapolatie te maken vanuit de algemene chirurgische literatuur. De literatuur blijkt slechts sporadisch onderzoeken te bevatten waarbij de kwaliteit van leven na longchirurgie een uitkomstmaat is, waardoor een conclusie hierover onmogelijk is.

A. Leeftijd

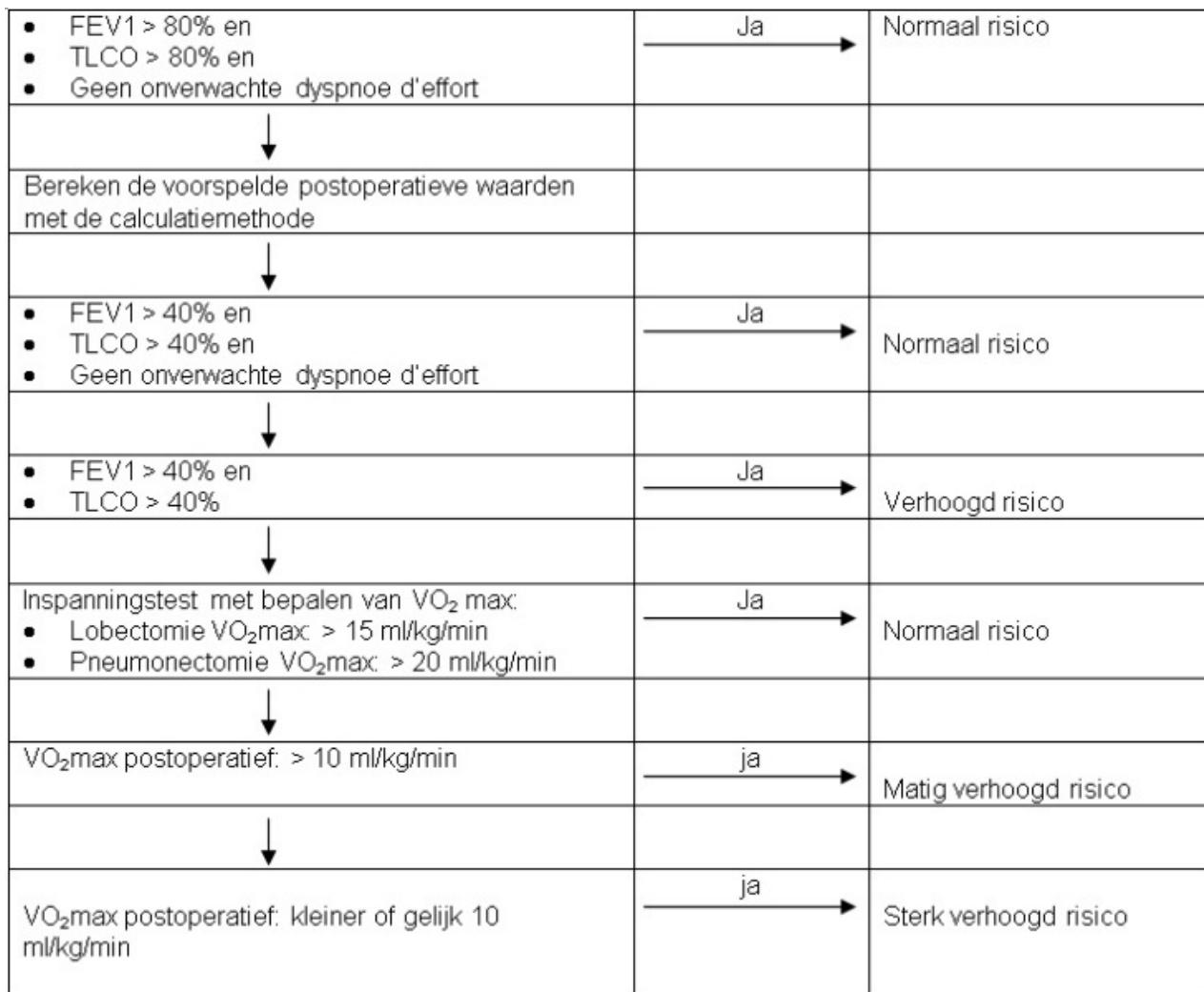
Patiënten boven de 70 jaar hebben een verhoogd operatierisico voor longchirurgie: bij meer dan 1.500 longoperaties in de regio van de IKNL locatie Rotterdam werd bij deze leeftijds groep een perioperatieve sterfte gevonden van 4%: 8% bij pneumonectomieën en 3% bij kleinere resecties (1). In andere onderzoeken wordt vaak een iets hogere sterfte gevonden (2) (3). Recente Nederlandse studies laten een 30 dagen chirurgische mortaliteit van 7,5% zien in patiënten boven de 75 jaar (4) (5). Dit verhoogde risico bij ouderen is waarschijnlijk vooral toe te schrijven aan een hogere comorbiditeit. Onder andere data van de Vlaamse kankerregistratie laten zien dat vooral bij rechtszijdige pneumonectomie het operatierisico verhoogd is: bij alle leeftijden 10,6% en boven de 70 jaar 17,8% versus respectievelijk 3,9 en 8,1% postoperatieve sterfte voor linkszijdige pneumonectomie (3). Voor patiënten boven de 80 jaar werd voor longchirurgie met name lobectomie en kleinere resecties in relatief kleine onderzoeken een perioperatieve sterfte beschreven van 4-15% (6) (7) (8).

B. Cardiovasculaire risicofactoren

Er is geen Nederlandse richtlijn voor preoperatieve cardiovasculaire evaluatie. Er zijn weinig specifieke data voor het inschatten van het cardiovasculaire risico bij longchirurgie. De geschatte postoperatieve ejectiefractie lijkt de beste maat voor inschatting van de cardiale restfunctie. Recente Amerikaanse (ACCP) en Engelse (BTS) richtlijnen voor longcarcinoom verwijzen naar de richtlijn van de American Heart Association en de American College of Cardiology met betrekking tot de preoperatieve cardiovasculaire evaluatie voor niet-cardiale chirurgie (9) (10). Recentere aanvullende informatie staat beschreven in een Europese richtlijn van de ERS/ESTS (11). Mede op grond van deze laatste richtlijn heeft de commissie de volgende aanbevelingen geformuleerd.

C. Longfunctieonderzoek

Figuur 1: Stroomdiagram voor het bepalen van peroperatief risico voor longchirurgie, door middel van longfunctieonderzoek.



FEV = geforceerde expiratievolume in één seconde

TLCO = difussiecapaciteit

VO₂max = maximale zuurstofopname

De calculatiemethode houdt in dat de relatieve functionele bijdragen van de rechter en linker long worden berekend met de perfusiescan, bij lobectomie wordt de functionele bijdrage van de resterende kwab(ben) van de aangedane long berekend door het aantal resterende segmenten te delen door het totaal aantal segmenten.

Gebruik van het stroomschema wordt aanbevolen ter evaluatie van het perioperatieve risico.

Uit oudere onderzoeken is gebleken dat er geen verhoogd operatierisico is als de FEV₁ voor een

pneumonectomie groter is dan 2 l (voor een lobectomie: > 1,5 l) (12). In recentere onderzoeken wordt daarentegen vaak een FEV₁ boven 80% van de voorspelde waarde en een normale TLCO veilig bevonden (13).

Bij patiënten met een gestoorde longfunctie is in verschillende onderzoeken gebleken dat met een kwantitatieve longperfusiescan, de FEV₁ en de TLCO een schatting kan worden gemaakt van de restfunctie na een longresectie (FEV₁ 'predicted postoperatief' (ppo) en de TLCO ppo) (14) (15) (16). Ook kan deze ppo-waarde worden uitgerekend door middel van de segmentenmethode (16) (17), kwantitatieve ventilatiescan (18) (19), of kwantitatieve CT (20). Meestal wordt echter voor de berekening van de FEV₁ ppo en TLCO ppo de calculatiemethode gebruikt: de relatieve functionele bijdrage van de rechter- en linkerlong wordt berekend met de perfusiescan, en bij (bi)lobectomie wordt de functionele bijdrage van de te resterende kwab(ben) van de aangedane long berekend met de segmentenmethode (het aantal resterende segmenten gedeeld door het totale aantal segmenten). Hierbij is uit de meeste onderzoeken gebleken dat als de FEV₁ ppo > 40% is en de TLCO ppo > 40%, er geen verhoogd risico is voor resectie (14) (16) (21) (22) (23) (24).

Indien de FEV₁ ppo < 30% is of indien zowel de FEV₁ ppo als de TLCO ppo < 40% is, is het operatierisico in de meeste onderzoeken verhoogd (14) (16) (21) (22) (25) (26) (27). Dat deze waarden niet synoniem zijn met inoperabiliteit, blijkt uit een aantal onderzoeken waarin patiënten met lagere FEV₁-waarden zonder verhoogde sterfte zijn geopereerd. In een serie uit de Mayo Clinic kon geen verhoogd risico worden aangetoond bij patiënten met een slechte longfunctie en een mediane FEV₁ ppo van 34% (28). Wel hadden patiënten met een FEV₁ onder deze mediane waarde vaker thuis zuurstof nodig. In twee andere onderzoeken met patiënten met een gemiddelde FEV₁ ppo van 31% respectievelijk 24% van de voorspelde waarde, werden goede resultaten beschreven (geen verhoogde perioperatieve sterfte) van lobectomie van een slecht geperfundeerde kwab en van longvolumereductiechirurgie gecombineerd met resectie van verdachte nodules (29) (30).

Bij patiënten met een FEV₁ ppo < 40%, een TLCO ppo < 40% of onverwachte dyspnoe d'effort kan met behulp van een inspanningstest worden gepoogd het perioperatieve risico in te schatten. Hoewel een aantal onderzoeken laat zien dat het aantal trappen dat een patiënt kan oplopen, samenhangt met het perioperatieve risico, wordt in de meeste onderzoeken gebruikgemaakt van een fietstest waarbij de VO₂max wordt gemeten. Bij een VO₂max > 20 ml/min/kg is er geen verhoogd risico voor een longoperatie (pneumonectomie of kleinere resecties) (31) (32). Voor een lobectomie geeft een VO₂max > 15 ml/min/kg geen verhoging van het risico (33) (34). Bij een VO₂max < 10 ml/min/kg wordt in enkele onderzoeken met kleine patiëntenaantallen een hoge perioperatieve sterfte gevonden van 30-100%. Bij een dergelijk lage VO₂max werd ook bij abdominale chirurgie een hoge sterfte gevonden (35). In dat onderzoek overleden perioperatief behalve patiënten met een slechte longfunctie ook twee patiënten met een goede FEV₁ (2,5-3 l) en een dergelijk slechte VO₂max. Bolliger et al. hebben een VO₂max ppo berekend aan de hand van VO₂max en longperfusiescan (14). In dat onderzoek was er geen perioperatieve sterfte bij een VO₂max ppo > 10 ml/min/kg en een hoge sterfte bij een VO₂max ppo < 10 ml/min/kg. Niet in alle onderzoeken werd een verband tussen VO₂max en perioperatieve sterfte/morbiditeit gevonden (14).

Hoewel in de meeste onderzoeken de VC₂max in ml/min/kg wordt uitgedrukt, wordt er ook wel voor gepleit de voorspelde waarde van de VO₂max in de berekening te betrekken, omdat in de eerstgenoemde geen rekening zou worden gehouden met onder- of overgewicht, geslacht en leeftijd. Hierbij is gesuggereerd een

VO₂max ppo van 35% van de voorspelde waarde als grenswaarde aan te houden. De literatuur is echter nog te schaars om conclusies te kunnen trekken.

Overig

De behandelaar en medebehandelaars zullen op grond van bovenstaande gegevens, conclusies en aanbevelingen samen met de overige klinische gegevens en de aard van de voorgenomen operatie het perioperatieve risico moeten inschatten.

Om te anticiperen op onverwachte peroperatieve bevindingen die een uitgebreidere resectie dan verwacht nodig maken, is het verstandig preoperatief te besluiten welke mate van parenchymresectie verantwoord lijkt; is ook een bilobectomy of pneumonectomie functioneel mogelijk? Aan de hoge mortaliteit van een rechts pneumonectomie na voorbehandeling dient nadrukkelijk aandacht te worden besteed bij de overwegingen. Indien het risico verhoogd is, moet het team van behandelaars beslissen of dit risico acceptabel wordt geacht, of dat de voorkeur moet worden gegeven aan alternatieven zoals een beperktere resectie of chemo- en/of radiotherapie. Na uitleg over aard en risico van de operatie aan de patiënt, wordt deze gevraagd of hij of zij akkoord gaat met de voorgestelde behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 9:97-100, 1996.
- 2 - de Perrot M, Licker M, Reymond MA, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and longterm survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 14:419-422, 1999.
- 3 - Meerbeeck JP van, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J* 19:141-5, 2002.
- 4 - Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 28:5153-5159; 2010.
- 5 - Wouters MW, Siesling S, Jansen-Landheer ML, Elferink MA, Belderbos J, Coebergh JW, Schramel FM. Variation in treatment and outcome in patients with non-small cell lung cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. *Eur. J. Surg. Oncol Suppl1: s83-92*, 2010.
- 6 - Pagni S, Frederico JA, Ponn RB. Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 63:785-789, 1997.
- 7 - Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, Mattila S. Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Cardiovasc J* 33:222-227, 1999
- 8 - Naunheim KS, Kesler KA, D'Orazio SA, Fiore AC, Judd DR. Lung cancer surgery in the octogenarian. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:453-456, 1994.
- 9 - British Thoracic Society. Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 56:89-108, 2001.
- 10 - Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – executive summary. *Circulation* 105:1257-1267, 2002.

- 11 - Brunelli A, Charloux A, Bollinger CT, Rocco CT, Sculier JP, Varela G, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. *Eur Respir J* 34:17-41; 2009.
- 12 - Boushy SF, Billig DM, North LB, Helgason AH. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 59:383-391, 1971.
- 13 - Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 70:1161-1167, 2000.
- 14 - Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 139:902-910, 1989
- 15 - Bolliger CT. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1472-1480, 1995.
- 16 - Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: Predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 150:947-955, 1994.
- 17 - Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest* 108:68-72, 1995.
- 18 - Bria WF, Kanarek DJ, Kazemi H. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations. Value of ventilation-perfusion scanning. *Thorac Cardiovasc Surg* 86:186-192, 1983.
- 19 - Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative evaluation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax* 42:285-291, 1987.
- 20 - Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *Am J Roentgenol* 178:667-672, 2002.
- 21 - Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:894-900, 1988.
- 22 - Ferguson MK. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:275-281; discussion 281-3, 1995.
- 23 - Wang J. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:581-586; discussion 586-7, 1999
- 24 - Kearney DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *Chest* 105:753-759, 1994.
- 25 - Wang J. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:581-6; discussion 586-587, 1999.
- 26 - Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matsumura A, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 46:549-552, 1988.
- 27 - Varela G, Cordovilla R, Jimenez MF, Novoa N. Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2001;19:351-4.
- 28 - Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, Scanlon PD, Pairolo PC. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 62:348-351, 1996
- 29 - DeRose-JJ Jr, Argenziano M, El Amir N, Jellen PA, Gorenstein LA, Steinglass KM, et al. Lung reduction operation and resection of pulmonary nodules in patients with severe emphysema. *Ann Thorac Surg* 65:314-318, 1998
- 30 - Edwards JG, Duthie DJ, Waller DA. Lobectomy volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax* 56:791-795, 2001
- 31 - Smith TP. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 129:730-734, 1984
- 32 - Bechard D. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 44(4):344-349, oct.1987
- 33 - Walsh GL. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 58:704-710; discussion 711, 1994.
- 34 - Morice RC. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 101:356-361, 1992.
- 35 - Older P. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 104:701-704, 1993
- 36 - Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of

resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst
99:442-450; 2007.

Niet kleincellig longcarcinoom - Pathologiediagnostiek

Uitgangsvraag

Welke onderzoeken (immunohistochemie van de lymfeklier en het onderzoek van het tumorweefsel) zijn noodzakelijk opdat de behandelaar een gerichte therapie kan geven?

De nader uitgewerkte uitgangsvragen met betrekking tot pathologie zijn:

1. Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiering?
2. Welk aanvullend onderzoek van het tumorweefsel is van belang bij de behandelingskeuze?

Aanbeveling

1. Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor een adequate stadiering?

Versie 2011

Bij verdenking op een NSCLC dienen lymfeklieren/lymfeklierbiopten in dunne weefselplakken totaal ingesloten te worden en onderzocht te worden door middel van haematoxyline-eosine-kleuring.

2. Wat is het belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze?

Versie 2011/2015

Bij de subtypering van NSCLC in biopten is immuunhistochemisch onderzoek waaronder p40/p63, TTF-1 en een slijmkleurig geïndiceerd.

Onderbouwing

Conclusies

1. Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiering?

Versie 2011

Het is aannemelijk dat men met aanvullend immuunhistochemisch onderzoek en/of moleculaire technieken een verhoogde detectie kans heeft van (occulte) metastasen. Er zijn geen aanwijzingen dat 'occulte metastasen' samenhangen met verkorting van de ziektevrije en totale overleving.

Niveau 2 B Yasumoto 2003(17), C Nosotti 2005(15), B Marchevsky 2010(22)

2. Wat is het belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze?

Versie 2011

De werkgroep is van mening dat standaard immunohistochemisch onderzoek van matig en slecht gedifferentieerde longcarcinomen dient plaats te vinden vanwege de grote beoordelingsverschillen in subtypering tussen pathologen.

Niveau 4

Versie 2011/2015

Immunochemisch onderzoek waaronder p40/p63, TTF-1, en een slijmkleurig helpt bij het subtyperen van NSCLC tussen plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom van de long en dient bij alle NSCLC-biopten te worden gebruikt.

Niveau 3 C Nicholson 2010(25); Bishop 2012(74); Mukhopadhyay 2011(83); Nonaka 2012(84); Pelosi 2011(86); Pelosi 2012(85); Thunnissen 2012(93), Travis 2013(94), Tacha 2014(92)

Samenvatting literatuur

1. Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiëring?

Versie 2011

Een belangrijk onderdeel van de hedendaagse stadiëring is gebaseerd op de bepaling van de N-status bij patiënten met NSCLC. Het pathologisch onderzoek gebeurt op zowel regionale als mediastinale lymfeklieren. Routinematisch onderzoek van de lymfeklier bestaat uit het in totaal insluiten van de lymfeklieren in dunne plakken teneinde de trefkans op het vinden van lymfekliermetastasen zo groot mogelijk te maken. Het microscopisch onderzoek omvat routinematisch een HE (hematoxyline-eosine)-gekleurde coupe. Er dient/dienen voldoende weefsel of tumorcellen te worden ingestuurd voor een adequaat pathologieonderzoek en mutatie-analyse.

Stadium I-patiënten, met een N0-status, tonen in 20-40% een lokaal recidief of metastasen in de follow-up; 'under-staging' in deze subgroep lijkt een reëel probleem [Gu 2002(2)]. Met behulp van gevoeligere technieken waaronder aanvullende serie doorsneden gekleurd met HE en aanvullende immunohistochemie en/of (een deel van) de lymfeklier m.b.v. moleculaire technieken, waarbij gekeken wordt naar de expressie van specifiek (epitheliaal) mRNA van gemitastaseerde tumorcellen, worden er meer (occulte) metastasen ontdekt. In de belangrijkste onderzoeken waarbij de aanwezigheid van tumorcellen in de hiläre en/of mediastinale lymfeklieren van patiënten met een NSCLC met deze gevoelige technieken zijn onderzocht [Liptay 2002(3); Gu 2002(2); Izicki 1996(4); Maruyama 2000(5); Kawano 2002(6); Osaki 2002(7); Oosterhuis 2001(8); Chen 1993(9); Dobashi 1997(10); Hashimoto 2000(11); Sioris 2000(12); Nicholson 1997(13); Osaki 2002(7); Marchevsky 2003(22); Nosotti 2005(15); Melfi 2008(16), zoals vermeld in de richtlijn 2004], vond er gemiddeld 38,5% (range 0-77,8%) 'up-staging' plaats. In de recente literatuur geldt voor seriedoorsneden met HE in combinatie met immunohistochemie een gemiddelde van 17% (range: 15-22%) en met betrekking tot RT-PCR in 33% (10-89%). De beschreven studies zijn moeilijk met elkaar te vergelijken i.v.m. wisselende detectiemethoden, ontbreken van eenduidige betekenis van metastase, waarbij de termen individuele tumorcellen en micrometastasen door elkaar heen zijn gebruikt. Tevens dient er te worden opgemerkt dat het merendeels kleine studies betrof. In enkele studies wordt een correlatie met een significant effect op recidief dan wel overleving beschreven [Nosotti 2005(15); Yasumoto 2003(17)], een deel toont geen correlatie, en een deel toont geen uitkomstengegevens. Hoewel studies aangeven dat aanvullende technieken een bijdrage leveren t.a.v. het detecteren van occulte metastasen, is de klinische betekenis van deze occulte metastasen nog niet geheel uitgekristalliseerd [Nosotti 2005(15); Marchevsky 2003(14); Nicholson 1997(25; 13); Osaki 2002(7); Saintigny 2005(18); Wang 2005(19); Effenberger 2007(20); Rena 2007(21); Melfi 2008(16); Saintigny 2005(18); Marchevsky 2010(22)].

2. Wat is het belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze?

Versie 2011

In het verleden was het onderscheid tussen SCLC en NSCLC in de histopathologische beoordeling voldoende voor een behandelingskeuze met o.a systemische therapie. Nu zijn er verschillende chemotherapeutica die specifiek toegediend worden bij patiënten afhankelijk van de histologie van de tumor. De WHO-classificatie van longtumoren is gebaseerd op longresecties [Travis 2004(23)]. Opgemerkt dient te worden dat NSCLC

geen WHO-diagnose is, maar een verzamelnaam voor plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom en grootcellig longcarcinoom. Omdat het bij biopten met een haematoxyline-eosine-kleuring (HE) lastiger is om een zeker onderscheid tussen adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom te maken, is kans op de diagnose NSCLC 'not otherwise specified' (NOS) groter dan bij resecties (20-40%). Uit een recent Nederlands onderzoek blijkt dat een panel van aanvullende kleuringen op biopten een betere differentiatie mogelijk maakt tussen adeno- en plaveiselcellige differentiatie: slijmkleur, cytokeratine 7 en TTF1-kleuring helpt voor adenodifferentiatie, en p63 voor plaveiselcellige differentiatie [Thunnissen 2011(24)]. Een eenduidig kleuringspatroon is in circa 80% van de twijfel gevallen aanwezig en behulpzaam [Nicholson 2010(25); Khayyata 2009(26)]. Bij eenduidige positiviteit met TTF1, cytokeratine 7 en/of slijmkleur wordt 'NSCLC voorkeur voor adenocarcinoom' en bij p63-positiviteit 'NSCLC voorkeur voor plaveiselcelcarcinoom' geconcludeerd. In 5-20% van de gevallen is dat niet eenduidig (dubbel negatief of dubbel positief) dan wordt NSCLC-NOS (not otherwise specified) in de conclusie vermeld. Door dit aanvullende panel wordt een groep plaveiselcelcarcinomen afgegrensd waarin de kans op een *EGFR/KRAS* mutatie zeer gering is.

Aanvullende versie 2015

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) zonder overtuigende differentiatie wordt op biopten NSCLC not otherwise specified genoemd (NSCLC-NOS). Om toch onderscheid tussen adeno- of plaveiselcelcarcinoom te maken, worden er kleuringen verricht (TTF1, mucine en p40/p63). Als een van de adenomarkers positief is, wordt de diagnose NSCLC voorkeur voor adenocarcinoom. Als p40 of p63 (diffuus sterk aankleurend) positief is, wordt de diagnose NSCLC voorkeur voor plaveiselcelcarcinoom [Nicholson 2010(25), Bishop 2012(74), Mukhopadhyay 2011(83), Nonaka 2012(84), Pelosi 2011(86), Pelosi 2012(85), Thunnissen 2012(93), Travis 2013(94), Tacha 2014(92)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 10-07-2015

Laatst geautoriseerd : 10-07-2015

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Goldstraw P. Staging Manual in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx Press, Orange Park, Florida, USA, 2009.
- 2 - Gu CD, Osaki T, Oyama T, Inoue M, Kodate M, Dobashi K, et al. Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected nonsmall cell lung cancer: impact on recurrence and Survival. Ann Surg 235:133-139, 2002.
- 3 - Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of lymph node metastases. J Clin Oncol 20:1984-988, 2002.
- 4 - Izicki JR, Passlick B, Hosch SB, Kubuschok B, Schneider C, Busch C, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. J Thorac Cardiovasc Surg 112:623-630, 1996.
- 5 - Maruyama R, Sugio K, Fukuyama Y, Hamatake M, Sakada T, Saitoh G, et al. Evaluation of p53 alterations in occult lymph node metastases. J Surg Oncol 73:143-147, 2000.
- 6 - Kawano R, Hata E, Ikeda S, Sakaguchi H. Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patiënts. Ann Thorac Surg 73:1558-562, 2002.
- 7 - Osaki T, Oyama T, Gu C-D, Yamashita T, So T, Takenoyama M, Sugio K, Yasumoto K. Prognostic Impact of Micrometastatic

- Tumor Cells in the Lymph Nodes and Bone Marrow of Patients With Completely Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 20:2930-2936, 2002.
- 8 - Oosterhuis JW, Theunissen PH, Bollen EC. Improved pre-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer by serial sectioning and immunohistochemical staining of lymph-node biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:335-338, 2001.
- 9 - Chen ZL, Perez S, Holmes EC, Wang HJ, Coulson WF, Wen DR, et al. Frequency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients with non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 85:493-498, 1993.
- 10 - Dobashi K, Sugio K, Osaki T, Oka T, Yasumoto K. Micrometastatic P53-positive cells in the lymph nodes of nonsmall-cell lung cancer: prognostic significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:339-346, 1997.
- 11 - Hashimoto T, Kobayashi Y, Ishikawa Y, Tsuchiya S, Okumura S, Nakagawa K, et al. Prognostic value of genetically diagnosed lymph node micrometastasis in non-small cell lung carcinoma cases. *Cancer Res* 60:6472-6478, 2000.
- 12 - Sioris T, Helin H, Jarvenpaa R, Lahdensuo A, Tarkka M. Immuno-staining for detecting lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Scand Cardiovasc J* 34:536-540, 2000.
- 13 - Nicholson AG, Graham AN, Pezzella F, Agneta G, Goldstraw P, Pastorino U. Does the use of immunohistochemistry to identify micrometastases provide useful information in the staging of node-negative non-small cell lung carcinomas? *Lung Cancer* 18:231-40, 1997.
- 14 - Marchevsky AM, Qiao JH, Krajisnik S, Mirocha JM, McKenna RJ. The prognostic significance of intranodal isolated tumor cells and micrometastases in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:551-557, 2003.
- 15 - Nosotti M, Falleni M, Palleschi A, Pellegrini C, Alessi F, Bosari S, Santambrogio L. Quantitative real-time polymerase chain reaction detection of lymph node lung cancer micrometastasis using carcinoembryonic antigen marker. *Chest* 128:1539-1544, 2005.
- 16 - Melfi FM, Lucchi M, Davini F, Viti A, Fontanini G, Boldrini L, Boni G, Mussi A. Intraoperative sentinel lymph node mapping in stage I non-small cell lung cancer: detection of micrometastases by polymerase chain reaction. *Eur J Cardiothorac Surg* 34:181-186, 2008.
- 17 - Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y, Kato H, Yoshimura T. Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 76:194-201, 2003; discussion 202.
- 18 - Saintigny P, Coulon S, Kambouchner M, Ricci S, Martinot E, Danel C, Breau JL, Bernaudin JF. Real-time RT-PCR detection of CK19, CK7 and MUC1 mRNA for diagnosis of lymph node micrometastases in non small cell lung carcinoma. *Int J Cancer* 115:777-782, 2005.
- 19 - Wang XT, Sienel W, Eggeling S, Ludwig C, Stoelben E, Mueller J, Klein CA, Passlick B. Detection of disseminated tumor cells in mediastinoscopic lymph node biopsies and lymphadenectomy specimens of patients with NSCLC by quantitative RT-PCR. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:26-32, 2005.
- 20 - Effenberger KE, Sienel W, Pantel K. Lymph node micrometastases in lung cancer. *Cancer Treat Res* 135:167-175, 2007.
- 21 - Rena O, Carsana L, Cristina S, Papalia E, Massera F, Errico L, Bozzola C, Casadio C. Lymph node isolated tumor cells and micrometastases in pathological stage I non-small cell lung cancer: prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg* 32:863-867, 2007.
- 22 - Marchevsky AM, Gupta R, Kusuanco D, Mirocha J, McKenna RJ Jr. The presence of isolated tumor cells and micrometastases in the intrathoracic lymph nodes of patients with lung cancer is not associated with decreased survival. *Hum Pathol* 41:1536-1543, 2010.
- 23 - Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. WHO classification of tumours: Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and the heart. Lyon, IARC Press, 2004.
- 24 - Thunnissen E, Boers E, Heideman AM, et al. Distinction between pulmonary adenocarcinoma and squamous carcinoma on biopsies. A molecular pathologic analysis. Submitted for publication, 2011.
- 25 - Nicholson A, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the Diagnosis and EGFR Status of Non-small Cell Lung Carcinoma in Biopsy and Cytologic Material, Using a Panel of Mucin Staining, TTF-1, Cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR Mutation Analysis. *J Thorac Oncol* 5:436-441, 2010.
- 26 - Khayyata S, Yun S, Pasha T, et al. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol* 37:178-183, 2009.
- 27 - Kang JH, Kim KD, Chung KY. Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:865-869, 2003.

- 28 - Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg* 71:1088-1093, 2001.
- 29 - Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Yokose T, Ishii G, et al. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1574-1578, 2004.
- 30 - Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:160-165, 2005.
- 31 - Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallieres E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 3:1384-1390, 2008.
- 32 - Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. Somatic EGFR mutation and gene copy gain as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res* 16:291-303, 2010.
- 33 - Dahabreh J, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann of Oncol* sept 8, 2010.
- 34 - Rosell R, Viteri S, Molina MA, Benlloch S, Taron M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 22:112-120, 2010.
- 35 - Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 9:962-972, 2008.
- 36 - Pesek M, Benesova L, Belsanova B, Mukensnabl P, Bruha F, Minarik M. Dominance of EGFR and insignificant KRAS mutations in prediction of tyrosine-kinase therapy for NSCLC patients stratified by tumor subtype and smoking status. *Anticancer Res* 29:2767-2773, 2009.
- 37 - Park S, Holmes-Tisch AJ, Cho EY, et al. Discordance of molecular biomarkers associated with epidermal growth factor receptor pathway between primary tumors and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol* 4:809-815, 2009.
- 38 - Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 135:1483-1493, 2009.
- 39 - Gupta R, Dastane AM, Forozan F, Riley-Portuguez A, Chung F, Lopategui J, Marchevsky AM. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms with more than one method. *Mod Pathol* 22:128-133, 2009.
- 40 - West HL, Franklin WA, McCoy J, Gumerlock PH, Vance R, Lau DH, Chansky K, Crowley JJ, Gandara DR. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol* 24:1807-1813, 2006.
- 41 - Sequist LV. First-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation: positive non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 3(6 Suppl 2):S143-145, 2008.
- 42 - Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial. *J. Clin. Oncol* 28:744-752, 2010.
- 43 - Solis LM, Raso MG, Kalhor N, Behrens C, Wistuba II, Moran CA. Primary oncocytic adenocarcinomas of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biologic analysis of 16 cases. *Am J Clin Pathol* 133:133-140, 2010.
- 44 - Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:918-927, 2010.
- 45 - Lee YJ, Cho BC, Jee SH, et al. Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:487-492, 2010.
- 46 - Wislez M, Antoine M, Baudrin L, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. *Lung Cancer* 68:185-191, 2010.
- 47 - Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97:339-346, 2005.
- 48 - Ushiki A, Koizumi T, Kobayashi N, et al. Genetic heterogeneity of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung: response to gefitinib and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol* 39:267-270, 2009.

- 49 - Italiano A, Cortot AB, Ilie M, et al. EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. *Int J Cancer* 125:2479-2482, 2009.
- 50 - Rickman OB, Vohra PK, Sanyal B, et al. Analysis of ErbB receptors in pulmonary carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 15:3315-3324, 2009.
- 51 - Han SW, Kim HP, Jeon YK, et al. Mucoepidermoid carcinoma of lung: potential target of EGFR-directed treatment. *Lung Cancer* 61:30-34, 2008.
- 52 - Dahse R, Driemel O, Schwarz S, et al. Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations are rare in salivary gland carcinomas. *Br. J. Cancer* 100:623-625, 2009.
- 53 - Dahse R, Kosmehl H. Detection of drug-sensitizing EGFR exon 19 deletion mutations in salivary gland carcinoma. *Br J Cancer* 99:90-92, 2008.
- 54 - Macarenco RS, Uphoff TS, Gilmer HF, et al. Salivary gland-type lung carcinomas: an EGFR immunohistochemical, molecular genetic, and mutational analysis study. *Mod Pathol* 21:1168-1175, 2008.
- 55 - Rossi G, Sartori G, Cavazza A, Tamberi S. Mucoepidermoid carcinoma of the lung, response to EGFR inhibitors, EGFR and K-RAS mutations, and differential diagnosis. *Lung Cancer* 63:159-160, 2009.
- 56 - Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br. J. Cancer* 98:907-914, 2008.
- 57 - Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked [letter]. *J Engl J Med* 355:213-215, 2006.
- 58 - Araki J, Okamoto I, Suto R, Ichikawa Y, Sasaki Ji. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer. *Lung Cancer* 48:141-144, 2005.
- 59 - Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 14:6092-6096, 2008.
- 60 - Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 17:1028-1029, 2006.
- 61 - Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer* 58:411-413, 2007.
- 62 - Fukui T, Tsuta K, Furuta K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci* 98:1714-1719, 2007.
- 63 - Gibbs AR, Nicholson AG on behalf of the RCPath Cancer Services Working Group. The Royal College of Pathologists. Standards and Datasets for Reporting Cancers. *Dataset for lung cancer histopathology reports. (2nd edition). September 2007; Minimum data set for lung cancer. Checklist. Second Revision. September 2010.*
- 64 - Association of directors of anatomic and surgical pathology. No authors listed. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 269:937-939, 1995.
- 65 - Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumors. 3rd edition. *New York: Springer Verlag*, 1999.
- 66 - Commissie Beroeps Uitoefening CBU. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. *Protocol Longcancernoom*.
- 67 - Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Simone Marnitz S, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. *Radiology* 229:526-533, 2003.
- 68 - Gephardt GN, Baker PB. Lung carcinoma surgical pathology rapport adequacy . *Arch Path Lab Med* 120:922-927, 1996.
- 69 - Branston LK, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F, et al. Implementation of guidelines and computerized forms improves completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomized controlled trial in pathology. *Eur J Cancer* 38:764-772, 2002.
- 70 - Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *The Lancet Oncology*, 9, 962 - 972 , 2008.
- 71 - Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4910-4918.
- 72 - Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med*

2013; 368(25): 23952401.

73 - Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012; 30(8): 863-870.

74 - Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, et al. p40 (DeltaNp63) is Superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2012; 25: 405-415.

75 - Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. Int J Cancer 2006; 119(11): 25862591.

76 - Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 45324540.

77 - Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. J Thorac Oncol 2014; 9(9): 1345-1353.

78 - Drilon A, Wang LL, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013; 3(6): 630-635.

79 - Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. J Thorac Oncol 2012; 7(10): 2324.

80 - Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med 2012; 18(3): 375377.

81 - Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013 Jun;137(6):828-60.

82 - Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 19972003.

83 - Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. Am J Surg Pathol 2011; 35: 1525.

84 - Nonaka D. A study of DeltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. Am J Surg Pathol 2012; 36: 895-899.

85 - Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, et al. DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. J Thorac Oncol 2012; 7: 281-290.

86 - Pelosi G, Rossi G, Bianchi F, et al. Immunhistochemistry by means of widely agreed-upon markers (cytokeratins 5/6 and 7, p63, thyroid transcription factor-1, and vimentin) on small biopsies of non-small cell lung cancer effectively parallels the corresponding profiling and eventual diagnoses on surgical specimens. J Thorac Oncol 2011; 6: 1039-1049.

87 - Peters S, Michielin O, Zimmermann S. Dramatic Response Induced by Vemurafenib in a BRAF V600E-Mutated. J Clin Oncol 2013;31(20):3414.

88 - Robinson SD, OShaugnessy JA, Cowey CL, et l. BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain responding to treatment with vemurafenib. Lung Cancer 2014; 85(2): 326-330.

89 - Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. Cancer Res 2005; 65(5): 1642-1646.

90 - Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature 2004; 431(7008): 525-526.

91 - Suehara Y, Arcila M, Wang L, et al. Identification of KIF5B-RET and GOPC-ROS1 fusions in lung adenocarcinomas through a comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions. Clin Cancer Res 2012; 18(24): 6599-6608.

92 - Tacha D, Bremer R, Haas T, et al. An immunohistochemical analysis of a newly developed, mouse monoclonal p40 (BC28) in lung, bladder, skin, breast, prostate, and head and neck cancers. Arch Pathol Lab Med 2014; 138: 1358-1364.

93 - Thunnissen E, Boers E, Heideman DA, et al. Correlation of immunohistochemical staining p63 and TTF-1 with EGFR and Kras mutational spectrum and diagnostic reproducibility in non small cell lung carcinoma. Virchows Arch 2012; 461: 62938.

94 - Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013; 137(5): 668-684.

95 - Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK testing in lung cancer. International Association for the Study of Lung Cancer. Aurora, Colorado, USA, 2013.

96 - Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4352-4359.

97 - Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, et al. ROS1-Rearranged Lung Cancer. A clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(4): 554-562.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De besprekking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

[Adnexen \(voorheen Ovariumcarcinoom\)](#)

[Blaas-Urethercarcinoom](#)

[Cervixcarcinoom](#)

[Colonbipt-TEM\(1\)](#)

[ColonRectumcarcinoom](#)

[Endometriumcarcinoom](#)

[Longcarcinoom](#)

[Long- & Pleurabiopt](#)

[Long - Moleculaire Bepalingen](#)

[Maag-Oesofaguscarcinoom](#)

[MammacarcinoomTotaal & Mammabiopsie](#)

[Melanoom](#)

[Nier-Pyelum-Uretercarcinoom](#)

[Oogmelanoom](#)

[Pancreascarcinoom](#)

[Plaveiselcelcarcinoom van de Huid](#)

[Prostaatcarcinoom](#)

[Prostaat - Prostaatbiopsie](#)

[Schildkliercarcinoom](#)

[Schildklierpunctie](#)

[Testiscarcinoom](#)

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700). Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

NGS versus PCR bij testen op mutaties

Uitgangsvraag

De richtlijnwerkgroep heeft geconstateerd dat deze module niet meer up-to-date is. Naar verwachting zal er medio 2024 een nieuwe diagnostiek module ontwikkeld worden.

Wat is de waarde van multiplex testen middels Next Generation Sequencing (NGS) voor het gericht op een beperkt aantal genen ('targeted') onderzoeken van tumormateriaal (histologisch/cytologisch) uit paraffine blokjes (of plasma) op de aanwezigheid van multipele relevante predictieve genomische veranderingen in gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom?

Aanbeveling

Gebruik bij voorkeur multiplex Next Generation Sequencing (NGS) analyse in plaats van meerdere parallelle uniplex testen, omdat er bij gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom predictieve analyse van meerdere genen verricht moet worden op een doorgaans beperkte hoeveelheid materiaal:

1. Gebruik NGS bij voldoende materiaal (met > 10% tumorcellen (variant allelische frequentie (VAF) > 5%) of met voldoende hoeveelheid DNA (> 10ng input; preferentieel 50 tot 100 ng)).
2. In het geval van materiaal met < 10% tumorcellen (VAF < 5%) of met zeer lage hoeveelheid DNA (< 10ng input): (1) overweeg in overleg met longarts verkrijgen van meer materiaal (een nieuw biopt of cytologie); (2) wanneer dat niet mogelijk is, gebruik dan indien beschikbaar single-gen mutatiendetektiemethoden voor de meest voorkomende EGFR-hotspotmutaties met een hogere analytische gevoeligheid en lagere DNA input (zoals ddPCR, biocartis). Definieer in de verslaglegging de beperkingen van deze test met betrekking tot de laagste hoeveelheid input DNA, limit of detection (LOD) en beperktere screening van predictieve genen.

Streef regionale samenwerking na voor het gezamenlijk gebruik van NGS in gemetastaseerde longkanker in verband met de hoge kosten van NGS en benodigde capaciteit voor efficiënte implementatie.

Gebruik geen whole exome sequencing (WES) of whole genome sequencing (WGS) voor routine predictief onderzoek van gemetastaseerde longkanker.

Gebruik geen standaard NGS methodiek voor celvrij DNA testen. De huidige 'targeted' NGS methoden, die gebruikt worden voor predictief testen van weefselmateriaal, hebben een betrouwbare sensitiviteit van 5% en zijn daarom niet geschikt voor het predictief testen van celvrij DNA uit plasma waarin mutaties met een VAF van 0,1% tot 1% gedetecteerd dienen te worden. Gebruik voor de analyse van cfDNA uit plasma specifieke NGS methoden met hogere analytische sensitiviteit.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De beoordeelde literatuur waarin multiplex testen ten behoeve van targeted therapie in NSCLC wordt

vergeleken met sequentiële, uniplex technieken, toont een vergelijkbare sensitiviteit voor de onderzochte mutaties. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat er in de verschillende studies met verschillend hoeveelheden uitgangsmateriaal is getest en dat informatie over tumorcelpercentage niet bij alle studies beschikbaar is. Met behulp van NGS worden naast de veelvoorkomende EGFR en KRAS mutaties echter additionele relevante predictieve mutaties aangetroffen, waaronder BRAF, PIK3CA, ALK, ROS, ERBB2 en ongewone EGFR mutaties.

Met betrekking tot het type en de hoeveelheid materiaal geldt in algemene zin

De grootte van aangeleverde materiaal (aantal en type monsters) voor predictieve testen is gerelateerd aan de kans op een betrouwbare uitslag. Chirurgische excisies en transthoracale naaldbiopten (2 à 3; 1 cm lang) leveren vaak voldoende tumorweefsel op. Daarentegen is bij bronchusbiopten (3 à 4; 1 tot 2 mm groot) het predictieve resultaat afhankelijk van de mate van tumor: bij 1 à 2 biopten vol tumor is er voldoende materiaal (> 10 tot 50 ng DNA) aanwezig voor NGS analyse. In geval van lymfangitis carcinomatosa kan wel een diagnose (gemetastaseerd adenocarcinoom) gesteld worden, maar is er waarschijnlijk onvoldoende tumor gerelateerd DNA om een betrouwbare predictieve DNA of RNA gerelateerde uitslag te krijgen.

Bij cytologisch materiaal uit pleuravocht is de kans op een betrouwbare uitslag ook afhankelijk van de tumor celrijkdom. Tumorcelrijke monsters kunnen net zo goed zijn als een transthoracaal bipt. Bij enkele solitaire tumorcellen geldt waarschijnlijk hetzelfde als bij een lymfangitis carcinomatosa.

Bij EBUS/EUS/TBNA is bij cytologie ter plaatse ('ROSE') het raadzaam om meer monsters te nemen indien er tumorcellen bij de eerste poging gevonden worden. De informatie over stadiëring is dan mogelijk al bekend, maar om de predictieve analyse kans van slagen te geven zijn meerdere monsters van de positieve klier zeer nuttig.

De bewijslast van de studies is laag, aangezien het uitgangsmateriaal vaak in onvoldoende detail beschreven is, en doorgaans niet is gewerkt met wisselend brede panels en/of beperkende hoeveelheden materiaal. Gezien het feit dat in de studies met name de performance van de vergeleken technieken met betrekking tot afzonderlijke genen wordt weergegeven, kan geen zekere uitspraak worden gedaan over het cumulatieve aantal mutaties dat over een set van verschillende genen zou worden aangetoond dan wel gemist, al is het aannemelijk dat breed testen met behulp van NGS leidt tot de vondst van een groter aantal predictieve mutaties voor targeted therapie.

Het is aannemelijk dat bij een beperkende hoeveelheid materiaal ten aanzien van DNA inhoud en/of tumorcelpercentage de multiplex techniek (NGS) een groter aantal genomische afwijkingen zal kunnen aantonen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Multiplex testing is erop gericht, en gebleken in staat, om met zo weinig mogelijk materiaal uit een meestal geringe hoeveelheid materiaal in het bipt (of in cytologie/cfDNA) een zo compleet mogelijke uitslag te generen, en met inmiddels beschikbare technieken en panels alle nu behandelbare targets te omvatten. Bij sequentieel of parallel testen van meerdere afzonderlijke mutatie-hotspots van een beperkt aantal genen

kunnen anderzijds wellicht de grenzen van het haalbare met schaars routinemateriaal van NSCLC worden bereikt, wat daarom zal leiden tot incomplete uitslagen en de eventuele noodzaak tot het verkrijgen van aanvullend materiaal.

Kosten (middelenbeslag)

In de budgetimpact analyse (BIA) bij de richtlijn (zie aanverwante producten) is een schatting gemaakt van het verwachte aantal predictieve testen dat jaarlijks uitgevoerd zal worden en de kosten hiervan.

Haalbaarheid en implementatie

Vanwege het testen voor mutaties van een groter aantal predictieve markers, is NGS analyse van tumor DNA bij uitstek de techniek voor deze analyse met het weinig beschikbare materiaal. De implementatie van NGS gaat wel gepaard met relatief hoge implementatiekosten. Op dit moment is het gebruik van whole exome sequencing (WES) of whole genome sequencing (WGS) voor routine predictief onderzoek van gemetastaseerde longkanker nog niet geschikt vanwege de hele hoge kosten (Pasman, 2019), alleen efficient op vriesmateriaal (en niet op routine FFPE materiaal) en slechts 64% van ingestuurde samples (2338/4018) levert een bruikbaar mutatie-profiel op (Priestly, 2019).

Het gebruik van NGS is alleen kosteneffectief bij analyse van een groter aantal monsters en vereist moleculair biologische expertise en bioinformatica ondersteuning. Derhalve is NGS niet haalbaar voor diagnostieklaboratoria met kleine aantallen monsters voor predictieve testen en zal dit derhalve plaatsvinden in laboratoria met voldoende volume en expertise.

Verder ligt het in de lijn der verwachting dat gezien de noodzaak tot het testen van zowel multipele mutaties (bijvoorbeeld EGFR, erbB2/HER2, BRAF en KRAS) als genfusies (bijvoorbeeld ALK, ROS1, RET, NTRK, MET) een combinatie van DNA en RNA gebaseerde NGS haar intrede zal doen. Gezien de vereiste snelle doorlooptijden en vanwege efficiënt gebruik van de vaak geringe hoeveelheid bioptmateriaal voor de moleculair diagnostisch analyse, is het gewenst om zowel IHC, DNA-gebaseerde mutatieanalyse en RNA-gebaseerde fusiegenanalyse gelijktijdig in te zetten zodat de clinicus het complete profiel binnen afzienbare tijd tot zijn beschikking heeft om een optimale behandelkeuze te kunnen maken.

Onderbouwing

Achtergrond

Predictieve bepalingen in niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) worden gekenmerkt door een toenemend spanningsveld tussen enerzijds de vaak beperkte hoeveelheid uitgangsmateriaal (veelal CT geleide histologische naaldbiopten dan wel endoscopisch verkregen histologisch en/of cytologisch materiaal) en anderzijds het toenemende aantal en de complexiteit van de omtrent therapeutische beslissingen over in te stellen targeted therapie en/of immunotherapie vereiste parameters. Er bestaat aanzienlijke praktijkvariatie tussen pathologielaboratoria met betrekking tot (1) het beschikbare aanbod aan verschillende bepalingen, (2) het percentage waarin de hiervoor in aanmerking komende patiënten daadwerkelijk wordt getest en (3) de toegepaste technieken en het algoritme voor het testen van het beschikbare materiaal.

Conclusies

Low GRADE	<p>In studies comparing multiplex NGS with single gene PCR techniques for detecting mutations in patients with non-small cell lung cancer using tissue samples, the percentage of false negative test results for NGS ranged from 0% to 16%.</p> <p><i>Sources: (D'Haene, 2015; Froyen, 2016; Gao, 2016; Hinrichs, 2015; Jing, 2018; Legras, 2018; Mehrad, 2018; Tuononen, 2013; Xu, 2016)</i></p>
Low GRADE	<p>In studies comparing multiplex NGS with single gene PCR analysis for detecting mutations in patients with non-small cell lung cancer using tissue samples, the percentage of additional mutations found (PCR negative and NGS positive) ranged from 0% to 23%</p> <p><i>Sources: (D'Haene, 2015; Froyen, 2016; Gao, 2016; Hinrichs, 2015; Jing, 2018; Legras, 2018; Tuononen, 2013; Xu, 2016)</i></p>
Low GRADE	<p>In studies comparing multiplex NGS with single gene PCR analysis for detecting mutations in patients with non-small cell lung cancer using tissue samples, the percentage of failed tests ranged from 0% to 5.5% for NGS and 3.7 % to 10% for PCR.</p> <p><i>Sources: (D'Haene, 2015; Legras, 2018; Tuononen, 2013)</i></p>
Low GRADE	<p>Comparing multiplex NGS with single gene PCR analysis for detecting mutations in patients with non-small cell lung cancer using specimens from bronchoalveolar lavage (BAL) and pleural fluids, the percentage of false negative test results for NGS was 0%. The number of additional patients in whom EGFR mutations were found (PCR negative and NGS positive) was five (42%).</p> <p><i>Sources: (Buttitta, 2013)</i></p>
Low GRADE	<p>Comparing multiplex NGS with single gene PCR analysis for detecting EGFR mutations in circulating cell-free DNA from liquid biopsy in patients with non-small cell lung cancer, the number of false negative test results for NGS (PCR positive and NGS negative) was four (% false negative=15%). The number of additional patients in whom EGFR mutations were found in circulating cell-free DNA (PCR negative and NGS positive) was one.</p> <p><i>Sources: (Iwama, 2017)</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Ten studies reported on NGS performed on lung tissue samples from surgical resections or biopsies. Nine of these studies reported on diagnostic accuracy of NGS versus non-multiplex tests in detecting mutations (D'Haene, 2015; Froyen, 2016; Gao, 2016; Hinrichs, 2015; Jing, 2018; Legras, 2018; Mehrad, 2018;

Tuononen, 2013; Xu, 2016). Zugazagoitia (2018) also compared NGS with PCR, but only reported the number of failed tests.

D'Haene (2015) reported on a retrospective study in which the tumor samples from 90 patients, including 39 patients with NSCLC, were analysed with NGS mutation testing of tumor samples from surgical resections (n=13) or biopsies (n=16) using the Ion Ampliseq™ Library kit 2.0 Lung Cancer panel (Ampliseq™, Life Technologies). 10 ng of DNA was used. The EGFR mutational status in NSCLC had been previously assessed by PCR in the context of daily practice.

In the observational study by Froyen (2016), targeted NGS screening using the TruSeq Amplicon was compared to standard assays, Therascreen PCR kits for KRAS, BRAF, EGFR, and NRAS. For the NGS screening, the total amount of input DNA ranged from < 10 ng to 250 ng. Both validation samples (n=40, of which 11 NSCLC samples) and clinical samples (n=150, of which 99 NSCLC samples) were included. The results on the diagnostic accuracy of NGS were only reported for the validation samples.

Gao (2016) tested 138 FFPE samples obtained from surgical resection in NSCLC patients. The NextDaySeq-Lung panel on Ion Torrent System (EGFR, KRAS, PIK3Ca, BRAF) was compared to Quantitative PCR and Sanger PCR for testing on mutations in EGFR, KRAS, PIK3Ca, BRAF. For NGS analysis, the DNA concentration was measured and adjusted to 20-50 ng/µL.

Hinrichs (2015) reported on the results of NGS in 25 NSCLC samples selected from a Dutch biobank. Samples with KRAS and EGFR mutations detected in routine diagnostics were selected for analysis. In routine practice mutation status was determined by HRM prescreening in combination with Sanger sequencing. They reported the results of two NGS platforms: Roche 454 and ThermoFisher Ion Torrent. The results reported the percentage of failed tests and the diagnostic accuracy for identifying EGFR and KRAS mutations.

In the study by Jing (2018), the results of the Lung panel (including BRAF, EGFR, KRAS, NRAS, PIK3CA, Her-2 and TP53) on an IonTorrent system were compared to the results of Sanger sequencing and ddPCR for detecting EGFR mutations. Non-small cell lung tumor tissues from 112 patients were used. Outcome measures were the diagnostic accuracy and the number of failed tests.

Legras (2018) reported the prospectively registered data of 2 years of experience in routine molecular testing; results of NGS using a dedicated panel of 92 amplicons (Ion AmpliSeq Colon-Lung Cancer Research Panel version 2) covering > 500 hotspot mutations were compared to the results of PCR using TaqMan mutation assays for EGFR and TaqMan probes for KRAS. For the analysis, 1343 FFPE samples of NSCLC patients submitted to the laboratory for molecular diagnosis; IIIB or IV NSCLC with treatment intent were used. In the study by Mehrad (2018), tissues from 46 adenocarcinomas and not specified NSCLCs were subjected to a 50-gene Ion AmpliSeq Cancer Panel. These tissues had been initially tested for the 8-gene panel composed of DNA Sanger sequencing for EGFR, KRAS, PIK3CA, and BRAF and fluorescence in situ hybridization for ALK, ROS1, MET, and RET. The data on the diagnostic accuracy were reported for the subset of patients with mutations found using Sanger sequencing (n=17).

In the study by Tuononen (2013), the result of Agilent Capture NGS (on Illumina platform) for screening of

EGFR, KRAS and BRAF mutations was compared to the results of real time PCR, using TheraScreen EGFR PCR Kit, TheraScreen KRAS PCR Kit, and the AmoyDx BRAF V600E Mutation detection kit in 81 samples from NSCLC tumors.

In the study by Xu (2016) lung tumor tissue samples from 188 consecutive patients who underwent radical surgical resection of primary lung cancer were used for molecular testing. Mutation status of EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF was determined using qPCR techniques and compared to the results of NGS using NextDaySeq Lung panel on Ion TorrentTM PGM. The comparison between the NGS lung cancer panel and qPCR assays was blinded.

Zugazagoitia (2018) compared next-generation DNA sequencing with the Ion Ampliseq Colon and Lung Cancer Research Panel v2 with single-gene testing for EGFR, ALK or ROS1 mutations using PCR (EGFR) or immunohistochemistry (ALK/ ROS1). Tissues from consecutive advanced-stage NSCLC patients were used. Most samples were obtained from tumor biopsies.

One study reported on the results of NGS using specimens from bronchoalveolar lavage (BAL) and pleural fluids (Buttita, 2013). 95 BAL and pleural fluids with a documented EGFR mutation were selected from patients with lung adenocarcinoma who underwent surgical resection or biopsy. 48 cases with low percentages or absence of tumor cells were selected for Sanger sequencing and next-generation sequencing (NGS). The first series consisted of 36 cases with 0.3% to 9% of neoplastic cells (series A). The second series included 12 cytologic samples, judged to be negative for neoplastic cells by morphologic examination (series B). NGS consisted of PCR amplification and deep sequencing by the 454 GS Junior System. Results were compared to the outcome of Sanger sequencing analysis of EGFR mutations (in exons 19 and 21). The EGFR mutation status was tested in two series.

Iwama (2017) investigated the usefulness of circulating cell free DNA from liquid biopsy testing during treatment of lung adenocarcinoma. In patients with advanced lung adenocarcinoma positive for EGFR activating mutations plasma samples were collected before and during afatinib treatment as well as at disease progression. Tumor and plasma DNA were available for 32 patients. The ability to detect EGFR activating mutations with NGS using the Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Panel v2 was compared to ability to detect EGFR activating mutations by PCR.

One study compared diagnostic performance of pleural effusion specimens with biopsy specimens (Liu, 2018). NGS, using Ion Proton sequencers (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA), was used to detect clinically relevant genomic alterations in 9 genes (EGFR, KRAS, PIK3CA, BRAF, MET, RBB2, ALK, ROS1, and RET). Mutations of EML4-ALK, EGFR, and KRAS were also analysed using commercially available kits from Amoy Diagnostics, based on the ARMS real time PCR technology. A total of 30 malignant pleural effusion and matched-biopsy specimens with a documented EGFR/KRAS/ALK mutation were used for mutation testing.
Results concerning testing in lung tissue samples

Ten studies reported the percentage of false negative test results or data that could be used to calculate the percentage of false negative test results. The main results per study are summarized in Table 1

Table 1 Percentage of false negative test results for NGS in included studies

Study	NGS	Amount of DNA	Reference test	Tested mutation(s)	N samples	Prevalence mutations (using reference test)	Sensitivity of NGS (PCR as reference test)	% false negative NGS	% add sam pos for mut with (typ)
D'Haene 2015	Ion Ampliseq	10 ng	quantitative PCR	EGFR	38	in n=3 cases 8.6%	100%	0%	1/3! (EG)
Froyen 2016	TruSeq Amplicon	ranged from <10 ng to 250 ng	Therascreen PCR kits	KRAS, BRAF, EGFR, NRAS	11	in n=3 samples 27%	100%	0%	0%
					99	-	-	-	
Gao 2016	NextDaySeq- Lung panel on Ion Torrent System	DNA concentration measured and adjusted to 20-50 ng/ μ L	1. Sanger PCR 2. QPCR	EGFR, KRAS, PIK3Ca, BRAF EGFR, KRAS, PIK3Ca, BRAF	138 138	in n=68 samples 49% n=68 49%	100% 93.8%	0% 6,2%	17.8% 3.8%
Hinrichs 2015	1. NGS-454 2. NGS-IonT	?	PCR	KRAS, EGFR	25	KRAS: n=14, 56% EGFR: n=6, 24%	100%	KRAS:0% EGFR: 0%	1/1 (KR, EG)

Jing 2018	The Lung panel on Iontorrent system	15 ng	Sanger	EGFR	112	n=42 37.5 %	95.2%	4.8%	16/
		ddPCR	EGFR	101	n=48 47.5%	96%	4%	1/5	
Legras 2018	Ion AmpliSeq Colon-Lung Cancer Research Panel v2	30 ng whenever possible	PCR (Taqman)	EGFR, KRAS	1175	KRAS: n=302, 25%	100%	0%	7.7 KRAs 58 r KRAs mut
		% OF TUMOR CELLS 0: n= 7 (0.5%) <20: n= 123 (9%) 20-50: n=457 (34%) >50: n= 486 (36%) Unknown: n=270 (20%)			1166	EGFR: n=190 16%	100%	0%	4.4% (incl rare mut)
Mehrad 2018	Ion AmpliSeq Cancer Panel	10 ng	DNA Sanger sequencing and fluorescence in situ hybridization	EGFR, KRAS, PIK3CA, BRAF, ALK, ROS1, MET, and RET	46	n=17 patients 37%	100%	0%	

Tuononen 2013	Illumina HiSeq2000 sequencer	2–3 µg	Real time PCR; Threaseen / AmoyDx	EGFR, KRAS, BRAF V600E	81	EGFR: 22% KRAS: 32% BRAF: 0%	EGFR 83.3% KRAS 96% BRAF (could not be calculated)	EGFR 16.7% KRAS 4% BRAF -	0% 0% 0%
Xu 2016	NextDaySeq Lung panel on Ion Torrent TM PGM	slides with ≥10% tumor tissue were used for molecular testing	qPCR	EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF	179	n=109 patients (58%) carried alterations: EGFR (n=93) KRAS (17) BRAF (4) PIK3CA (6)	90%	10.%	2/8(

* derived from the percentage of 'false positive tests' (= PCR negative and NGS positive); 100%-specificity; counted only the additional mutations of the same type

Number of false negative test results

Most studies reported a sensitivity of 100% for NGS for detecting mutations in NSCLC patients, using PCR as a reference method. Only four studies reported a sensitivity lower than 100% (Gao, 2016; Jing, 2018; Tuononen, 2013; Xu, 2016). The percentages of false negative tests in these studies ranged from 4% to 16%.

Table 2 Percentage of failed test results for NGS and PCR

Study	NGS	Amount of DNA (NGS)	Reference test	Tested mutation(s)	N samples (both tests)	% failed tests (NGS)	% failed tests (PCR)
D'Haene 2015	Ion Ampliseq	10 ng	quantitative PCR	EGFR	39	3%	10%
Froyen 2016	TruSeq Amplicon	ranged from <10 ng to 250 ng	Therascreen PCR kits	KRAS, BRAF, EGFR, NRAS	11	-	
					99	16%	-

Hinrichs 2015	1. NGS-454 2. NGS-IonT		PCR	KRAS, EGFR	25	KRAS: 20% EGFR: 16%	-
Jing 2018	The Lung panel on Iontorrent system	15 ng	ddPCR / Sanger	EGFR	112	17/129=13%	-
Legras 2018	Ion AmpliSeq Colon-Lung Cancer Research Panel v2	30 ng whenever possible % OF TUMOR CELLS 0: n= 7 (0.5%) <20: n= 123 (9%) 20-50: n=457 (34%) >50: n= 486 (36%) Unknown: n=270 (20%)	PCR (Taqman)	EGFR, KRAS	1279	5.5%	EGFR: 5.3% KRAS: 5.9%
Tuononen 2013	Illumina HiSeq2000 sequencer	2-3 µg	Real time PCR; Theraascreen / AmoyDx	EGFR, KRAS, BRAF V600E	81	0%	3.7%
Zugazagoitia 2018	Ion Ampliseq Lung Cancer Research Panel v2	10 ng ; in cases <10 ng and/or <1.67 ng/mL, DNA samples were not further concentrated, and were also subjected to NGS	PCR (EGFR) and IHC (ALK, ROS1)	EGFR ALK ROS1	109	13%	-

Number of failed tests

Seven studies reported on the number of failed tests (Table 2). In these studies, the percentages of failed NGS tests ranged from 0 to 20%. Main reasons for failed test results were the amount of DNA obtained after

extraction was too low, insufficient number of reads, insufficient data DNA and poor DNA quality of the NGS analysis. Only three studies also reported the number of failed reference tests (D'Haene, 2015; Legras, 2018; Tuononen, 2013). The percentages of failed PCR tests ranged from 3.7% to 10%. In these studies, the percentages of failed NGS tests ranged from 0 to 5.5%. D'Haene (2015) and Tuononen (2013) reported lower percentages of failed test results for NGS as compared to PCR. In the study by Legras (2018), the percentages of failed test results were comparable for both methods. In this study different tumor cell percentages per samples were included, ranging from 0% to > 50 % of tumor cells. The authors reported that low DNA concentration was related to a low tumor cell content. Low DNA concentration was related to NGS failure. In dilutions of 5 and 1 ng aberrations with < 5% allelic frequency were not detected.

Results concerning testing in pleural effusions specimens

Buttitta (2013) compared NGS with PCR in specimens from BAL and pleural fluids. In series A with concentrations between 0.3% and 9% of neoplastic cells, EGFR mutations were detected in 5 (14%) of cases using specimens from BAL and pleural fluids by Sanger sequencing (gDNA) and in 29 (81%) of cases by NGS. The sensitivity of NGS using PCR as a reference method was 100%, resulting in a percentage of false negative test results of 0%. In series B with cytologic samples judged to be negative for neoplastic cells by morphologic examination, all samples were negative for EGFR mutation by Sanger sequencing, whereas 5 (42%) of them were positive by NGS (=percentage of additional found mutations). No data on the number of failed tests were reported.

Liu (2018) reported the diagnostic performance of pleural effusion specimens (NGS), in detecting EGFR/KRAS/ALK mutations, using the thoracic biopsy specimens (ARMS PCR) as a reference. The sensitivity of NGS using PCR as a reference was 92.3%, the specificity 50.0%,

Iwama (2017) compared the results of NGS with PCR using circulating cell-free DNA (cfDNA). Tumor and plasma DNA were available for 32 patients with an EGFR mutation in tumor DNA. At baseline 26 patients had an EGFR activating mutations in cfDNA samples measured with dPCR (81.3%). Using NSG, in 23 (=71.9%) of the patients an EGFR mutation was found. In 27 (84.4%) of 32 patients, dPCR and NGS yielded concordant results. Thus, the sensitivity of NGS for detecting EGFR mutation in plasma DNA, using PCR as reference is 22/26=85%. A total of 45 somatic mutations was identified in baseline tumor DNA (mutations in EGFR, TP53, CTNNB1), and 30 (66.7%) of these mutations were identified in cfDNA by NGS.

Level of evidence of the literature

In most studies, the selection of patients was unclear. Although in most studies the index test results were not interpreted without knowledge of the results of the reference standard, the risk of bias concerning this aspect is considered low, because with NGS the data are automatically analyzed.

The level of evidence regarding both outcome measures of testing mutations in tissue samples (number of false negative test results and number of failed tests) was downgraded with two levels because of study limitations (risk of bias) and conflicting results (inconsistency).

The level of evidence regarding the outcome measures of testing mutations in specimens from BAL and pleural fluids was downgraded with two levels because of study limitations (risk of bias) and imprecision (low number of samples tested).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the chance of false positive test results and the percentage of failed tests in NGS versus PCR in detecting mutations at DNA level in specimens from patients with NSCLC?

P: patients (specimens from) patients with metastatic NSCLC with (possible) driver aberrations;

I: intervention multiplex testing, Next Generation Sequencing (NGS);

C: control non-multiplex (single marker) testing, (sequential) targeted PCR;

O: outcome measure diagnostic accuracy/ chance of false negative test results; percentage of failed tests.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the chance of false negative test results as a critical outcome measure for decision making and the percentage of failed tests as an important outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 2012 until 17 September 2018. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 236 hits. Studies were selected based on the following criteria: including specimens from the relevant population, comparing multiplex with non-multiplex tests for detecting mutations, and reporting relevant outcome measures. Twenty-two studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and thirteen studies were included.

Results

Fourteen studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Buttitta F, Felicioni L, Del Grammastro M, et al. Effective assessment of egfr mutation status in bronchoalveolar lavage and pleural fluids by next-generation sequencing. Clin Cancer Res. 2013;19(3):691-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1958.
- 2 - D'Haene N, Le Mercier M, De Nèye N, et al. Clinical Validation of Targeted Next Generation Sequencing for Colon and

- Lung Cancers. PLoS One. 2015;10(9):e0138245. doi: 10.1371/journal.pone.0138245.
- 3 - Froyen G, Broekmans A, Hillen F, et al. Validation and Application of a Custom-Designed Targeted Next-Generation Sequencing Panel for the Diagnostic Mutational Profiling of Solid Tumors. PLoS One. 2016;11(4):e0154038. doi: 10.1371/journal.pone.0154038.
- 4 - Gao J, Wu H, Shi X, et al. Comparison of Next-Generation Sequencing, Quantitative PCR, and Sanger Sequencing for Mutation Profiling of EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF in Clinical Lung Tumors. Clin Lab. 2016;62(4):689-96.
- 5 - Hinrichs JW, van Blokland WT, Moons MJ, et al. Comparison of next-generation sequencing and mutation-specific platforms in clinical practice. Am J Clin Pathol. 2015;143(4):573-8. doi:10.1309/AJCP40XETVYAMJPY.
- 6 - Iwama E, Sakai K, Azuma K, et al. Monitoring of somatic mutations in circulating cell-free DNA by digital PCR and next-generation sequencing during afatinib treatment in patients with lung adenocarcinoma positive for EGFR activating mutations. Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):136-141. doi: 10.1093/annonc/mdw531.
- 7 - Jing C, Mao X, Wang Z, et al. Next-generation sequencing-based detection of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, Her-2 and TP53 mutations in patients with non-small cell lung cancer. Mol Med Rep. 2018;18(2):2191-2197. doi: 10.3892/mmr.2018.9210.
- 8 - Legras A, Barritault M, Tallet A, et al. Validity of Targeted Next-Generation Sequencing in Routine Care for Identifying Clinically Relevant Molecular Profiles in Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a 2-Year Experience on 1343 Samples. J Mol Diagn. 2018 Jul;20(4):550-564. doi:10.1016/j.jmoldx.2018.04.002.
- 9 - Liu L, Shao D, Deng Q, et al. Next generation sequencing-based molecular profiling of lung adenocarcinoma using pleural effusion specimens. J Thorac Dis. 2018;10(5):2631-2637. doi: 10.21037/jtd.2018.04.125.
- 10 - Mehrad M, Roy S, Bittar HT, Dacic S. Next-Generation Sequencing Approach to Non-Small Cell Lung Carcinoma Yields More Actionable Alterations. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(3):353-357. doi: 10.5858/arpa.2017-0046-OA.
- 11 - Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, Kurtz DM, Chabon JJ, Scherer F, Stehr H, Liu CL, Bratman SV, Say C, Zhou L, Carter JN, West RB, Sledge GW, Shrager JB, Loo BW Jr, Neal JW, Wakelee HA, Diehn M, Alizadeh AA. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. Nat Biotechnol. 2016;34(5):547-555. doi: 10.1038/nbt.3520.
- 12 - Pasman CTB, Tops BBJ, Steegs EMP, et al. 2019. Micro-costing Diagnostics in Oncology: From Single-Gene Testing to Whole Genome Sequencing. doi: <https://doi.org/10.1101/19009969>.
- 13 - Priestley P, Baber J, Lolkema MP, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. Nature. 2019;575(7781):210-216.Tuononen K, Mäki-Nevala S, Sarhadi VK, et al. Comparison of targeted next-generation sequencing (NGS) and real-time PCR in the detection of EGFR, KRAS, and BRAF mutations on formalin-fixed, paraffin-embedded tumor material of non-small cell lung carcinoma-superiority of NGS. Genes Chromosomes Cancer. 2013;52(5):503-11. doi: 10.1002/gcc.22047.
- 14 - Xu X, Yang Y, Li H, et al. Assessment of the clinical application of detecting EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. Scand J Clin Lab Invest. 2016;76(5):386-92. doi: 10.1080/00365513.2016.1183813.
- 15 - Zugazagoitia J, Rueda D, Carrizo N, et al. Prospective Clinical Integration of an Amplicon-Based Next-Generation Sequencing Method to Select Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients for Genotype-Tailored Treatments. Clin Lung Cancer. 2018;19(1):65-73.e7. doi: 10.1016/j.cllc.2017.06.008.

Bepaling van resistantie bij doelgerichte therapie

Uitgangsvraag

Welke bepalingen ten aanzien van resistantiemechanismen leiden tot betere overleving bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom die met targeted therapie worden behandeld?

Aanbeveling

Onderzoek bij progressie van ziekte bij doelgerichte behandeling van een EGFR-mutatie met specifieke EGFR TKI's het tumogenoom op de aanwezigheid van EGFR-gerelateerde resistente mutaties zoals deT790M en C797S mutatie.

Test op (multipele) bekende resistantiemechanismen in overleg met een centrum voor zeldzame mutaties bij progressie van ziekte bij behandeling met derde generatie EGFR TKI's, of bij doelgerichte therapie voor ALK/ROS1/RET/NTRK fusies, MET exon 14 skipping mutatie of MET en HER2 amplificatie.

Zie ook de module [Behandeling patiënten met een zeldzame mutatie bij NSCLC](#).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is in de literatuur door gebrek aan gerandomiseerde studies van voldoende omvang beperkt bewijs voor een overlevingswinst op basis van het aanpassen van doelgerichte therapie naar aanleiding van het ontwikkelen van specifieke resistantiemechanismen in het genoom van tumorcellen. De studies die voldoen aan de zoekvraag blijven beperkt tot resistantie na eerste of tweede generatie EGFR TKI behandeling, waarbij de EGFR T790M mutatie centraal staat. Andere resistantiemechanismen, met name na 3e generatie EGFR TKI behandeling (bijvoorbeeld met osimertinib; zoals MET exon 14-skipping, ALK-fusies, MET amplificatie, KRAS mutatie, kleincellige transformatie (zie studie van Oxnard 2018)) of na behandeling van andere targets, zoals ALK, ROS, RET, NTRK translocaties of MET amplificaties dan wel MET exon 14 skipping mutaties, zijn in de literatuur beschreven, maar uitkomstmaten voor overleving vooralsnog onvoldoende beschikbaar.

Naar verwachting zal echter het aantal van dit type studies met toenemende ervaring met de behandeling van zeldzame mutaties, en introductie van nieuwe generaties geneesmiddelen, in de nabije toekomst toenemen, zodat op termijn vermoedelijk ook hierover een uitspraak mogelijk zal zijn

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten met gemitastaseerd NSCLC die worden behandeld met doelgerichte therapie en hierop progressie ontwikkelen kan het bepalen van resistantiemechanismen leiden tot het discontinueren van ineffectieve therapie, en zo mogelijk het instellen van een andere therapie die effectief is gebleken bij een specifiek mechanisme. Dit zal kunnen leiden tot het voorkomen van overbehandeling enerzijds, en mogelijke overlevingswinst anderzijds. Wel zal hiervoor in alle gevallen het verkrijgen van aanvullend materiaal

noodzakelijk zijn, wat in de meeste gevallen een nieuw biopt of afnemen van cytologie kan inhouden, maar in sommige gevallen ook beperkt kan blijven tot de afname van bloed voor celvrije analyses (met name ten behoeve van T790M mutatie analyse).

Kosten (middelenbeslag)

De aanvullende bepalingen brengen kosten met zich mee die vergelijkbaar zijn met de primaire moleculaire diagnostiek ten behoeve van doelgerichte therapie. Dit zal in de meeste gevallen verdedigbaar zijn door de mogelijkheid om ineffectieve therapie in te stellen en/of potentieel effectievere therapie toe te dienen.

Haalbaarheid en implementatie

Voor het onderzoeken van resistentiemechanismen kan gebruik gemaakt worden van bestaande technieken, apparatuur en kennis, aangezien de methodiek grotendeels overeenkomt met de primaire diagnostiek (zie module 1 NGS versus PCR bij testen op mutaties). Wel is er specifieke kennis noodzakelijk voor het bepalen van het spectrum en de exacte benadering (inclusief de keuze voor het type materiaal en de test) van de te verwachten mechanismen bij een individuele patiënt, die afhangt van de eerdere behandelingen. Derhalve verdient het aanbeveling om deze patiënten en de gevonden mechanismen en behandelopties te bespreken in een daartoe geëigend multidisciplinair overleg (molecular tumor board) en indien niet beschikbaar laagdrempelig een expertisecentrum te consulteren, danwel de patiënt(e) te verwijzen (zie ook module 'zeldzame mutaties').

Onderbouwing

Achtergrond

Aan de hand van predictieve bepalingen in gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) kan targeted therapie worden ingesteld. Vrijwel altijd treedt hierbij na verloop van tijd resistentie tegen deze behandeling op, vaak gekenmerkt door specifieke aanvullende mutaties in de tumor. Deze mutaties kunnen worden bepaald, en afhankelijk van deze resistentiemechanismen in een deel van de patiënten een specifiek hiervoor geschikte alternatieve therapie worden ingesteld. Het is onduidelijk wat het spectrum aan resistentiemutaties is dat bepaald moet worden om in de huidige situatie voor deze patiënten overlevingswinst te bereiken. Dit hangt samen met het feit dat niet voor alle DNA-aberraties die leiden tot resistentie (tot dusverre) een doelgerichte therapie beschikbaar is. Derhalve is er gezocht naar studies naar de effectiviteit van testen in combinatie met het hierop aanpassen van de behandeling voor de overleving van de desbetreffende patiëntenpopulatie met een behandelbare primaire mutatie of translocatie.

Conclusies

Very low GRADE	<p>The acquired T790M mutation causing drug-resistance in EGFR-TKIs treated non-small cell lung cancer patients may be a favorable prognostic factor on progression free survival and overall survival in EGFR-TKIs treated patients with disease progression.</p> <p><i>Sources: (Ma, 2017)</i></p>
---------------------------	--

Low GRADE	<p>Testing for acquired T790M mutation in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with targeted therapy and disease progression, followed by treatment with adjusted targeted therapy (osimertinib) seems to enhance progression free survival.</p> <p><i>Sources: (Mok, 2017; Nie, 2018)</i></p>
Very low GRADE	<p>It is unclear whether testing for acquired T790M mutation in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with targeted therapy and disease progression followed by treatment with adjusted targeted therapy (osimertinib) results in better overall survival</p> <p><i>Sources: (Mok, 2017; Nie, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>No studies regarding survival following resistance after osimertinib treatment were found.</p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

None of the included studies compared a strategy of testing for resistance mechanisms followed by targeted therapy with a strategy of no testing. We only found a meta-analysis on the prognostic value of one specific resistance mechanism (Ma, 2017) and two RCTs on the effectiveness of a targeted therapy for the acquired T790M mutation, a required mutation as resistance against the first and second generation EGFR-TKIs.

Ma (2017) reported the results of a systematic review and meta-analysis to evaluate the prognostic role of T790M mutation in EGFR-TKIs treated patients that underwent progression. Eligible studies include cohort study, case-control study and randomized controlled trials (RCT) on advanced NSCLC patients treated with EGFR-TKIs. Three studies containing 192 patients were included (Oxnard, 2011; Ji, 2013; Matsuo, 2016).

Mok (2017) reported on a randomized, open-label, phase 3 trial (AURA3) in which 419 patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer, who had disease progression after first-line EGFR-TKI therapy were included. Treatment with oral osimertinib (80 mg once daily; n= 279) was compared to treatment with intravenous pemetrexed (500 mg/m²) plus either carboplatin (target area under the curve, 5) or cisplatin (75 mg /m²) every 3 weeks for up to six cycles (n= 140).

The study by Nie (2018) was a phase 3, open-label RCT including 147 patients previously treated with TKI-chemotherapy or chemotherapy-TKI recurrent or metastatic advanced non-squamous lung cancer patients. These patients had acquired EGFR T790M resistance mutation confirmed by tumor tissues or serum. 73 patients were treated with osimertinib (80 mg/day) and 72 patients were treated with the combination of docetaxel (75 mg/m²) and bevacizumab (7.5 mg/kg) every 21 days until disease progression.

Prognostic role of T790M mutation

T790M mutation causing drug-resistance in EGFR-TKIs treated NSCLC patients may be a prognostic factor for better survival. The pooled HR for progression-free survival : 0.53 (95% CI 0.35 to 0.79, P = 0.002). The pooled HR for overall survival: 0.66 (95% CI 0.49 to 0.89, P = 0.007).

Overall survival

In the study by Nie (2018) the median overall survival at the time of last follow-up was neither reached in the intervention group nor the control group. HR 0.79; 95% CI, 0.38 to 1.61; P=.551. Important to note that the majority of the patients in the control group crossed over to osimertinib after progression (Mok, 2017: 60%; Nie, 2018: all patients).

Progression free survival

Both RCTs showed better progression free survival after treatment with adjusted targeted therapy (osimertinib) in patients with metastatic NSCLC treated and disease progression after treatment with targeted therapy and positive for T790M.

Mok (2017) reported a higher median progression-free survival (determined by investigator assessments) after treatment with osimertinib (10.1 months) as compared to treatment with pemetrexed plus either carboplatin or cisplatin (4.4 months; hazard ratio= 0.30; 95% CI 0.23 to 0.41). Nie (2018) also reported a better median progression-free survival after treatment with osimertinib (osimertinib: 10.2 months; docetaxel and bevacizumab: 2.95 months, hazard ratio = 0.23, 95% CI, 0.12 tot 0.38).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the prognostic value of T790M for follow up was downgraded with three levels because of study limitations (risk of bias: limited information about follow up duration, completeness of follow up, potential confounders) and uncertainty (limited number of patients).

The level of evidence regarding progression free survival was downgraded with two levels because of study limitations (risk of bias; open label studies) and applicability (bias due to indirectness; the control group differed from PICO).

The level of evidence regarding overall survival was downgraded with three levels because of study limitations (risk of bias; open label studies), uncertainty (median overall survival not reached) and applicability (bias due to indirectness; the control group differed from PICO).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Does testing for resistance following by change in treatment in patients with metastatic NSCLC treated with targeted therapy and disease progression result in better survival (overall survival and progression free survival) as compared to no testing for resistance?

P: patients patients with metastatic NSCLC treated with targeted therapy and disease progression;

I: intervention testing for resistance following by change in treatment;

C: control no testing for resistance;

O: outcome measure overall survival, progression free survival.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the overall survival as a critical outcome measure for decision making and the progression free survival as an important outcome measure for decision making. The working group defined no minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 2012 until 12th of October 2018. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 577 hits. Studies were selected based on the following criteria: 32 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, 29 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Ma G, Zhang J, Jiang H, et al. Epidermal growth factor receptor T790M mutation as a prognostic factor in EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients that acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget*. 2017;8(59):99429-99437. doi: 10.18632/oncotarget.19681.
- 2 - Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- 3 - Nie K, Zhang Z, Zhang C, et al. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;121:5-11.
- 4 - Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, et al. Assessment of Resistance Mechanisms and Clinical Implications in Patients With EGFR T790M-Positive Lung Cancer and Acquired Resistance to Osimertinib. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1527-1534. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2969.

Aanvullend onderzoek naar micrometastasen bij lymfeklieronderzoek

Uitgangsvraag

Welke aanvullende lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiering?

Aanbeveling

Gebruik geen aanvullende technieken voor het detecteren van (micro)metastasen in regionale lymfeklieren.

Overwegingen

Het toevoegen van aanvullende immuunhistochemische en/of pcr technieken aan de standaard HE-gebaseerde diagnostiek voor het herkennen van metastasen in mediastinale lymfeklieren bij NSCLC leidt tot een toename van het aantal gevonden micrometastasen. Deze patiënten hebben een verminderde kans op overleving (HR=2.46). Prospectieve predictieve data met betrekking tot overleving naar aanleiding van het instellen van adjuvante therapie op basis van deze bevindingen ontbreken echter.

De bewijskracht van de bevindingen is laag.

Het vaststellen, verslaan en acteren op basis van middels aanvullende technieken in schildwachtklieren aangetroffen (micro)metastasen behoort in Nederland inmiddels tot de standaard voor mammacarcinoom en melanoom patiënten met een verhoogde a priori kans op metastasering op basis van de tumorkenmerken. Dit type factoren (met name grootte van de tumor, tumortype en differentiatiegraad) zou mogelijk ook in NSCLC patiënten de positieve voorspellende waarde voor het aantreffen van micrometastasen in mediastinale lymfeklieren met immuunhistochemie en/of pcr kunnen verhogen. Totdat dit echter op basis van prospectieve studies (zoals ook bij mammacarcinoom en melanoom) de besluitvorming omtrent aanvullende therapie informeert, is het twijfelachtig of de onrust veroorzaakt bij de patiënt door aangetroffen micrometastasen en de kosten en personeelsbelasting voor de pathologie laboratoria door een hierop aangepaste werkwijze opwegen tegen de voordelen van mogelijk betere prognostische accuratesse.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Zie boven.

Kosten (middelenbeslag)

Zie boven.

Haalbaarheid en implementatie

Zie boven.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Gezien het ontbreken van adequate klinische interventie studies is er, ondanks de aangetoonde prognostische waarde van de detectie van micrometastasen, tot dusverre geen bewijs voor de toegevoegde predictieve waarde van aanvullende technieken voor het detecteren van (micro)metastasen in regionale lymfeklieren.

Onderbouwing

Achtergrond

In de huidige praktijk van NSCLC worden mediastinale lymfeklierstations pre-operatief en/of peri-operatief gesampled ten behoeve van stagering en beslissingen omtrent de modaliteit van (in opzet) curatieve behandeling dan wel (neo-)adjuvante therapie. De beoordeling van het middels EUS/EBUS/mediastinoscopie/chirurgie verkregen lymfekliermateriaal is daarbij gebaseerd op puur morfologische herkenning van tumorcellen en dan met name van macrometastasen. Het is onduidelijk in hoeverre het herkennen van lymfeklier macro- en micrometastasen met behulp van een sentinel node procedure/immuunhistochemie/seriële coupes/RT-PCR leidt tot klinisch significante additionele prognostische of predictieve bevindingen naast de huidige stand van de praktijk.

Conclusies

Prevalence micrometastases

- GRADE	The detection rate of lymph node micrometastases in patients with pathological N0 non-small cell lung cancer ranged from 3.8% to 68.8% <i>Sources: (Jeong, 2018; Dai, 2017; Gwozdz, 2018; Ren, 2018)</i>
--------------------	---

Overall survival

Low GRADE	The presence of lymph node micrometastases in patients with pathological N0 non-small cell lung cancer possibly leads to a higher risk of death (HR=2.46, 95%CI 1.87 to 3.25). <i>Sources: (Jeong, 2018; Dai, 2017; Gwozdz, 2018; Ren, 2018)</i>
----------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Jeong (2018) reported the results of a systematic review and meta-analysis of observational studies. They searched for relevant studies until 2016 and included 16 studies and 2026 patients (Dai, 2013; Dobashi, 1997; Goldstein, 2000; Gu, 2002; Izbicki, 1996; Kawano, 2002; Li, 2008; Martin, 2016; Nosotti, 2005; Osaki, 2002; Rena, 2007; Roh, 2004; Rusch, 2011; Wu, 2001; Yamashita, 2010; Yasumoto, 2003.) All these studies included stage I-IIIB NSCLC. Most studies included T1, N0, M0 NSCLC patients. Sometimes, pathologic N1 or N2 patients were also included, but the results were separately reported for the pathological N0 patients. The included studies reported the number of patients with micrometastases in patients with negative regional lymph nodes which were negative by conventional means. All studies also compared the overall survival between patients with micrometastases en patients without micrometastases, mostly based on 5-year survival data. 14 studies reported the hazard ratio for overall survival and were included in the meta-analysis. The original publications were studies to obtain detailed information on the results of the individual studies.

Additionally, 3 recent studies reporting on the overall survival with or without micrometastases were included (Dai, 2017; Gwozdz, 2018; Ren 2018).

Dai (2017) reported the results of an observational, retrospective, study including 235 patients with pathologically confirmed primary T1a-2aN0M0 adenocarcinoma (stage I). Lymph node micrometastasis was detected with immunohistochemical staining for cytokeratin (AE1/AE3) and thyroid transcription factor-1 (TTF-1). Lymph node micrometastasis was defined as isolated tumor cells or cellular clusters $\leq 0.2\text{mm}$ in greatest dimension. The average number of resected lymph nodes: 14.1 ± 6.7 .

Gwozdz (2018) reported the results of an observational retrospective including 148 stage I/II NSCLC patients. Patients with neoadjuvant therapy or early postoperative death were excluded. 4810 mediastinal lymph nodes were determined as metastasis-free by hematoxylin and eosin staining. Occult micrometastases in mediastinal lymph nodes were detected using 1. hematoxylin and eosin, 2. immunohistochemical stains for cytokeratin AE1/AE3/PCK26, and 3. BerEp4.

Ren (2018) reported on an observational study in 589 patients. It clinically and pathologically confirmed primary T1-2aN0M0 (c-stage 1) adenocarcinoma in patients who had undergone surgery. 7892 removed lymph nodes were analysed. The average number of resected lymph nodes was 13.3 ± 6.5 . Micrometastases were detected using IHC staining with anti-CK antibody (AE1/AE3; Dako, Carpinteria, CA, USA) and anti-TTF1 antibody (8G7G3/1; Dako). Micrometastases were defined as all metastases smaller than 2 mm in greatest dimension.

The search did not reveal prospective clinical studies using the presence of micrometastases as triage point for additional treatment.

Results

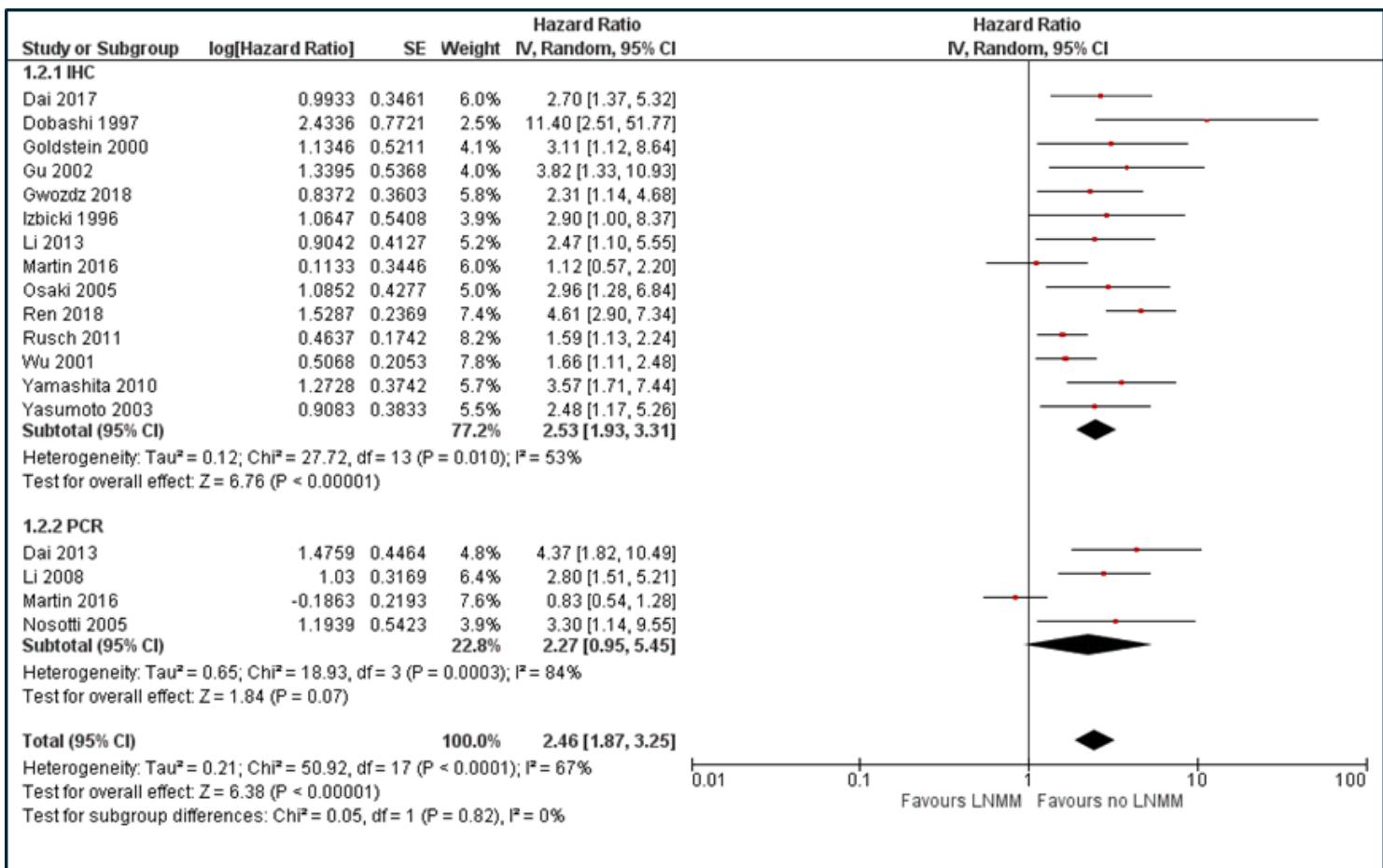
Number of patients with micrometastases

The detection rates for lymph node micrometastases by ancillary techniques in routine pathological N0 (patients without LN metastasis using histologic examination)) patients ranged from 3.8% to 68.8% (Jeong, 2018; Dai, 2017; Gwozdz, 2018; Ren, 2018). Jeong (2018) reported an overall detection rate of LNMM in patients without nodal disease of 25.3% (95%CI 20-32%); Using IHC, the detection rate of lymph node micrometastases was 23.1% (95% CI 18-29%). Using PCR, the detection rate was 33.7% (95% CI 26-43%). The recent studies reported slightly lower detection rates (Dai, 2017: 15%; Gwozdz, 2018: 9.5%; Ren, 2018: 9.3%).

Overall survival

For the meta-analysis of the prognostic value of micrometastases on the overall survival, the data of the meta-analyses by Jeong (2018) and the three more recent observational studies were combined (Figure 1). Patients with pathological N0 and micrometastases in lymph nodes have a higher risk of death as compared to patients with pathological N0 without micrometastases in lymph nodes (HR=2.46 (95%CI 1.87 to 3.25)).

Figure 1 Forrest plot overall survival between patients with or without micrometastases



Martin (2016) reported no difference in overall survival between patients with or without micrometastases. In this study, however, two separate comparisons were made: 1. between patients with N1 micrometastases versus patients without micrometastases and 2. between patients with N2 micrometastases versus patients without micrometastases. In most studies, both N1 and N2 micrometastases were combined. In this meta-analysis (Figure 1) we included the data of the comparison N1 versus N0 from the study by Martin (2016). For both IHC and PCR, the HRs reported by Martin (2016) were low as compared to the remaining studies. If we excluded these results of Martin (2016) in a sensitivity analysis, the overall hazard ratio would be slightly higher (HR=2.75 (95%CI 2.19 to 3.46)).

Level of evidence of the literature

For the outcome detection rate, no comparative studies were included. Therefore, no GRADE rating is available.

The level of evidence regarding the outcome measure overall survival was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias; retrospective study design: selection of patients and adequate correction for confounding variables).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Does detection of lymph node micrometastasis by immunohistochemistry or PCR affect patients' overall survival in patients with resectable NSCLC?

P: patients with resectable NSCLC;

I: immunohistochemistry or PCR for detecting lymph node micrometastasis;

C: routine lymph node examination;

O: number of patients with micrometastases in lymph nodes, overall survival.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making; and the detection rate as an important outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until March 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 347 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review or observational study, reporting on the detection rate of micrometastases and the overall survival in patients with or without lymph node micrometastasis (detected by immunohistochemistry or PCR). 22 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, we included the most recent of three relevant meta-analyses (Jeong, 2018) and added three relevant observational studies that had been published after the date until which had been searched in the systematic review.

Results

One systematic review and three more recent original studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Dai C, Xie H, Kadeer X, Su H, Xie D, Ren Y, She Y, Zhu E, Fan Z, Chen T, Qin L, Zheng H, Zhang L, Jiang G, Wu C, Chen C. Relationship of Lymph Node Micrometastasis and Micropapillary Component and Their Joint Influence on Prognosis of Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2017 Sep;41(9):1212-1220. doi: 10.1097/PAS.0000000000000901.

2 - Gwóźdź P, Pasieka-Lis M, Kołodziej K, Pankowski J, Banaś R, Wiłkojć M, Zieliński M. Prognosis of Patients With Stages I and II Non-Small Cell Lung Cancer With Nodal Micrometastases. Ann Thorac Surg. 2018 May;105(5):1551-1557. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.006.

3 - Jeong JH, Kim NY, Pyo JS. Prognostic roles of lymph node micrometastasis in non-small cell lung cancer. Pathol Res Pract.

2018 Feb;214(2):240-244. doi: 10.1016/j.prp.2017.11.005.

4 - Ren Y, Zhang L, Xie H, She Y, Su H, Xie D, Zheng H, Zhang L, Jiang G, Wu C, Dai C, Chen C. Lymph Node Micrometastasis Prognosticates Survival for Patients with Stage 1 Bronchogenic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018 Dec;25(13):3812-3819. doi: 10.1245/s10434-018-6743-8.

Niet kleincellig longcarcinoom - Resectabel en lokaal uitgebreid NSCLC

Het onderwerp 'resectabel en lokaal uitgebreid NCLC' wordt uitgewerkt in verschillende modules.
In dit hoofdstuk worden de volgende onderwerpen besproken:

- Behandeling van het resectabel NSCLC: chirurgie
- Uitgangsvraag (zie bijlage): Is er een plaats voor thoracoscopische chirurgie bij het resectabel NSCLC?
- Intraoperatieve beoordeling van het type resectie en irresectabiliteit
- Eisen die gesteld mogen worden aan de intraoperatieve stadiëring
- Uitgangsvraag (zie bijlage): Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie
- Eisen die gesteld mogen worden aan het operatieverslag
- Uitgangsvraag (zie bijlage): wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij NSCLC?
- Behandeling van het resectabel NSCLC: (neo)adjuvante radiotherapie
- Uitgangsvraag (zie bijlage): Welke adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen bij patiënten met stadium IA -IIIA NSCLC

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-10-2014

Laatst geautoriseerd : 17-10-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Chirurgie behandeling

De standaardbehandeling voor het resectabele NSCLC is de chirurgische verwijdering van de tumor met een systematische mediastinale lymfeklierdissectie. Bij kleinere tumoren is er discussie of een kleinere resectie ook mogelijk is zonder de prognose te verslechtern en welke resectie dan moet worden gedaan (1) (2) (3) (4). Opgemerkt moet worden dat longtumoren lymfogeen metastaseren en dat derhalve de drainerende lymfevaten ook geresecteerd moeten worden om de kans op lokaal recidieven te minimaliseren. Naast de thoracotomie wordt ook de video assisted thoracoscopische resectie verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 60:615–622, discussion 622-623, 1995.
- 2 - El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: A 13-year analysis. Ann Thorac Surg 82:408–415, discussion 415-416, 2006.
- 3 - Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: Segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardiothorac Surg 33:728–734, 2008.
- 4 - Birdas TJ, Koehler RP, Colonias A, et al. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage Ib nonsmall cell lung cancer. Ann Thorac Surg 81:434–438, discussion 438-439, 2006.
- 5 - Demmy, TL, Wagner-Mann, CC, James, MA, et al Feasibility of mathematical models to predict success in video-assisted thoracic surgery lung nodule excision. Am J Surg ;174,20-23,1997.

Niet kleincellig longcarcinoom - Thoracoscopische chirurgie

Uitgangsvraag

Is er plaats voor thoracoscopische chirurgie bij het resectabele NSCLC?

Aanbeveling

VATS-lobectomie is een acceptabele procedure in handen van ervaren chirurgen voor geselecteerde patiënten met een resectabel NSCLC.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

VATS-lobectomie vergeleken met standaard thoracotomie laten geen verschillen zien in postoperatieve complicaties.

Niveau 1: A1 Yan 2009; (1) A2 Walter 2010. (2)

Samenvatting literatuur

Thoracoscopische chirurgie (video-assisted thoracic surgery of VATS) is een minimaal invasieve procedure die als alternatief voor de standaard thoracotomie wordt gebruikt. De mogelijke voordelen zijn minder postoperatieve pijn, een korter ziekenhuisverblijf, minder kosten, betere chemotherapiecompliance en minder aantal complicaties. In een meta-analyse werden twee gerandomiseerde en 19 niet-gerandomiseerde studies bestudeerd (1). Er bleek geen verschil te zijn tussen VATS en open lobectomieën met betrekking tot postoperatieve luchtlekkage, aritmieën, pneumonieën en mortaliteit. Procedures uitgevoerd met de VATS lieten geen verschillen zien in lokoregionale metastassen, maar mogelijk wel een verminderd aantal metastassen op afstand ($p=0,03$) en verbeterde 5-jaars mortaliteitscijfers voor de VATS ($P=0,04$). Veertien studies rapporteerden een conversie van VATS naar een open procedure van 0 tot 15,7%. De meta-analyse laat zien dat de VATS-lobectomie een acceptabele procedure is in handen van ervaren chirurgen voor geselecteerde patiënten met een resectabel NSCLC. Een andere studie laat zien dat er minder pulmonale complicaties waren en dat het ziekenhuisverblijf korter was dan met de standaardthoracotomie (2).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized

Trials on Safety and Efficacy of Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2553-2562, 2009.

2 - Walter J. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial *J Thorac Cardiovasc Surg*;139:976-983, 2010.

Niet kleincellig longcarcinoom - Intraoperatieve beoordeling van type resectie en irresectabiliteit

Hier wordt ingegaan op de vraag op grond waarvan de chirurg tijdens de ingreep besluit of een longresectie kan plaatsvinden en zo ja welke. Het gaat dus om de beslissing die bij 'open thorax' wordt genomen. Van betekenis zijn de kenmerken van de tumor volgens de TNM-classificatie in relatie tot de mogelijkheden en beperkingen van vooral de longfunctie van de patiënt. Bij de besprekking wordt uitgegaan van de volgende drie premissen:

- Een resectie is slechts zinvol respectievelijk beïnvloedt de overleving in gunstige zin, indien deze compleet is. De voorwaarde voor iedere resectie is daarom dat al het tumorweefsel macroscopisch en microscopisch kan worden verwijderd.
- Iedere resectie wordt gecombineerd met een systematische chirurgische mediastinale lymfeklierdissectie (zie verder de uitwerking van uitgangsvraag: Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie? bij Eisen intraoperatieve stadiëring - Lymfekliersampling dissectie/biopsie tav resectie). In het algemeen wordt uitgegaan van zogenoemde niet-gecommitteerde patiënten. Dat wil zeggen dat patiënten longfunctioneel en wat betreft algemene conditie alle vormen van resectie tot en met een pneumonectomie kunnen ondergaan.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Tumorstatus

Uitgangsvraag

Wat is de intraoperatieve beoordeling van type resectie en irresectabiliteit per tumorstatus?

Aanbeveling

- Bij operabele patiënten met een NSCLC waarvan de groei beperkt is tot één kwab, is een lobectomie met systematische mediastinale lymfeklierdissectie de behandeling van keuze.
- Patiënten met zodanig beperkte longfunctie dat een lobectomie niet mogelijk is, komen - wanneer chirurgie wordt overwogen - in aanmerking voor een segmentresectie of eventueel wigexcisie, als de tumor daarmee compleet kan worden geresceerd. Stereotactische radiotherapie dient overwogen te worden (voor argumentatie zie verder in de richtlijn).
- Indien een longtumor uitgaande van een kwab doorgroeit in een naastgelegen kwab, wordt in beginsel een lobectomie met een wigresectie uit de naastgelegen kwab uitgevoerd. Indien het om een centrale tumor gaat, wordt gekozen voor een bilobectomie of pneumonectomie.
- Indien ten gevolge van groei van de tumor tot op of voorbij het niveau van het ostium van een bronchus een conventionele lobectomie niet mogelijk is, is een 'sleeve'-lobectomie aan te raden als hiermee een complete resectie mogelijk is, ook als de longfunctie van patiënt een pneumonectomie toelaat.
- Bij groei van een longtumor in de richting van de thoraxwand wordt bij twijfel of de tumor door de pleura parietalis groeit, direct gekozen voor 'en bloc' meenemen van het aangetaste deel van de thoraxwand.
- Indien peroperatief blijkt dat een tumor groeit tot het intrapericardiaal gelegen deel van de arteria pulmonalis, is het vaak mogelijk een pneumonectomie uit te voeren.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor zich uitbreidt tot aan of in de hoofdcarina, waardoor een conventionele pneumonectomie niet mogelijk is, wordt gestreefd naar een 'sleeve'-lobectomie. Indien dit niet mogelijk is, wordt aan de rechterzijde direct nagegaan of een 'sleeve'-pneumonectomie kan worden uitgevoerd. Links kan een 'sleeve'-pneumonectomie in 2 tempi plaatsvinden. Verwijzing naar een centrum is aangewezen.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor groeit tot in de vena cava superior, de adventitia van de aortawand, het pericard of het diafragma, is primaire resectie niet *a priori* uitgesloten.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor tot in de wervelkolom groeit of substantieel tot in het linkeratrium, is deze slechts zelden resectabel.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor groeit tot in de truncus pulmonalis of door de gehele wand van de aorta of heeft geleid tot pleuritis carcinomatosa, is er sprake van irresectabiliteit. Mogelijk geldt dat ook voor doorgroei in de oesophagus.
- Indien peroperatief blijkt dat er meer tumoren in één kwab voorkomen (T3), wordt een lobectomie uitgevoerd. Indien meerdere tumoren in verschillende kwabben voorkomen (T4), is een primaire resectie een optie.

Overwegingen

1. T1-T2-tumoren, tot parenchym beperkt

Indien de tumor compleet kan worden geresecateerd door middel van een resectie die beperkter is dan lobectomie bij patiënten die pulmonaal gecommitteerd zijn, kan de N1-status geen aanleiding vormen de resectie verder uit te breiden.

2. Doorgroei tumor naar andere kwab, bronchusostium of a. pulmonalis

Een lobectomie in combinatie met een wigexcisie uit de andere kwab komt in aanmerking indien de doorgroei beperkt respectievelijk perifeer is. Indien de doorgroei zich centraal in de fissuur bevindt, is vaak een pneumonectomie de behandeling van keuze.

Volgens de werkgroep wisselt het percentage 'sleeve'-resecties dat door chirurgen wordt uitgevoerd, sterk. Dat wijst erop dat niet altijd wordt nagegaan of een 'sleeve'-resectie tot de mogelijkheden behoort.

3. Doorgroei tumor pleura parietalis en thoraxwand

Het dilemma tijdens de ingreep bestaat vaak uit de vraag of de tumorgroei beperkt is tot de pleura parietalis of zich verder uitbreidt tot in de thoraxwand. De strategie kan zijn om altijd met een extrapleurale resectie te beginnen. Indien vriescoupe-onderzoek verdere uitbreiding aantoont, kan alsnog een thoraxwandresectie worden uitgevoerd. Het nadeel van deze procedure is dat het vaak om een groot resectievak gaat, dat niet in zijn totaliteit met vriescoupe-onderzoek kan worden onderzocht. Verder veroorzaakt men op deze manier 'spill' van tumorcellen. Hoewel niet iedereen aantoont dat deze tumor-'spill' de prognose verslechtert, wordt daar toch algemeen van uitgegaan. Daarom wordt indien technisch uitvoerbaar geadviseerd de resectie 'en bloc' uit te voeren en om bij twijfel of de tumor door de pleura parietalis heengroeit, over te gaan tot een thoraxwandresectie.

4. Doorgroei tumor diafragma, pericard en mediastinum

Er is niet veel expliciete literatuur over deze onderwerpen. Voor de beslissing tijdens de ingreep is dat van weinig belang, omdat in de meeste gevallen er geen technisch probleem bestaat en deze structuren eenvoudig bij de resectie kunnen worden betrokken.

5. T4-tumoren

Voor alle T4-tumoren geldt dat het gaat om grote ingrepen waarbij de deskundigheid en de ervaring van de operateur een belangrijke rol spelen en het begrip irresectabel bepaald wordt door de vaardigheid van de chirurg. Vaak is preoperatief een inschatting mogelijk van de moeilijkheidsgraad. Deze vorm van longchirurgie dient in een centrum plaats te vinden.

Bij open thorax vereist het bij grote en/of in de omgeving doorgegroeide tumoren vaak veel prepareerwerk voordat goed kan worden beoordeeld of een complete resectie kan worden uitgevoerd. Het is onjuist om een tumor op basis van vluchtlige inspectie als irresectabel te kwalificeren.

Onderbouwing

Conclusies

Bij patiënten met een T1N0- of T2N0-NSCLC biedt een lobectomie de beste prognose en de laagste kans op lokaal recidief en is derhalve in die gevallen de resectie van keuze.

Niveau 2: A2 Ginsberg 1995; (1) B Jensik 1979, (59) Erret 1985, (2) Temeck 1992, (3) Weissberg 1993, (4)

Warren 1994, (5) Martini 1994, (60) Landreneau 1997. (7)

Indien comorbiditeit een lobectomie niet mogelijk maakt, is er bij patiënten met een T1N0- of T2N0-NSCLC wel plaats voor bij voorkeur een segmentresectie of eventueel een wigexcisie, op voorwaarde dat de resectie compleet is.

Niveau 2: B Erret 1985, (2) Pastorino 1991, (13) Weissberg 1993, (4) Landreneau 1997, (7) Jeremic 2002. (61)

Bij een longtumor die uitgaat van een kwab en doorgegroeid is in een naastgelegen kwab, geeft een lobectomie met een wigexcisie waarschijnlijk dezelfde resultaten als een pneumonectomie. Bij deze afweging zal rekening worden gehouden met de hogere postoperatieve sterfte van een pneumonectomie.

Niveau 3: C Okada 1999, (62) Ginsberg 1983, (14) Alexiou 2003. (15)

De postoperatieve morbiditeit en sterfte van een 'sleeve'-resectie zijn geringer dan van een pneumonectomie, terwijl de 5-jaarsoverleving vergelijkbaar is. Bij iedere centraal groeiende tumor moet derhalve worden nagegaan of een 'sleeve'-lobectomie kan worden uitgevoerd.

Niveau 3: B Ferguson 2003. (63)

Er zijn aanwijzingen dat indien een tumor doorgroeit door de arteria pulmonalis, een resectie met reconstructie van de arteria pulmonalis niet tot verhoogde morbiditeit en sterfte leidt. Gegevens over langetermijnresultaten en over een vergelijking met een pneumonectomie ontbreken.

Niveau 3: C Vogt-Moykopf 1983, (32) Read 1993, (33) Rendina 1999. (35)

Bij groei van een longtumor door de pleura parietalis wordt de resectie uitgebreid met meenemen van de pleura parietalis (een extrapleurale resectie). Bij groei door de thoraxwand wordt het aangetaste deel van de thoraxwand 'en bloc' bij de longresectie betrokken. Er zijn aanwijzingen dat een gescheiden resectie (eerst extrapleuraal en daarna thoraxwand) de prognose verslechtert. De 5-jaarsoverleving varieert van 16 en 56% indien de resectie compleet is en de lymfeklieren niet zijn aangetast.

Niveau 3: C Ratto 1991, (36) Shah 1994, (38) Pitz 1996, (64) Downey 1999, (39) Elia 2001, (41) Magdeleinat 2001. (40)

Tumoren die doorgroeien tot in het pericard en diafragma, zijn resectabel met een acceptabele overleving.

Niveau 3: C Weksler 1997, (43) Rocco 1999, (44) Riquet 2000, (45) Fujino 2000, (46) Burt 1987. (47)

Indien meer tumoren in dezelfde kwab (T3) of in verschillende kwabben (T4 aan dezelfde kant, anders M1a) voorkomen en er is geen pleuritis carcinomatosa (M1a) aantoonbaar, is toch vaak een resectie nog mogelijk.

Niveau 3: C Detterbeck 2001, (58) Battafarano 2002. (65)

Indien een T4-status peroperatief wordt vastgesteld, op basis van doorgroei in de aortawand, de vena cava superior, het atrium, het intrapericardiaal gelegen deel van de arteria pulmonalis, de wervelkolom, het mediastinum, of tot in de trachea, kan in sterk geselecteerde gevallen een complete resectie worden verricht. De 5-jaarsoverleving varieert in die gevallen tussen 14 en 42%.

Niveau 3: C Tsuchiya 1994, (53) Mathisen 1991, (51) Tsuchiya 1990, (52) Roviaro 2001, (66) Darteville 1997, (54) De Meester 1989, (56) Detterbeck 2001, (67) Grunenwald 2002. (57)

Indien een T4-status peroperatief wordt vastgesteld, op basis van doorgroei in de truncus pulmonalis, komt patiënt niet in aanmerking voor resectie. Doorgroei door de oesophagus wordt als irresectabel beschouwd, maar er is geen literatuur die dit ondersteunt.

Niveau 3: C Detterbeck 2001. (58)

Samenvatting literatuur

T1-T2-tumoren

In een, inmiddels als klassiek te beschouwen, artikel hebben Ginsberg et al. in 1995 namens de Lung Cancer Study Group een prospectief gerandomiseerd onderzoek beschreven, waarin bij 247 patiënten met een T1N0-tumor de resultaten van een lobectomie worden vergeleken met die van een kleinere resectie (1). Een lobectomie bleek 75% minder lokaal recidieven te veroorzaken (6,4% versus 17,2%), en bovendien overleden in de groep met een kleinere resectie er 50% meer patiënten aan het bronchuscarcinoom. De 5-jaarsoverleving was 44% bij een kleine resectie tegen 65% na een lobectomie. Hoewel in 1996 door Rubenstein et al. correcties op dit artikel zijn beschreven waarbij 41% toename in het totale aantal overleden patiënten en 47% toename in het aantal patiënten dat overleed met kanker respectievelijk verminderde naar 26 en 28%. Daardoor was er geen significant verschil meer tussen de gerandomiseerde armen. Hoewel deze correcties zijn doorgevoerd bleek dit geen verschil te maken met hun conclusies. Anderen hadden voorheen in onderzoeken waarin de resultaten van een lobectomie werden vergeleken met een wig- of segmentresectie, soortgelijke bevindingen gedaan (1) (2) (3) (4) (5) (6).

Landreneau et al. publiceerden in 1997 een onderzoek waarin 102 patiënten met een T1N0-NSCLC die een wigresectie ondergingen, werden vergeleken met 117 soortgelijke patiënten die een lobectomie ondergingen (7). De 5-jaarsoverleving van de patiënten met een open wigresectie was 58%, van de patiënten met een VATS-wigresectie 65% en van de patiënten die een lobectomie ondergingen 70%. Hun resultaten bevestigden derhalve de uitkomst van het onderzoek van de Lung Cancer Study Group (LCSG). In Japan werd in de jaren negentig een aantal onderzoeken verricht waarbij tumoren < 2 cm toch werden behandeld met een segmentresectie (8) (9) (10). Hierin werden hoge 5-jaarsoverlevingspercentages gevonden: 82% en 89%. In één van de onderzoeken was de longkankergerelateerde overleving 91%. In een recent overzicht vanuit de LCSG is het voortschrijdend inzicht in de waarde van sublobaire resectie samengevat (11). Er zijn aanwijzingen dat selectief toepassen van sublobaire resectie qua oncologische uitkomst gelijkwaardig is aan lobectomie. Een aantal factoren blijkt onafhankelijk van elkaar van belang te zijn voor een goede uitkomst; tumorgrootte (< 2 cm), gunstige histologie (adenocarcinoma in situ, vroeger BAC), negatieve hilaire en mediastinale lymfeklieren, een adequate resectiemarge van minimaal 2 cm. en het toepassen van adjuvante behandeling. Anatomische segmentresectie lijkt een adequater ingreep dan een wigresectie te zijn. In afwachting van de uitkomst van lopende studies (CALGB 140503, JCOG 0804 en JCOG 0802) wordt aanbevolen dat voor iedere individuele patiënt een weloverwogen multidisciplinair advies wordt gegeven, refererend aan bovenstaande overwegingen.

Een beperktere resectie dan een lobectomie kan ook geïndiceerd zijn bij patiënten met een, meestal op basis van een beperkte longfunctie, hoog postoperatief sterfte- of morbiditeitsrisico. De 5-jaarsoverleving van T1-T2-tumoren na een segment- of wigresectie bij patiënten met een gecompromitteerde longfunctie varieert van 42 tot 69% (2) (3) (12) (13). Er zijn geen vergelijkende onderzoeken waarin deze patiëntenpopulatie wordt vergeleken met in opzet curatieve radiotherapie.

Tumordoorgroei naar een andere kwab, bronchusostium of arteria pulmonalis

Indien tumorweefsel doorgroeit van de ene kwab in de andere of er doorgroei bestaat van tumorweefsel ter hoogte van het ostium van de bronchus of ingroei in de a. pulmonalis, kan een (bi)lobectomie niet voldoende zijn. Dan zal een pneumonectomie worden overwogen. Een pneumonectomie heeft echter een veel hogere morbiditeit en sterfte dan een lobectomie. In een onderzoek uit 1983, waarin door de Lung Cancer Study Group 2200 resecties werden onderzocht, was de sterfte na een pneumonectomie 6,2% en na een lobectomie 2,9% (14). In een recent onderzoek met 485 patiënten werden vergelijkbare percentages gevonden (15). De postoperatieve sterfte na een pneumonectomie was 8% en na een lobectomie 2,4%.

Er is één klein onderzoek bekend naar de resultaten van een pneumonectomie of een lobectomie met partiële resectie uit de andere kwab bij doorgroei van een tumor van de ene in de andere kwab (16).¹ Bij 19 patiënten werd geen verschil in 5-jaarsoverleving gevonden.

Ook bij doorgroei centraal van het ostium van de bronchus en/of in de arteria pulmonalis wordt getracht een pneumonectomie te voorkomen. In die gevallen wordt nagegaan of een 'sleeve'-lobectomie kan worden uitgevoerd. Ferguson en Lehman verrichtten een meta-analyse naar de resultaten van een 'sleeve'-lobectomie en pneumonectomie in de Engelstalige literatuur tussen 1990 en 2003 (8). Van de 99 artikelen over 'sleeve'-resecties voldeden er 14 aan gestelde criteria (zie tabel 1) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30). 'Sleeve'-resecties blijken weliswaar iets vaker een lokaal recidief te geven dan een pneumonectomie, maar de langetermijnresultaten zijn beter. Daarnaast is de kwaliteit van leven beter en zijn 'sleeve'-resecties ook kosteneffectiever. Uit series blijkt dat 5-8% van het totale aantal ingrepen in aanmerking komt voor een 'sleeve'-lobectomie (31).

Indien doorgroei in de arteria pulmonalis een eenvoudige lobectomie niet mogelijk maakt, kan een 'sleeve'-resectie van deze arterie worden gedaan, al of niet in combinatie met een 'sleeve'-resectie van de bronchus ('dubbele sleeve'). Vogt-Moykopf et al. publiceerden de eerste grote serie met 37 angioplastische ingrepen (32). Zij meldden een hoge postoperatieve sterfte van 17% bij een 'dubbele sleeve'. Later werden in kleine series goede resultaten gemeld (33). Recenter werden in publicaties over 'sleeve'-resectie incidenteel 'dubbele sleeves' genoemd, zoals de 21 patiënten in het onderzoek van Okada et al (34). Zij vonden geen bijzondere complicaties door de reconstructie van de arteria pulmonalis. Er is weinig expliciete literatuur over het onderwerp. In feite is er slechts één groep die er veel over publiceerde (35). In een serie van 52 patiënten met een reconstructie van de arteria pulmonalis werden geen verhoogde morbiditeit en sterfte gevonden. De 5-jaarsoverleving was 38,3% voor de gehele groep.

Tabel 1 'Sleeve'-resectie en pneumonectomie. Literatuuroverzicht 1990-2003

Eerste auteur	Jaar van publicatie	Aantal patiënten	Aantal patiënten	Aantal post-operatief	5-jaars-overleving (in%)	5-jaars-overleving (in%)	'Recurrence'
		Stadium I	Stadium II		Stadium I	Stadium II	
<i>'Sleeve'-lobectomy</i>							
Watanabe	1990	34	15	1	79	55	-
Van Schil	1991	61	57	6	59	21	16
Kawahara	1994	41	18	3	60,5	31,7	-
Gaussian	1996	29	31	2	42	53	-
Icard	1999	32	57	2	60	30	-
Tronc	2000	83	73	2	63	48	30
Fadel	2002	54	47	3	55	62	-
Ghiribelli	2002	16	10	1	62,5	17,5	-
Mezzetti	2002	34	32	2	61	39	-
Terzi	2002	48	52	11	60	32	-
Kim	2003	18	18	2	88	51	10
<i>Pneumonectomie</i>							
Gaussian	1996	9	25	5	-	43	-
Mizushima	1997	8	15	1	58	4	-
Ferguson	2000	12	41	6	68	30	-
Ghiribelli	2002	29	43	25	41	-	-
Deslaurier	2003	164	361	28	50	34	-
Kim	2003	28	11	1	75	36	2

T3-tumoren; tumordoorgroei naar de pleura parietalis of de thoraxwand

Uit diverse onderzoeken blijkt dat in geval van doorgroei van de tumor door de pleura parietalis en ingroei in de thoraxwand de chirurgische behandeling leidt tot een redelijke 5-jaaroverleving. De getallen schommelen tussen 16% en 56% als de klieren niet zijn aangetast (N0) en de resectie compleet is geweest (36) (37) (38) (39) (40).

Controversieel is of tumor-'spill' die optreedt bij een gescheiden resectie (longparenchym en thoraxwand), prognostisch van invloed is. De meeste auteurs benadrukken dat bij twijfel over extrapleurale uitbreiding van de tumor er primair moet worden gekozen voor 'en bloc' meenemen van de aangedane thoraxwand (36) (39) (41) (42). Vermeende doorgroei met thoraxwandresectie veroorzaakt nauwelijks meer postoperatieve morbiditeit, terwijl een gescheiden resectie van parenchym en thoraxwand bij werkelijke doorgroei de prognose waarschijnlijk verslechtert.

T4-tumoren; doorgroei tumor diafragma, pericard, mediastinum

Doorgroei in het diafragma komt zelden voor: in een serie uit het Memorial Sloan Kettering Cancer Center slechts bij 17 van de 1000 patiënten (43). De prognose is beperkt: de 5-jaarsoverleving is 20%. Resectie 'en bloc' is betrekkelijk eenvoudig. Het diafragmadefect wordt primair gesloten of met behulp van een marlexprothese (44) (45). Ook een resectie van een deel van het pericard is eenvoudig (46). Doorgroei door het mediastinum is altijd beschouwd als prognostisch slecht, omdat het percentage N2-aantasting hoog is (47). Evaluatie in een recent onderzoek toont een prognose die vergelijkbaar is met die van patiënten met tumoren met thoraxwandinvasie (45).

T4-tumoren

De prognose van patiënten met T4-tumoren is slecht en behandeling dient in overleg met een centrum te worden uitgevoerd. Een behandeling is chemoradiotherapie met een 5-jaarsoverleving van 9-14% (48). Recentere literatuur over sequentiele chemoradiotherapie laten zien dat patiënten met een cT4N0M0 een 2-jaarsoverleving hebben van 74%. Ter illustratie is tabel 5.2 overgenomen uit het supplement van Chest van januari 2003 (48). Ervaringen in een Nederlands ziekenhuis bevestigen dat zorgvuldige selectie van belang is omdat de postoperatieve ziekenhuissterfte (19,1%) hoog is (49). De meeste artikelen over de chirurgische behandeling van T4-tumoren betreffen carinaresecties. De series komen echter uit enkele grote centra (50) (51) (52). Algemeen is geaccepteerd dat de resultaten in ervaren handen goed is, maar tegelijkertijd dat het om een grote ingreep gaat. Een carinaresectie wordt vrijwel uitsluitend aan de rechterzijde uitgevoerd. Links kan de ingreep in twee tempi worden uitgevoerd. Doorgroei van de tumor in de grote vaten betekent niet altijd dat de tumor irresectabel is. Bij de (49) resectie van het linkeratrium gaat het veelal om tumoruitbreiding langs de v. pulmonalis. Resectie van de v. cava superior is technisch goed mogelijk met een redelijke 5-jaarsoverleving (53) (54). De vena cava kan eenvoudig afgeklemd worden en reconstructie vindt plaats met een prothese of, indien een zijdelingse resectie verricht is, met primaire reconstructie. Tijdens het afklemmen moet de arteriële druk op peil worden gehouden. Bij doorgroei in de aorta bestaat in de meeste series het grootste deel uit patiënten bij wie de doorgroei beperkt is tot de adventitia. Er vindt dan een subadventitiële resectie plaats. Bij doorgroei door de gehele wand is theoretisch resectie mogelijk met behulp van cardiopulmonale bypass (55). De Meester et al. beschrijven 12 patiënten met wervelaantasting met een 5-jaarsoverleving van 42% (56). De laatste jaren is er in dit opzicht ervaring opgedaan bij de chirurgische behandeling van sulcus superior-tumoren (57). Doorgroei van de tumor in de oesophagus wordt algemeen als irresectabel beschouwd. Er bestaat geen literatuur die dit standpunt onderbouwt. Algemeen aanvaard is dat een pleuritis carcinomatosa irresectabel is. Meer tumoren in een kwab worden in de huidige 7e TNM-classificatie tot de T3-tumoren gerekend. Tijdens de ingreep is het vaak niet mogelijk een onderscheid te maken tussen multipel voorkomende synchrone longtumoren en intrapulmonaire metastasen. In beide gevallen is de prognose na een complete resectie met N0-status redelijk tot goed en gelden derhalve, voor de peroperatieve strategie, de principes zoals eerder beschreven voor afzonderlijke tumoren (58). In geval van atelectase of pneumonie van de gehele long geldt dat er moet worden beoordeeld of een 'sleeve'-resectie mogelijk is teneinde een pneumonectomie te vermijden.

Tabel 2 Resultaten resectie T4-NSCLC

Structuur waar de tumor ingroeit	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten	Sterfte in ziekenhuis (in%)	Gemiddelde 5-jaars-overleving (in%, uitersten)
Elke	1	101	13	13 (0-23)
Carina	8	327	18	26 (13-42)
Linkeratrium	5	85	8	8 (0-22)
V. cava superior	3	40	8	23 (15-31)
Wervels	2	29	0	42 (nv)
Aorta	2	27	0	(nv)
Oesophagus	1	7	(nv)	14 (nv)
Truncus pulmonalis	1	7	(nv)	0 (nv)

(nv) = niet vermeld

Lymfeklierstatus

Regionale (N1-)klieren worden altijd bij de resectie van het longparenchym betrokken. Eventuele aantasting van deze klieren wordt meestal ontdekt bij routinematig vriescoupe-onderzoek van het resectievak. Bij aangetaste klieren kan het noodzakelijk zijn de resectie uit te breiden tot een 'sleeve'-lobectomie. Dit heeft gezien de geringere morbiditeit en sterfte en behoud van meer longfunctie de voorkeur boven een pneumonectomie (34). Indien N2-klieren peroperatief worden gediagnosticeerd door middel van vriescoupe-onderzoek en tumor bevatten, volgt resectie mits deze compleet kan worden uitgevoerd. Onderdeel van de resectie is dan een in opzet curatieve complete mediastinale lymfeklierdissectie. In geval van aantasting van meerdere stations en/of fixatie respectievelijk 'bulky' respectievelijk extracapsulaire groei, wordt afgezien van resectie en wordt de thorax gesloten. In gevallen waarin het hoogste intrathoracaal gelegen station bij vriescoupeonderzoek geen tumor blijkt te bevatten, kan alsnog tot een parenchymresectie besloten kunnen worden zeker als duidelijk is dat er beperkingen van de niet-chirurgische therapie bestaat.

M-status

De M1-status is bij de peroperatieve beoordeling slechts relevant als er meer tumoren in verschillende kwabben zijn. Bij de operatieve behandeling worden dan de principes zoals eerder beschreven gevuld. Dat betekent dat er een lobectomie in combinatie met een wigexcisie of een pneumonectomie moet worden uitgevoerd (58).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 60:615-622, discussion 622-623, 1995.

- 2 - Errett LE, Wilson J, Chiu RC, Munro D. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 90:656-661, 1985.
- 3 - Temeck BK, Schafer PW, Saini N. Wedge resection for bronchogenic carcinoma in high-risk patients. *South Med J* 85:1-10, 1992.
- 4 - Weissberg D, Straehley CJ, Scully NM, Margulies D. Less than lobar resections for bronchogenic carcinoma. *Scand Thorac Cardiovasc Surg* 27:121-6, 1993.
- 5 - Warren WH, Faber LP. Segmentectomy vs lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1087-1094, 1994.
- 6 - Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski M, McCormack P, Rusch V, et al. Incidence of local recurrence in second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:836-41, 1995.
- 7 - Landreneau R, Sugarbaker D, Mack M, Hazelrigg S, Luketich J, Fetterman L, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:691-700, 1997.
- 8 - Tsubota N, Ayabe K, Doi O, Mori T, Namikawa S, Taki T, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. *Ann Thorac Surg* 66:1787-1790, 1998.
- 9 - Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T and Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg* 73:1055-1059, 2002.
- 10 - Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:924-928, 2003
- 11 - Blasberg J, Pass HI, Donington JS. Sublobar resection, a movement from the Lung Cancer Study Group. *J Thor Oncol* 5:10 1583-1593, 2010.
- 12 - Funkhouser WK Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman J (eds). Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practising clinician. Philadelphia: Saunders, 437-449, 2001.
- 13 - Pastorino U, Valente M, Bedini V, Infante M, Tavecchio L, Ravasi G. Limited resection for stage I lung cancer. *Eur J Surg* 17:42-46, 1991.
- 14 - Ginsberg R, Lucius D, Eagan R, Thomas P, Mountain C, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:654-658, 1983.
- 15 - Alexiou C, Beggs D, Onyeaka P, Kotidis K, Ghosh S, Beggs L, et al. Pneumonectomy for Stage I (T1N0 and T2N0) Non-Small Cell Lung Cancer Has Potent, Adverse Impact on Survival. *Ann Thorac Surg* 76:1023-1028, 2003
- 16 - Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. How should interlobar pleural invasion be classified? Prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68:2049-2052, 1999.
- 17 - Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastasis in lung cancer. *Chest* 1990;1059-1065, 1990.
- 18 - Schil P van, Riviere A, Knaepen P, Swieten H, Reher S, Goossens D, et al. Long-term survival after bronchial 'sleeve'-resection: univariate and multivariate analyses. *Ann Thorac Surg* 61:1087-1091, 1996.
- 19 - Kawahara K, Akamine S, Tsuji H, et al. Bronchoplastic procedures for lung cancer: clinical study in 136 patients. *World J Surg* 18:822-825, 1994.
- 20 - Lequaglie C, Conti B, Brega Massone PP, Giudice G. Unsuspected residual disease at the resection margin after surgery for lung cancer: fate of patients after long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:229-232, 2003.
- 21 - Icard P, Regnard J, Guibert L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P. Survival and prognostic factors in patients undergoing parenchymal saving bronchoplastic operation for primary lung cancer: a series of 110 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 15:426-432, 1999.
- 22 - Tronc P, Gregoire J, Rouleau J, Deslauriers J. Long term results of 'sleeve'-lobectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 17:550-556, 2000.
- 23 - Fadel E, Yildizeli B, Chapelier A, Dicenta I, Mussot S, Darteville P. 'Sleeve'-lobectomy for bronchogenic cancers: factors affecting survival. *Ann Thor Surg* 74:851-858, 2002.
- 24 - Ghiribelli C, Voltolini L, Luzzi L, Paladini P, campione A, Gotti G. Survival after bronchoplastic lobectomy for non small cell lung cancer compared with pneumonectomy according to nodal status. *J cardiovasc Surg (Torino)* 43:103-108, 2002.
- 25 - Mezzetti M, Panigalli T, Giuliani L, Ravagli F, Giudice F lo, Meda S. Personal experience in lung cancer 'sleeve'-lobectomy and 'sleeve'-pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 73:1736-1739, 2002

- 26 - Terzi A, Lonardoni A, Falezza G, et al. 'sleeve'-lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:888-893, 2002.
- 27 - Kim YT, Sung SW, Kim JH. Local control of disease related to lymph node involvement in non-small cell lung cancer after 'sleeve'-lobectomy compared with pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* Apr 79: 1153 - 1161, 2005.
- 28 - Mizushima Y, Noto H, Kusajima Y, Yamashita R, Sugiyama S, Kashii T, Kobayashi M. Results of pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 36:493-497, 1997.
- 29 - Ferguson MK, Garrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:440-8, 2000.
- 30 - Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. 'sleeve'-lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg* 77:1152-1156; discussion 1156, 2004.
- 31 - Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg* 54:387-391, 1992.
- 32 - Vogt-Moykopf I, Fritz T, Meyer G, Bulzerbruck H, Daskos G. Bronchoplastic and angioplasty operation in bronchial carcinoma: long term results of a retrospective analysis from 1973 to 1983. *Intern Surg* 71:211-220, 1986.
- 33 - Read R, Ziomek S, Ranval T, Eidt J, Gocio J, Schaefer R. Pulmonary artery 'sleeve'-resection for abutting left upper lobe lesions. *Ann Thorac Surg* 55:850-854, 1993.
- 34 - Okada M, Yamagishi H, Satake S, Matsuoka H, Miyamoto Y, Yoshimura M, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after 'sleeve'-lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:814-819, 2000.
- 35 - Rendina E, Venuta F, Giacomo T de, Ciccone AM, Moretti M, Ruvolo G, et al. 'sleeve'-resection and prosthetic reconstruction of the pulmonary artery for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68:995-1002, 1999.
- 36 - Ratto G, Piacenza G, Musante F, Serrano I, Giua R, Salio M, et al. Chest wall involvement by lung cancer: Computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 51:182-188, 1991
- 37 - McCaughey, Martini N, Bains M, McCormack M. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:836-841, 1985.
- 38 - Shah S, Goldstraw P. Combined pulmonary and thoracic wall resection for stage III lung cancer. *Thorax* 50:782-784, 1995.
- 39 - Downey R, Martini N, Rusch V, Bains M, Korst R, Ginsberg R. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68:188-193, 1999.
- 40 - Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahem C, Spaggiari L, Porrello C, Puyo P, Levasseur P, Regnard J. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 71:1094-1099, 2001.
- 41 - Elia S, Griffi S, Gentile M, Costabile R, Ferrante G. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: a retrospective analysis of 110 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:356-60, 2001.
- 42 - Albertucci M, Meester T de, Rothberg M, Hagen J, Santoscoy R, Smyrk T. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:8-12, 1992.
- 43 - Weksler B, Bains M, Burt M, Downey R, Martini N, Rusch V, Ginsberg R. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:500-501, 1997.
- 44 - Rocco G, Rendina E, Meroni A, Venuta F, Della Pona C, Giacomo T de, et al. Prognostic factors after surgical treatment of lung cancer invading the diafragma. *Ann Thorac Surg* 68:2065-2068, 1999.
- 45 - Riquet M, Porte H, Chapelier A, Brichon PY, Bernard A, Dujon A, et al. Resection of lung cancer invading the diafragma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:417-418, 2000
- 46 - Fujino S, Inoue S, Tezuka N, Kontani K, Sawai S, Hanaoka. Results of combined resection of adjacent organs in lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 48:130-133, 2000.
- 47 - Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, Hilaris BS, Martini N. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am* 67:987-1000, 1987.
- 48 - Hensing T, Halle J, Socinski M. Chemoradiotherapy for stage IIIa, b non-small cell lung cancer. In: Detterbeck F, Rivera M, Socinski M, Rosenman J (eds). *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: Saunders, 291-303, 2001.
- 49 - Pitz C, Brutel de la Riviere A, Swieten H van, Westermann C, Lammers JW, Bosch J van den. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 24:1013-1018, 2003.
- 50 - Darteville P, Macchiarini P, Chapelier A. Tracheal 'sleeve'-pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 60:1854-5 1995.

- 51 - Mathisen DJ, Grillo HC. Carinal resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:16-22, 1991.
- 52 - Tsuchiya R, Goya T, Naruke T, Suemasu K. Resection of tracheal carcinoma for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:779-87, 1990.
- 53 - Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, Goya T, Naruke T. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 57:960-965, 1994.
- 54 - Darteville PG. Herbert Sloan Lecture: Extended operations for the treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 63:2-19, 1997.
- 55 - Klepetko W, Wisser W, Birsan T. T4 tumors with infiltration of the thoracic aorta: is an operation reasonable? *Ann Thorac Surg* 67:340-44, 1999.
- 56 - Meester T de, Albertucci M, Dawson P, Montner S. Management of tumor adherent to the vertebral column. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:373-378 1989.
- 57 - Grunenwald D, Mazel C, Girard P, Veronesi G, Spaggiari L, Gossot D, et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:271-279, 2002.
- 58 - Detterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WK Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman J (eds). *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practising clinician*. Philadelphia: Saunders, 437-449, 2001
- 59 - Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Segmental resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 8:475-483, 1979.
- 60 - Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 58:1447-1451, 1994.
- 61 - Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:119-130, 2002.
- 62 - Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:949-953, 1998.
- 63 - Ferguson MK, Lehman AG. 'sleeve'-lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 76:1782-1788, 2003.
- 64 - Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers H, Westermann C, Bosch J van den. Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. *Thorax* 51:846-850, 1996.
- 65 - Battafarano R, Meyers B, Guthrie T, Cooper J, Patterson A. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg* 74:988-994, 2002.
- 66 - Roviaro G, Varoli F, Romanelli A, Vergani C, Maciocco M. Complications of tracheal 'sleeve'-pneumonectomy: personal experience and overview of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:234-240, 2001.
- 67 - Detterbeck FC, Jones DR. Surgery for stage IIIb non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman J (eds). *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: Saunders 283-289, 2001.

Niet kleincellig longcarcinoom - Eisen intraoperatieve stadiëring

Intraoperatieve stadiëring bij patiënten met een NSCLC heeft tot doel de anatomische uitbreiding zo nauwkeurig mogelijk te bepalen. Het TNM-stadium wordt vastgelegd volgens de 7e classificatie van Goldstraw (zie TNM classificatie). Daarbij wordt ook bepaald of een complete, in opzet curatieve resectie mogelijk is. Juiste informatie omtrent de uitbreiding van het proces optimaliseert de kans op een complete resectie. Tevens is intraoperatieve stadiëring van belang voor het bepalen van de prognose en het instellen van adjuvante therapie. Als de tumor peroperatief irresectabel blijkt, is stadiëring vooral van belang ter bepaling van een nieuw behandelplan. Vergelijking van verschillende behandelingsmodaliteiten is alleen mogelijk bij een juiste stadiëring.

1. Intraoperatieve evaluatie van de T-status

De long wordt intraoperatief volledig geïnspecteerd en gepalpeerd om de T-status te kunnen bepalen. De diagnose NSCLC wordt bij voorkeur preoperatief gesteld. Indien dit niet mogelijk is, dient sneldiagnostiek door middel van vriescoupe-onderzoek tijdens de operatie ter beschikking te staan. Het onderzoek vindt bij voorkeur plaats op een zo beperkt mogelijke longresectie (segment- of wigexcisie). In geval van een centrale tumor kan een naaldbiopsie worden verricht. Bij vaststelling van maligniteit kan vervolgens uitbreiding van de longresectie plaatsvinden tijdens dezelfde ingreep.

Vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlak is van belang voor het intraoperatief vaststellen van residueel tumorweefsel. Verschillend gebruik van termen kan leiden tot verschillen in morfologische interpretatie. Daarom wordt geadviseerd uniforme termen te gebruiken voor tumorlokalisatie in het bronchusresectievlak. Daarbij worden vier lokaties onderscheiden: 'bronchiaal', te weten 'mucosaal' of 'peribronchiaal' (dat wil zeggen: buiten het kraakbeen), en 'extrabronchiaal', dat nader wordt benoemd als 'in de vaten' of 'in de thoraxwand (en de hilus)' (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9). Per lokalisatie wordt aangegeven of er invasieve groei is en of de tumor in lymfevaten is gegroeid. Bij een bronchiale, mucosale tumor wordt ook benoemd of er een carcinoma in situ is, die zich ook kan uitbreiden binnen de basale membraan van seromukeuse klieren.

Een microscopische tumorrest ter plaatse van het bronchusresectievlak leidt tot een statistisch significant kleinere overlevingskans en een statistisch significant grotere kans op recidief, zowel lokaal als op afstand (3) (4) (10) (11) (12) (13). In één van de gerefereerde onderzoeken was bij multivariate analyse een positief bronchussneevlak een onafhankelijke prognostische factor ($p=0,04$) (14). In sommige onderzoeken werden verschillen in percentages overleving en recidief gevonden die niet statistisch significant waren, waarschijnlijk mede op basis van onvoldoende statistische 'power' en incomplete data (6). In een groot aantal onderzoeken wordt een verhoogde kans op een bronchopleurale fistel beschreven (2) (3) (9) (10) (12) (15) (16). In een retrospectief onderzoek van 1360 patiënten was bij zowel univariate als multivariate analyse residueel tumorweefsel in het bronchussneevlak of rond de bronchusstomp een van de belangrijkste risicofactoren voor een bronchopleurale fistel (16). Ook het risico op complicaties van de anastomose bij bronchoplastische procedures is statistisch significant hoger in de aanwezigheid van een positief bronchussneevlak (14). In de meeste onderzoeken wordt op grond van het bovenstaande aanbevolen om intraoperatief vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlak te verrichten en de resectie uit te breiden in geval van een positief

sneevlak, zodat een complete resectie kan worden verricht (4) (9) (10) (12) (15) (5). (R0: geen tumorweefsel achtergebleven in de resectievlekken; R1: microscopisch tumorweefsel achtergebleven; R2: macroscopische rest tumorweefsel achtergebleven).

Indien geen vriescoupe-onderzoek is verricht en er bij postoperatief histologisch onderzoek blijkt dat er residueel tumorweefsel is ter plaatse van het bronchusresectievlek, wordt reoperatie aanbevolen bij patiënten in stadium I en II (3) (12) (5) (9). Een reïnterventie geeft echter een verhoogde kans op sterfte en complicaties (17).

Bij een perifere tumor is vriescoupe-onderzoek waarschijnlijk niet geïndiceerd, aangezien de uitbreiding van de tumor buiten de macroscopisch waarneembare tumorgrens beperkt is tot een maximum van 3 cm (2) (18) (19) (20).

Afhankelijk van de uitbreiding van de tumor kunnen ook andere resectievlekken voor vriescoupe-onderzoek in aanmerking komen. Vriescoupe-onderzoek van een longtumor is aanzienlijk betrouwbaarder gebleken dan peroperatieve macroscopische beoordeling (21). In een specifiek op longcarcinoom gericht prospectief onderzoek was de sensitiviteit van vriescoupe-onderzoek 94% bij een specificiteit van 90% (21). Uit diverse grote series blijkt dat het percentage fout-positieve uitslagen bij vriescoupe-onderzoek minder dan 1 bedraagt en het percentage fout-negatieve uitslagen minder dan 2,5 (zie tabel 3) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28). De nauwkeurigheid vermeld in een systematische review van 16 onderzoeken bedraagt ongeveer 95% (29), en deze blijkt vergroot te worden door gelijktijdig cytologisch onderzoek in de vorm van dep- of schraapparaten (30) (31). Deze getallen zijn ook van toepassing op vriescoupe-onderzoek van lymfeklieren. In een recent onderzoek naar de betrouwbaarheid van vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlek werden 1,5% fout-positieve en 1,9% fout-negatieve uitslagen gevonden (20). Vriescoupe-onderzoek is wel een minder betrouwbare vorm van weefseldiagnostiek vergeleken met routinematige histologische bewerking (formalinfixatie en paraffine-'inbedding'). Dit kwaliteitsverlies is een gevolg van beperkte bemonstering, andere bewerking en tijdsdruk bij beoordeling.

1. Intraoperatieve evaluatie van de N-status De N-status is een uitermate belangrijke factor voor de behandeling en de prognose van patiënten met een NSCLC. Klinische stadiëring geeft geen volledig betrouwbare voorspelling van de aanwezigheid van mediastinale lymfekliermetastasen. De uiteindelijke status van de N1-en N2-lymfeklieren moet daarom worden bepaald op basis van histologisch onderzoek van de intrapulmonale, hilaire en mediastinale lymfeklieren die tijdens de operatie zijn verwijderd. De kans op metastasen in een mediastinaal lymfeklierstation is afhankelijk van de T-status, het histologische type van de tumor, de locatie van de primaire tumor en van het mediastinale lymfeklierstation en tevens van de aanwezigheid en plaats van metastasen in N1-lymfeklieren (29) (30) (31) (32) (33) (34). Standaardonderdeel van de intraoperatieve evaluatie van de N-status is de dissectie van alle N1-stations waarop een tumor daineert. De lymfeklieren van station 12 (lobair) worden 'en bloc' met het lobectomiepreparaat meegenomen. De lymfeklieren van de stations 11 (interlobair) en 10 (hilair) worden meestal separaat verwijderd. Tijdens pneumonectomie worden de intrapulmonale en hilaire lymfeklieren bij voorkeur 'en bloc' met het resectiepreparaat verwijderd. Vriescoupe-onderzoek van deze lymfeklieren vindt plaats indien daar aanleiding toe bestaat (aanwijzingen voor extranodale groei of 'bulky disease') en de uitslag consequenties heeft voor de ingreep. Dit impliceert dat vriescoupe-

onderzoek tijdens operatie ook beschikbaar moet zijn voor het bepalen van de lymfeklieren. Intraoperatieve evaluatie van de N-status door mediastinale lymfeklier-'sampling' of -dissectie is eveneens een standaardonderdeel van de chirurgische behandeling van NSCLC (35). Het ontbreken van standaardisatie en een uniforme terminologie voor 'sampling', systematische 'sampling', complete mediastinale lymfeklierdissectie en in opzet curatieve mediastinale lymfeklierdissectie belemmert het vergelijken van onderzoeksresultaten. De verschillende opties met betrekking tot intraoperatieve evaluatie van mediastinale lymfeklieren en de definities van deze methoden zijn weergegeven in onderstaande tabel. Bij de beschrijving en vergelijking van de literatuur worden de definities gehanteerd die in tabel 4 staan en afgeleid zijn van de literatuur (36). Ondanks deze variatie van intraoperatieve opties in de literatuur is de aanbeveling om een systematische lymfeklier dissectie te verrichten. Indien geen intraoperatieve evaluatie van mediastinale lymfeklieren plaatsvindt, worden voor tumormetastase positieve N2-lymfeklieren gemist bij ongeveer 10% van de patiënten met NSCLC, ondanks de toepassing van moderne beeldvormende technieken en mediastinoscopie (zie Diagnostiek) (37) (38).

2. Intraoperatieve inspectie en palpatie zijn geen betrouwbare methoden voor de detectie van lymfekliermetastasen. Dit bleek onder meer uit een onderzoek van 95 patiënten die een longresectie ondergingen wegens NSCLC, waarbij de intraoperatieve visuele en palpatoire bevindingen van 287 mediastinale lymfeklieren werden vergeleken met de histologische bevindingen. De sensitiviteit van inspectie en palpatie was 71% en de specificiteit 94%. Bij 9 van de 95 patiënten was de beoordeling van lymfeklierstations fout-negatief (39). In een retrospectief vergelijkend onderzoek werd met systematische mediastinale lymfeklier-'sampling' en complete mediastinale lymfeklierdissectie 2,7 maal zoveel (95%-BI: 1,2-6,3) N2-ziekte gediagnosticiseerd dan met 'sampling' op basis van abnormale intraoperatieve bevindingen (40). De afwezigheid van lymfekliermetastasen in N1-stations impliceert niet dat evaluatie van de mediastinale lymfeklieren overbodig is. Bij ongeveer 30% van de patiënten met positieve N2-klieren zijn in de N1-klieren geen metastasen aanwezig ('skip'-metastasen) (31) (34) (41) (42) (43). 'Sentinel'-lymfeklier-'mapping' met Tc-99m is een techniek die niet veel wordt toegepast en bovendien niet is gestandaardiseerd (44) (45). De laatste jaren is er meer bekend geworden over de plaats van sampling versus dissectie van mediastinale lymfeklieren. Een van de uitgangsvragen was hierop gericht en hieronder weergegeven.
3. Pleurale lavage Verschillende onderzoeken tonen aan dat de uitslag van de lavage van de pleuraholte voorafgaand aan het verwijderen van lymfeklieren en longresectie voorspellende waarde heeft voor de prognose van patiënten met NSCLC (46) (47) (48) (49) (50) (51). Er zijn twee plausibele verklaringen voor tumorcellen in de pleuraholte beschreven: exfoliatie van tumorcellen bij tumoren met invasie in de pleura visceralis (46) (47) (52), en lymfogene uitzaaiing van tumorcellen (47) (48) (49). Nadat de thorax is geopend, vindt met 300 ml fysiologisch-zoutoplossing lavage van de pleuraholte plaats gedurende één minuut, voordat manipulatie van de long plaatsvindt. Er is geen morbiditeit of sterfte als gevolg van deze diagnostische procedure beschreven. Een positieve lavage wordt vaker gevonden bij een hoger TNM-stadium en hangt samen met een slechtere prognose (46) (47) (52) (48) (49) (50). Multivariate analyse in één van deze onderzoeken toonde aan dat een positieve cytologie-uitslag van de pleurale lavage een onafhankelijke determinant is voor de prognose (50). De overleving is echter beter dan bij patiënten met een pleura-effusie op basis van een pleuritis carcinomatosa (50). In het onderzoek van Hillerdal et al. werd een verschil in 3-jaarsoverleving gevonden, dat niet statistisch significant was: 64% bij een negatieve cytologie-uitslag

versus 41% bij een positieve (53). Het is denkbaar dat de statistische 'power' van dit onderzoek onvoldoende was om een significant verschil aan te tonen. Een overzicht van de onderzoeken is weergegeven in de bijlage (zie Tabel 5) (46) (47) (52) (48) (49) (51) (50).

Vooralsnog leidt een positieve uitslag van de lavage niet tot een stadiëring als M1a en worden er aan deze bevinding geen therapeutische consequenties verbonden. Het verzamelen van deze informatie lijkt momenteel alleen van belang in onderzoeksverband.

Tabel 3 Diagnostiek van longtumoren met behulp van vriescoupe-onderzoek

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal ptn	Indextest	Referentie-test	Sensitiviteit (in %)	Specifieiteit in %)	Opmerking
Nashef, 1993 (21)	Vergelijkend, prospectief	60	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffine-coupe	94	90	
Oneson, 1989 (22)	Vergelijkend, retrospectief	81*	Vriescoupe, macroscopische beoordeling, en/of cytologisch onderzoek*	HE-gekleurde paraffine-coupe			Nauwkeurigheid: 86,4%; Fout-positief: 1,2%; Fout-negatief 1,2%; Geen uitspraak: 7,4%
Mair, 1991 (23)	Vergelijkend, prospectief	15	Vriescoupe en/of cytologisch onderzoek	HE-gekleurde paraffine-coupe	Ntb	Ntb	Nauwkeurigheid: 93% (14/15)
Scucchi, 1997 (24)	Vergelijkend retrospectief	35	Vriescoupe en/of cytologisch onderzoek (depschrap-preparaat tijdens de operatie)	HE-gekleurde paraffine-coupe	100	100	
Nakazawa, 1968 (25)	Vergelijkend retrospectief	82	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffine-coupe	100	100	

Holaday, 1974 (26)	Vergelijkend retrospectief	1.264***	Vriescoupe	HE- gekleurde paraffine coupe	Ntb	Ntb	Fout-positief: 0%; fout-negatief: 0,7%; foutieve gradering: 0,6%
Hayes, 1993 (27)	Vergelijkend retrospectief	60***	Vriescoupe	HE- gekleurde paraffinecoupe	Ntb	Ntb	Fout-positief: 0%; fout-negatief: 1,7%
Kaufman, 1986 (28)	Vergelijkend, prospectief	17	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffinecoupe	100	100	
Ntb = niet te bepalen HE = hematoxyline-eosine * = long + thorax; geen onderverdeling macroscopische beoordeling en/of vriescoupe en/of cytologie ** = long + pleura; geen nadere verdeling *** = long + hilaire of mediastinale lymfeklieren; geen nadere onderverdeling							

Tabel 4 Intraoperatieve opties in de literatuur voor evaluatie van mediastinale lymfeklierstations

Intraoperatieve optie	Omschrijving
Geen operatieve evaluatie	
Mediastinale lymfeklier-'sampling':	Verwijderen van lymfeklieren op geleide van abnormale bevindingen bij inspectie en palpatie
'Sentinel'-lymfeklier-'sampling' van mediastinale lymfeklieren	Verwijderen van lymfeklieren die met gebruik van een radioactieve tracer geïdentificeerd zijn als de eerste stations waarin lymfekliermetastasen optreden
Systematische mediastinale lymfeklier-'sampling'	Routinematisch verwijderen van lymfeklieren van door de behandelaar aangeduide ipsilaterale mediastinale lymfeklierstations
Complete mediastinale lymfeklierdissectie	Verwijderen van al het ipsilaterale mediastinale weefsel dat lymfeklieren bevat van door de behandelaar aangeduide stations
In opzet curatieve mediastinale lymfeklierdissectie	'En bloc' verwijderen van ipsi- en contralaterale mediastinale lymfeklieren en vetweefsel op de niveaus die door de behandelaar zijn aangeduid

Tabel 5 Prognostische waarde van pleurale lavagecytologie bij NSCLC

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onder zoekstype	Aantal pat.	Onderzoek	Uitkomst positieve lavage (in %)	Resultaat	Opmerk- ingen	Bewijs- klasse

Okumura 1991 (46)	Niet-vergelijkend	164	Pleurale lavage na thoracotomie	14	Stadium I en II met positieve lavage hogere kans op lokaal recidief (pleura/pericard) dan met negatieve uitslag (17,4 versus 0,7%; p < 0,05)	Positieve uitslag lavage gecorreleerd met pTNM en pleurale uitbreiding	C
Kondo 1993 (47)	Niet-vergelijkend	467	Pleurale lavage na thoracotomie	9	Bij positieve uitslag 3-jaars-overleving 22,9% en bij negatieve uitslag 68,7%	Prognose van patiënten met positieve uitslag even slecht als stadium IIIb of IV	C
Buhr 1997 (48)	Niet-vergelijkend	324	Pleurale lavage na thoracotomie bij NSCLC stadium I-IV, cytologie Papanicolaou IV en V positief	38,6	Bij positieve uitslag 4-jaars-overleving 35% en bij negatieve uitslag 69%		C
Hillerdal 1998 (51)	Niet-vergelijkend	138	Pleurale lavage na thoracotomie	12,3	Bij positieve uitslag 3-jaars-overleving 41,2% en bij negatieve uitslag 60,2% (p > 0,05)		C
Dresler 1999 (49)	Niet-vergelijkend	130	Pleurave lavage na thoracotomie	13,1	Bij stadium I met positieve uitslag significant slechtere overleving dan met negatieve uitslag		C

Okada 2003 (54)	Niet-vergelijkend	1000	Pleurale lavage na thoracotomie; Giemsa en Papanicolaou kleuring; Papanicolaou IV en V positief	4,5	5-jaarsoverleving bij positieve uitslag 28% en bij negatieve uitslag 68% ($p < 0,0001$)	Uitslag pleurale lavage cytologie onafhankelijke prognostische factor ($p = 0,029$); metastasen op afstand frequenter dan lokaal recidief 42,2 versus 22,2%	C
--------------------	-------------------	------	---	-----	---	---	---

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Passlick B, Sitar I, Sienel W, Thetter O, Morresi-Hauf A. Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 72:1160-1164, 2001.
- 2 - Soorae AS, Stevenson HM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:175-180, 1979.
- 3 - Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HJJ, Bosch JMM van den. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65:212-216, 1998.
- 4 - Hofmann HS, Taege C, Lautenschlager C, Neef H, Silber RE. Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:606-610, 2002.
- 5 - Kaiser LR, Fleshner P, Keller S, Martini N. Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 47:265-269, 1989.
- 6 - Lacasse Y, Bucher HC, Wong E, Griffith L, Walter S, Ginsberg RJ, et al, for the Canadian Lung Oncology Group. 'Incomplete resection' in non-small cell lung cancer: need for a new definition. *Ann Thorac Surg* 65:220-226, 1998.
- 7 - Gebitekin C, Gupta NK, Satur CM, Olgac G, Martin PG, Saunders NR, et al. Fate of patients with residual tumour at the bronchial resection margin. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:339-342; discussion 342-4, 1994.
- 8 - Lequaglie C, Conti B, Brega Massone PP, Giudice G. Unsuspected residual disease at the resection margin after surgery for lung cancer: fate of patients after long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:229-232, 2003.
- 9 - Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Bisceglie M di, Gotti G. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur J Cardiothorac Surg* 16:555-559, 1999.
- 10 - Liewald F, Hatz RA, Dienemann H, Sunder-Plassmann L. Importance of microscopic residual disease at the bronchial resection margin after resection for non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:408-412, 1992.
- 11 - Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 10:12-20, 1994.

- 12 - Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck, Muley T, Kayser K, et al. Inkomplette Resektionen bei Bronchialcarcinom: Morbidität und Prognose. *Chirurg* 68:1014-1019, 1997.
- 13 - Kara M, Dikmen E, Kilic D, Dizbay Sack S, Orhan D, Kenan Kose S, et al. Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 74:348-54, 2002.
- 14 - Yatsuyanagi E, Hirata S, Yamazaki K, Sasajima T, Kubo Y. Anastomotic complications after bronchoplastic procedures for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 70:396-400, 2000.
- 15 - Heikkila L, Harjula A, Suomalainen RJ, Mattila P, Mattila S. Residual carcinoma in bronchial resection line. *Ann Chir Gynaecol* 75:151-154, 1986.
- 16 - Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1456-464, 1992.
- 17 - Tronc F, Gregoire J, Rouleau J, Deslauriers J. Techniques of pneumonectomy. Completion pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am* 9:393-405, 1999.
- 18 - Kayser K, Anyanwu E, Bauer H-G, Vogt-Moykopf I. Tumor presence at the resection boundaries and lymph-node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 41:308-311, 1993.
- 19 - Sioris T, Helin H, Jarvenpaa R, Lahdensuo A, Tarkka M. Immuno-staining for detecting lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Scand Cardiovasc J* 34:536-540, 2000.
- 20 - Maygarden S, Detterbeck FC, Funkhouser WK. Bronchial margins in lung cancer resection specimens: utility of frozen section and gross evaluation. *Mod Pathol* 17, 2004.
- 21 - Nashef SA, Kakadellis JG, Hasleton PS, Whittaker JS, Gregory CM, Jones MT. Histological examination of preoperative frozen sections in suspected lung cancer. *Thorax* 48:388-389, 1993.
- 22 - Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG. Intraoperative pathologic consultation. An audit of 1,000 recent consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 13:237-243, 1989.
- 23 - Mair S, Lash RH, Suskin D, Mendelsohn G. Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. *Am J Clin Pathol* 96:8-14, 1991.
- 24 - Scucchi LF, Stefano D di, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. *Acta Cytol* 41:1489-496, 1997.
- 25 - Nakazawa H, Rosen P, Lane N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations, and value in residency training. *Am J Clin Pathol* 49:41-51, 1968.
- 26 - Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am J Clin Pathol* 61:769-777, 1974.
- 27 - Hayes MM, Jones EA, Zhang DY. Diagnoses made by frozen-section examination of surgical specimens in a small Canadian hospital. *Can J Surg* 36:236-240, 1993.
- 28 - Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer* 57:377-379, 1986.
- 29 - Greschuchna D, Maassen W. Die Lymphogenen Absiedlungswege des Bronchialkarzinoms. Stuttgart: Thieme, 1973.
- 30 - Nohl-Ohsler HC. Lymphatics of the lung. In: Shields TW (ed). General Thoracic Surgery. 2nd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 72-81, 1983.
- 31 - Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastasis in lung cancer. *Chest* 1990;1059-1065, 1990.
- 32 - Takizawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokoyama A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:248-252, 1997.
- 33 - Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:949-953, 1998.
- 34 - Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling: how should it be done? *Eur J Cardio-thorac Surg* 16(Suppl 1):S17-24, 1999.
- 35 - Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Chest* 123:S202-220, 2003.
- 36 - Keller SM. Complete mediastinal lymph node dissection-does it make a difference? *Lung Cancer* 2002;36:7-8, 2002
- 37 - Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung

cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1943-1951, 2003.

38 - Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. Chest 123:S157-S166, 2003.

39 - Gaer JAR, Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. Eur J Cardiothorac Surg 4:207-210, 1990.

40 - Bollen ECM, Duin CJ van, Theunissen PHMH, Hof-Grootenboer BP van 't, Bligham GH. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. Ann Thorac Surg 55:961-966, 1993.

41 - Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clin North Am 67:1037-1049, 1987.

42 - Maggi G, Casadio C, Manusco M, Oliaro A, Cianci R, Ruffini E. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. Int Surg 75:17-21, 1990.

43 - Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuhiya R, Shimosato Y, Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? J Thorac Cardiovasc Surg 111:1125-1134, 1996.

44 - Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of lymph node metastases. J Clin Oncol 20:1984-988, 2002.

45 - Little AG. Sentinel lymph node biopsy for staging of lung cancer. Surg Clin North Am 82:561-572, 2002.

46 - Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikui M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. Ann Thorac Surg 51:599-604, 1991.

47 - Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuciya R, Naruke T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 106:1092-1097, 1993.

48 - Buhr J, Berghauer KH, Gonner S, Kelm C, Burkhardt EA, Padberg WM. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 113:683-690, 1997.

49 - Dresler CM, Fratelli C, Babb J. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. Ann Thorac Surg 67:1435-1439, 1999.

50 - Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsuboshima K, Tsubota N. Pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer: Lessons from 1000 consecutive resections. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1911-1915, 2003.

51 - Hillerdal G, Dervnik L, Almgren S, Kling P, Gustafsson G. Prognostic value of malignant cells in pleural lavage at thoracotomy for bronchial carcinoma. Lung Cancer 21:47-52, 1998.

52 - Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tatsushi R, Horai T, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. Ann Surg Oncol 4:409-415, 1997.

53 - Hill KM. Do newly diagnosed lung cancer patients feel their concerns are being met? Eur J of Cancer Care 2003 Mar;12(1):35-45.

54 - Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. How should interlobar pleural invasion be classified? Prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 68:2049-2052, 1999.

Niet kleincellig longcarcinoom - Lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie tav resectie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie?

Aanbeveling

- Indien er preoperatief geen weefseldiagnose bekend is, wordt intraoperatief vriescoupe-onderzoek van de tumor aanbevolen alvorens tot longresectie over te gaan. De werkgroep is van mening om intraoperatief vriescoupe onderzoek te laten plaatsvinden bij aanwijzingen voor extranodale groei of 'bulky disease'. Dit is van toepassing indien de uitslag van dit onderzoek invloed kan hebben op de chirurgische procedure (longresectie en/of mediastinale lymfeklierdissectie).
- Bij centrale tumoren is intraoperatief vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievak aanbevolen, tenzij een positieve uitslag geen invloed heeft op de chirurgische procedure.
- Alle intrapulmonaal en hilair gelegen lymfeklieren (N1-lymfeklieren van station 12 (lobair) worden 'en bloc' met het lobectomiepreparaat meegenomen. De lymfeklieren van de stations 11 (interlobair) en 10 (hilair) worden meestal separaat verwijderd) dienen, ongeacht de lokalisatie van de longtumor, zoveel mogelijk te worden verwijderd.
- Een systematische mediastinale lymfeklierdissectie dient bij alle patiënten verricht te worden die een in opzet curatieve resectie ondergaan in verband met NSCLC.

Overwegingen

Een mediastinale lymfeklierdissectie verlengt de operatie duur met gemiddeld 15 minuten en geeft aanleiding tot een gemiddelde extra vochtproductie uit de drain van 125 ml.

Aangezien de uitslag van de pleurale lavage op dit moment geen consequenties heeft voor de behandeling, is dit onderzoek alleen van potentieel belang in onderzoeksverband.

Ter bepaling van de mediastinale lymfeklierstatus (N2-stations) is tevens kennis van de drainerende lymfeklierstations van belang:

- de rechterboven- en middenkwab: de klierstations 2R, 4R en 7;
- de rechteronderkwab: de klierstations 4R, 7, 8 en 9;
- de linkerbovenkwab: de klierstations 5, 6 en 7;
- de linkeronderkwab: de klierstations 7, 8 en 9.

Onderbouwing

Conclusies

De beschikbaarheid van vriescoupe-onderzoek tijdens oncologische longchirurgie is noodzakelijk.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Vriescoupe-onderzoek van een longhaard zonder zekere weefseldiagnose is betrouwbaar. Dit is ook van

toepassing op vriescoupe-onderzoek van lymfeklieren en het bronchusresectievlak.

Niveau 2: B Nakazawa 1968, (7) Holaday 1974, (8) Kaufman 1986, (9) Oneson 1989, (10) Mair 1991, (11) Hayes 1993, (12) Nashef 1993, (13) Scucchi 1997, (14) Maygarden 2004. (15)

Een microscopische tumorrest ter plaatse van het bronchusresectievlak leidt tot een slechtere overleving en een grotere kans op recidief, zowel lokaal als op afstand.

Niveau 2: B Liewald 1992, (16) Hermanek 1994, (17) Dienemann 1997, (18) Snijder 1998, (19) Kara 2002; (20) C Hofmann 2002. (21)

Een microscopische tumorrest ter plaatse van het bronchusresectievlak verhoogt het risico op een bronchopleurale fistel. Bij bronchoplastische procedures is er een verhoogde kans op anastomosecomplicaties.

Niveau 2: B Heikkila 1986, (22) Asamura 1992, (23) Ghiribelli 1999, (24) Dienemann 1997, (18) Yatsuyanagi 2000; (25) C Soorae 1979, (26) Hofmann 2002, (21) Liewald 1992. (16)

Een reoperatie voor uitbreiding van de resectie ('completion pneumonectomy') geeft een verhoogde kans op sterfte en complicaties.

Niveau 3: C Tronc 1999. (27)

De uitbreiding van de tumor buiten de macroscopische tumorgrens is beperkt tot maximaal 3 cm.

Niveau 2: B Kayser 1993, (28) Maygarden 2004; (15) C Soorae 1979, (26) Kara 2002. (20)

Intraoperatieve evaluatie van mediastinale lymfeklieren resulteert bij 10% van de patiënten in een hoger TNM-stadium ('upstaging') dan preoperatieve stadiëring.

Niveau 1: A1 Toloza 2003; (29) B Reed 2003. (30)

De kans op metastasen in een mediastinaal lymfeklierstation is afhankelijk van de T-status, het histologische type van de tumor, de locatie van de primaire tumor en van het mediastinale lymfeklierstation, de aanwezigheid en plaats van metastasen in N1-lymfeklieren.

Niveau 3: C Greschuchna 1973, (31) Nohl-Oser 1983, (32) Watanabe 1990, (33) Takizawa 1997, (34) Okada 1998, (35) Naruke 1999. (36)

De 30-dagen morbiditeit en mortaliteit van een mediastinale lymfeklerdissectie is vergelijkbaar met die van een mediastinale lymfekliersampling.

Niveau 1: B Allen 2006; (6) A Manser 2005. (1)

Er zijn aanwijzingen dat een mediastinale lymfeklerdissectie bij een klein deel van de patiënten met negatieve klieren na mediastinale lymfekliersampling alsnog positieve klieren oplevert.

Niveau 2: B Allen. (6)

De 4-jaarsoverleving na een mediastinale lymfeklerdissectie is hoger dan na een mediastinale lymfekliersampling.

Niveau 1: A Manser 2005. (1)

Samenvatting literatuur

Er is één systematische review waar mediastinale lymfeklierdissectie en systematische lymfekliersampling worden vergeleken op 11 uitkomsten (1). Deze review is van een goede kwaliteit en heeft 3 gerandomiseerde studies geïncludeerd met respectievelijk 169, 115 en 471 patiënten (2) (3) (4). In deze meta-analyse hadden patiënten met een mediastinale lymfeklierdissectie een hogere 4-jaarsoverleving en minder recidieven dan patiënten met een systematische lymfekliersampling. Er was geen verschil in de 30-dagen postoperatieve sterfte en nauwelijks verschil in de 30-dagen postoperatieve morbiditeit (tabel 6).

Tabel 6 Meta-analyse van drie gerandomiseerde studies (Izbicki, 1998; (2) Sugi, 1998; (3) Wu, 2002 (5)) die mediastinale resectie vergeleken met lymfekliersampling op 11 uitkomsten (Manser, 2005 (1)).

<i>Uitkomst</i>	<i>Aantal studies</i>	<i>HR*</i>	<i>95% BI</i>	<i>P</i>
4-jaarsoverleving	3	0,78	0,65 - 0,93	<0,01
Recidief	3	0,79	0,66 - 0,95	0,01
• Lokaal	3	0,80	0,54 - 1,19	0,27
• Op afstand	3	0,78	0,60 - 1,00	0,05
30-dagen chirurgische mortaliteit	3	0,86	0,19 - 3,77	0,84
Bronchiaal secreet waarvoor meer dan 2 bronchoscopiën nodig waren	2	1,59	0,72 - 3,49	0,25
Luchtlekkage > 5 dagen	2	2,94	1,01 - 8,54	<0,05
Laesies nervus laryngeus recurrens	2	2,30	0,23 - 22,88	0,48
Re-thoracotomie	2	1,12	0,29 - 4,24	0,78
Postoperatieve pneumonie	2	1,03	0,33 - 3,18	0,96
Aritmieën	2	1,25	0,71 - 2,21	0,44

* HR is hazard ratio

Sinds de publicatie van deze systematische review zijn de voorlopige resultaten van de ACOSOG Z0030 trial gepubliceerd (6). In deze grote trial (n=1.023) wordt ook weer mediastinale lymfeklierdissectie vergeleken met systematische lymfekliersampling. Randomisatie vindt alleen plaats als de gesampelde klieren intraoperatief negatief zijn. De 30-dagen chirurgische mortaliteit en morbiditeit verschillen niet tussen de groepen. Bij de interpretatie van deze studieresultaten dient rekening te worden gehouden met de periode waarin deze studies zijn verricht. Belangrijk is te constateren dat ze voor de introductie van de pre-operatieve FDG-PET zijn verricht. Bij het bepalen van een standpunt ten aanzien van mediastinale lymfeklierdissectie versus mediastinale lymfekliersampling moet bovendien in overweging worden genomen dat er een definitie 'volledige resectie' is geformuleerd door zowel de IASLC (Rami Porta) als de European Society for Thoracic Surgery (ESTS) (de Leyn). In de ESTS definitie is een mediastinale lymfeklierdissectie een voorwaarde om van een volledige resectie te kunnen spreken. In de IASLC (Staging Manual in Thoracic Oncology, page 82) wordt

van adequate N-stadiëring gesproken indien sampling of dissectie van de lymfeklierstations 2R, 4R, 7, 10R en 11R voor rechtszijdige tumoren en stations 5, 6, 7, 10L, voor linkszijdige tumoren. Station 9 moet meegenomen worden bij onderkwabstumoren. De UICC beveelt aan tenminste 6 lymfeklierstations mee te nemen en na histologische uitsluiting van metastasen te spreken van een N0 status.

De (theoretische) verwachting is dat met een mediastinale lymfeklerdissectie nauwkeuriger kan worden gestadieerd dan met een mediastinale lymfekliersampling. De ACOSOG Z0030 trial is de enige studie waarin de 505 patiënten die een mediastinale lymfeklerdissectie ondergingen ook een mediastinale lymfekliersampling kregen. In 3.8% van de patiënten die een mediastinale lymfeklerdissectie ondergingen na een negatieve mediastinale lymfekliersampling werden positieve klieren gevonden (6). In de overige (retrospectieve) studies werden de bevindingen van lymfekliersampling niet geverifieerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004699.
- 2 - Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 227:138-144, 1998.
- 3 - Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* ;22:290-294, 1998.
- 4 - Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* ;36:1-6, 2002.
- 5 - Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *Am J Roentgenol* 178:667-672, 2002.
- 6 - Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* ;81:1013-1019, 2006.
- 7 - Nakazawa H, Rosen P, Lane N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations, and value in residency training. *Am J Clin Pathol* 49:41-51, 1968.
- 8 - Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am J Clin Pathol* 61:769-777, 1974.
- 9 - Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer* 57:377-379, 1986.
- 10 - Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG. Intraoperative pathologic consultation. An audit of 1,000 recent consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 13:237-243, 1989.
- 11 - Mair S, Lash RH, Suskin D, Mendelsohn G. Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. *Am J Clin Pathol* 96:8-14, 1991.
- 12 - Hayes MM, Jones EA, Zhang DY. Diagnoses made by frozen-section examination of surgical specimens in a small Canadian hospital. *Can J Surg* 36:236-240, 1993.
- 13 - Nashef SA, Kakadellis JG, Hasleton PS, Whittaker JS, Gregory CM, Jones MT. Histological examination of preoperative

- frozen sections in suspected lung cancer. *Thorax* 48:388-389, 1993.
- 14 - Scucchi LF, Stefano D di, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. *Acta Cytol* 41:1489-496, 1997.
- 15 - Maygarden S, Detterbeck FC, Funkhouser WK. Bronchial margins in lung cancer resection specimens: utility of frozen section and gross evaluation. *Mod Pathol* 17, 2004.
- 16 - Liewald F, Hatz RA, Dienemann H, Sunder-Plassmann L. Importance of microscopic residual disease at the bronchial resection margin after resection for non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:408-412, 1992.
- 17 - Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 10:12-20, 1994.
- 18 - Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck, Muley T, Kayser K, et al. Inkomplette Resektionen bei Bronchialcarcinom: Morbidität und Prognose. *Chirurg* 68:1014-1019, 1997.
- 19 - Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HJJ, Bosch JMM van den. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65:212-216, 1998.
- 20 - Kara M, Dikmen E, Kilic D, Dizbay Sack S, Orhan D, Kenan Kose S, et al. Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 74:348-54, 2002.
- 21 - Hofmann HS, Taeger C, Lautenschlager C, Neef H, Silber RE. Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:606-610, 2002.
- 22 - Heikkila L, Harjula A, Suomalainen RJ, Mattila P, Mattila S. Residual carcinoma in bronchial resection line. *Ann Chir Gynaecol* 75:151-154, 1986.
- 23 - Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1456-464, 1992.
- 24 - Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Bisceglie M di, Gotti G. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur J Cardiothorac Surg* 16:555-559, 1999.
- 25 - Yatsuyanagi E, Hirata S, Yamazaki K, Sasajima T, Kubo Y. Anastomotic complications after bronchoplastic procedures for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 70:396-400, 2000.
- 26 - Soorae AS, Stevenson HM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:175-180, 1979.
- 27 - Tronc F, Gregoire J, Rouleau J, Deslauriers J. Techniques of pneumonectomy. Completion pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am* 9:393-405, 1999.
- 28 - Kayser K, Anyanwu E, Bauer H-G, Vogt-Moykopf I. Tumor presence at the resection boundaries and lymph-node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 41:308-311, 1993.
- 29 - Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 123:S157-S166, 2003.
- 30 - Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1943-1951, 2003.
- 31 - Greschuchna D, Maassen W. Die Lymphogenen Absiedlungswege des Bronchialkarzinoms. Stuttgart: Thieme, 1973.
- 32 - Nohl-Ohsen HC. Lymphatics of the lung. In: Shields TW (ed). General Thoracic Surgery. 2nd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 72-81, 1983.
- 33 - Watanabe Y, Shimizu J, Oda M. Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions. *Ann Thorac Surg* 50:607-614, 1990
- 34 - Takizawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokoyama A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:248-252, 1997.
- 35 - Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:949-953, 1998.
- 36 - Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 16(Suppl 1):S17-24, 1999.

Niet kleincellig longcarcinoom - Eisen operatieverslag

Uitgangsvraag

Welke eisen worden er gesteld aan het operatieverslag?

Aanbeveling

Na een operatie wegens NSCLC dient het operatieverslag informatie te bevatten over:

- chirurgische benadering (thoracotomie, sternotomie, enz.);
- lokalisatie, grootte en uitbreiding van de tumor en de afstand tot de hoofdcarina;
- aan- of afwezigheid van satelliethaarden en metastasen in andere kwabben;
- lymfeklierstations (extranodale groei) en gebruikte chirurgische techniek voor evaluatie van mediastinale lymfeklieren;
- aanwezigheid en aspect van pleuravocht; eventuele pleurale lavage (tijdstip en methode);
- uitslag van vriescoupe-onderzoek, indien verricht;
- afstand van de tumor tot de resectievakken, in het bijzonder het bronchusresectievak;
- radicaliteit van de resectie (R0, R1 of R2);
- plaats van eventuele clips als markering van resectievakken;
- peroperatief overleg met andere disciplines;
- eventuele complicaties;
- conclusie: verrichte operatie met intraoperatieve TNM stadiëring.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Bij de verslaglegging van een operatie wegens NSCLC is het algemeen gebruik dat bevindingen die voor een accurate bepaling van de TNM-status nodig zijn, worden vermeld. Tevens is het van belang dat de gegevens betreffende de intraoperatieve evaluatie van de N1-en N2-lymfeklieren en de gehanteerde methode van intraoperatieve evaluatie van de N-status, eventuele pleurale lavage (tijdstip en methode) en de verrichte chirurgische procedure eenduidig worden vastgelegd.

In het verslag dient de intraoperatieve TNM classificatie te worden opgenomen. De radicaliteit van de resectie wordt als volgt aangeduid. Indien het bronchusresectievak door middel van vriescoupe-onderzoek is beoordeeld: R0: geen tumorweefsel achtergebleven in de resectievakken; R1: microscopisch tumorweefsel achtergebleven; R2: macroscopische rest tumorweefsel achtergebleven. Resectievakken waar potentieel tumorweefsel is achtergebleven, worden met het oog op postoperatieve radiotherapie gemarkerd.

Intraoperatief opgetreden complicaties zijn eveneens vermeldenswaardig.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Chirurgie of radiotherapie bij stadium I NSCLC

Uitgangsvraag

Wat is de behandeling van voorkeur voor operabele patiënten met een stadium I niet-kleincellig longcarcinoom: chirurgie bestaande uit een lobectomie of segmentresectie dan wel stereotactische radiotherapie? Bestaan er patiëntcategorieën waarbij sprake is van een behandeling van voorkeur?

Aanbeveling

Behandel patiënten met stadium I NSCLC zonder verhoogd operatierisico door het verrichten van een lobectomie inclusief lymfeklierdissectie.

Overweeg voor kwetsbare patiënten en patiënten met een verhoogd operatierisico SBRT als behandeling van voorkeur voor stadium I NSCLC.

Betrek tumorkarakteristieken en ligging in de behandelkeuze bij twijfel over de keuze voor SBRT dan wel chirurgie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Goed vergelijkend onderzoek van SBRT ten opzichte van lobectomy ontbreekt in de literatuur, het is daarom onduidelijk of SBRT leidt tot eenzelfde overleving als chirurgie voor patiënten met een stadium I NSCLC.

Ook ten aanzien van complicaties van de behandeling ontbreekt een goede vergelijking in de literatuur. Mogelijk leidt SBRT in de eerste maanden tot een lager percentage behandeling gerelateerde complicaties.

Eveneens ontbreekt goed vergelijkend onderzoek naar kwaliteit van leven; de kwaliteit van leven na SBRT of lobectomy is waarschijnlijk vergelijkbaar.

In de literatuur is slechts 1 RCT beschikbaar met overleving als uitkomst maat, die bestaat uit 2 samengevoegde studies, met beiden een klein aantal geïncludeerde patiënten. Daarnaast zijn een groot aantal observationele studies beschikbaar, echter met een kans op selectiebias. Complicaties van behandeling zijn, met name in de chirurgische cohorten, vaak niet in detail beschreven. Ten aanzien van de kwaliteit van leven is één prospectieve cohortstudie beschikbaar.

Een vergelijking tussen SBRT en een sublobaire (segment) resectie ten aanzien van bovenstaande uitkomstindicatoren is op grond van de huidige literatuur niet mogelijk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Uit de literatuur kan niet worden opgemaakt of er in het algemeen bij patiënten en familie een voorkeur bestaat voor SBRT ten opzichte van een lobectomy. Het heeft derhalve de voorkeur om beide opties aan de patiënt voor te leggen.

Kosten (middelenbeslag)

In de praktijk blijken kosten geen overweging te zijn in de keuze voor lobectomie of SBRT. Vanuit de literatuur zijn hierover geen relevante data beschikbaar.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

In de praktijk zijn er geen beperkingen om beide modaliteiten met de patiënt bespreekbaar te maken. Zowel lobectomie als SBRT zijn aanvaarde behandelmethoden.

Haalbaarheid en implementatie

In Nederland zijn zowel SBRT als lobectomie ruim beschikbaar met de nodige kwaliteit, apparatuur en personeel. In de huidige situatie spelen wachttijden voor deze indicatie geen rol van betekenis in de keuze van de behandeling.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Wegens ontbreken van literatuur, is het onzeker of SBRT leidt tot eenzelfde overleving als resectie door middel van een lobectomie.

Omdat historisch gezien een lobectomie de standaardbehandeling vormt, heeft het de voorkeur om chirurgie aan te bevelen als behandeling van keuze voor patiënten met stadium I NSCLC, mits er geen verhoogd operatierisico (zoals cardiovasculair profiel, longfunctie en kwetsbaarheid) bestaat voor operatie.

Omdat SBRT mogelijk leidt tot een lager percentage (korte termijn) behandel complicaties, kan SBRT de behandeling van keuze vormen voor kwetsbare patiënten en patiënten met belangrijke comorbiditeit.

Wegens het ontbreken van goede vergelijkende studies, kunnen (in aanvulling op bovenstaande aanbevelingen) in de keuze voor lobectomie of SBRT op patiënt basis, ook tumorkarakteristieken een rol spelen.

Bij tumoren met een scherpe begrenzing op beeldvorming kan laagdrempeliger SBRT overwogen worden, terwijl aanduiding van een lepidische groeiwijze, holtevorming dan wel necrose en een (post-obstructie) infiltraat een argument voor lobectomie vormen.

Bij heel centraal gelegen tumoren waarbij kritische organen een te hoge dosis zouden krijgen bij SBRT, heeft lobectomie de voorkeur.

Onderbouwing

Achtergrond

Vanwege gunstige resultaten van stereotactische radiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT of Stereotactic Ablative Radiotherapy, SABR, beiden kunnen in de context van deze uitgangsvraag gebruikt worden) bij patiënten met een medisch inoperabel stadium I NSCLC, wordt SBRT in toenemende mate naar voor geschoven als alternatief voor een lobectomie of voor een segmentresectie bij operabele patiënten met

een stadium I NSCLC. Het is de vraag of SBRT inderdaad als een volwaardig alternatief voor lobectomy of segmentectomie mag worden aangeboden aan operabele patiënten, dan wel of er groepen zijn bij wie een van de drie opties de voorkeur geniet. In de praktijk wordt hierover wisselend gedacht.

Conclusies

VERY LOW GRADE	<p>It is uncertain whether the overall survival was better or worse after stereotactic radiotherapy as compared to surgery in patients with stage I NSCLC.</p> <p><i>References:</i> (Chen, 2018; Chang, 2015; Stokes, 2018)</p>
VERY LOW GRADE	<p>It is uncertain whether the occurrence of severe toxicities or treatment related mortality is lower in patients with stage I NSCLC treated with stereotactic therapy as compared to surgery.</p> <p><i>References:</i> (Chang, 2015; Robinson, 2013; Crabtree, 2010; Verstegen, 2013)</p>
VERY LOW GRADE	<p>Patients' quality of life after stereotactic radiotherapy might be comparable with patients' quality of life after surgery in patients with stage I NSCLC.</p> <p><i>References:</i> (Wolff, 2018)</p>

Samenvatting literatuur

A total of four studies were included in this literature analysis. Chang (2015) reported the pooled results of two discontinued RCTs. Both studies (ROSEL trial and STARS trial) were open-label, randomised, phase 3 trials. In the ROSEL study, ten centres in the Netherlands participated. The STARS trial was performed in 28 sites in USA, China, and France. Both studies were closed early because of slow accrual. The number of included patients (n=58 patients) remained far below the anticipated enrolment (anticipated enrolment: 1030 patients in the STARS trial and 960 patients in the ROSEL trial). In these two trials, 31 patients were treated by stereotactic radiotherapy and 27 patients underwent surgery. Patients with peripherally located lesions received a total radiation dose of 54 Gy in three 18 Gy fractions. In patients with central lesions, 50 Gy in four 12.5 Gy fractions was used. Treatment delivery was recommended to be complete within 5 days of its initiation. A toxicity risk-adapted fractional scheme was used in which a total dose of 54 Gy in three 18 Gy fractions given over 5 to 6 days; alternatively, a total dose of 60 Gy at five 12 Gy fractions was given over 10 to 14 days. Surgery included anatomic lobectomy by open thoracotomy or video-assisted thoracotomy.

Chen (2018) reported the results of a systematic review and meta-analysis of observational studies comparing SABR and surgery in early-stage NSCLC patients eligible for both SABR and surgery. The databases MEDLINE and Embase were searched until December 2016. Sixteen studies using a propensity score methodology were included in the meta-analysis (8 retrospective reviews, 5 surveillance studies, 2 studies using databases, 1 single arm trial). Surgery included lobectomy (9 studies), sublobar resection (6 studies), or surgery without further details on type of surgery (4 studies). No details on the used doses in SABR treatment were reported. Fourteen studies used matching to control for confounding. In the remaining studies covariate adjustment

and inverse probability of treatment weighting were used. Fifteen studies with 19,882 patients were included in the primary meta-analysis for overall survival. Toxicity was not reported as an outcome in the systematic review by Chen (2018). After reading the original reports, we found that only four of the included studies reported toxicity in both treatment arms (Ezer, 2015; Verstegen, 2013; Crabtree, 2010; Robinson, 2013). Data on the number of patients with toxicity in each group were subtracted from the original reports.

Furthermore, two recent observational studies were included. Stokes (2018) reported the results of surgery or SBRT using data from the American National Cancer Database, a hospital-based registry that captures approximately 70% of incident cancer cases in the United States. 84,839 patients with cT1-T2a, N0, M0 NSCLC diagnosed between 2004 and 2013 undergoing either surgery or SBRT. For this analysis, data from 27,200 propensity score-matched patients were used. 6,800 patients underwent SBRT. SBRT fractionation schedules were 50 Gy in five fractions (19.3%), 60 Gy in three fractions (17.7%), 48 Gy in four fractions (17.0%), and 54 Gy in three fractions (14.0%). 20,400 patients underwent surgery (lobectomy (77.7%), sublobar resection (20.3%), or pneumonectomy (2.0%)). Outcome measures were the 30- and 90-day post-treatment mortality rates.

Wolff (2018) described the results in patients' quality of life in two prospective cohorts of patients with stage I NSCLC who were treated either with SBRT or surgery. Data were from two hospitals in the Netherlands. 261 patients were treated by stereotactic radiotherapy, of whom 41 patients were included in the propensity score matched cohort (N=18 were treated with 5x12 Gy; N=15: 3x20 Gy; N=4: 3x18 Gy; N=4: 8x7.5 Gy). 41 patients underwent lobectomy (n=32 thoracotomy – lobectomy, n=5 VATS lobectomy, N=2 Bilobectomy, N=1 Wedge, N=1 Pneumonectomy). Health utility was measured with European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30). The average health utility for the first year was calculated as the weighted average of baseline, 3, 6, and 12 months.

Study results

Overall survival

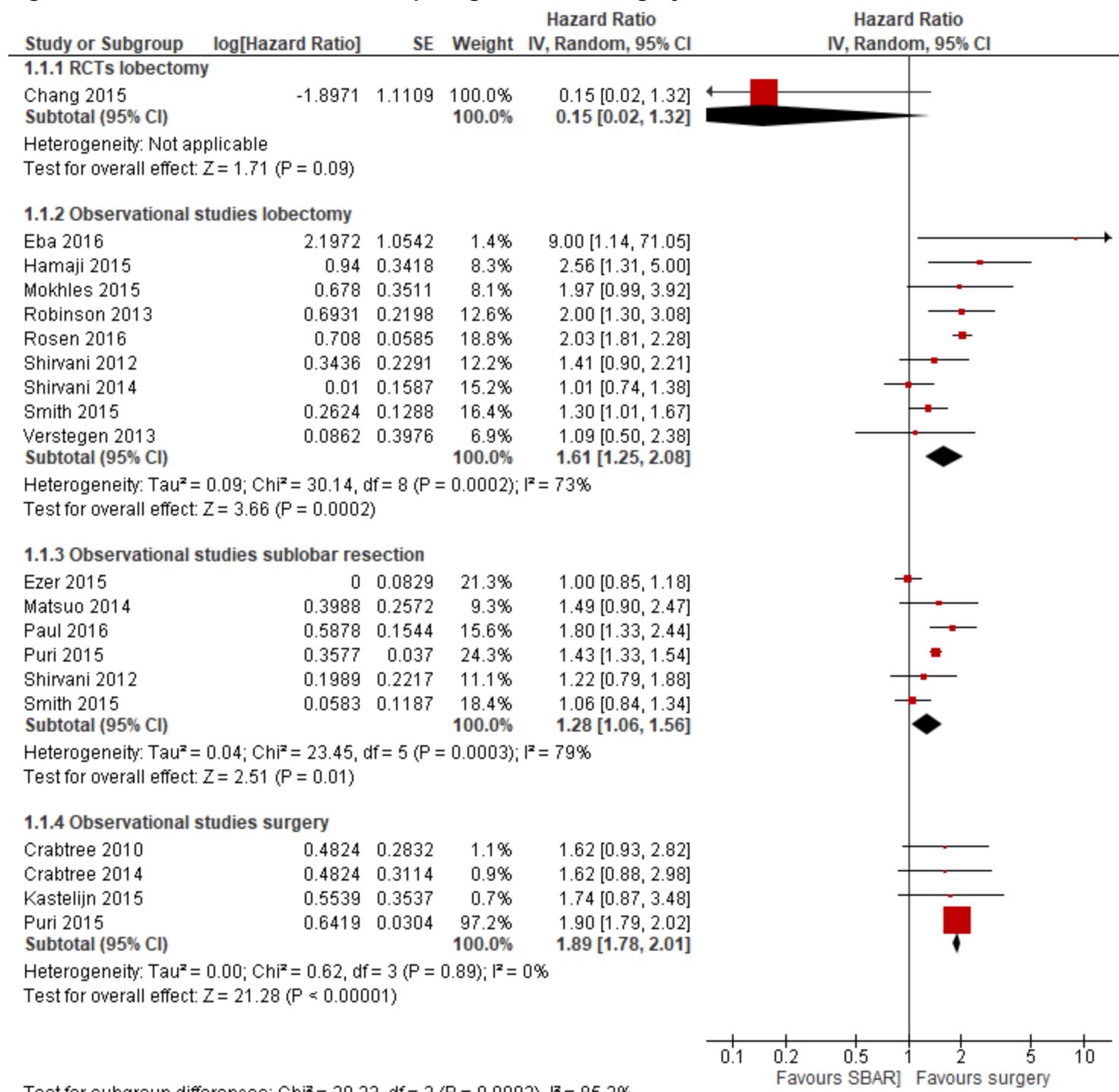
The pooled analysis of the two RCTs reported no significantly different risk of mortality after stereotactic radiotherapy as compared to surgery (HR=0.15 (0.02, 1.32), although the uncertainty is high.

Most observational studies reported either a better survival after surgery or no difference between SABR and surgery (Chen 2018). The median follow-up durations in the individual studies ranged from 16 to 80 months. The reported results included only the hazard ratios for overall survival and recurrence free survival. Pooling the results of all observational studies, irrespective of the type of surgery, showed a higher risk of mortality after stereotactic radiotherapy as compared to surgery (HR=1.49, 95%CI 1.30 to 1.72). Observational studies comparing stereotactic radiotherapy with lobectomy reported a higher mortality for stereotactic radiotherapy as compared to lobectomy (HR= 1.61, 95%CI 1.25 to 2.08). Comparing stereotactic radiotherapy with sublobar resection resulted in a small but not clinically relevant difference in mortality (HR = 1.28, 95%CI 1.06 to 1.56). The heterogeneity, however, was high (73% and 79% respectively).

Stokes (2018) reported the 30-day and 90-day mortality. Between 2004 and 2013, 8,216 patients underwent SBRT and 76,623 patients underwent surgery (sublobar resection, lobectomy, or pneumonectomy). In propensity score-matched patients (27,200 patients), the 30 day mortality rates were 0.79% in SBRT treated

patients and 2.41% in surgically treated patients (difference 1.62%; $P < .001$). The 90-day mortality rates were 2.82% in SBRT and 4.23 % in surgically treated patients (difference 1.41%; $P < .001$). The hazard ratio for 90-day mortality was 0.66 (95%CI 0.56 to 0.77), favouring SBRT.

Figure 1 RCTs and cohort studies comparing SBRT with surgery



Adverse events

Chang (2015) reported the number of patients with grade 3 or worse acute or chronic toxicity. Three patients (10%) in the SABR group and twelve patients (44%) in the surgery group, developed grade 3 or worse toxicity

(Absolute risk reduction: 35%, 95% CI: (13% to 56%); NNH: 2.9 patients. N=1 (4%) patient died of surgical complications; No patients in the SABR group experienced treatment-related grade 4 toxic effects or treatment-related death.

Four observational studies included in the systematic review by Chen (2018) reported on toxicity. The results are summarised in Table 1.

Ezer (2015) reported the number of complications without grading the severity. Respiratory complications occurred more often after surgery (28%) compared with patients treated with SBRT (14%; $p < 0.0001$). Cardiovascular events occurred in 3% of patients treated with surgery; however, this complication was rare (<1%) after SBRT.

Robinson (2013) reported the occurrence of late severe toxicities after SBRT in two patients (one patient with grade 3 pneumonitis and one patient with grade 3 soft-tissue necrosis). After lobar resection, operative mortality was 1.9% ($n=5$). Cardiovascular complications after surgery included atrial fibrillation in 28 patients (10.8%), other arrhythmia in three patients, myocardial infarction in five patients, and a stroke in one patient. Pulmonary complications included new requirements for supplemental oxygen in 18 (6.9%), pneumonia/respiratory failure in 15 (5.8%), prolonged air leak in 11, vocal cord paralysis in four, and tracheostomy placement in two patients, respectively. Bleeding requiring additional surgery occurred in seven patients.

Crabtree (2010) found no treatment-related deaths associated with SBRT. One (1.3%) patient treated with SBRT experienced grade 3 pneumonitis. Among very high-risk surgical patients, the operative mortality was 7.0% (4/57). Among the lower-risk surgical patients, the operative mortality was 2.7% (11/405).

Verstegen (2013) also reported no treatment related deaths in patients treated with SBRT. Four patients (6.3%) experienced \geq grade 3 toxicity. The 30- and 90-day mortality after VATS resection was 1.6%, with one patient dying of multi-organ failure caused by septicemia due to thoracic empyema and bronchopleural fistulae. In the VATS cohort, fifteen patients (23.4%) experienced complications with grade 3 or higher toxicity.

Table 1 Number of patients with grade 3 or more toxicity, including treatment-related deaths

	Number of patients with grade 3 or more toxicity or treatment related mortality (%)		ARR (95%CI)
reference	stereotactic radiotherapy	surgery	
Chang 2015	3 (10%)	13 (48%)	-0.38 (-0.60, -0.17)
Verstegen 2013	4 (6.3%)	16 (25%)	0.01 (-0.03, 0.05)
Crabtree 2010	1 (1.3%)	15 (3.2%)	-0.02 (-0.05, 0.01)
Robinson 2013	2 (2.6%)	5 (1.9%)*	-0.17 (-0.29, -0.05)

*) operative mortality was 1.9% ($n=5$); complications after surgery occurred in 94 patients, but severity (grade) was not reported

Quality of life

Over one year, a small and non-significant difference of 0.026 (95%: CI -0.028 to 0.080) was observed in the average utility score between the SBRT and surgery groups (Wolff 2018). This difference is smaller than the minimally important difference (MID) that the authors reported in their article (minimally important difference in health utility = 0.07).

Level of evidence

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence and observational studies start at low.

The results on the overall survival were based on data from two very small RCTs and many observational studies. Therefore, the level of evidence for overall survival started at low was downgraded with 1 level because of limitations in the study design (Risk of bias), imprecision and heterogeneity.

The level of evidence for adverse events was downgraded with 1 level because of limitations in the study design (Risk of bias) and imprecision (small numbers of patients).

The level of evidence for quality of life was downgraded with 1 level because of limitations in the study design (Risk of bias) and imprecision (small numbers of patients).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects in terms of overall survival, quality of life and adverse events of surgery (lobectomy or sublobar resection) as compared to stereotactic radiotherapy in patients with stage I operable NSCLC?

P (population) patients with non-small-cell lung cancer stage I;

I (intervention) stereotactic radiotherapy;

C (comparison) surgery (lobectomy, sublobar resection);

O (outcome) overall survival, quality of life and adverse events.

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival a critical outcome measure for the decision-making process and quality of life and adverse events as important outcome measures for decision making.

The working group defined clinically relevant differences as follows:

Overall survival: >12 weeks or hazard ratio <0.7

Progression free survival: >12 weeks or hazard ratio <0.7

Adverse events and toxicity: lethal <5%, acute or severe <25%

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched up to 6th of July 2018 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The search resulted in 226 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review, randomized trials or cohort

studies including patients with stage I NSCLC comparing stereotactic radiotherapy with surgery. 22 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text articles, 18 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Four articles were included in the literature summary. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-01-2020

Laatst geautoriseerd : 24-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015; 16(6): 630–637. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
- 2 - Chen H, Laba JM, Boldt RG et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy Versus Surgery in Early Lung Cancer: A Meta-analysis of Propensity Score Studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(1):186-194. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.064.
- 3 - Stokes WA, Bronsert MR, Meguid RA, et al. Post-Treatment Mortality After Surgery and Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(7):642-651. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6536.
- 4 - Wolff HB, Alberts L, Kastelijn EA, et al. Differences in Longitudinal Health Utility between Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018;13(5):689-698. doi: 10.1016/j.jtho.2018.01.021.

Niet kleincellig longcarcinoom - (Neo)adjuvante radiotherapie resectabel NSCLC

Uitgangsvraag

Wat is het advies met betrekking tot (neo)adjuvante radiotherapie bij patiënten met resectabel NSCLC?

Aanbeveling

Evidence based 2011 Postoperatieve radiotherapie wordt aanbevolen in geval van een pathologisch niet-vrij resectievlak. Bij een onverwachte pN2 (mogelijk ook bij pN3) wordt postoperatieve radiotherapie overwogen.

Bij pN0-1-klieren met R0-resectie bestaat geen indicatie voor postoperatieve radiotherapie.

Wat zijn indicaties voor pre- of postoperatieve radiotherapie? (consensus based 2013)

Er wordt geadviseerd de optie van postoperatieve radiotherapie met patiënten met een pN2 te bespreken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Bij patiënten met een in opzet resectabel NSCLC lijkt preoperatieve radiotherapie de overleving niet te verbeteren.

Niveau 2: B Shields 1972 (1), Warram 1975 (2).

Voor patiënten met NSCLC met pN0-1 levert postoperatieve radiotherapie geen winst op na R0-resectie. Bij stadium pN2 verbetert postoperatieve radiotherapie de lokale controle.

Niveau 3: A1 PORT 1998 (4).

Bij patiënten met gereseceerd NSCLC kan radiotherapie de lokale controle verbeteren.

Niveau 3: C Martini 1994 (5), Slater 1991 (6), Sadeghi 1988 (7).

Conclusies evidence based 2013

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie voor patiënten met NSCLC met pN2 de recidief kans vermindert en de overleving verbetert.

Billiet 2013

Samenvatting literatuur

Behandeling van het resectabel NSCLC: (neo)adjuvante radiotherapie

Pre en postoperatieve radiotherapie

Theoretische voordelen van preoperatieve radiotherapie zijn toename van de kans op resectabiliteit en afname van verspreiding van vitale tumorcellen tijdens de operatie. De nadelen zijn uitstel van een

chirurgische resectie van de ziekte en risico op een toename van perioperatieve morbiditeit en sterfte. In twee gerandomiseerde onderzoeken met 331 respectievelijk 568 patiënten, uit de jaren zeventig, bij wie voorafgaande aan de operatie al dan niet een bestralingsdosis van 40 of 50 Gy werd toegediend, was de overleving niet toegenomen in de radiotherapiearmen (1) (2). Aangetekend wordt dat er suboptimale diagnostiek was met inclusie van patiënten met een kleincellig longcarcinoom. In een recenter onderzoek met 67 patiënten met N2- en/of T4 tumoren vond randomisatie plaats naar preoperatief chemotherapie of preoperatieve radiotherapie 44 Gy in 22 fracties (3). Bij 50% was er een respons, onafhankelijk van het type voorbehandeling. De toxiciteit was aanzienlijk met acht perioperatieve doden van 34 patiënten die een chirurgische exploratie ondergingen.

Radiotherapie als postoperatieve behandeling heeft als doel de locoregionale controle te verhogen met daarnaast een verbeterde overleving. Uit een meta-analyse bleek postoperatieve radiotherapie bij de subgroep met bewezen kliermetastasen in het mediastinum (pN2) tot 35% reductie van het aantal recidieven te leiden (4). Ondanks de betere lokale controle is tot nu toe geen aantoonbare winst in overleving aangetoond. Mogelijk heeft dit te maken met de kleine patiëntenaantallen, de suboptimale patiëntselectie, de verouderde radiotherapie technieken en de afwezigheid van chemotherapie. Voor patiënten met pN0-1 leverde postoperatieve radiotherapie geen winst op na complete resectie.

Een retrospectief onderzoek maakt melding van een reductie van het aantal lokale recidieven door postoperatieve radiotherapie bij een positief mediastinaal sneevlak (5). Slater gaf 50 Gy postoperatief bij 19 patiënten met microscopische resttumor en negen met macroscopische resttumor (6). De 5-jaarsoverleving bedroeg 46%. De radiotherapie lijkt daarmee effectief, aangezien mag worden verwacht dat zonder aanvullende behandeling de recidiefkans hoger en de geneeskans lager zouden zijn geweest.

In het onderzoek van Sadeghi werd bij pN2 dan wel macroscopisch residu gerandomiseerd tussen postoperatieve radiotherapie ('split course' 2 x 20 Gy) al of niet gecombineerd met chemotherapie (CAP) (7). De recidievrij overleving in de gecombineerde behandelingsarm was significant beter. Chemotherapie lijkt te hebben bijgedragen tot een verbeterde werking van de radiotherapie met betere lokale controle.

Aanvullende literatuurbespreking consensus based (2013)

Patiënten met (bij voorkeur cytologisch/histologisch bewezen) cN2 en/of cT3 of hoger (primair niet operabel) worden preferentieel met concurrente chemo-radiotherapie behandeld met enkel in selecte gevallen chirurgie na inductie chemo-radiotherapie (zie elders in deze richtlijn, hoofdstuk 'Stadium III - NSCLC', paragrafen 'Behandeling sulcus superior-tumor' en 'Chirurgie na inductiebehandeling'). Na inductie chemotherapie zonder radiotherapie gevolgd door een R0 resectie en zonder postoperatieve bestraling recidiveren circa 30% van de cN2 NSCLC patiënten immers loco-regionaal als eerste uiting van recidief⁷⁰³ 660 en cumulatief tot 60%⁶⁶⁰.

Een meta-analyse van fase III studies met in totaal 2387 patiënten verdeelde de studies op basis van de manier waarop PORT werd toegediend: kobalt alleen, kobalt en lineaire versnellers of enkel met lineaire versnellers⁶⁶⁰.

Hoewel ook de studies die enkel met lineaire versnellers werden uitgevoerd volgens de huidige standaard

met verouderde radiotherapie technieken werkten, nam de overleving toe met PORT in die groep (relatief risico, RR, 0.76 (95 % CI 0.61-0.95), p=0.02). Ook nam de kans op een lokaal tumorrecidief af (RR 0.31 (95 % CI 0.12-0.79, p=0.01). De LUNG art fase III studie die wereldwijd patiënten includeert met een pN2 waarbij wel of geen postoperatieve radiotherapie wordt gegeven is nog lopend⁷⁰².

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2014

Laatst geautoriseerd : 01-12-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. *Cancer* 30:1388-1394, 1972.
- 2 - Waram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 36:914-925, 1975.
- 3 - Wagner J jr, Lad T, Piantadosi S, Ruckdeschel JC. Randomized phase 2 evaluation of preoperative radiation therapy and preoperative chemotherapy with mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with technically unresectable stage IIIA and IIIB non-small cell cancer of the lung LCSG 881. *Chest* 106(Suppl 6):S348-354, 1994.
- 4 - PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352:257-63, 1998.
- 5 - Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 58:1447-1451, 1994.
- 6 - Slater JD, Ellerbroek NA, Barkley HT Jr, Mountain C, Oswald MJ, Roth JA, et al. Radiation therapy following resection of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:945-951, 1991.
- 7 - Sadeghi A, Payne D, Rubinstein L, Lad T. Combined modality treatment for resected advanced non-small cell lung cancer: local control and local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:89-97, 1988.

(Neo)adjuvante behandeling bij stadium I-III NSCLC

Deze module bestaat uit de volgende submodules:

- Adjuvante chemotherapie bij stadium IA –IIIA
- (Neo)adjuvante immuuntherapie
- Doelgerichte behandeling

Niet kleincellig longcarcinoom - Adjuvante chemotherapie bij stadium IA –IIIA NSCLC

Uitgangsvraag

Welke adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen bij patiënten met stadium IA -IIIA NSCLC ?

Aanbeveling

- Patiënten met een postoperatief NSCLC stadium II-IIIA met een goede performance score (0-1) dienen adjuvante behandeling te krijgen met cisplatine bevattende combinatie chemotherapie.
- De aanbevolen dosis cisplatine is minimaal 75 mg/m² per kuur zijn en de intentie moet zijn om 4 kuren te geven.

Overwegingen

Uit de LACE meta-analyse komt dat patiënten die minimaal 75 mg/m² cisplatine per kuur hebben gehad het meeste overlevingsvoordeel hebben. Hoewel uit de meta-analyse geen voordeel is voor patiënten met een stadium Ib lijken patiënten met een tumor > 4 cm wel overlevingsvoordeel te hebben. De studies zijn echter gebaseerd op de TNM 6.0 versie, in de nieuwe 7e TNM-versie die sinds januari 2010 van kracht is vallen die tumoren onder stadium Ila. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de nieuwe 7e TNM classificatie.

Na het verrichtte literatuuronderzoek voor deze richtlijn zijn van twee van deze studies (JBR-10 en IALT) lange termijn overlevingsresultaten gepubliceerd^{680, 681}. In de JBR10 studie persisteert het significante overlevingsvoordeel ook na een mediane follow-up van 9,3 jaren (HR 0,78; 95% CI 0,61-0,99, p=0,04). In de IALT studie wordt na een mediane follow-up van 7,5 jaren geen significant voordeel gezien van adjuvante chemotherapie (HR 0,91, 95% CI 0,81-1,02; P=0,10).

Onderbouwing

Conclusies

Cisplatine bevattende chemotherapie geeft een significant overlevingsvoordeel bij patiënten met een postoperatief stadium II-IIIA NSCLC

Niveau 1: A Scagliotti 2003 (2), Waller 2004 (3), International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group 2004 (4), Winton 2005 (5), Douillard 2006 (6), Pignon 2008 (7), Arriagada 2010 (9).

Adjuvante chemotherapie geeft een overlevingsvoordeel ongeacht of alleen chirurgie of chirurgie plus radiotherapie werd gegeven.

Niveau 1: A Arriagada 2010 (9).

Samenvatting literatuur

Adjuvante chemotherapie na complete resectie van niet-kleincellig bronchuscarcinoom

Ondanks een zogenoamde R0-resectie blijken patiënten met een NSCLC stadium I en II een slechtere 5-jaarsoverleving te hebben dan gematchde controles (kankerregistratie IKNL, locatie Amsterdam, longkanker).

De 5-jaarsoverleving voor patiënten met een stadium I bedraagt in Nederland anno 2005 53-74% en voor stadium II 25-46% na chirurgische behandeling. In de meerderheid van de patiënten is er sprake van een locoregionaal of systemisch recidief welke de oorzaak is van deze slechtere overleving dan die controles. Al sedert de vroege jaren '80 van de vorige eeuw is klinisch onderzoek verricht naar de waarde van adjuvante chemotherapie voor deze patiëntencategorie. De 1995 meta-analyse vindt een overlevingsvoordeel voor patiënten die na een complete resectie cisplatine bevattende chemotherapie kregen (1). In deze meta-analyse blijkt het absolute overlevingsvoordeel 5% te bedragen. Omdat het overlevingsvoordeel niet significant is (HR 0.87, p=0.08) was dit destijds voor veel onderzoekers onvoldoende om adjuvante chemotherapie in de praktijk toe te passen.

In de afgelopen 5 jaar zijn er vijf grote phase-III-studies gepresenteerd en één meta-analyse gepubliceerd (2) (3) (4) (5) (6) (7). Omdat deze studies van voldoende omvang zijn kunnen er nu aanbevelingen gedaan worden aangaande de toepassing van adjuvante chemotherapie bij patiënten met een compleet gereserveerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

Voor patiënten met een stadium IA die een complete resectie hebben ondergaan is er geen plaats voor adjuvante chemotherapie. In de gepubliceerde fase III studies was stadium IA veelal een uitsluitcriterium. In de LACE meta-analyse was er geen overlevingsvoordeel voor de 347 gerandomiseerde patiënten met stadium IA NSCLC.

Voor patiënten met een stadium IB NSCLC die een complete resectie hebben ondergaan is er evenmin plaats voor adjuvante chemotherapie. De enige prospectieve studie die alleen patiënten met dit stadium van de ziekte includeerde vond bij voldoende follow-up geen overlevingsvoordeel voor behandeling met adjuvante chemotherapie bestaande uit de combinatie carboplatine en paclitaxel (8). In subset analyses bleek er wel een overlevingsvoordeel te zijn wanneer de tumor groter dan 4 cm (in de nieuwe IASLC classificatie tenminste T2a (3-5 cm) of T2b (5-7 cm)) doorsnede was. Ook in de LACE meta-analyse was er geen verbeterde overleving onder de 1371 patiënten met stadium IB NSCLC die behandeld werden met adjuvante cisplatine bevattende chemotherapie.

Voor patiënten met een postoperatief stadium II of IIIA compleet geresecteerd NSCLC is er een indicatie voor cisplatine bevattende chemotherapie. De LACE meta-analyse vond een reductie in het risico voor overlijden van 27% (HR 0.83, 95% CI 0.73-0.95).

Wanneer alle studies beschouwd worden dan blijkt er een statistisch significant (HR 0.89, 95% CI 0.82-0.96, p=0.005) voordeel te zijn voor behandeling met adjuvante chemotherapie met betrekking tot overleving hetgeen correspondeert met een 11% reductie in het risico op overlijden en absoluut overlevingsvoordeel van 3.9% en 5.4% na respectievelijk 3 en 5 jaar. Behalve performance status 2 waarbij adjuvante chemotherapie mogelijk een schadelijk effect had, is geen klinische kenmerk te identificeren die een negatieve interactie met adjuvante chemotherapie had in de onderzochte patiëntengroepen.

De toevoeging van adjuvante chemotherapie na chirurgie of chirurgie plus radiotherapie in patiënten met een operabel NSCLC is recent in een meta-analyse bestudeerd (9). Ongeacht of chemotherapie adjuvant is voor alleen chirurgie of chirurgie plus radiotherapie werd gegeven, in beide gevallen was er een overlevingswinst

ten gunste van chemotherapie. Deze meta-analyse vergeleek 34 studies met 8447 patiënten waarbij de toevoeging van chemotherapie aan chirurgie een overlevingsvoordeel opleverde (HR 0,86, 95% BI 0,81-0,92, p<0,0001), een absoluut voordeel van 4% (95%, BI 3-6%) na 5 jaar (van 60% to 64%). De tweede meta-analyse vergeleek in 13 studies 2660 patiënten. Het overlevingsvoordeel voor toevoeging van chemotherapie na chirurgie plus radiotherapie (HR 0,88, 95% BI 0,81-0,97, p=0,009) betekende een absolute verbetering van 4% (95% BI 1-8%) na 5 jaar (van 29% to 33%). Het soort chemotherapie en speciale subgroepen lieten geen voordeel zien.

Welke adjuvante chemotherapie en hoeveel kuren?

De meeste gerapporteerde ervaring in de adjuvant setting is opgedaan met de combinatie cisplatin en vinorelbine. In 2 van de 5 studies was dit de enig bestudeerde chemotherapie en in nog eens 2 studies was deze combinatie één van de mogelijkheden. De LACE meta-analyse kon geen significant voordeel van de combinatie cisplatin-vinorelbine aantonen wanneer deze vergeleken werd met alle andere vormen van cisplatin bevattende chemotherapie. De meeste auteurs zijn het erover eens dat adjuvante chemotherapie in ieder geval adekwaat gedoseerde cisplatin (?75 mg/m² per kuur) moet bevatten. De optimale combinatie chemotherapie is niet bekend en is onderwerp van lopend klinisch onderzoek.

De optimale duur van behandeling is niet goed onderzocht. In de gerapporteerde studies was het de intentie 4 kuren cisplatin bevattende chemotherapie toe te dienen maar het mediaan aantal toegediende kuren is drie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. No authors listed. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ ;311: 899-909, 1995.
- 2 - Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. For the Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. J Nat Cancer Inst 95, 1453-1461, 2003.
- 3 - Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, Rudd RM, Spiro SG. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothor Surg 26, 173-182, 2004.
- 4 - Arriagada JCO, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, Kozlowski M, Le Péchoux C, Pirker R, Pinel MI, Tarayre M, Le Chevalier T. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):35-42.
- 5 - Winton T, Rigas J, Cormier Y, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected Non-Small-Cell Lung Cancer. New Eng J Med 352, 2589-2597, 2005.
- 6 - Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association

[ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7,719-727, 2006.

7 - Pignon, J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26,3552-3559, 2008.

8 - Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA, Johnstone DW, et al. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 26:5043-5051, 2008.

9 - NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 375:1267-1277, 2010.

(Neo)adjuvante immuuntherapie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van immuuntherapie bij de behandeling van stadium I, II en III niet-kleincellig longcarcinoom?

Aanbeveling

Overweeg de toepassing van **neoadjuvante chemotherapie en immuuntherapie** bij patiënten zonder specifieke aberraties van het tumorgenoom (zie KNT-lijst) met een resectabel* stadium II en III ** en PD-L1 TPS-positief NSCLC.

**(omdat er geen formele definitie bestaat van wat een resectabel NSCLC is, dient de technische resectabiliteit op het longoncologisch MDO beoordeeld te worden door ervaren longchirurgen, bij twijfel dient men een centrum te raadplegen met specifieke expertise in de bij patiënt betreffende longchirurgische complexiteit)*

***(let op, de Checkmate-816 studie heeft inclusies verricht op basis van stadiëring volgens de TNM 7e editie, de richtlijnmodule gebruikt in de huidige versie de 8ste editie, dit heeft tot gevolg dat sommige tumoren met een grotere T-descriptor een hoger stadium hebben gekregen)*

Overweeg de toepassing van **neoadjuvante chemotherapie en immuuntherapie gevuld door resectie en adjuvante immuuntherapie** bij patiënten zonder specifieke aberraties van het tumorgenoom (zie KNT-lijst) met een resectabel* stadium II en III NSCLC ongeacht PD-L1 TPS expressie. **

**(omdat er geen formele definitie bestaat van wat een resectabel NSCLC is, dient de technische resectabiliteit op het longoncologisch MDO beoordeeld te worden door ervaren longchirurgen, bij twijfel dient men een centrum te raadplegen met specifieke expertise in de bij patiënt betreffende longchirurgische complexiteit)*

***(indien beschikbaar als vergoede zorg in Nederland)*

Overweeg de toepassing van **adjuvante immuuntherapie na complete resectie en na adjuvante chemotherapie** bij patiënten zonder specifieke aberraties van het tumorgenoom (zie KNT-lijst) met een stadium II en III NSCLC:

- Overweeg atezolizumab bij patiënten met een verhoogde tumor PD-L1 expressie. Let wel, in Nederland wordt dit alleen vergoed bij PD-L1 $\geq 50\%$ en stadium III zonder N2 betrokkenheid of stadium III o.b.v. unforeseen N2. Adjuvante chemotherapie voorafgaand aan adjuvante atezolizumab is voor deze indicatie verplicht.
- Overweeg pembrolizumab bij patiënten ongeacht tumor PD-L1 expressie.*

**(indien beschikbaar als vergoede zorg in Nederland)*

Overwegingen

Voor- en nadelen bekend uit de literatuur

Neoadjuvante immuuntherapie met chemotherapie

Het neoadjuvante gebruik van immuuntherapie (nivolumab) met chemotherapie resulteert mogelijk in een langere totale overleving, eventvrije overleving en respons, wanneer dit vergeleken wordt met alleen neoadjuvante chemotherapie. Er is wellicht geen (of nauwelijks merkbaar) klinisch relevant verschil in kwaliteit van leven tussen de groepen.

Neoadjuvante chemoimmuntherapie met adjuvante immuuntherapie (perioperatieve behandeling)

Neoadjuvante immuuntherapie (pembrolizumab of nivolumab) met chemotherapie in combinatie met adjuvante immuuntherapie resulteert mogelijk in een langere totale overleving, eventvrije overleving en respons, dan alleen neoadjuvante chemotherapie. En perioperatieve behandeling geeft mogelijk ook meer bijwerkingen. Het effect op kwaliteit van leven is onbekend.

Adjuvante immuuntherapie met of zonder voorafgaande chemotherapie

Adjuvante immuuntherapie (pembrolizumab of atezolizumab) met of zonder voorafgaande chemotherapie resulteert mogelijk in een betere ziektevrije overleving dan placebo/best supportive care met of zonder voorafgaande chemotherapie. Voor totale overleving is het onzeker of er een positief effect is. Adjuvante immuuntherapie geeft wellicht meer bijwerkingen. Het effect op kwaliteit van leven is onbekend.

Algemene overwegingen

De verwachte voordelen zijn het grootst voor het neoadjuvante/perioperatieve gebruik van immuuntherapie in combinatie met chemotherapie. Verder lijken de subgroepen met een hoger stadium en een positieve PD-L1 TPS meer voordeel te hebben (zie Professioneel perspectief).

De toegevoegde toxiciteit is niet verwaarloosbaar: de selectie (autoimmun voorgeschiedenis o.a.) en voorlichting van de patiënt over het risico op het optreden van specifieke bijwerkingen is essentieel in deze.

Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep concludeert dat de bewijskracht van de literatuur zeer laag tot laag is. Het werkelijke effect kan substantieel anders zijn dan het effect dat uit de studies is gebleken. Het gebrek aan mature data, imprecisie en potentiële publicatiebias liggen hieraan ten grondslag.

Professioneel perspectief

De huidige studies met neoadjuvante, perioperatieve en adjuvante immuuntherapie zijn methodologisch gezien erg divers, voornamelijk door de diversiteit in de inclusie van patiëntengroepen en behandel schema's (aantal kuren, types chemotherapie etc.). De inclusiecriteria met betrekking tot patiënten met EGFR- en ALK-mutaties waren wisselend en er werd geen éénduidige definitie gehanteerd van wat resectabel stadium III NSCLC inhoudt.

De huidige studies hanteren alle een vorm van platinum-doublet chemotherapie als controle-arm-behandeling voor NSCLC-patiënten in alle stadia, van IB tot IIIC. Dit is niet perse in lijn met de standaardpraktijk, waarbij patiënten in de vroegere stadia eerst geopereerd worden. Voor de gevorderde stadia, van IIIA tot IIIB, bestaat er geen consensus over de beste controle-arm-behandeling.

Bij neoadjuvante chemo-immuuntherapie bestaat een reëel risico dat patiënten de geplande chirurgie niet ondergaan vanwege bijwerkingen van de behandeling. Verschillende studies tonen aan dat een aanzienlijk deel van de patiënten uiteindelijk niet geopereerd wordt, vaak door progressie van de ziekte of door behandelingsgerelateerde complicaties.

Een klinisch zeer relevante vraag is de rol van adjuvante immuuntherapie na neoadjuvante chemo-immuuntherapie en chirurgie. De huidige studies geven op deze vraag geen antwoord. Er is daarom behoefte

aan gerandomiseerde studies om deze vraag te beantwoorden, mede gezien de hogere kosten van de perioperatieve aanpak t.o.v. de neoadjuvante aanpak.

Pathologische en moleculaire biomarkers zijn van groot belang voor het bepalen van de meest geschikte therapie. Het testen op EGFR- en ALK-mutaties voor de operatie wordt steeds belangrijker voor het afstemmen van neoadjuvante en adjuvante behandelingen. Bij patiënten met een oncogenic driver is de meerwaarde van immuuntherapie in de (neo)adjuvante setting niet bewezen, in tegendeel, het kan een eventuele latere behandeling met een TKI complicerend. De ADAURA en ALINA studies laten zien dat deze patiënten voordeel kunnen hebben van adjuvant een gerichte TKI. Ook is het testen op PD-L1 voor de operatie van groot belang. De huidige studies hebben in de subgroep-analyses laten zien dat de patiënten met PD-L1 negatieve tumoren heel weinig voordeel hebben van het toevoegen van immuuntherapie.

Uit subgroepanalyses blijkt ook dat patiënten met lagere stadia van NSCLC, zoals stadium I, minder voordeel halen uit de besproken behandelingsstrategieën. Tevens werd aangetoond dat zowel het OS- als EFS- voordeel voor de gehele studiepopulatie voornamelijk gedreven werd door de PD-L1 positieve subgroepen. In lijn met deze redenen heeft de EMA het gebruik van neoadjuvante chemo-nivolumab (Checkmate-816) alleen goedgekeurd voor patiënten met een PD-L1 positief NSCLC in stadium II-III.

In de context van adjuvante immuuntherapieën heeft de IMpower010-studie aangetoond dat het DFS voordeel van adjuvante atezolizumab hoger was bij patiënten in stadium II-IIIA met positieve PD-L1-expressie, vergeleken met patiënten in een lager stadium of patiënten die niet geselecteerd werden op basis van PD-L1-expressie. Dit resulteerde in een goedkeuring door de FDA voor deze specifieke patiëntengroep. Echter, de EMA heeft enkel goedkeuring verleend voor de behandeling van patiënten in stadium II-III met een PD-L1-expressie van ten minste 50%. Opmerkelijk genoeg toonde de KEYNOTE-091-studie aan dat er een voordeel was van adjuvante pembrolizumab voor de gehele studiepopulatie, onafhankelijk van het stadium en zonder specifieke selectie op basis van PD-L1-expressie. De FDA en EMA hebben voor deze indicatie een goedkeuring verleend.

Behoudens patiënten met een negatieve PD-L1-expressie, dient men terughoudend te zijn met het inzetten van neoadjuvante of adjuvante immuuntherapie bij patiënten met tumor-DNA-aberraties die geassocieerd zijn met verminderde werkzaamheid van immuuntherapie. Voorbeelden van dit soort 'ongunstige' tumormutaties zijn STK11 of KEAP1 mutaties en een lage tumor mutational burden (TMB) (van de Haar, 2024). Deze patiëntgroepen tonen over het algemeen een lagere respons en kortere progressievrije overleving op immuuntherapie. Voor deze specifieke groep patiënten dient chemotherapie te worden overwogen of dient men te verwijzen naar klinische studies die gericht zijn op gerichte nieuwe behandelmethoden. De Niet-kleincellig longcarcinoom Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT) lijst biedt een overzicht van targets met consequenties voor de behandeling.

In oktober 2023 werd op het ESMO congres de update gepresenteerd van een aantal van de bovengenoemde studies maar ook interessante nieuwe studies. Echter zijn deze gegevens niet meegenomen in de huidige richtlijnaanbevelingen, aangezien ze zijn gepubliceerd na de formulering van de zoekvraag:

- CheckMate-77T, een gerandomiseerde fase 3-studie, vergeleek de effectiviteit van neoadjuvante

nivolumab + chemotherapie, gevolgd door resectie en adjuvante nivolumab, met placebo + chemotherapie, gevolgd door chirurgie en adjuvante placebo. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar de nivolumab- of placebo-arm. Het primaire eindpunt van de studie was EFS, met secundaire eindpunten pCR en major pathological response (MPR). De interim-analyse toonde met een mediane follow-up tijd van 25,4 maanden een significant verbeterde EFS in de nivolumab-groep, met een HR van 0.58 (95% CI 0.42-0.81; P = 0.00025). Tevens werden hogere pCR- en MPR-rates waargenomen in vergelijking met de controle-groep, met OR van 6.64 (95% CI 3.40-12.97) en 4.01 (95% CI 2.48-6.49) ten faveure van de nivolumab arm, respectievelijk. De subgroepanalyse van zowel de pCR als de EFS toonde dat het voordeel voor de gehele studiepopulatie voornamelijk gezien werd in de PD-L1 positieve subgroep. Ondanks het intensievere behandelregime, bleven de chirurgische en behandeling gerelateerde bijwerkingen vergelijkbaar tussen beide groepen (Cascone, 2023).

- Van de KEYNOTE-671 studie werd een update gepresenteerd van het co-primaire eindpunt OS. Deze toonde met een mediane follow-up tijd van 36,6 maanden een significante verbetering van de OS in de pembrolizumab-arm, met een HR van 0.72 (95% CI 0.56-0.93; P = 0.00517) en een mediane OS die nog niet bereikt is, vergeleken met 52,4 maanden in de placebo-arm. De EFS was eveneens verbeterd in de pembrolizumab-arm (HR 0.59 [95% CI 0.48-0.72]; mediane [95% CI] 47,2 maanden vs 18,3 maanden). Er werd een hogere incidentie van graad ≥3 bijwerkingen in de pembrolizumab-arm (45,2% vs 37,8% in de placebo-arm) gezien (Spicer, 2023). De subgroepanalyse van zowel de OS als de EFS toonde aan dat het voordeel voor de gehele studiepopulatie voornamelijk gedreven werd door de PD-L1 positieve subgroepen.

Patiëntenperspectief

Vanuit het patiëntenperspectief zijn er geen aanvullende overwegingen bovenop de analyse van de voor- en nadelen en het professioneel perspectief van de werkgroep.

Acceptatie, haalbaarheid, implementatie

Elke patiënt met een potentieel resectabel niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) dient tijdens een multidisciplinair overleg (MDO) te worden besproken. Hierbij dient een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen van neoadjuvante chemo-immuuntherapie te worden gemaakt om de meest geschikte behandelstrategie te bepalen. Bij twijfel dient men een centrum te raadplegen met specifieke expertise in de bij de patiënt betreffende longchirurgische complexiteit.

Neoadjuvante chemo-immuuntherapie wordt vooral aanbevolen voor patiënten in stadium II en III. Specifiek kan deze behandeling sterk worden aanbevolen voor patiënten in stadium III met een positieve PD-L1 expressie (TPS >1%), die geen contra-indicaties voor immuuntherapie of targetable DNA-aberraties hebben.

Bij elke patiënt bij wie er neoadjuvante of adjuvante chemoimmuuntherapie overwogen wordt, dient een moleculaire analyse van het NSCLC te worden verricht omdat bij patiënten met specifieke aberraties immuuntherapie achterwege gelaten dient te worden.

Kosten

De kosteneffectiviteitsstudie van Das (2023) evalueerde atezolizumab versus best supportive care (volgens Amerikaans commercieel betalerperspectief). Atezolizumab zorgde voor 1,045 extra voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY) tegen een incrementale kostprijs van \$ 48.956, wat een incrementale

kosteneffectiviteitsratio opleverde van \$ 46.859/QALY. Das (2023) concludeerde dat bij een betalingsbereidheidsdrempel van \$ 150.000/QALY en een incrementele kosteneffectiviteitsratio van \$ 46.859/QALY atezolizumab kosteneffectief is ten opzichte van best supportive care. Op dit moment is er geen kosteneffectiviteitsstudie gedaan binnen het Nederlandse gezondheidszorgsysteem. De hoge kosten van de behandeling zouden moeten worden afgewogen tegen de verwachte kwaliteit van de overlevingswinst.

In 2024 is er een overzicht gepubliceerd van kosteninschattingen van nieuwe adjuvante en neoadjuvante behandelingen gebaseerd op de NSCLC incidentie in Nederland (Houda, 2024).

Onderbouwing

Achtergrond

In de huidige situatie worden patiënten met een vroeg-stadium NSCLC, te weten stadia I-IIIA, behandeld met bij voorkeur een resectie in het geval van resectabele ziekte. Na resectie wordt aanvullende adjuvante platinum-doublet chemotherapie besproken met de patiënt bij pathologisch stadium IIA-IIIA (TNM 8). Met het bekend worden van de resultaten van een aantal studies waarin neo-adjuvante, adjuvante en perioperatieve immuuntherapie wordt gebruikt, zullen er meer behandelopties binnen het vroeg-stadium NSCLC beschikbaar komen in de nabije toekomst. Dit maakt een richtlijnmodule over dit onderwerp voor de Nederlandse situatie wenselijk.

Conclusies

Neoadjuvant chemoimmunotherapy

Low GRADE	The evidence is uncertain about the effect of neoadjuvant immunotherapy in addition to neoadjuvant chemotherapy on overall survival when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Forde 2022, Felip 2022 [CheckMate 816]</i>
----------------------	--

Low GRADE	Neoadjuvant immunotherapy in addition to neoadjuvant chemotherapy may increase event-free survival when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Forde 2022, Felip 2022 [CheckMate 816]</i>
----------------------	---

Low GRADE	Neoadjuvant immunotherapy in addition to neoadjuvant chemotherapy may increase response rate when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Forde 2022, Felip 2022 [CheckMate 816]</i>
----------------------	---

Low GRADE	Neoadjuvant immunotherapy in addition to neoadjuvant chemotherapy may have little to no effect on grade 3 or 4 adverse events when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Forde 2022, Felip 2022 [CheckMate 816]</i>
----------------------	--

Very low GRADE	Neoadjuvant immunotherapy in addition to neoadjuvant chemotherapy may have little to no effect on health-related quality of life when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Forde 2022, Felip 2022 [CheckMate 816]</i>
---------------------------	---

Neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy (perioperative treatment)

Low GRADE	Neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy may increase overall survival* when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Wakelee 2023 [KEYNOTE-671], Provencio 2023 [NADIM-II]*</i>
----------------------	--

Low GRADE	Neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy may increase event-free survival when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Wakelee 2023 [KEYNOTE-671], Provencio 2023 [NADIM-II]</i>
----------------------	---

Low GRADE	Neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy may increase response rate when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Wakelee 2023 [KEYNOTE-671], Provencio 2023 [NADIM-II]</i>
----------------------	---

Low GRADE	Neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy may increase grade 3 or 4 adverse events when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source: Wakelee 2023 [KEYNOTE-671], Provencio 2023 [NADIM-II]</i>
----------------------	---

GRADE - GRADE	No evidence was found regarding the effect of neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy on health-related quality of life when compared to neoadjuvant chemotherapy alone. <i>Source:</i> -
-----------------------------------	--

Adjvant immunotherapy with or without preceding chemotherapy

Very low GRADE	Adjvant immunotherapy, with or without preceding chemotherapy, may have little to no effect on overall survival when compared to placebo or best supportive care. However, mature OS data are awaited. <i>Source:</i> O'Brien 2022 [PEARLS / KEYNOTE-091], Felip 2021, Felip 2023 [IMpower010]
---------------------------	--

Low GRADE	Adjvant immunotherapy, with or without preceding chemotherapy, may increase disease-free survival when compared to placebo or best supportive care. <i>Source:</i> O'Brien 2022 [PEARLS / KEYNOTE-091], Felip 2021, Felip 2023 [IMpower010]
----------------------	---

Low GRADE	Adjvant immunotherapy, with or without preceding chemotherapy, may increase grade 3 or 4 adverse events when compared to placebo or best supportive care. <i>Source:</i> O'Brien 2022 [PEARLS / KEYNOTE-091], Felip 2021, Felip 2023 [IMpower010]
----------------------	---

GRADE	No evidence was found regarding the effect of adjvant immunotherapy, with or without preceding chemotherapy, on health-related quality of life when compared to placebo or best supportive care. <i>Source:</i> -
--------------	---

Samenvatting literatuur

Neoadjuvant chemoimmunotherapy

Description of studies

The **CheckMate 816** trial (Forde 2022) included patients with early-stage NSCLC (IB (≥ 4 cm) to IIIA NSCLC) (7th TNM classification) and no known EGFR/ALK alterations. This trial compared nivolumab (360 mg) plus platinum-doublet chemotherapy (three cycles) to chemotherapy alone (Table 4). The neoadjuvant treatment was followed by surgery and adjvant chemotherapy, radiotherapy or both.

A total of 358 patients was randomized (179 patients in each study arm) and efficacy was analyzed for all patients. The minimum follow-up was 21 months (median follow-up 29.5 months). In this multicenter RCT several, geographically widespread, centers participated (located in South America, Canada, China, Europe, Japan, Korea, Taiwan, Turkey, and the United States).

The study was an open-label trial and both patients and healthcare providers were not blinded. Outcome assessors, however, were blinded. Bristol Myers Squibb was involved in designing the trial and analyzing the data. It was noticed that protocol changes were not plainly justified, questioning the analytic plan of the trial (Olivier 2022).

The primary endpoints were event-free survival and pathological complete response.

Table 4. Study characteristics of the RCT on neoadjuvant chemoimmunotherapy

Trial (author year)	Study design	Intervention	Control	Outcomes
CheckMate 816 (Forde 2022, Felip 2022)	RCT	Neoadjuvant nivolumab (360 mg) plus platinum-doublet chemotherapy (three cycles)	Neoadjuvant platinum-doublet chemotherapy (three cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Event-free survival* • pCR*, MPR • Grade 3 or 4 adverse events • QoL

(pCR = pathological complete response; MPR = major pathological response; QoL = Quality of Life)

* primary endpoint

Results

Overall survival

Median overall survival was not reached in either the nivolumab-plus-chemotherapy group or the chemotherapy-alone group. At 24 months, 82.7% of the patients was alive in the nivolumab-plus-chemotherapy group, versus 70.6% in the chemotherapy-alone group (HR: 0.57) (Forde 2022).

Event-free survival

Event-free survival was longer in the group of patients receiving nivolumab plus chemotherapy (31.6 months; 95% CI 30.2 to not reached) compared to the group of patients that received chemotherapy (20.8 months; 95% CI 14.0 to 26.7) (HR: 0.63) (Forde 2022).

Response rate

The proportion of patients with a pCR was higher in the group that received nivolumab plus chemotherapy (24.0%; 95% CI: 18.0 to 31.0) compared to the group that received chemotherapy (2.2%; 95% CI: 0.6 to 5.6) (RR: 10.8) (Forde 2022). A benefit with nivolumab plus chemotherapy with respect to pCR was observed across all key subgroups, including those based on disease stage, tumor PD-L1 expression level, and histologic type.

Grade 3 or 4 adverse events

Occurrence of grade 3 or 4 adverse events was 41% (72/179) in the nivolumab plus chemotherapy group versus 44% (77/179) in the chemotherapy group (Forde 2022).

Quality of life

HRQoL was evaluated using the 3-level version of the EQ-5D (EQ-5D-3L) during the neoadjuvant period (week 4, week 7, and post-neoadjuvant visit 1) (Felip 2022). Scores during the neoadjuvant period were similar to baseline for both treatment arms. No clinically meaningful differences between the groups were found. In both treatment arms, most patients reported “no problems” for individual EQ-5D-3L dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression) at baseline and during treatment.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes started at ‘high’, as the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome **overall survival** was downgraded by two levels because of limitations in study design and execution (risk of bias, one level) and very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level). No further downgrading was applied for potential publication bias (selective reporting included in RoB).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **event-free survival** was downgraded by two levels because of limitations in study design and execution (risk of bias, one level) and very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level). No further downgrading was applied for potential publication bias (selective reporting included in RoB).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **response rate** was downgraded by two levels because of limitations in study design and execution (risk of bias, one level) and very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level). No further downgrading was applied for potential publication bias (selective reporting included in RoB).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **adverse events** was downgraded by two levels because of limitations in study design and execution (risk of bias, one level) and very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level). No further downgrading was applied for potential publication bias (selective reporting included in RoB).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **quality of life** was downgraded by three levels because of limitations in study design and execution (absence of blinding of patients) (serious risk of bias, two levels) and very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level). No further downgrading was applied for potential publication bias (selective reporting included in RoB).

Therefore, the level of evidence was graded as very low.

Neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy (perioperative treatment)**Description of studies**

The double-blind **KEYNOTE-671** trial (Wakelee 2023) included patients with resectable stage II, IIIA or IIIB (N2 stage) NSCLC (8th TNM classification). A total of 797 patients were randomized to receive pembrolizumab (200 mg) (4 cycles) (n=397) with cisplatin-based chemotherapy or placebo with cisplatin-based chemotherapy (n=400), followed by surgical resection and adjuvant pembrolizumab therapy (200 mg) (up to 13 cycles)(Table 5). The median follow-up was 25.2 months. Few patients with EGFR mutations or ALK translocations were identified. Multiple centers participated in this global trial, located in North America, South America, Australia, Europe, Asia and Africa. Employees of the funder, Merck Sharp and Dohme, were involved with the trial design and oversight.

The primary endpoints were event-free survival and overall survival.

The **NADIM-II** trial (Provencio 2023) is an open-label RCT conducted at 21 hospitals in Spain. Patients with previously untreated resectable stage IIIA or IIIB NSCLC (8th TNM classification) and no known EGFR/ALK alterations were considered eligible. A total of 86 patients were randomized to receive nivolumab (360 mg) plus platinum-based chemotherapy (3 cycles) (n=57) or chemotherapy alone (n=29), followed by surgery. Patients with an R0 resection in the nivolumab group also received adjuvant nivolumab (480 mg) for 6 months. The median follow-up was 26.1 months (IQR 17.4-30.9). The trial funders (Bristol Myers Squibb and others) had no role in designing the trial and analyzing the data.

The primary endpoint was a pathological complete response.

Table 5. Study characteristics of the RCT on neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy (perioperative treatment)

Trial (author year)	Study design	Intervention	Control	Outcomes
KEYNOTE-671 (Wakelee 2023)	RCT	Neoadjuvant pembrolizumab (200 mg) (4 cycles) + cisplatin-based chemotherapy + adjuvant pembrolizumab (200 mg) (up to 13 cycles)	Neoadjuvant placebo (4 cycles) + cisplatin-based chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival* • Event-free survival* • pCR, MPR • Grade 3 or 4 adverse events
NADIM-II (Provencio 2023)	RCT	Neoadjuvant nivolumab (360 mg) + paclitaxel + carboplatin (3 cycles) + adjuvant nivolumab (480 mg) (every 4 weeks for 6 months) (<i>optional</i>)	Neoadjuvant paclitaxel + carboplatin	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Progression-free survival • pCR*, MPR, OR • Grade 3 or 4 adverse events

(pCR = pathological complete response; MPR = major pathological response; OR = Overall response; QoL = Quality of Life)

* primary endpoint

Results

Overall survival

In the KEYNOTE-671 trial, median overall survival was not reached in the pembrolizumab-plus-chemotherapy group. The median overall survival was 45.5 months (95% CI: 42.0 to not reached) in the placebo group (Wakelee 2023).

At 24 months, 80.9% (95% CI: 76.2-84.7) of the patients was alive in the pembrolizumab plus chemotherapy group, versus 77.6% (95% CI: 72.5-81.9) in the placebo group.

In the NADIM-II trial, overall survival at 24 months was 85.0% (95% CI: 75.9-95.2) in the nivolumab plus chemotherapy group versus 63.3% (95% CI: 47.8-84.6) in the chemotherapy alone group (HR: 0.43; 95% CI: 0.19-0.98) (Provencio 2023).

Event-free survival

In the KEYNOTE-671 trial, median event-free survival was not reached in the pembrolizumab-plus-chemotherapy group. The median overall survival was 17.0 months (95% CI: 14.3-22.0) in the placebo group. (HR: 0.58; 95% CI: 0.46-0.72; p<0.001, in favor of pembrolizumab plus chemotherapy) (Wakelee 2023). At 24 months, 62.4% (95% CI: 56.8-67.5) of the patients was alive without an event in the pembrolizumab plus chemotherapy group, versus 40.6% (95% CI: 34.8-46.3) in the placebo group.

The NADIM-II trial reported progression-free survival at 24 months. Progression-free survival was 67.2% (95% CI: 55.8-81.0) in the nivolumab plus chemotherapy group versus 40.9% (95% CI: 26.2-63.6) in the chemotherapy alone group (HR: 0.47; 95% CI: 0.25-0.88) (Provencio 2023).

Response rate

In the KEYNOTE-671 trial, the proportion of patients with a pCR was higher in the group that received pembrolizumab plus chemotherapy (18.1%; 95% CI: 14.5-22.3) compared to the placebo group (4%; 95% CI: 2.3-6.4). The proportion of patients with a MPR was also higher in the pembrolizumab plus chemotherapy group (30.2%; 95% CI: 25.7-35.0) than in the placebo group (11.0%; 95% CI: 8.1-14.5) (Wakelee 2023).

In the NADIM-II trial, the proportion of patients with a pCR was higher in the group that received nivolumab plus chemotherapy (37%; 95% CI: 24-51) than in the chemotherapy alone group (7%; 95% CI: 1-23) (RR: 5.34; 95% CI: 1.34-21.23).

The proportion of patients with a MPR was also higher in the nivolumab plus chemotherapy group (53%; 95% CI: 39-66) than in the chemotherapy alone group (14%; 95% CI: 4-32) (RR: 3.82; 95% CI: 1.04-2.34) (Provencio 2023).

Grade 3 or 4 adverse events

In the KEYNOTE-671 trial, grade 3 or 4 adverse events were numerically higher in the pembrolizumab plus chemotherapy group (178/396, 44.9%) than in the placebo group (149/399, 37.3%) (p=0.03) (Wakelee 2023).

In the NADIM-II trial, grade 3 or 4 adverse events occurred in 19% of the patients in the nivolumab plus chemotherapy group and in 10% of the patients of the chemotherapy alone group (Provencio 2023).

Quality of life

No data on quality of life were reported in either of the studies.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes started at 'high', as the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome **overall survival** was downgraded by two levels because of very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level) and potential publication bias (one level).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **event-free survival** was downgraded by two levels because of very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level) and potential publication bias (one level).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **response rate** was downgraded by two levels because of very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level) and potential publication bias (one level).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **adverse events** was downgraded by two levels because of very wide confidence intervals that include the boundaries for clinical decision making (imprecision, one level) and potential publication bias (one level).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence could not be graded for the outcome **quality of life**, as it was not reported in the included studies.

Adjuvant immunotherapy with or without preceding chemotherapy

Description of studies

The **IMpower010** trial (Felip, 2021; Felip, 2023) was an open-label, global trial conducted in Australia, Europe, Canada, Asia, Russian Federation, and the United States. A total of 1005 patients with resected stage IB-IIIA NSCLC (7th TNM classification) was randomized to receive adjuvant atezolizumab (16 cycles or 1 year) (n=507) or best supportive care (n=498). Both groups received up to four 21-day cycles of cisplatin-based adjuvant chemotherapy in the enrollment phase. The mean follow-up of the DFS interim analysis (Felip, 2021) was 32.2 (27.5-38.4) months. The mean follow-up of the OS interim analysis (Felip, 2023) was 45.3 months (IQR 35.5-52.3).

F Hoffmann-La Roche and Genentech were involved in designing the trial and analyzing and interpreting the data. It was noticed that three secondary outcome measures in the trial registry were not reported (details in RoB table).

The primary endpoint was disease-free survival.

The IMpower010 results presented at the ASCO 2023 were not systematically worked out, as the peer-reviewed article was not published yet at the moment of writing this module (October 2023).

The **PEARLS / KEYNOTE-091** trial (O'Brien 2022) was a triple-blinded (patients, healthcare professionals, outcome assessors) RCT and conducted among centers in Australia, Europe, Canada, Asia, Russian Federation, and the United States. A total of 1177 patients with completely resected stage IB-IIIA NSCLC (7th TNM classification) was randomized to receive adjuvant pembrolizumab (up to 18 cycles) (n=590) or placebo (n=587). Adjuvant chemotherapy was recommended but not mandatory. The median follow-up was 35.6 months (IQR 27.1-45.5).

Merck Sharp & Dohme (MSD) participated in study design, data analysis, data interpretation, and writing the report. They had no role in data collection. No other plausible sources of a risk of bias were encountered.

The primary endpoint was disease-free survival.

Both trials reported on overall survival, disease-free survival and adverse events, but not on quality of life (Table 6).

Table 6. Study characteristics of RCTs on adjuvant immunotherapy

Trial; author, year	Study design	Intervention	Control	Outcomes
PEARLS / KEYNOTE-091 (O'Brien 2022)	RCT	Adjuvant pembrolizumab (up to 18 cycles) preceded by adjuvant chemotherapy (<i>optional</i>)	Placebo (up to 18 cycles) + adjuvant chemotherapy (<i>optional</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Disease-free survival* • ≥ Grade 3 adverse events
IMpower010 (Felip 2021, Felip 2023)	RCT	Adjuvant atezolizumab (16 cycles or 1 year) preceded by adjuvant platinum-based chemotherapy	Best supportive care preceded by adjuvant platinum-based chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Disease-free survival* • ≥ Grade 3 adverse events

* primary endpoint

Results

Overall survival

At the moment of developing this guideline module (May 2023) the overall survival data of the IMpower010 trial was immature. The interim analysis of Felip (2021) showed that overall survival between groups was similar with 97/507 (19%) deaths in the adjuvant atezolizumab group and 90/498 (18%) deaths in the best supportive care group (HR: 1.07, 95% CI 0.80 to 1.42) (Felip 2021). The interim analysis of Felip (2023) also showed a similar overall survival between groups with 127/507 (25%) deaths in the adjuvant atezolizumab group and 124/498 (24.9%) deaths in the best supportive care group (HR: 0.995, 95% CI: 0.78 to 1.28) (Felip 2023).

Also in the PEARLS / KEYNOTE-091 trial median overall survival (and 95% CI) was not reached in either group and an HR 0.87 (95% CI 0.67 to 1.15) was reported (O'Brien 2022).

Disease-free survival

Both trials showed a better disease-free survival in the adjuvant immunotherapy group compared to control, although this difference might not be clinically relevant (HR>0.6).

The IMpower010 trial showed less disease recurrence in the adjuvant atezolizumab group (187/507, 37%) compared to the best supportive care group (212/498, 43%) (HR: 0.81, 95% CI: 0.67 to 0.99) (Felip 2021). The PEARLS / KEYNOTE-091 trial found a median disease-free survival of 53.6 months (95% CI 39.2 to not reached) in the adjuvant pembrolizumab group compared to 42.0 months (95% CI 31.3 to not reached) (HR: 0.76, 95% CI 0.63 to 0.91) (O'Brien 2022).

Grade 3 or 4 adverse events

Among patients treated with adjuvant atezolizumab, 22% (108/495) experienced grade 3 or 4 adverse events compared to 12% (57/495) in the best supportive care group (Felip 2021). The atezolizumab-related adverse event incidences remained unchanged in the analysis by Felip 2023. The median follow-up duration of ~32 months was insufficient to report the incidence of chronic immune-related adverse events (see also the comment by Remon 2022).

With pembrolizumab, grade 3 or worse (including grade 5) treatment-related adverse events occurred in 198/590 (34%) of the participants compared to 150/587 (26%) in the placebo group (O'Brien 2022). Adverse events led to treatment discontinuation in 115 (20%) patients in the immunotherapy group. Immune-mediated adverse events and infusion reactions occurred in 226 (39%) of 580 patients in the pembrolizumab group, with 84 (37%) of them requiring steroids (see also the comment by Gangulu 2022).

Quality of life

No data on quality of life was reported in either of the studies.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes started at 'high', as the included studies were RCTs.

The level of evidence regarding the outcome **overall survival** was downgraded by three levels because of immature data, wide confidence intervals that include both a clinically relevant difference and no clinically relevant difference (very serious imprecision, two levels) and potential publication bias as in both trials the funders were involved in designing the study, data analysis and data interpretation (one level). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome **disease-free survival** was downgraded by two levels because of wide confidence intervals that include both a clinically relevant difference and no clinically relevant difference (serious imprecision, one level) and potential publication bias (one level).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome **adverse events** was downgraded by two levels because of the absence of blinding in one trial and immature data for long-term adverse events (risk of bias, one level), and potential publication bias (one level).

Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence could not be graded for the outcome **quality of life**, as it was not reported in the included studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of neoadjuvant or adjuvant immunotherapy in patients with early-stage (I to IIIA) pathologically confirmed non-small cell lung cancer (NSCLC)?

- P:** patients with early-stage (stage I to IIIA) pathologically confirmed NSCLC;
- I:** neoadjuvant or adjuvant (or both) immunotherapy with or without other treatment;
- C:** neoadjuvant or adjuvant treatment other than immunotherapy or another immunotherapy regime ;
- O:** overall survival, disease-free survival, event-free survival, response rate (MPR/pCR), adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making, whereas disease/event-free survival, response rate, adverse events and quality of life were considered as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group defined the following minimal clinically (patient) important differences. For these definitions, the PASKWIL criteria for adjuvant treatment <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/> were used where possible, since there are no specific criteria for neoadjuvant therapy):

- Overall survival: >5% difference between the groups or >3% difference and HR <0.7, at least three years of median follow-up time
- Disease-free survival: HR <0.6
- Event-free survival: not described (not defined by PASKWIL)
- Response rate (for neoadjuvant treatment): major pathological response (MPR), pathological complete response (pCR)
- Adverse events: absolute difference <5% for lethal complications, or <25% for serious complications
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 10 points on the quality-of-life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on similar, validated quality of life instruments

Search and select (Methods)

The systematic review published by Wang (2022) was used to retrieve relevant RCTs. Wang searched PubMed, Cochrane Library and Embase with relevant search terms until November 2021. The detailed search strategy is depicted in the supplemental methods (Wang, 2022). Four of the 52 included studies were considered eligible (NEOSTAR, CheckMate 816, IMpower010, PEARLS/KEYNOTE-091).

On the 24th of February 2023, we performed a systematic search for systematic reviews and RCTs about early non-small cell lung cancer and immunotherapy in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 223 unique hits and we screened publications published after the search date of Wang (2022). This search yielded one additional RCT (NCT02904954).

On the 3rd of October 2023, the systematic search was updated with systematic reviews and RCTs published from the 24th of February 2023. The search resulted in 104 unique extra hits. This search yielded five additional RCTs (KEYNOTE-671, NADIM-II, TD-FOREKNOW, NeoCOAST, NCT03110978).

An overview of all excluded and ongoing trials was added as a supplement. Results published in abstracts are described in the considerations, awaiting peer-reviewed publication.

One publication was added to the body of evidence (Felip 2022), because it was considered to be a unique contribution for assessing the effect of neoadjuvant immunotherapy. This conference abstract described

quality of life data of the CheckMate 816 trial not mentioned elsewhere.

Results

A total of ten studies was included in the analysis of the literature: six for neoadjuvant chemoimmunotherapy (Table 1), two for neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy (Table 2) and two for adjuvant immunotherapy (Table 3). Important study characteristics and results of all studies are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Not all described treatments were available in the Netherlands for patients with early-stage (stage I to III) NSCLC at the time of developing this guideline module (October 2023). The analysis of outcomes below is restricted to the studies with relevant available treatments (CHECKMATE-816, KEYNOTE-671, NADIM-II, PEARLS / KEYNOTE-091 and IMpower010). The results of these studies are represented in the conclusions.

Table 1 Study characteristics of RCTs on neoadjuvant chemoimmunotherapy

Trial (author year)	Study design	Intervention	Control	Stage (N)	TNM
CheckMate 816 (Forde 2022, Felip 2022)	RCT (phase III)	Neoadjuvant nivolumab (360 mg) plus platinum-doublet chemotherapy (three cycles)	Neoadjuvant platinum-doublet chemotherapy (three cycles)	IB or II: 127 IIIA: 228	7
TD-FOREKNOW* (Lei 2023)	RCT (phase II)	Neoadjuvant camrelizumab (200 mg) + nab-paclitaxel + platinum	Neoadjuvant nab-paclitaxel + platinum	IIIA: 66 IIIB: 22	8
NeoCOAST* (Cascone 2023)	RCT (platform trial) (phase II)	- Neoadj. durvalumab (1500 mg Q4W) + oleclumab (3000 mg Q2W) - Neoadj. durvalumab (1500 mg Q4W) + monalizumab (750 mg Q2W) - Neoadj. durvalumab (1500 mg Q4W) + danvatirsen (200 mg every week)	Neoadjuvant durvalumab (1500 mg Q4W)	IA3: 12 IB: 14 IIA: 10 IIB: 33 IIIA: 15	7
NEOSTAR* (Cascone 2021, Cascone 2023, Sepesi 2023)	RCT (platform trial) (phase II)	Neoadjuvant nivolumab + ipilimumab	Neoadjuvant nivolumab	IB or II: 20 IIIA: 24	7
NCT03110978* (Chang 2023)	RCT (phase II)	Neoadjuvant nivolumab (480 mg, Q4W) + stereotactic ablative radiotherapy	Stereotactic ablative radiotherapy	Not reported (IA/IB/ IIA/IIB)	8
NCT02904954* (Altorki 2021)	RCT (phase II)	Neoadjuvant durvalumab with stereotactic body radiotherapy	Neoadjuvant durvalumab	IA: 4 IB: 15 IIA: 7 IIB: 8 IIIA: 26	7

*Not available as standard care in the Netherlands (October 2023)

Table 2. Study characteristics of RCTs on neoadjuvant chemoimmunotherapy plus adjuvant immunotherapy (perioperative treatment)

Trial (author year)	Study design	Intervention	Control	Stage (N)	TNM
KEYNOTE-671 (Wakelee 2023)	RCT (phase III)	Neoadjuvant pembrolizumab (200 mg) (4 cycles) + cisplatin-based chemotherapy + adjuvant pembrolizumab (200 mg) (up to 13 cycles)	Neoadjuvant placebo (4 cycles) + cisplatin-based chemotherapy	II: 239 IIIA: 442 IIIB: 116	8
NADIM-II (Provencio 2023)	RCT (phase II)	Neoadjuvant nivolumab (360 mg) + paclitaxel + carboplatin (3 cycles) + adjuvant nivolumab (480 mg) (every 4 weeks for 6 months) (<i>optional</i>)	Neoadjuvant paclitaxel + carboplatin	T1N2M0: 16 T2N2M0: 23 T3N1M0: 3 T3N2M0: 18 T4N0M0: 15 T4N1M0: 11	8

Table 3. Study characteristics of RCTs on adjuvant immunotherapy with or without preceding chemotherapy

Trial; author, year	Study design	Intervention	Control	Stage (N)	TNM
PEARLS / KEYNOTE-091 (O'Brien 2022)	RCT (phase III)	Adjuvant pembrolizumab (up to 18 cycles) + adjuvant chemotherapy (<i>optional</i>)	Placebo (up to 18 cycles) + adjuvant chemotherapy (<i>optional</i>)	IB: 169 II: 667 IIIA: 339 IV: 2	7
IMpower010 (Felip 2021, Felip 2023)	RCT (phase III)	Adjuvant atezolizumab (16 cycles or 1 year) preceded by adjuvant platinum-based chemotherapy	Best supportive care preceded by adjuvant platinum-based chemotherapy	IB: 123 IIA: 295 IIB: 174 IIIA: 413	7

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Altorki NK, McGraw TE, Borczuk AC, Saxena A, Port JL, Stiles BM, Lee BE, Sanfilippo NJ, Scheff RJ, Pua BB, Gruden JF, Christos PJ, Spinelli C, Gakuria J, Uppal M, Binder B, Elemento O, Ballman KV, Formenti SC. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):824-835. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00149-2. Epub 2021 May 18. PMID: 34015311.
- 2 - Awad, M. M., Forde, P. M., Girard, N., Spicer, J. D., Wang, C., Lu, S., ... & Pulla, M. P. (2023). 1261O Neoadjuvant nivolumab (N)+ ipilimumab (I) vs chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 trial. Annals of Oncology, 34, S731.
- 3 - Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer A, Godoy MCB, Carter BW, Federico L, Reuben A, Khan MAW, Dejima H, Francisco-Cruz A, Parra ER, Solis LM, Fujimoto J, Tran HT, Kalhor N, Fossella FV, Mott FE, Tsao AS, Blumenschein G Jr, Le X, Zhang J, Skoulidis F, Kurie JM, Altan M, Lu C, Glisson BS, Byers LA, Elamin YY, Mehran RJ, Rice DC, Walsh GL, Hofstetter WL, Roth JA, Antonoff MB, Kadara H, Haymaker C, Bernatchez C, Ajami NJ, Jenq RR, Sharma P, Allison JP, Futreal A, Wargo JA, Wistuba II, Swisher SG, Lee JJ, Gibbons DL, Vaporciyan AA, Heymach JV, Sepesi B. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. Nat Med. 2021 Mar;27(3):504-514. doi: 10.1038/s41591-020-01224-2. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33603241; PMCID: PMC8818318.
- 4 - Cascone T, Kar G, Spicer JD, Garcia-Campelo R, Weder W, Daniel DB, Spigel DR, Hussein M, Mazieres J, Oliveira J, Yau EH, Spira AI, Anagnostou V, Mager R, Hamid O, Cheng LY, Zheng Y, Blando J, Tan TH, Surace M, Rodriguez-Canales J, Gopalakrishnan V, Sellman BR, Grenga I, Soo-Hoo Y, Kumar R, McGrath L, Forde PM. Neoadjuvant Durvalumab Alone or Combined with Novel Immuno-Oncology Agents in Resectable Lung Cancer: The Phase 2 NeoCOAST Platform Trial. Cancer Discov. 2023 Sep 14. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0436. Epub ahead of print. PMID: 37707791.
- 5 - Cascone, T., Awad, M. M., Spicer, J. D., He, J., Lu, S., Sepesi, B., ... & Pulla, M. P. (2023). LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II-IIIB NSCLC. Annals of Oncology, 34, S1295.
- 6 - Chang JY, Lin SH, Dong W, Liao Z, Gandhi SJ, Gay CM, Zhang J, Chun SG, Elamin YY, Fossella FV, Blumenschein G, Cascone T, Le X, Pozadzides JV, Tsao A, Verma V, Welsh JW, Chen AB, Altan M, Mehran RJ, Vaporciyan AA, Swisher SG, Balter PA, Fujimoto J, Wistuba II, Feng L, Lee JJ, Heymach JV. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2023 Sep 9;402(10405):871-881. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01384-3. Epub 2023 Jul 18. Erratum in: Lancet. 2023 Sep 9;402(10405):850. PMID: 37478883; PMCID: PMC10529504.
- 7 - Das M, Ogale S, Jovanoski N, Johnson A, Nguyen C, Bhagwakar J, Lee JS. Cost-effectiveness of adjuvant atezolizumab for patients with stage II-IIIA PD-L1+ non-small-cell lung cancer. Immunotherapy. 2023 Jun;15(8):573-581. doi: 10.2217/imt-2022-0311. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37021770; PMCID: PMC10334222.
- 8 - Felip E, Wang C, Ciuleanu, Sailors G, Tanaka F, Chen K-N, et al. 32MO Nivolumab (NIVO) plus platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo as neoadjuvant treatment for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from CheckMate 816. Annals of Oncol. 2022 Sept;33, Supp 7, S973-S974. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1058>.
- 9 - Felip, E., Wang, C., Ciuleanu, T. E., Sailors, G., Tanaka, F., Chen, K. N., ... & Spicer, J. (2022). 932MO Nivolumab (NIVO) plus platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo as neoadjuvant treatment for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from CheckMate 816. Annals of Oncology, 33, S973-S974.
- 10 - Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Goloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase

- III trial. Ann Oncol. 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37467930.
- 11 - Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
- 12 - Ganguly S, Gogia A. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2022 Dec;23(12):e528. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00652-0. PMID: 36455577.
- 13 - van de Haar J, Mankor JM, Hummelink K, Monkhorst K, Smit EF, Wessels LFA, Cuppen E, Aerts JGJV, Voest EE. Combining Genomic Biomarkers to Guide Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2024 Apr 1;30(7):1307-1318. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4027. PMID: 38300729; PMCID: PMC10982639.
- 14 - Houda I, Dickhoff C, Uyl-de Groot CA, Reguart N, Provencio M, Levy A, Dziadziszko R, Pompili C, Di Maio M, Thomas M, Brunelli A, Popat S, Senan S, Bahce I. New systemic treatment paradigms in resectable non-small cell lung cancer and variations in patient access across Europe. Lancet Reg Health Eur. 2024 Mar 4;38:100840. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100840. PMID: 38476748; PMCID: PMC10928304.
- 15 - Lei J, Zhao J, Gong L, Ni Y, Zhou Y, Tian F, Liu H, Gu Z, Huang L, Lu Q, Wang X, Sun J, Yang E, Wang T, Zhong D, Wang J, Zhao Z, Liu Z, Wang C, Wang X, Lei G, Yan X, Jiang T. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023 Oct 1;9(10):1348-1355. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2751. PMID: 37535377; PMCID: PMC10401395.
- 16 - O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36108662.
- 17 - Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? Transl Oncol. 2022 Oct;24:101505. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101505. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35953223; PMCID: PMC9381437.
- 18 - Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, Casal-Rubio J, Calvo V, Insa A, Ponce S, Reguart N, de Castro J, Mosquera J, Cobo M, Aguilar A, López Vivanco G, Camps C, López-Castro R, Morán T, Barneto I, Rodríguez-Abreu D, Serna-Blasco R, Benítez R, Aguado de la Rosa C, Palmero R, Hernando-Trancho F, Martín-López J, Cruz-Bermúdez A, Massuti B, Romero A. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023 Aug 10;389(6):504-513. doi: 10.1056/NEJMoa2215530. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37379158.
- 19 - Remon J, Besse B. Adjuvant immunotherapy for NSCLC - does treating earlier mean treating better? Nat Rev Clin Oncol. 2022 Jan;19(1):7-8. doi: 10.1038/s41571-021-00574-1. PMID: 34707252.
- 20 - Sepesi B, Zhou N, William WN Jr, Lin HY, Leung CH, Weissferdt A, Mitchell KG, Pataer A, Walsh GL, Rice DC, Roth JA, Mehran RJ, Hofstetter WL, Antonoff MB, Rajaram R, Negrao MV, Tsao AS, Gibbons DL, Lee JJ, Heymach JV, Vaporciyan AA, Swisher SG, Cascone T. Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Nov;164(5):1327-1337. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.01.019. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35190177; PMCID: PMC10228712.
- 21 - Spicer, J. D., Gao, S., Liberman, M., Kato, T., Tsuboi, M., Lee, S. H., ... & Wakelee, H. (2023). LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology, 34, S1297-S1298.
- 22 - Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Keller SM, Samkari A, Spicer JD; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023 Aug 10;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37272513.
- 23 - Wang Y, Li C, Wang Z, Wang Z, Wu R, Wu Y, Song Y, Liu H. Comparison between immunotherapy efficacy in early non-small cell lung cancer and advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. BMC Med. 2022 Nov 7;20(1):426. doi: 10.1186/s12916-022-02580-1. PMID: 36345004; PMCID: PMC9641944.

Doeleindige behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen adjuvante behandeling voor patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (stadium I-III) na volledige resectie waarbij een (TKI gevoelige) gen verandering zoals een mutatie, genfusie of amplificatie is gevonden?

Aanbeveling

Overweeg behandeling met osimertinib bij patiënten met een Ex19del of L858R mutatie in EGFR bij een stadium IB-IIIA (TNM 8) na curatieve resectie eventueel na adjuvante chemotherapie (conform module 'Adjuvante chemotherapie bij stadium IA-IIIA'). Dit is ongeacht leeftijd. Bespreek met de betreffende patiënt de voordelen, nadelen en risico's van zowel osimertinib als chemotherapie.

Overwegingen

Voordelen bekend uit de literatuur

Op dit moment is voor de Nederlandse situatie alleen behandeling met osimertinib relevant voor NSCLC-patiënten met stadium IB-IIIA en een EGFR-mutatie (ex19del of L858R) na complete resectie en eventuele adjuvante chemotherapie. In de ADAURA studie onderzocht men het effect van adjuvant osimertinib versus placebo in deze setting. Deze studie liet klinische relevante voordelen zien: osimertinib verhoogt wellicht de 5-jaarsoverleving (85%) in vergelijking met placebo (73%) (Tsuboi, 2023) en resulteert wellicht in een aanzienlijk langere ziektevrije overleving en betere CNS controle. Na 24 maanden was 89% van de patiënten in leven en ziektevrij in de osimertinib groep, terwijl dit 52% was in de placebo groep (Wu, 2022). Op basis van de studie van Majem (2022) concluderen we dat er wellicht geen of nauwelijks een klinisch relevant verschil is in kwaliteit van leven tussen de groepen.

Hetgeen niet direct in de PICO onderzocht is maar wel relevant voor de te behandelen patiënten groep, is in hoeverre het raadzaam is om chemotherapie te geven voorafgaand aan de osimertinib. Er is in deze studie geen significant verschil tussen de event-free survival (EFS) met en zonder adjuvante chemotherapie. Dat zou een reden kunnen zijn geen chemotherapie te geven. Aan de andere kant wordt er een overlevingsvoordeel gezien van 87 versus 80% na 5 jaar. Er is hierin echter niet gekeken naar verschillen in stadia van ziekte. Dit geeft reden om chemotherapie wel te geven conform de adviezen in module 'Adjuvante chemotherapie bij stadium IA-IIIA'. Dit is dan wel ten koste van meer risico op toxiciteit.

Nadelen bekend uit de literatuur

Osimertinib resulteert in meer toxiciteit, maar dit kan variëren. Sommige patiënten kunnen te maken krijgen met paronychia, diarree, droge huid, pruritus. Een deel van de patiënten (ongeveer 10%) zal niet de complete 3 jaar behandeling kunnen volgen vanwege bijwerkingen.

Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep concludeert dat de bewijskracht voor het effect van adjuvante behandeling in Nederland voor patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom na volledige resectie waarbij een (TKI gevoelige) gen verandering is gevonden, nog laag is, hoofdzakelijk vanwege de combinatie van enkele methodologische

beperkingen in de ADAURA-studie, imprecisie (voor o.a. de uitkomstmaten totale overleving en toxiciteit) en indirectheid (geen bewijs voor andere, in Nederland beschikbare middelen en/of andere gen veranderingen).

Professioneel perspectief

Vanuit de overlevingsdata komt naar voren dat de patiënten in de studie die behandeld werden met osimertinib een overlevingsvoordeel hadden t.o.v. placebo. Alhoewel osimertinib ook gegeven zou kunnen worden bij progressie van ziekte, lijkt het er dus op dat na een vroege interventie overlevingswinst optreedt. Daarnaast is het voorkómen van ziekte progressie met bijkomende klachten ook relevant. Zo is het voorkómen van hersenmetastasen een belangrijke bijdrage aan de kwaliteit van leven. Dit maakt dat alle voors en tegens met de betreffende patiënten besproken moeten worden, maar dat adjuvante behandeling zeker overwogen moet worden, ongeacht de leeftijd van de patiënt.

Patiëntenperspectief

Vanuit het patiëntenperspectief zijn er geen aanvullende overwegingen bovenop de analyse van de voor- en nadelen en het professioneel perspectief van de werkgroep.

Acceptatie, haalbaarheid, implementatie

De werkgroep beoordeelt osimertinib als een acceptabele interventie voor alle betrokkenen die geïmplementeerd kan worden. Osimertinib kan gegeven worden binnen de reguliere zorg. Er moet wel standaard getest gaan worden op o.a. EGFR in de adjuvante setting. Dit gebeurt mogelijk nog niet overal. De richtlijnmodule over dit onderwerp wordt ontwikkeld medio 2024, omdat de werkgroep verwacht dat er dan meer bekend zal zijn over andere relevante testen in de adjuvante setting.

Kosten

Zhou (2022) onderzocht de kosteneffectiviteit van osimertinib als adjuvante behandeling voor NSCLC-patiënten met stadium IB-IIIA en een EGFR-mutatie. Uit deze studie bleek dat patiënten in de osimertinib groep 1,46 meer Quality-adjusted Life Years (8,45 QALY vergeleken met 6,99 QALY) dan de placebogroep met een lagere incrementele kostprijs (\$ 39962,99 vergeleken met \$ 25864,48). Vergelijken met de placebogroep had de osimertinib groep een incrementele kosteneffectiviteitsratio van \$9661,97/QALY. Bij een 'willingness to pay' van \$15,000/QALY is deze behandeling wellicht kosteneffectief. Op dit moment is er geen kosteneffectiviteit studie gedaan binnen het Nederlandse gezondheidszorgsysteem. De hoge kosten van de behandeling zouden moeten worden gewogen tegen de verwachte kwaliteit van de overlevingswinst.

Het Zorginstituut (ZIN) heeft het Pakketadvies voor ADAURA gepubliceerd. In het Pakketadvies van Zorginstituut Nederland ([link naar advies](#)) is de kosteneffectiviteit van adjuvante behandeling met osimertinib na volledige tumorresectie bij volwassenen met stadium IB-IIIA niet-kleincellige longkanker met tumoren met EGFR-mutaties in Nederland onderzocht. Zorginstituut Nederland heeft geconcludeerd dat adjuvante behandeling met osimertinib kosteneffectief is ten opzichte van actief volgen; de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) was 14.884 euro per QALY ten opzichte van de relevante referentiewaarde van 50.000 euro per QALY.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten die een volledige resectie hebben ondergaan van een niet-kleincellig longcarcinoom (stadium I-III) wordt in de MDO's gesproken over welke adjuvante therapie relevant is. Daarbij is de huidige (anno 2023) standaard om bij patiënten met een stadium II-III adjuvant chemotherapie te geven. Inmiddels wordt er bij het uitgebreid of gemetastaseerd longcarcinoom gekeken naar moleculaire veranderingen, omdat die impact hebben op de keuze van palliatieve therapie. De vraag is in hoeverre het meten van zulke veranderingen relevant is voor de adjuvante setting en of dit behandelconsequenties heeft.

Hierbij is het van belang op te merken dat de studies over het algemeen zijn uitgevoerd onder 5^e-7^e TNM editie. Voor het advies zal gebruik worden gemaakt van de 8^e TNM editie.

Conclusies

Adjuvant osimertinib* compared with placebo in patients who underwent completely resected, early-stage (I B to IIIA) pathological confirmed EGFR+ NSCLC

* Currently, osimertinib is the only available treatment in the Netherlands within the adjuvant setting for patients with a completely resected, early-stage (I to III) pathological confirmed NSCLC harbouring a common EGFR-mutation

Low GRADE	Osimertinib may increase 5-year overall survival (85%) when compared to placebo (73%). <i>Sources: (Tsuboi, 2023)</i>
Low GRADE	Osimertinib may increase disease-free survival (median 68 months) when compared to placebo (median 28 months). <i>Sources: (Wu, 2020; Herbst, 2023)</i>
Low GRADE	QoL may not be substantially different with adjuvant osimertinib when compared to placebo. <i>Sources: (Majem, 2022)</i>
Low GRADE	The evidence suggests that osimertinib results in more patients (9 more per 100 treated patients) with adverse events grade 3 or higher when compared to placebo. <i>Sources: (Wu, 2020; Herbst, 2023)</i>

Other adjuvant treatments

- GRADE	No evidence is available regarding the effect of other adjuvant treatments available in the Netherlands or treatments for other mutations or fusions. <i>Sources: (literature search, up to date till 27th of January 2023)</i>
--------------------	--

Samenvatting literatuur

Summary of literature

Description of studies

Ou (2023) – CORIN described a randomized, single-centre, open-label, phase II trial, with a median follow-up length of 39.9 months in China. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant icotinib versus observation

in patients with EGFR mutation-positive resected stage IB NSCLC (7th TNM classification). A total of 128 patients were randomized to receive icotinib (n=63) (125 mg, three times daily) for 12 months or to undergo observation (n=65) until disease progression or intolerable toxicity occurred. The median age (range) was 56 (35-75) in the icotinib group, compared with 57 (32-75) in the observation group. In the icotinib group 26/63 (41.3%) were males, compared with 27/65 (41.5%) in the observation group. The following relevant outcomes were reported; OS, DFS, AEs.

Tada (2021) - IMPACT described a randomized, open-label, phase III trial, which was conducted in 25 institutes in Japan with a median follow-up length of 70 months. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant gefitinib versus chemotherapy as postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II-III NSCLC harbouring a common EGFR mutation (7th TNM classification). A total of 232 patients were randomized to receive gefitinib (n=116) (250 mg once daily) for 24 months or cisplatin (80 mg/m² on day 1) plus vinorelbine (25 mg/m² on days 1 and 8; cis/vin) once every 3 weeks for four cycles (n=116). The median age (range) was 64 (35-74) in the gefitinib group, compared with 64 (34-74) in the chemotherapy group. In the gefitinib group 44/116 (37.9%) were males, compared with 45/116 (38.8%) in the chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported; OS, DFS, AEs.

He (2021) - EVIDENCE described a randomized, open-label, phase III trial, which was conducted in 29 institutes in China with a median follow-up length of 24.9 months. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant icotinib versus chemotherapy in patients with completely resected stage II-IIIA NSCLC (7th TNM classification) harbouring an EGFR-mutation. A total of 322 patients were randomized to receive icotinib (n=151) (125 mg thrice daily) or four cycles (21 days per cycle) for 24 months of vinorelbine (25 mg/m² IV on days 1 and 8 of each cycle) plus cisplatin (75 mg/m² IV on day 1 of each cycle) for adenocarcinoma or squamous carcinoma; or intravenous pemetrexed 500 mg/m² plus cisplatin 75 mg/m² on day 1 every 3 weeks for non-squamous carcinoma (n=132). The median age (range) was 60 (52-64) in the icotinib group compared to 58 (51.5-63) in the chemotherapy group. In the icotinib group 77/151 (51%) were males, compared with 55/132 (42%) in the chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported: OS, DFS, AEs.

Wu (2020) / Majem (2022) / Herbst (2023) / Tsuboi (2023) / John (2023) - ADAURA described a randomized, international, multi-centre double-blind, phase III trial, with a median follow-up length of 22.1 months (primary analysis Wu (2020)). This was followed by two years of further follow-up (updated analysis Herbst (2023), Tsuboi (2023) and John (2023)). They evaluated the efficacy and safety of adjuvant osimertinib versus placebo in patients with completely resected stage IB-IIIA (7th TNM classification) NSCLC harbouring an EGFR-mutation. A total of 682 patients were randomized to receive osimertinib (n=339) (80 mg once daily) or placebo (n=343) for 36 months. The median age (range) was 64 (30-86) in the osimertinib group compared to 62 (31-82) in the placebo group. In the osimertinib group 108/339 (32%) were males, compared with 96/343 (28%) in the placebo group. The planned treatment duration of 3 years was completed by 66% of the patients in the osimertinib group and 41% of the patients in the placebo group (Herbst, 2023). Cross-over was not allowed. The following relevant outcomes were reported: OS (secondary end point), DFS (primary end point), AEs, QoL. The trial was unblinded 2 years early because of evidence of an efficacy benefit (Wu, 2020).

Zhong (2018/2021) - ADJUVANT described a randomized, open-label, phase III trial, which was conducted in 27 institutes in China with a median follow-up length of 80 months. They evaluated the efficacy of adjuvant

gefitinib versus cis/vin as postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II-IIIA (7th TNM classification) NSCLC harbouring an EGFR mutation. A total of 222 patients were randomized to receive gefitinib (n=111) (250 mg once daily) for 24 months or cisplatin (75 mg/m² on day 1) plus vinorelbine (25 mg/m² on days 1 and 8; cis/vin) once every 3 weeks for four cycles (n=116). The median age (range) was 58 (32-74) in the gefitinib group, compared with 60 (26-76) in the chemotherapy group. In the gefitinib group 46/111 (41.4%) were males, compared with 46/111(41.4%) in chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported; OS, DFS.

Yue (2018) - EVAN described a randomized, open-label, phase II trial, which was conducted in 16 institutes in China with a median follow-up length of 33 months. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant erlotinib versus cis/vin as postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage IIIA (7th TNM classification) NSCLC harbouring an EGFR mutation. A total of 102 patients were randomized to receive erlotinib (n=51) (150 mg once daily) for 24 months or cisplatin (75 mg/m² on day 1) plus vinorelbine (25 mg/m² on days 1 and 8; cis/vin) once every 3 weeks for four cycles (n=51). The median age (range) was 59 (50-66) in the erlotinib group, compared with 57 (51-61) in the chemotherapy group. In the erlotinib group 17/51 (33%) were males, compared with 20/51 (39%) in chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported; OS, DFS, AEs.

Kelly (2015) – RADIANT described a randomized, international, multi-centre, double-blind, phase III trial with a median follow-up length of 47 months. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant erlotinib versus cis/vin as postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage IB-IIIA (6th TNM classification) NSCLC. A total of 973 patients were randomly assigned and of those 161 patients were EGFRm-positive. These patients were randomized to receive erlotinib (n=102) (150 mg once daily) for 24 months or placebo (n=59). The median (range) age was 62 (38-84) in the erlotinib group, compared with 60 (42-86) in the placebo group. In the erlotinib group 36/102 (35.3%) were males, compared with 20/59 (33.9%) in placebo group. The following relevant outcomes were reported; OS, DFS, AEs.

Feng (2015) - described a randomized, single-centre, open-label, unknown phase trial, which was conducted in China with an unknown median follow-up time. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy plus icotinib versus chemotherapy as postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage IB-IIIA (edition TNM classification unclear) NSCLC harbouring an EGFR mutation. A total of 41 patients were randomized to receive chemotherapy plus icotinib (n=21) (125 mg, thrice daily; two weeks after finishing chemotherapy) for four to eight months, or until the occurrence of disease relapse, metastasis or unacceptable icotinib or chemotherapy toxicity or only chemotherapy (150 mg/m² paclitaxel plus 80 mg/m² nedaplatin or 30mg/m² lobaplatin on day one of a three-week cycle) (n=20). The mean age (SD) was 57.3 (10.9) in the chemotherapy + icotinib group, compared with 55.5 (9.74) in the chemotherapy group. In the chemotherapy + icotinib group 16/21 (76.2%) were males, compared with 11/18 (61.1%) in chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported; DFS, AEs.

Li (2014) – described a randomized, single-centre, open-label, phase II trial, which was conducted in China with a median follow-up length of 30.7 months. They evaluated the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy plus gefitinib versus chemotherapy as a postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage III-N2 (5th TNM classification) NSCLC harbouring an EGFR mutation. A total of 60

patients were randomized to receive chemotherapy plus gefitinib (n=30) (250 mg/day) for six months after chemotherapy, or chemotherapy (500 mg/m² pemetrexed and carboplatin), administered every 21 days for 4 cycles. The median age (range) was 59.5 (32-78) in the chemotherapy + gefitinib group, compared with 54.6 (39-74) in the chemotherapy group. In the chemotherapy + gefitinib group 17/30 (56.7%) were males, compared with 18/30 (60%) in the chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported; OS, DFS, AEs.

Results

Osimertinib for EGFR+ NSCLC

Currently, osimertinib is the only available treatment in the Netherlands within the adjuvant setting for patients with a completely resected, early-stage (I to III) pathological confirmed NSCLC harbouring a common EGFR-mutation. Therefore, the analysis of outcomes below is restricted to osimertinib.

Overall survival

Results from the ADAURA trial were immature at the time of the analysis of Wu 2022 and could therefore not be assessed in their systematic review. In June 2023, Tsuboi 2023 published the final analysis of OS data. The median duration of follow-up for OS in patients with stage II to IIIA disease was 59.9 months (range: 0 to 82) in the osimertinib group and 56.2 months (range 1 to 86) in the placebo group. The 5-year overall survival was 85% (95% CI: 79% to 89%) in the osimertinib group and 73% (95% CI: 66 to 78) in the placebo group (HR 0.49, 95.03% CI: 0.33 to 0.73). In the osimertinib treated group there was no significant OS difference between those who received adjuvant chemotherapy (HR 0.16 (95%CI 0.10-0.26)) and those who did not (HR 0.23 (95%CI 0.13-0.40)). However follow-up time could not be long enough and power was probably too low to find any differences in OS.

It should be noted that only 79 of 205 patients who had disease recurrence in the placebo group received osimertinib at relapse in the ADAURA trial.

Quality of life

Majem (2022) reported the outcome health-related quality of life from the ADAURA trial. HR-QOL was measured using the Short Form-36 (SF-36). Baseline physical/mental component summary (PCS/MCS) scores were comparable between osimertinib and placebo (range: 46-47) and maintained to week 96, with no clinically meaningful differences between arms; difference in adjusted least squares (LS) mean -1.18 (95% CI -2.02 to -0.34) and -1.34 (95% CI -2.40 to -0.28), for PCS and MCS, respectively. No differences exceeding 10 points were reported for any of the scales.

In-depth analyses showed a maintained HR-QOL over prolonged exposure of three years (John, 2023).

Disease-free survival

Wu (2020) reported the disease-free survival which was defined as the time from randomization to disease recurrence (determined by computer tomography or magnetic resonance imaging, pathological disease on biopsy, or both) or death from any cause. In the primary analysis, the median disease-free survival was not reached in the osimertinib group (95% CI 38.8 to could not be calculated) and 19.6 months (95% CI 16.6 to 24.5) in the placebo group. In the osimertinib group 37/339 (11%) patients had disease recurrence or died, compared with 159/343 (46%) patients in the placebo group. The percentage of patients who were alive and

disease-free at 24 months was 89% (95% CI 85% to 92%) in the osimertinib group, compared with 52% (95% CI 46% to 92%) which resulted in an overall hazard ratio of disease recurrence or death of 0.20 (99.12% CI 0.14 to 0.30). This HR and the confidence interval exceed the minimal clinically (patient) important difference of $HR < 0.6$. Moreover, a major difference in brain metastasis occurrence was found between osimertinib and placebo treated patients with a HR of 0.18 (95%CI 0.10-0.33).

Herbst (2023) reported an updated exploratory analysis of final DFS data. The median DFS was 65.8 months (95% CI 61.7 to could not be calculated) in the osimertinib group and 28.1 months (95% CI 22.1 to 35.0) in the placebo group. In the osimertinib group 94/339 (28%) patients had disease recurrence or died, compared with 211/343 (62%) patients in the placebo group. The percentage of patients who were alive and disease-free at 48 months was 73% (95% CI 67% to 78%) in the osimertinib group, compared with 38% (95% CI 32% to 43%). The overall DFS HR was 0.27 (95% CI 0.21 to 0.34). This HR and the confidence interval exceed the minimal clinically (patient) important difference of $HR < 0.6$. These results are consistent with the primary reporting (Wu, 2020).

Toxicity

Wu (2020) reported the outcome adverse events grade 3 or higher and serious adverse events. In the primary analysis, 68/339 (20%) (95% CI 16% to 24%) patients in the osimertinib group reported adverse events of grade ≥ 3 , compared with 46/343 (13%) (95% CI 10% to 17%) patients in the placebo group (RR 1.50; 95% CI 1.06 to 2.11). This result indicates that among patients who receive osimertinib an additional 7 (95% CI 1 to 12) patients per 100 treated patients experienced adverse events grade 3 or higher.

Serious adverse events were reported in 54/339 patients (16%) (95% CI, 12% to 20%) in the osimertinib group and in 42/343 patients (12%) (95%, 9% to 16%) in the placebo group.

Herbst (2023) reported long-term safety. In the osimertinib group, 79/337 (23%) patients reported adverse events of grade ≥ 3 , compared with 48/343 (14%) patients in the placebo group (RR 1.68; 95% CI 1.21 to 2.32). The most common were diarrhea ($n = 9$, 3%), stomatitis ($n = 6$, 2%), pneumonia ($n = 4$, 1%) and QTc prolongation ($n = 4$, 1%) in the osimertinib group, which were also reported in one (<1%), zero, four (1%), and one (<1%) patient in the placebo group (John, 2023).

Among patients who receive osimertinib an additional 9 (95% CI 1 to 12) patients per 100 treated patients experienced adverse events grade 3 or higher.

Serious adverse events were reported in 68/337 (20%) patients in the osimertinib group and in 47/343 (14%) patients in the placebo group. Most common was pneumonia, reported in five (1%) patients in the osimertinib group and in four (1%) patients in the placebo group (John, 2023).

Level of evidence of the literature

The evidence was derived from an RCT, therefore the level of evidence for all outcomes started at 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure overall survival was downgraded by two levels because of serious study limitations (-1 level for risk of bias, because of incomplete information about random

sequence generation and allocation concealment and loss to follow-up) and imprecision (confidence interval crosses the boundary of clinical decision making, i.e. HR 0.7). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure quality of life was downgraded by two levels because of serious study limitations (-1 level for risk of bias because of incomplete information about random sequence generation and allocation concealment and loss to follow-up) and imprecision (few events, optimal information size not met). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure disease-free survival was downgraded by two levels because of serious study limitations (-1 level for risk of bias, because of incomplete information about random sequence generation and allocation concealment and loss to follow-up) and imprecision (few events, optimal information size not met). Therefore, the level of evidence was graded as low.

The level of evidence regarding the outcome measure toxicity was downgraded by two levels because of serious study limitations (-1 level for risk of bias, because of incomplete information about random sequence generation and allocation concealment and loss to follow-up) and imprecision (few events, optimal information size not met). Therefore, the level of evidence was graded as low.

Zoeken en selecteren

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Following a complete resection, which adjuvant treatment should be given to patients with early-stage (stage I-III) lung cancer with a targetable gene alteration?

P: patients with completely resected, early-stage (I to III) pathologically confirmed non-small cell lung cancer (NSCLC) with a targetable gene alteration;

I: adjuvant treatment specific for EGFR, ALK, RET, ROS1, BRAF, MET alterations;

C: chemotherapy or placebo;

O: overall survival, disease-free survival, response rate, adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and disease-free survival as critical outcome measures for decision making; and quality of life and toxicity as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group defined the following minimal clinically (patient) important differences (using the PASKWIL criteria 2023 for adjuvant treatment (<https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>) where possible):

- Overall survival (OS): >5% difference between the groups or >3% difference and HR <0.7, at least three years of median follow-up time
- Disease-free survival (DFS): HR <0.6
- Quality of life (QoL): A minimal clinically important difference of 10 points on the quality-of-life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments.

- Toxicity (adverse events grade ≥3): statistically significant difference between the groups.

Search and select (Methods)

The systematic review published by Zhao (2022) was used as the basis for this literature summary. This systematic review included patients with completely resected, early-stage (stage I to III) pathological confirmed NSCLC; Phase 2/3 RCTs comparing adjuvant EGFR-TKIs with chemotherapy or placebo; primary endpoints such as OS or DSF were reported; safety and adverse events (AEs) of EGFR-TKI or chemotherapy were evaluated in these trials. No studies were found for other mutations.

Search and select (Methods)

Zhao (2022) searched PubMed, Embase and the Cochrane library with relevant search terms until February 16, 2022. The detailed search strategy is depicted in the article published by Zhao (2022). The systematic literature search performed by Zhao (2022) resulted in 3483 hits. Based on title and abstract screening, 32 studies were initially selected. After reading the full text and thorough assessment of the studies, 23 studies were excluded (no RCTs, no outcome of interest and insufficient information after reviewing the full text), and nine RCTs were included (Tada, 2021; He, 2021; Wu, 2020; Zhong, 2018, 2021; Yue, 2018; Kelly, 2015; Feng, 2015; Li, 2013; Goss, 2013). An overview of all the included RCTs in the systematic review can be found in table 1.

On the 27th of January 2023, we performed a systematic search for systematic reviews and RCTs about NSCLC and adjuvant therapy for patients with EGFR, ALK, RET, ROS1, BRAF, MET mutations in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 1075 unique hits and we screened publications published after the search date of Zhao (2022). From this yield a recent publication of quality of life data from the ADAURA trial was found (Majem, 2022). No studies were found for other mutations.

On the 5th of June 2023, we performed an update of the systematic search for RCTs in the same databases. The search resulted in 28 additional unique hits. From this yield recent publications of OS, DFS and safety/QoL data from the ADAURA trial were found (Herbst, 2023; Tsuboi, 2023; John, 2023). Moreover, one additional RCT was included (Ou, 2023).

In this updated search, no studies were found for other mutations.

Results

A total of ten studies were included in the analysis of the literature for EGFR+ NSCLC in adjuvant setting. The study by Goss (2013) was not included in our summary since only 4% of the study population had an EGFR mutation-positive tumor and did not meet our criteria. Furthermore, not all described treatments were available in the Netherlands at the moment of developing this guideline module. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The important study characteristics and results are summarized in the evidence tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 21-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Feng S, Wang Y, Cai K, Wu H, Xiong G, Wang H, Zhang Z. Randomized Adjuvant Chemotherapy of EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients with or without Icotinib Consolidation Therapy. *PLoS One*. 2015 Oct 16;10(10):e0140794. doi: 10.1371/journal.pone.0140794. PMID: 26474174; PMCID: PMC4608803.
- 2 - Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, Tsao MS, Masters GA, Jett J, Edelman MJ, Lilienbaum R, Choy H, Khuri F, Pisters K, Gandara D, Kernstine K, Butts C, Noble J, Hensing TA, Rowland K, Schiller J, Ding K, Shepherd FA. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3320-6. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1816. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980091; PMCID: PMC3770864.
- 3 - He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, Zhang X, Ge D, Chen Q, Mao W, Xu L, Chen C, Hu B, Shao G, Hu J, Zhao J, Liu X, Liu Z, Wang Z, Xiao Z, Gong T, Lin W, Li X, Ye F, Liu Y, Ma H, Huang Y, Zhou J, Wang Z, Fu J, Ding L, Mao L, Zhou C. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep;9(9):1021-1029. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00134-X. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34280355.
- 4 - Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 Apr 27;:JCO2300658. PMID: 36720083; PMCID: PMC10082285.
- 5 - John T, Grohé C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F, Kato T, Wang Q, Su WC, Choi JH, Sriuranpong V, Melotti B, Fidler MJ, Chen J, Albayaty M, Stachowiak M, Taggart S, Wu YL, Tsuboi M, Herbst RS, Majem M. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients with Resected Stage IB-IIIA EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Updated Analysis from the Phase 3 ADAURA Trial. *J Thorac Oncol*. 2023 May 24:S1556-0864(23)00574-9. doi: 10.1016/j.jtho.2023.05.015. Epub ahead of print. PMID: 37236398.
- 6 - Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, Tsai CM, Kim JH, Cho EK, Hoffman PC, Orlov SV, Serwatowski P, Wang J, Foley MA, Horan JD, Shepherd FA. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4007-14. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8918. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324372.
- 7 - Li N, Ou W, Ye X, Sun HB, Zhang L, Fang Q, Zhang SL, Wang BX, Wang SY. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21(6):2091-6. doi: 10.1245/s10434-014-3586-9. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24585406.
- 8 - Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Li S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Atagi S, Zeng L, Kulkarni D, Medic N, Tsuboi M, Herbst RS, Wu YL. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Jun 1;28(11):2286-2296. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3530. PMID: 35012927; PMCID: PMC9359973.
- 9 - Ou W, Li N, Wang BX, Zhu TF, Shen ZL, Wang T, Chang WG, Chang ZH, Hu XX, Pu Y, Ding LM, Wang SY. Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage IB NSCLC (GASTO1003, CORIN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 3;57:101839. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101839. PMID: 36816343; PMCID: PMC9932314.
- 10 - Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, Iwamoto Y, Sakakura N, Sugawara S, Atagi S, Takahashi T, Hayashi H, Okada M, Inokawa H, Yoshioka H, Takahashi K, Higashiyama M, Yoshino I, Nakagawa K; West Japan Oncology Group. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol*. 2022 Jan 20;40(3):231-241. doi: 10.1200/JCO.21.01729. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34726958.

- 11 - Tian W, Tan N, Ke J, Zou J, Liu X, Pan Y, Zeng Y, Peng Y, Wu F. Adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors for patients with resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol. 2022 Jul;18(21):2695-2707. doi: 10.2217/fon-2021-1614. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35695676.
- 12 - Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su WC, de Marinis F, Shepherd FA, Lee KH, Le NT, Dechaphunkul A, Kowalski D, Poole L, Bolanos A, Rukazekov Y, Wu YL; ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Epub ahead of print. PMID: 37272535.
- 13 - Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazekov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
- 14 - Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, Chen C, Mao W, Liu W, Liu J, Zhang L, Ma H, Li Q, Yang Y, Liu Y, Chen H, Wang C. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2018 Nov;6(11):863-873. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30277-7. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30150014.
- 15 - Zhao P, Zhen H, Zhao H, Zhao L, Cao B. Efficacy and safety of adjuvant EGFR-TKIs for resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis based on randomized control trials. BMC Cancer. 2022 Mar 26;22(1):328. doi: 10.1186/s12885-022-09444-0. PMID: 35346117; PMCID: PMC8962534.
- 16 - Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, Liu YY, Chen C, Cheng Y, Xu L, Wang J, Fei K, Li XF, Li J, Huang C, Liu ZD, Xu S, Chen KN, Xu SD, Liu LX, Yu P, Wang BH, Ma HT, Yan HH, Yang XN, Zhou Q, Wu YL; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):139-148. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174310.
- 17 - Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Wei YC, Liu YY, Chen C, Cheng Y, Yin R, Yang F, Ren SX, Li XF, Li J, Huang C, Liu ZD, Xu S, Chen KN, Xu SD, Liu LX, Yu P, Wang BH, Ma HT, Yang JJ, Yan HH, Yang XN, Liu SY, Zhou Q, Wu YL. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):713-722. doi: 10.1200/JCO.20.01820. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332190; PMCID: PMC8078324.
- 18 - Zhou X, Du J, Xu G, Chen C, Zheng B, Chen J. Cost-effectiveness of osimertinib versus placebo in resected EGFR-mutated non-small cell lung cancer in China. Cancer Med. 2022 Dec;11(23):4449-4456. doi: 10.1002/cam4.4798. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35689472; PMCID: PMC9741963.

Niet kleincellig longcarcinoom - Stadium III-NSCLC

Het onderwerp 'stadium III-NSCLC' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Behandeling voor stadium III-NSCLC

In dit hoofdstuk worden behandelingen van het lokaal irresectabele NSCLC besproken. De volgende onderwerpen zijn:

- Behandeling van het lokaal uitgebreid NSCLC met chemoradiotherapie.
- Behandeling van patiënten met een sulcus superior-tumor.

Verder zullen hier twee uitgangsvragen zoals geformuleerd in de praktijk besproken worden. Deze vragen zijn:

- Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?
- Is er een plaats voor chirurgie na inductiebehandeling bij stadium IIIA met N2+ NSCL?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Chemoradiotherapie stadium 3

Uitgangsvraag

Wanneer is chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Aanbeveling

Patiënten met PS 0,1 met stadium III NSCLC moeten worden behandeld met concomitant chemoradiotherapie.

Overwegingen

Wanneer is gelijktijdige sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Er is geen landelijke consensus over het chemotherapieschema van voorkeur en het optimale radiotherapie schema.

Onderbouwing

Conclusies

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid NSCLC en WHO-'performance'-score 0-1 resulteert hogedosis-radiotherapie, radiobiologisch equivalent aan ten minste 60 Gy in 2 Gy/fractie, in een totale behandelingstijd van 6 weken, in een langdurige locoregionale controle en 5-jaarsoverleving van 5-10%.
 Niveau 1: A2 Sause 2000⁴⁹¹, Sun 2000⁵³⁸, Ball 1999³², Bonner 1998⁶¹, Saunders 1997⁴⁸⁹

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid NSCLC en WHO-'performance'-score 0-1 laat beperkte verhoging van de bestralingsdosis door hyperfractionering geen verbetering van overleving of lokale controle zien. Beperkte reductie van de totale behandeltijd levert evenmin verbetering in overleving of lokale controle op, sterke reductie daarentegen wel.
 Niveau 3: A2 Sause 2000⁴⁹¹, Sun 2000⁵³⁸, Ball 1999³², Bonner 1998⁶¹, Saunders 1997⁴⁸⁹

Electieve bestraling van mediastinale lymfeklieren dient niet meer verricht te worden.

Niveau 3: B de Ruysscher 2010¹²⁶

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid NSCLC en WHO-'performance'-score 0-1 verbetert toevoeging van platinabevattende chemotherapie aan hogedosis-radiotherapie de overleving met 5-10%. Er is geen bewijs dat leeftijd, geslacht of histologie van de tumor van invloed is op effectiviteit.

Niveau 1: A1 NSCLC Collaborative Group 1995³⁹⁸, Pritchard 1996⁴⁴⁴, Marino 1995³⁵⁷; A2 Sause 2000⁴⁹⁰, Le Chevalier 1991⁸⁹, Dillman 1990¹⁴⁵, Schaake-Koning 1992⁴⁹⁶, Jeremic 1995²⁸².

Samenvatting literatuur

Behandeling van het lokaal uitgebreid NSCLC met chemoradiotherapie

Radiotherapie

Locoregionale radiotherapie leidt in vele gevallen (65%) tot afname in de grootte van de tumor met symptoomafname tot gevolg¹⁰⁸. De vraag of radiotherapie (gericht op locoregionale tumorcontrole) ook tot levensverlenging c.q. genezing leidt, is in een beperkt aantal onderzoeken bestudeerd, waarbij veelal een dosis en een techniek zijn gebruikt die tegenwoordig als onvoldoende worden beschouwd¹⁰⁸. Radiotherapie met 40-50 Gy liet bij patiënten met lokaal uitgebreid NSCLC een overlevingswinst na één jaar zien ten opzichte van geen radiotherapie (18% versus 14%; p = 0,05)⁴⁷³. In een klein driearmig onderzoek waarin 118 patiënten werden gerandomiseerd naar radiotherapie met 50 Gy, of dezelfde radiotherapie met neoadjuvante chemotherapy, of goede ondersteunende zorg, steeg de mediane overleving in de actief behandelde groepen: 53 en 52 weken versus 34 weken, maar de verschillen waren niet statistisch significant²¹⁸. Naarmate de bestralingsdosis hoger is (50 tot 60 Gy), neemt de kans op een locoregionale controle toe^{108 597 107 76 148 514 281}. Bij locoregionale controle kan een 5-jaarsoverleving van circa 15% worden bereikt¹. Dosis-escalatieonderzoeken met doseringen > 60 Gy laten wel aanwijzingen voor betere overleving zien, maar er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken²⁴⁰. Dosisescalatie wordt vaak gecombineerd met het geven van een lagere fractiedosis (hyperfractioneren) toegediend in een kortere totaaltijd (versnelde fractionering). Onderzoeken waarbij conventionele radiotherapie werd vergeleken met hyperfractioneringsonderzoeken met geringe dosisescalatie, lieten vrijwel geen winst zien^{490 538 32 61}. Alleen bij toepassing van een combinatie van hyperfractionering en versnelde fractionering ('continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy'; CHART) is er een toename van 3-jaars lokale controle van 17% versus 13% en van 3-jaarsoverleving van 20% versus 13% (p = 0,008)⁴⁸⁹. Ondanks deze winst heeft deze behandeling niet op grote schaal navolging gekregen, omdat de behandeling een aantal pragmatische bezwaren heeft: driemaal daags behandelen met zes uur tijdsinterval gedurende een aaneengesloten periode van 12 dagen. De vraag doet zich voor of we uit praktische overwegingen een schema moeten geven dat een lagere overleving geeft. Recentere onderzoeken laten immers een hogere 5-jaarsoverleving zien voor geaccelereerde schemas. Momenteel is onder radiotherapeuten consensus dat het standaard-radiotherapieschema bij lokaal uitgebreid NSCLC bestaat uit een biologische totaaldosis van minimaal 60 Gy. Momenteel staat electieve bestraling van niet-aangedane klierstations steeds meer ter discussie. Argumenten vóór bestraling van uitsluitend pathologische bevindingen op PET-CT of bij EUS, EBUS of mediastinoscopie zijn: er is zelden een geïsoleerd klierrecidief, de combinatie met chemotherapy is toxischer naarmate het bestralingsveld groter wordt, en een geïsoleerd recidief in niet bestraald gebied wordt zelden gezien. In een recente evaluatie van vier RTOG-onderzoeken werd bij 1.705 patiënten beoordeeld of er recidieven waren binnen of buiten het radiotherapieveld. Bij analyse werden er geen verschillen in recidieven, noch in mediane en 2-jaarsoverleving, gevonden, waarna is geconcludeerd dat electieve bestraling van het mediastinum onnodig is^{165 126}.

Soms wordt beoordeeld dat een bestralingsveld te groot is voor een radicaal bestralingsschema aan de hand van een diagnostische PET/CT. Het is echter pas na het maken van een plannings-CT mogelijk om te bekijken of de normale weefselbelasting (long, oesofagus, ruggenmerg) te hoog is, bijv. aan de hand van een dosis-volume histogram. Voor longweefsel wordt de gemiddelde longdosis (Mean Lung Dose) of het percentage van het longvolume dat >20 Gy krijgt (V20) gebruikt om de kans op een radiatie pneumonitis in te schatten. Met moderne beeldgestuurde radiotherapietechnieken zoals IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) ofwel intensiteits-gemoduleerde radiotherapie is een betere afscherming van de gezonde weefsels mogelijk, en wordt een scherper dosisafval bereikt dan met 3D conformatie-radiotherapie. Hierdoor is het mogelijk ook grotere longtumoren een radicaal bestralingsschema te geven (of voor eenzelfde kans op long toxiciteit tot

een aanzienlijk hogere dosis te bestralen).

Patiënten met grote tumoren hebben een reële kans op lokale controle met daarbij geen echte verdere verslechtering bij diameters van meer dan 5 cm. De controle is niet significant verschillend tussen tumoren met een diameter van 5 of 8 cm, maar wel veel slechter dan tussen 1 en 5 cm^{128 33}.

Radiotherapie plus chemotherapy

Met name in de jaren negentig zijn belangrijke onderzoeken gepubliceerd met betrekking tot de toegevoegde waarde van chemotherapie aan radiotherapie bij patiënten met NSCLC-stadium III. Er zijn in 1995 en 1996 hierover drie meta-analysen (circa 3.000 patiënten) gepubliceerd^{398 444 357}. In ongeveer de helft van de onderzoeken had men cisplatinebevattende chemotherapie voorgeschreven, met een dosis variërend van 40 tot 120 mg/m². De beoogde bestralingsdosis varieerde van 50 Gy in 20 fracties tot 65 Gy in 30 fracties. Deze meta-analysen lieten met cisplatine bevattende chemotherapie een absolute winst in 2-jaarsoverleving van 4% en in mediane overleving van twee maanden zien. Er werd geen bewijs gevonden dat enige groep van patiënten gespecificeerd naar leeftijd, geslacht, histologie, 'performance'-score of stadium meer of minder profijt zou hebben van toevoeging van chemotherapie³⁹⁸. Overigens had het merendeel van de patiënten een WHO-'performance'-score van 0 of 1, en werd een analyse van stadium IIIA versus IIIB niet verricht. In deze meta-analysen zijn onderzoeken met sequentiële chemo- en radiotherapie en chemotherapie gelijktijdig gegeven met radiotherapie als één geheel beoordeeld.

De effectiviteit van neoadjuvante chemotherapie werd in 1990 aangetoond¹⁴⁵. Patiënten met een stadium IIIA (en enkelen met huidig stadium IIB) werden gerandomiseerd voor een behandeling met twee kuren cisplatine-vindesine voorafgaand aan 60 Gy radiotherapie of met alleen radiotherapie. De mediane overleving bedroeg 13,8 maanden versus 9,7 maanden met een 3-jaarsoverleving van 23% versus 11% ($p = 0,0066$) in het voordeel van de gecombineerde behandelarm. Na 7 jaar follow-up was het overlevingsvoordeel nog steeds aanwezig¹⁴⁴. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in twee andere onderzoeken^{491 89}. Le Chevalier et al. toonden bovendien aan dat de verbeterde overleving niet gepaard ging met betere lokale controle, maar alleen met minder metastassen op afstand (70% versus 49%)⁸⁹.

Bij gelijktijdige toediening van chemoradiotherapie werd conventionele chemotherapie elke 3 tot 4 weken in standaarddosering toegediend of dagelijks/wekelijks in een lage dosering als 'radiosensitizer'^{496 534 577 55 282 283 94}. In deze onderzoeken varieerde de radiotherapiedosis van 45 Gy tot 69,9 Gy.

De EORTC publiceerde een belangrijke positief driearmig fase III-onderzoek⁴⁹⁶. In de controlearm werd alleen radiotherapie gegeven (week 1, 2, 5 en 6), in de tweede arm werd tevens dagelijks cisplatine 6 mg/m² en in de derde arm wekelijks cisplatine 30 mg/m² toegediend. De 3-jaarsoverleving bedroeg 2%, 16% respectievelijk 13% ($p = 0,009$). Deze resultaten zijn in meerdere gerandomiseerde onderzoeken bevestigd^{282 283}. Uit het EORTC-onderzoek bleek bovendien dat deze verbeterde overleving met cisplatine direct het gevolg was van betere lokale controle, zonder invloed op optreden van metastassen op afstand⁴⁹⁶. In de meta-analyse van Auperin et al. was er een groter effect van combinatie chemotherapie dan van monochemotherapie op de ziektevrije overleving (HR 0,83, 95% BI., 0,72-0,95 versus 1,15, 95% BI., 0,90-1,48; $p=0,02$). Er was echter geen verschil in overleving en lokoregionale controle.

Sequentiële en gelijktijdige chemoradiotherapie worden verderop besproken, zie cisplatine- of carboplatinehoudende combinatietherapie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-10-2014

Laatst geautoriseerd : 17-10-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Cox JD. Patterns of failure followingg treatment of apparently localized carcinoma of the lung. In: Muggia FM Rozencwieg M (eds). Lung cancer; progress in therapeutic research. Vol 11. New York: Raven, 279-328, 1979.
- 2 - Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg, et al. The survival of patiënts with inoperable lung cancer: A large scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 90:688-697, 1968.
- 3 - Gregor A, Macbeth FR, Paul J, Cram L. Radical radiotherapy and chemotherapy in localized inoperable non-smallcell lung cancer: a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 85:997-999, 1993.
- 4 - Vijayakumar S, Myrianthropoulos LC, Rosenberg I, Halpern HJ, Low N, Chen GT. Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:779-788, 1991.
- 5 - Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomised phase I-II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with > 69.6 Gy in favourable patiënts with radiation therapy oncology group stage III non-small cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8:543-555, 1990.
- 6 - Byhardt RW. The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1513-1525, 1995.
- 7 - Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, Katin MJ, Blitzer PH, Salenius SA, et al. Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:507-516, 1993.
- 8 - Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:149-154, 1998.
- 9 - Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:119-130, 2002.
- 10 - Aupérin, C. Le Péchoux, E. Rolland, W.J. Curran, K. Furuse, P. Fournel, J.Belderbos, G. Clamon, H.C. Ulutin, R. Paulus, T. Yamanaka, MC. Bozonnat, L. Uitterhoeve, X.F. Wang, L. Stewart, R. Arriagada, S. Burdett, JP. Pignon, on behalf of the NSCLC Collaborative Group. Concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of individual data of 1205 patiënts. *J Clin Oncol* 2010, 28(13):2181-90.
- 11 - Hayman JA, Martel MK, Haken RK ten, Normolle DP, Todd RF 3rd, Littles JF, et al. Dose escalation in non-smallcell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 19:127-136, 2001.
- 12 - Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117:358-364, 2000.
- 13 - Sun LM, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang EY, et al. Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer: preliminary report of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:41341-8, 2000.
- 14 - Ball D, Bishop J, Smith J, O'Brien P. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concomitant carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multicentre trial. *Radiother Oncol* 52:129-136, 1999.
- 15 - Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, Marschke R-FJ, Sloan JA, Shaw EG, et al. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *Cancer* 82:1037-1048, 1998.
- 16 - Saunders M, Dische S, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: A randomised multicenter trial. *Lancet* 1997;350:161-165, 1997.
- 17 - Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy

(dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 41:207-214, 2003.

18 - De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Coen W, et al. European organization for Research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 20;28(36):5301-10.

19 - Dehing-Oberije C, Yu S, de Ruysscher D et al. Development and external validation of prognostic model for 2-year survival of non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:355-362; 2009.

20 - Ball D. et al. The complex relationship of lung tumor volume to survival in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy: Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 9905. *J Thor Oncol* S2009.

21 - NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.

22 - Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 125:723-29, 1996.

23 - Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 76:593-601, 1995.

24 - Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940-945 , 1990.

25 - Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton W-LJ, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210-1215, 1996.

26 - Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117:358-364, 2000.

27 - Chevalier T le, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small-cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-423, 1991.

28 - Schaake-Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530, 1992.

29 - Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, et al. A randomized clinical trial comparing radiation therapy v radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 15(Suppl 7):20-25, 1988

30 - Trovo MG, Minatel E, Franchin G, Boccieri MG, Nascimben O, Bolzicco G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:11-5, 1992.

31 - Blanke C, Ansar R, Mantravadi R, Gonin R. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 13:1425-1429, 1995.

32 - Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concomitant chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13:452-458, 1995.

33 - Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concomitant low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 14:1065-1070, 1996.

34 - Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:4-11, 1999.

35 - Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JC0G0301). *Lancet Oncol* 2012;13(7):671-8. [link]

36 - Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60. [link]

37 - Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, et al. Toxicity of concurrent radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2013;14(5):481-7. [link]

38 - Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an

- international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):444-50. [[link](#)]
- 39 - Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):690-6. [[link](#)]
- 40 - Salama JK, Vokes E. New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1029-38. [[link](#)]
- 41 - Uytterlinde W, Belderbos J, Baas C, et al. Prediction of acute toxicity grade ? 3 in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving intensity modulated radiotherapy and concurrent low-dose Cisplatin. *Clin Lung Cancer* 2013;14(5):541-8. [[link](#)]
- 42 - Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi89-98. [[link](#)]
- 43 - Wang L, Wu S, Ou G, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77(1):89-96. [[link](#)]
- 44 - Ball D, Mitchell A, Giroux D, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(3):315-21. [[link](#)]
- 45 - Ball D, Fisher RJ, Burmeister B, et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiother Oncol* 2013;106(3):305-11. [[link](#)]
- 46 - Chen C, Uytterlinde W, Sonke J, et al. Severe late esophagus toxicity in NSCLC patients treated with IMRT and concurrent chemotherapy. *Radiother Oncol* 2013;108(2):337-41. [[link](#)]
- 47 - Dehing-Oberije C, De Ruysscher D, van der Weide H, et al. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1039-44. [[link](#)]
- 48 - Govaert SL, Troost EG, Schuurbiers OC, et al. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. *Radiat Oncol.* 2012;7:150. [[link](#)]
- 49 - Liao Z, Komaki R, Thames H Jr, Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):775-81. [[link](#)]
- 50 - Sonke J, Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20(2):94-106. [[link](#)]
- 51 - Schwarz M, Alber M, Lebesque J, et al. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):561-70. [[link](#)]
- 52 - Soliman M, Yaromina A, Appold S, et al. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial. *Radiother Oncol* 2013;106(3):299-304. [[link](#)]
- 53 - Stabenau H, Rivera L, Yorke E, et al. Reduced order constrained optimization (ROCO): clinical application to lung IMRT. *Med Phys* 2011;38(5):2731-41. [[link](#)]
- 54 - Uytterlinde W, Chen C, Kwant M, et al. Prognostic parameters for acute esophagus toxicity in intensity modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):392-7. [[link](#)]
- 55 - Aupérin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17: 473-483, 2006. [[link](#)]
- 56 - Aupérin, C. Le Péchoux, E. Rolland, et al. Concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of individual data of 1205 patients. *J Clin Oncol* 2010, 28(13):2181-90. [[link](#)]
- 57 - Belderbos J, Uitterhoeve L, Zandwijk N van, et al. Randomised trial of sequential versus concomitant chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 43: 114-121, 2007. [[link](#)]
- 58 - Clamon G, Herndon J, Eaton W et al. A feasibility study of extended chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *Can Inv* 12:273-282, 1994. [[link](#)]
- 59 - Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concomitant chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621-621,

2003.

- 60 - Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concomitant chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 223: 5910-5917, 2005 [[link](#)]
- 61 - Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concomitant versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:2692-2699, 1999. [[link](#)]
- 62 - Rowell NP, O'Rourke NP. Concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002140. [[link](#)]
- 63 - Schaake-Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530, 1992. [[link](#)]
- 64 - Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concomitant thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 28:3299-3306, 2010. [[link](#)]
- 65 - The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995. [[link](#)]
- 66 - Uitterhoeve AL, Koolen MG, van Os RM et al. Accelerated high-dose radiotherapy alone or combined with either concomitant or sequential chemotherapy; treatments of choice in patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiat Oncol* 2007 2:27-., 2007. [[link](#)]
- 67 - Ulutin HC, Güden M, Oysul K, Sürenkök S, Pak Y. Split-course radiotherapy with or without concomitant or sequential chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiation Medicine* ;18:93-96, 2000. [[link](#)]
- 68 - Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concomitant versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46: 87-98, 2004. [[link](#)]

Niet-kleincellig longcarcinoom - Adjuvante immunotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante immuuntherapie na chemoradiotherapie bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III?

Aanbeveling

Behandel de volgende patiënten met durvalumab bij voorkeur binnen 6 weken na afronding van concurrente chemo-radiotherapie gedurende 12 maanden:

- met stadium III irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom ongeacht de PD-L1 status en;
- die in een goede conditie (WHO performance status 0 tot 1 na afronding van de chemoradiotherapie) verkeren en;
- die geen ziekteprogressie vertonen bij afronding van concurrente chemo-radiotherapie op een CT met intraveneus contrast van de thorax en bovenbuik en;
- er geen contra-indicatie voor immunotherapie is.

Behandel patiënten met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom niet met tecemotide na concurrente chemotherapie en radiotherapie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden twee gerandomiseerde fase III studies gevonden die de effecten van immunotherapie na chemotherapie en radiotherapie bij het stadium III NSCLC onderzochten. De immunotherapie was anders in de twee studies: in de PACIFIC-trial werd de anti-PD-L1 checkpoint inhibitor durvalumab na concurrente chemotherapie en radiotherapie gegeven, terwijl in de START-trial de anti-MUC1 tecemotide na zowel concurrente als sequentiële chemotherapie en radiotherapie werd toegediend.

In de dubbel-blind, placebo gecontroleerde PACIFIC-studie werd de overleving verbeterd door durvalumab. Na 2 jaar waren 66,3% van de patiënten in de durvalumab groep nog in leven tegenover 55,6 % in de placebo groep. Dit is een absoluut verschil van 10,7% met een hazard ratio van 0,68 (95% BI 0,51 tot 0,85). In de PACIFIC-studie werden patiënten met elke PD-L1 expressie evenals met een onbekende PD-L1 status geïncludeerd. Er werden geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen tussen durvalumab en placebo gevonden.

De START-studie vond geen klinisch relevant verschil in de mediane overleving tussen tecemotide en controle (respectievelijke mediane overleving 25,8 en 22,4 maanden), met een HR voor overlijden van 0,89 (95% BI 0,77 tot 1,03). De START studie werd vroegtijdig onderbroken wegens het optreden van encefalitis door tecemotide in een andere studie bij patiënten met een multipel myeloom. De bijwerkingen van tecemotide waren vergelijkbaar met die van placebo, echter deze zijn door het vroegtijdig staken van de studie, vanwege de bijwerkingen op een ander indicatiegebied niet betrouwbaar te interpreteren.

In geen van beide studies werden er tot nu toe kwaliteit van leven data gepubliceerd. De resultaten van de kwaliteit van leven van de PACIFIC-trial zijn gepubliceerd na de zoekdatum de literatuursearch (Hui, 2019). Durvalumab bleek geen negatief effect op de QoL te hebben in vergelijking met placebo. Deze resultaten werden op het moment van schrijven van deze richtlijn nog niet gepubliceerd.

De bewijskracht is gemiddeld voor de uitkomstmaten overleving, progressievrije overleving, response rate en veiligheid (bijwerkingen en toxiciteit) voor de vergelijking durvalumab versus placebo na concurrente chemotherapie en radiotherapie. Dit betekent dat het waarschijnlijk is dat durvalumab na concurrente chemotherapie en radiotherapie resulteert in een verhoogde overleving, progressie vrije overleving en response rate (follow-up 2 jaar), terwijl de bijwerkingen vergelijkbaar waren.

De bewijskracht is laag voor de uitkomstmaat overleving voor de vergelijking tecemotide versus placebo na concurrente chemotherapie en radiotherapie en zeer laag voor de uitkomstmaat bijwerkingen. Dit betekent dat nieuwe studies mogelijk andere effecten aan kunnen tonen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De behandeling met adjuvante immunotherapie kan plaatsvinden in centra die voldoen aan de criteria voor palliatieve immunotherapie, waardoor er optimale resultaten voor overleving, bijwerkingen en levenskwaliteit behaald kunnen worden.

Kosten (middelenbeslag)

Zorginstituut Nederland onderzocht in 2019 de kosten en de kosteneffectiviteit van durvalumab na concurrente chemotherapie en radiotherapie bij het stadium III NSCLC. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €145.932 voor durvalumab en €72.393 voor actief volgen. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €73.539 ten opzichte van de kosten bij actief volgen.

Kwaliteit van leven

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van levengecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). Durvalumab resulteert in 5,05 QALY per patiënt en 2,99 QALY bij actief volgen. De totale gemiddelde gezondheidswinst is dus 2,06 QALY per patiënt ten opzichte van actief volgen.

Door inzet van durvalumab bedraagt het gemiddeld aantal LYG 6,12; bij actief volgen is dit 3,65. Het incrementele effect voor LYG komt daarmee op 2,47. Durvalumab is daarom kosteneffectief.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Er is onvoldoende bekend over de uitkomsten van patiënten die behandeld worden met sequentiële radiotherapie, of met een performance score van 2. Verder voorziet de werkgroep geen problemen wat betreft de aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders.

Haalbaarheid en implementatie

In Nederland wordt aan alle randvoorwaarden voldaan om op een adequate manier durvalumab te implementeren na concurrente chemotherapie en radiotherapie.

In de PACIFIC-studie werd een CT-scan van de thorax en bovenbuik vereist na concurrente chemotherapie en radiotherapie om ziekteprogressie uit te sluiten. Omdat durvalumab binnen 6 weken na de laatste radiotherapie dient te beginnen, is het wenselijk om de CT-scan binnen 3 weken en bij voorkeur zo spoedig mogelijk na het einde van de radiotherapie in te plannen. Radiotherapie veroorzaakt vaak meerder veranderingen in de longen en in de tumor en/of bestraalde klieren die moeilijk te interpreteren zijn. Daarom worden afwijkingen in de thorax tot het tegendeel bewezen is geduid als post-radiotherapie bevindingen. Bijkomende onderzoeken zijn slechts zelden noodzakelijk. De CT-scan van thorax en bovenbuik wordt met intraveneus contrast verricht, tenzij er contra-indicaties zijn. Deze CT-scan is een extra onderzoek dat moet worden uitgevoerd en waarvoor voldoende capaciteit op de afdeling radiologie moet zijn.

In preklinische studies werd gevonden dat PD-1 inhibitie samen met radiotherapie het beste werkt als beiden samen worden gegeven of als de PD-(L)1 inhibitor zo snel mogelijk na het einde van de radiotherapie wordt gegeven. Voor de suggestie in de PACIFIC-trial dat patiënten die durvalumab binnen de 2 weken na het einde van de bestraling kregen een betere overleving hadden dan wanneer durvalumab later werd toegediend is geen bewijs, maar heeft wel een biologisch rationale. De supportieve therapie tijdens en na de concurrente chemotherapie en radiotherapie dient dan ook optimaal te gebeuren, zodat de kans gemaximaliseerd wordt dat patiënten in een goede algemene conditie komen (WHO performance status 0-1), zodat ze durvalumab kunnen krijgen.

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Toediening van 12 maanden durvalumab binnen 6 weken na concurrente chemotherapie en radiotherapie bij patiënten in een goede conditie (WHO performance status 0 tot 1) en zonder ziekteprogressie met een stadium III NSCLC (ongeacht de PD-L1 status) resultert waarschijnlijk in een klinisch relevante winst in overleving, progressievrije overleving en een goede response rate (follow-up 2 jaar), terwijl de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met placebo. De werkgroep is daarom van mening dat deze behandeling kan worden aanbevolen.

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Door gebrek aan studies met een hoge bewijskracht en het vroegtijdig staken van een studie, vanwege de bijwerkingen op een ander indicatiegebied is de werkgroep van mening dat het nog te vroeg is om tecemotide na concurrente chemotherapie en radiotherapie aan te bevelen.

Onderbouwing

Achtergrond

De prognose van patiënten met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is het laatste decennium onveranderd gebleven. Voor de meeste patiënten in een goede algemene conditie en met een goede orgaanfunctie is concurrente chemotherapie en radiotherapie de eerste keus (Postmus, 2017). Omdat de beste 5-jaarsoverleving in de beste reeksen slechts circa 35 % bedraagt, is er veel interesse in behandelingen die de prognose kunnen verbeteren.

Preklinisch zijn er sterke argumenten voor synergie of een additief effect tussen immunotherapie en radiotherapie (Formenti, 2018; Ngwa, 2018). Daarom is het logisch om concurrente chemo-radiotherapie te combineren met immunotherapie bij patiënten met stadium III NSCLC.

Conclusies

Adjuvant durvalumab versus placebo

Moderate GRADE	Adjuvant durvalumab after concurrent chemoradiotherapy results in a higher chance of overall survival compared to placebo in patients with stage III non-small cell lung cancer <i>Sources: (Antonia, 2018)</i>
Moderate GRADE	Adjuvant durvalumab after concurrent chemoradiotherapy results in a longer progression free survival compared to placebo in patients with stage III non-small cell lung cancer <i>Sources: (Antonia, 2017; Antonia 2018)</i>
- GRADE	Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of adjuvant durvalumab with placebo in patients with stage III non-small-cell lung cancer.
Moderate GRADE	Adjuvant durvalumab after concurrent chemoradiotherapy results in an increased response rate compared to placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer <i>Sources: (Antonia, 2017; Antonia 2018)</i>
Moderate GRADE	The safety (adverse events and toxicity) of adjuvant durvalumab after concurrent chemoradiotherapy is comparable with placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer <i>Sources: (Antonia, 2017; Antonia 2018)</i>

Adjuvant tecemotide versus placebo

Low GRADE	Adjuvant tecemotide after chemoradiotherapy does possibly not result in a higher chance of overall survival compared to placebo in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. <i>Sources: (Butts, 2014; Mitchells, 2015)</i>
- GRADE	Because of a lack of data, it was not possible to compare progression free survival, response rate and quality of life of adjuvant tecemotide with placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the safety (adverse events and toxicity) of adjuvant tecemotide after chemoradiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer.</p> <p><i>Sources: (Butts, 2014)</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description studies

A total of four articles describing results of two studies were considered suitable to be included in this literature summary comparing adjuvant immunotherapy with placebo in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer and performance score 0 or 1. Both studies included patients of multiple hospitals across different countries.

Two articles (Antonia, 2017; Antonia, 2018) reported outcomes at different follow-up moments of the PACIFIC study. Outcomes of 476 patients receiving durvalumab were compared with 237 patients receiving placebo. Included patients had received at least two cycles of platinum-based chemotherapy concurrently with definitive radiation therapy. The overall median follow-up was 25.2 months (Antonia, 2018). Patients were included irrespective of the PD-L1 status of the tumor and unknown PD-L1 expression was allowed.

Two other articles (Butts, 2014; Mitchells, 2015) reported outcomes at different follow-up moments of the START-study in which tecemotide was compared with placebo. Outcomes of 1006 patients receiving tecemotide were compared with 507 patients receiving placebo. Included patients had received at least two cycles of platinum-based chemotherapy (given sequentially or concurrently) with radiation. The median follow-up time was 58.7 months in the tecemotide group and 57.3 months in the placebo group for overall survival (Mitchell, 2015). Other outcomes were reported at a follow-up of 39.9 months in the tecemotide group and 37.7 months in the placebo group.

In March 2010, clinical trials of tecemotide, including the START-trial, were put on hold for enrolment and treatment after a case of encephalitis occurred in a phase 2 trial of tecemotide for multiple myeloma. Subsequent investigations of this patient, an overall safety analysis of the use of tecemotide in non-small-cell lung cancer, and introduction of safety measures by protocol amendment led to the clinical hold being lifted in June, 2010. At the time of the clinical hold, 1182 of the planned 1322 patients were randomly assigned. A modified intention-to-treat population was designed for the primary analysis by prospectively excluding patients randomly assigned within the 6 months preceding the clinical hold. This approach was based on the assumption that a minimum of eight weekly doses and two 6-weekly doses (corresponding to about 6 months of treatment) were needed for tecemotide to induce an immunotherapeutic effect on survival. As a result, the sample size was adjusted and 274 excluded patients were replaced.

Both studies were designed and funded by the pharmaceutical industry and representatives of the funders contributed to various aspects of the study. In the PACIFIC-study an external independent data and safety monitoring committee assessed the efficacy and safety analyses. In the START-trial the sponsor did the statistical analyses and participated in the interpretation of data. See table 1 and evidence tables for details of the studies.

Results

Durvalumab versus placebo

1. Overall survival (critical outcome)

The PACIFIC study (Antonia, 2017; Antonia, 2018) compared 476 patients receiving durvalumab with 237 patients receiving placebo. The overall survival (OS) (co-primary endpoint of the study) at 24 months was 66.3% (95% CI 61.7 to 70.4) in the durvalumab group and 55.6% (95% CI 48.9 to 61.8) in the placebo group (two-sided P=0.005). The hazard ratio for death was 0.68 (95% CI 0.51 to 0.85) favouring durvalumab.

PD-L1 subgroups

In the subgroup for which the PD-L1 status was available (451 known (58%), unknown 262 patients), the overall survival benefit at 24 months with durvalumab differed between PD-L1 expression before chemoradiotherapy. In patients with a PD-L1 expression level of < 25% 74 of the 187 (39.6%) died in the durvalumab group versus 41 of the 105 (39%) in the placebo group (HR for death 0.92 (95% CI 0.63 to 1.34)). In patients with a PD-L1 expression level of ≥25% 37 of the 115 (32.2%) died in the durvalumab group versus 23 of the 44 (52.3%) in the placebo group.

2. Progression free survival

The median progression free survival (PFS) in the PACIFIC study (co-primary endpoint of the study) was 17.2 months (95% CI 13.1 to 23.9) in the durvalumab group versus 5.6 months (95% CI 4.6 to 7.7) in the placebo group. The hazard ratio for disease progression or death was 0.51 (95% CI 0.41 to 0.63) favouring durvalumab.

PD-L1 subgroups

The progression-free survival benefit with durvalumab was observed irrespective of PD-L1 expression before chemoradiotherapy (HR 0.59 (95% CI 0.43 to 0.82) for a PD-L1 expression level of < 25% and 0.41 (95% CI 0.26 to 0.65) for a PD-L1 expression level of ≥ 25%) at the time of the first data cut-off point with a median follow-up of 14.5 months.

3. Response rate

Patients receiving durvalumab had a higher clinical response compared to patients receiving placebo in the PACIFIC-study. The objective response was 30.0% (95% CI 25.8 to 34.5) in the durvalumab group versus 17.8% (95% CI 13.0 to 34.5) in the placebo group (risk ratio (RR) 1.76 (95% CI 1.25 to 2.49)). The median duration of response was not reached in the durvalumab group at a median follow-up time of 25.2 months and 18.4 months (95% CI 6.7 to 24.5) in the placebo group.

4. Quality of life

The PACIFIC-study did not publish data on the quality of life yet.

5. Safety (adverse events and toxicity)

Adverse events of any cause and grade occurred in 460 (96.8%) patients in the durvalumab group versus 222 (94.9%) in the placebo group (RR 1.02 (95% CI 0.99 to 1.06)). Grade 3 or 4 adverse events of any cause occurred in 145 (30.5%) patients in the durvalumab group versus 61 (26.1%) in the placebo group (RR 1.17

(95% CI 0.91 to 1.51)). Grade 5 adverse events of any cause occurred in 21 patients (4.4%) who received durvalumab and in 14 patients (6.0%) who received placebo (RR 0.74 (95% CI 0.38 to 1.43)).

Treatment related adverse events were only reported at the first data cut-off point with a median follow-up of 14.5 months. Treatment related adverse events of any grade occurred in 322 (67.8%) patients in the durvalumab group versus 125 (53.4%) in the placebo group (RR 1.27 (95% CI 1.11 to 1.45)). Treatment related grade 3 or 4 adverse events occurred in 56 (11.8%) patients in the durvalumab group versus 10 (4.4%) in the placebo group (RR 2.76 (95% CI 1.43 to 5.31)).

Level of evidence comparison durvalumab versus placebo

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcomes overall survival and toxicity was downgraded with 1 level from high to moderate because of imprecision of results (total number of patients < 2000 per group).

The level of quality of evidence for the outcomes progression free survival and response rate was downgraded with 1 level from high to moderate because of imprecision of results (total number of patients < 2000 per group).

As the included study did not report data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

Tecemotide versus placebo

1. Overall survival (critical outcome)

The START-study (Butts, 2014; Mitchells, 2014) compared 1006 patients receiving tecemotide were compared with 507 patients receiving placebo. The median OS (primary endpoint of the study) was 25.8 months (95% CI 23.1 to 29.4) in the tecemotide group and 22.4 months (95% CI 19.6 to 25.4) in the placebo group. The hazard ratio for death was 0.89 (95% CI 0.77 to 1.03).

Subgroup analyses

A pre-specified subgroup analysis showed different hazard ratios between concurrent chemoradiotherapy versus placebo (HR 0.81 (95% CI 0.68 to 0.98)) (median OS 30.8 versus 20.6 months) and sequential chemoradiotherapy versus placebo (HR 1.04 (95% CI 0.82 to 1.31), p=0.38) (median OS 19.4 versus 24.6 months). Exploratory biomarker analyses suggest that elevated sMUC1 or ANA-levels correlate with a possible survival benefit with tecemotide.

2. Progression free survival

The START-study did not report data on the progression free survival.

3. Response rate

The START-study did not report data on the response rate.

4. Quality of life

The START-study did not report data on the quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

In March, 2010, clinical trials of tecemotide, including the START-trial, were put on hold for enrolment and treatment after a case of encephalitis occurred in a phase 2 trial of tecemotide for multiple myeloma. Subsequent investigations of this patient, an overall safety analysis of the use of tecemotide in non-small-cell lung cancer and introduction of safety measures by protocol amendment led to the clinical hold being lifted in June, 2010.

Adverse events of any cause and grade occurred in 938 (91.6%) patients in the tecemotide group versus 432 (90.6%) in the placebo group (RR 1.01 (95% CI 0.98 to 1.05)). Grade 3 or 4 adverse events of any cause occurred in 342 (33.4%) patients in the tecemotide group versus 171 (35.8%) in the placebo group (RR 0.93 (95% CI 0.80 to 1.08)).

Treatment related adverse events of any grade occurred in 353 (34%) patients in the tecemotide group versus 129 (27%) in the placebo group (RR 1.27 (95% CI 1.08 to 1.51)). Treatment related grade 3 or 4 adverse events occurred in 15 (1%) patients in the tecemotide group versus 5 (1%) in the placebo group (RR 1.40 (95% CI 0.51 to 3.82)).

Adverse events leading to death occurred in 46 patients (4%) who received tecemotide and in 35 patients (7%) who received placebo (RR 0.61 (95% CI 0.40, 0.94)).

Level of evidence comparison tecemotide versus placebo

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcomes overall survival and adverse events was downgraded with 2 levels from high to low because of violation of the intent to treat analysis, 274 patients were excluded from the primary analysis population as a result of a clinical hold (risk of bias) and 2 levels for imprecision (total number of patients < 2000 per group, wide 95% confidence intervals and overlap with the border of clinical relevance).

As the included study did not report data on progression free survival, response rate and quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed for the following research questions and accompanying PICO:

What is the effectivity and safety of adjuvant immunotherapy after chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer stage III compared to placebo or observation?

P: (population) patients with non-small-cell lung cancer stage III after concurrent or sequential chemoradiotherapy;

I: (intervention) adjuvant immunotherapy;

C: (comparison) placebo or observation;

O: (outcome) overall survival, progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity).

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival a critical outcome measure for the decision making process; and progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity) important outcome measures for decision making.

The working group report clinically relevant outcomes as follows:

Overall survival: Benefit >12 weeks or hazard ratio < 0.7.

Progression free survival: Benefit > 12 weeks or hazard ratio < 0.7.

Adverse events and toxicity: lethal < 5% (absolute difference), acute or severe < 25%.

Quality of life: The minimum important difference (MID) has been estimated to be a difference of 0.08 or more points for the EQ-5D utility index and seven or more points for the EQ-5D VAS (Pickard, 2007).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 1st of January 2010 up to 12th of September 2018 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 197 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review or randomized trials including patients with non-small-cell lung cancer stage III with adjuvant immunotherapy after concurrent or sequential chemoradiotherapy. 15 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three articles describing two studies (PACIFIC and START) were definitely included in the literature summary. Clinical Trials gov. was consulted for further descriptions of the two studies and another reference of the PACIFIC trial reporting on overall survival was found. This article published two weeks after the search date and included in the literature summary. This resulted in the inclusion of four articles reporting on two studies. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., et al. (2018). Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 379(24), 2342-2350.
- 2 - Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., et al. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627-1639.
- 3 - Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., et al. (2015). Nivolumab versus

- docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 123-135.
- 4 - Butts, C., Socinski, M. A., Mitchell, P. L., Thatcher, N., Havel, L., Krzakowski, et al. (2014). Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 15(1), 59-68.
- 5 - Formenti, S. C., Rudqvist, N. P., Golden, E., Cooper, B., Wennerberg, E., Lhuillier, et al. (2018). Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nature medicine*, 24(12), 1845.
- 6 - Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Gray JE, Rydén A, Viviers L, Poole L, Zhang Y, Dennis PA, Antonia SJ. (2019) Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* ;20(12):1670-1680. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30519-4. Epub 2019 Oct 7. PubMed PMID: 31601496.
- 7 - Mitchell, P., Thatcher, N., Socinski, M. A., Wasilewska-Tesluk, E., Horwood, K., Szczesna, A., et al. (2015). Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Annals of Oncology*, 26(6), 1134-1142.
- 8 - Ngwa, W., Irabor, O. C., Schoenfeld, J. D., Hesser, J., Demaria, S., & Formenti, S. C. (2018). Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nature Reviews Cancer*.
- 9 - Pickard, A. S., Neary, M. P., & Celli, D. (2007). Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*, 5(1), 70.
- 10 - Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, et al. (2017). ESMO Guidelines Committee Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28, iv1-iv21.
- 11 - Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csősz, T., Fülöp, A., et al. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833.

Niet kleincellig longcarcinoom - Behandeling sulcus superior-tumor

Uitgangsvraag

Welke behandeling dient te worden toegepast bij patiënten met sulcus superior-tumor?

Aanbeveling

- Bij patiënten bij wie de sulcus superior-tumor niet primair resectabel lijkt te zijn, wordt gelijktijdige chemoradiotherapie geadviseerd, conform de aanbeveling bij andere NSCLC-tumoren in stadium III. Mocht de tumor zodanig kleiner zijn geworden dat resectie in tweede instantie toch mogelijk lijkt, dan kan dit bij geselecteerde patiënten worden overwogen.
- Patiënten met een lokaal uitgebreid sulcus superior-NSCLC dat resectabel lijkt te zijn, worden behandeld met chemoradiotherapie gevuld door chirurgie.
- Behandeling van patiënten met een sulcus superior-tumor vindt plaats in een gespecialiseerd centrum.

Overwegingen

Enerzijds is een sulcus superior-tumor te beschouwen als elk ander NSCLC. Anderzijds lijkt een agressievere aanpak te rechtvaardigen, gezien de lokalisatie met vaak moeilijk behandelbare klachten indien er geen lokale controle wordt bereikt. Bij deze tumor wordt de supraclaviculaire kliermetastase vaak als N1 beschouwd.

Onderbouwing

Conclusies

Het standaardbeleid bij sulcus superior-NSCLC bestaat uit gelijktijdige chemoradiotherapie en/of chirurgie. Niveau 1: A1, NSCLC Collaborative Group 1995 (12), A1, Pritchard 1996 (13), A1, Marino 1995 (14); C, Komaki 1993, Martinez-Monge 1994 (15); C, Kwong 2005 (10); C, Rusch 2007 (11).

Samenvatting literatuur

Behandeling van patiënten met een sulcus superior-tumor

De sulcus superior-tumor wordt geassocieerd met een symptomencomplex of een syndroom waarbij het in 95% van de gevallen gaat om een NSCLC. Het betreft een in de apex van de long gelokaliseerde tumor die in de anatomische structuren van de bovenste thoraxapertuur ingroeit. De ligging ten opzichte van de scalene halsmusculatuur bepaalt of het een anterieur, mediaal of posterieur gelegen tumor is en de eventuele chirurgische benadering ervan. In principe dient de sulcus superior-tumor als elk ander NSCLC benaderd en gestadieerd te worden, zij het dat de anatomische ligging het tot een speciaal item maakt. Om de extrapulmonale ingroei of doorgroei te beoordelen is vaak een MRI nodig.

Resectabiliteit dient door de chirurg te worden beoordeeld. Ingroei in het wervellichaam is een ongunstige factor. Chirurgische resectie wordt dan ontraden. Ingroei in de sympathische zenuwstreng is prognostisch ongunstig, maar sluit een resectie niet uit. Positieve ipsilaterale supraclaviculaire N3-klieren zijn prognostisch gunstiger dan mediastinale N2-klieren en hoeven geen contra-indicatie voor chirurgie te zijn (1). Bij de resectie dient een lobectomy 'en bloc' met de thoraxwand te worden uitgevoerd. Bij een anterieur gelegen

tumor (met ingroei in de subclaviculaire vaten) verdient de transcervicale-thoracale benadering de voorkeur (2), en bij medioposterieur gelegen tumoren een dorsale benadering. Alleen indien een complete resectie kan worden uitgevoerd (R0), dient chirurgie te geschieden. Achterblijven van tumor (R1) is prognostisch ongunstig.

Radiotherapie voorafgaand aan chirurgie, vaak genoemd als de standaard bij sulcus superior-tumoren, is grotendeels gebaseerd op oude literatuur. Een argument vóór preoperatieve radiotherapie is dat de uit te voeren chirurgische ingreep een dusdanige morbiditeit met zich meebrengt dat succes van deze ingreep op voorhand verzekerd dient te zijn. Daarentegen geeft preoperatieve radiotherapie geen verbetering in overleving bij andere groepen patiënten met een NSCLC (3) (4) (5). Met een radiotherapedosis tussen 55 en 65 Gy na niet-complete resectie neemt de kans op lokale controle en overleving toe ten opzichte van de kans na een dosis tussen 45 en 55 Gy (6).

Uit verschillende studies komt naar voren dat met gelijktijdige chemoradiotherapie een overlevingsvoordeel kan worden bereikt bij sulcus superior-tumoren in stadium III (7) (8) (9) (10). Een onderzoek waarbij gelijktijdige bestraling (45 Gy) en 2 cycli met cisplatine en etoposide werd gevolgd door chirurgie bereikte een 76% complete resectie en een 44% 5-jaarsoverleving in 110 patiënten met een T3-4, N0-1 NSCLC (11). In deze groep ondergingen 88 van de 95 patiënten die operabel werden geacht na de chemoradiatie een thoracotomie. Er was in 61% van de geopereerde patiënten sprake van een pathologisch complete remissie. De 5-jaarsoverleving in de groep die een complete resectie onderging was 54% tegenover 44% voor de gehele patiënten groep. In aan retrospectieve analyse van patiënten behandeld tussen 1994 en 2004 in het NKI-AVL werden totaal 52 patiënten behandeld waarvan 12 met chemoradiatie, ook een resectie ondergingen. Er waren 27% stadium IIB, 8% stadium IIIA, 42% stadium IIIB and 23% stadium IV patiënten. De 5-jaarsoverleving voor patiënten die geopereerd werden was 39%. In 8 van de 12 patiënten (66%) was er een pathologisch complete remissie. In geen van de geopereerde patiënten was er een lokaal recidief. Dit pathologische complete remissie-percentage is vergelijkbaar met dat van de eerder genoemde studie.

Voor bepaling van de optimale combinatiebehandeling van deze tumor zijn geen prospectief gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Enerzijds kunnen we ervan uitgaan dat een sulcus superior-tumor te beschouwen is als elk ander NSCLC. Anderzijds lijkt een agressievere aanpak te rechtvaardigen, gezien de lokalisatie met vaak moeilijk behandelbare klachten indien er geen lokale controle wordt bereikt. Een multimodale aanpak met concomitant chemoradiotherapie en/of chirurgie lijkt op basis van de huidige gegevens de beste resultaten te geven. Bij patiënten bij wie de primaire sulcus superior-tumor niet primair resectabel lijkt te zijn (klinisch stadium III), wordt concomitant chemoradiotherapie geadviseerd. Nadien is monitoring van de respons belangrijk. Mocht de tumor aanzienlijk kleiner zijn geworden en/of downstaging zijn bereikt en lijkt resectie in tweede instantie toch mogelijk, dan dient dit geadviseerd te worden. Gezien de complexiteit vindt de behandeling van een sulcus superior-tumor bij voorkeur in een centrum plaats; zie Organisatie van zorg - Centrum.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. How should interlobar pleural invasion be classified? Prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68:2049-2052, 1999.
- 2 - Darteville PG, Chapellier AR, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Ladurie FL, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lungtumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:1025-1034, 1993.
- 3 - Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. *Cancer* 30:1388-1394, 1972.
- 4 - Waram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 36:914-925, 1975.
- 5 - Wagner J jr, Lad T, Piantadosi S, Ruckdeschel JC. Randomized phase 2 evaluation of preoperative radiation therapy and preoperative chemotherapy with mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patiënts with technically unresectable stage IIIA and IIIB non-small cell cancer of the lung LCGS 881. *Chest* 106(Suppl 6):S348-354, 1994.
- 6 - Komaki R, Roth JA, Walsh GL, Putnam JB, Vaporiyan A, Lee JS, et al. Outcome predictors for 143 patiënts with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:347-354, 2000.
- 7 - Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 58:1447-1451, 1994.
- 8 - van Geel AN, Jansen PP, van Klaveren RJ, et al. High relapse-free survival after preoperative and intraoperative radiotherapy and resection for sulcus superior-tumors. *Chest* 124:1841-1846, 2003.
- 9 - Alifano M, D'Aiuto M, Magdeleinat P, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors: Results and prognostic factors. *Chest* 124:996-1003, 2003.
- 10 - Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1250-1257, 2005
- 11 - Rusch, Valerie W.; Crowley, John; Giroux, Dorothy J.; Goldstraw, Peter; Im, Jung-Gi; Tsuboi, Masahiro; Tsuchiya, Ryosuke; Vansteenkiste, Johan; on behalf of the International Staging Committee. 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 Thor Oncol* 2(7):603-612, 2007.
- 12 - NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patiënts from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.
- 13 - Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 125:723-29, 1996.
- 14 - Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 76:593-601, 1995.
- 15 - Martínez-Monge R, Herreros J, Aristu JJ, et al: Combined treatment in superior sulcus tumors. *Am J Clin Oncol* 17:317-322, 1994.

Niet kleincellig longcarcinoom - Concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie

Uitgangsvraag

Consensus based update van de eerder evidence based (mei 2011) uitgewerkte vraag:

Wanneer is gelijktijdige sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Aanvulling op module 'Concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie' richtlijn NSCLC mei 2011).

Consensus based uitwerking van de vraag:

Welke invloed hebben technische verbeteringen op de effecten van radiotherapeutische behandeling?

Aanbeveling

Wanneer is gelijktijdige sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Aanbevelingen evidence based (2011)

Patiënten met stadium IIIA/IIIB NSCLC 'performance'-score 0-1 dienen behandeld te worden met een combinatie van gelijktijdig toegediende cisplatine bevattende chemotherapy en radiotherapie.

Aanbevelingen consensus based (2013)

De werkgroep adviseert ook de geselecteerde, fitte oudere patiënt met stadium III NSCLC bij voorkeur te behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie.

Welke invloed hebben technische verbeteringen op de effecten van radiotherapeutische behandeling?

Aanbeveling consensus based (2013)

Er wordt geadviseerd NSCLC patiënten, ongeacht het volume en N status, bij voorkeur in opzet curatief te behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie indien de normale weefsel toleranties van het bestralingsplan worden behaald.

Overwegingen

Wanneer is gelijktijdige sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Er is geen landelijke consensus over het chemotherapieschema van voorkeur en het optimale radiotherapie schema.

Onderbouwing

Conclusies

Wanneer is gelijktijdige sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Conclusies evidence based (2011)

Bij patiënten met stadium IIIA/IIIB NSCLC en 'performance'-score 0-1 is een combinatie van gelijktijdig toegediende cisplatine bevattende chemotherapie en radiotherapie de keuze van behandeling.

Niveau 1, Auperin 2010(10)

Conclusies consensus based (2013)

De werkgroep is van mening dat hoge leeftijd geen hogere toxiciteit laat zien bij NSCLC patiënten die behandeld werden met chemoradiotherapie.

Salama 2013(40), Uyterlinde 2013(41)

Het is aangetoond dat dagelijks cisplatin (6 mg/m²) gelijktijdig met radiotherapie vergeleken met hoge-dosis cisplatin leidt tot minder toxiciteit.

Koning 2013(37)

Welke invloed hebben technische verbeteringen op de effecten van radiotherapeutische behandeling?

Conclusies evidence based (2013)

Het is aangetoond dat met moderne bestralingstechnieken ook grotere longtumoren en uitgebreidere N status radicaal kunnen worden bestraald.

Schwartz 2005(51)

Het is aangetoond dat de hoge dosis gebieden op de oesophagus zowel de acute als de late oesophagustoxiciteit bepalen.

Chen 2013(46), Uyterlinde 2013(41)

Samenvatting literatuur

Wanneer is gelijktijdige sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Literatuurbespreking evidence based (2011)

Chemoradiotherapie bij stadium IIIA-IIIB niet-kleincellige longcarcinomen

In 1995 werd in een meta-analyse aangetoond dat de combinatie van chemotherapie met radiotherapie de behandelingsresultaten verbetert ten opzichte van radiotherapie alleen bij inoperabele NSCLC-patiënten. Platinum houdende chemotherapie (meestal gegeven voorafgaand aan de radiotherapie) verbeterde de 5-jaarsoverleving van 2% naar 4%. In een meer recente meta-analyse werd dit resultaat bevestigd [Auperin 2010(10)].

In verschillende onderzoeken werden sequentiële en gelijktijdige gegeven chemoradiotherapie bij stadium IIIA/IIIB NSCLC met elkaar vergeleken (zie onderstaande tabel) [Furuse 1999(61); Curran 2003(59); Zatloukal

2004(68); Fournel 2005(60); Belderbos 2007(57); Ulutin 2000(67); Clamon 1994(58)]. Recent zijn de uitkomsten van een meta-analyse, van gepubliceerde en ongepubliceerde trials gebaseerd op individuele patiënten gegevens, gepubliceerd die de vraag betreffende superioriteit van sequentiële of gelijktijdig gegeven chemoradiotherapie beantwoord [Auperin 2010(56)]. Er werden trials geïncludeerd die het insluiten van patiënten hadden beëindigd in 2003. Zeven studies werden geïdentificeerd. Van één studie waren de patiëntengegevens niet opvraagbaar [Zatloukal 2004(68)], wel waren de individuele patiëntengegevens van zes studies beschikbaar (1205 patiënten, 92 % van het totaal aantal gerandomiseerde patiënten). De mediane follow-up was 6 jaar en niet verschillend in beide armen. Het merendeel van de patiënten had een WHO-'performance'-score van 0 of 1 (98% van de patiënten). Er werd een significant voordeel gevonden voor de concomitante chemoradiotherapie wat betreft de overleving ($HR=0,84$, 95% BI., 0,74-0,95, $p = 0,004$) met een absoluut 3-jaarsoverlevingsvoordeel van 5.7% (18.1% in de sequentiële arm en 23.8% in de gelijktijdig gegeven chemo-radiotherapie arm) en een overlevingsvoordeel van 4,5% op 5 jaar. Dit overlevingsvoordeel werd bereikt door een betere lokale controle bij de concomitante chemoradiotherapie behandelde patiënten groep. ($HR=0,77$, BI., 0,62-0,95, $p=0,01$). Er was tussen sequentiële of gelijktijdig gegeven chemoradiotherapie geen verschil in de kans op metastasering op afstand. Wel leidde gelijktijdige chemoradiotherapie tot een verhoogde kans op ernstige acute slokdarmtoxiciteit (graad 3-4) (18%) ten opzichte van de sequentiële behandeling (4%) met een relatief risico van 4.9% (95% BI., 3.1-7,8; $p <0,0001$). Er werd geen significant verschil in acute pulmonale toxiciteit tussen beide behandelarmen gevonden. Er waren eveneens geen aanwijzingen dat een bepaalde subgroep van patiënten, bepaald op grond van leeftijd, geslacht, performance status, histologisch tumor type, of tumor stadium, meer of minder profiteerde van gelijktijdige chemoradiatié. Dus het voordeel van concomitante chemoradiatié werd ook bereikt bij patiënten ouder dan 70 jaar. Op grond van deze meta-analyse moet gelijktijdige chemoradiotherapie bij het inoperabele stadium IIIA/IIIB NSCLC als behandeling van voorkeur worden beschouwd.

Keuze van chemotherapie en optimale combinatie

Bij combinatie van lage doseringen platinumhoudende chemotherapie met één dagelijkse fractie bestraling hebben alleen studies met cisplatine een voordeel aangetoond. Dit radiosensitizerend effect wordt veroorzaakt door een verminderd herstel van sublethale bestralingsschade in de tumorcellen. In het onderzoek van Schaake et al. werd het grootste numerieke effect gezien bij combinatie van radiotherapie met dagelijks cisplatine, het verschil met de wekelijkse toediening was niet significant [Schaake 1992(63)]. De frequentie van toediening van chemotherapie bleek niet van invloed op de uitkomsten van de meta-analyses van Rowell et al. en van Aupérin et al. [Rowel 2004(62); Auperin 2006(55)]. In twee studies uit de meta-analyse werd de gelijktijdige dagelijkse cisplatine gegeven in een dosis van 6 mg/m^2 . In twee andere onderzoeken werd cisplatine gegeven op dag 1 en 29 in een dosis van 80 of 100 mg/m^2 . In het onderzoek van Furuse et al. werd cisplatine gecombineerd met vindesine en mitomycine, in het onderzoek van Curran et al. werd cisplatine met vinblastine gecombineerd [Furuse 1999(61); Curran 2003(59)]. Docetaxel en cisplatine doen beter qua respons percentage, tijd tot progressie, 2-jaarsoverleving en totale overleving dan mitomycine, vinblastine en cisplatine beide schemas met gelijktijdig met radiotherapie [Segawa 2010(64)]. In de Franse trial werd dagelijks cisplatine gegeven 20 mg/m^2 in week 1 en week 5, gecombineerd met dagelijks etoposide in week 1 en week 5 [Fournel 2005(60)]. De combinatie radiotherapie met concomitant dagelijks cisplatin 6 mg/m^2 gaf weliswaar 18% kans op ernstige acute oesofagitis, maar het risico op ernstige hematologische of renale toxiciteit was laag (< 5%). Hierdoor is dit schema ook toepasbaar bij oudere

patiënten met co-morbiditeit [Uitterhoeve(66)]. Het dagelijkse schema met cisplatin heeft niet veel navolging gekregen in de dagelijkse (inter)nationale praktijk. Onderzoek vindt plaats welke soort chemotherapie het beste gecombineerd kan worden met cisplatin.

Tabel Gepubliceerde fase-III-studies en een meta-analyse, waarbij gelijktijdige (c) chemo-radiotherapie vergeleken wordt met sequentiële (s) chemo-radiotherapie

Auteur	Aantal patiënten	1-jaaroverleving (%)		2-jaaroverleving (%)		3-jaaroverleving (%)	
		C	S	C	S	C	S
Furuse 1999(61)	314	65	56	37	29		
Curran 2003(59)	407	63	57	37	31		
Clamon 1994(58)	91						
Fournel 2005(60)	205	56	56	35	23		
Belderbos 2007(57)	158	56	69	39	34	29	22
Meta-analyse							
Aupérin 2010(56)	1205			36	30	24	18

Aanvullende literatuurbespreking consensus based (2013)

In de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 9410, werden 610 patiënten met inoperabele stadium 3 NSCLC gerandomiseerd tussen sequentiële cisplatine en vinblastine voor 2 kuren gevolgd door radiotherapie (60 Gy in 30 fracties) of 2 kuren van dezelfde chemotherapie gelijktijdig met radiotherapie. Een derde arm evalueerde gelijktijdige cisplatin en etoposide met tweedagelijks radiotherapie tot een totale dosis van 69.6 Gy. Gelijktijdige chemoradiotherapie (CCRT) was superieur vergeleken met sequentiële chemoradiotherapie (median survival 17.0 versus 14.6 months, hazard ratio for death 0.81, 95% CI 0.663-0.996). Het verschil tussen conventioneel gefractioneerde chemoradiotherapie en het twee-dagelijkse regimen was niet statistisch significant (median survival 17.0 versus 15.6 months). De acute graad 3-5 niet-hematologische toxiciteit was hoger in de gelijktijdige chemoradiotherapie arm dan in de sequentiële arm. Late bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide armen (Curran 2011). Verder onderzoek bevestigt en preciseert de afhankelijkheid van slokdarm- en longtotoxiciteit bij chemoradiotherapie van dosis-volume parameters [Palma 2013a(38), 2013b(39)].

In een systematic review door Koning et al(37) [2013] werd de toxiciteit onderzocht van gelijktijdige chemoradiotherapie in tussen 1992 en 2010 gepubliceerde fase 2 en 3 studies met meer dan 50 patiënten. Acute oesofagitis ≥ graad 3 werd gevonden in maximaal 18% van de patiënten. Hoge dosis cisplatin bevattende schema's lieten vaker ernstige hematologische toxiciteit, misselijkheid en braken zien in vergelijking met andere schema's. Er kon geconcludeerd worden dat CCRT met monochemotherapie (dagelijks cisplatin) resulteerde in minder acute en late bijwerkingen in vergelijking met CCRT met mono hoge dosis chemotherapie, doublets of triplets. Een ander recent overzicht over radiotherapie in combinatie met chemotherapie bij NSCLC suggereert dat er geen duidelijke voorkeur voor een bepaald gelijktijdig

chemotherapie schema met radiotherapie aangegeven kan worden, maar cisplatin houdende chemotherapie blijkt tot betere overleving en progressievrije overleving te leiden [Salama 2013(40); Wang 2012(43); Vansteenkiste 2013(42)].

Resultaten van IMRT bij 188 NSCLC patiënten die gelijktijdig werden behandeld met chemotherapie (dagelijks cisplatin) lieten bij 1% van de patiënten graad 5 toxiciteit zien [Uyterlinde 2013(41)]. Performance (Performance ≥ 2 (OR, 3.45; P = .07)) was significant gecorreleerd met acute toxiciteit \geq graad 3. Er werd geen significant verschil in toxiciteit gezien tussen oudere (≥ 70 jaar) en jongere patiënten (< 70 jaar).

Alleen op basis van leeftijd zou niet afgezien moeten worden van gelijktijdige chemoradiotherapie [Salama 2013(40)]. In een Japanse studie werd een voordeel gezien door carboplatin toe te voegen aan radiotherapie bij een selecte groep oudere patiënten met locally advanced NSCLC. Kanttekening bij deze studie is dat het een Japanse populatie betrof en de betreffende gegevens mogelijk niet naar een Westerse populatie geëxtrapoleerd kunnen worden [Atagi 2012(35)]. In een meta-analyse gebaseerd op individuele patiënten data werden de risico factoren voor symptomatische pneumonitis onderzocht. Oudere patiënten die CCRT met carboplatin-paclitaxel kregen hadden het grootste risico op longtoxiciteit. [Palma 2013(38)].

Welke invloed hebben technische verbeteringen op de effecten van radiotherapeutische behandeling?

De mogelijkheden voor behandeling met bestraling zijn de laatste 10 jaar enorm verbeterd. Dit is te danken aan veel ontwikkelingen en nieuwe inzichten. Zo hebben vooral technische ontwikkelingen bij de voorbereiding en uitvoering van de bestraling ertoe geleid dat de bestraling veel nauwkeuriger uitgevoerd kan worden [Sonke 2010(50)], waardoor de bestralingsbehandeling veel beter wordt verdragen en de resultaten zijn verbeterd. Een retrospectief onderzoek uit het MD Anderson Cancer Center toonde een overlevingsvoordeel aan door gebruik van 4D-CT plus IMRT [Liao 2010(49)]. De Respiration Correlated CT-scan (RCCT) ofwel 4D-CTscan ter voorbereiding op een bestralingsbehandeling is vrijwel op alle bestralingsafdelingen in Nederland klinisch in gebruik genomen. Met deze techniek is het mogelijk om tijdens het maken van de planning-CT-scan ook de ademhalingsbeweging van de longtumor in beeld te brengen. In het bestralingsplan wordt deze informatie meegenomen, waardoor de straling exacter op de tumor kan worden gericht. Door het beschikbaar komen van betere algoritmen voor het berekenen van de dosis in inhomogeen weefsel (extreem belangrijk bij longweefsel) kon worden gestart met intensiteits-gemoduleerde bestraling (IMRT) [Govaert 2012(48)]. Een grote stap voorwaarts omdat met deze techniek de dosisafval buiten het doelvolume scherper wordt, en de conformiteit aan het doelgebied aanzienlijk wordt vergroot [Schwartz 2005(51)]. Hiermee werd het mogelijk om ook grotere longtumoren veilig met een effectieve dosis te bestralen.

Bij de planning middels IMRT moet extra gelet worden op mogelijk verhoogde dosisinhomogeniteit in het planning target volume (PTV; 90-115%). De slokdarm ligt vaak binnen het PTV. De maximale dosis op de slokdarm bleek verantwoordelijk voor zowel ernstige acute [Uyterlinde 2013b, Stabenau 2011] en late oesophagus toxiciteit [Chen 2013(46)] in NSCLC die bestraald werden met 66 Gy in 24 fracties gecombineerd met gelijktijdig dagelijks cisplatin.

Het Gross Tumor Volume (GTV) als onafhankelijke prognostische parameter is complex, mede omdat er een correlatie bestaat tussen het GTV en de N2 of N3 status. In een retrospectieve analyse van een prospectieve

database met 270 patiënten vonden Dehing-Oberije et al(47). [2008] een lagere overleving bij een groter GTV. Naast het tumorvolume was het aantal FDG-positieve lymfklierstations een significante factor voor survival bij patiënten met een inoperabel NSCLC, die behandeld werden met chemoradiotherapie [Dehing-Oberije 2008]. In een studie bij 868 patiënten die met radiotherapie of met chemo-radiotherapie werden behandeld werd geen duidelijk effect meer gevonden bij een maximale tumordiameter van meer dan 3 cm [Ball 2013a(44)]. In een prospectieve studie met 509 patiënten werd geen effect op de overleving gevonden wanneer de maximale tumordiameter meer dan 5 cm bedroeg [Ball 2013b(45)]. In een subgroep analyse bij 163 patiënten die in de fase III trial "CHARTWELL" werden gerandomiseerd, bleek geen effect meer van het tumorvolume op de overleving wanneer een geaccelereerd bestralingsschema werd gegeven [Soliman 2013(52)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-10-2014

Laatst geautoriseerd : 17-10-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Cox JD. Patterns of failure followingg treatment of apparently localized carcinoma of the lung. In: Muggia FM Rozencwieg M (eds). Lung cancer; progress in therapeutic research. Vol 11. New York: Raven, 279-328, 1979.
- 2 - Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg, et al. The survival of patiënten with inoperable lung cancer: A large scale randomized study of radiation therapy versus placebo. Radiology 90:688-697, 1968.
- 3 - Gregor A, Macbeth FR, Paul J, Cram L. Radical radiotherapy and chemotherapy in localized inoperable non-smallcell lung cancer: a randomised trial. J Natl Cancer Inst 85:997-999, 1993.
- 4 - Vijayakumar S, Myrianthopoulos LC, Rosenberg I, Halpern HJ, Low N, Chen GT. Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:779-788, 1991.
- 5 - Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomised phase I-II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with > 69.6 Gy in favourable patiënten with radiation therapy oncology group stage III non-small cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. J Clin Oncol 8:543-555, 1990.
- 6 - Byhardt RW. The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1513-1525, 1995.
- 7 - Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, Katin MJ, Blitzer PH, Salenius SA, et al. Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:507-516, 1993.
- 8 - Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:149-154, 1998.
- 9 - Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:119-130, 2002.
- 10 - A. Aupérin, C. Le Péchoux, E. Rolland, W.J. Curran, K. Furuse, P. Fournel, J.Belderbos, G. Clamon, H.C. Ulutin, R. Paulus, T. Yamanaka, MC. Bozonnat, L. Uitterhoeve, X.F. Wang, L. Stewart, R. Arriagada, S. Burdett, JP. Pignon, on behalf of the

- NSCLC Collaborative Group. Concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of individual data of 1205 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28(13):2181-90.
- 11 - Hayman JA, Martel MK, Haken RK ten, Normolle DP, Todd RF 3rd, Littles JF, et al. Dose escalation in non-smallcell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 19:127-136, 2001.
- 12 - Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117:358-364, 2000.
- 13 - Sun LM, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang EY, et al. Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer: preliminary report of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:41341-8, 2000.
- 14 - Ball D, Bishop J, Smith J, O'Brien P. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concomitant carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multicentre trial. *Radiother Oncol* 52:129-136, 1999.
- 15 - Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, Marschke R-FJ, Sloan JA, Shaw EG, et al. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *Cancer* 82:1037-1048, 1998.
- 16 - Saunders M, Dische S, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: A randomised multicenter trial. *Lancet* 1997;350:161-165, 1997.
- 17 - Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 41:207-214, 2003.
- 18 - De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Coen W, et al. European organization for Research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 20;28(36):5301-10.
- 19 - Dehing-Oberije C, Yu S, de Ruysscher D et al. Development and external validation of prognostic model for 2-year survival of non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:355-362; 2009.
- 20 - Ball D. et al. The complex relationship of lung tumor volume to survival in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy: Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 9905. *J Thor Oncol* S2009.
- 21 - NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.
- 22 - Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 125:723-29, 1996.
- 23 - Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 76:593-601, 1995.
- 24 - Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940-945 , 1990.
- 25 - Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton W-LJ, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210-1215, 1996.
- 26 - Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117:358-364, 2000.
- 27 - Chevalier T le, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small-cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-423, 1991.
- 28 - Schaake-Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530, 1992.
- 29 - Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, et al. A randomized clinical trial comparing radiation therapy v radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 15(Suppl 7):20-25, 1988

- 30 - Trovo MG, Minatel E, Franchin G, Boccieri MG, Nascimben O, Bolzicco G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:11-5, 1992.
- 31 - Blanke C, Ansar R, Mantravadi R, Gonin R. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 13:1425-1429, 1995.
- 32 - Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concomitant chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13:452-458, 1995.
- 33 - Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concomitant low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 14:1065-1070, 1996.
- 34 - Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:4-11, 1999.
- 35 - Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JC0G0301). *Lancet Oncol* 2012;13(7):671-8. [\[link\]](#)
- 36 - Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60. [\[link\]](#)
- 37 - Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, et al. Toxicity of concurrent radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2013;14(5):481-7. [\[link\]](#)
- 38 - Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):444-50. [\[link\]](#)
- 39 - Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):690-6. [\[link\]](#)
- 40 - Salama JK, Vokes E. New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1029-38. [\[link\]](#)
- 41 - Uytterlinde W, Belderbos J, Baas C, et al. Prediction of acute toxicity grade ? 3 in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving intensity modulated radiotherapy and concurrent low-dose Cisplatin. *Clin Lung Cancer* 2013;14(5):541-8. [\[link\]](#)
- 42 - Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi89-98. [\[link\]](#)
- 43 - Wang L, Wu S, Ou G, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77(1):89-96. [\[link\]](#)
- 44 - Ball D, Mitchell A, Giroux D, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(3):315-21. [\[link\]](#)
- 45 - Ball D, Fisher RJ, Burmeister B, et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiother Oncol* 2013;106(3):305-11. [\[link\]](#)
- 46 - Chen C, Uytterlinde W, Sonke J, et al. Severe late esophagus toxicity in NSCLC patients treated with IMRT and concurrent chemotherapy. *Radiother Oncol* 2013;108(2):337-41. [\[link\]](#)
- 47 - Dehing-Oberije C, De Ruysscher D, van der Weide H, et al. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1039-44. [\[link\]](#)
- 48 - Govaert SL, Troost EG, Schuurbiers OC, et al. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. *Radiat Oncol*. 2012;7:150. [\[link\]](#)
- 49 - Liao Z, Komaki R, Thames H Jr, Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):775-81. [\[link\]](#)
- 50 - Sonke J, Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(2):94-106. [\[link\]](#)
- 51 - Schwarz M, Alber M, Lebesque J, et al. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to

- escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):561-70. [[link](#)]
- 52 - Soliman M, Yaromina A, Appold S, et al. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial. *Radiother Oncol* 2013;106(3):299-304. [[link](#)]
- 53 - Stabenau H, Rivera L, Yorke E, et al. Reduced order constrained optimization (ROCO): clinical application to lung IMRT. *Med Phys* 2011;38(5):2731-41. [[link](#)]
- 54 - Uyterlinde W, Chen C, Kwint M, et al. Prognostic parameters for acute esophagus toxicity in intensity modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2013;107(3):392-7. [[link](#)]
- 55 - Aupérin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17: 473-483, 2006. [[link](#)]
- 56 - Aupérin, C. Le Péchoux, E. Rolland, et al. Concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of individual data of 1205 patients. *J Clin Oncol* 2010, 28(13):2181-90. [[link](#)]
- 57 - Belderbos J, Uitterhoeve L, Zandwijk N van, et al. Randomised trial of sequential versus concomitant chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 43: 114-121, 2007. [[link](#)]
- 58 - Clamon G, Herndon J, Eaton W et al. A feasibility study of extended chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *Can Inv* 12:273-282, 1994. [[link](#)]
- 59 - Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concomitant chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621-621, 2003.
- 60 - Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concomitant chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 22:5: 5910-5917, 2005 [[link](#)]
- 61 - Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concomitant versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:2692-2699, 1999. [[link](#)]
- 62 - Rowell NP, O'Rourke NP. Concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002140. [[link](#)]
- 63 - Schaake-Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530, 1992. [[link](#)]
- 64 - Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concomitant thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 28:3299-3306, 2010. [[link](#)]
- 65 - The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995. [[link](#)]
- 66 - Uitterhoeve AL, Koolen MG, van Os RM et al. Accelerated high-dose radiotherapy alone or combined with either concomitant or sequential chemotherapy; treatments of choice in patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiot Oncol* 2007; 2:27-., 2007. [[link](#)]
- 67 - Ulutin HC, Güden M, Oysul K, Sürenköt S, Pak Y. Split-course radiotherapy with or without concomitant or sequential chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiation Medicine* ;18:93-96, 2000. [[link](#)]
- 68 - Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concomitant versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46: 87-98, 2004. [[link](#)]

Niet kleincellig longcarcinoom - Chirurgie na inductiebehandeling

Uitgangsvraag

What is the effectivity and safety of resection after chemoradiotherapy compared to chemoradiotherapy (with or without adjuvant durvalumab) in patients with non-small cell lung cancer stage III-N2?

Aanbeveling

Verricht niet standaard chirurgie bij een patiënt met stadium III-N2 niet-kleincellig longcarcinoom na inductie chemoradiotherapie.

Bespreek tijdens een multidisciplinair overleg of de patiënt met stadium III-N2 niet-kleincellig longcarcinoom in aanmerking komt voor een operatie na inductie chemoradiotherapie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De cruciale uitkomstmaat overall survival laat een voordeel zien bij patiënten die een resectie na chemoradiotherapie ondergaan vergeleken met behandeling met alleen chemoradiotherapie; echter het verschil is niet klinisch relevant HR 0,87 (95% BI 0,69 tot 1,10). De progressievrije overleving is hoger na toevoeging van een resectie, maar het verschil is klein en niet klinisch relevant. Resectie na chemoradiotherapie resulteert mogelijk wel in minder lokale recidieven vergeleken met alleen chemoradiotherapie. De gerapporteerde bijwerkingen (Grade 3 tot 4) waren vergelijkbaar tussen de beide behandelgroepen, maar patiënten in de resectie groep hebben mogelijk meer kans op behandeling gerelateerde mortaliteit, wanneer een pneumonectomie verricht moet worden om een radicale resectie te bereiken. De studie rapporteerde niet over de kwaliteit van leven.

De overall bewijskracht is laag. Dit is het gevolg van risico op bias in de studie van Albain (2009). Daarnaast is er sprake van imprecisie, het 95% betrouwbaarheidsinterval van het effect omvat zowel geen effect als een klinisch relevant effect. Daarnaast includeerden beide studies een gering aantal patiënten.

Het geringe aantal patiënten dat gerandomiseerd werd is de belangrijkste reden van onzekerheid over het effect van resectie op de overleving.

Als gevolg van de beperkte beschikbare data en de methodologische beperkingen hiervan is de rol van resectie na inductie concurrente chemoradiatie een kennislacune. Daarnaast is de niet-chirurgische standaardtherapie voor het irresectabele stadium III NSCLC op dit moment gelijktijdige chemoradiatie, gevolgd door 12 maanden immunotherapie (durvalumab). Hier dienen toekomstige studies met chirurgie in hun design rekening mee te houden.

Er werd slechts één gerandomiseerde studie (Albain, 2009) gevonden die de uitgangsvraag beantwoordt. In deze trial werd geen stadiëring met FDG-PET-CT uitgevoerd en was de mortaliteit in de pneumonectomie groep groter dan in vergelijkbare studies. Daarnaast werd er, naar actuele inzichten, een inferieure radiotherapietechniek gebruikt en werd consolidatie chemotherapy gegeven die inmiddels verlaten is.

wegens de toegenomen toxiciteit zonder overlevingswinst. De recentere studie van Eberhardt (2015) voldoet technisch en methodologisch, maar includeerde slechts een klein deel patiënten dat voldoet aan de uitgangsvraag, omdat niet enkel patiënten met N2 ziekte werden geïncludeerd. De uitkomst van deze subgroep waarvoor noch werd gerandomiseerd, noch werd gestratificeerd is onbekend. Daarnaast werd de studie vroegtijdig gestopt wegens beperkte inclusie. Hierdoor levert deze studie onvoldoende betrouwbare data om bij te dragen aan de beantwoording van de uitgangsvraag.

Alleen bij geselecteerde patiënten zijn er argumenten om resectie aan te bevelen na inductie chemoradiatie bij het stadium III-N2 NSCLC. Omdat er mogelijk een grotere kans bestaat op lokale tumorcontrole en verbeterde overleving door de toevoeging van resectie, kan in multidisciplinair overleg, bij een individuele patiënt, besloten worden om te opereren na inductie chemoradiatie bij het stadium III-N2 NSCLC. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er alleen bij geselecteerde patiënten argumenten om resectie aan te bevelen als standaardbehandeling na inductie chemoradiatie bij het stadium III-N2 NSCLC. De indicatie voor aanvullende resectie kan bepaald worden door de klachten die een patiënt kan ondervinden van een lokaal niet gecontroleerde tumor, zoals bij ingroei in de plexus brachialis en/ of uitgebreide thoraxwand invasie. Ook kunnen individuele risicofactoren op ernstige complicaties wanneer de tumor niet wordt weggenomen, zoals de vorming van longabcessen bij tumoren met centrale necrose, een rol spelen bij de beslissing om een resectie uit te voeren.

Indien gekozen wordt voor een chirurgische aanpak, kan overwogen worden bij bepaalde anatomische lokalisaties (bijvoorbeeld tumor gelegen direct naast de vena cava superior) een resectie te verrichten na inductiebehandeling met alleen chemotherapy, omdat toevoeging van radiotherapie de resectie mogelijk kan bemoeilijken en de kans op complicaties kan vergroten.

Tenslotte dient benadrukt te worden dat stadium III NSCLC ook qua anatomische presentatie een zeer heterogene ziekte is. Bij patiënten met bijvoorbeeld multipele longnodi en/of met een tumor met uitgebreide lepidische groeiwijze kan daarom na multidisciplinair overleg toch besloten worden tot operatieve behandeling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De extra belasting van een resectie na gelijktijdige chemoradiatie, met mogelijk een grotere kans op mortaliteit indien een pneumonectomie gedaan moet worden, dient enkel genomen te worden wanneer er multidisciplinair besloten wordt dat dit opweegt tegen de nadelen van een niet-chirurgische aanpak.

Kosten (middelenbeslag)

Op de korte termijn brengt de operatie mogelijk hogere kosten met zich mee, maar op de lange termijn is het onzeker of de operatie resulteert in een kostenstijging of daling.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Er zijn geen bezwaren om de aanbevelingen in de praktijk te brengen.

Haalbaarheid en implementatie

Er is voldoende capaciteit en expertise aanwezig in Nederland om de aanbevelingen te realiseren. De werkgroep voorziet dan ook geen problemen op het gebied van haalbaarheid en implementatie.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Op basis van de data is er geen evidentie dat bij patiënten met een stadium III-N2 NSCLC het standaard toevoegen van chirurgie aan de gegeven chemoradiatie de overleving relevant verbetert. Bij geselecteerde patiënten kan er aanvullende waarde zijn van een resectie na inductie chemoradiatie bij het stadium III-N2 NSCLC. De indicatie voor resectie dient gesteld te worden in een multidisciplinair overleg. Hierbij dient bij voorkeur van tevoren ingeschat te worden dat er geen pneumonectomie noodzakelijk is om een radicale resectie te bereiken. De gradering van de evidentie is echter om de hierboven vermelde redenen laag.

Tevens lijkt aanvullende resectie van meerwaarde te zijn (gezien de grotere kans op lokale tumorcontrole na aanvullende resectie) indien een optimale lokale controle essentieel is voor de levenskwaliteit van de patiënt (bijvoorbeeld bij een sulcus superior (Pancoast) tumor en/of ingroei in de plexus brachialis en/of uitgebreide thoraxwand invasie) of dat er risicofactoren zijn op ernstige complicaties wanneer de tumor niet wordt weggenomen zoals de vorming van longabcessen bij tumoren met centrale necrose. In een multidisciplinair overleg, bij een individuele patiënt, kan aldus besloten worden om te opereren na inductie chemoradiatie bij het stadium III-N2 NSCLC.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een stadium III (T4 behalve wegens noduli in een andere ipsilaterale longkwab, N2 ziekte) resectabel NSCLC en een goede performance score werden tot voor kort behandeld met gelijktijdige chemo-radiotherapie (≥ 60 Gy), ofwel gelijktijdige chemo-radiotherapie ≥ 45 Gy gevolgd door resectie. Er bestaat een behoorlijke praktijkvariatie en de verschillende behandelopties hebben een ander toxiciteitsprofiel en kostenplaatje. Sinds publicatie van de data van de Pacific-trial (Antonia, 2018; Antonia, 2017) wordt bij patiënten met een niet-resectabel stadium III NSCLC gelijktijdige chemoradiatie gevolgd door adjuvante behandeling met immunotherapie (durvalumab) gezien als de standaard behandeling. Dit alles levert in de klinische praktijk frequent dilemma's op omtrent de meest optimale behandeling en de plaats van chirurgie bij patiënten met stadium III NSCLC.

Conclusies

Low GRADE	<p>Resection after chemoradiotherapy did result in a higher chance of overall survival compared to chemoradiotherapy alone in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer, however this difference was not clinically relevant nor significant.</p> <p><i>Sources: (Albain, 2009)</i></p>
----------------------	---

Very low Grade	<p>Resection after chemoradiotherapy may result in a higher chance of overall survival compared to chemoradiotherapy alone in patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer when a radical resection was accomplished by lobectomy, but this was based on a not pre-specified subgroup analysis in a single study.</p> <p><i>Sources: (Albain, 2009)</i></p>
Low GRADE	<p>Resection after chemoradiotherapy did result in a higher chance of progression free survival compared to chemoradiotherapy alone in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer, however this difference was not clinically relevant.</p> <p><i>Sources: (Albain, 2009)</i></p>
Low GRADE	<p>Resection after chemoradiotherapy possibly results in fewer local-only relapses compared to chemoradiotherapy alone in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer.</p> <p><i>Source: (Albain, 2009)</i></p>
- GRADE	<p>Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of resection after chemoradiotherapy with chemoradiotherapy alone in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer.</p>
Low GRADE	<p>The number of grade 3-4 adverse events of resection after chemoradiotherapy is possibly comparable with chemoradiotherapy alone in patients with stage III non-small cell lung cancer.</p> <p>Resection after chemoradiotherapy possibly results in a higher chance of treatment-related deaths compared to chemoradiotherapy alone in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer, when a pneumonectomy has to be done to perform a radical resection.</p> <p><i>Sources: (Albain, 2009)</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

One study was considered suitable to be included in this literature summary comparing resection after chemoradiotherapy with chemoradiotherapy (Albain, 2009) in a total of 429 NSCLC stage III patients.

Albain (2009) included 429 patients with stage IIIA (N2) disease: T1, T2 or T3 primary NSCLC was required with pathologic proof of N2 involvement. Patients received 2 cycles of cisplatin and etoposide concurrent with 45 Gy radiotherapy. If no progression occurred, patients underwent resection in de intervention group and

continued RT uninterrupted to 61 Gy in the control group.

Results

1. Overall survival

The proportion of patients who were alive after 5 years in the study of Albain (2009) was 27.2% of the 202 patients in the resection after chemoradiotherapy group and 20.3% of the 194 patients in the chemoradiotherapy group. The median overall survival was 23.6 months in the resection after chemoradiotherapy group and 22.2 months in the chemoradiotherapy group. Excluding pneumonectomy for an unplanned subgroup analysis of matched surgical patients treated by lobectomy, the surgical patients had a better overall survival.

The hazard ratio (HR) for death was 0.87 (95% CI 0.69 to 1.10), meaning that patients in the resection after chemoradiotherapy group had a higher chance of overall survival compared to patients in the chemoradiotherapy group, but this difference was not statistically significant, nor clinically relevant. A not pre-specified subgroup analysis of the cohort of patients treated by lobectomy (and not pneumonectomy) compared with matched controls did show a better overall survival for the patients treated with surgery.

2. Progression-free survival

The proportion of patients with progression free survival after 5 years in the study of Albain (2009) was higher after chemoradiotherapy and resection; 22.4% of the 202 patients in the resection after chemoradiotherapy group and 11.1% of the 194 patients in the chemoradiotherapy group. The median progression free survival was 12.8 months in the resection after chemoradiotherapy group and 10.5 months in the chemoradiotherapy group.

The hazard ratio (HR) for progression or death was 0.77 (95% CI 0.62 to 0.96), meaning that patients in the resection after chemoradiotherapy group had a significantly higher chance of progression free survival compared to patients in the chemoradiotherapy group.

3. Loco-regional tumor control

Albain (2009) reported loco-regional tumor control. There were no differences in sites of first progression except there were fewer local-only relapses in the resection group (10.3%) than in the control group (22.2%) (RR 0.47; 95% CI 0.29 to 0.76). These occurred at the primary tumor site only (2.5% versus 14.4%); hilar, mediastinal or supraclavicular nodes only (6.9% versus 3.1%), and both (1.0% versus 4.6%). The brain was the sole initial site of relapse in 11.4% versus 14.9%. Other distant sites of recurrence occurred in 37.1% versus 41.8%, respectively.

4. Quality of life

The included study did not report on quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

Albain (2009) reported Grade 3 to 5 toxicities (see table 1). There was no difference between arms in grade ≥ 3 toxicity during induction chemoradiotherapy, whereas hematologic toxicity was greater in the group without resection during consolidation chemotherapy (56% versus 36%). There were no treatment-related

deaths during induction chemoradiotherapy on either arm. Subsequently, 16 (7.9%) patients died of causes not due to cancer in the surgery group, 10 of which occurred within 30 days of thoracotomy. Of these 16 deaths, 14 were after pneumonectomy, 1 following lobectomy, and 1 occurred in a patient who did not undergo thoracotomy. Causes were acute respiratory distress syndrome n=9; other respiratory n=4; cardiac n=2; hemorrhage n=1. There were 4 (2.1%) patients in the chemoradiotherapy arm who died of treatment-related causes (3, non-ARDS respiratory; 1, other) during or after consolidation chemoradiotherapy.

Table 1 Grade 3-5 toxicity (source: Albain, 2009)

Toxicity	Chemoradiotherapy and resection (n=202)			Chemoradiotherapy (n=194)		
	Grade			Grade		
	3	4	5	3	4	5
Leukopenia	82	15	0	76	31	0
Neutropenia	54	23	0	47	33	0
Anemia	25	1	0	42	5	0
Thrombocytopenia	10	4	0	12	11	0
Worst hematologic toxicity per patient	89	28	0	75	50	0
Nausea and/or emesis	17	3	0	37	7	0
Neuropathy	10	0	0	4	3	0
Esophagitis	17	3	0	37	7	0
Stomatitis and/or mucositis	6	0	0	4	1	0
Pulmonary	17	1	13	24	4	3
Other gastrointestinal or renal	6	4	0	5	2	0
Cardiac	4	3	3*	7	2	0
Miscellaneous infection	5	1	0	8	0	0
Hemorrhage	0	0	1	0	1	0
Fatigue	11	0	0	9	0	0
Anorexia	3	0	0	4	3	0
Allergy	1	0	0	3	0	0

*One patient also included in grade 5 pulmonary

Level of evidence of the literature

The level of quality of evidence for the outcomes overall survival, progression free survival, loco-regional tumor control and safety (adverse events and toxicity) was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as inadequate allocation concealment, bias due to loss to follow-up, violation of the intent to treat analysis (risk of bias) and imprecision (small number of patients and overlap with the border of clinical relevance).

As the included study did not report data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence on this matter.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectivity and safety of treatment with chemoradiotherapy followed by resection in patients with non-small-cell lung cancer stage III-N2 compared to chemoradiotherapy (with or without adjuvant durvalumab) without resection?

P: non-small cell lung cancer, stage III-N2, locally advanced;

I: surgery/resection after chemoradiotherapy (CRT);

C: chemoradiotherapy (CRT) with or without adjuvant durvalumab;

O: overall survival, progression free survival, loco-regional tumor control, quality of life, safety (adverse events and toxicity).

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival a critical outcome measure for the decision making process and progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity) important outcome measures for decision making.

The working group defined the following clinically relevant differences:

Overall survival: Benefit > 12 weeks or hazard ratio < 0.7.

Progression free survival: Benefit > 12 weeks or hazard ratio < 0.7.

Adverse events and toxicity: lethal < 5% (absolute difference), acute or severe < 25%.

- A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the clinical trials.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 27th of March 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 413 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review or randomized trials including patients with non-small-cell lung cancer stage III-N2, locally advanced and comparing surgery/resection after chemoradiotherapy (CRT) with chemoradiotherapy (CRT) with or without adjuvant durvalumab. Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 1 study was included.

Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):379-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6. Epub 2009 Jul 24. PubMed PMID: 19632716; PubMed Central PMCID: PMC4407808.
- 2 - Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280658.
- 3 - Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PubMed PMID: 28885881.
- 4 - Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, Welter S, Budach W, Spengler W, Kimmich M, Fischer B, Schmidberger H, De Ruysscher D, Belka C, Cordes S, Hepp R, Lütke-Brinrup D, Lehmann N, Schuler M, Jöckel KH, Stamatis G, Stuschke M. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4194-201. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6812. Epub 2015 Nov 2. PubMed PMID: 26527789.

Niet kleincellig longcarcinoom - Systemische behandeling stadium IV NSCLC

Deze module bestaat uit de volgende submodules:

- Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC
- Tweedelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC
- Oligometastasen
- Platinum of niet-platinumhoudende combinatie
- Standaardbehandeling platinumhoudende comithe
- Chemotherapie bij performance score 2
- Behandeling patiënten met activerende EGFR-mutatie bij NSCLC
- Behandeling patiënten met een zeldzame mutatie bij NSCLC
- Moleculaire tumor board NSCLC

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.
- 2 - Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown RL, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MKB, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P, on behalf of all the Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59:828-836, 2004.
- 3 - NSCLC Meta-Analyses Collaborate Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26:4617-4625, 2008.
- 4 - Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:362-372, 2003.
- 5 - Smith IE, O'Brian ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 19:1336-1341, 2001.
- 6 - Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al: Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:5233-5239, 2007.
- 7 - Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:1335-1343, 2002.
- 8 - von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al: Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 95:966-973, 2006.
- 9 - NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual

patiënts from 52 randomised clinical trials. BMJ 311:899-909, 1995.

10 - Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, et al. A randomized clinical trial comparing radiation therapy v radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 15(Suppl 7):20-25, 1988

Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van immunotherapie of een combinatie van immunotherapie en chemotherapie in de eerstelijnsbehandeling (primaire behandeling) van patiënten met stadium IIIB/IV NSCLC.

Aanbeveling

De volgende aanbevelingen gelden voor patiënten met niet-curatief te behandelen NSCLC, performance score 0-1, geen contra-indicaties voor immunotherapie en zonder moleculaire abberatie waar een doelgerichte therapie voor beschikbaar is (zie hiervoor module 'Behandeling gemitastaseerd NSCLC met zeldzame mutatie').

Behandel patiënten met een PD-L1 $\geq 50\%$ primair met pembrolizumab monotherapie, onafhankelijk van histologisch subtype.

Niet-plaveiselcel carcinoom

Overweeg bij de subgroep patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC met PD-L1 $\geq 50\%$ behandeling met platinum-pemetrexed-pembrolizumab of carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab.

Behandel patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC en een PD-L1 $< 50\%$ bij voorkeur primair met platinum-pemetrexed-pembrolizumab of carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab.

Plaveiselcel carcinoom

Overweeg bij de subgroep patiënten met plaveiselcel NSCLC met PD-L1 $\geq 50\%$ behandeling met carboplatin-paclitaxel-pembrolizumab.

Behandel patiënten met een plaveiselcelcarcinoom met een PD-L1 $< 50\%$ bij voorkeur met carboplatin-paclitaxel-pembrolizumab.

Ga in alle bovenstaande gevallen bij de patiënt na of er daadwerkelijk een behandelwens is en benoem ook de mogelijkheid van het afzien van tumorgerichte behandeling.

Overweeg behandeling met chemotherapie bij patiënten met een ECOG performance score van 2 of contra-indicaties voor immuntherapie.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De voorkeursbehandeling van gemitastaseerd NSCLC als eerstelijnsbehandeling wordt bepaald door de combinatie van zowel patiëntkarakteristieken als tumorkarakteristieken. Indien patiënt een goede

performance status heeft (ECOG PS ≤1), asymptomatische of behandelde stabiele hersenmetastasen waarvoor geen dexamethason nodig is met een dosisequivalent van >10mg prednison, geen predictieve mutatie in EGFR, ALK, BRAF ROS1, en geen andere harde contra-indicaties voor immunotherapie moet immunotherapie als monotherapie danwel gecombineerd met chemotherapie als optie voor de eerstelijns behandeling overwogen worden. Tevens zijn er nog een aantal mutaties en genfusies/rearrangements zoals BRAF-V600E, ROS1 en RET waarvoor zeer effectieve TKI's beschikbaar zijn en waarbij het effect van immunotherapie minder goed onderzocht is. Bij dergelijke abberaties dient met een expertisecentrum overlegd te worden over de behandeling van eerste voorkeur en zo nodig verwijzing. Vooralsnog zijn pembrolizumab en atezolizumab de immunotherapeutica waarvoor een klinisch relevant effect op progressie vrije overleving en overall survival is aangetoond.

Indien er sprake is van een PD-L1 TPS ≥50% is onafhankelijk van de histologie een klinisch relevant overlevingsvoordeel aangetoond van behandeling met pembrolizumab monotherapie ten opzichte van behandeling met chemotherapie alleen. Bij de niet-plaveiselcelcarcinomen is er daarnaast een voordeel aangetoond ten aanzien van progressie vrije overleving voor enkele combinaties van chemo- met immunotherapie versus chemotherapie alleen, in casu platinum-pemetrexed-pembrolizumab versus platinum-pemetrexed-placebo en voor carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab versus carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-placebo. Waarschijnlijk is er ook een voordeel ten aanzien van overall survival voor deze combinaties van chemotherapie-immunotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen, echter deze data zijn op het moment van ontwikkeling van de richtlijn nog niet matuur en is de bewijskracht laag. Welke van de drie opties (pembrolizumab monotherapie, platinum-pemetrexed-pembrolizumab en carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab) het grootste overlevingsvoordeel geeft is niet bekend, daar deze regimes niet head-to-head vergeleken zijn.

Op de datum van de literatuur search voor deze richtlijn was er nog geen fase 3 data beschikbaar over gecombineerde behandeling met chemotherapie en immunotherapie bij plaveiselcelcarcinomen. Na de search werden echter de resultaten van de keynote 407 studie (Paz-Ares, 2018) gepubliceerd. In deze studie werd chemotherapie (carboplatin + paclitaxel of nab-paclitaxel) met placebo vergeleken met dezelfde chemotherapie met pembrolizumab. Hierbij werd een klinisch relevant voordeel gezien ten aanzien van overall survival voor de groep die behandeld werd met de pembrolizumab combinatie (HR voor overlijden 0,64; 95% BI 0,49 tot 0,85). Dit geldt met name voor de subgroepen met een PD-L1 TPS <1% en 1-49%. Voor de subgroep met een PD-L1 TPS ≥50% is het voordeel ten aanzien van overall survival niet significant. Voor progressie vrije overleving werd voor alle PD-L1 subgroepen een klinisch relevant voordeel gezien in de groep die behandeld werd met de pembrolizumab combinatie (HR voor progressie of overlijden 0,56; 95% BI 0,45 tot 0,70).

Op grond van bijwerkingenprofiel, kosten en belasting voor de gezondheidszorg heeft de werkgroep een voorkeur voor behandeling met pembrolizumab monotherapie bij de populatie met een PD-L1 TPS ≥50%. Hier kan echter om meerdere redenen van afgewezen worden, bijvoorbeeld indien een snelle tumorrespons wenselijk danwel noodzakelijk is.

Indien er sprake is van een PD-L1 TPS 1 tot 49% is de tumorhistologie wel van belang. In geval van een niet-plaveiselcel NSCLC heeft behandeling met een combinatie van chemotherapie met immunotherapie in

principe de voorkeur mits aan de voorwaarden genoemd in de eerste alinea wordt voldaan. Hiervoor zijn de combinatie carbo- of cisplatinum met pemetrexed en pembrolizumab of de combinatie carboplatin, paclitaxel, bevacizumab en atezolizumab beschikbaar. Het is moeilijk om op grond van de huidige literatuur een uitspraak te doen over welke van deze combinaties het meest effectief is daar er geen head to head vergelijking gedaan is.

Indien er sprake is van een PD-L1 TPS van 1 tot 49% bij een plaveiselcellig NSCLC was er op het moment van afkappen van de literatuur search voor deze richtlijn geen bewijs voor een significante meerwaarde van het toevoegen van immunotherapie is welke vorm dan ook aan de standaardbehandeling met chemotherapie. Zoals hierboven beschreven werden na de search de resultaten van de keynote 407 studie gepubliceerd. De uitkomsten van deze studie werden dermate relevant geacht, dat ondanks het feit dat de studie gepubliceerd werd na de zoekdatum, de werkgroep toch van mening is dat behandeling met carboplatin plus paclitaxel gecombineerd met pembrolizumab de behandeling van voorkeur zou moeten zijn voor deze groep patiënten met een plaveiselcellig NSCLC.

Ook indien er sprake is van een PD-L1 TPS <1% is de tumorhistologie van belang.

Voor het niet-plaveiselcel NSCLC werd in de Keynote-189 studie (Ghandi, 2018) voor de subgroep met een PD-L1 TPS <1% geen significant voordeel ten aanzien van progressie vrije overleving aangetoond (HR voor progressie of overlijden 0,57 (95% BI 0,53 tot 1,05), maar wel voor overall survival (HR voor overlijden 0,59 (95% BI 0,38 tot 0,92). Daarbij dient aangetekend te worden dat voor overall survival de data nog niet matuur was. Bij de IMpower150 studie (Socinski, 2018) werd in de groep met negatieve PD-L1 expressie op zowel tumorcellen als immuuncellen wel een statistisch significant voordeel gezien voor de groep die met de atezolizumab-combinatie behandeld werd versus de groep die met de placebo-combinatie behandeld werd. De hazard ratio voor progressie of overlijden bedroeg voor deze groep echter 0,77 (95% BI 0,61 tot 0,99), wat niet voldoet aan de door de werkgroep vooraf gedefinieerde criteria voor een klinisch relevant verschil. Desondanks is de werkgroep van mening dat ook bij deze subgroep behandeling met een combinatie van chemotherapie en immuntherapie in principe de voorkeur heeft mits aan de voorwaarden genoemd in de eerste alinea wordt voldaan. Een van de redenen hiervoor is de beperkte betrouwbaarheid van de gebruikte biomarker PD-L1 TPS. Het is bekend dat bij een aanzienlijk aantal patiënten de diagnose NSCLC gesteld wordt op zeer kleine biopten van 2mm of minder. In één studie bedroeg dit aantal 14,6% (Bigras, 2018). In deze studie werd deze zeer kleine biopten vergeleken met de preparaten verkregen na resectie. Hierbij werd mede op grond van een statistisch model geconcludeerd dat bij tot 35% van deze zeer kleine biopten sprake was van misklassificatie van PD-L1 TPS categorie (<1%, 1-49% of ≥50%). Dit betrof zowel een overschatting als een onderschatting van de daadwerkelijke mate van PD-L1 expressie. Een deel van de patiënten in de subgroep met een in de biopten PD-L1 negatieve tumor zal in de realiteit dus weldegelijk een tumor hebben met enige mate van PD-L1 expressie. Bij hen is er dus meer kans op voordeel van de behandeling van de combinatie met chemotherapie en immuntherapie dan op grond van predictieve markers gedacht. Een ander argument is dat van alle patiënten die als eerstelijnsbehandeling chemotherapie ontvangen meer dan de helft niet meer toekomt aan een vorm van tumorgerichte tweedelijns behandeling en dus ook niet aan de potentiële voordelen van immuntherapie (Davies, 2017; Lazzari, 2017). Desalniettemin is de bewijskracht voor toevoegen van immuntherapie aan de behandeling bij deze patiëntencategorie beperkt en is behandeling met chemotherapie alleen zeker ook een goede mogelijkheid die met patiënt besproken dient te worden.

Voor het plaveiselcellig NSCLC met een PD-L1 TPS <1% was er op het moment van afkappen van de literatuursearch voor deze richtlijn geen bewijs voor een klinische meerwaarde van het toevoegen van immunotherapie in welke vorm dan ook aan de standaardbehandeling met chemotherapie. Ook hier geldt dat de resultaten van de keynote 407 studie (Paz-Ares, 2018) niet meer in de systematische analyse meegenomen konden worden. Op grond van de eerder genoemde argumenten is de werkgroep van mening dat ook deze groep patiënten met een plaveiselcellig NSCLC bij voorkeur behandeld zouden moeten worden met de combinatie carboplatin plus paclitaxel en pembrolizumab.

Overall varieert de bewijskracht van de momenteel beschikbare data van moderate tot zeer laag, waarbij de GRADE-scores voor bewijskracht bij alle artikelen naar beneden moest worden aangepast. Dit gebeurde om meerdere redenen. Zie hiervoor de literature summary.

Voor de behandeling met pembrolizumab monotherapie bij patiënten met een niet-curabel NSCLC en een PD-L1 TPS ≥50% is de bewijskracht moderate. Hetzelfde geldt voor de patiënten met een niet-plaveiselcel NSCLC onafhankelijk van PD-L1 expressie. Voor alle andere beschreven behandelcombinaties zijn de GRADE-scores voor bewijskracht laag tot zeer laag.

In de groep patiënten met een PD-L1 TPS ≥50% is geen goede uitspraak te doen over welke behandeling leidt tot de beste uitkomst. Er is geen directe vergelijking van monotherapie pembrolizumab met een van beide immunotherapie-chemotherapie combinaties en deze combinaties zijn ook onderling niet direct vergeleken. Op grond van toxiciteitsprofiel en financiële impact geeft de werkgroep de voorkeur aan behandeling met pembrolizumab monotherapie. In specifieke casus en in overleg met de patiënt kan hiervan afgeweken worden en gekozen worden voor een van de combinaties met immunotherapie-chemotherapie.

In de subgroep van patiënten met een niet-plaveiselcellig NSCLC met een PD-L1 TPS van 1-49% is er weliswaar voldoende bewijs dat behandeling met een combinatie van immunotherapie-chemotherapie effectiever is dan platinumhoudende combinatiechemotherapie alleen, maar ook hier is geen directe vergelijking beschikbaar tussen de beide immunotherapie-chemotherapie regimes. Er is derhalve geen harde uitspraak te doen over welke combinatie de voorkeur zou moeten hebben.

De optimale behandelduur met immunotherapeutica bij NSCLC is niet bekend. In zowel de keynote 189 als de keynote 407 studie was de maintenance fase met pembrolizumab 2 jaar. In de IMpower 150 studie werden patiënten in de maintenance fase met atezolizumab/bevacizumab behandeld tot ziekteprogressie of niet-acceptabele toxiciteit. Er is niet onderzocht of kortere danwel langere behandeling (in het geval van de keynote studies) even effectief of beter zou zijn.

Immunotherapie kent een specifiek toxiciteitsprofiel. Voor de management van immunotherapie-gerelateerde toxiciteit verwijst de werkgroep naar de ESMO Clinical Practice Guideline Management of Toxicities from Immunotherapy.

Een ECOG performance score ≥2, belangrijke en actieve auto-immuunziekten, chronisch gebruik van immuno-suppressie met een dosisequivalent van >10mg prednison/dag en onbehandelde of symptomatische

hersenmetastasen golden als exclusie criterium voor de geïncludeerde trials. Er is tot op heden geen gerandomiseerde data over deze patiëntengroepen beschikbaar.

Over de behandeling van patiënten met een ECOG performance score van 2 of hoger met immunotherapie als eerstelijnsbehandeling bij NSCLC is weinig data voor handen. Een ECOG performance score van 2 of hoger was een exclusie criterium bij alle studies met immunotherapie of immuno-chemotherapie voor deze lijn van behandeling. Deels preliminaire data uit studies in de tweedelijns setting, onder andere de checkmate 153 en checkmate 171 studies (Popat, 2017; Spigel, 2017), tonen geen significant overlevingsvoordeel voor immunotherapie bij deze subgroep van patiënten. Bij deze patiënten is dan ook geen plaats voor eerstelijnsbehandeling met immunotherapie of immunotherapie-chemotherapie combinatie.

De werkgroep is van mening dat behandeling met chemotherapie dient te worden overwogen en/of besproken bij patiënten met een ECOG performance score van 2. De werkgroep is van mening dat bij een ECOG performance score van 3 of 4 best supportive care de behandeling van voorkeur is.

Ook patiënten met een onderliggende auto-immuunziekte werden in de meeste gevallen uitgesloten van deelname aan de trials met immunotherapie of combinatie immunotherapie-chemotherapie als eerstelijnsbehandeling. Over deze subgroep van patiënten is geen gerandomiseerde data voor handen. Retrospectieve case-series geven wel ondersteuning voor de aannname dat ook in een deel van deze subgroep patiënten behandeling met PD-L1 of PD-L1 inhibitie veilig mogelijk kan zijn (Leonardi, 2018). De werkgroep is van mening dat voor deze patiënten individueel een afweging gemaakt zal moeten worden op grond van karakteristieken van patiënt, tumor en aard van de auto-immuunaandoening.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Patiënten en hun belangenverenigingen geven aan graag te worden behandeld door experts op het gebied van longkanker, bijvoorbeeld door longarts-oncologen. Zij geven hierbij aan dat er voor hen een groot belang wordt toegekend aan duidelijke voor hen begrijpelijke informatie over de te verwachten werking en de te verwachten bijwerkingen en belasting van de behandeling, zodat zij adequaat kunnen deelnemen aan de besluitvorming. Daarnaast geven zij aan dat toegankelijkheid en nabijheid van goede longoncologische zorg voor patiënten in alle regio's belangrijk is. Dit geldt in sterkere mate voor ouderen en patiënten in minder goede conditie.

Kosten (middelenbeslag)

Immunotherapeutica zijn aanzienlijk duurder dan reguliere chemotherapeutica. Het exacte prijsniveau is echter niet inzichtelijk doordat deze middelen door de overheid aanvankelijk in "de sluis" geplaatst zijn en pas na het maken van geheime prijsafspraken zijn toegelaten tot de markt. De exacte impact op het geneesmiddelenbudget kan dus niet worden vastgesteld, maar vast staat dat deze impact hoog is. Vanuit medisch, politiek en maatschappelijk standpunt wordt het huidig prijsniveau echter acceptabel geacht in verhouding tot de effectiviteit van de behandeling. Een lagere prijs van de immunotherapeutica zou desondanks in alle opzichten zeer wenselijk en naar mening van de werkgroep zelfs noodzakelijk zijn, mede met het oog op de komende ontwikkelingen en het betaalbaar houden en borgen van een goede kwaliteit van de zorg in de nabije toekomst. Deze mening wordt gedeeld door de patiëntenvereniging.

Een adequate predictieve PD-L1 test is noodzakelijk voor een goede keuze van de optimale behandeling. De kosten van deze test liggen beduidend hoger dan diagnostische immuunhistochemie. Deze test wordt

uitgevoerd bij alle patiënten met NSCLC die mogelijk voor behandeling met immunotherapie in aanmerking komen. In zijn totaliteit is hier een significante toename van kosten van de pathologische diagnostiek mee gemoeid. Hiervoor dient voldoende budget vrij gemaakt te worden.

Om de kosteneffectiviteit van immunotherapeutica in de huidige praktijk te optimaliseren zijn zowel het voorschrijven van een vaste dosering onafhankelijk van lichaamsgewicht, als verlenging van het toedieningsinterval onderzocht. Hierbij lijkt de farmacologische blootstelling bij een vaste dosering niet minder dan bij een dosering op grond van lichaamsgewicht en kan dit wel leiden tot een kostenreductie, o.a. door minder verspilling van medicatie (Hendrikx, 2017; Freshwater, 2017).

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Het inzetten van immunotherapeutica bij de eerstelijnsbehandeling van NSCLC betekent dat deze middelen aan grotere patiëntenaantallen verstrekt zullen worden. Dit zal in toenemende mate gelden als ook de data voor de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom gunstig uitvallen. Gezien het huidige prijsniveau van deze middelen en de ontwikkelingen zowel binnen als buiten het indicatiegebied van het NSCLC zullen deze middelen in de nabije toekomst een zeer grote impact hebben op het totale geneesmiddelenbudget. De werkgroep verwacht dat er onherroepelijk een maatschappelijke discussie gevoerd zal moeten gaan worden over welk prijsniveau moreel gezien maatschappelijk te verantwoorden is en de ethische consequenties die hieruit voortvloeien.

Op dit moment gelden er aanvullende kwaliteitscriteria voor het voorschrijven van immunotherapie. Deze criteria dienen mede ter borging van de kwaliteit van zorg bij het gebruik van deze medicamenten. Deze borging vindt onder meer plaats door de zorg te organiseren binnen een (regionaal) netwerk, waar tenminste 1 immunotherapiecentrum in vertegenwoordigd is. Vanuit het patiënten perspectief van beschikbaarheid van zorg is het noodzakelijk om meer centra te creëren waar immunotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van NSCLC gegeven kan worden, zodat voorkomen wordt dat de capaciteit in de bestaande centra niet toereikend zal zijn om alle patiënten te kunnen behandelen.

Vanuit de maatschappelijke tendens en professionele wens om de registratielast te verminderen is het naar mening van de werkgroep sterk te overwegen om de aanvullende eisen met betrekking tot registratie die rondom het gebruik van immuntherapie gelden strikt te beperken tot datgene wat bijdraagt aan het verbeteren van veiligheid en kwaliteit van zorg.

Haalbaarheid en implementatie

Voor implementatie van immunotherapie in de eerstelijnsbehandeling van NSCLC is op korte termijn uitbreiding van de behandelcapaciteit op alle niveaus een vereiste. Dit geldt *à fortiori* wanneer de indicatiegebieden worden uitgebreid, zoals op korte termijn verwacht wordt. Wanneer dit niet gebeurt kan de bereikbaarheid/toegankelijkheid van zorg voor de patiënten met incurabel NSCLC in het gedrang komen. Dit vergt uitbreiding en verbetering van de organisatie binnen de behandelende ziekenhuizen, maar ook een toenemende organisatiegraad binnen de huidige regio's en netwerken en wellicht ook op landelijk niveau. Juiste zorg op het juiste moment op de juiste plek is hierbij essentieel. Om dit te bewerkstelligen zullen ook wijzigingen in de bekostiging/vergoeding gerealiseerd moeten worden (bijvoorbeeld DBC voor zelfde zorgproduct openen in verschillende ziekenhuizen).

Op de wat langere termijn zal de impact van de kosten van immunotherapie en de bijbehorende pathologische diagnostiek bij de oncologische zorg in zijn algemeenheid implementatie van deze middelen in de weg kunnen staan. Het is van belang dat hierover tijdig door alle betrokken partijen uit de zorg, overheid, patiëntenverenigingen, maatschappelijke organisaties, zorgverzekeraars en geneesmiddelenbedrijven wordt nagedacht over een structurele en voor alle partijen acceptabele oplossing.

De huidige registratieverplichtingen die gepaard gaan met de toestemming om behandeling met immunotherapeutica te mogen toepassen zouden ook de verdere implementatie van deze medicamenten kunnen vertragen en het is dan ook zaak deze belasting tot een minimum te beperken.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Op basis van de beschikbare gerandomiseerde data met een matige tot lage bewijskracht is er voor specifieke patiëntengroepen met een niet curatief behandelbaar NSCLC een voordeel van behandeling met pembrolizumab alleen, een combinatie van platinum-pemetrexed-pembrolizumab, een combinatie van carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab of een combinatie van carboplatin-paclitaxel-pembrolizumab ten opzichte van platinum-doublet chemotherapie of platinum-doublet chemotherapie gecombineerd met bevacizumab.

Voor pembrolizumab monotherapie wordt dit voordeel gezien bij de patiëntengroep met een tumor PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Dit voordeel is onafhankelijk van histologisch subtype. Hiervoor is een positief advies afgegeven door de Commissie BOM.

Voor de combinatie platinum-pemetrexed-pembrolizumab is een voordeel aangetoond bij patiënten met een niet-plaveiselcel NSCLC in alle PD-L1 TPS subgroepen, waarbij het voordeel het grootst is in de groep met een PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Voor deze combinatie is een positief advies afgegeven door de Commissie BOM.

Voor de combinatie carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab is een voordeel in progressie vrije overleving aangetoond bij patiënten met een niet-plaveiselcel NSCLC in alle PD-L1 TPS subgroepen. Over deze combinatie is door de Commissie BOM nog geen advies uitgebracht.

Voor de combinatie carboplatin-paclitaxel-pembrolizumab is bij patiënten met een plaveiselcellig NSCLC een voordeel voor overall survival aangetoond in de subgroepen met een PD-L1 TPS <1% en 1-49% en een voordeel ten aanzien van de progressie vrije overleving voor alle PD-L1 subgroepen, dus ook de subgroep met een PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Voor deze combinatie is een positief advies afgegeven door de Commissie BOM.

Voor de subgroep van patiënten met een PD-L1 TPS $\geq 50\%$ is er bewijs van lage kwaliteit dat pembrolizumab monotherapie mogelijk gepaard gaat met minder treatment-related adverse events en een betere kwaliteit van leven dan behandeling met platinum-doublet chemotherapie.

Bij behandeling van deze subgroep met platinum-pemetrexed-pembrolizumab of met carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab zijn de treatment related adverse events respectievelijk mogelijk vergelijkbaar en mogelijk toegenomen in vergelijking met de standaardbehandeling. Gegevens over kwaliteit van leven bij deze behandeling zijn niet beschikbaar.

Het is zeer aannemelijk dat de toxiciteit van behandeling met pembrolizumab monotherapie lager is dan de behandeling met de genoemde chemo-immunotherapie combinaties. Daarnaast is er sprake van lagere kosten.

De beschikbare data is kwetsbaar voor bias en verkregen in een geselecteerde patiëntengroep met een zeer goede performance, zonder (symptomatische) hersenmetastasen of actieve auto-immuunziekte en in vrijwel alle trials werden patiënten met tumoren met een activerende EGFR-mutatie en ALK-translocatie geëxcludeerd. Alleen in de studie van Socinski is een klein aantal patiënten met een activerende EGFR-mutatie en ALK-translocatie geïncludeerd bij wie geen behandelbaarheid met een TKI meer voor handen was.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Voor patiënten met een niet-curatief te behandelen NSCLC en een ECOG performance score ≥ 2 of actieve auto-immuunziekten is geen gerandomiseerde data beschikbaar die aantoont dat behandeling met immunotherapie als eerstelijnsbehandeling een meerwaarde heeft. Retrospectieve data tonen geen meerwaarde bij een ECOG performance score 2. Wel lijkt bij bepaalde auto-immuunziekten behandeling PD-L1 of PD-L1 inhibitoren veilig toegepast te kunnen worden.

Er kan geen uitspraak gedaan worden over de plaats van immunotherapie bij patiënten met niet-curatief te behandelen NSCLC en een ECOG performance score van 2 of actieve auto-immuunziekten.

Onderbouwing

Achtergrond

De huidige standaard eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC zonder behandelbare oncogene drivermutatie is volgens de richtlijn NSCLC uit 2011 platinum-doublet chemotherapie. Inmiddels zijn er nieuwe ontwikkelingen op het gebied van immunotherapie, waaruit blijkt dat immunotherapie mogelijk superieur is ten opzichte van platinum-doublet chemotherapie bij tumoren met een PD-L1 expressie $>50\%$. In de huidige zorgpraktijk worden deze patiënten nu al standaard behandeld met pembrolizumab. Mogelijk hebben ook andere patiënten baat bij behandeling met immunotherapie. Deze module zal de volgende klinische vraag bespreken: Welke patiënten moeten behandeld worden met immunotherapie, welke met chemotherapie en welke met een combinatie van beide.

Conclusies

Pembrolizumab versus platinum-doublet chemotherapy

Moderate GRADE	Pembrolizumab results in a clinically relevant higher chance of overall survival compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$, independent of tumor histology. <i>References: (Reck, 2016)</i>
-----------------------	--

Moderate GRADE	Pembrolizumab results in a clinically relevant longer progression free survival compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$, independent of tumor histology <i>References: (Reck, 2016)</i>
-----------------------	--

Moderate GRADE	Pembrolizumab results in a clinically relevant increased response rate compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$, independent of tumor histology. <i>References: (Reck, 2016)</i>
-----------------------	--

Low GRADE	Treatment with pembrolizumab possibly results in a better quality of life compared to treatment with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%.$ <i>Reference: (Brahmer, 2017)</i>
------------------	---

Low GRADE	Pembrolizumab possibly results in less treatment-related adverse events compared with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%.$ <i>References: (Reck, 2016)</i>
------------------	--

Pembrolizumab with chemotherapy (platinum-pemetrexed) versus placebo with chemotherapy (platinum-pemetrexed)

Low GRADE	Pembrolizumab with chemotherapy possibly results in a clinically relevant higher chance of overall survival compared to chemotherapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in all subcategories of PD-L1 expression. <i>Reference: (Gandhi, 2018; Langer, 2016)</i>
------------------	---

Moderate GRADE	Pembrolizumab with chemotherapy results in a higher chance of progression free survival compared to chemotherapy alone in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%.$ <i>Reference: (Gandhi, 2018; Langer, 2016)</i>
-----------------------	--

Moderate GRADE	Pembrolizumab with chemotherapy results in an increased response rate compared to chemotherapy alone in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>Reference: (Gandhi, 2018; Langer, 2016)</i>
---------------------------	--

- GRADE	Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of pembrolizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>Reference: (-)</i>
--------------------	---

Low GRADE	The safety (adverse events and toxicity) of pembrolizumab with chemotherapy is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>Reference: (Gandhi, 2018; Langer, 2016)</i>
----------------------	--

Ipilimumab plus chemotherapy (carboplatin/paclitaxel) versus chemotherapy (carboplatin/paclitaxel)

Low GRADE	The overall survival of ipilimumab plus chemotherapy is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer. <i>References: (Govindan, 2017; Lynch, 2012)</i>
----------------------	--

Low GRADE	The progression free survival is possibly comparable for ipilimumab plus chemotherapy and chemotherapy in patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer. <i>References: (Govindan, 2017; Lynch, 2012)</i>
----------------------	---

Low GRADE	The response rate of ipilimumab plus chemotherapy is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer. <i>References: (Govindan, 2017; Lynch, 2012)</i>
----------------------	---

- GRADE	Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of ipilimumab plus chemotherapy with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>References: (-)</i>
--------------------	---

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the safety (adverse events and toxicity) of ipilimumab with chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p><i>References: (Govindan, 2017; Lynch, 2012)</i></p>
-----------------------	--

Nivolumab versus platinum-based chemotherapy

Low GRADE	<p>The overall survival of nivolumab is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$.</p> <p><i>References: (Carbone, 2017; Hellmann, 2018)</i></p>
------------------	--

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the progression free survival of nivolumab compared with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$.</p> <p><i>References: (Carbone, 2017; Hellmann, 2018)</i></p>
-----------------------	--

Low GRADE	<p>The response rate of nivolumab is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$.</p> <p><i>Reference: (Carbone, 2017)</i></p>
------------------	--

- GRADE	<p>Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of nivolumab with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$.</p> <p><i>References: (-)</i></p>
----------------	--

Moderate GRADE	<p>Nivolumab resulted in less treatment-related adverse events compared with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$, but this difference was not clinically relevant.</p> <p><i>References: (Carbone, 2017; Hellmann, 2018)</i></p>
-----------------------	---

Nivolumab plus ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy

- GRADE	<p>Because of a lack of data (not reported), it was not possible to compare the overall survival of nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy.</p> <p><i>References: (-)</i></p>
----------------	--

Very low GRADE	<p>We are uncertain whether nivolumab plus ipilimumab results in a higher progression free survival rate compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer, as well as in patients with high tumor mutational burden ≥ 10 mutations/Mb as in patients with a tumor mutational burden of < 10 mutations/Mb.</p> <p><i>Reference: (Hellmann, 2018)</i></p>
-----------------------	--

Very low GRADE	<p>We are uncertain whether nivolumab plus ipilimumab results in a higher response rate compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a high tumor mutational burden (> 10 mutations/Mb).</p> <p><i>Reference: (Hellmann, 2018)</i></p>
-----------------------	---

- GRADE	<p>Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p><i>References: (-)</i></p>
----------------	---

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the safety (adverse events and toxicity) of nivolumab with ipilimumab compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p><i>Reference: (Hellmann, 2018)</i></p>
-----------------------	--

Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin and paclitaxel (ABCP) versus bevacizumab, carboplatin and paclitaxel (BCP)

Low GRADE	<p>ABCP possibly results in a longer median overall survival and a higher chance of overall survival compared to BCP in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.</p> <p><i>Reference: (Socinski, 2018)</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>ABCP possibly results in a longer median overall survival and a higher chance of progression free survival compared to BCP in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.</p> <p><i>Reference: (Socinski, 2018)</i></p>
------------------	---

Low GRADE	ABCP possibly results in an increased response rate compared to BCP in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>Reference: (Socinski, 2018)</i>
- GRADE	Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of ABCP with BCP in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>References: (-)</i>
Low GRADE	ABCP possibly results in more Grade 3 and 4 treatment-related adverse events compared to BCP in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer but this difference was not clinically relevant. The incidence of any treatment-related adverse event is possibly comparable for the two treatment options. <i>Reference: (Socinski, 2018)</i>

Samenvatting literatuur

Description studies

A total of 9 articles of 8 studies were considered suitable to be included in this literature summary comparing different therapies. Two articles (Brahmer, 2017; Reck, 2016) reported different outcomes of the KEYNOTE-024 study. The included studies assessed the following immunotherapies; pembrolizumab (3 studies with a total of 1,047 patients), ipilimumab (2 studies with a total of 1,160 patients), nivolumab (2 studies with a total of 2,280 patients); atezolizumab (1 study with a total 1,200 patients of whom 800 patients are used for this literature summary). One study (Hellmann, 2018) also assessed the effectiveness and safety of nivolumab plus ipilimumab. Socinski (2018) randomised patients into 3 groups, but only reported results of 2 groups. See table 1 and evidence tables for details of the studies. All studies included patients of multiple hospitals across different countries. The length of follow-up varied between a median of 4.2 months and 24 months. Only patients with a baseline ECOG performance-status score 0 or 1 were included. All studies were designed and funded by the pharmaceutical industry and representatives of the funders contributed to various aspects of the study.

Table 1 Details of the included studies

Study	Design	Patients	Intervention	Control
Reck, 2016	Open label	305 stage IV NSCLC (squamous and nonsquamous) with a PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater	Pembrolizumab	Chemotherapy
Brahmer, 2017 (KEYNOTE-024)	RCT, phase 3			

Langer, 2016 (KEYNOTE-021)	Open label RCT, phase 2	123 stage IIIB or IV nonsquamous NSCLC	Pembrolizumab plus chemotherapy	Chemotherapy
Ghandi, 2018 (KEYNOYE-189)	Double-blind RCT, phase 3	616 metastatic nonsquamous NSCLC	Pembrolizumab plus chemotherapy	Placebo plus chemotherapy
Govindan, 2017	Double-blind RCT, phase 3	956 recurrent or stage IV squamous NSCLC	Ipilimumab plus chemotherapy	Placebo plus chemotherapy
Lynch, 2012	Double-blind RCT, phase 2	204 stage IIIB/IV or recurrent disease squamous or nonsquamous NSCLC	1. Concurrent ipilimumab Regimen plus chemotherapy 2. Phased ipilimumab regimen plus chemotherapy	Placebo plus chemotherapy
Hellmann, 2018 (CHECKMATE-227)	Open-label RCT, phase 3	1739 squamous or nonsquamous stage IV or recurrent NSCLC (only TMB-high subgroup reported)	1. Nivolumab plus Ipilimumab 2. Nivolumab 3. Nivolumab plus chemotherapy	Chemotherapy
Carbone, 2017 (CHECKMATE-026)	Open-label RCT, phase 3	541 squamous-cell or nonsquamous stage IV or recurrent NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 1\%$	Nivolumab	Chemotherapy
Socinski, 2018 (IMPower 150)	Open-label RCT, phase 3	800 patients with metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had a wild-type genotype (WT population; patients with EGFR or ALK genetic alterations were excluded in final analysis)	Atezolizumab plus bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel	Bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel

Results

Pembrolizumab versus platinum-doublet chemotherapy

1. Overall survival (critical outcome)

One study compared pembrolizumab with chemotherapy versus chemotherapy and reported overall survival (Reck, 2016) in a total of 305 patients with squamous or nonsquamous NSCLC and an ECOG performance score of 0-1. Reck (2016) included only patients with a PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. The percentage of patients alive at 6 months was 80.2% in the pembrolizumab group versus 72.4% in the chemotherapy group. The median overall survival was not reached in either group. The hazard ratio (HR) for death was 0.60 (95% CI 0.41 to 0.89), meaning that patients in the pembrolizumab group had a higher chance of overall survival compared to patients in the chemotherapy group.

2. Progression free survival

Reck (2016) reported progression free survival in a total of 305 patients. The median progression free survival was 10.3 months in the pembrolizumab versus 6.0 months in the chemotherapy group in patients with a PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater.

The pooled HR for progression or death was 0.50 (95% CI 0.37 to 0.68), meaning that patients in the pembrolizumab group had a higher chance of progression free survival compared to patients in the chemotherapy group.

3. Response rate

Reck (2016) reported the response rate according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors in a total of 305 patients. The response rate was 44.8% in the pembrolizumab group versus 27.8% in the chemotherapy group (RR 1.61; 95% CI 1.18 to 2.20).

4. Quality of life

One study (Brahmer, 2017) compared quality of life of 299 patients receiving either Pembrolizumab or chemotherapy using the Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQ-C30) global health status (GHS)/quality-of-life (QOL) score (scale from 0 (worst imaginable health) to 100 (best imaginable health). Least-squares mean baseline-to-week-15 change in QLQ-C30 GHS/QOL score was 6.9 (95% CI 3.3 to 10.6) for pembrolizumab and -0.9 (95% CI -4.8 to 3.0) for chemotherapy (difference in least-squares means 7.8 (95% CI 2.9 to 12.8), meaning that patients treated with pembrolizumab had a clinically meaningful improvement of health related quality of life compared to those treated with chemotherapy.

5. Safety (adverse events and toxicity)

Reck (2016) reported the adverse events in a total of 304 patients. 73.4% of the patients in the pembrolizumab versus 90.0% of the patients in the chemotherapy group had adverse events (RR 0.82; 95% CI 0.73 to 0.91). Serious adverse events occurred in 21.4% of the patients in the pembrolizumab group and in 20.7% of the patients in the chemotherapy group (RR 1.04; 95% CI 0.67 to 3.75). Grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events occurred in 26.6% of the patients in the pembrolizumab group versus 43.3% in the chemotherapy group (RR 0.50; 95% CI 0.37 to 2.51). Furthermore, a difference in type of adverse events in both treatment arms was observed. In the chemotherapy arm hematologic adverse events as well as nausea and vomiting were seen more frequently than in the pembrolizumab arm. In the pembrolizumab arm immune mediated adverse events like thyroiditis, pneumonitis and dermatitis were seen more frequently.

Level of evidence comparison pembrolizumab versus chemotherapy

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcome overall survival was downgraded with 1 level from high to moderate because of imprecision (overlap with the border of clinical relevance and total number of patients <2000 per group).

The level of quality of evidence for the outcomes progression free survival and response rate was downgraded with 1 level from high to moderate because of imprecision of results (total number of patients <2000 per group).

The level of quality of evidence for the outcomes quality of life was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as lack of blinding and imprecision of results (total number of patients <2000 per group).

The level of quality of evidence for the outcome adverse events was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as lack of blinding (risk of bias) and imprecision (overlap with the border of clinical relevance and total number of patients <2000 per group).

Pembrolizumab with chemotherapy (platinum-pemetrexed) versus placebo with chemotherapy (platinum-pemetrexed)

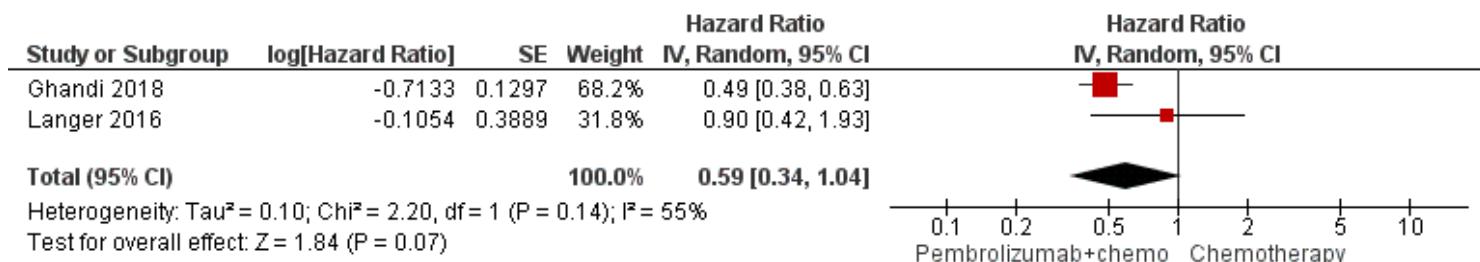
1. Overall survival (critical outcome)

Two studies compared pembrolizumab with chemotherapy versus chemotherapy and reported overall survival (Ghandi, 2018; Langer, 2016) in a total of 739 nonsquamous NSCLC patients with an ECOG performance-status score of 0 to 1. The trial performed by Ghandi was phase III, the trial performed by Langer was phase II.

The proportion of patients who were alive at 12 months in the study of Ghandi (2018) was 69.2% in the pembrolizumab plus chemotherapy group and 49.4% in the chemotherapy group. The median overall survival was not reached in the pembrolizumab plus chemotherapy group and 11.3 months in the chemotherapy group. In the study of Langer (2016), 13 (22%) of 60 patients in the pembrolizumab plus chemotherapy group and 14 (22%) of 63 patients in the chemotherapy group had died at the time of data cutoff (median follow-up 10.6 months (IQR 8.2 to 13.3)).

The pooled HR for death was 0.59 (95% CI 0.34 to 1.93), meaning that patients in the pembrolizumab plus chemotherapy group had a higher chance of overall survival compared to patients in the chemotherapy group (figure 1).

Figure 1 Overall survival pembrolizumab with chemotherapy versus chemotherapy



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; τ^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

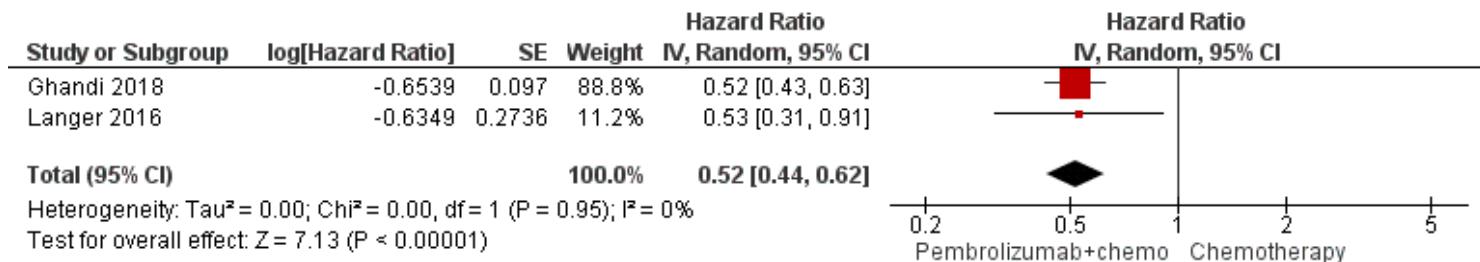
Ghandi (2018) reported that the benefit of the pembrolizumab combination regarding overall survival was observed in all subgroups of PD-L1 tumor proportion score, but the benefit was higher for those with a higher PD-L1 TPS (for Tumor Proportion Score); for those with a PD-L1 tumor proportion score of less than 1% the 12-month overall survival rate was 61.7% versus 52.2%; HR 0.59 (95% CI 0.38 to 0.92), for those with a PD-L1 TPS of 1 to 49% the 12-month overall survival rate was 71.5% versus 50.9%; HR 0.55 (95% CI 0.34 to 0.90), and for those with a PD-L1 TPS of 50% or greater the 12-month overall survival rate was 73.0% versus 48.1%; HR 0.42 (95% CI 0.26 to 0.68). Langer (2016) did not report results for PD-L1 subgroups.

2. Progression free survival

Two studies (Ghandi, 2018; Langer, 2016) reported the progression free survival in a total of 739 patients. Ghandi (2018) reported a median progression free survival of 8.8 months in the pembrolizumab plus chemotherapy group versus 4.9 months in the chemotherapy group. In the study of Langer (2016), the median progression free survival was 13.0 months in the Pembrolizumab plus chemotherapy group versus 8.9 months in the chemotherapy group.

The pooled HR for progression or death was 0.52 (95% CI 0.44 to 0.62), meaning that patients in the pembrolizumab plus chemotherapy group had a higher chance of progression free survival compared to patients in the chemotherapy group (figure 2).

Figure 2 Progression free survival (HR for progression or death) pembrolizumab with chemotherapy versus chemotherapy



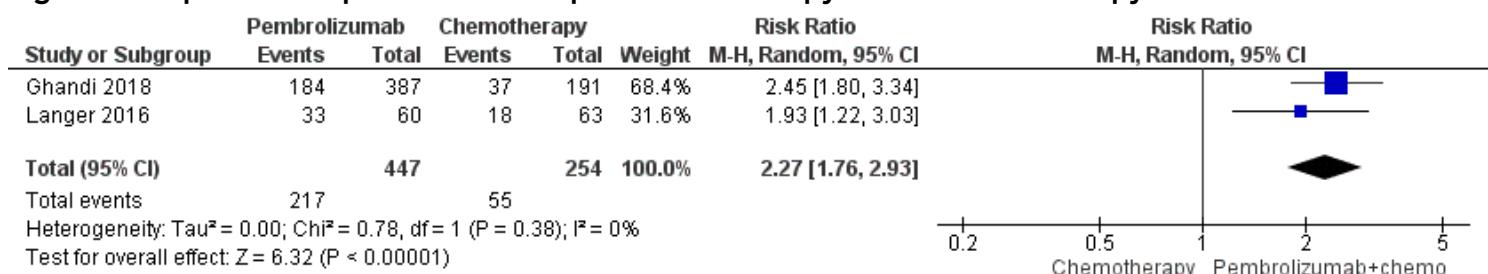
Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Ghandi (2018) reported the HR for progression-free survival for different subgroups of PD-L1 tumor proportion score. The HR was 0.75 (95% CI 0.53 to 1.05) for patients with a PD-L1 tumor proportion score of less than 1% (median 6.1 months versus 5.1 months), HR 0.55 (95% CI 0.34 to 0.90) for patients with a score of 1 to 49%, and HR 0.42 (95% CI 0.26 to 0.68) for patients with a score of 50% or greater. Langer (2016) did not report results for PD-L1 subgroups.

3. Response rate

Two studies (Ghandi, 2018; Langer, 2016) reported the response rate according in a total of 701 patients. The response rate was 48.5% in the pembrolizumab group plus chemotherapy versus 21.7% in the chemotherapy group (RR 2.27; 95% CI 1.76 to 2.93) (figure 3).

Figure 3 Response rate pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **τ^2 :** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

Ghandi (2018) reported a higher response rate in the pembrolizumab combination group than in the chemotherapy group across all categories of PD-L1 tumor proportion score, with the greatest between-group difference in patients with a tumor proportion score of 50% or greater (61.4% versus 22.9%). The response rate in patients with a PD-L1 tumor proportion score of less than 1% was 32.3% versus 14.3% and in patients with a score of 1 to 49% 48.4% versus 20.7%.

In the study of Langer (2016), 12 of 21 patients who had a PD-L1 tumour proportion score of less than 1% achieved a response (response rate 57%) in the pembrolizumab combination group versus three of 23 patients (response rate 13%) in the chemotherapy alone group. Five (26%) of 19 patients who had a tumour proportion score of 1 to 49% and 16 (80%) of 20 patients who had a score of 50% or greater achieved an objective response in the pembrolizumab plus chemotherapy versus 9 of 23 patients who had a score of 1 to 49% (39%) and 6 of 17 patients who had a score of 50% or greater (35%) in the chemotherapy alone group.

4. Quality of life

Ghandi (2018) and Langer (2016) did not report on quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

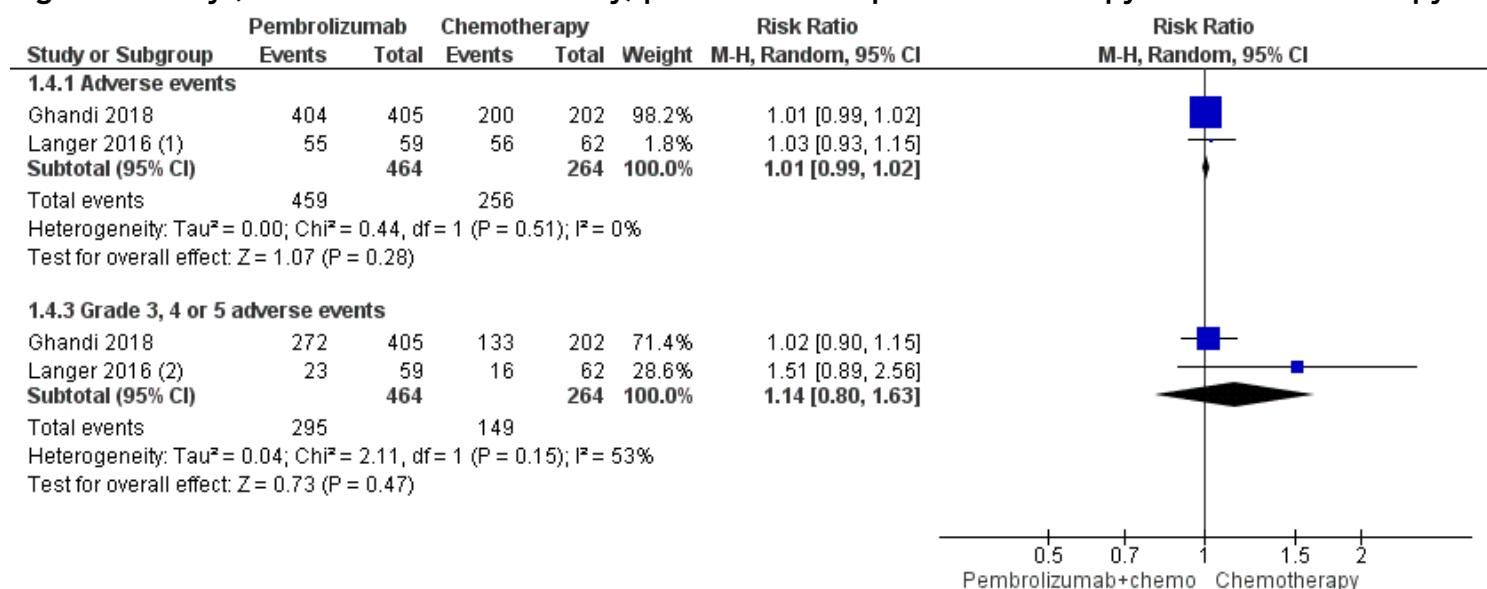
Two studies comparing pembrolizumab with chemotherapy reported adverse events (Ghandi, 2018; Langer, 2016) in a total of 728 patients. Langer (2016) reported the number of adverse events per grade, meaning that patients could have more than 1 adverse event in figure 4.

Ghandi (2018) reported adverse events in a total of 606 patients. 99.6% (404 of the 405) of the patients in the pembrolizumab plus chemotherapy versus 99.0% (200 of the 202) of the patients in the chemotherapy group had adverse events (RR 1.01; 95% CI 0.99 to 1.02). Grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events occurred in 67.2% (n=272) of the patients in the pembrolizumab group plus chemotherapy versus 65.8%

(n=133) in the chemotherapy group (RR 1.02; 95% CI 0.90 to 1.15). In 6.7% (n=27) of the patients in the pembrolizumab group plus chemotherapy versus 5.9% (n=12) in the chemotherapy group the adverse event led to death.

99% adverse events occurred in the pembrolizumab combination group versus 97% in the chemotherapy group (RR 1.01; 95% CI 0.99 to 1.02). 63.6% grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events adverse events occurred in the pembrolizumab combination group versus 56.4% in the chemotherapy group (RR 1.14; 95% CI 0.80 to 1.63) (Ghandi, 2018; Langer, 2016), see figure 4.

Figure 4 Safety (adverse events and toxicity) pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Footnotes

(1) Langer 2016 reported treatment-related adverse events; Sum of number of Grade 1, 2, 3, 4 and 5 events: patients could have more than one...

(2) Langer 2016 reported treatment-related adverse events; Sum of number of Grade 3, 4 and 5 events: patients could have more than one adverse...

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; 2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Level of evidence comparison pembrolizumab with chemotherapy versus chemotherapy

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcome overall survival was downgraded with 2 levels from high to low because of inconsistency (variance of point estimates across studies) and imprecision (overlap with the border of clinical relevance).

The level of quality of evidence for the outcomes progression free survival and response rate was downgraded with 1 level from high to moderate because of imprecision (total number of patients <2000 per group).

The level of quality of evidence for the outcome adverse events was downgraded with 2 levels from high to low because of inconsistency of results (variance of point estimates across studies) and imprecision (overlap with the border of clinical relevance).

As none of the included studies reported data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

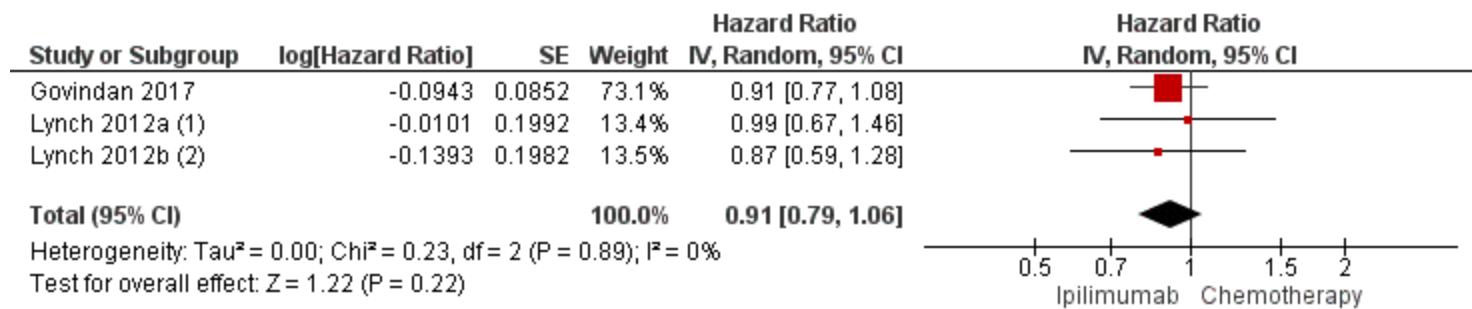
Ipilimumab with chemotherapy (carboplatin/paclitaxel) versus chemotherapy (carboplatin/paclitaxel)

1. Overall survival (critical outcome)

Two studies comparing ipilimumab with chemotherapy with chemotherapy alone reported overall survival (Govindan, 2017; Lynch, 2012) in a total of 953 patients with NSCLC and an ECOG performance-status score of 0 to 1. Lynch (2012) assessed the effect of a concurrent ipilimumab regimen with carboplatin/paclitaxel a phased ipilimumab regimen with carboplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel alone and included both squamous and nonsquamous NSCLC patients. Govindan (2017) only included squamous NSCLC patients who were randomly assigned 1:1 to receive carboplatin and paclitaxel plus blinded ipilimumab 10mg/kg or placebo every three weeks on a phased induction schedule. The patients with stable disease or better after induction treatment were treated with maintenance ipilimumab or placebo every 12 weeks.

Govindan (2017) reported the percentage alive at 1 year, which was 54% in the ipilimumab group versus 53% in the chemotherapy group and respectively 24% and 18% after 2 years. In the study of Lynch (2012), the median survival was 9.7 months in the concurrent ipilimumab group, 12.2 months in the phased ipilimumab group and 8.3 months in the chemotherapy group. The pooled HR for death was 0.91 (95% CI 0.79 to 1.06), favouring ipilimumab (figure 5) but the difference was not statistically significant.

Figure 5 Overall survival ipilimumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Footnotes

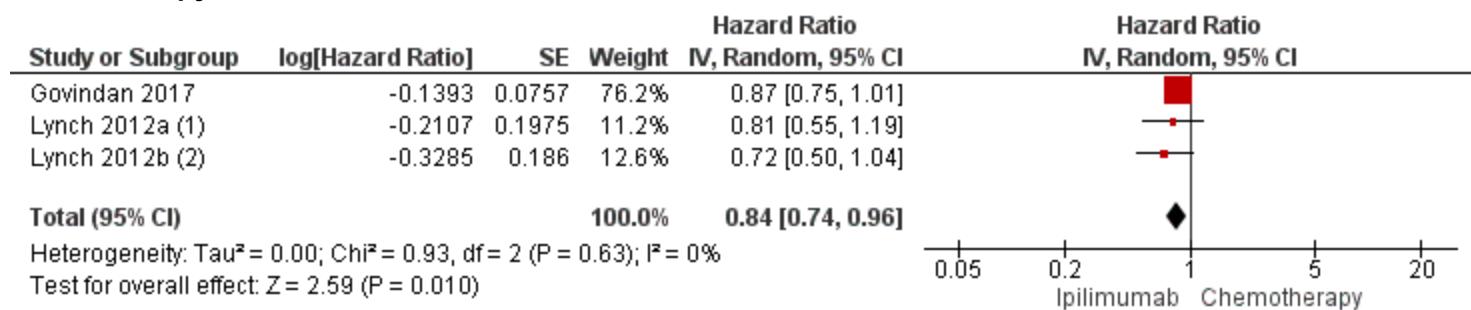
- (1) Concurrent ipilimumab regimen
- (2) Phased ipilimumab regimen

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; ?: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

2. Progression-free survival

Two studies comparing ipilimumab plus chemotherapy with chemotherapy reported progression free survival (Govindan, 2017; Lynch, 2012) in a total of 953 patients. Govindan (2017) reported a median progression free survival of 5.6 months in both groups. In the study of Lynch (2012), the median progression free survival was 5.5 months in the concurrent ipilimumab group, 5.7 months in the phased ipilimumab group and 4.6 months in the chemotherapy group. The pooled HR for progression or death was 0.84 (95% CI 0.74 to 0.96), favouring ipilimumab (figure 6).

Figure 6 Progression free survival (HR for progression or death) ipilimumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Footnotes

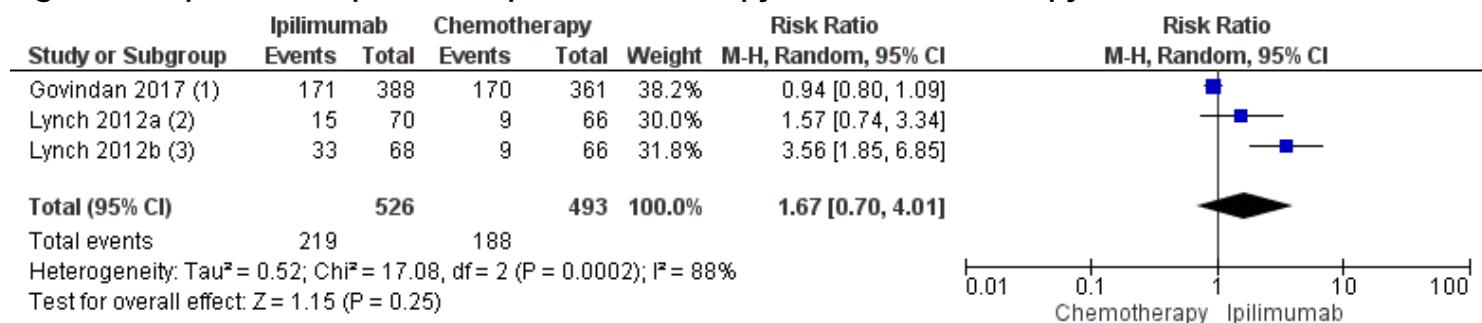
- (1) Concurrent ipilimumab regimen
- (2) Phased ipilimumab regimen

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; ?: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

3. Response rate

Two studies comparing ipilimumab plus chemotherapy with chemotherapy reported the response rate (Govindan, 2017; Lynch, 2012) in a total of 953 patients. The response rate was 41.6% in the ipilimumab group versus 38.1% in the chemotherapy group (RR 1.67; 95% CI 0.70 to 4.01), favouring ipilimumab figure 7).

Figure 7 Response rate ipilimumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Footnotes

- (1) Response rate defined as Objective Response Rate per mWHO
- (2) Concurrent ipilimumab regimen; response rate defined as modified WHO best overall response rate
- (3) Phased ipilimumab regimen; response rate defined as modified WHO best overall response rate

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; ?: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

4. Quality of life

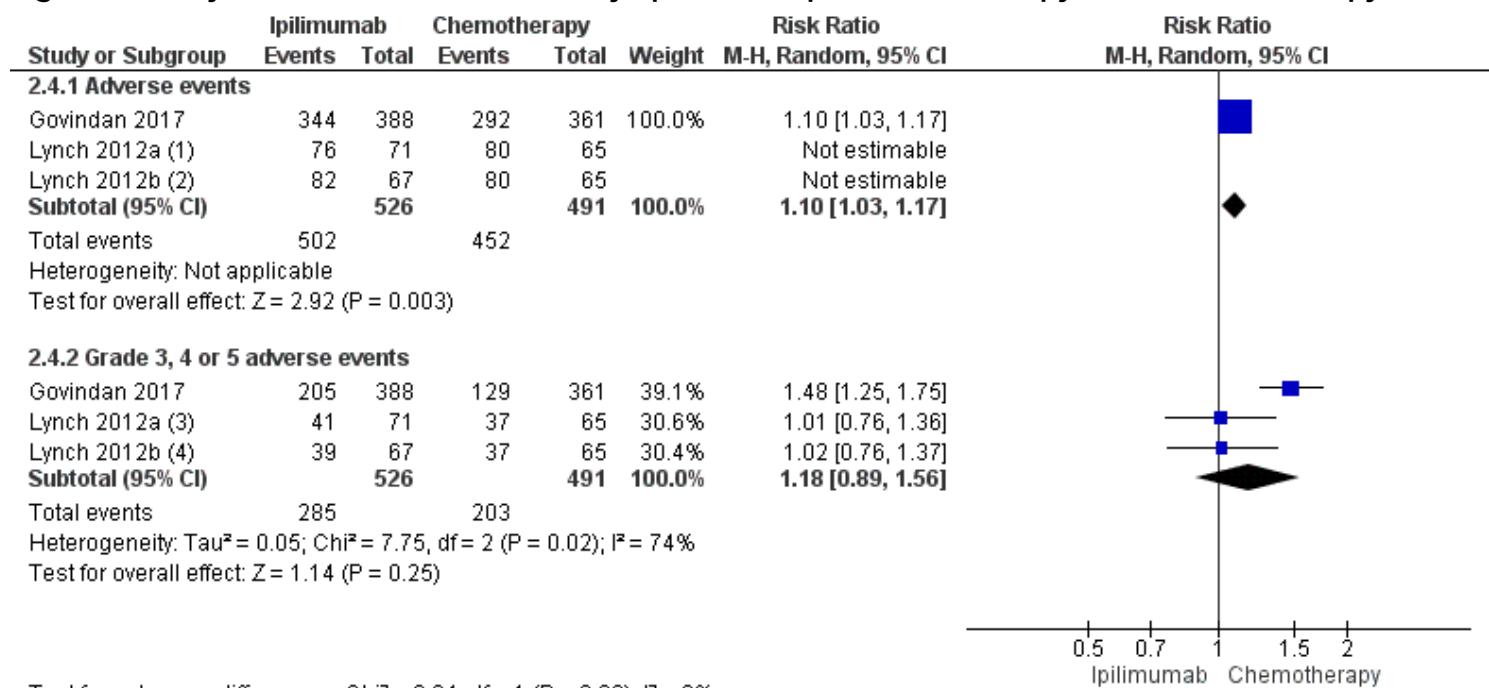
None of the included studies comparing ipilimumab plus chemotherapy with chemotherapy reported on quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

Two studies comparing ipilimumab plus chemotherapy with chemotherapy reported treatment-related adverse events (Govindan, 2017; Lynch, 2012) in a total of 952 patients. Approximately 95.4% of the patients in the ipilimumab group versus 92.1% of the patients in the chemotherapy group had adverse events (RR 1.10; 95% CI 1.03 to 1.17), favouring chemotherapy (figure 7), however Lynch, 2012 reported the number of

Grade 1, 2, 3 and 4 events. Patients could have more than one adverse event thus the number of events was higher than the total number of patients. Grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events occurred in approximately 54.2% of the patients in the ipilimumab group versus 41.3% in the chemotherapy group (RR 1.18; 95% CI 0.89 to 1.56) (Govindan, 2017; Lynch, 2012), see figure 8. Seven treatment-related deaths occurred with chemotherapy plus ipilimumab, and one occurred with chemotherapy plus placebo.

Figure 8 Safety (adverse events and toxicity) ipilimumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.24$, df = 1 (P = 0.62), $I^2 = 0\%$

Footnotes

- (1) Concurrent ipilimumab regimen; Sum of number of Grade 1, 2, 3 and 4 events: patients (total) could have more than one adverse event
- (2) Phased ipilimumab regimen; Sum of number of Grade 1, 2, 3 and 4 events: patients (total) could have more than one adverse event
- (3) Concurrent ipilimumab regimen; Sum of number of Grade 3 and 4 events: patients (total) could have more than one adverse event
- (4) Phased ipilimumab regimen; Sum of number of Grade 3 and 4 events: patients (total) could have more than one adverse event

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; 2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Level of evidence comparison ipilimumab with chemotherapy versus chemotherapy

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcome overall survival was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as unclear allocation concealment, lack of blinding, violation of the intent to treat analysis and the involvement of the pharmaceutical industry (risk of bias) and imprecision (confidence interval crossing threshold for no difference).

The level of quality of evidence for the outcome measures progression free survival, response rate and safety (adverse events and toxicity) was downgraded with 3 levels from high to very low because of limitations in the study design such as unclear allocation concealment, lack of blinding, violation of the intent to treat analysis

and the involvement of the pharmaceutical industry (risk of bias), inconsistency of results (variance of point estimates across studies) and imprecision (small number of patients or overlap with the border of clinical relevance).

As none of the included studies reported data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

Nivolumab versus platinum-based chemotherapy

1. Overall survival (*critical outcome*)

One study compared nivolumab with chemotherapy and reported on overall survival (Carbone, 2017). 541 patients with squamous and non-squamous NSCLC, an ECOG performance-status score of 0 to 1 and a PD-L1 TPS $\geq 1\%$ were randomly assigned to receive nivolumab or chemotherapy (1:1). The paper reported on overall survival in the group of patients with a PD-L1 TPS $\geq 5\%$ (n=223). The percentage of patients with a PD-L1 expression level of $\geq 5\%$ alive at 1 year was 56% in the nivolumab group versus 54% in the chemotherapy group. The median survival was 14.4 months and 13.2 months, respectively. The HR for death was 1.02 (95% CI 0.80 to 1.30), favouring chemotherapy. This was comparable with all randomised patients (median survival 13.3 months versus 13.8 months HR 1.07 (95% CI 0.86 to 1.33)). In an exploratory and not pre-specified subgroup analysis involving patients with a PD-L1 expression level of 50% or more, the HR for death was 0.90 (95% CI 0.63 to 1.29).

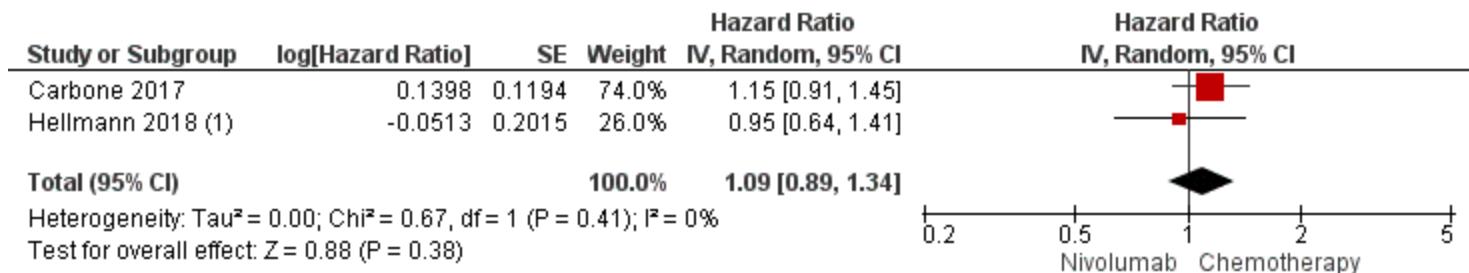
2. Progression free survival

Two studies comparing nivolumab with chemotherapy reported progression free survival (Carbone, 2017; Hellmann, 2018) in a total of 573 patients. Hellmann (2018) reported a median progression free survival in patients with Tumor Mutational Burden (TMB) ≥ 10 Mutations/Mb and $\geq 1\%$ Tumor PD-L1 Expression (patients with a PD-L1 expression level of <1% were not eligible to receive nivolumab monotherapy) (n=71 in the nivolumab and n=79 in the chemotherapy group). The median progression free survival was 4.2 months in the nivolumab group versus 5.6 months in the chemotherapy group.

In the study of Carbone (2017), the median progression free survival in patients with a PD-L1 expression level of $\geq 5\%$ was 4.2 months in the nivolumab group versus 5.9 months in the chemotherapy group. Similar results were found in all randomised patients (median progression free survival of 5.2 months in the nivolumab group versus 5.8 months in the chemotherapy group (HR 1.17 (95% CI 0.95 to 1.43)). In an exploratory subgroup analysis involving patients with a PD-L1 expression level of 50% or more, the HR for disease progression or death was 1.07 (95% CI 0.77 to 1.49).

The pooled HR for progression or death was 1.09 (95% CI 0.89 to 1.34), favouring chemotherapy (figure 9).

Figure 9 Progression free survival (HR for progression or death) nivolumab versus chemotherapy



Footnotes

(1) In Patients With TMB ≥ 13 Mutations/Mb and $\geq 1\%$ Tumor PD-L1 Expression

Z: *p-value of overall effect; df: degrees of freedom; 2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval*

3. Response rate

One study (Carbone, 2017) compared nivolumab with chemotherapy and reported the response rate in a total of 223 patients with a PD-L1 expression level of 5%. The response rate was 26% in the nivolumab group versus 33% in the chemotherapy group (RR 0.74; 95% CI 0.54 to 1.00), favouring chemotherapy. In an exploratory subgroup analysis involving patients with a PD-L1 expression level of 50% or more, the response rate was 34% in the nivolumab group (n=88 patients) and 39% in the chemotherapy group (n=126 patients).

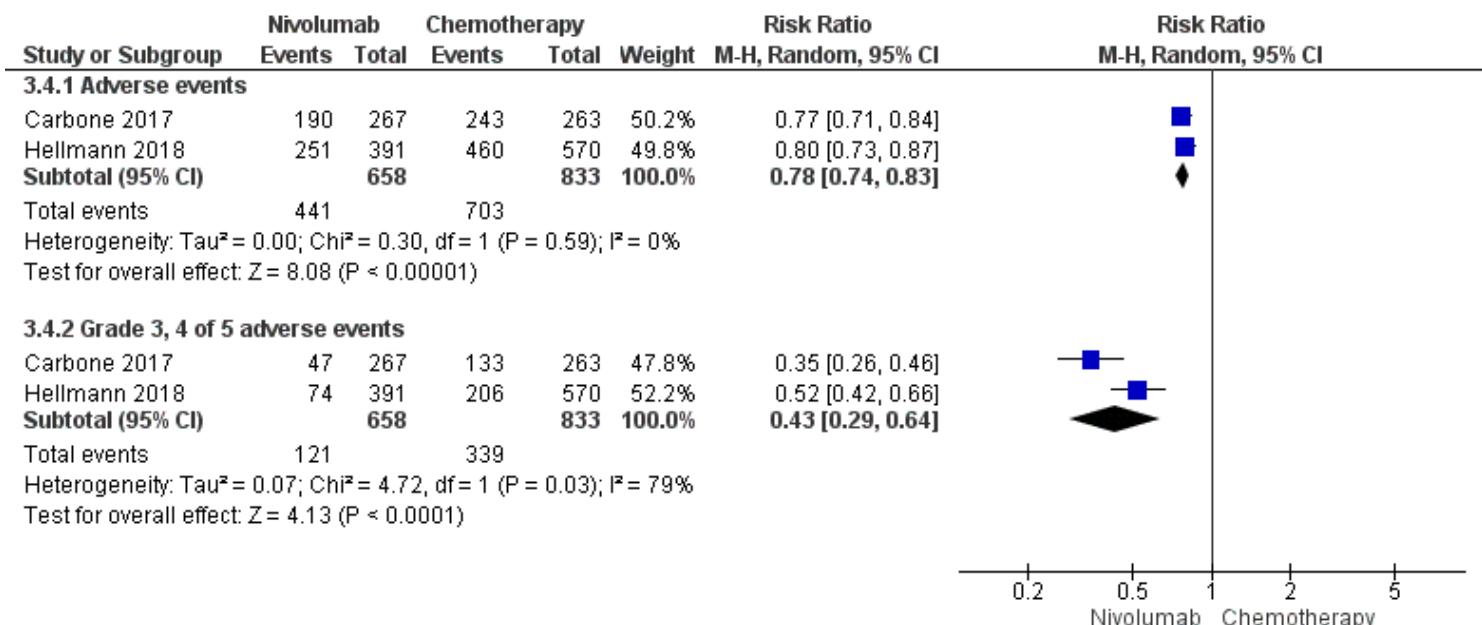
4. Quality of life

None of the included studies comparing nivolumab with or without chemotherapy versus chemotherapy reported on quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

Two studies comparing nivolumab with chemotherapy reported treatment-related adverse events (Carbone, 2017; Hellmann, 2018) in a total of 1,491 patients. The safety data in the study of Hellmann (2018) was exploratory. Approximately 67% of the patients in the nivolumab group versus 84% of the patients in the chemotherapy group had adverse events (RR 0.78; 95% CI 0.74 to 0.83), favouring nivolumab. Grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events occurred in approximately 18% of the patients in the nivolumab group versus 41% in the chemotherapy group (RR 0.43; 95% CI 0.29 to 0.64) (Carbone, 2017; Hellmann, 2018), see figure 10.

Figure 10 Safety (adverse events and toxicity) nivolumab versus chemotherapy



Test for subgroup differences: Chi $\chi^2 = 8.38$, df = 1 ($P = 0.004$), I $\mathbf{^2} = 88.1\%$

Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I $\mathbf{^2}$:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

Level of evidence comparison nivolumab versus chemotherapy

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcome overall survival was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as unclear allocation concealment and violation of the intent to treat analysis (risk of bias) and imprecision (confidence interval crossing threshold for no difference).

The level of quality of evidence for the outcome measures progression free survival and response rate was downgraded with 3 levels from high to very low because of limitations in the study design such as unclear allocation concealment, lack of blinding and violation of the intent to treat analysis (risk of bias), inconsistency of results (variance of point estimates across studies) and imprecision (confidence interval crossing threshold for no difference).

As none of the included studies reported data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcome safety (adverse events and toxicity) was downgraded with 1 level from high to moderate because of limitations in the study design such as unclear allocation concealment, lack of blinding and violation of the intent to treat analysis (risk of bias).

Nivolumab with ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy

1. Overall survival (critical outcome)

The included study (Hellmann, 2018) comparing nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy reported did not report overall survival. Although it was a co-primary endpoint in the study population that was selected based on PD-L1 expression, overall survival data was not mature at the time of publication of this manuscript.

2. Progression free survival

One study comparing nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy reported progression free survival (Hellmann, 2018) in a total of 299 patients with squamous or nonsquamous NSCLC and an ECOG performance-status score of 0 to 1 selected on a tumor mutational burden (TMB) of ≥ 10 mutations/megabase. Hellmann (2018) reported a median progression free survival of 4.9 months in the nivolumab plus ipilimumab group versus 5.5 months in the chemotherapy group. The progression-free survival rate at 1 year was 30.9% in the nivolumab plus ipilimumab group versus 17% in the chemotherapy group. The HR for progression or death was 0.83 (95% CI 0.72 to 0.96), favouring nivolumab plus ipilimumab.

Patients with a high tumor mutational burden (TMB) (≥ 10 mutations per megabase) had a 1-year progression-free survival rate of 42.6% in the nivolumab plus ipilimumab versus 13.2% in the chemotherapy group, and the median progression-free survival was 7.2 months versus 5.5 months (HR, 0.58; 97.5% CI 0.41 to 0.81). Among patients with a low tumor mutational burden (<10 mutations per megabase), the median progression-free survival was 3.2 months with nivolumab plus ipilimumab and 5.5 months with chemotherapy (HR 1.07; 95% CI 0.84 to 1.35).

The study protocol was amended after enrolment of all patients had been completed (but before primary database lock) to include tumor mutational burden based efficacy analyses. Subgroup analysis among the in the initial protocol not pre-specified subgroup of patients with a high TMB according to PD-L1 status showed that progression-free survival was longer with nivolumab plus ipilimumab than with chemotherapy among patients with a PD-L1 expression level of at least 1% (HR for progression or death 0.62 (95% CI 0.44 to 0.88) and those with a level of less than 1% (HR 0.48 (95% CI 0.27 to 0.85).

3. Response rate

One study (Hellmann, 2018) compared nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy and reported the response rate in a total of 299. In patients with a high TMB (≥ 10 mutations per megabase) the response rate was 45.3% in the nivolumab plus ipilimumab group versus 26.9% in the chemotherapy group (RR 1.69 95% CI 1.23 to 2.31), favouring nivolumab plus ipilimumab.

4. Quality of life

The included study comparing nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy did not report on quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

One study comparing nivolumab with chemotherapy reported treatment-related adverse events (Hellmann, 2018) in a total of 1,146 patients. Approximately 75% of the patients in the nivolumab plus ipilimumab group versus 81% of the patients in the chemotherapy group had adverse events (RR 0.93; 95% CI 0.88 to 0.99), favouring nivolumab plus ipilimumab. Grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events occurred in approximately 31% of the patients in the nivolumab group plus ipilimumab versus 36% in the chemotherapy group (RR 0.86; 95% CI 0.73 to 1.02) (Hellmann, 2018).

Level of evidence comparison nivolumab with Ipilimumab versus chemotherapy

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

As none of the included studies reported data on overall survival and quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

The level of quality of evidence for the other outcome measures was downgraded with 3 levels from high to very low, because of limitations in the study design such as lack of blinding, loss to follow-up and selective outcome reporting (risk of bias) and imprecision (limited number of patients).

Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin and paclitaxel (ABCP) versus bevacizumab, carboplatin and paclitaxel (BCP)

1. Overall survival

One study compared ABCP with BCP in a total of 800 nonsquamous NSCLC patients with an ECOG performance-status score of 0 to 1 (Socinski, 2018). After a protocol amendment the primary endpoint overall survival was reported in the 692 patients who had a wild-type genotype (WT population; patients with EGFR or ALK genetic alterations were excluded). The percentage of patients alive at 1 year was 67.3% of the 356 patients in the ABCP group versus 60.6% of the 336 patients in the BCP group. The median survival was 19.2 months and 14.7 months, respectively. The HR for death was 0.78 (95% CI 0.64 to 0.96), favouring ABCP.

2. Progression free survival

One study comparing ABCP with BCP reported progression free survival (Socinski, 2018) in a total of 692 patients in the WT population. The median progression free survival was 8.3 months in the ABCP group versus 6.8 months in the BCP group. The progression free survival rate at 1 year was 36.5% in the ABCP group versus 18.0% in the BCP group. The HR for progression or death was 0.62 (95% CI 0.52 to 0.74), favouring ABCP.

In the high expression of an effector T-cell gene signature (high Teff) WT population (n=284 patients) progression free survival was longer in the ABCP group than in the BCP group (median 11.3 months versus 6.8 months, HR 0.51 (95% CI 0.38 to 0.68). At 6 months, the rate of progression free survival was 71.7% in the ABCP group as compared with 57.0% in the BCP group; the corresponding rates at 12 months were 46.0% and 18.0%. In the subgroup of patients with low or negative PD-L1 expression (PD-L1 expression on <50% of tumor cells and <10% of tumor-infiltrating immune cells), progression-free survival was longer with ABCP than with BCP (median 8.0 months versus 6.8 months, HR 0.68 (95% CI 0.56 to 0.82). Progression free survival was also longer with ABCP in the subgroup with high PD-L1 expression (median 12.6 months versus 6.8 months, HR 0.39 (95% CI 0.25 to 0.60).

3. Response rate

One study (Socinski, 2018) compared ABCP with BCP and reported the response rate in a total of 692 patients in the WT population. The response rate was 63.5% in the ABCP group versus 48.0% in the BCP group (RR 1.32; 95% CI 1.16 to 1.52), favouring ABCP.

In the Teff-high WT population the response rate was 69.3% in the ABCP group (106 of the 153) versus 53.5% in the BCP group (68 of the 127) (RR 1.29 (95% CI 1.07 to 1.57).

4. Quality of life

The included studies comparing ABCP with BCP did not report on quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

One study comparing ABCP with BCP reported adverse events (Socinski, 2018) in a total of 787 patients (all patients). 94.4% of the 393 patients in the ABCP group versus 95.4% of the 394 patients in the BCP group had any treatment-related adverse events (RR 0.99; 95% CI 0.96 to 1.02). Grade 3 or 4 treatment-related adverse events occurred in 55.7% of the patients in the ABCP group versus 47.7% in the BCP group (RR 1.17; 95% CI 1.02 to 1.34), favouring BCP. Grade 5 treatment-related adverse events occurred in 2.8% of the patients in the ABCP group versus 2.3% in the BCP group.

Level of evidence comparison ABCP versus BCP

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

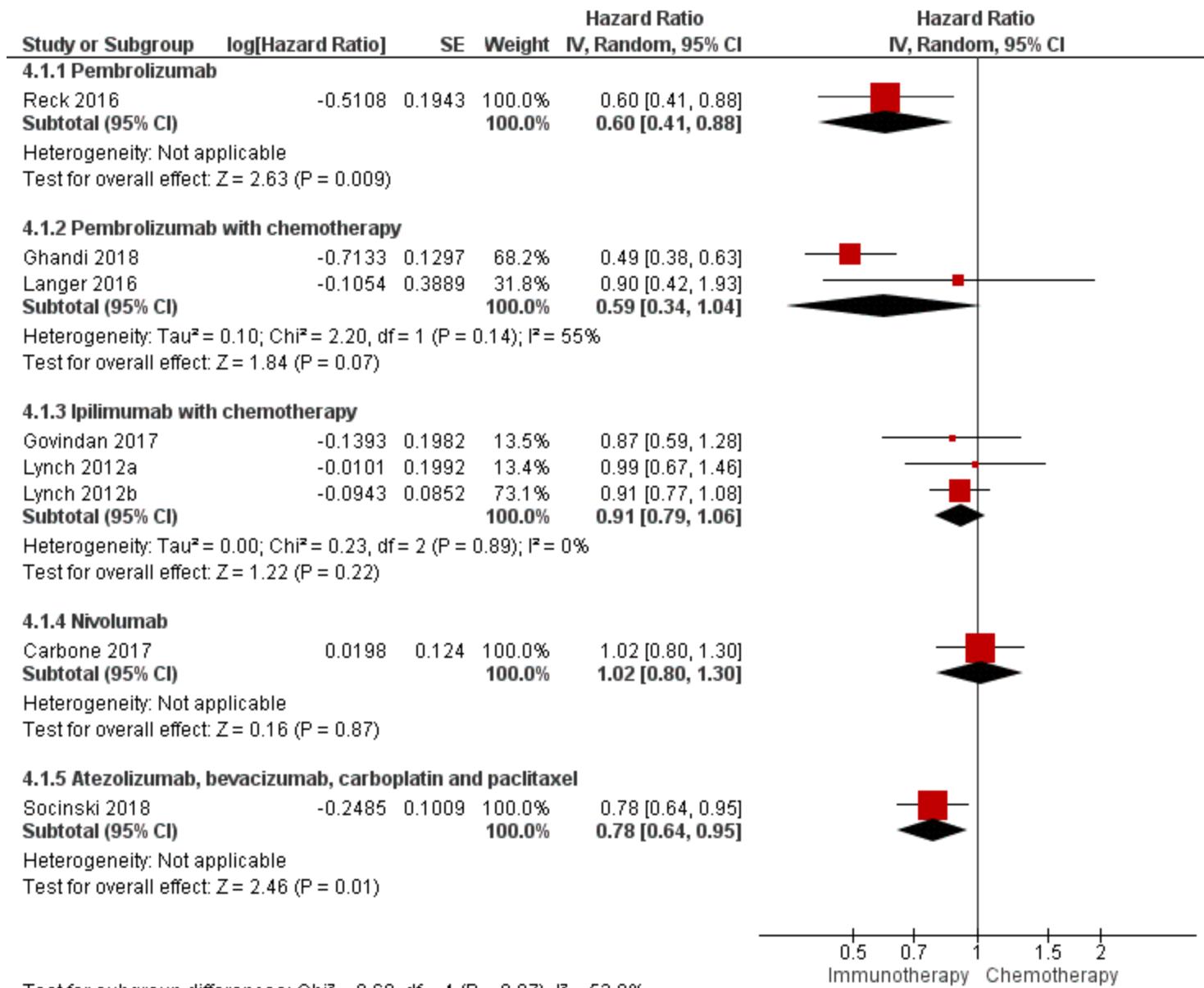
As none of the included studies reported data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

The level of quality of evidence for the other outcome measures was downgraded with 2 levels from high to low, because of limitations in the study design such as unclear allocation concealment, lack of blinding and violation of the intent to treat analysis (risk of bias) and 1 level for imprecision (confidence intervals crossed the threshold for clinical relevance).

Summary of overall survival (critical outcome)

Figure 11 provides an overview of the critical outcome overall survival among different immunotherapies with or without chemotherapy.

Figure 11 Overall survival of different immunotherapies with or without chemotherapy versus chemotherapy



Test for subgroup differences: Chi² = 8.68, df = 4 (P = 0.07), I² = 53.9%

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; ²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed for the following research questions and accompanying PICO:

What is the effectiveness and safety of first-line immunotherapy with PD-1-, PD-L1- and CTLA4-inhibitors (with or without chemotherapy) in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV without sensitizing and druggable oncogene driver mutations compared to platinum-based doublet chemotherapy?

P (population) patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV without sensitizing oncogene driver mutations;

I (intervention) immunotherapy with PD-1-, PD-L1- and CTLA4-inhibitors (with or without chemotherapy);

C (comparison) platinum-based doublet chemotherapy;

O (outcome) overall survival, progression free survival, response rate, quality of life, safety;

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival a critical outcome measure for the decision-making process; and progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity) important outcome measures for decision making.

The working group defined clinically relevant differences as follows:

Overall survival: Benefit >12 weeks or hazard ratio <0.7

Progression free survival: Benefit >12 weeks or hazard ratio <0.7

Adverse events and toxicity: lethal <5% (absolute difference), acute or severe <25%

Response rate: The working group had difficulty in determining what a clinically relevant response rate was. Until recently, single-agent chemotherapy was considered standard of care for patients with an adequate performance status, despite rendering responses in only 7.1 to 9.1% (Schvartsman, 2017).

Quality of life: The minimum important difference (MID) has been estimated to be a difference of 0.08 or more points for the EQ-5D utility index and seven or more points for the EQ-5D VAS (Pickard, 2007).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 1st of January 2005 up to 18th of July 2018 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 86 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review or randomized trials including patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV without sensitizing oncogene driver mutations and comparing immunotherapy with PD-1-, PD-L1- and CTLA4-inhibitors (with or without chemotherapy) with chemotherapy. 43 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, 34 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and nine articles were definitely included in the literature summary. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-01-2020

Laatst geautoriseerd : 24-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Ge Y, Raftopoulos H, Gandhi L; KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1497-1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3. Epub 2016 Oct 10. PubMed PMID: 27745820.

- 2 - Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8. PubMed PMID: 27718847.
- 3 - Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, Felip E, van den Heuvel MM, Ciuleanu TE, Badin F, Ready N, Hiltermann TJN, Nair S, Juergens R, Peters S, Minenza E, Wrangle JM, Rodriguez-Abreu D, Borghaei H, Blumenschein GR Jr, Villaruz LC, Havel L, Krejci J, Corral Jaime J, Chang H, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Chen AC, Socinski MA; CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2415-2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493. PubMed PMID: 28636851.
- 4 - Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12): 1600-1609. doi:10.1016/S1470-2045(17)30690-3. Epub 2017 Nov 9. PubMed PMID: 29129441.
- 5 - Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29658856.
- 6 - Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, Stone JA. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017 May 16;5:43. doi: 10.1186/s40425-017-0242-5. eCollection 2017. PubMed PMID: 28515943; PubMed Central PMCID: PMC5433037.
- 7 - Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheeswaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, Paz-Ares L. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29658845.
- 8 - Hendrikx JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Oncologist.* 2017 Oct;22(10):1212-1221. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0167. Epub 2017 Jul 28. Review. PubMed PMID: 28754722; PubMed Central PMCID: PMC5634778.
- 9 - Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, Sebastian M, Neal J, Lu H, Cuillerot JM, Reck M. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2046-54. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032. Epub 2012 Apr 30. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3654. PubMed PMID: 22547592.
- 10 - Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodriguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948. Epub 2018 Jun 4. PubMed PMID: 29863955.
- 11 - Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, Schneider CP, Gonzalez Mella PF, Barlesi F, Han B, Ganea DE, Von Pawel J, Vladimirov V, Fadeeva N, Lee KH, Kurata T, Zhang L, Tamura T, Postmus PE, Jassem J, O'Byrne K, Kopit J, Li M, Tschaika M, Reck M. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 20;35(30):3449-3457. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7629. Epub 2017 Aug 30. PubMed PMID: 28854067.
- 12 - Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, Roarty EB, Lacerda L, Swisher S, Heymach JV, Fossella FV, William WN. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017 Oct;112:90-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.034. Epub 2017 Aug 3. PubMed PMID: 29191606.
- 13 - Pickard AS, Neary MP, Celli D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007 Dec 21;5:70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:4. PubMed PMID: 18154669; PubMed Central PMCID: PMC2248572.
- 14 - Bigras G, Mairs S, Swanson PE, Morel D, Lai R, Izevbaye I. Small Biopsies Misclassify up to 35% of PD-L1 Assessments in

Advanced Lung Non-Small Cell Lung Carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Nov/Dec;26(10):701-708. doi: 10.1097/PAI.0000000000000698. PubMed PMID: 30095468.

15 - Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review of recently published studies. *PLoS One.* 2017 Apr 14;12(4):e0175679. doi: 10.1371/journal.pone.0175679. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28410405; PubMed Central PMCID: PMC5391942.

16 - Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, Viganò MG, Brioschi E, Corti F, Gianni L, Gregorc V. Historical Evolution of Second-Line Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2017 Jan 23;4:4. doi: 10.3389/fmed.2017.00004. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28168189; PubMed Central PMCID: PMC5253463.

17 - Spigel D., Schwartzberg L., Waterhouse D., Chandler J., Hussein M., Jotte R., Stepanski E., McCleod M., Page R., Sen R., et al. Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153. *J. Thorac. Oncol.* 2017;12:S1287–S1288. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.1821.

18 - Popat S., Ardizzone A., Ciuleanu T., Cobo Dols M., Laktionov K., Szilasi M., Califano R., Carcereny Costa E., Griffiths R., Paz-Ares L., et al. Nivolumab in previously treated patients with metastatic squamous NSCLC: Results of a European single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including patients aged >= 70 years and with poor performance status. *Ann. Oncol.* 2017;28:mdx380.006. doi: 10.1093/annonc/mdx380.006.

19 - Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, Azimi R, Rizvi H, Riess JW, Hellmann MD, Awad MM. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1905-1912. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0305. Epub 2018 May 10. PubMed PMID: 29746230.

20 - Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszti T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280635.

Dubbele immuuntherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van dubbele immuuntherapie bij patiënten met stadium IIIB/C/IV NSCLC?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met een incurabel NSCLC (niet-curatief behandelbaar stadium III-IV) met tumoren met een PD-L1 van kleiner dan 1% een behandeling met het 9LA schema (nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapie) als alternatief voor de standaard behandeling met chemo-(mono-)immuuntherapie.

Overwegingen

In de CheckMate 9LA-studie werd een significante en klinisch relevante verlenging van het primaire eindpunt, algehele overleving, gezien voor patiënten met een gemitastaseerd NSCLC behandeld met nivolumab en ipilimumab met 2 cycli chemotherapie versus alleen chemotherapie. De meerwaarde van deze behandeling lijkt met name bij de groep met een afwezige PD-L1-expressie (PD-L1 < 1 procent) en/of co-mutaties die een kleiner effect op immuuntherapie voorspellen. Voorbeelden hiervan zijn KEAP1 en STK11, hoewel de precieze waarde hiervan nog aan onderzoek onderhevig is en er geen prospectief onderzoek naar deze specifieke co-mutaties is. Tevens heeft een directe vergelijking met chemo-immuuntherapie niet plaatsgevonden.

In de CheckMate 9LA studie werden de meeste voordelen van de toch zware en toxische behandeling te behaald bij de wat jongere patiënt (in ieder geval jonger dan 75 jaar) met een rookvoorgeschiedenis. Patiënten met levermetastasen deden het slechter op de behandeling.

Het 9LA schema is een goed alternatief voor de standaard behandeling bij deze groep patiënten, namelijk platinum doublet chemotherapie en pembrolizumab en kan voor geselecteerde patiënten worden overwogen.

Voordelen bekend uit de literatuur

De CheckMate 9LA studie laat een klinisch relevant verschil zien voor totale overleving in het voordeel van dubbele immuuntherapie met chemotherapie bij fitte patiënten met een gemitastaseerd NSCLC zonder een EGFR-mutatie of ALK-herschikking. De referentiebehandeling van alleen chemotherapie is echter achterhaald.

Nadelen bekend uit de literatuur

Bijwerkingen (graad 3) werden niet gerapporteerd voor de PD-L1 subgroep in de CheckMate 9LA studie. Dubbele immuuntherapie zal meer bijwerkingen veroorzaken dan mono immuuntherapie. Ernstige bijwerkingen lijken ongeveer evenveel voor te komen bij dubbele immuuntherapie als bij mono immuuntherapie (Gandhi, 2018; Paz-Ares, 2021; Reck, 2016; Socinski, 2018). Het bijwerkingenprofiel vereist aandacht.

Bewijskracht van de literatuur

De werkgroep concludeert dat de bewijskracht voor het effect van dubbele immuuntherapie in combinatie met chemotherapie in Nederland voor patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom met stadium

IIIB/C/IV zonder een EGFR-mutatie of ALK-herschikking zeer laag is. Dit betekent dat het werkelijke effect substantieel anders kan zijn dan het effect uit de studie. Methodologische beperkingen (met name indirectheid) liggen hieraan ten grondslag.

Professioneel perspectief

Voor de PD-L1 <1% zijn geen gerandomiseerde data beschikbaar. Het effect van mono immuuntherapie voor deze groep is zeer gering en wordt niet geadviseerd. De standaard behandeling voor deze groep is dan ook chemo-immuuntherapie. Er zijn aanwijzingen dat met het 9LA schema een relevante overlevingswinst mogelijk is voor een geselecteerde populatie.

Het abstract van de ASCO 2023 dat de 4-jaar resultaten liet zien, rapporteerde een overlevingspercentage (OS rate) van 23% voor de groep die dubbele immuuntherapie plus chemotherapie kreeg, vergeleken met 13% in de chemotherapie-groep voor de cohort met PD-L1 <1% (HR: 0.66 (0.50-0.86)).

De 4-jaars overlevingspercentages voor het cohort met PD-L1<1% in de immuuntherapie mono plus chemotherapie groep liggen lager: 16.0% (Garassino, 2023) en 15.8% (Novello, 2023) (tabel 1).

Tabel 1: 4-jaars overleving dubbele versus enkele immuuntherapie plus chemotherapie

Studie	Referentie	Vergelijking	4-year median OS (PD-L1 < 1%)
CheckMate 9LA	Carbone (2023)	I: nivo + ipi + chemo C: chemo (n=264)	I: 17.7 months (rate: 23%) C: 9.8 months (rate: 13%) HR: 0.66 (0.50-0.86)
KEYNOTE-189	Garassino (2023)	I: pembro + chemo C: placebo + chemo (n=191)	I: rate: 16.0% C: rate: 5.3% <i>Median OS en HR niet gerapporteerd</i>
KEYNOTE-407	Novello (2023)	I: pembro + chemo C: placebo + chemo (n=194)	I: rate: 15.8% C: rate: 13.1% <i>Median OS en HR niet gerapporteerd</i>

De POSEIDON trial (publicatie na zoekdatum) laat zien dat het toevoegen van tremelimumab aan durvalumab en chemotherapie met name overlevingsvoordeel oplevert in de subgroep met PD-L1 <1% (Johnson, 2023).

Patiëntenperspectief

Vanuit het patiëntenperspectief zijn er geen aanvullende overwegingen bovenop de analyse van de voor- en nadelen en het professioneel perspectief van de werkgroep. Het 9LA schema van dubbele immuuntherapie is toxischer dan standaard chemo-immuuntherapie.

Acceptatie, haalbaarheid, implementatie

De werkgroep beoordeelt dubbele immuuntherapie in combinatie met chemotherapie als een acceptabele interventie voor alle betrokkenen die direct geïmplementeerd kan worden. Deze behandeling kan gegeven worden binnen de reguliere zorg, in de centra voor duale immuuntherapie.

Kosten

Volgens het NVMO commissie BOM advies kost de behandeling met nivolumab en ipilimumab per 6 weken toediening respectievelijk 7946,64 euro en 7125,30 euro (bij een gewicht van 70 kg) (NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen, 2021). De prijs per behandeling (inclusief 2 cycli chemotherapie met pemtrexed) komt uit op circa 70.000 euro (mediane behandelduur 6,1 maanden). De prijs per behandeling in de controlegroep komt uit op circa 16.000 euro (mediane behandelduur 2,4 maanden) (commissie BOM, 2021, o.b.v. data van medicijnkosten.nl).

Onderbouwing

Achtergrond

Chemo-immunotherapy is registered as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer. However, treatment with chemo-immunotherapy seems more effective in patients with a PD-L1 expression of 1-50% than in patients with a PD-L1 expression of <1%. Dual immunotherapy with chemotherapy regimens might be an alternative treatment for these patients, but no randomized research has yet been conducted in this population. In this module, the available evidence for dual immunotherapy with chemotherapy for PD-L1 subgroups is described. In line with international guidelines, the focus is on PD-L1 expression of <1%.

Conclusies

Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy

Overall survival (critical) – PD-L1<1%

Very low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy may have a positive impact on overall survival compared to chemotherapy alone in patients with stage IV or recurrent NSCLC with a PD-L1<1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Paz-Ares, 2021; Reck, 2021</i></p>
---------------------------	--

Progression-free survival – PD-L1<1%

Very low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy may have a positive impact on progression-free survival compared to chemotherapy alone in patients with stage IV or recurrent NSCLC with a PD-L1<1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Paz-Ares, 2021; Reck, 2021</i></p>
---------------------------	---

Response rate – PD-L1<1%

Very low GRADE	<p>Nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy may have a positive impact on objective response rate compared to chemotherapy alone in patients with stage IV or recurrent NSCLC with a PD-L1<1%, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Paz-Ares, 2021; Reck, 2021</i></p>
---------------------------	---

Adverse events

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy on adverse events (grade≥ 3) compared with chemotherapy alone in patients with stage IV or recurrent NSCLC.</p> <p><i>Source: Paz-Ares, 2021; Reck, 2021</i></p>
---------------------------	--

Quality of life

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy on quality of life compared with chemotherapy alone in patients with stage IV or recurrent NSCLC.</p> <p><i>Source: Reck, 2023</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Hellmann (2018) / Brahmer (2023) – CheckMate 227 (part 1) described a randomized, open-label, international, multi-center phase III trial, with a minimum follow-up length of 61.3 months. They evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab (plus chemotherapy if PD-L1 <1%) versus chemotherapy in patients with stage IV or recurrent NSCLC that was not previously treated with chemotherapy. A total of 1739 patients was randomized to receive nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg every 6 weeks) (n=583), nivolumab (240 mg every 2 weeks or 360 mg every 3 weeks if PD-L1 <1%) (plus chemotherapy if PD-L1 <1%, based on tumor histologic type every 3 weeks for up to four cycles) (n=583) or chemotherapy alone (based on tumor histologic type every 3 weeks for up to four cycles) (n=573). Analyses were split for patients with PD-L1 $\geq 1\%$ and PD-L1 <1%. The median age (range) for PD-L1 $\geq 1\%$ was 64 (26-84), 64 (27-85) and 64 (29-87) for the three groups, respectively. The median age (range) for PD-L1 <1% was 63 (34-87), 64 (30-89) and 64 (30-80) for the three groups, respectively. The percentage of males in the PD-L1 $\geq 1\%$ groups was 64, 272 and 66%, respectively. The percentage of males in the PD-L1 <1% groups was 74, 73 and 67%, respectively. The following relevant outcomes were reported: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), adverse events (AEs), quality of life (QoL). Subgroup analyses were done for patients with a high tumor mutational burden.

Paz-Ares (2021) / Reck (2021) / Reck (2023) – CheckMate 9LA described a randomized, open-label, international, multi-center phase III trial. The results of the first interim analysis (Paz-Ares, 2021; median follow-up of 9.7 months) were followed by a 2-year update of efficacy and safety (Reck, 2021) and quality of life (Reck, 2023; median follow-up of 30.7 months). A 4-year update is expected to be published in 2023.

They evaluated the efficacy and safety of first-line nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with stage IV or recurrent NSCLC. A total of 719 patients was randomized to receive nivolumab (360 mg every 3 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg every 6 weeks) plus chemotherapy (every 3 weeks for two cycles) (n=719) or chemotherapy alone (every 3 weeks for four cycles) (n=358). The median age (range) was 65 (59-70) in the dual immunotherapy plus chemotherapy group and 65 (58-70) in the chemotherapy group. In the dual immunotherapy plus chemotherapy group 70% were males, compared with 70% in the chemotherapy group. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, ORR, AEs, QoL. Subgroup analyses were done according to age, gender, performance status, smoking status, histology type, liver metastases, bone metastases, CNS metastases and PD-L1 status.

Rizvi (2020) – MYSTIC described a randomized, open-label, international, multi-center phase III trial, with a median follow-up of 30.2 months. They evaluated the efficacy and safety of first-line durvalumab plus tremelimumab versus durvalumab alone versus chemotherapy in patients with treatment-naïve, metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer who had no sensitizing *EGFR* or *ALK* genetic alterations. A total of 1118 patients was randomized to receive durvalumab (20 mg/kg every 4 weeks) plus tremelimumab (1 mg/kg every 4 weeks for up to 4 doses), or durvalumab (20 mg/kg every 4 weeks), or chemotherapy (4 to 6 cycles of the investigator's choice). The median age (range) was 65 (34-87), 64 (32-84), and 65 (35-85) for the three groups, respectively. The percentage of males in the three groups was 72, 69 and 65%, respectively. The following relevant outcomes were reported: OS, PFS, ORR, AEs, QoL. Subgroup analyses were done according to PD-L1 expression level (<1%, ≥1%, 25-49%, ≥50%).

Results

Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy

Currently, treatment with nivolumab plus ipilimumab is the only available dual immunotherapy treatment in the Netherlands for patients with NSCLC stage IIIB/C/IV without sensitizing oncogene driver mutations. In practice, immunotherapy is combined with chemotherapy to accelerate the effect. Therefore, the analysis of outcomes below is restricted to the CheckMate 9LA results in which the intervention consists of nivolumab, ipilimumab and chemotherapy and the control of chemotherapy alone.

Overall survival (critical)

PD-L1 <1%*

In patients with a PD-L1 expression level of <1%, the median overall survival (OS) was 16.8 months (95% CI: 13.7 to not reached) in the dual immunotherapy plus chemotherapy (CT) group (69 events/135 patients) and 9.8 months (95% CI: 7.7-13.7) in the CT group (89 events/129 patients) in the interim analysis with a minimum follow-up of 8.1 months (Paz-Ares, 2021). The hazard ratio was 0.62 (95% CI: 0.45 to 0.85) in favor of the dual immunotherapy group. This difference was considered clinically relevant.

In the 2-year update, the median OS in patients with a PD-L1 expression level of <1% was 17.7 months (95% CI: 13.7-20.3) in the dual immunotherapy plus CT group and 9.8 months (95% CI: 7.7-13.5) in the CT group with a minimum follow-up of 24.4 months (Reck, 2021). The hazard ratio was 0.67 (95% CI: 0.51 to 0.88) in favor of the dual immunotherapy group. This difference was considered clinically relevant.

The 2023 ASCO meeting abstract of the 4-year results reported an OS rate of 23% for the dual immunotherapy plus CT group versus 13% in the CT group for the PD-L1 <1% cohort (Carbone, 2023). Further peer-reviewed results are awaited.

Progression-free survival

PD-L1 <1%

In patients with a PD-L1 expression level of <1%, the median progression-free survival (PFS) was 5.8 months (95% CI: 4.4 to 7.6) in the dual immunotherapy plus CT group (44 events/135 patients) and 4.6 months (95% CI: 4.2 to 5.6) in the CT group (28 events/129 patients) in the interim analysis with a minimum follow-up of 6.5 months (Paz-Ares, 2021). The hazard ratio was 0.71 (95% CI: 0.53 to 0.94) in favor of the dual immunotherapy group. As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

In the 2-year update, the median PFS in patients with a PD-L1 expression level of <1% was 5.8 months (95% CI: 4.4 to 7.6) in the dual immunotherapy plus CT group and 4.9 months (95% CI: 4.2 to 5.7) in the CT group with a minimum follow-up of 23.3 months (Reck, 2021). The hazard ratio was 0.68 (95% CI: 0.51 to 0.89) in favor of the dual immunotherapy group. As the median overall survival in the control group was <12 months, the clinical relevance of PFS was not considered.

The 2023 ASCO meeting abstract of the 4-year results reported an PFS rate of 12% for the dual immunotherapy plus CT group versus 3% in the CT group for the PD-L1 <1% cohort (Carbone, 2023). Further peer-reviewed results are awaited.

Response rate

PD-L1 <1%

In patients with a PD-L1 expression level of <1%, the objective response rate (ORR) was 31.1% (42/135 patients, 95% CI: 23.4 to 39.6) in the dual immunotherapy plus CT group and 20.2% (26/129 patients, 95% CI: 13.6 to 28.1) in the CT group in the interim analysis with a minimum follow-up of 6.5 months (Paz-Ares, 2021). The relative risk was 1.54 (95% CI: 1.00 to 2.36) in favor of the dual immunotherapy group.

In the 2-year update, the ORRs in patients with a PD-L1 expression level of <1% were consistent with the results of the interim analysis (Reck, 2021).

Adverse events

The CheckMate 9LA study did not report PD-L1 subgroup data on adverse events.

In the total study population, adverse events of grade 3 or higher were reported in 47% of the patients (168 out of 358) in the dual immunotherapy plus CT group and 38% of the patients (132 out of 349) in the CT group in the interim analysis with a minimum follow-up of 6.5 months (Paz-Ares, 2021). In the 2-year update, these percentages were similar (48% versus 38%) (Reck, 2021). The most common adverse events grade ≥ 3 were neutropenia (7% vs. 9%), anaemia (6% vs. 14%), diarrhoea (4% vs. 1%), increased lipase (6% vs. 1%) and febrile neutropenia (4% vs. 3%).

Quality of life

The CheckMate 9LA study did not report PD-L1 subgroup data on quality of life.

In the total population, the least squares mean change from baseline for EQ-5D-3L VAS was 2.5 in the dual immunotherapy plus CT group and 0.6 in the CT group. The difference between treatments was 1.8 (95% CI: -0.4 to 3.9) in favor of the dual immunotherapy plus CT group. The least squares mean change from baseline for EQ-5D-3L UI was 0.012 in the dual immunotherapy plus CT group and -0.017 in the CT group. The difference between treatments was 0.029 (95% CI: -0.001 to 0.059) in favor of the dual immunotherapy plus CT group (Reck, 2023).

* The PD-L1 status was quantifiable for 338 out of 361 patients (94%) in the dual immunotherapy group, and in 333 out of 358 patients (93%) in the control group.

PD-L1 expression on viable tumour cells was assessed with immunohistochemical 28-8 pharmDx assay (Paz-Ares, 2021).

Level of evidence of the literature

The evidence for the outcomes OS, PFS and ORR was derived from observational data from subgroups of an RCT, therefore the level of evidence started at 'low'.

The level of evidence for the outcomes adverse events and quality of life started at 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: open-label study and role of funder); applicability (bias due to indirectness: reference treatment); and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: open-label study and role of funder); applicability (bias due to indirectness: reference treatment); and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **response rate** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: open-label study and role of funder); applicability (bias due to indirectness: reference treatment); and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: open-label study and role of funder); applicability (bias due to indirectness: reference treatment); and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: open-label study and role of funder); applicability (bias due to indirectness: reference treatment); and number of included patients (imprecision). Therefore, the level of

evidence was graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of first-line dual immunotherapy with chemotherapy compared to chemotherapy, single immunotherapy or a combination of chemotherapy and immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) without sensitizing oncogene driver mutations?

P: patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) stage IIIB/C/IV without sensitizing oncogene driver mutations;

I: first-line dual immunotherapy (combination of monoclonal antibodies), with or without chemotherapy;

C: chemotherapy, chemotherapy and immunotherapy or single immunotherapy;

O: overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making; and progression-free survival, response rate, adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. The working group defined the following minimal clinically (patient) important differences (using the PASKWIL criteria where possible):

- *If mOS in controlgroup ≤12 months:*

Overall survival: >12 weeks **and** hazard ratio (HR)<0.7

- *If mOS in controlgroup >12 months:*

Overall survival: >16 weeks **and** HR<0.7

Progression-free survival: >16 weeks **and** HR<0.7

- Response rate: no relevant difference available (only defined by PASKWIL for non-randomized studies)
- Adverse events: absolute difference <5% for lethal complications, or <25% for serious complications
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 7 (visual analogue scale) and 0.08 (utility index) points on the quality-of-life instrument EQ-5D-3L or a difference of a similar magnitude on similar, validated quality of life instruments

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2018 to March 24, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 297 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO and reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review; RCT;
- Articles written in English or Dutch.

The working group decided not to expand the search with observational studies. This would result in a disproportionate amount of extra work, without expected added value for the conclusions. Moreover, the working group was not aware of any relevant cohorts.

The 115 articles from the systematic review yield were screened on title and abstract, from which 18 were initially selected. After reading the full text, 17 systematic reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one systematic review was included.

The selected systematic review by Shen (2021) included RCTs on PD-1/PD-L1 inhibitors combined with CTLA-4 inhibitors ± other therapies in patients with histologically diagnosed lung cancer reporting analysis-related data of OS, PFS, objective response rate and toxicity. PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Ovid, and Embase were searched without any date restrictions. The search strategy is depicted in the article published by Shen (2021). Shen (2021) included six RCTs, of which two were not relevant for this literature summary because of the small cell lung cancer population and one was not relevant because of the third-line setting. Three RCTs on first-line dual immunotherapy for NSCLC were included. More recent publications of these RCTs (CheckMate 227, CheckMate 9LA, MYSTIC) were added.

Results

A total of three RCTs (Hellmann, 2018; Reck, 2020; Rizvi, 2020) including updates were included in the analysis of the literature. Not all described treatments were available in the Netherlands at the moment of developing this guideline module. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

GRADE

GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the PD-L1 <1% subgroup. The rationale for analysing this subgroup was based on the findings by Gandhi (2018), Socinski (2018) and Garassino (2023). The following criteria for subgroup analyses were considered:

1. Is the subgroup variable a characteristic specified at baseline or after randomization? (subgroup hypotheses should be developed *a priori*)
2. Is the subgroup difference suggested by comparisons within rather than between studies?
3. Does statistical analysis suggest that chance is an unlikely explanation for the subgroup difference?
4. Did the hypothesis precede rather than follow the analysis and include a hypothesized direction that was subsequently confirmed?
5. Was the subgroup hypothesis one of a smaller number tested?
6. Is the subgroup difference consistent across studies and across important outcomes?
7. Does external evidence (biological or sociological rationale) support the hypothesized subgroup difference?

We only graded the evidence for the subgroup PD-L1 <1% and only presented conclusions for this subgroup. If the subgroup data for a specific outcome was not reported, we graded the evidence for the total population.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, Audigier-Valette C, Lupinacci L, Sangha R, Pluzanski A, Burgers J, Mahave M, Ahmed S, Schoenfeld AJ, Paz-Ares LG, Reck M, Borghaei H, O'Byrne KJ, Gupta RG, Bushong J, Li L, Blum SI, Eccles LJ, Ramalingam SS. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1200-1212. doi: 10.1200/JCO.22.01503. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36223558; PMCID: PMC9937094.
- 2 - Carbone, D. P., Ciuleanu, T. E., Schenker, M., Cobo-Dols, M., Bordenave, S., Juan-Vidal, O., ... & Reck, M. (2023). First-line (1L) nivolumab (N)+ ipilimumab (I)+ chemotherapy (C) vs C alone in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) from CheckMate 9LA: 4-y clinical update and outcomes by tumor histologic subtype (THS).
- 3 - Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Halmos, B., Garassino, M. C., Kurata, T., Cheng, Y., ... & Paz-Ares, L. (2023). OA14. 05 5-Year Survival of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic NSCLC With PD-L1 Tumor Proportion Score< 1%. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(11), S77-S78.
- 4 - Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingen P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.
- 5 - Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, Hochmair MJ, Powell SF, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Kurata T, Gray JE, Schwarzenberger P, Jensen E, Pietanza MC, Rodríguez-Abreu D. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):1992-1998. doi: 10.1200/JCO.22.01989. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36809080; PMCID: PMC10082311.
- 6 - Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, Park K, Alexandru A, Lupinacci L, de la Mora Jimenez E, Sakai H, Albert I, Vergnenegre A, Peters S, Syrigos K, Barlesi F, Reck M, Borghaei H, Brahmer JR, O'Byrne KJ, Geese WJ, Bhagavatheevaran P, Rabindran SK, Kasinathan RS, Nathan FE, Ramalingam SS. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562796.
- 7 - Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheevaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, Paz-Ares L. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658845; PMCID: PMC7193684.
- 8 - Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36327426; PMCID: PMC9937097.
- 9 - Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümuş M, Vicente D, Mazières J, Rodríguez-Cid J, Tafreshi A, Cheng Y, Lee KH, Golf A, Sugawara S, Robinson AG, Halmos B, Jensen E, Schwarzenberger P, Pietanza MC, Paz-Ares L. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):1999-2006. doi: 10.1200/JCO.22.01990. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36735893; PMCID: PMC10082300.
- 10 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en ipilimumab gecombineerd met twee cycli chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemitastaseerd nietkleincellige longcarcinoom. *Med Oncol*

2021;24(8):29-34.

11 - Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e92. PMID: 33476593.

12 - Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, Park K, Sakai H, Ohe Y, Nishio M, Audigier-Valette C, Burgers JA, Pluzanski A, Sangha R, Gallardo C, Takeda M, Linardou H, Lupinacci L, Lee KH, Caserta C, Provencio M, Carcereny E, Otterson GA, Schenker M, Zurawski B, Alexandru A, Vergnenegre A, Raimbourg J, Feeney K, Kim SW, Borghaei H, O'Byrne KJ, Hellmann MD, Memaj A, Nathan FE, Bushong J, Tran P, Brahmer JR, Reck M. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol.* 2022 Feb;17(2):289-308. doi: 10.1016/j.jtho.2021.09.010. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648948.

13 - Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, Fischer JR, Sugawara S, Mandziuk S, Marquez-Medina D, Novello S, Takeda Y, Soo R, Park K, McCleod M, Geater SL, Powell M, May R, Scheuring U, Stockman P, Kowalski D. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020 May;31(5):609-618. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.006. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32201234.

14 - Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Reyes F, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, Paz-Ares L, Carbone DP, Memaj A, Marimuthu S, Zhang X, Tran P, John T. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021 Oct;6(5):100273. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100273. Epub 2021 Oct 1. Erratum in: *ESMO Open.* 2021 Dec;6(6):100345. PMID: 34607285; PMCID: PMC8493593. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Cheng Y, Sakai H, Paz-Ares L, Lu S, John T, Sun X, Moisei A, Taylor F, Lawrence R, Zhang X, Sylvester J, Yuan Y, Blum SI, Penrod JR, Carbone DP. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *Eur J Cancer.* 2023 Apr;183:174-187. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.015. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36871487.

15 - Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, van den Heuvel MM, Cobo M, Vicente D, Smolin A, Moiseyenko V, Antonia SJ, Le Moulec S, Robinet G, Natale R, Schneider J, Shepherd FA, Geater SL, Garon EB, Kim ES, Goldberg SB, Nakagawa K, Raja R, Higgs BW, Boothman AM, Zhao L, Scheuring U, Stockman PK, Chand VK, Peters S; MYSTIC Investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):661-674. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020 Nov 1;6(11):1815. PMID: 32271377; PMCID: PMC7146551.

16 - Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863955.

Tweedelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van immunotherapie of een combinatie van immunotherapie en chemotherapie in de tweede lijn (secundaire of tertiaire behandeling) bij patiënten met stadium IIIB/C/IV NSCLC.

Aanbeveling

De volgende aanbevelingen gelden voor patiënten met niet-curatief te behandelen NSCLC, performance score 0-1, geen contra-indicaties voor immunotherapie en zonder moleculaire abberatie waar een doelgerichte therapie voor beschikbaar is (zie hiervoor module 'Behandeling gemitastaseerd NSCLC met zeldzame mutatie').

Overweeg behandeling met nivolumab, pembrolizumab of atezolizumab in de tweede lijn mits er geen contraindicaties zijn en bij een PD-L1 $\geq 50\%$.

Overweeg behandeling met nivolumab of atezolizumab in de tweede lijn mits er geen contraindicaties zijn en ongeacht PD-L1.

Er is geen direct bewijs verkregen voor de optimale behandeling van patiënten met een performance score 2. Deze patiënten zijn bij de registratie studies voor de immunotherapie versus docetaxel geëxcludeerd. Retrospectieve data laat zien dat immunotherapie bij deze groep patiënten een meerwaarde zou kunnen hebben, bijvoorbeeld bij patiënten die geen chemotherapie verdragen. Indien chemotherapie mogelijk is, verdient dat de voorkeur op basis van de huidige literatuur.

Overweeg bij patiënten met performance score 2 primair behandeling met chemotherapie of best supportive care na platinum doublet als eerste therapie.

De overleving en kwaliteit van leven bij patiënten die in aanmerking komen voor een tweedelijns behandeling is nog steeds beperkt, ondanks de recent gemaakte vooruitgang.

Bespreek met patiënten die in aanmerking komen voor tweedelijns behandeling ook de mogelijkheid van ondersteunende palliatieve zorg.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De optimale keuze voor een tweedelijns behandeling bij een stadium IV NSCLC patiënt is in hoge mate afhankelijk van tumor karakteristieken, de eerstelijns behandeling en de performance score van de patiënt. Ook is het belangrijk de te verwachten kwaliteit van leven mee te nemen in de afwegingen. De individuele onderzochte studies zijn bij subgroepen en in uiterst geselecteerde patiënten verricht. Het is daarom aan te

bevelen een zekere mate van voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten en prognoses te betrachten. Head-to-head studies tussen de verschillende recent ontwikkelde middelen en strategieën ontbreken tot op heden.

De beschikbare gerandomiseerde trials vertonen op verschillende vlakken tekortkomingen zoals boven vermeld. Hierdoor is er een aanzienlijk risico op bias en zijn de GRADE-scores voor bewijskracht van de studies naar beneden bijgesteld. Voor tweedelijnsbehandeling met pembrolizumab van patiënten met NSCLC en een PD-L1 TPS >50% is er een redelijke bewijskracht met een positief advies van de commissie Bom. Voor tweedelijns behandeling met nivolumab en atezolizumab van patiënten met NSCLC onafhankelijk van PD-L1 TPS is er een lage bewijskracht.

Patiënten met een performance score van 2 zijn uitgesloten van deelname aan de studies. Hierdoor is er voor deze groep patiënten op dit moment een zeer grote kennislacune ten aanzien van het kiezen van de optimale behandeling. Uit afgeleide data kan worden opgemaakt dat deze groep patiënten een verminderd effect laat zien op overleving, dit zijn echter alleen post hoc data, waarbij door de diverse registratiesystemen, vergoedingssystematieken, en deelname aan studies het scoren van een accurate performance in belangrijke mate kan hebben beïnvloed. Ook is hierin de mogelijk andere kwaliteit van leven bij het gebruik van immunotherapie in vergelijking met docetaxel niet voldoende meegenomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Patiënten en hun belangenverenigingen geven aan graag te worden behandeld door experts op het gebied van longkanker, bijvoorbeeld door longarts-oncologen. Toegankelijkheid en nabijheid van goede longoncologische zorg voor patiënten in alle regio's is belangrijk, zeker voor ouderen en patiënten in minder goede conditie.

Kosten (middelenbeslag)

Het prijsniveau in 2019 laat zien dat immunotherapeutica duurder zijn dan reguliere chemotherapie. Het prijsniveau is echter door prijsafspraken met de overheid niet inzichtelijk. Vanuit medisch, politieke en maatschappelijke hoek beschouwd echter is de huidige prijs van de nieuwe middelen acceptabel voor gebruik in de praktijk. Een lagere prijs van de immunotherapeutica zou echter voor de gehele maatschappij wenselijk zijn. Ook de patiëntenvereniging deelt deze mening.

Op basis van het CieBOM advies is voor de Pembrolizumab in de 2e lijn het advies deze pas in te zetten bij een PD-L1 waarde van 50% of meer.

Omdat een predictieve PD-L1 test voor het gebruik van dit middel noodzakelijk is, dienen de kosten hiervoor ook meegenomen te worden. De kosten hiervan zijn beduidend hoger dan diagnostische immuunhistochemie, maar veel lager dan van de immunotherapeutica. Deze test wordt uitgevoerd bij alle ervoor in aanmerking komende patiënten, dus een grotere groep dan die behandeld worden. Binnen het 'geneesmiddelenbudget' dient een deel gereserveerd worden voor predictieve testen. Vanuit medisch, politiek en maatschappelijk standpunt wordt het huidig prijsniveau van de predictieve test acceptabel geacht in verhouding tot de effectiviteit van de behandeling.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Op dit moment gelden er aanvullende kwaliteitscriteria voor het gebruik van immunotherapie. Een hoge en

goede kwaliteit is zeer wenselijk. Deze kunnen vanuit een (regionaal) netwerk worden geborgd. Vanuit het patiënten perspectief ten aanzien van de beschikbaarheid, en vanuit het maatschappelijk perspectief om minder te registeren valt het te overwegen om de aanvullende eisen met betrekking tot registratie en wetenschappelijk onderzoek voor het gebruik van een tweedelijns te versoepelen.

Haalbaarheid en implementatie

Beperkende factoren ten aanzien van de implementatie kunnen ziekenhuiskosten, vergoeding door zorgverzekerders en verschuivende patiënten stromingen zijn. Tevens is de registratiedruk een belangrijke hindernis. Andere kwaliteitscriteria zijn wellicht een mogelijke beperking voor de implementatie, maar om een zo hoog mogelijke kwaliteit te kunnen garanderen is borging hiervan in regionale netwerken aan te bevelen.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Op basis van de beschikbare data, met een lage bewijskracht is er een voordeel voor patiënten die behandeld zijn met nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab monotherapie in de tweede lijn ten opzichte van een behandeling met Docetaxel. De beschikbare data is kwetsbaar voor bias en uitsluitend verkregen in een zere fitte en geselecteerde populatie.

De beschikbare data laat zien dat er minder treatment related adverse events zijn bij immunotherapie dan bij chemotherapie, de beschikbare data over de kwaliteit van leven is nog beperkter, deze laat echter een vergelijkbare (atezolizumab), of betere kwaliteit van leven zien (nivolumab) dan chemotherapie.

Onderbouwing

Achtergrond

De tweedelijns behandeling bij het niet kleincellig longcarcinoom is variabel. Het hangt erg af van welk medicament er als eerstelijnsbehandeling is gegeven, het type tumor en de conditie van de patiënt. Ook is de verwachting dat er in de tweedelijns behandeling door de snelle nieuwe ontwikkelingen in de toekomst veel innovatie zal zitten. Dit geldt voor patiënten met een performance score tussen de 0 tot 2. Voor minder fitte patiënten met een performance 3 tot 4 is de standaard een ondersteunende palliatieve behandeling zonder op de tumor gerichte systeem therapie.

Conclusies

Nivolumab versus chemotherapy

Low GRADE	Nivolumab possibly results in a higher overall survival compared to chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>References: (Horn, 2017; Huang, 2018; Vokes, 2018)</i>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Nivolumab possibly results in a higher, not clinically relevant, overall survival compared to chemotherapy in PD-L1 negative patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Horn, 2017; Huang, 2018; Vokes, 2018)</i></p>
----------------------	---

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the progression free survival of nivolumab compared with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Horn, 2017; Huang, 2018; Vokes, 2018)</i></p>
---------------------------	--

Low GRADE	<p>Nivolumab possibly results in a higher response rate compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>Reference: (Horn, 2017; Huang, 2018; Vokes, 2018)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Nivolumab possibly results in a better, not clinically relevant, quality of life compared to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Reck, 2017)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Nivolumab resulted in less treatment-related adverse events compared with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Horn, 2017; Huang, 2018; Vokes, 2018)</i></p>
----------------------	--

Pembrolizumab versus chemotherapy

Moderate GRADE	<p>Pembrolizumab results in a higher chance of overall survival compared to chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>Reference: (Huang, 2018)</i></p>
---------------------------	--

Moderate GRADE	<p>Pembrolizumab results in a higher chance of progression free survival compared to chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>Reference: (Huang, 2018)</i></p>
---------------------------	---

Moderate GRADE	Pembrolizumab results in an increased response rate compared to chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>Reference: (Huang, 2018)</i>
---------------------------	--

- GRADE	Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life of pembrolizumab with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>Reference: (-)</i>
--------------------	---

Low GRADE	Pembrolizumab results in less treatment-related adverse events compared with chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>Reference: (Huang, 2018)</i>
----------------------	---

Atezolizumab versus chemotherapy

Low GRADE	Atezolizumab possibly results in a higher overall survival compared to chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>References: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i>
----------------------	--

Low GRADE	Atezolizumab possibly results in a higher, not clinically relevant, overall survival compared to chemotherapy in PD-L1 negative patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>References: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i>
----------------------	--

Low GRADE	Atezolizumab possibly results in a higher progression free survival compared to chemotherapy in PD-L1 positive patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>References: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i>
----------------------	---

Low GRADE	The progression free survival of atezolizumab is possibly comparable with chemotherapy in PD-L1 negative patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy. <i>References: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i>
----------------------	---

Low GRADE	<p>The progression free survival of atezolizumab is possibly comparable with chemotherapy in PD-L1 negative patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i></p>
Low GRADE	<p>The response rate of atezolizumab is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>Reference: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i></p>
Low GRADE	<p>The quality of life of atezolizumab is possibly comparable with chemotherapy alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Bordoni, 2018)</i></p>
Low GRADE	<p>Atezolizumab resulted in less treatment-related adverse events compared with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer after first line chemotherapy.</p> <p><i>References: (Fehrenbacher, 2018; Huang, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Because of a lack of data, it was not possible to compare immunotherapy with CTLA4-inhibitors and chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p><i>References: -</i></p>

Samenvatting literatuur

Description studies

A total of seven articles were considered suitable to be included in this literature summary comparing different therapies. These articles reported results of 5 different trials (CheckMate 017, CheckMate 057, Keynote 010, OAK, and POPLAR). Huang (2018) performed a meta-analysis using data of these trials. The POPLAR and OAK trials involved the anti-PD-L1 antibody (atezolizumab) versus the second-line chemotherapy docetaxel for previously treated advanced NSCLC, while anti-PD-L1 antibodies were involved in the CheckMate-017, CheckMate-057 (both nivolumab) and KEYNOTE-010 (pembrolizumab) trials. The minimum follow-up of the results described in Huang (2018) was 11 and 13.2 months for the CheckMate 017 and CheckMate 057, respectively. The median follow-up was 13.1 months in the KEYNOTE 010 trial, 14.8 months in the OAK trial and 14.8 months in the POPLAR trial.

In addition to the results reported in Huang (2018), the impact of immunotherapy and docetaxel on health

related quality of life was reported in patients attending the CheckMate-017 (Reck, 2017), CheckMate-057 (Reck, 2018) and the OAK trials (Bordoni, 2018). Horn (2017) and Vokes (2018) provided respectively 2-years and 3-years results of the CheckMate-017 and CheckMate-057 trials. Fehrenbacher (2018) provided results of an additional 7 months follow-up of the OAK trial.

The included studies assessed the following immunotherapies; nivolumab (2 studies with a total of 854 patients), pembrolizumab (1 study with 1,034 patients) and atezolizumab (2 studies with a total of 1,137 patients). See table 1 and evidence tables for details of the studies. All studies included patients of multiple hospitals across different countries with and without sensitizing oncogene driver mutations.

Studies were funded by the pharmaceutical industry.

Table 1 Details of the included studies

Study	Patients and previous treatments	Intervention	Control
CheckMate-017	Stage IIIB or IV squamous-cell NSCLC who had disease recurrence after one prior platinum-containing regimen	Nivolumab 3 mg/ kg IV q2w	Docetaxel 75 mg/ m ² IV q3w
CheckMate-057	Stage IIIB or IV, recurrent non-squamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection and disease recurrence or progression during one prior platinum-based doublet chemotherapy regimen	Nivolumab 3 mg/ kg IV q2w	
KEYNOTE-010	NSCLC patients, with progression, after two or more cycles of platinum-doublet chemotherapy and PD-L1 expression on at least 1% tumor cells	a. Pembrolizumab 2 mg/ kg IV q3w b. Pembrolizumab 10 mg/ kg IV q3w	
OAK	NSCLC patients who had received one to two previous cytotoxic chemotherapy regimens (one or more platinum based combination therapies) for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer	Atezolizumab 1200mg IV q3w	
POPLAR	Patients with NSCLC who progressed post-platinum chemotherapy	Atezolizumab 1200mg IV q3w	

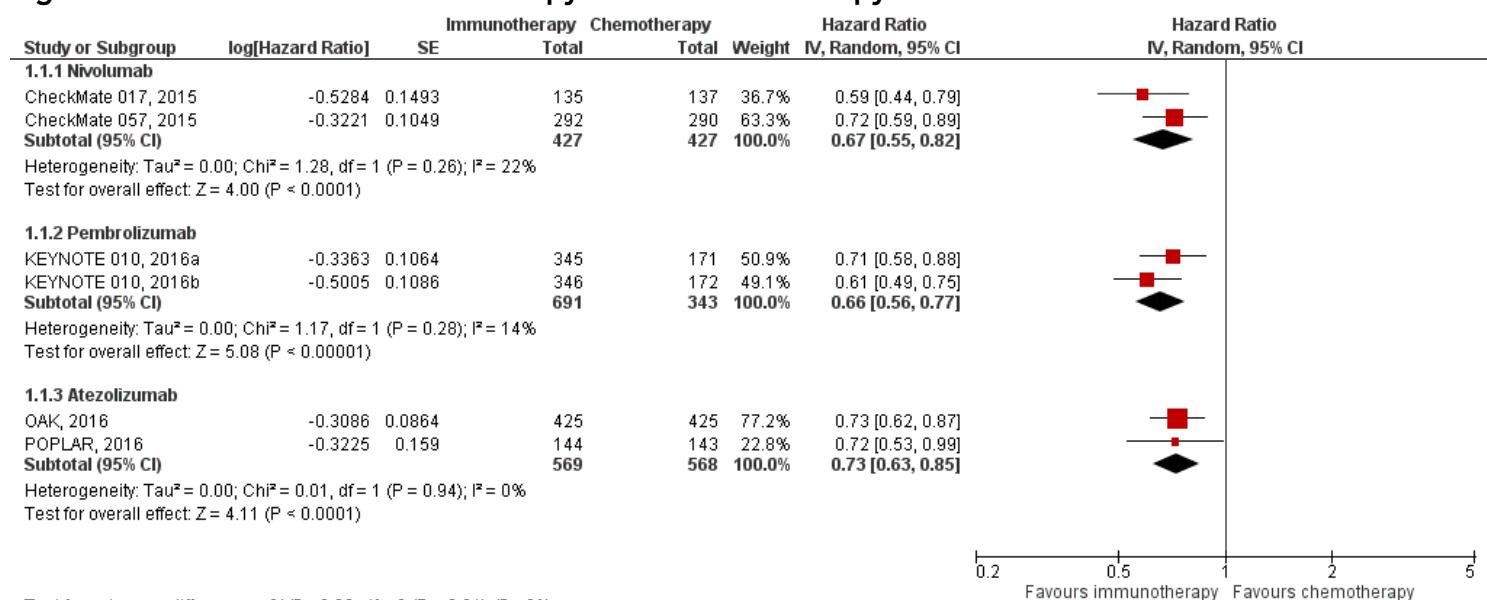
Results

1. Overall survival

All five trials comparing immunotherapy with chemotherapy reported overall survival (Huang, 2018), see figure 1. The pooled hazard ratio (HR) for death showed clinically relevant differences in overall survival for nivolumab (HR 0.67; 95% CI 0.55 to 0.82) compared to chemotherapy. The median overall survival was 12.2 months for nivolumab versus 9.4 months for docetaxel in the CheckMate 057 trial and 9.2 months to 6.0 months in the CheckMate 017 trial. The pembrolizumab pooled HR for death was 0.66 (95% CI 0.56 to 0.77) compared to chemotherapy. The median overall survival was 10.4 months in the pembrolizumab (2mg) group, 12.7 months in the pembrolizumab (10mg) group and 8.5 months in the docetaxel group.

The HR for atezolizumab showed improvement in overall survival for atezolizumab over docetaxel (HR 0.73; 95% CI 0.63 to 0.85). The median overall survival was 13.8 months for atezolizumab versus 9.6 months for docetaxel in the OAK trial and 12.6 versus 9.7 months in the POPLAR trial.

Figure 1 Overall survival immunotherapy versus chemotherapy



Test for subgroup differences: $Chi^2 = 0.99$, df = 2 ($P = 0.61$), $I^2 = 0\%$

Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **?:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

Horn (2017) reported the 2-year outcomes of the CheckMate 017 and CheckMate 057 trials and found consistent survival rates at 1 and 2 years (pooled HR 0.72; 95% CI 0.62 to 0.84). Also after 3 years' minimum follow-up, nivolumab continued to demonstrate an overall survival benefit versus docetaxel (pooled HR 0.70; 95% CI 0.61 to 0.81), with 17% of the patients still alive in the nivolumab groups versus 8% in the chemotherapy group (Vokes, 2018: CheckMate 017 and CheckMate 057). The pooled median overall survival was 11.1 months in the nivolumab group versus 8.1 months in the chemotherapy group.

Fehrenbacher (2018) reported an update of the OAK trial with an additional 7-months follow-up. The HR was consistent with the previous reported results (HR 0.75; 95% CI 0.64 to 0.89). The median overall survival was 13.8 months in the atezolizumab group versus 9.6 months in the chemotherapy group.

Subgroups

The KEYNOTE-010 trial (pembrolizumab) included patients PD-L1 expression on at least 1% tumor cells, the other trials included patients regardless the PD-L1 expression (see figure 1). The KEYNOTE-010 trial did report overall survival for the PD-L1 subgroups 1-49% and ≥50%, the HRs for death were 0.76 (95% CI 0.60 to 0.96) and 0.53 (95% CI 0.40 to 0.70) respectively.

The pooled HR for death in PD-L1 positive patients showed clinically relevant differences in overall survival for both nivolumab (HR 0.63; 95% CI 0.48 to 0.81) and atezolizumab (HR 0.69; 95% CI 0.56 to 0.84) compared to chemotherapy (figure 2). The HRs for nivolumab and atezolizumab showed improvement in overall survival over docetaxel in PD-L1 negative patients, but the differences were not clinically relevant (HR 0.75; 95% CI

0.49 to 1.15 (nivolumab) and HR 0.81; 0.62 to 1.07 atezolizumab) (figure 3).

Figure 2 Overall survival immunotherapy versus chemotherapy PD-L1 positive

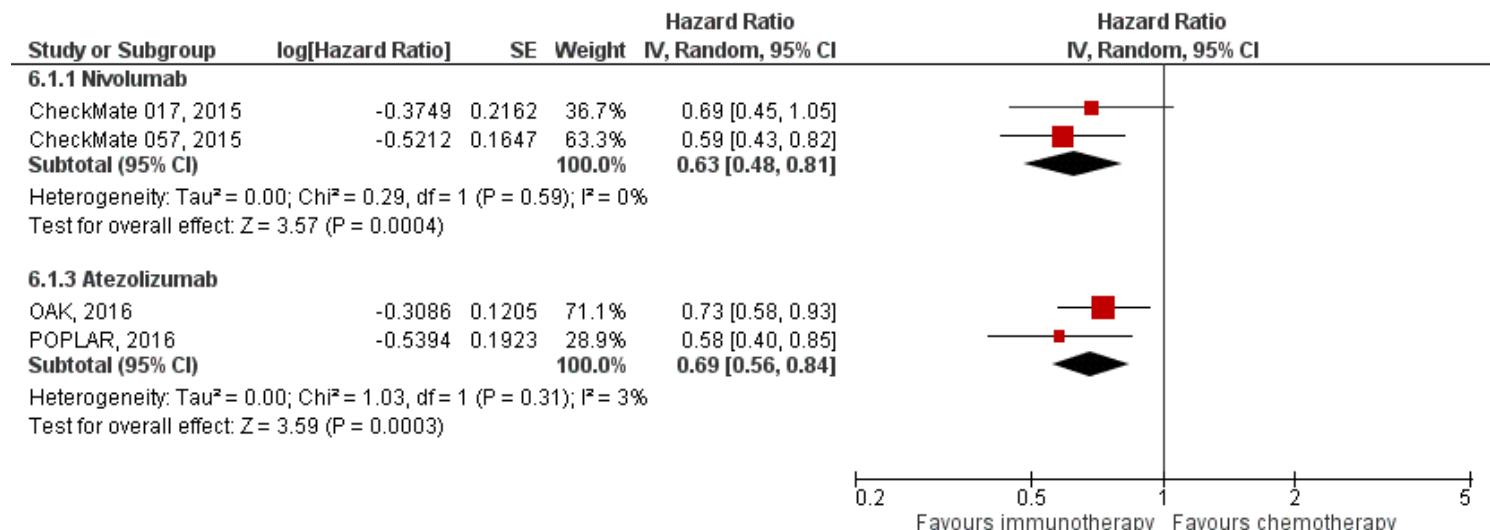
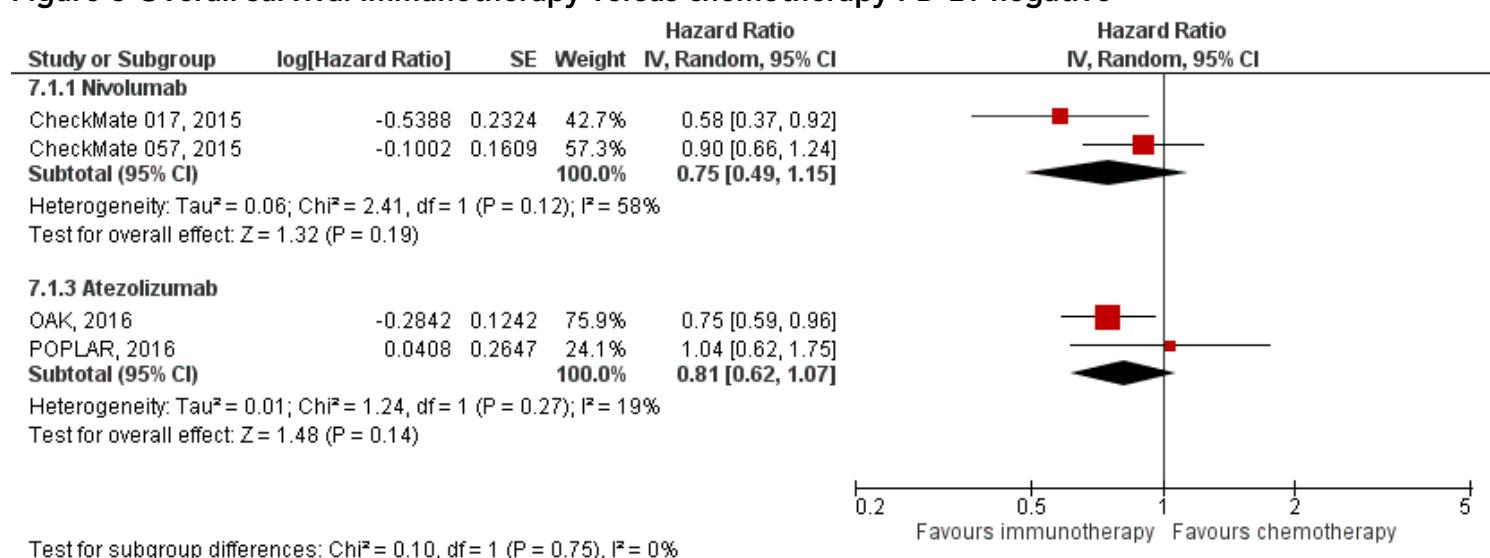


Figure 3 Overall survival immunotherapy versus chemotherapy PD-L1 negative



In addition, the trials performed subgroup analyses based on histology. The Checkmate 017 only included patients with squamous-cell NSCLC and the Checkmate 057 only included patients with non-squamous-cell NSCLC. The KEYNOTE 010 trial (pembrolizumab) reported a not clinically relevant HR for overall survival of HR 0.74 (95% CI 0.50 to 1.09) for patients with squamous-cell NSCLC and a clinically relevant HR of 0.63 (95% CI 0.50 to 0.79) for patients with adenocarcinoma. The POPLAR trial found improvement, although not clinically relevant, in survival with atezolizumab both in patients in the squamous subgroup and in patients in the non-squamous subgroup (HR 0.77, 95% CI 0.57 to 1.03 and HR 0.74, 95% CI 0.61 to 0.89, respectively).

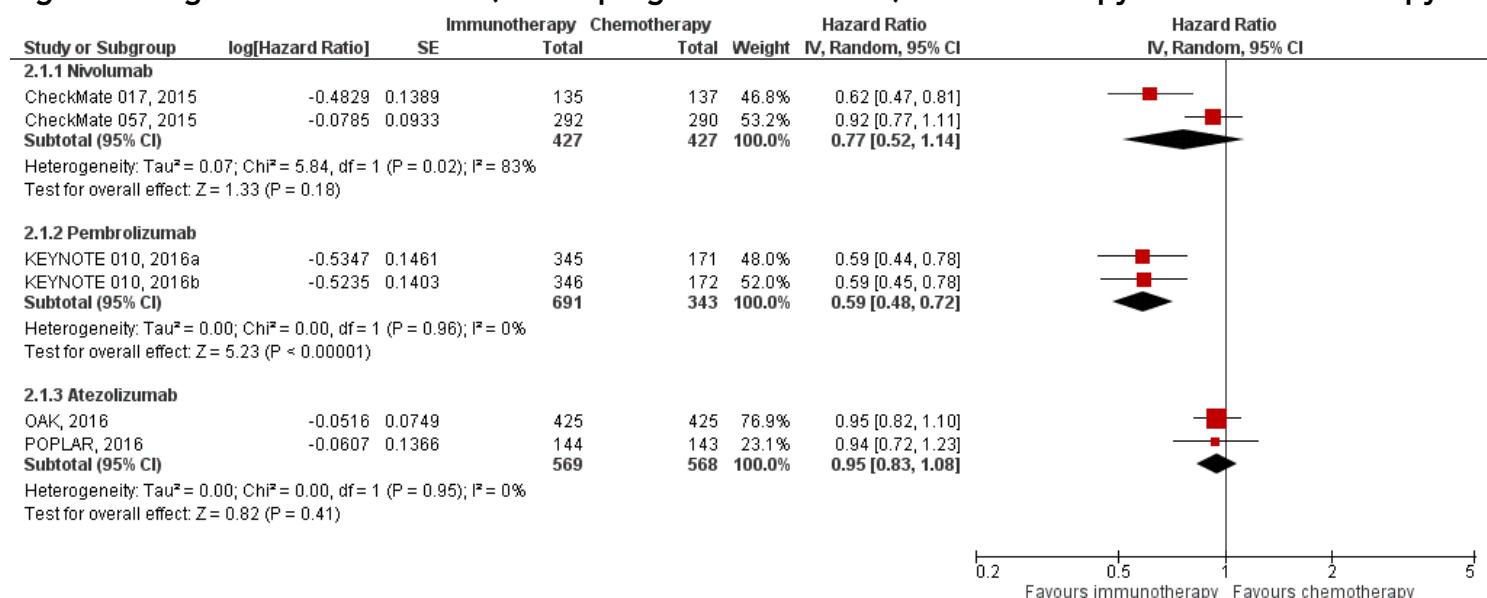
The OAK trial reported overall survival HRs favouring atezolizumab across patients with squamous (HR 0.73 (95% CI 0.54 to 0.98) and non-squamous disease (0.73 (95% CI 0.60 to 0.89), but these HRs were not clinically relevant.

2. Progression free survival

All five trials comparing immunotherapy with chemotherapy reported progression free survival (Huang, 2018), see figure 4.

The pooled hazard ratio for progression free survival showed a clinically relevant difference in progression free survival for patients receiving pembrolizumab, regardless of the dosages, compared to chemotherapy (pooled HR 0.59; 95% CI 0.48 to 0.72). The HR for progression free survival did not show clinically relevant differences for nivolumab (HR 0.77; 95% CI 0.52 to 1.14) and atezolizumab (HR 0.95; 95% CI 0.83 to 1.08) compared to docetaxel.

Figure 4 Progression free survival (HR for progression or death) immunotherapy versus chemotherapy



Differences in progression free rates, which favoured nivolumab over docetaxel, were consistent at 1 and 2 years in patients (Horn, 2017: CheckMate 017 and CheckMate 057). At 3 years' minimum follow-up the pooled progression free survival rates were 10% in the nivolumab group versus <1% in the chemotherapy group (Vokes, 2018: CheckMate 017 and CheckMate 057).

The HR of progression free survival in the OAK trial after an additional 7-months follow-up was consistent with the previous reported results (HR 0.75; 95% CI 0.64 to 0.89) (Fehrenbacher, 2018).

Subgroups

The KEYNOTE-010 trial (pembrolizumab) included patients PD-L1 expression on at least 1% tumor cells (see figure 1), the other trials included patients regardless the PD-L1 expression. The KEYNOTE-010 trial did report progression free survival for the PD-L1 subgroups 1-49% and ≥50%, the HRs for progression free

survival were 1.04 (95% CI 0.85 to 1.27) and 0.59 (95% CI 0.46 to 0.74) respectively.

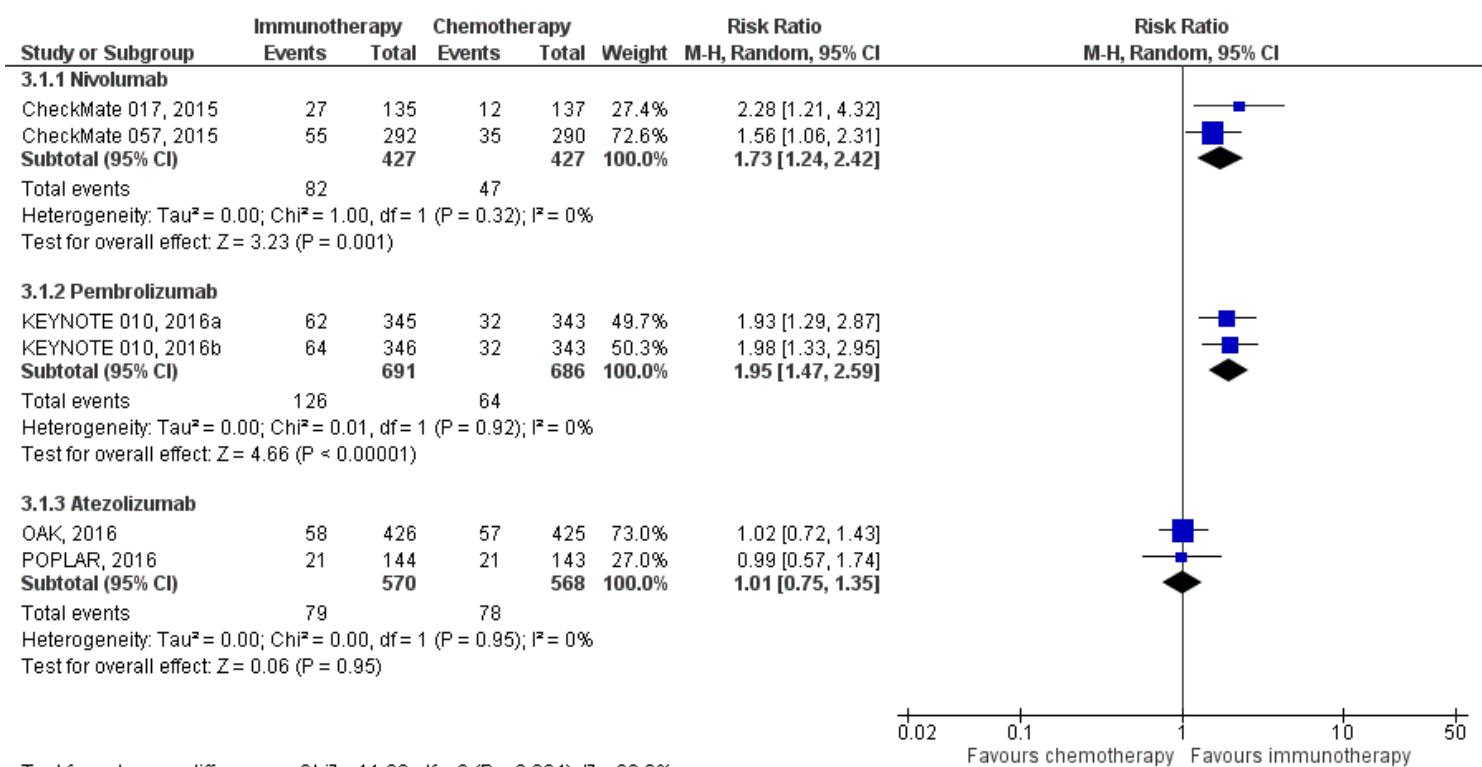
The pooled HR for progression free survival in PD-L1 positive patients showed clinically relevant differences in progression free survival for nivolumab (HR 0.69; 95% CI 0.55 to 0.88), but not for atezolizumab (HR 0.89; 95% CI 0.75 to 1.06) compared to chemotherapy. The HRs for nivolumab and atezolizumab did not show improvement in progression free survival over docetaxel in PD-L1 negative patients (HR 0.90; 95% CI 0.50 to 1.61 and HR 1.03; 0.83 to 1.26, respectively).

In addition, the trials performed subgroup analyses based on histology. The Checkmate 017 only included patients with squamous-cell NSCLC and the Checkmate 057 only included patients with non-squamous-cell NSCLC. The KEYNOTE 010 trial (pembrolizumab) reported comparable progression free survival of HR 0.86 (95% CI 0.62 to 1.20) for patients with squamous-cell NSCLC and HR of 0.86 (95% CI 0.71 to 1.03) for patients with adenocarcinoma, both not clinically relevant.

3. Response rate

All five trials comparing immunotherapy with chemotherapy reported the overall response rate according to RECIST (Huang, 2018), see figure 5. Patients receiving nivolumab had a higher clinical response rate compared to patients receiving chemotherapy. the pooled response rate was 19.2% in the nivolumab group versus 11% in the chemotherapy group (RR 1.73; 95% CI 1.24 to 2.42). Also patients receiving pembrolizumab group had a higher clinical response rate compared to patients receiving chemotherapy, with a pooled response rate of 18.2% in the pembrolizumab group versus 9.3% in the chemotherapy group (RR 1.95; 95% CI 1.47 to 2.59). No difference were found between patients receiving atezolizumab or docetaxel. The response rate was 13.8% in the atezolizumab groups versus 13.7% in de chemotherapy group (RR 1.01; 95% CI 1.47 to 2.59).

Figure 5 Response rate immunotherapy versus chemotherapy



Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 11.26$, df = 2 ($P = 0.004$), $I^2 = 82.2\%$

Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **?:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

The objective response rates at 2 years (Horn, 2017) and 3 years (Vokes, 2018) did not change from those reported in the primary analyses (1-year of minimum follow-up) and were higher with nivolumab than with docetaxel. Also results of the OAK trial with an additional 7 months follow-up were consistent with those of the primary efficacy analysis (Fehrenbacher, 2018).

4. Quality of life

Three studies reported health related quality of life of patients receiving either immunotherapy or chemotherapy. Reck (2017) (CheckMate-017) and Reck (2018) (CheckMate-057) reported health related quality of life in patients receiving nivolumab or chemotherapy. Both studies used the European Quality of Life Five Dimensions (EQ-5D) questionnaires. The EQ-5D measures the utility index scores, ranging from 0 (worst health status) to 1 (best health status). For the EQ-5D VAS, patients rank their overall health status from 0 (worst imaginable) to 100 (best imaginable).

Reck (2017) found a difference in EQ-5D utility index scores mean change of 0.027 (95% CI -0.047 to 0.100), which was not a clinically relevant difference. The reported difference of 7.2 (95% CI 0.6 to 13.8) in mean change on the EQ-5D VAS was clinically relevant.

Reck (2018) observed improvements in HRQoL with nivolumab but not with docetaxel by the VAS (difference in mean change 5.9; 95% CI 2.2 to 9.7), but this was not a clinically relevant difference. The utility index indicated stable health status throughout treatment in both arms (difference in mean change 0.034; 95% CI -0.009 to 0.076).

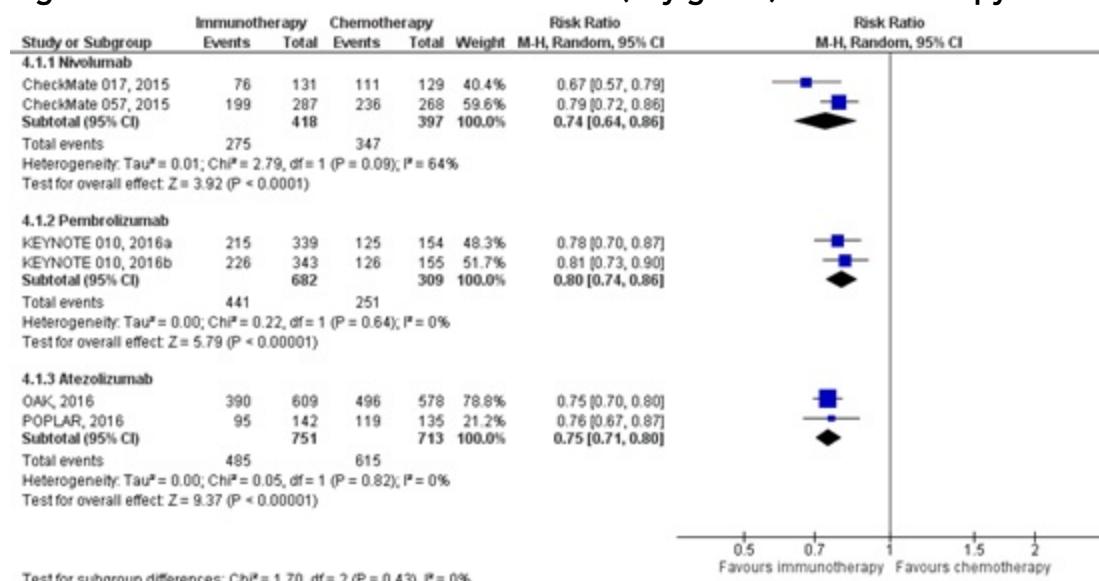
Bordoni (2018) reported health related quality of life in patients receiving atezolizumab or chemotherapy

(OAK trial) measured with the EORTC Quality-of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30). The HR for time to deterioration in health-related quality of life was 0.94 (95% CI 0.72 to 1.24), favouring atezolizumab. The atezolizumab-treated patients reported numerically improved HRQoL from baseline starting at cycle 3 and continuing until cycle 13.

5. Safety (adverse events and toxicity)

All five trials comparing immunotherapy with chemotherapy reported treatment-related adverse events. Patients receiving nivolumab had a clinically relevant difference of 26% less adverse events (all grades) compared to patients with chemotherapy (RR 0.74; 95% CI 0.64 to 0.86). Patients receiving pembrolizumab had 20% less adverse events compared to patients with chemotherapy (RR 0.80; 95% CI 0.74 to 0.86) and patients receiving atezolizumab had 25% less adverse events compared to patients receiving chemotherapy (RR 0.75; 95% CI 0.71 to 0.80) (figure 6).

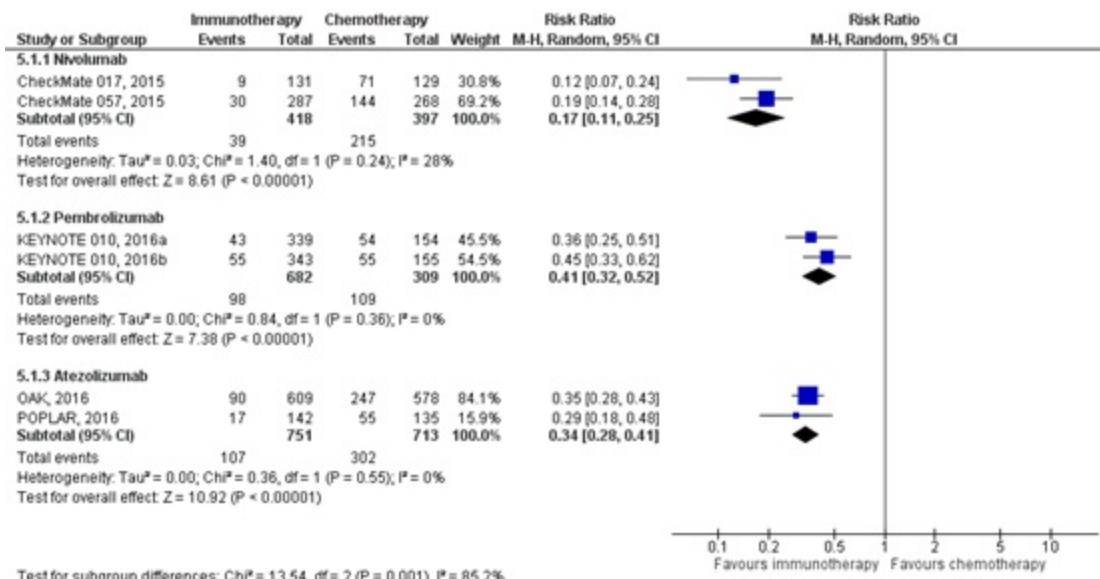
Figure 6 Treatment-related adverse events (any grade) immunotherapy versus chemotherapy



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; 2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

All immunotherapies resulted in clinically relevant less severe adverse events (grade 3, 4, or 5) compared to chemotherapy (figure 7). Patients receiving nivolumab had 83% less serious adverse events compared to patients with chemotherapy (RR 0.17; 95% CI 0.11 to 0.25), patients receiving pembrolizumab had 59% less serious adverse events compared to patients with chemotherapy (RR 0.41; 95% CI 0.32 to 0.52) and patients receiving atezolizumab had 66% less serious adverse events compared to patients receiving chemotherapy (RR 0.34; 95% CI 0.28 to 0.41).

Figure 7 Treatment-related adverse events (grade ≥ 3) immunotherapy versus chemotherapy



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; 2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Rates of the most frequently reported treatment-related AEs at two years (Horn, 2017) and three years (Vokes, 2018) in the CheckMate 017 and CheckMate 057 trials remained similar to those reported in the primary analyses (1 year). Atezolizumab continued to demonstrate a favorable safety profile after longer treatment exposure and follow-up (Fehrenbacher, 2018).

Level of evidence comparison immunotherapy versus chemotherapy

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

Nivolumab

The level of quality of evidence for the outcome overall survival, response rate and quality of life was downgraded with 2 levels from high to low because of imprecision of results (overlap with the border of clinical relevance).

The level of quality of evidence for the progression free survival was downgraded with 3 levels from high to very low because of inconsistency of results (variance of point estimates across studies) and imprecision of results (overlap with the border of clinical relevance).

The level of quality of evidence for the outcome safety was downgraded with 2 levels from high to low because of imprecision of results (small number of events).

Pembrolizumab

The level of quality of evidence for the outcome overall survival, progression free survival and response rate was downgraded with 1 level from high to moderate because of imprecision of results (overlap with the border of clinical relevance).

The level of quality of evidence for the outcome safety was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such lack of blinding (subjective outcomes) and imprecision of results (small number of events).

As the included study did not report data on the quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

Atezolizumab

The level of quality of evidence for the outcome overall survival, progression free survival, response rate, quality of life and safety was downgraded with 2 levels from high to low because of unclear randomization method, unclear or no allocation concealment and lack of blinding, imprecision of results (total number of patients <2000 per group).

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed for the following research questions and accompanying PICO:

What is the effectivity and safety of second-line immunotherapy with PD-1-, PD-L1- and CTLA4-inhibitors in patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV without sensitizing oncogene driver mutations compared to chemotherapy?

P (population) patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV with progression during or after chemotherapy and without sensitizing oncogene driver mutations;

I (intervention) immunotherapy with PD-1-, PD-L1- and CTLA4-inhibitors;

C (comparison) chemotherapy;

O (outcome) overall survival, progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity).

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival a critical outcome measure for the decision making process; and progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity) important outcome measures for decision making.

The working group defined clinically relevant differences as follows:

Overall survival: >12 weeks or hazard ratio <0.7.

Progression free survival: >12 weeks or hazard ratio <0.7.

Adverse events and toxicity: lethal <5%, acute or severe <25%.

Response rate: No relevant difference available, however upon progression, until recently, single-agent chemotherapy was considered standard of care for patients with an adequate performance status, despite rendering responses in only 7.1 to .1% (Schvartsman, 2017).

Quality of life: The minimum important difference (MID) has been estimated to be a difference of 0.08 or more points for the EQ-5D utility index and seven or more points for the EQ-5D VAS (Pickard, 2007).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 1st of January 2005 up to September 2018 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 519 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review or randomized trials including patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV with progression during or after chemotherapy and without sensitizing oncogene driver mutations and comparing immunotherapy with PD-1-, PD-L1- and CTLA4-inhibitors. 60 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, 53 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and seven articles were definitely included in the literature summary. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-01-2020

Laatst geautoriseerd : 24-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäeufl M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, Fayette J, Crinò L, Rizvi N, Reck M, Hellmann MD, Geese WJ, Li A, Blackwood-Chirchir A, Healey D, Brahmer J, Eberhardt WEE. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12. PubMed PMID: 29023213; PubMed Central PMCID: PMC6075826.
- 2 - Reck M, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Morrissey L, Dastani H, Orsini L, Gralla RJ. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol.* 2018 Feb;13(2):194-204. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.029. Epub 2017 Nov 10. PubMed PMID: 29129758.
- 3 - Bordoni R, Ciardiello F, von Pawel J, Cortinovis D, Karagiannis T, Ballinger M, Sandler A, Yu W, He P, Matheny C, Felizzi F, Rittmeyer A. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2018 Sep;19(5):441-449.e4. doi: 10.1016/j.cllc.2018.05.011. Epub 2018 May 31. PubMed PMID: 30017645.
- 4 - Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, Arén Frontera O, Gettinger S, Holgado E, Spigel D, Waterhouse D, Domine M, Garassino M, Chow LQM, Blumenschein G Jr, Barlesi F, Coudert B, Gainor J, Arrieta O, Brahmer J, Butts C, Steins M, Geese WJ, Li A, Healey D, Crinò L. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):959-965. doi: 10.1093/annonc/mdy041. PubMed PMID: 29408986.
- 5 - Huang G, Sun X, Liu D, Zhang Y, Zhang B, Xiao G, Li X, Gao X, Hu C, Wang M, Ren H, Qin S. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Dec 15;9(3):4239-4248. doi: 10.18632/oncotarget.23279. eCollection 2018 Jan 9. PubMed PMID: 29423118; PubMed Central PMCID: PMC5790535.
- 6 - Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, Han JY, Gadgeel SM, Hida T, Cortinovis DL, Cobo M, Kowalski DM, De Marinis F, Gandhi M, Danner B, Matheny C, Kowanetz M, He P, Felizzi F, Patel H, Sandler A, Ballinger M, Barlesi F. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III

Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018 Aug;13(8):1156-1170. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.039. Epub 2018 May 17. PubMed PMID: 29777823.

7 - Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Dastani H, Spigel DR, Gralla RJ. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer.* 2018 Oct;102:23-30. doi: 10.1016/j.ejca.2018.05.005. Epub 2018 Aug 10. PubMed PMID: 30103096.

8 - Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, Roarty EB, Lacerda L, Swisher S, Heymach JV, Fossella FV, William WN. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017 Oct;112:90-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.034. Epub 2017 Aug 3. PubMed PMID: 29191606.

9 - Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007 Dec 21;5:70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:4. PubMed PMID: 18154669; PubMed Central PMCID: PMC2248572.

Behandeling na (chemo-)immuuntherapie

Uitgangsvraag

Welke tweede- en/of derdeelijns behandeling bij niet kleincellig longcarcinoom heeft de voorkeur na immuuntherapie en platinum doublet (tegelijkertijd of achtereenvolgens) in de eerste lijn en/of tweede lijn?

Aanbeveling

- Overweeg behandeling met docetaxel als vervolgbehandeling na eerdere behandeling met immuuntherapie en platinum-doublet chemotherapie bij patiënten met een incurabel NSCLC (niet-curatief behandelbaar stadium III-IV) zonder driver-mutatie.
- Overweeg een re-challenge met immuuntherapie of chemo-immuuntherapie indien er sprake was van een therapievrij interval tussen de laatste behandeling met immuuntherapie en de ziekteprogressie, en als de immuuntherapie eerder niet gestopt was wegens ernstige toxiciteit.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De voor- en nadelen (en de bewijskracht) van docetaxel als tweedelijns behandeling na de combinatie immuuntherapie met chemotherapie (platinum doublet) of als derdeelijns behandeling na sequentieel immuuntherapie en chemotherapie (platinum doublet) of vice versa zijn tot op heden niet bekend uit de literatuur.

In eerdere trials heeft docetaxel in de tweede lijn in vergelijking met best supportive care (BSC) een betere totale overleving (OS) laten zien en langere 1-jaars overleving in vergelijking met andere chemotherapie-agents (Fossella, 2000; Fossella, 2002; Shepherd, 2023). Op basis van extrapolatie van data uit het tijdframe voordat immuuntherapie een belangrijke rol kreeg in de behandeling van niet kleincellig longkanker, is gekozen voor behandeling met docetaxel. Docetaxel werd als tweedelijns behandeling gegeven na platinum doublet, en is ook aan te raden als tweede- of derdeelijns behandeling na immuuntherapie en platinum doublet in de huidige praktijk. Dit wordt extra ondersteund door de relatief goede mediane overall survival in de docetaxel arm van de CodeBreak 200 studie na chemo-immuuntherapie bij KRAS G12c gemuteerde patiënten (11.3 maanden, 95% CI 9.0-14.9 maanden) (De Langen, 2023) (zie module 'Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties' voor de uitgebreide beschrijving).

Na de zoekdatum voor de literatuursamenvatting (april 2023), zijn er ten minste twee relevante RCTs gepubliceerd waarin immuuntherapie wordt vergeleken met docetaxel na eerdere behandeling met immuuntherapie. In de fase 3 SAPPHIRE study was de totale overleving voor de combinatie van sitravatinib met nivolumab niet significant beter dan voor docetaxel (Borghaei, 2023). In de fase 3 CONTACT-01 trial, was de totale overleving voor de combinatie van atezolizumab met cabozantinib ook niet beter dan docetaxel (Neal, 2023).

Een re-challenge met (chemo-)immuuntherapie kan worden overwogen alvorens met docetaxel te starten indien er sprake is geweest van een substantieel therapie vrij interval zonder immuuntherapie voor de progressie optrad en de immuuntherapie gestopt is wegens andere redenen dan progressie.

Er zijn te weinig data om een specifiek tijdsinterval te ondersteunen. Gerapporteerde *immune checkpoint inhibitor* (ICI) vrije intervallen waren in de range van 2.4 - 29.4 maanden. In achtnameing van o.a. de lage klaring en lange halfwaardetijd van diverse ICI's, kan een periode van zes maanden na de laatste ICI als een redelijke termijn worden overwogen. Bij patiënten met een initieel klinisch relevante respons op ICI, was de effectiviteit van rechallenge (ORR) tussen de 8,5% en 52,4%. (Akamatsu, 2022; Cai, 2022; Herbst, 2022; Reck, 2021; Xu, 2022). Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die aantonen dat overlevingswinst optreedt. Beide behandelopties zijn ook in overeenstemming met internationale richtlijnen (Hendriks, 2023).

Professioneel perspectief

Er zijn geen aanvullende overwegingen vanuit professioneel perspectief naast bovengenoemde argumenten.

Patiëntenperspectief

Sommige patiënten staan open voor behandelingen waarvoor geen direct bewijs is.

Het is belangrijk voor patiënten om open communicatie te hebben met hun behandelaars en volledig geïnformeerd te zijn over de voor- en nadelen van beschikbare behandelopties.

Gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en zorgverlener kan helpen om behandelingen te kiezen die passen bij de individuele situatie en voorkeuren van de patiënt.

Het patiëntenperspectief ondersteunt de aanbevelingen.

Acceptatie, haalbaarheid, implementatie

De aanbeveling is reeds onderdeel van de standaard behandeling op dit moment. Daarom verwacht de werkgroep geen problemen op het gebied van acceptatie, haalbaarheid en implementatie.

Kosten

De werkgroep heeft geen eindoordeel over het middelenbeslag van de interventie, omdat deze behandeling al onderdeel is van de standaard zorg.

Onderbouwing

Achtergrond

A combination of platinum doublet chemotherapy (ChT) with immunotherapy (ICI) is the most common first treatment approach in patients with an incurable NSCLC without sensitizing oncogene driver mutations (with PS 0-1 and with no contraindications for ICI). It is recommended to treat the subgroup of patients with PD-L1 \geq 50% with a smoking history with single-agent ICI in the first-line and with ChT (platinum doublet) in the second line.

For patients with disease progression after combination ChT and ICI, the recommendations for subsequent treatment are not clear and there is uncertainty about level of evidence for these recommendations.

Before the introduction of ICI treatments, docetaxel has shown improved OS compared with best supportive care (BSC) in second line treatment.

Conclusies

Overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life

- GRADE	No evidence was found regarding the effects of docetaxel compared with best supportive care or other chemotherapy (with or without other treatment) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) without sensitizing oncogene driver mutations after treatment with platinum doublet and (concurrently or consecutive) immunotherapy. <i>Source:</i> -
----------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life

No studies were found that directly compared docetaxel with best supportive care or other chemotherapy (with or without other treatment) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) without sensitizing oncogene driver mutations after treatment with platinum doublet and (consecutive) immunotherapy on the outcomes: overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events and quality of life.

Level of evidence of the literature

Overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life

The level of evidence for the comparison docetaxel versus best supportive care or other chemotherapy (with or without other treatment) could not be assessed for the selected outcomes since no appropriate studies were found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of docetaxel compared to best supportive care or other chemotherapy (with or without other treatment) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) without sensitizing oncogene driver mutations after treatment with immunotherapy and platinum doublet (concurrently or consecutive)?

P: NSCLC patients (adenocarcinoma or squamous cell carcinoma) without sensitizing oncogene driver mutations after treatment with immunotherapy and platinum doublet (concurrently or consecutive);

I: docetaxel;

C: best Supportive Care or other chemotherapy with or without other treatment (gemcitabine mono, vinorelbine or pemetrexed, paclitaxel with bevacizumab);

O: overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making; and progression-free survival, response rate, adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above

but used the definitions used in the studies. The working group defined the following minimal clinically (patient) important differences (using the PASKWIL criteria where possible):

- *If mOS in controlgroup ≤12 months:*
Overall survival: >12 weeks **and** hazard ratio (HR)<0.7
- *If mOS in controlgroup >12 months:*
Overall survival: >16 weeks **and** HR<0.7

Progression-free survival: >16 weeks **and** HR<0.7

- Response rate: no relevant difference available (only defined by PASKWIL for non-randomized studies)
- Adverse events: absolute difference <5% for lethal complications, or <25% for serious complications
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 10 points on the quality-of-life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on similar, validated quality of life instruments

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2015 until April 17, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 679 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO and reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review; RCT;
- Articles written in English or Dutch.

Forty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 40 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included. Studies with a docetaxel combination as intervention (e.g. docetaxel+nintedanib or docetaxel+ramucirumab) were excluded. These combinations are not regularly prescribed in the Netherlands.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Akamatsu H, Teraoka S, Takamori S, Miura S, Hayashi H, Hata A, Toi Y, Shiraishi Y, Mamesaya N, Sato Y, Furuya N, Oyanagi J, Koh Y, Misumi T, Yamamoto N, Nakagawa K. Nivolumab Retreatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Responded to Prior Immune Checkpoint Inhibitors and Had ICI-Free Intervals (WJOG9616L). Clin Cancer Res. 2022 Jun

- 28;28(15):OF1-OF7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0602. Epub ahead of print. PMID: 35762926; PMCID: PMC9662947.
- 2 - Borghaei H, de Marinis F, Dumoulin D, Reynolds C, Theelen WSME, Percent I, Gutierrez Calderon V, Johnson ML, Madroszyk-Flandin A, Garon EB, He K, Planchard D, Reck M, Popat S, Herbst RS, Leal TA, Shazer RL, Yan X, Harrigan R, Peters S; SAPPHIRE Investigators. SAPPHIRE: phase III study of sitravatinib plus nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2023 Oct 20:S0923-7534(23)04019-X. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.004. Epub ahead of print. PMID: 37866811.
- 3 - Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022 Aug;11(8):1555-1566. doi: 10.21037/tlcr-22-140. PMID: 36090645; PMCID: PMC9459604.
- 4 - de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim SW, Linardou H, Novello S, van der Wekken AJ, Chen Y, Peters S, Felip E, Solomon BJ, Ramalingam SS, Dooms C, Lindsay CR, Ferreira CG, Blais N, Obiozor CC, Wang Y, Mehta B, Varriuer T, Ngarmchamnanirth G, Stollenwerk B, Waterhouse D, Paz-Ares L; CodeBreaK 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):733-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36764316.
- 5 - Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36669645.
- 6 - Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, Han JY, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Gubens MA, Boyer M, Su WC, Samkari A, Jensen EH, Kobie J, Piperdi B, Baas P. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1718-1732. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001. Epub 2021 May 26. PMID: 34048946.
- 7 - Fossella FV. Docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002 Jun;16(6 Suppl 6):45-51. PMID: 12108897.
- 8 - Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2354-62. doi: 10.1200/JCO.2000.18.12.2354.
- 9 - Neal, J., Pavlakis, N., Kim, S. W., Goto, Y., Lim, S. M., Mountzios, G., ... & Newsom-Davis, T. (2023). 60 CONTACT-01: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo)+ cabozantinib (cabo) vs docetaxel (doc) monotherapy in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) previously treated with checkpoint inhibitors and chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(4), S39-S40.
- 10 - Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33872070; PMCID: PMC8280089.
- 11 - Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095. Corrected and republished in: *J Clin Oncol*. 2023 May 20;41(15):2673-2681. PMID: 10811675.
- 12 - Xu S, Shukuya T, Tamura J, Shimamura S, Kurokawa K, Miura K, Miyawaki T, Hayakawa D, Asao T, Yamamoto K, Takahashi K. Heterogeneous Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge in Patients With NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Mar 19;3(4):100309. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100309. PMID: 35434666; PMCID: PMC9011115.

Niet kleincellig longcarcinoom - Behandeling oligometastasen NSCLC

Uitgangsvraag

Bij welk aantal en welke locatie van metastasen (1 tot 5 metastasen) is er plaats voor lokale therapie met curatieve intentie bij synchrone oligometastasen van een niet-kleincellig longcarcinoom?

Aanbeveling

Overweeg toevoegen van een radicale lokale behandeling bijvoorbeeld radiotherapie en/ of chirurgie van de primaire tumor en eventuele lymfekliermetastasen en metastasen op afstand, bij een patiënt:

- met synchroon oligometastatisch (maximum 5 metastasen in maximum 3 organen) niet-kleincellig longcarcinoom en;
- die respondeert op inductie systemische therapie en;
- in een goede klinische conditie is en;
- waarbij alle ziekte radicaal te behandelen is en;
- die adequaat gestadieerd zijn met PET-CT en cerebrale beeldvorming, bij voorkeur MRI en;
- met pathologische bevestiging van mediastinale klieren indien dit therapeutische consequenties heeft.

Bevestig bij voorkeur minimaal één metastase indien dit veilig mogelijk is.

Bespreek alle patiënten die in aanmerking komen voor oligometastatische behandeling in een MDO.

Bespreek voor- en nadelen van toevoegen van een radicale behandeling aan de systemische behandeling met de patiënt.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van twee kleine fase II RCTs met een beperkte follow-up is het niet mogelijk om harde conclusies te trekken. Tevens had een subgroep van de patiënten in de trial van Gomez een driver aberratie (EGFR of ALK), hierdoor is de behandelde groep meer heterogeen. Beide RCT's suggereren wel een verlenging van de progressie-vrije overleving en mogelijk een verbetering van de overleving door de additie van een radicale lokale therapie (radiotherapie of chirurgie) na een respons op een systemische behandeling. De update van de studie van Gomez (2019), mediane follow-up 38,8 maanden) laat zien dat ook de OS langer is met radicale lokale behandeling na respons op systemische therapie (mediaan 41,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 18,9 tot niet bereikt) versus 17,0 (10,1 tot 39,8) maanden, HR 0,40, p=0,017). De bijwerkingen van deze strategie zijn beperkt.

Kanttekening is dat stadiering middels FDG-PET niet verplicht was in zowel de studie van Gomez (2018) als de studie van Iyengar (2018). Cerebrale beeldvorming (MRI of CT) was wel verplicht.

In richtlijnen (ESMO, NCCN) wordt wel geadviseerd om alle patiënten die in aanmerking komen voor radicale behandeling te stadiëren middels FDG-PET, en om zeker bij stadium III of oligometastatisch stadium IV ook cerebrale beeldvorming te verrichten. Het is onduidelijk wat de invloed is geweest van wel of geen adequate stadiering in de studies van Gomez (2016) en Iyengar (2018).

De bewijskracht is klein omdat beide RCT's een gering aantal patiënten randomiseerden. De grootste studie (Gomez, 2016) werd door de IDMC vroegtijdig gestopt omdat er een duidelijke verbetering optrad van de progressie vrije overleving waardoor het onwenselijk werd geacht om de studie verder te zetten. De andere RCT (Iyengar, 2018) werd daarop ook gestopt. Er bestaat dus geen enkele fase III trial die aantoont dat een radicale behandeling na respons op systemische behandeling de overleving van deze patiënten verbetert ten opzichte van systemische therapie alleen. Zoals consistent blijkt uit meerdere niet-gerandomiseerde en retrospectieve studies is er echter een kleine groep patiënten (circa 10 tot 15 %) die na deze radicale aanpak na 5 jaar nog in leven zijn zonder recidief, wat hoger ligt dan met systemische therapie alleen. De upfront selectie van de patiënten in de retrospectieve studies is onduidelijk (Ashworth, 2014; Griffioen, 2013), in de single arm fase 2 studie was minder dan 10% na 5 jaar nog progressievrij (De Ruysscher, 2018). Het blijkt echter dat het succesvol uitvoeren van een RCT met een voldoende grote sample size bij deze groep niet mogelijk is in ons land.

Een ander nadeel van de beschikbare literatuur zijn de inclusiecriteria voor behandeling van oligometastasen (maximale aantal metastasen totaal, maximale aantal metastasen per orgaan, tellen van mediastinale lymfekliermetastasen in het totaal, wel/niet aanwezig zijn van driver aberraties), en het tijdstip van de radicale lokale behandeling (concurrent met systemische behandeling of alleen na respons op inductie systemische behandeling) (Giaj-Levra, 2019). Dit maakt vergelijken van studies moeilijk. Verder worden er, ondanks dat meestal maximaal 5 metastasen toegestaan zijn en mediastinale lymfekliermetastasen geen exclusie criterium zijn, vaak alleen patiënten met 1 tot 12 metastasen zonder N2 of N3 ziekte geïncludeerd in klinische trials (Giaj-Levra, 2019). Dit maakt extrapolatie van de resultaten in de klinische trials naar de dagelijkse praktijk moeilijk.

De European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group heeft recent een consensus definitie met stadieringsvoorstellingen voor oligometastatisch NSCLC uitgebracht. Voorstel is een maximum van 5 metastasen in 3 organen te hanteren, waarbij zowel primaire tumor als metastasen radicaal behandeld kunnen worden, en waarbij gestadieerd wordt middels FDG-PET-CT en MRI brein (indien contraindicatie CT) (Dingemans, 2019).

Een tweede nadeel van de beschikbare studies ten aanzien van synchroon oligometastatisch NSCLC is dat in deze studies geen checkpoint inhibitors werden gegeven, maar chemotherapie danwel tyrosine kinase remmers. Het is nog niet bewezen dat radicale lokale behandeling toegevoegd aan immunotherapie ook voor verbetering van overleving zorgt, hoewel het op basis van preklinische data wel aannemelijk is.

Gezien het consistente gegeven dat er patiënten zijn die een lange progressie vrije overleving bereiken na een radicale lokale behandeling voor synchrone oligometastasen, lijkt dit een optie te zijn die overigens ook al wijd wordt toegepast in de dagelijkse praktijk. De hogere progressie vrije overleving en de mogelijk betere overall survival (OS) in de twee kleine RCTs zijn eerder een bevestiging van de vigerende praktijk. De update

van de studie van Gomez (2019) laat zien dat ook de OS langer is met radicale lokale behandeling na respons op systemische therapie (95% betrouwbaarheidsinterval 18,9-niet bereikt) versus 17,0 (10,1 tot 39,8) maanden HR 0,40, p=0,017). Anderzijds is het nog steeds belangrijk om patiënten te includeren in studies omdat voor een deel van de patiënten de OS zeer beperkt blijft en er ook onderzoek gedaan moet worden naar de welke patiënten de beste resultaten halen met radicale lokale behandeling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van toevoegen van radicale lokale therapie aan een systemische behandeling voor oligometastatisch NSCLC is het verlengen van overleving met behoud van kwaliteit van leven en met acceptabele toxiciteit.

Het mogelijke voordeel van het toevoegen van radicale lokale behandeling is de kans op een langere overleving. Bij een ziekte die langer onder controle is (of eventueel zelfs genezen), zal de kwaliteit van leven niet of minder snel achteruit gaan door ziekte activiteit. Het kan echter dat de radicale lokale behandeling zorgt voor toxiciteit, die van invloed kan zijn op de kwaliteit van leven. Na radicale bestraling blijven er meestal bestralingsafwijkingen zichtbaar op beeldvorming, waarvan niet altijd te zeggen is of dit bestralingsgerelateerd is of toch lokale ziekteprogressie. Het kan moeilijk en belastend voor een patiënt zijn om hiermee om te gaan.

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen literatuur beschikbaar ten aanzien van de kosten-effectiviteit van toevoegen van radicale lokale therapie aan systemische therapie bij patiënten met oligometastatisch NSCLC.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

De werkgroep voorziet geen bezwaren van overige relevante stakeholders op voorwaarde dat patiënten die radicale lokale therapie krijgen aan de inclusiecriteria van de twee RCT's voldoen.

Haalbaarheid en implementatie

Radicale lokale therapie is al standaard zorg in Nederland. De werkgroep voorziet daarom geen problemen op het gebied van de implementatie en haalbaarheid.

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Gezien de lage bewijskracht, de korte follow-up en het ontbreken van resultaten van gerandomiseerde fase III studies, kunnen er geen harde aanbevelingen worden gedaan.

Beschikbare literatuur wijst wel in de richting dat radicale lokale behandeling na respons op inductie systemische therapie zorgt voor een langere progressievrije overleving en mogelijk ook overleving.

Onderbouwing

Achtergrond

Klassiek worden patiënten na stadiëring ingedeeld als niet-gemetastaseerd en gemetastaseerd. Historisch

werd de eerste groep met curatieve intentie behandeld, de tweede palliatief. Er blijkt echter een continuüm te bestaan tussen wel of niet gemitastaseerde patiënten waarbij er een groep is met een beperkt aantal ("oligo") metastasen bij diagnose die mogelijk door de additie van een lokale behandeling van alle detecteerbare tumor locaties een langdurige overleving kunnen bereiken. Er is echter een grote praktijkvariatie in wat precies met oligometastasen wordt bedoeld en hoe de radicale therapie (systemisch en lokaal) moet gebeuren.

Conclusies

Very low GRADE	<p>We are uncertain about an improved overall survival of (chemo)radiation or resection with or without maintenance therapy compared with maintenance therapy or observation only in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer who responded to initial systemic treatment.</p> <p><i>Sources: (Gomez, 2016)</i></p>
Low GRADE	<p>(Chemo)radiation or resection with or without maintenance therapy possibly results in a higher progression free survival compared to maintenance therapy only in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer who responded to initial systemic treatment.</p> <p><i>Sources: (Gomez, 2016; Iyengar, 2018)</i></p>
Low GRADE	<p>The safety (adverse events and toxicity) of (chemo)radiation or resection with or without maintenance therapy is possibly comparable with maintenance therapy only in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer who responded to initial systemic treatment.</p> <p><i>Sources: (Gomez, 2016; Iyengar, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Because of a lack of data, it was not possible to compare quality of life or response rate of (chemo)radiation or resection with or without maintenance therapy with maintenance therapy only in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer who responded to initial systemic treatment.</p>

Samenvatting literatuur

Description studies

Two studies (Gomez, 2016; Iyengar, 2018) were considered suitable to be included in this literature summary. Both studies were phase II RCTs and were terminated early after interim analyses found significant improvements in progression free survival in the intervention groups.

Gomez (2016) included 49 patients with stage IV NSCLC, ≤ 3 metastases after systemic therapy, and an ECOG performance status ≤ 2 in a multicenter RCT. Patients in the intervention group ($n=25$) received (chemo)radiation or resection of all lesions) with or without maintenance therapy. Patients in the control

group (n=24) received maintenance therapy or observation only. Table 1 provides additional information about the sites of the disease and the treatment regimen of each patient. The majority of the patients had synchronous oligometastatic NSCLC (96% in the intervention group and 92% in the control group). Three patients in each group had an EGFR mutation, two patients in the intervention group had an EML4ALK mutation. The median follow-up time for progression free survival was 18.7 months.

Table 1 Residual sites of disease and treatment regimen (Gomez, 2016)

Patient	Sites of disease	Treatment regimen
1	1) Lung/Lymph Nodes 2) Spleen	1) 66 Gy in 33 fractions RT + paclitaxel + carboplatin 2) 50 Gy in 4 fractions
2	1) Brain* 2) Lung/Lymph Nodes	1) Surgical Resection 2) 60 Gy in 15 fractions RT to GTV, 52.5 Gy in 15 fractions to PTV with SIB
3	1) Lung/Lymph Nodes 2) Bone (Humerus)	1) 67.5 Gy in 27 fractions RT 2) 30 Gy in 10 fractions
4	1) Lung/Lymph Nodes 2) Pleura	1) and 2) 70 Gy in 10 fractions (one field) Continued Maintenance Therapy: erlotinib
5	1) Brain* 2) Lung/Lymph Nodes	1) Surgical Resection 2) Surgical Resection
6	1) Lung/Lymph Nodes 2) Metastatic Lung	1) 66 Gy in 30 fractions RT + paclitaxel + carboplatin 2) 50 Gy in 4 fractions RT
7	1) Lung 2) Metastatic Lung Lesions (2 total)	1) and 2) treated to 50 Gy in 4 fractions
8	1) Two Brain Lesions* 2) Lung/Lymph Nodes	1) Gamma knife, 15 Gy and 20 Gy 2) Not treated (progressed prior to local therapy)
9	1) Two Bony Sites (T9 and left humerus)* 2) Lung/Lymph Nodes	1) 30 Gy in 10 fractions each 2) Surgical resection and PORT, 60 Gy in 30 fractions
10	1) Lung 2) Metastatic Lung (2 nodules)	1) 70 Gy in 10 fractions 2) 50 Gy in 4 fractions
11	1) Lung/Lymph Nodes 2) Metastatic Lung	1) Surgical Resection and PORT – 45 Gy in 15 fractions 2) Surgical Resection Continued Maintenance Therapy: pemetrexed
12	1) Lung/Lymph Nodes 2) Bone #1 (Right rib) 3) Bone #2 (Left iliac)	1) 52.5 Gy in 15 fractions to GTV, 45 Gy in 15 fractions to PTV with SIB 2) 45 Gy in 15 fractions 3) 40 Gy in 10 fractions
13	1) Brain* 2) Bone (Left iliac)	1) Surgical Resection + 15 Gy x 1 fraction to postoperative cavity 2) 40 Gy in 10 fractions

14	1) Two brain lesions* 2) Lung/lymph nodes	1) 20 Gy to both sites 2) 45 Gy in 15 fractions
15	1) Lung/lymph nodes 2) Adrenal 3) Bone (L4)	1) 52.5 Gy in 15 fractions to GTV, 45 Gy in 15 fractions to PTV with SIB 2) Resection 3) 18 Gy x 1 fraction
16	1) Liver	1) 50 Gy in 4 fractions Continued Maintenance Therapy: erlotinib
17	1) Bone (S1) 2) Lung/Lymph Nodes	1) 30 Gy in 10 fractions 2) 66 Gy in 30 fractions RT + pemetrexed + carboplatin
18	1) Brain 2) Lung/Lymph Nodes	1) No local treatment (responded to chemotherapy) 2) 66 Gy in 30 fractions RT + paclitaxel + carboplatin
19	1) Lung/Lymph Nodes 2) Bone (R iliac)	1) 60 Gy in 30 fractions RT + pemetrexed + carboplatin 2) Not treated (not visible after completion of chemoradiation)
20	1) Lung/Lymph Nodes 2) Liver	1) 52.5 Gy in 15 fractions 2) 50 Gy in 4 fractions
21	1) Lung/Lymph Nodes 2) Cervical LN	1) and 2) 45 Gy in 15 fractions
22	1) Lung (primary site) 2) Adrenal	1) 60 Gy in 8 fractions 2) 60 Gy in 8 fractions
23	1) Lung/Lymph Nodes 2) Cervical LN	1) and 2) 60 Gy in 30 fractions + cisplatin + etoposide
24	1) Lung (Primary Site, pleural metastases resolved)	1) 48 Gy in 4 fractions Continued Maintenance Therapy: crizotinib
25	1) Brain* 2) Lung/Lymph Nodes	1) 20 Gy in 1 fraction 2) 55 Gy in 15 fractions (350 x 10, then boost of 400 x 5) Continued Maintenance Therapy: erlotinib
26	1) Lung/Lymph Nodes 2) Spleen	Pemetrexed
27	1) Adrenal	Pemetrexed
28	1) Lung/Lymph Nodes 2) Adrenal	Bevacizumab
29	1) Lung/Lymph Nodes 2) Adrenal	Observation
30	1) Lung/Lymph Nodes 2) Bilateral Adrenal Glands	Pemetrexed

31	1) Brain* 2) Lung (primary site)	Pemetrexed
32	1) Brain* 2) Lung/Lymph Nodes	Pemetrexed
33	1) Lung/Lymph Nodes 2) Pleura	Pemetrexed
34	1) Brain* 2) Lung/Lymph Nodes	Pemetrexed
35	1) Lung/Lymph Nodes 2) and 3) Two Bony Lesions (Humerus and S1)	Pemetrexed
36	1) Lung/Lymph Nodes 2) Cervical lymph node	Observation
37	1) Lung/Lymph Nodes 2) Adrenal Gland	Afatinib
38	1) Lung/Lymph Nodes 2) Pleura	Observation
39	1) Lung (primary site) 2) Adrenal	Pemetrexed
40	1) Brain* 2) Lung/Lymph Nodes	Pemetrexed
41	1) Lung (primary site) 2) and 3) Two Bones (T5 and L3)	Erlotinib
42	1) Lung/Lymph Nodes 2) Pleura 3) Metastatic Lung Lesion	Observation
43	1) and 2) Two Brain Lesions* 2) Lung/Lymph Nodes	Pemetrexed
44	1) Lung/Lymph Nodes 2) Bone (R ischium)	Pemetrexed
45	1) Lung/Lymph Nodes 2) Pleura	Pemetrexed
46	1) Lung/Lymph Nodes 2) and 3) Two Pleural Lesions	Erlotinib
47	1) Lung/Lymph Nodes 2) Paraspinal Mass 3) Cervical lymph node	Pemetrexed

48	1) Brain* 2) and 3) Two lung lesions	Pemetrexed
49	1) Lung/Lymph Nodes 2) Right Kidney 3) Retroperitoneal lymph node	Pemetrexed

*Treated prior to randomization.

Iyengar (2018) included 29 patients with metastatic NSCLC, without an EGFR mutation or ALK rearrangement with up to 6 sites of extracranial disease (including primary) with no more than 3 sites in the liver or lung identified and a Karnofsky Performance Status score of 70 or better in a RCT. Patients must have received 4 to 6 cycles of first-line platinum-based chemotherapy, achieving stable disease or a partial response. Table 2 provides additional information about the sites of the disease and the treatment regimen of each patient. The median follow-up was 9.6 (range 2.4 to 30.2) months.

Table 2 Residual sites of disease and treatment regimen (Iyengar, 2018)

Patient	Sites of disease	Treatment regimen
1	1) Right upper lobe 2) Right hilum 3) Right adrenal	1) 2000 rad, 1 fraction 2) 3000 rad, 5 fractions 3) 3000 rad, 5 fractions 11 cycles and docetaxel
2	1) Right adrenal 2) Left adrenal	1) 3000 rad, 5 fractions 2) 3000 rad, 5 fractions 4 cycles and bevacizumab
3	1) Left lung 2) Left lung	1) 2000 rad, 1 fraction 2) 3300 rad, 3 fractions 4 cycles and gemcitabine
4	1) Right lung, overlapping sites, plus mediastinum 2) Nasopharynx	1) 4500 rad, 15 fractions 2) 3750 rad, 5 fractions 6 cycles and erlotinib
5	1) Left lower lobe 2) Mediastinum	1) 2000 rad, 1 fraction 2) 4500 rad, 15 fractions 4 cycles and pemetrexed
6	1) Mediastinum 2) Right upper lobe 3) Right axilla	1) 4500 rad, 15 fractions 2) 2000 rad, 1 fraction 3) 3000 rad, 5 fractions 19 cycles and bevacizumab
7	1) Liver 2) Left lung	1) 3300 rad, 3 fractions 2) 4500 rad, 15 fractions 9 cycles and pemetrexed

8	1) Liver 2) Left lung	1) 3300 rad, 3 fractions 2) 4500 rad, 15 fractions 11 cycles and pemetrexed
9	1) Left upper lobe 2) Mediastinum	1) 1800 rad, 1 fraction 2) 4500 rad, 15 fractions 4 cycles and pemetrexed
10	1) Right lower lobe 2) T1 3) T10 4) Left axilla	1) 4500 rad, 15 fractions 2) 2400 rad, 1 fraction 3) 2460 rad, 3 fractions 4) 2400 rad, 1 fraction 6 cycles and bevacizumab
11	1) Right upper lobe 2) Right middle lobe 3) Right lower lobe	1) 2100 rad, 1 fraction 2) 2100 rad, 1 fraction 3) 2100 rad, 1 fraction 6 cycles and pemetrexed
12	1) Right upper lobe 2) Mediastinum	1) 2100 rad, 1 fraction 2) 3000 rad, 5 fractions 8 cycles and pemetrexed
13	1) Right upper lobe plus mediastinum	1) 4500 rad, 15 fractions 4 cycles and pemetrexed
14	1) Right upper lobe	1) 2000 rad, 1 fraction 3 cycles and pemetrexed
15	1) Right upper lobe	Pemetrexed
16	1) Right upper lobe 2) Mediastinum	Bevacizumab
17	1) Left upper lobe 2) Left hilum	Pemetrexed
18	1) Right upper lobe	Gemcitabine
19	1) Right upper lobe	Pemetrexed
20	1) Left lung 2) Mediastinum	Pemetrexed
21	1) Left upper lobe 2) Left hilum 3) Mediastinum	Pemetrexed
22	1) Right lower lobe 2) Mediastinum	Gemcitabine
23	1) Right lower lobe 2) Lingula 3) Left lower lobe	Pemetrexed

24	1) Right lower lobe	Pemetrexed
25	1) Right upper lobe 2) Right hilum 3) Left lower lobe	Docetaxel
26	1) Right lower lobe 2) Mediastinum	Pemetrexed
27	1) Right Upper Lobe 2) Mediastinum 3) Left lower lobe	Pemetrexed
28	1) Left upper lobe 2) Left hilum 3) Rib	Pemetrexed
29	1) Right upper lobe 2) Right axilla	Pemetrexed

Results

1. Overall survival (critical outcome)

Gomez (2016) reported that 14 patients died during the study, 6 in the (chemo)radiation or resection group and 8 in the maintenance or observation group (RR 0.72; 95% CI 0.29 to 1.77). All patients died of their lung cancer, except for one patient on the (chemo)radiation or resection group who had a sudden cardiac death and was without evidence of disease. The overall survival data were immature, as the median survival time has not been reached in either group.

Iyengar (2018) only reported that the median overall survival was not reached for the noninvasive stereotactic ablative radiotherapy (SAbR) prior to maintenance chemotherapy group.

2. Progression free survival

Gomez (2016) reported a median progression free survival (PFS) of 11.93 months (95% CI 5.72 to 20.90) in the (chemo)radiation or resection group versus 3.9 months (95% CI 2.30 to 6.64) in the maintenance therapy or observation only group. The hazard ratio for disease progression or death was 0.35 (95% CI 0.18 to 0.66) favouring the (chemo)radiation or resection group. 12 patients in the (chemo)radiation or resection group had progression free survival versus 5 patients in de maintenance therapy or observation only group (RR 2.30; 95% CI 0.96 to 5.56).

Iyengar (2018) performed an unplanned interim analysis for progression free survival. The median progression free survival was 9.7 months in the SAbR group versus 3.5 months in the maintenance chemotherapy group. The hazard ratio for disease progression or death was 0.304 (95% CI 0.113 to 0.815) favouring the SAbR group.

3. Response rate

Both studies did not report the response rate.

4. Quality of life

Gomez (2016) reported that a total of 31 of the 49 patients completed the MDASI questionnaires at baseline. However, by the second follow-up visit (at approximately 16 weeks), the number of patients completing these questionnaires had dropped to 6 in each group. It was thus concluded that the results were insufficient at later time points to perform a formal analysis of the quality of life data.

Iyengar (2018) did not publish data on the quality of life.

5. Safety (adverse events and toxicity)

Gomez (2016) reported that no patient experienced grade 4 to 5 toxicity. Grade 3 or higher adverse events in the (chemo)radiation or resection group were esophagitis (n=2), anemia (n=1), pneumothorax (n=1), and abdominal pain (n=1). Grade 3 or higher adverse events in the maintenance group arm were fatigue (n=1) and anemia (n=1). In the maintenance group, three patients crossed over because of toxicity (before disease progression), one with grade 2 elevations in creatinine and grade 2 fatigue, one with grade 3 fatigue, and one with grade 3 anemia. One other patient who remained in the maintenance group had significant bilateral lower extremity edema related to pemetrexed maintenance therapy, which resolved upon discontinuation of the pemetrexed.

Iyengar (2018) reported toxicities by treatment (see table 3). According to the authors no grade 3 or higher toxicity was attributable to SABR. While there were several grade 5 events none were attributable to study intervention. There were 2 instances of grade 3 toxic effects and 1 instance of grade 4 toxic effects probably or definitely attributable to treatment on the maintenance alone arm and 4 grade 3 toxicities of similar attribution on the SABR plus maintenance arm.

Table 3 Toxicities by treatment (Iyengar, 2018)

	SABR + maintenance					Maintenance alone				
Grade	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
CNS						6				
Gastrointestinal	6					3	3	1	1	
Hematologic		4	1					1		
Infectious			1							
Metabolic										
Renal										
Respiratory	2		2			2	1			
Skin	1									
NOS	4	1			3	6	1			6
Total	13	5	4	0	3	17	5	2	1	6

Level of evidence

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

The level of quality of evidence for the outcome measure overall survival was downgraded with 3 levels from high to very low, 1 level because of limitations in the study design such as no allocation concealment and lack of blinding (risk of bias) and 2 levels because of imprecision of results (wide 95% confidence intervals, overlap with the border of clinical relevance and only 1 study with 49 patients).

The level of quality of evidence for the outcome measure progression free survival, was downgraded with 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as unclear or no allocation concealment and lack of blinding (risk of bias), and imprecision (total number of patients < 2000 per group).

The level of quality of evidence for the outcome measure toxicity was downgraded 2 levels from high to low because of limitations in the study design such as unclear or no allocation concealment and lack of blinding (risk of bias), and imprecision (total number of patients < 2000 per group or overlap with the border of clinical relevance).

As the included studies did not report data on response rate and quality of life, it was not possible to assess the level of evidence.

Zoeken en selecteren

To answer our clinical question a systematic literature analysis was performed for the following research questions and accompanying PICO:

What is the effectivity and safety of the addition of local therapy with curative intention +/- systemic therapy in patients with synchronous oligometastatic non-small-cell lung cancer compared to systemic therapy?

P: patients with synchronous oligometastatic non-small-cell lung cancer;

I: local therapy with curative intention +/- systemic therapy;

C: systemic therapy only;

O: overall survival, progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity).

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival a critical outcome measure for the decision making process; and progression free survival, response rate, quality of life, safety (adverse events and toxicity) important outcome measures for decision making.

The working group defined clinically relevant differences as follows:

Overall survival: > 12 weeks or hazard ratio < 0.7

Progression free survival: > 12 weeks or hazard ratio < 0.7

Adverse events and toxicity: lethal < 5 %, acute or severe < 25%.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched from 1st of January 2010 up to the 8th of March 2019 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The

systematic literature search resulted in 326 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic review or randomized trials including patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer and comparing local therapy with systemic therapy. 8 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, 6 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were definitely included in the literature summary. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, Congedo MT, Gomez DR, Wright GM, Melloni G, Milano MT, Sole CV, De Pas TM, Carter DL, Warner AJ, Rodrigues GB. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014 Sep;15(5):346-55. doi: 10.1016/j.cllc.2014.04.003. Epub 2014 May 15. Review. PubMed PMID: 24894943.
- 2 - De Ruysscher D, Wanders R, Hendriks LE, van Baardwijk A, Reymen B, Houben R, Bootsma G, Pitz C, van Eijsden L, Dingemans AC. Progression-Free Survival and Overall Survival Beyond 5 Years of NSCLC Patients With Synchronous Oligometastases Treated in a Prospective Phase II Trial (NCT 01282450). *J Thorac Oncol*. 2018 Dec;13(12):1958-1961. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.098. Epub 2018 Sep 22. PubMed PMID: 30253974.
- 3 - Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, Giaj-Levra M, Giaj-Levra N, Girard N, Greillier L, Lantuéjoul S, Edwards J, O'Brien M, Reck M, Smit EF, Van Schil P, Postmus PE, Ramella S, Lievens Y, Gaga M, Peled N, Scagliotti GV, Senan S, Paz-Ares L, Guckenberger M, McDonald F, Ekman S, Cufer T, Gietema H, Infante M, Dziadziszko R, Peters S, Porta RR, Vansteenkiste J, Dooms C, de Ruysscher D, Besse B, Novello S. Definition of synchronous oligo-metastatic non-small cell lung cancer - a consensus report. *J Thorac Oncol*. 2019 Aug 6. pii: S1556-0864(19)30655-0. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.025. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31398540.
- 4 - Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, Slotman BJ, Yaremko BP, Senan S, Palma DA. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*. 2013 Oct;82(1):95-102. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.07.023. Epub 2013 Aug 6. PubMed PMID: 23973202.
- 5 - Giaj-Levra N, Giaj-Levra M, Durieux V, Novello S, Besse B, Hasan B, Hendriks LE, Levy A, Dingemans AC, Berghmans T; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Defining Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*. 2019 Jun 11. pii: S1556-0864(19)30458-7. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.037. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 31195177.
- 6 - Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tang C, Komaki R, Louie AV, Palma DA, Tsao AS, Sepesi B, William WN, Zhang J, Shi Q, Wang XS, Swisher SG, Heymach JV. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1672-1682. doi:10.1016/S1470-2045(16)30532-0. Epub 2016 Oct 24. PubMed PMID: 27789196; PubMed Central PMCID: PMC5143183.
- 7 - Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, Dowell JE, Cheedella N, Nedzi L, Westover KD, Pulipparacharuvil S, Choy H, Timmerman RD. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 11;4(1):e173501. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3501. Epub 2018 Jan 11. PubMed PMID: 28973074; PubMed Central PMCID: PMC5833648.

Niet kleincellig longcarcinoom - Platinum of niet-platinumhoudende combinatie chemotherapie

Uitgangsvraag

Moeten we een platinumhoudende of een niet-platinumhoudende combinatiechemotherapie gebruiken bij stadium IV NSCLC?

Aanbeveling

Bij het ontbreken van contra-indicaties heeft een platinumhoudende combinatiechemotherapie de voorkeur boven een niet-platinumhoudende combinatie bij patiënten met stadium IV NSCLC.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Voor patiënten met stadium IV NSCLC leidt behandeling met platinum in combinatie met een derdegeneratie cytostaticum tot een bescheiden langere overleving dan behandeling met combinaties waarin geen platinumbevattende chemotherapie wordt toegediend.

Niveau 1: A1 D'Addario 2005 (1), Barlesi 2005 (2).

Samenvatting literatuur

De vraag naar de meest effectieve chemotherapie is nader onderzocht in tenminste zeventien gerandomiseerde studies en vijf meta-analyses en ten minste twee subgroepanalyses. Vergelijkingen tussen platinum en niet-platinumhoudende combinaties lieten een significant betere tumorrespons (OR 1,62, 95% BI 1,46-1,80, $p<0,0001$) en een 5% betere overleving (1-jaarsoverleving 34% versus 29%, OR 1,21, 95% BI 1,09-1,35, $p=0,0003$) zien in het voordeel van platinum combinaties (1). Platinumcombinaties werden ook vergeleken met derdegeneratie middelen en dan was geen verschil aantoonbaar (OR 1,11, 95% BI 0,96-1,28, $p=0,17$) (1). De verbeterde overleving moet afgewogen worden tegen de bijwerkingen van de chemotherapie (2). Gezien deze gegevens is het acceptabel om patiënten met contra-indicaties voor platinum een niet-platinumhoudende combinaties van twee derdegeneratie cytostatica te geven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-

cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2005;23:2926-2936.

2 - Barlési F, Pugol J-L. Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. Lung Cancer 2005;49:289-298.

Niet kleincellig longcarcinoom - Standaardbehandeling platinumhoudende combinatie

Uitgangsvraag

Bestaat er een platinumhoudende combinatie die als standaardbehandeling voor stadium IV NSCLC kan worden beschouwd?

Aanbeveling

Platinumhoudende behandelingen moeten gecombineerd worden met het minst toxische effectieve tweede middel bij patiënten met stadium IV NSCLC. De keuze wordt bepaald door patiënt- en tumorgerelateerde factoren.

Overwegingen

Voor de keuze van chemotherapie dienen patiënt- en tumorgerelateerde factoren evenals de te verwachten bijwerkingen van chemotherapie in overweging te worden genomen.

Onderbouwing

Conclusies

Toevoeging van een derde cytostaticum aan een platinumbevattend doublet leidt niet tot een langere overleving.

Niveau 1: A1 Delbaldo 2009 (1).

Toevoeging van bevacizumab aan carboplatine-paclitaxel bij geselecteerde patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom verlengt de overleving.

Niveau 2: A2 Johnson 2004 (10), Sandler 2006 (9).

Derdegeneratie cytostatica geven betere therapeutische resultaten dan eerdere generatie cytostatica.

Niveau 1: A1 Baggstrom 2007 (2), Delbaldo 2009 (1).

Er is geen voorkeur-standaard platinumbevattend chemotherapieschema voor patiënten met stadium IV NSCLC.

Niveau 1: A1 Baggstrom 2007 (2); A1 Delbaldo 2009 (1); A1 NSCLC Meta-analysis Collaborative Group 2010 (3).

Samenvatting literatuur

Voor een standaardbehandeling moet allereerst de vraag beantwoord worden of we één, twee of drie verschillende cytostatica moeten combineren. Deze vraag werd beantwoord in een Cochrane-analyse van 65 studies met 13601 patiënten (1). Toevoeging van een tweede cytostatica verbeterde de tumorrespons (OR 0,42, 95% BI 0,37-0,47, p<0,001) en de 1-jaarsoverleving (0,80, 95% BI 0,70-0,91, p<0,001). Toevoeging van een derde cytostaticum had een geringer effect op de tumorrespons en geen effect op de overleving. Drie middelen geven meer kans op toxiciteit. Kijkt men naar het type cytostatica dan blijkt dat derdegeneratie

middelen beter zijn dan tweedegeneratie middelen. Derdegeneratie middelen zoals paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine, irinotecan die vanaf ongeveer 1990 werden geïntroduceerd. Ze hebben als monochemotherapie een tumorrespons tussen 10 en 20%. De 1-jaarsoverleving van derdegeneratie middelen is 6% (95% BI., 2-10%) beter dan met de oudere middelen (2). De 2010 Cochrane analyse laat zien dat er geen speciaal chemotherapie schema bestaat dat beter is dan andere (3).

In specifieke patiëntenpopulaties afkomstig uit individuele klinische studies of subgroepanalyses geven sommige cisplatinecombinaties een betere overleving dan andere cisplatinecombinaties (4).

Docetaxel/cisplatine geeft een nagenoeg vergelijkbare overleving dan vinorelbine/cisplatine in een algemene NSCLC-populatie (5), pemetrexed/cisplatine is beter dan gemcitabine/cisplatine voor patiënten met een niet-plaveiselcel NSCLC, en tenslotte is gemcitabine/cisplatine beter dan pemetrexed/cisplatine in plaveiselcelcarcinenomen.

Toepassing in een minder streng geselecteerde NSCLC-populatie met PS 0-2 van een relatief lagere dosering van carboplatine (AUC 5) naast de standaarddosis met pemetrexed blijkt geen overlevingsvoordeel op te leveren ten opzichte van carboplatine en gemcitabine en geeft een lagere overleving dan in patiënten die behandeld werden met cisplatine combinaties (6). Verder werd in een meta-analyse gemcitabine vergeleken met andere platinumhoudende combinaties waarbij een absoluut 1-jaarsoverlevingsvoordeel van 3,9% voor de gemcitabine combinaties werd gevonden (7). Met docetaxel combinatie chemotherapie werd eveneens een iets groter overlevingsvoordeel ten opzichte van andere vormen van chemotherapie gevonden (HR 0,69, 95% BI., 0,53-0,86) (8). Deze gegevens laten echter niet toe om één doublet te kiezen op alleen effectiviteit, de clinicus moet ook de bijwerkingen in zijn keuze verdisconteren.

Er zijn twee gerandomiseerde studies met bevacizumab gepubliceerd in geselecteerde patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom. In een fase III ECOG 4599-studie werden 842 patiënten gerandomiseerd voor bevacizumab met paclitaxel en carboplatine of alleen paclitaxel en carboplatine (9) (10). De mediane overleving was 12,3 maanden in de carboplatine/paclitaxel/ bevacizumab-arm en 10,3 maanden in de carboplatine/paclitaxel-arm (HR 0,79; 95% BI, 0,67-0,92; p=0.003). De mediane progressie-vrije overleving was respectievelijk 6,2 en 4,5 maanden (HR 0,66; 95% BI, 0,57-0,77; p<0.001), terwijl de tumorrespons respectievelijk 35% and 15% (P<0.001) was. Opgemerkt dient te worden dat de positieve resultaten van de ECOG 4599 studie behaald werden in een populatie waarin patiënten met hersenmetastasen uitgesloten waren van deelname aan het onderzoek. In de Johnson et al studie toonde de bevacizumab arm eveneens een hogere tumorrespons (27% versus 10%, p, <0.0001), een langere progressievrije (HR 0,66, 6,4 versus 4,5 maanden, p<0.0001) en mediane overleving (HR 0,79, 12,5 versus 10,2 maanden, p=0.0075) in vergelijking met paclitaxel en carboplatine-arm. De 1- en 2-jaarsoverleving was 51,5% versus 43,7% en 22,1% versus 16,9% in het voordeel van de bevacizumab-arm. Aanvankelijk werden patiënten met hersenmetastasen uitgesloten van behandeling met bevacizumab, later niet meer (11). Later bleek dat bij patiënten met hersenmetastasen die behandeld werden met bevacizumab niet meer bloedingen voorkwamen. In de gerandomiseerde fase III studie waarin bevacizumab al dan niet werd gecombineerd met cisplatine en gemcitabine (AVAIL) verbeterde de progressievrije overleving (HR 0,75, 95% BI., 0,62-0,91, p =0,003), maar werd geen verbetering van de overleving gevonden (12) (13).

Er zijn twee gerandomiseerde studies met cetuximab gepubliceerd (14) (15). In de FLEX studie werden 1125 patiënten met NSCLC en een positieve EGFR eiwit expressie bepaald met immunohistochemie behandeld met cetuximab en vinorelbine en cisplatine of met vinorelbine en cisplatine alleen. De tumorrespons

verbeterde door toevoeging van cetuximab (36% versus 29%, p=0,012), maar er was geen verbetering van de progressievrije overleving. Wel werd een marginale, maar statistisch significante verbetering van de overleving van 1,2 maand gezien (11,3 versus 10,1 maanden, p=0,04). In een andere fase III studie met 676 patiënten met stadium IV NSCLC werden patiënten behandeld met cetuximab gecombineerd met een taxaan (docetaxel of paclitaxel) en carboplatin. Er waren geen restricties bij de inclusiecriteria met betrekking tot histologie of EGFR-expressie. Het primaire eindpunt progressievrije overleving was niet verschillend tussen beide armen evenals de totale overleving. Cetuximab is niet geregistreerd of toegelaten tot de markt voor behandeling van longkanker door de regulerende overheidsorganen zoals de EMEA.

Door het ontbreken van vergelijkende studies tussen de verschillende platinumbevattende schema's en alle bovenstaande gegevens overzijd zijn er onvoldoende gegevens vorhanden om een voorkeur uit te spreken voor een specifiek platinumbevattend chemotherapieschema.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second and third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3:1-71.
- 2 - Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007;2:845-853.
- 3 - NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.
- 4 - Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551, 2008.
- 5 - Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21:3016-3024, 2003.
- 6 - Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten Ø, et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3217-3224.
- 7 - LeChevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47:69-80.
- 8 - Lerma B.S. et al. *Med Clin* 122; 281, 2004.
- 9 - Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl Med* 355:2542-2550, 2006.
- 10 - Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase III trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced and metastatic non-small-cell lung cancer . *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191.
- 11 - Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5255-5261.
- 12 - Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.

13 - Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Overall survival with cisplatin–gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 21:1804-1809, 2010.

14 - Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patient with advanced non–small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomized phase III trial. *Lancet* 373:1525–1531, 2009.

15 - Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non–small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28: 911-917.

Niet kleincellig longcarcinoom - Chemotherapie met een performance score 2

Uitgangsvraag

Welke chemotherapie moet er gebruikt worden voor patiënten met stadium IV NSCLC met een performance score (PS) 2?

Aanbeveling

Patiënten met een stadium IV NSCLC waar een indicatie bestaat voor systemische behandeling en performance score 2 hebben, dienen te worden behandeld met platinumbevattende combinatiechemotherapie. Indien er een zwaarwegende contra-indicatie is voor behandeling met platinum, kan behandeling met monochemotherapie overwogen worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Een platinum combinatie chemotherapie of monochemotherapie zijn behandelopties voor patiënten met een ECOG performance score 2.

Niveau 1: A2 Hainsworth 2007 (5), B Lillenbaum 2005, 2008 (6) (7); B Langer 2008 (4).

Samenvatting literatuur

Literatuurgegevens ondersteunen het gebruik van chemotherapie bij patiënten met PS 2 (1) (2). Er bestaat een absolute verbetering in overleving van 9% in 12 maanden bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC. In de meta-analyse was dit overlevingsvoordeel ook voor patiënten met PS 2 aanwezig, hoewel dit voordeel niet significant verschildde voor patiënten met PS 0 en 1 (3). Monochemotherapie met gemcitabine, vinorelbine of taxanen is een historische optie voor palliatie. Geen enkele studie rechtvaardigt het gebruik van een niet-platinum of hoge dosis platinum (>100 mg/m²) combinatie chemotherapie bij patiënten met PS 2. Een gerandomiseerde studie (platinum-doublet versus platinum-doublet (4)) en een studie met subgroepanalyse (non-platinum-doublet versus monochemotherapie (5)) lieten geen overlevingsvoordeel voor de soort doublet en ten opzichte van docetaxel zien. Een gerandomiseerde studie en in een subgroepanalyse van een andere studie lieten wel een overlevingsvoordeel zien van een doublet over monochemotherapie (6) (7).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Gridelli C, Ardizzone A, Le Chavalier T, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. Ann Oncol 2004;15:419-426.
- 2 - NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311:899-909, 1995.
- 3 - NSCLC Meta-Analyses Collaborate Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 26:4617-4625, 2008.
- 4 - Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 3:623-630, 2008.
- 5 - Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer 110:2027-2034, 2007.
- 6 - Lilienbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et.al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). J Clin Oncol 23:190-196, 2005.
- 7 - Lilienbaum R, Axelrod R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2. J Clin Oncol 26:863-869, 2008.

Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutatie

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur in de eerste lijn bij patiënten met een incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutatie?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een incurabel NSCLC (niet-curatief behandelbaar stadium III-IV) met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie in de eerste lijn met een EGFR TKI.

Overweeg behandeling met osimertinib of erlotinib-ramucirumab in de eerste lijn bij patiënten met een incurabel NSCLC met een exon(19)del of L858R-activerende EGFR mutatie. Betrek hierin de aan-/afwezigheid van hersenmetastasen of co-mutaties (bijv. TP53).

Bespreek de voor- en nadelen met de patiënt en maak samen met de patiënt een keuze.

Overweeg behandeling met de volgende opties als osimertinib of erlotinib-ramucirumab niet verdragen wordt:

- erlotinib-bevacizumab;
- tweede generatie TKI;
- eerste generatie TKI.

Overleg bij progressie met een gespecialiseerd centrum (NVALT centrum voor zeldzame driver mutaties).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Na de presentatie van de FLAURA studie, en voornamelijk na de update van de overall survival data, is osimertinib in de praktijk de meest gebruikte (monotherapie) TKI geworden. De overwegingen hiervoor waren:

- Osimertinib was de eerste EGFR-TKI die een klinisch relevante verbetering van OS gaf t.o.v. de eerstegeneratie-EGFR-TKI in de gehele (common) EGFR-gemuteerde populatie. Eerder werd voor afatinib (in de LUX-Lung 7 studie) geen overlevingsvoordeel ten opzichte van gefitinib in de eerstelijnsbehandeling aangetoond, evenwel, de powerberekening van deze studie was o.b.v. PFS en niet o.b.v. OS. Voor dacomitinib werd een statistisch en klinisch significant overlevingsvoordeel van ruim 7 maanden gezien ten opzichte van gefitinib, echter, dit werd alleen gezien in de eerstelijnsbehandeling bij patiënten die geen hersenmetastasen hadden bij aanvang van de behandeling. Voor osimertinib werd een OS voordeel gezien met een mediane OS van 38,6 maanden (95%BI, 34,5 tot 41,8) in de osimertinib-groep en 31,8 maanden (95%BI, 26,6 tot 36,0) in de controle arm (HR = 0,80; 95,05% BI, 0,64 tot 1,00; P = 0,046) (Ramalingam, 2020).
- De PFS in de eerstelijnsbehandeling was significant hoger voor afatinib, dacomitinib en osimertinib vergeleken met eerstegeneratie EGFR-TKI's. In absolute aantallen werd de hoogste PFS gezien met osimertinib, namelijk 18,9 maanden. Het verschil met gefitinib was 8,7 maanden, dit verschil is niet eerder gezien met andere TKI's.

- De ORR was vergelijkbaar tussen eerstegeneratie-EGFR-TKI's en dacomitinib en osimertinib. Alleen afatinib liet een hogere tumorrespons zien ten opzichte van gefitinib.
- In meer dan de helft van de patiënten die behandeld worden met eerste- en tweedegeneratie EGFR-TKI's ontstaat de secundaire resistantiemutatie T790M, die verantwoordelijk is voor ziekteprogressie. Deze vorm van resistantieontwikkeling wordt niet gezien met osimertinib omdat osimertinib juist ontwikkeld is om T790M te blokkeren. Dit roept de vraag op of osimertinib monotherapie beter is dan de sequentiële combinatie van een eerste- of tweedegeneratie EGFR-TKI gevolgd door osimertinib in geselecteerde patiëntengroepen. Op basis van de huidige onderzoeken kunnen geen conclusies getrokken worden over welke volgorde van TKI's de grootste overlevingswinst zal opleveren.
- Er werd in de beoordeelde studies geen significante toename gezien van ernstige toxiciteit (graad 3 of hoger) tussen de eerste- en tweedegeneratie EGFR-TKI's. Evenwel lijken de huid- en darmklachten van de tweedegeneratiemiddelen ernstiger in de praktijk. Dit zou ermee te maken kunnen hebben dat de tweedegeneratie TKI's zijn ontworpen om irreversibel te binden aan EGFR, maar ook aan meerdere andere receptoren van de ERB-familie (waartoe EGFR behoort). Het niet-gemuteerde EGFR wordt daarbij ook gebonden, weliswaar aan een lagere affiniteit. Dit zou ertoe kunnen leiden dat de bijwerkingen van afatinib en dacomitinib voor de aanbevolen dosis in het algemeen meer zijn dan van de eerstegeneratie EGFR-TKI's. De tweedegeneratie EGFR-TKI's adviseren dosisreductie om ernstige bijwerkingen tegen te gaan. Hiervoor zijn er formuleringen met lagere doseringen beschikbaar. Voor zowel afatinib als dacomitinib zijn er data die hun effectiviteit ondersteunen ondanks dosisreductie. Daarentegen is osimertinib ontworpen om alleen het gemuteerde EGFR en T790M te binden, het zou daarom niet binden aan het *wild-type* EGFR. Als gevolg daarvan laat osimertinib een gunstiger bijwerkingenprofiel zien dan de eerste generatie EGFR-TKI's.
- Kwaliteit van leven werd onderzocht in de studies met afatinib en dacomitinib, hierbij werden geen significante verschillen gemeten t.o.v. eerstegeneratie EGFR-TKI's. Voor osimertinib werden er wel aanwijzingen gezien voor een beter emotioneel, sociaal en cognitief functioneren.

Recente studies, zoals de RELAY-studie, onderzoeken of de toevoeging van antivasculaire middelen zoals bevacizumab of ramucirumab aan eerstegeneratie EGFR-TKI's de progressievrije overleving (PFS) bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) kan verbeteren. Hoewel osimertinib nog niet is vergeleken met dergelijke combinaties, is er momenteel geen duidelijke voorkeur aan te geven welke benadering effectiever zou zijn. Bij patiënten met hersenmetastasen kan osimertinib mogelijk een betere keuze zijn, gezien de doeltreffendheid en CNS-penetratie. Tevens lijkt het erop dat co-mutaties in het tumorgenoom relevant kunnen zijn voor de keuze van eerstelijnsbehandeling bij EGFR-gemuteerd NSCLC. In de RELAY-studie werd het effect van TP53 comutaties op de behandeling van niet-behandelde, gemitastaseerde EGFR-gemuteerde NSCLC onderzocht. Hier bleek dat TP53 mutaties, vooral op exon 8, geassocieerd waren met slechtere PFS uitkomsten met erlotinib, maar niet met de combinatie van ramucirumab met erlotinib.

In de praktijk geldt osimertinib als de EGFR-TKI van keuze, en daarom worden studies opgezet met osimertinib monotherapie als controle-arm. Recentelijk werden de resultaten gepresenteerd van twee grote fase-III studies die osimertinib als controle-arm-behandeling hebben, echter deze data zijn niet meegenomen in de huidige richtlijn-aanbevelingen, aangezien ze zijn gepubliceerd na de formulering van de zoekvraag:

- FLAURA2 is een gerandomiseerde fase-III studie die de werkzaamheid en veiligheid van eerstelijns osimertinib + chemotherapie versus osimertinib monotherapie voor gevorderde EGFR-gemuteerde

NSCLC onderzocht heeft (Janne, 2023). In totaal werden 557 patiënten gerandomiseerd in de osimertinib + chemotherapie arm (n=279) of de osimertinib monotherapie-arm (n=278). De chemotherapie bestond uit pemetrexed en cisplatin of carboplatin voor vier cycli, gevolgd door osimertinib + pemetrexed. Het primaire eindpunt PFS toonde een significante verbetering in de combinatietherapie-arm vergeleken met monotherapie (HR 0.62; 95% CI 0.49, 0.79; p<0.0001). De mediane PFS verbeterde met 8,8 maanden; BICR PFS beoordeling toonde zelfs een verbetering van 9,5 maanden. De graad ≥3 AEs waren 64% in de combinatietherapie-arm en 27% in de monotherapie-arm. OS is nog niet matuur.

- De MARIPOSA-studie onderzocht de combinatie van amivantamab (AMI), een EGFR-MET bispecifiek antilichaam, en lazertinib (LAZ), een derdegeneratie EGFR-TKI, versus osimertinib (OSI) in de eerstelijnsbehandeling (Cho, 2023). In deze fase 3-studie werden patiënten 2:2:1 gerandomiseerd in de AMI+LAZ, OSI, of alleen LAZ-arm. Het primaire eindpunt was PFS van AMI+LAZ versus OSI. In totaal werden 1074 patiënten gerandomiseerd (AMI+LAZ 429; OSI 429; LAZ 216). Bij een mediane follow-up van 22,0 maanden toonde AMI+LAZ een 30% afname in het risico op progressie vergeleken met OSI (HR, 0.70; 95% CI, 0.58–0.85; P<0.001), met een mediane PFS van 23,7 maanden (95% CI, 19.1–27.7) versus 16,6 maanden (95% CI, 14.8–18.5) voor OSI. ORR was 86% (95% CI, 83–89) voor AMI+LAZ versus 85% (95% CI, 81–88) voor OSI. Bij de interim OS-analyse was er een gunstige trend voor AMI+LAZ over OSI (HR, 0.80; 95% CI, 0.61 tot 1.05; P=0.1). EGFR- en MET-gerelateerde bijwerkingen waren hoger voor AMI+LAZ, behalve diarree, die hoger was voor OSI. Een opmerkelijke bijwerking in de AMI+LAZ arm waren de trombo-veneuze events, meestal graad 1-2, die vroeg tijdens de behandeling optrad, echter goed konden behandeld worden met anticoagulantia.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij het afwegen van behandelopties voor patiënten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom, is het belangrijk om de specifieke voor- en nadelen van osimertinib versus de combinatie van erlotinib met ramucirumab te overwegen. Osimertinib, als monotherapie, staat bekend om zijn 'gebruiksgemak' door orale toediening en heeft een relatief gunstig bijwerkingenprofiel met minder ziekenhuisbezoeken en mogelijk een betere kwaliteit van leven. Daarentegen kan de combinatie van erlotinib en ramucirumab in bepaalde subgroepen effectiever zijn, maar behoeft regelmatige 'infusen' en leidt waarschijnlijk tot een verhoogde toxiciteit. Deze afweging vereist een ernstige afweging van de klinische effectiviteit en persoonlijke voorkeuren van de patiënt. Vooral omdat de studiedata onzekerheid biedt over de superioriteit van de ene behandeling over de andere, wordt de subjectieve ervaring van de patiënt met betrekking tot toxiciteit en bijwerkingen belangrijk. Zorgverleners dienen patiënten actief te betrekken bij de besluitvorming, waarbij zowel de fysieke behoeften als de emotionele en sociale aspecten worden meegewogen, om tot een behandeling te komen die het beste aansluit bij de individuele situatie en voorkeuren van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Bij het beoordelen of de voordelen van een behandeloptie opwegen tegen de kosten, is het belangrijk om rekening te houden met zowel de directe als indirecte uitgaven. Volgens het Farmakotherapeutisch Kompas is osimertinib monotherapie ongeveer vier keer zo duur als erlotinib monotherapie. De combinatie van erlotinib met ramucirumab is 50% duurder dan osimertinib monotherapie. Deze kosten omvatten echter niet de bijkomende uitgaven van ramucirumab voor ziekenhuisbezoeken, zorgpersoneel en de dagbehandelingsunit, evenals de indirecte kosten zoals vervoer, parkeren, en tijdverlies voor de patiënt en

begeleiders. Deze besluitvorming vraagt om een 'holistische' benadering, waarbij de klinische voordelen worden gebalanceerd met de financiële lasten, om zo de best mogelijke zorg te waarborgen binnen de context van de beschikbare gezondheidszorgmiddelen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Ziekenhuizen kunnen terughoudend zijn om ramucirumab te gebruiken vanwege zorgen over de kosten, complexiteit en de vereiste capaciteit voor dagbehandeling. Dergelijke drempels kunnen leiden tot ongelijkheden in de beschikbaarheid van de ramucirumab-behandeloptie. De drempels die de implementatie belemmeren omvatten echter meer dan alleen de behoefte aan gespecialiseerd zorgpersoneel en de directe kosten; uitdagingen op het gebied van patiënttherapietrouw spelen ook een rol. Om de implementatie te verbeteren, kan coördinatie tussen lokale zorginstellingen en gespecialiseerde regionale TKI-centra, waarheen patiënten verwezen kunnen worden, uitkomst bieden. Daarnaast is er speciale aandacht nodig voor bepaalde patiëntengroepen, zoals ouderen of mensen met comorbiditeiten, vanwege hun unieke behoeften en omstandigheden.

Onderbouwing

Achtergrond

EGFR-Tyrosine Kinase inhibitors (TKIs) are the mainstay of first line treatment of metastasized EGFR-mutated non-small cell lung carcinoma (NSCLC). With the development of second and third generation EGFR-TKIs, several treatment options became available. This module aims to compare TKIs in terms of overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR), quality of life (QoL) and adverse events (AE) and to aid decision making in first line treatment.

Conclusies

Moderate GRADE	<p>First line treatment with second or third generation TKIs (dacomitinib, osimertinib, afatinib) may increase overall survival (mean absolute difference 7.6%) when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Mok, 2021; Ramalingam, 2020; Paz-Ares, 2017</i></p>
Low GRADE	<p>First line treatment with first generation TKI (gefitinib or erlotinib) + other treatment (carboplatin/pemetrexed or bevacizumab) may increase overall survival (mean absolute difference 5%) when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Miyauchi, 2022; Piccirillo, 2022</i></p>

Low GRADE	<p>First line treatment with second or third generation TKIs (dacomitinib, osimertinib, afatinib) may increase progression free survival when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Wu, 2017; Soria, 2018; Park, 2016</i></p>
Low GRADE	<p>First line treatment with first generation TKI (gefitinib or erlotinib) + other treatment (ramucirumab, carboplatin/pemetrexed or bevacizumab) may increase progression free survival when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Nakagawa, 2019; Miyauchi, 2022; Saito, 2019; Zhou, 2021, Piccirillo, 2022</i></p>
Low GRADE	<p>First line treatment with second or third generation TKIs (dacomitinib, osimertinib, afatinib) may result in little to no difference in objective response rate when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Wu, 2017; Ramalingam, 2020; Paz-Ares, 2017</i></p>
Low GRADE	<p>First line treatment with first generation TKI (gefitinib or erlotinib) + other treatment (ramucirumab, carboplatin/pemetrexed or bevacizumab) may result in little to no difference in objective response rate when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Nakagawa, 2019; Hosomi 2020; Saito, 2019; Zhou, 2021, Piccirillo, 2022</i></p>
Very Low GRADE	<p>In general, when pooled together, little to no difference could be seen regarding the effect of first line treatment with second or third generation TKIs (dacomitinib, osimertinib, afatinib) on adverse events when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non–small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p>However, differences in the effect on adverse events might exist between second and third generation TKIs and between specific TKIs.</p> <p><i>Source: Mok, 2021; Ramalingam, 2020; Paz-Ares, 2017</i></p>

Very Low GRADE	<p>First line treatment with first generation TKI (gefitinib or erlotinib) + other treatment (ramucirumab, carboplatin/pemetrexed or bevacizumab) may increase adverse events when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Nakagawa, 2019; Miyauchi, 2022; Saito, 2019; Zhou, 2021, Piccirillo, 2022</i></p>
-----------------------	--

Low GRADE	<p>First line treatment with second or third generation TKIs (dacomitinib, osimertinib, afatinib) may result in little to no difference in quality of life when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Paty, 2021; Park 2016</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>First line treatment with first generation TKI (gefitinib or erlotinib) + other treatment (ramucirumab, carboplatin/pemetrexed or bevacizumab) may result in little to no difference in quality of life when compared with first generation TKIs (gefitinib or erlotinib) in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation.</p> <p><i>Source: Hosomi 2020; Zhou, 2021; Piccirillo, 2022, Yoh, 2020</i></p>
------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

The study characteristics of the eight included trials are summarized in Table 1.

Table 1. Study characteristics of the included studies

Study (Author, Year)	Study design	Patients	Intervention	Control	Reported outcomes	Overall risk of bias
2nd/3rd generation TKI versus 1st generation TKI						
ARCHER 1050 (Wu, 2017) Mok, 2018 Paty, 2021 Mok, 2021)	Randomized, open-label, phase III study	Newly diagnosed advanced or recurrent NSCLC (min. 12 months disease-free) and an exon 19 deletion or L858R, no brain metastases included.	Dacomitinib 45 mg daily. n=227	Gefitinib 250 mg daily. n=225	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (primary outcome) • ORR • AEs 	Some concerns

FLAURA trial (Ramalingam, 2020 Soria, 2018 Leighl, 2020)	Double-blind, phase 3 trial	Treatment naïve patients with locally advanced or metastatic NSCLC and an exon 19 deletion or L858R. 21% had CNS metastases.	Osimertinib 80 mg daily. n=279	C1: Gefitinib 250 mg daily n=183 C2: Erlotinib 150 mg daily. n=94	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (primary outcome) • ORR • AEs 	Some concerns
LUX-Lung 7 (Park, 2016 Paz-Ares, 2017)	Phase 2B, open-label, randomised controlled trial	Treatment naïve patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma and an exon 19 deletion or L858R. 15% had brain metastases.	Afatinib 40 mg daily. n=160	Gefitinib 250 mg daily. n=159	<ul style="list-style-type: none"> • OS (primary outcome) • PFS (primary outcome) • AEs • ORR • QoL 	Some concerns
1st generation TKI + other treatment versus 1st generation TKI						
RELAY study (Nakagawa, 2019, Yoh, 2020, Nadal, 2022)	Double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Untreated, metastatic, EGFR mutated NSCLC patients.	Erlotinib 150 mg/day AND Ramucirumab 10 mg/kg once every 2 weeks n=224	Placebo once every 2 weeks AND erlotinib 150 mg/day n= 225	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (primary outcome) • AEs 	Some concerns

NEJ009 study (Hosomi, 2020 Miyauchi, 2022)	Randomised, phase 3 study	Chemotherapy naïve, stage IIIB or IV or relapsed nonsquamous NSCLC with EGFR mutations (exon 19 deletion, L858R, G719A, G719C, G719S, and L861Q)	Gefitinib 250 mg daily combined with carboplatin area under the curve 5 and pemetrexed 500 mg/m ² in a 3-week cycle for up to six cycles, followed by concurrent gefitinib and pemetrexed maintenance. n=172	Gefitinib 250 mg daily. n=173	<ul style="list-style-type: none"> • OS (primary outcome) • PFS (primary outcome) • ORR • AEs • QoL 	Low
NEJ026 (Saito, 2019)	A randomised, open-label, multicentre, phase 3 study	Non-squamous NSCLC with EGFR-positive status (exon 19 deletion or exon 21 Leu858Arg point mutation); stage IIIB-IV disease or recurrent disease.	Erlotinib 150 mg daily and bevacizumab 15 mg/kg every 21 days. n=114	Erlotinib 150 mg daily. n=114	<ul style="list-style-type: none"> • PFS (primary outcome) • ORR • AEs 	Some concerns
ARTEMIS-CTONG1509 (Zhou, 2021)	A randomized, open-label, controlled, multicenter phase 3 study.	Inoperable, locally advanced, metastatic, or recurrent non squamous NSCLC with ex19del or ex21 L858R mutation in EGFR.	Erlotinib 150 mg/day with bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks n=157	Erlotinib 150 mg/day n=154	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (primary outcome) • ORR • AEs • QoL 	High
The BEVERLY study (Piccirillo, 2022)	Multicenter, randomized, phase 3 trial	Metastatic/locally advanced nonsquamous NSCLC harboring an activating EGFR mutation	Erlotinib 150 mg daily + bevacizumab, 15 mg/kg every 21 days. n=80	Erlotinib 150 mg daily. n=80	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (primary outcome) • ORR • AEs • QoL 	Low

OS: Overall Survival; PFS: Progression free survival; ORR: Objective response rate; AEs: Adverse events; QoL: Quality of Life

Wu (2017) / Mok (2018) / Paty (2021) / Mok (2021) - ARCHER 1050 is a randomized, open-label, phase III study. Wu (2017) reported on progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and number of patients with serious adverse events (AEs). At that time, the median duration of treatment was 15.3 months in the dacomitinib group and 12.0 months in the gefitinib group. The median duration of follow-up was 22.1 months. Mok (2018) reported the results of overall survival (OS) after a median follow-up period of 31.3 months. Mok (2021) reported the updated OS after a median follow-up period of 47.9 months. Paty (2021) reported the results of PRO questionnaires.

Soria (2018) / Ramalingam (2020) / Leighl (2020) – FLAURA is a double-blind, phase 3 trial. Soria (2018) reported the primary end point PFS after a median duration of treatment of 16.2 months (range 0.1 to 27.4) for patients receiving osimertinib and 11.5 months (range, 0 to 26.2) for those receiving a standard EGFR-TKI. According to protocol, central collection of progression events was stopped after data cutoff (June 12, 2017). Ramalingam (2020) reported the results of the secondary end point, OS (data cutoff June 25, 2019). The median duration of total treatment exposure was 20.7 months (range 0.1 to 49.8) for patients receiving osimertinib and 11.5 months (range 0.0 to 50.6) for those receiving a standard EGFR-TKI. The median follow-up for OS was 35.8 months for patients receiving osimertinib and 27.0 months for those receiving a standard EGFR-TKI. Leighl (2020) reported the results of PRO questionnaires.

Park (2016) / Paz-Ares (2017) - LUX-Lung 7 is Phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Park (2016) reported the result of the primary analysis after a median duration of follow-up for PFS of 27.3 months (IQR 15.3 to 33.9). The reported outcome measures were PFS, ORR, severe AEs (grade ≥ 3), and QoL (measured with the Euroqol questionnaire EQ-5D). The OS data were immature at that time. Paz-Ares (2017) reported the OS data of the LUX-Lung 7 trial after a median follow-up of 42.6 months. The median duration of treatment was 13.7 months (range 0 to 6.4) with afatinib and 11.5 months (range 0.5 to 8.7) with gefitinib.

Nakagawa (2019) / Nadal (2021) / Yoh (2020) - RELAY is a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, performed in 100 hospitals, clinics, and medical centres in 13 countries. Nakagawa (2019) reported the PFS after a median follow-up of 20.7 months (IQR: 15.8–27.2). Nadal (2021) reported adverse events. Yoh (2020) reported the results of PRO questionnaires.

Hosomi (2020)/ Miyauchi (2022) - NEJ009 is a randomised, phase 3 study. Hosomi (2020) reported the OS, PFS, ORR, AEs, and QoL after a median follow-up duration of 45 months (data cutoff: September 3, 2018). Miyauchi (2022) reported the updated results (data cutoff: May 22, 2020) after a median follow-up duration of 84 months.

Saito (2019) - NEJ026 is a randomised, open-label, multicentre, phase 3 study. Median follow up for PFS was 12.4 months (IQR 7.0–15.7). The independent data monitoring committee held a meeting on Jan 23, 2018, and recommended early termination of the study based on the results of the interim analysis. However, the authors considered that the study had to be continued to obtain data for other endpoints in addition to PFS.

Zhou (2021) - ARTEMIS-CTONG1509 is a randomized, open-label, controlled, multicentre phase 3 study. Median follow-up was not reported.

Piccirillo (2022) - The BEVERLY study is a multicentre, randomized, phase 3 trial. The median duration of follow-up was 36.3 months (95% CI: 30.7–40.9).

Results

Overall survival - Critical outcome

Seven of the eight included studies reported on overall survival.

Three studies (ARCHER 1050, FLAURA, and LUX-Lung-7) reported the effect of **second or third generation TKI versus first generation TKI** on OS. Treatment with second or third generation TKI resulted in a longer OS compared to treatment with first generation TKI. The absolute differences in OS between the intervention and control group was 7.4% in the ARCHER 1050 trial after 42 months, 10% in the FLAURA trial after 36 months, and 5.5% after a median follow-up of 42.6 months in the LUX-Lung 7 study. The pooled Hazard Ratio (HR) is 0.80 (95%CI 0.69; 0.92) favoring treatment with second or third generation TKI. This difference was not considered clinically relevant.

Two studies (NEJ009 and the Beverly study) reported the effect of **first generation TKI + other treatment versus first generation TKI** on OS. Treatment with first generation TKI + other treatment resulted in a longer OS compared to treatment with first generation TKI. The absolute differences in OS between the intervention and control group was 5% in the NEJ009 trial after 5 years and 5% in the Beverly study after a median follow up of 36.3 months. The pooled HR is 0.79 (95%CI 0.64; 0.99) favoring treatment with first generation TKI+other treatment. This difference was not considered clinically relevant.

In the ARTEMIS-CTONG1509 study data for OS remained immature, with 55% (172/311) of the events recorded. Median OS was 36.2 months (95%CI 32.5–42.4) in the intervention group versus 31.6 months (95%CI 27.2–40.0) in the control group, with a HR of 0.92 (95% CI, 0.69–1.23). Data for OS were immature at data cutoff In the RELAY study (Nakagawa 2019). Median interim OS was not reached in either group. A final analysis is planned when 300 events have occurred.

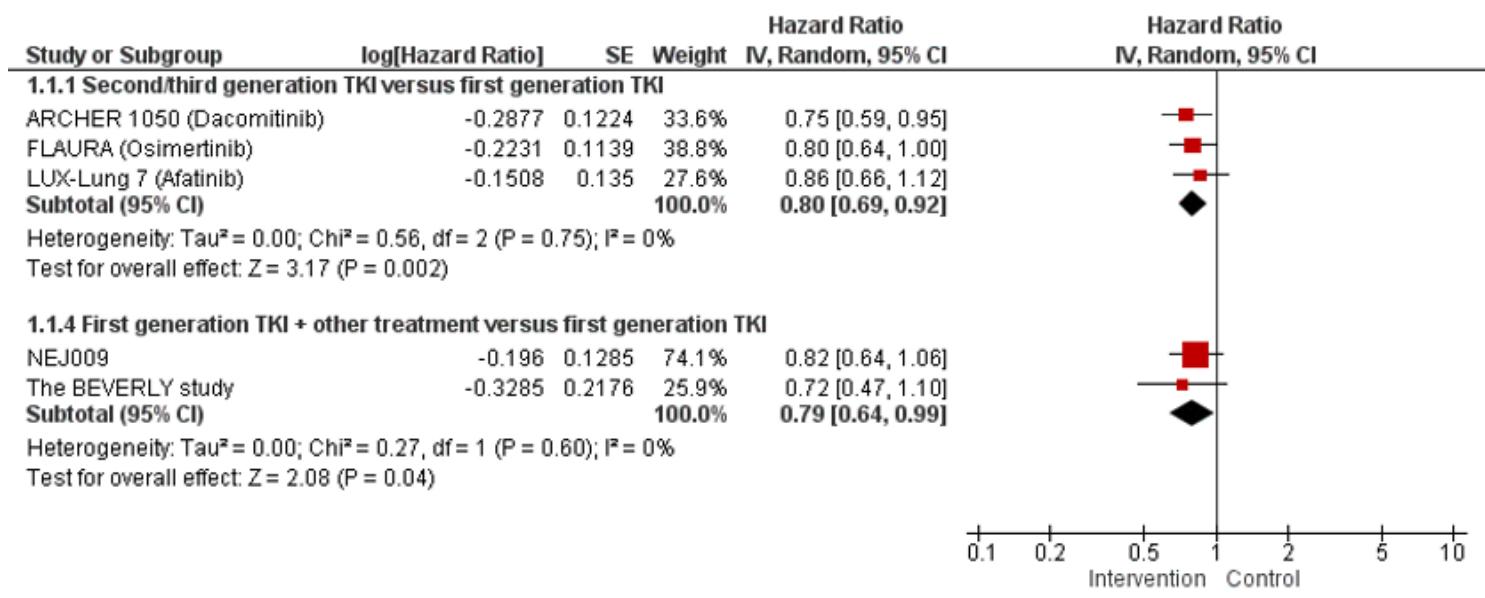


Figure 1. Forest plot of OS for first line treatment with second or third generation TKI versus first generation TKI and first generation TKI + other treatment versus first generation TKI

Progression free survival (PFS) - Important outcome

Eight of the eight included studies reported on PFS.

Three studies (ARCHER 1050, FLAURA, and LUX-Lung-7) reported the effect of **second or third generation TKI versus first generation TKI** on PFS. Treatment with second or third generation TKI resulted in a longer PFS compared to treatment with first generation TKI. The pooled HR is 0.58 (95%CI 0.45; 0.75) favoring treatment with second or third generation TKI. This difference exceeds the minimal clinically (patient) important difference of HR <0.7.

Five studies (RELAY, NEJ009, ARTEMIS-CTONG1509, NEJ026, and the Beverly study) reported the effect of **first generation TKI + other treatment versus first generation TKI** on PFS. Treatment with first generation TKI + other treatment resulted in a longer PFS compared to treatment with first generation TKI. The pooled HR is 0.65 (95%CI 0.57; 0.74) favoring treatment with first generation TKI + other treatment. This difference exceeds the minimal clinically (patient) important difference of HR <0.7.

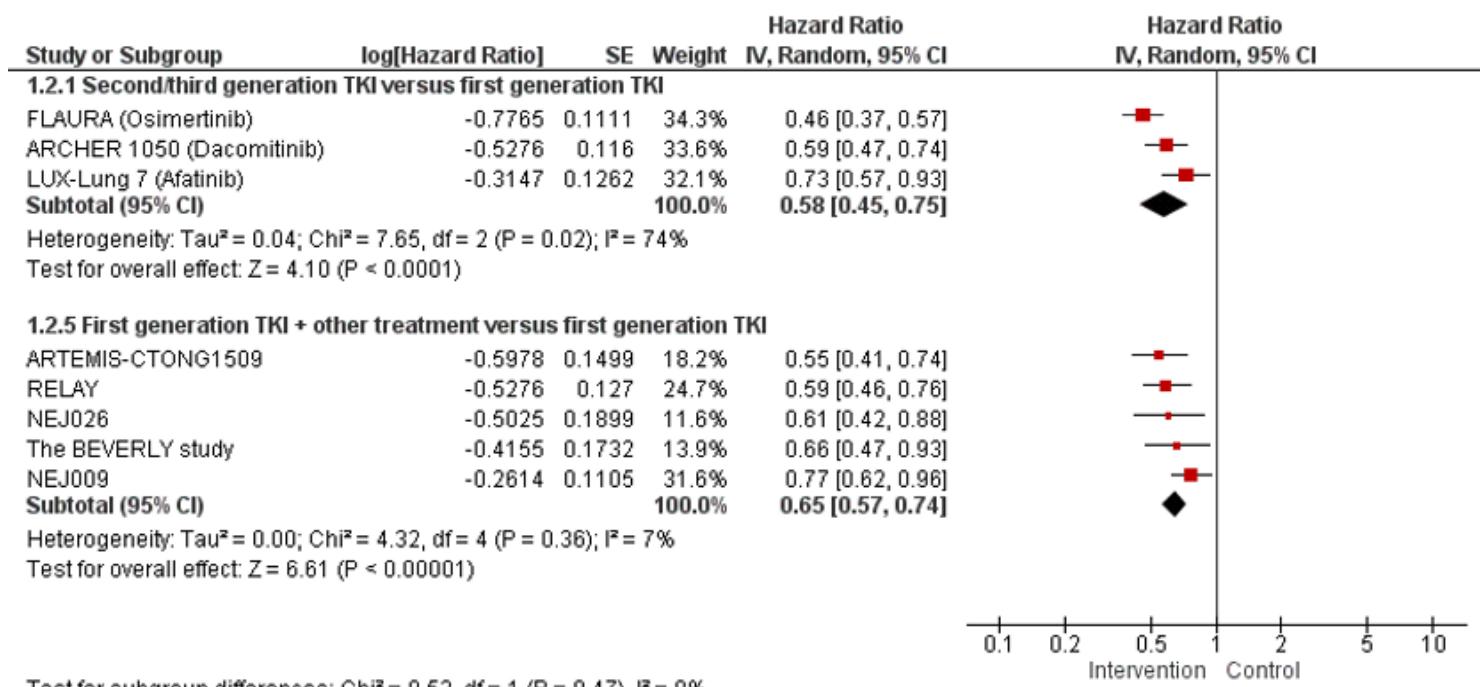


Figure 2. Forest plot of progression free survival for first line treatment with second or third generation TKI OR first generation TKI + other treatment versus first generation TKI

Objective response rate (ORR) - Important outcome

Overall, the percentage of patients who responded on first line treatment ranged from 56% to 84%.

Three studies (ARCHER 1050, FLAURA, and LUX-Lung-7) reported the effect of **second or third generation TKI versus first generation TKI** on the ORR. In patients treated with second or third generation TKI 77% responded versus 70% in patients treated with first generation TKI (absolute difference 0.07, 95%CI -0.00 to 0.15, NNT=14).

Five studies (RELAY, NEJ009, ARTEMIS-CTONG1509, NEJ026, and the Beverly study) reported the effect of **first generation TKI + other treatment versus first generation TKI** on the ORR. In patients treated with first generation TKI + other treatment the ORR was 79% versus 71% in patients treated with first generation TKI (absolute difference 0.09; 95%CI 0.01 to 0.16; NNT=11).

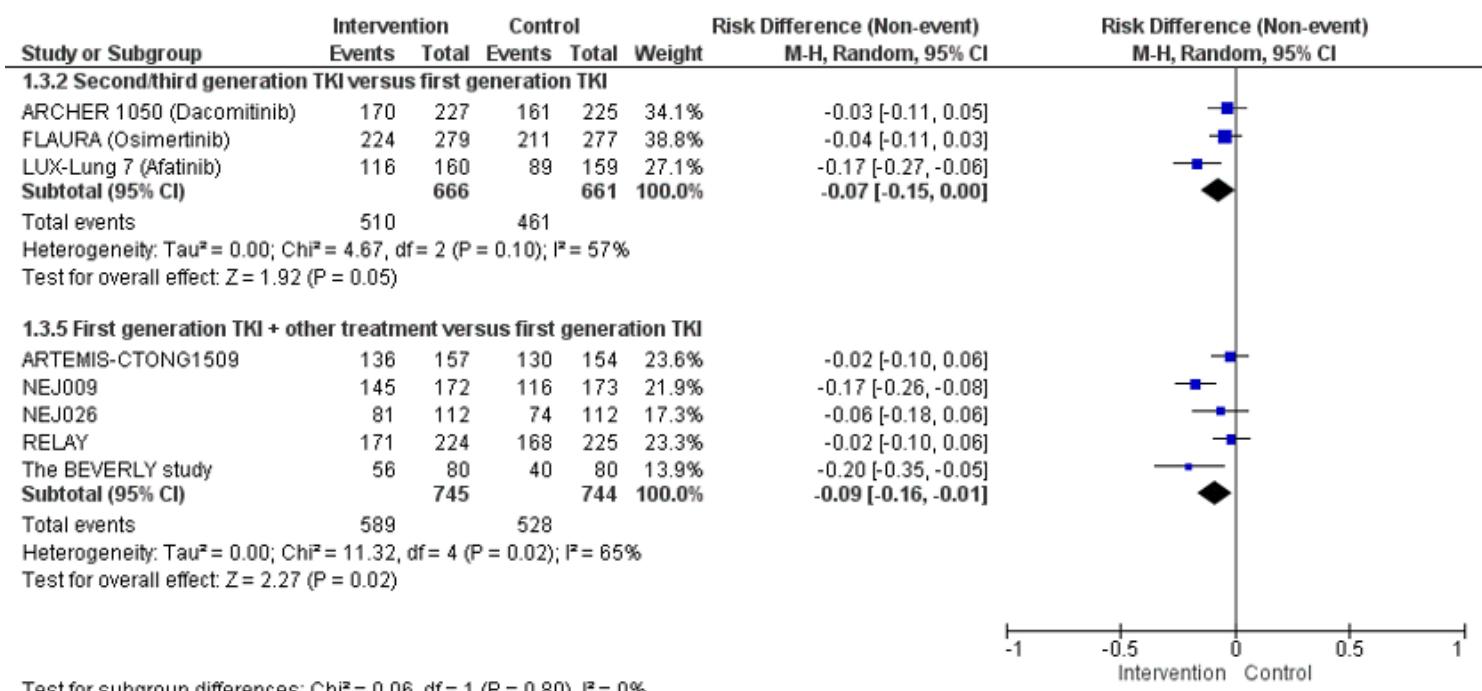


Figure 3. Forest plot of the objective response rate of first line treatment with second or third generation TKI OR first generation TKI + other treatment versus first generation TKI

Adverse events (AEs) grade ≥ 3 - Important outcome

The percentages of severe adverse events ranged from 34% to 57%.

Three studies (ARCHER 1050, FLAURA, and LUX-Lung-7) reported the effect of **second or third generation TKI versus first generation TKI** on AEs. No statistically significant differences in the risk of adverse events grade ≥ 3 were found between second or third generation TKI versus first generation TKI. The pooled risk difference is 0.01 (95%CI -0.06; 0.07; NNH= 100) favoring treatment with first generation TKI. This difference is not considered clinically relevant.

Five studies (RELAY, NEJ009, ARTEMIS-CTONG1509, NEJ026, and the Beverly study) reported the effect of **first generation TKI + other treatment versus first generation TKI** on AEs. A lower risk of AEs grade ≥ 3 was observed in patients treated with first generation TKI as compared to patients treated with first generation TKI + other treatment. The pooled risk difference is 0.27 (95%CI 0.16; 0.37; NNH= 4) favoring treatment with first generation TKI. This difference is considered clinically relevant.

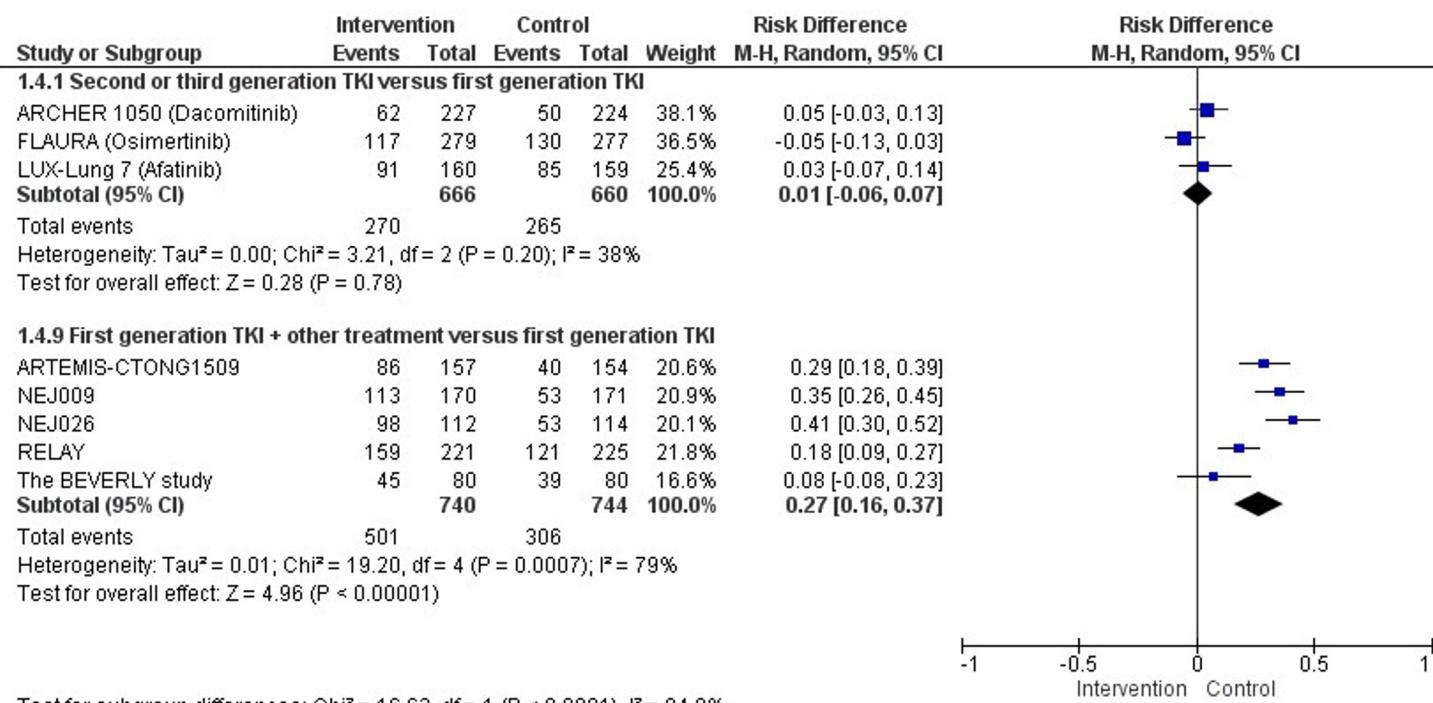


Figure 4. Forest plot of Severe adverse events grade ≥ 3 after first line treatment with second or third generation TKI OR first generation TKI + other treatment versus first generation TKI

Quality of life (QoL) - Important outcome

Three studies (ARCHER 1050, FLAURA and LUX-Lung-7) reported the effect of **second or third generation TKI versus first generation TKI** on QoL. In the Archer 1050 study, transformed Global Health Status(GHS)/QoL scores were calculated on a scale ranging to 100, where 100 represents excellent health. The transformed GHS/QoL scores ranged between 61.5 (cycle 30) and 69.8 (cycle 28) after first line treatment with dacomitinib. Transformed GHS/QoL scores ranged between 68.5 (cycle 17) and 73.1 (cycle 28) in the gefitinib group. This difference was not considered clinically relevant (difference less than 10 points). The authors state that patients treated with dacomitinib who received dose reductions reported improvements in GHS/QoL and physical functioning after dose reductions compared with scores prior to the dose reduction. In the FLAURA study, patients completed the EORTC QLQ-LC13 and the EORTC QLQ-C30. Global health status/QoL and functional scores were assessed using a mixed-effects model for repeated measures analysis. Both treatment arms showed improvements from baseline to randomized treatment discontinuation. A statistically significant greater improvement was observed after first line treatment with osimertinib, compared to treatment with erlotinib/gefitinib for emotional functioning (8.79 vs 4.91; $p=0.004$) and social functioning (7.66 vs 1.74; $p < 0.001$). After first line treatment with osimertinib, cognitive functioning remained stable, but deteriorated in the erlotinib/gefitinib arm (0.03 vs -3.91; $p=0.005$). These differences were not considered clinically relevant (difference less than 10 points). In the Lux-Lung-7 study, the post-baseline adjusted mean score for quality of life measured with the EQ-5D was not different between patients treated with afatinib and patients treated with gefitinib in the first line. The mean post-baseline score was 0.77 ($SE=0.01$) in patients treated with afatinib and 0.80 ($SE=0.01$) in patients treated with gefitinib ($p=0.14$).

Four studies (NEJ009, ARTEMIS-CTONG1509, the Beverly study, and the RELAY study) reported the effect of

first generation TKI + other treatment versus first generation TKI on QoL. In the NEJ009 study, the authors reported global QoL scores ranging from 2 points (worst) to 14 points (best). At 6 months or later, no differences in global QoL scores were observed between the intervention and control group. These results suggest that addition of pemetrexed to gefitinib did not impair global QoL. In the ARTEMIS-CTONG1509 study, QoL scores were measured with the EQ-5D. QoL scores were comparable between the intervention and control group, with no change from baseline for either group. This might indicate that the addition of bevacizumab to erlotinib does not affect the patients' overall QoL. The RELAY study, the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) was used to measure disease-related symptoms and their impact. Mean changes from baseline indicated no significant differences between treatment arms except for blood in sputum (HR: 1.987; 95% CI: 1.206–3.275) showing a significant deterioration in the ramucirumab/erlotinib group. The EuroQoL 5-dimension 5-level questionnaire (EQ-5D-5L) was used to measure the impact of treatment on patient-reported general health status. No difference in mean changes from baseline health status was observed between treatment arms (Q-5D index score: least square mean = -0.01, SE = 0.01, p=0.94; and visual analogue scale: least square mean = 1.00, SE = 1.21, p=0.95). The Beverly study reported on the QoL measured with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer C30 and LC13 questionnaires. The authors state that time-to-deterioration of functional and symptom's scales was similar in the two arms. They reported a statistically significant difference favoring the standard arm in coughing (p = 0.02) and sore mouth (p = 0.04). In the RELAY study the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and EQ-5D questionnaires were conducted at baseline and every other cycle. The article reports that time-to-deterioration did not differ between treatment arms for LCSS Total Score (HR = 0.962, 95% CI 0.690–1.343), Average Symptom Burden Index (HR = 1.012, 95% CI 0.732–1.400), and the following individual LCSS items: appetite loss, fatigue, cough, shortness of breath, pain, symptom distress, difficulties with daily activities, quality of life. The intervention group (ramucirumab/erlotinib) reported worse blood in sputum (HR = 1.99, 95% CI 1.21–3.28) than the control group. There were no differences observed between treatment arms considering mean changes from baseline in EQ-5D index score (p=.94) and visual analogue scale (p=.95).

In one study (NEJ026) no data was available on patients' quality of life after treatment

Level of evidence of the literature

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

OS - second or third generation TKIs

The level of evidence regarding the outcome measure OS was downgraded by one level because of imprecision (confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect). Therefore, the level of evidence was graded as moderate.

OS - first generation TKI + other treatment

The level of evidence regarding the outcome measure OS was downgraded by two levels because of imprecision (confidence interval encloses the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect). Therefore, the level of evidence was graded as low.

Progression free survival

The level of evidence regarding the outcome measure progression free survival was downgraded by two

levels because of study limitations (risk of bias: no blinding, role of the sponsor); imprecision (confidence interval encloses both the threshold for a clinically relevant effect and no clinically relevant effect). Therefore, the level of evidence was graded as low.

Objective response rate

The level of evidence regarding the outcome measure objective response rate was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias: no blinding, role of the sponsor) and inconsistency (wide variance of point estimates). Therefore, the level of evidence was graded as low.

Adverse events

The level of evidence regarding the outcome measure adverse events was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: no blinding, role of the sponsor), inconsistency (wide variance of point estimates), and imprecision (confidence interval crosses threshold for clinical relevance). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure quality of life was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias: no blinding, role of the sponsor) and imprecision (OIS not reached). Therefore, the level of evidence was graded as low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of first line treatment with second or third generation tyrosine kinase inhibitors (afatinib, dacomitinib, osimertinib) (with/without other treatment) OR first generation tyrosine kinase inhibitors (gefitinib or erlotinib) + other treatment compared to first generation TKIs (gefitinib, erlotinib) in patients with incurable stage III/IV non-small-cell lung cancer with an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation?

P: patients with non-small-cell lung cancer incurable stage III/IV and an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation;

I: first line treatment with:

- 1) Second or third generation tyrosine kinase inhibitors (afatinib, dacomitinib, osimertinib) with or without other treatment;
- 2) First generation TKI (gefitinib or erlotinib) + other treatment (such as bevacizumab).

C: first generation tyrosine kinase inhibitors (gefitinib or erlotinib);

O: overall survival, progression free survival, objective response rate, adverse events, and quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making; and progression free survival, objective response rate, adverse events, and quality of life as an important outcome measures for decision making.

The working group defined clinically relevant differences based on the PASKWIL criteria (<https://www.nvmo.org>):

- Overall survival: >16 weeks **and** HR<0.7
- Progression-free survival: >16 weeks **and** HR<0.7
- Objective response rate: absolute difference >10%
- Adverse events: absolute difference <5% for lethal complications, or <25% for serious complications
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 10 points on the quality-of-life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments

Search and select (Methods)

Previous search

A previous search for an earlier version of this guideline in the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) was updated. The previous search covered the period from 1st of January 2008 up to 20th of June 2018 using relevant search terms for systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OBS). The systematic literature search resulted in 637 hits. A total of seven publications that examined the clinical outcome after second or third generation TKIs in NSCLC patient with a EGFR mutation were included in the previous literature analysis (Ramalingam, 2012; Ramalingam, 2016; Wu, 2017; Mok, 2018; Soria, 2018; Park, 2016; Paz-Ares, 2017). The publications by Ramalingam (2012 and 2016) were focused on second line treatment and therefore excluded for this literature analysis.

Updated search

On the 18th of April 2023, an update of the previous systematic search was performed in the databases Embase.com and Ovid/Medline for systematic reviews and RCTs about tyrosine kinase inhibitors and non-small cell lung cancer and EGFR mutation. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1378 unique hits. Screening of the systematic reviews yielded a review published by Chen (2022), of which the search was used for the selection of the literature up to and including 2020.

The review by Chen (2022) included RCTs discussing first-line therapeutic strategies for patients with advanced NSCLC with EGFR Leu858Arg or EGFR 19del mutations, with progression free survival as primary outcome and published in English. The detailed search strategy is depicted in the article published by Chen (2022). The systematic literature search performed by Chen (2022) resulted in 1419 hits. Based on title and abstract screening, 58 studies were initially selected. After reading the full text and thorough assessment of the studies, 37 studies were excluded, and 21 RCTs were included in the review.

For this literature analysis, 13 from the 21 included studies by Chen (2022) were excluded (reasons: comparator not first generation TKI, wrong intervention, wrong study design). Eight articles were included (Wu, 2017; Nakagawa, 2019; Park, 2016; Soria, 2018; Piccirillo, 2021; Saito, 2019, Zhou, 2021; Hosomi, 2020). For the FLAURA study (Soria, 2018) two additional articles with updated results were published (Ramalingam, 2020 and Leighl, 2020), and for the RELAY study (Nakagawa, 2019) patient reported outcomes were published in a separate publication (Yoh, 2020). These three articles were also included in this literature analysis.

For this literature analysis, RCTs published after 2020 were screened by the working group based on title and abstract. Studies were selected based on the following criteria:

- Randomized controlled trials phase III;
- Patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an EGFR mutation;
- Studies about first line treatment;
- English language.

37 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 31 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and six articles were included (Zhou, 2021; Piccirillo, 2021; Paty, 2021; Mok, 2021; Miyauchi, 2022; Nadal, 2022).

Results

Seventeen articles (yielded by the previous search and updated search) describing the results of eight trials were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Cho, B. C., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J. S., Lee, S. H., ... & Lu, S. (2023). LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*, 34, S1306.
- 2 - Chen C, Zhang C, Lin H, Liu Q, Wu L, Zhou C, Zhang J. First-line therapeutic strategy for patients with advanced non-small cell lung cancer with Leu858Arg epidermal growth factor receptor mutations: a Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Oct 17;13:20406223221125706. doi: 10.1177/20406223221125706. PMID: 36274751; PMCID: PMC9580106.
- 3 - Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, Takahashi K, Fujita Y, Harada T, Minato K, Takamura K, Hagiwara K, Kobayashi K, Nukiwa T, Inoue A; North-East Japan Study Group. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):115-123. doi: 10.1200/JCO.19.01488. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682542.
- 4 - Janne, P., Planchard, D., Cheng, Y., Yang, J. H., Yanagitani, N., Kim, S. W., ... & Kobayashi, K. (2023). PL03. 13 osimertinib with/without platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC (FLAURA2). *Journal of Thoracic Oncology*, 18(11), S36-S37.
- 5 - Leigh NB, Karaseva N, Nakagawa K, Cho BC, Gray JE, Hovey T, Walding A, Rydén A, Novello S. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;125:49-57. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.006. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31838405.
- 6 - Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S, Seike M, Fujita Y, Minato K, Ko R, Harada T, Hagiwara K, Kobayashi K, Nukiwa T, Inoue A; North-East Japan Study Group. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 1;40(31):3587-3592. doi: 10.1200/JCO.21.02911. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35960896; PMCID: PMC9622660.
- 7 - Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Chawla A, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Noonan K, Tang Y, Pastel M, Wilner KD, Wu YL. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs*. 2021 Feb;81(2):257-266. doi: 10.1007/s40265-020-01441-6. PMID: 33331989; PMCID: PMC7932969.

- 8 - Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2244-2250. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020 Nov 1;38(31):3725. PMID: 29864379.
- 9 - Nadal E, Horinouchi H, Shih JY, Nakagawa K, Reck M, Garon EB, Wei YF, Kollmeier J, Frimodt-Møller B, Barrett E, Lipkovich O, Visseren-Grul C, Novello S. RELAY, Ramucirumab Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Patients with Untreated, Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive, Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Safety Profile and Manageability. *Drug Saf.* 2022 Jan;45(1):45-64. doi: 10.1007/s40264-021-01127-2. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34928484; PMCID: PMC8763844.
- 10 - Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, Chiu CH, Park K, Novello S, Nadal E, Imamura F, Yoh K, Shih JY, Au KH, Moro-Sibilot D, Enatsu S, Zimmermann A, Frimodt-Møller B, Visseren-Grul C, Reck M; RELAY Study Investigators. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1655-1669. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31591063.
- 11 - Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083334.
- 12 - Paty J, Sandin R, Reisman A, Wu YL, Migliorino MR, Zhou X, Cheng Y, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Corral J, Płużański A, Linke R, Meyers O, Mok TS. The patient's perspective on treatment with dacomitinib: patient-reported outcomes from the Phase III trial ARCHER 1050. *Future Oncol.* 2021 Mar;17(7):783-794. doi: 10.2217/fon-2020-0888. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33164569.
- 13 - Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611. PMID: 28426106; PMCID: PMC5391700.
- 14 - Piccirillo MC, Bonanno L, Garassino MC, Esposito G, Dazzi C, Cavanna L, Burgio MA, Rosetti F, Rizzato S, Morgillo F, Cinieri S, Vecchia A, Papi M, Tonini G, Gebbia V, Ricciardi S, Pozzessere D, Ferro A, Proto C, Costanzo R, D'Arcangelo M, Proietto M, Gargiulo P, Di Liello R, Arenare L, De Marinis F, Crinò L, Ciardiello F, Normanno N, Gallo C, Perrone F, Gridelli C, Morabito A. Addition of Bevacizumab to Erlotinib as First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Nonsquamous NSCLC: The BEVERLY Multicenter Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 2022 Sep;17(9):1086-1097. doi: 10.1016/j.jtho.2022.05.008. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35659580.
- 15 - Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggesse M, Rukazenkov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
- 16 - Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, Tsunezuka Y, Yamaguchi O, Okada M, Yoshimori K, Nakachi I, Gemma A, Azuma K, Kurimoto F, Tsubata Y, Fujita Y, Nagashima H, Asai G, Watanabe S, Miyazaki M, Hagiwara K, Nukiwa T, Morita S, Kobayashi K, Maemondo M. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975627.
- 17 - Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151359.
- 18 - Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar

- El, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958502.
- 19 - Yoh K, Atagi S, Reck M, Garon EB, Ponce Aix S, Moro-Sibilot D, Winfree KB, Frimodt-Møller B, Zimmermann A, Visseren-Grul C, Nakagawa K; RELAY investigators. Patient-reported outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin.* 2020 Oct;36(10):1667-1675. doi: 10.1080/03007995.2020.1808781. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32780643.
- 20 - Zhou Q, Xu CR, Cheng Y, Liu YP, Chen GY, Cui JW, Yang N, Song Y, Li XL, Lu S, Zhou JY, Ma ZY, Yu SY, Huang C, Shu YQ, Wang Z, Yang JJ, Tu HY, Zhong WZ, Wu YL. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study. *Cancer Cell.* 2021 Sep 13;39(9):1279-1291.e3. doi: 10.1016/j.ccr.2021.07.005. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34388377.

Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur een incurabel NSCLC met een van de volgende (zeldzame) driver mutaties: ALK, KRAS G12C, RET, ROS1, HER2, NTRK, NRG, MET, BRAF, uncommon EGFR mutation of een EGFR exon 20 insertion mutation/aberration?

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- *ALK fusions*
- *KRAS G12C mutaties*
- *RET fusions*
- *ROS1 fusions*
- *HER2 mutaties*
- *NTRK/NRG fusions*
- *MET mutaties*
- *BRAF mutaties*
- *Uncommon EGFR mutaties / EGFR exon 20 inserties*

Aanbeveling

Algemeen:

Test alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met niet-squameus NSCLC, of met squameuze histologie (die niet of weinig gerookt hebben) op de aberraties in de volgende genen: EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK1/2/3 en NRG. Dit is ongeacht de klinische conditie.

Overleg met een ander centrum als niet alle testen in het eigen ziekenhuis kunnen worden uitgevoerd om het predictieve testproces zo gestroomlijnd mogelijk te laten verlopen.

De werkgroep heeft geconstateerd dat deze algemene aanbeveling (januari 2020) niet meer up-to-date is.

Deze wordt herzien. Naar verwachting zal in 2025 een nieuwe diagnostiek module gepubliceerd worden.

Overleg met een expertisecentrum of de Moleculaire Tumor Board als er geen standaard doelgerichte therapie beschikbaar is in de eerste lijn of als er geen standaard doelgerichte therapie beschikbaar is na progressie op doelgerichte therapie.

Verwijs patiënten met aberraties in de volgende genen ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK1/2/3 of NRG, en uncommon EGFR of EGFR exon20 insertie mutatie voor doelgerichte therapie naar een gespecialiseerd centrum (NVALT centrum voor zeldzame driver mutaties).

Voor aanbevelingen voor specifieke mutaties zie de submodules 8.8.1 t/m 8.8.9.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Algemeen: gezien de beschikbare therapieën voor patiënten met een driver aberratie, is de werkgroep van mening dat alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met niet squameus

NSCLC, of met squameuze histologie die niet of weinig gerookt hebben, op de volgende predictieve markers getest moeten worden voor genetische tumor-specifieke afwijkingen: mutaties in EGFR, KRAS, HER2, BRAF, en MET-skipping en fusies/rearrangements in ALK, ROS, RET, NTRK1/2/3 en NRG. In deze module wordt een onderbouwing gegeven waarom dit zinnig is voor de zeldzame mutaties. In de module 'Eerstelijnsbehandeling incurabel NSCLC met EGFR exon 19/21 mutatie' wordt een onderbouwing gegeven waarom dit zinnig is voor EGFR exon19-deleties en EGFR exon21 L858R-puntmutaties.

Alle conclusies hebben een lage bewijskracht, gezien het niveau van de bewijskracht omlaag is gebracht vanwege limitaties in de studie designs, zoals beperkte informatie over de randomisatiemethoden, allocation concealment, open label, en het relatief lage aantal patiënten in de studies. Echter, alle studies wijzen in dezelfde richting (TKI is effectief).

Ten aanzien van ALK-rearrangements: ORR en PFS verbeteren met ALK-TKI vergeleken met chemotherapie. Tevens is kwaliteit van leven beter met ALK-TKI ten opzichte van chemotherapie, ondanks het meestal vergelijkbare (of hogere) percentage graad 3 of meer bijwerkingen. PFS met de nieuwere generatie ALK-TKIs is beter ten opzichte van crizotinib, en er is betere intracraniële activiteit. Er is tussen de eerste en nieuwere generatie ALK-TKIs geen klinisch relevant verschil in toxiciteit, met de kanttekening dat alle TKIs hun eigen specifieke bijwerkingenprofiel hebben.

Voor andere doelgerichte therapieën dan ALK-TKIs, bestaan er vrijwel geen gerandomiseerde studies, en de gerandomiseerde studies die er zijn, zijn gepubliceerd na het uitvoeren van de literatuursearch. Meestal zijn er alleen kleine fase I/II wat het niveau van de bewijskracht verder naar beneden haalt. De reden is dat al deze drivers zeldzaam zijn, tevens is een deel pas relatief recent geïdentificeerd als driver. Echter, bij alle drivers is de ORR hoog, en PFS/mediane duur van respons lang bij doelgerichte therapie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

ALK: voordeel van TKIs is dat deze oraal gegeven worden en dat patiënt dus niet voor een infuus met chemotherapie naar het ziekenhuis moet. Tevens zijn kwaliteit van leven data of patiënt gerapporteerde uitkomsten beter met ALK-TKI dan met chemotherapie.

Overige TKIs: ook hier is het voordeel dat deze oraal gegeven kunnen worden (met uitzondering van amivantamab), en bij alle drivers is de ORR hoog, en PFS/mediane duur van respons lang bij doelgerichte therapie. Toxiciteit is wisselend per doelgericht medicijn en kan soms een punt van aandacht zijn.

Kosten (middelenbeslag)

In een systematisch review gepubliceerd in 2023 werd de kosteneffectiviteit van ALK TKI bij ALK positief NSCLC geëvalueerd (Chayab, 2023). Conclusie was dat ALK TKIs als een kosteneffectieve behandeling beschouwd kunnen worden in eerste en latere lijnen van behandeling, maar dat de waarschijnlijkheid van kosteneffectiviteit wisselde voor verschillende landen en verschillende waarden die beschouwd worden als kosteneffectief. Voor Nederland werden geen specifieke data gegeven. Voor de overige TKIs zijn er voor zover bekend geen kosten berekeningen.

Haalbaarheid en implementatie

Door de NVALT zijn er centra aangewezen voor behandeling van zeldzame aberraties. In deze ziekenhuizen is de expertise aanwezig om patiënten met bovenstaande TKIs te behandelen, en is er toegang tot specifieke studies, expanded access en named patient programma's en regionale Moleculaire Tumor Boards (MTB).

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Gezien de hoge ORR, lange PFS en vaak goed te hanteren toxiciteit van bovenstaande doelgerichte medicijnen en de expertise in de aangewezen centra bestaat er de voorkeur om patiënten met een driver aberratie in een van de aangewezen centra te behandelen, met indien beschikbaar een doelgericht medicijn.

Onderbouwing

Achtergrond

As an increasing number of oncogenic drivers as well as targeted therapies has become available, the best upfront treatment for each driver needs to be determined.

Samenvatting literatuur

A total of three systematic reviews and two trials that examined clinical outcomes after targeted therapy or chemotherapy in NSCLC patients with a rare mutation were included in this literature analysis.

Description of studies

Study (author, year)	Study design and included studies	Patients	Intervention	Control	Reported outcomes
	ALK-fusions				

Peng, 2023	Systematic review and network meta-analysis. Search period: 2013–2021 9 RCTs (phase III): A: eXalt3 2021 B: ALTA-L1 2021 C: CROWN 2020 D: ALEX 2020 E: ALESIA 2019 F: PROFILE1029 2018 G: ASCEND-4 2017 H: J-ALEX 2017 I: PROFILE1014	First-line treatment for histopathologically confirmed advanced NSCLC with ALK gene fusions.	A: Ensartinib 225 mg po qd N=121. B: Brigatinib 90 mg po qd for 7 days, then 180 mg po qd N = 137. C. Lorlatinib 100 mg po qd N=149. D: Alectinib 600 mg PO bid N = 152. E: Alectinib 600 mg po bid N = 125. F: Crizotinib 250 mg po bid N=104. G: Ceritinib 750 mg po qd N=189. H: Alectinib 300 mg po bid N=103 I: Crizotinib 250 mg po bid N=172	A: Crizotinib 250 mg po bid N=128 B: Crizotinib 250 mg po bid N=138 C. Crizotinib 250 mg po bid N=147 D: Crizotinib 250 mg po bid N=151 E: Crizotinib 250 mg po bid N=62 F: Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² OR pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatin (AUC 5–6) N=103 G: Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² OR pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatin (AUC 5–6) followed by maintenance pemetrexed N=187 H: Crizotinib 250 mg po bid N=104 I: Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² OR pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatin (AUC 5–6) N=171	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • ORR • AEs
KRAS G12C					

De Langen, 2023	A randomised, open-label phase 3 trial at 148 centres in 22 countries.	Patients aged ≥ 18 years with KRASG12C-mutated advanced NSCLC, who progressed after previous platinum-based chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor.	Oral sotorasib (960 mg once daily).	Intravenous docetaxel (75 mg/m ² once every 3 weeks).	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Overall response rate • Safety • PROs
Gerber, 2018 NCT01395758	An open-label, randomized phase 2 trial.	Patients with inoperable locally advanced or metastatic NSCLC with a KRAS mutation, who received prior chemotherapy.	Tivantinib plus Erlotinib	Single-agent Chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Overall response rate • AEs
ROS1					
No prospective randomized controlled trials that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with a ROS1 rearrangement.					
BRAF					
No prospective randomized controlled trials that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with a BRAF rearrangement.					
RET					
No prospective randomized controlled trials that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with a RET rearrangement.					
MET					

Xu, 2022	<p>Systematic review.</p> <p>Search period: From inception to June 02, 2022</p> <p>Included studies: 11 publications including 882 patients. Phase I trials: n= 3 Phase II trials: n=8</p>	<p>Histologically confirmed diagnosis of locally advanced or metastatic NSCLC with dysregulation of the MET pathway.</p>	<p>Single-agent treatment with a MET inhibitor.</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • AEs
----------	--	--	---	---	--

Her2

Wu, 2022	<p>Systematic review and meta-analysis: RCTs: n=4 Cohort studies: n=11 Single-arm: n=17 Phase I: n=1 Phase II: n=15</p> <p>Search period: From inception to inception to May 30, 2021</p> <p>RCTs: a. Gandhi, 2017 b. Gatzemeier, 2004 (phase II) c. Hotta, 2017 d. Lara, 2003</p>	<p>HER2-positive patients with NSCLC.</p>	<p>Studies on patients who received targeted therapy alone.</p> <p>a1. Neratinib a2. Neratinib + Temsirolimus b. Gemcitabine–cisplatin plus Trastuzumab c. Trastuzumab emtansine (T-DM1) d. Trastuzumab + Docetaxel</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • PFS
----------	--	---	---	---	--

NTRK

No prospective randomized controlled trials that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with an uncommon NTRK mutation.

NRG

No prospective randomized controlled trials that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with an uncommon NRG mutation.

Uncommon EGFR mutation / EGFR exon 20 insertion mutation/aberration

No prospective randomized controlled trials that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with an uncommon EGFR mutation or EGFR exon 20 insertion mutation/aberration.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of targeted therapy (tyrosine kinase inhibitor, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, entrectinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib, cabozantinib, vandetanib, sunitinib, sorafenib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorafenib, capmatinib, afatinib repotrectinib, pralsetinib, selpercatinib, larotrectinib, mobocertinib, tepotinib, sotorasib, adagrasib) compared to chemotherapy, best supportive care or crizotinib (the latter in case of ALK+ NSCLC) on patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung carcinoma and a driver mutation/aberration (ALK, KRAS G12C, RET, ROS1, HER2, NTRK, NRG, MET, BRAF, uncommon EGFR mutation of een EGFR exon 20 insertion mutation/aberration)?

P:(Patients) = patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and a targetable driver mutation/aberration (ALK, KRAS G12C, RET, ROS1, HER2, NTRK, NRG, MET, BRAF, uncommon EGFR mutation of een EGFR exon 20 insertion mutation/aberration);

I:(Intervention) = targeted therapy (tyrosine kinase inhibitor, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, entrectinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib, cabozantinib, vandetanib, sunitinib, sorafenib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorafenib, capmatinib, afatinib repotrectinib, pralsetinib, selpercatinib, larotrectinib, mobocertinib, tepotinib, sotorasib, adagrasib);

C:Control) = chemotherapy or best supportive care or crizotinib (the latter in case of ALK);

O:Outcomes) = overall survival, progression free survival, objective response rate, quality of life and adverse events.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making; and progression free survival, objective response rate, quality of life, adverse events as an important outcome measure for decision making.

The working group defined clinically relevant differences based on the PASKWIL criteria (<https://www.nvmo.org>):

If median overall survival in control group ≤12 months:

- Overall survival: >12 weeks and hazard ratio (HR)<0.7

If median overall survival in control group >12 months:

- Overall survival: >16 weeks and HR<0.7
- Progression-free survival: >16 weeks and HR<0.7

- Objective response rate: no relevant difference available (only defined by PASKWIL for non-randomized studies)
- Adverse events: absolute difference <5% for lethal complications, or <25% for serious complications
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 10 points on the quality-of-life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments

Search and select (Methods)

The search results of a prior search concerning targeted therapy versus chemotherapy in NSCLC patients stage IIIB/IV with a targetable driver mutation/aberration were reviewed. The prior search covered the period from 1st of January 2005 up to 10th of July 2018. The study results were not considered relevant anymore to answer our study question. Therefore, a new search was conducted. This broad literature review was used to develop the nine submodules per mutation.

The databases Embase.com and Ovid/Medline were searched from 10th of July 2018 up to 11th of September 2023 using relevant search terms for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) about targeted therapy for non-small-cell lung cancer and a targetable driver mutation/aberration. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1014 hits.

Studies were selected based on the following criteria: systematic review or randomized controlled trials including patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV with one of the selected driver aberrations comparing targeted therapy with chemotherapy or best supportive care or crizotinib (the latter in case of ALK+ NSCLC). Retrospective studies were excluded.

Sixteen systematic reviews were initially selected based on title and abstract. After reading the full text, thirteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Three systematic reviews were included (Peng, 2023; Wu, 2022; Xu, 2022). After screening the RCTs based on title and abstract, fourteen studies were selected. After reading the full text two studies concerning patients with a KRAS G12C mutation were included.

In total, three systematic reviews and two trials were included in the literature summary. Important study characteristics and results are depicted in the evidence tables and tables in the description of studies. The assessment of the risk of bias is depicted in the risk of bias tables or adopted from the systematic review.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Chayab L, Konstantelos N, Leighl NB, Tadrous M, Wong WWL. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Analyses of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pharmacoeconomics*. 2023 Aug;41(8):945-980. doi: 10.1007/s40273-023-01279-2. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37268866

- 2 - Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, Choi YH, Ahn MS, Lee MH, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):488-495. doi: 10.1200/JCO.19.00931. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825714; PMCID: PMC7098834.
- 3 - Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, Liu SV, Ahn MJ, Chiu CH, Lin JJ, Goto K, Lee J, Bazhenova L, John T, Fakih M, Chawla SP, Dziadziuszko R, Seto T, Heinzmann S, Pitcher B, Chen D, Wilson TR, Rolfo C. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2022 Apr 1;28(7):1302-1312. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3597. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2022 May 13;28(10):2196. PMID: 35144967; PMCID: PMC9365368.
- 4 - Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, McCoach CE, Gautschi O, Besse B, Cho BC, Peled N, Weiss J, Kim YJ, Ohe Y, Nishio M, Park K, Patel J, Seto T, Sakamoto T, Rosen E, Shah MH, Barlesi F, Cassier PA, Bazhenova L, De Braud F, Garralda E, Velcheti V, Satouchi M, Ohashi K, Pennell NA, Reckamp KL, Dy GK, Wolf J, Solomon B, Falchook G, Ebata K, Nguyen M, Nair B, Zhu EY, Yang L, Huang X, Olek E, Rothenberg SM, Goto K, Subbiah V. Efficacy of Selretinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):813-824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.
- 5 - Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, Leyvraz S, Liu Y, Patel JD, Rosen L, Solomon B, Norenberg R, Dima L, Brega N, Shen L, Moreno V, Kummar S, Lin JJ. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022 Jan;6:e2100418. doi: 10.1200/PO.21.00418. PMID: 35085007; PMCID: PMC8830513.
- 6 - Drilon A, Duruisseaux M, Han JY, Ito M, Falcon C, Yang SR, Murciano-Goroff YR, Chen H, Okada M, Molina MA, Wislez M, Brun P, Dupont C, Branden E, Rossi G, Schrock A, Ali S, Gounant V, Magne F, Blum TG, Schram AM, Monnet I, Shih JY, Sabari J, Pérol M, Zhu VW, Nagasaka M, Doebele R, Camidge DR, Arcila M, Ou SI, Moro-Sibilot D, Rosell R, Muscarella LA, Liu SV, Cadaranel J. Clinicopathologic Features and Response to Therapy of NRG1 Fusion-Driven Lung Cancers: The eNRGy1 Global Multicenter Registry. *J Clin Oncol.* 2021 Sep 1;39(25):2791-2802. doi: 10.1200/JCO.20.03307. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34077268; PMCID: PMC8407651.
- 7 - Fan Y, Drilon A, Chiu CH, Loong HHF, Siena S, Krzakowski M, Dziadziuszko R, Zeuner H, Xue C, Krebs MG. Brief Report: Updated Efficacy and Safety Data From an Integrated Analysis of Entrectinib in Locally Advanced/Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2023 Dec 7:S1525-7304(23)00258-9. doi: 10.1016/j.cllc.2023.12.001. Epub ahead of print. PMID: 38245456.
- 8 - Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS, Tan DSW, Lee DH, Misch D, Garralda E, Kim DW, van der Wekken AJ, Gainor JF, Paz-Ares L, Liu SV, Kalemkerian GP, Houvras Y, Bowles DW, Mansfield AS, Lin JJ, Smoljanovic V, Rahman A, Kong S, Zalutskaya A, Louie-Gao M, Boral AL, Mazières J. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1168-1178. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.002. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35973665.
- 9 - Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36872130.
- 10 - Jänne, P. A., Wang, B. C., Cho, B. C., Zhao, J., Li, J., Hochmair, M. J., ... & Mok, T. S. K. (2023). 507O EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins)+ locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology*, 34, S1663-S1664.
- 11 - Jebbink M, de Langen AJ, Boelens MC, Monkhorst K, Smit EF. The force of HER2 - A druggable target in NSCLC? *Cancer Treat Rev.* 2020 Jun;86:101996. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101996. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32135383.
- 12 - Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyan N, Goldman JW, Leu SY, Bhat G, Lebel F, Heymach JV, Socinski MA. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):710-718. doi: 10.1200/JCO.21.01323. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34843401; PMCID: PMC8887939.
- 13 - Le X, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, Cortot AB, Viteri S, Mazieres J, Smit EF, Thomas M, Iams WT, Cho BC, Kim HR, Yang JC, Chen YM, Patel JD, Bestvina CM, Park K, Griesinger F, Johnson M, Gottfried M, Britschgi C, Heymach J, Sikoglu E, Berghoff K, Schumacher KM, Bruns R, Otto G, Paik PK. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice.

Clin Cancer Res. 2022 Mar 15;28(6):1117-1126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2733. PMID: 34789481; PMCID: PMC9365370.

14 - Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, Ulaner GA, Offin M, Feldman D, Hembrough T, Cecchi F, Schwartz S, Pavlakis N, Clarke S, Won HH, Brzostowski EB, Riely GJ, Solit DB, Hyman DM, Drilon A, Rudin CM, Berger MF, Baselga J, Scaltriti M, Arcila ME, Kris MG. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2532-2537. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9777. Epub 2018 Jul 10. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019 Feb 1;37(4):362. PMID: 29989854; PMCID: PMC6366814.

15 - Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, Nagasaka M, Bazhenova L, Saltos AN, Felip E, Pacheco JM, Pérol M, Paz-Ares L, Saxena K, Shiga R, Cheng Y, Acharya S, Vitazka P, Shahidi J, Planchard D, Jänne PA; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jan 20;386(3):241-251. doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534430; PMCID: PMC9066448.

16 - Miura, S., Tanaka, H., Misumi, T., Yoshioka, H., Kurata, T., Tokito, T., ... & Okamoto, H. (2023). LBA66 Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: A phase III study (ACHILLES/TORG1834). *Annals of Oncology*, 34, S1310-S1311.

17 - Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, Viteri S, Han JY, Kim SW, Lee CK, Sabari JK, Spira AI, Yang TY, Kim DW, Lee KH, Sanborn RE, Trigo J, Goto K, Lee JS, Yang JC, Govindan R, Bauml JM, Garrido P, Krebs MG, Reckamp KL, Xie J, Curtin JC, Haddish-Berhane N, Roshak A, Millington D, Lorenzini P, Thayu M, Knoblauch RE, Cho BC. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSLIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 20;39(30):3391-3402. doi: 10.1200/JCO.21.00662. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34339292; PMCID: PMC8791812.

18 - Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *J Thorac Oncol.* 2021 May;16(5):764-773. doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.002. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333327.

19 - Remon J, Hendriks LEL, Mountzios G, García-Campelo R, Saw SPL, Uprety D, Recondo G, Villacampa G, Reck M. MET alterations in NSCLC-Current Perspectives and Future Challenges. *J Thorac Oncol.* 2023 Apr;18(4):419-435. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.015. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36441095.

20 - Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, Kao S, Lin CC, Bauer TM, Clancy JS, Thurm H, Martini JF, Peltz G, Abbattista A, Li S, Ou SI. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1691-1701. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31669155.

21 - Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.

22 - Yang JC, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, Märten A, Kim ES. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* 2020 May;15(5):803-815. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.126. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931137.

23 - Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, Novello S, Han B, Zhou J, Ardizzone A, Mak MP, Santini FC, Elamin YY, Drilon A, Wolf J, Payakachat N, Uh MK, Rajakumar D, Han H, Puri T, Soldatenkova V, Lin AB, Lin BK, Goto K; LIBRETTO-431 Trial Investigators. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1839-1850. doi: 10.1056/NEJMoa2309457. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870973; PMCID: PMC10698285.

24 - Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung JY, Boyer M, Popat S, Mourão Dias J, Felip E, Majem M, Gumus M, Kim SW, Ono A, Xie J, Bhattacharya A, Agrawal T, Shreeve SM, Knoblauch RE, Park K, Girard N; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med.* 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. doi: 10.1056/NEJMoa2306441. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870976.

ALK fusies

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij ALK fusies?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

ALK:

Behandel patiënten met een ALK-translocatie met een ALK-TKI in de eerste lijn bij voorkeur met alectinib, brigatinib of lorlatinib.

Behandel patiënten in de tweede lijn en verder afhankelijk van de gegeven TKI in de eerste lijn en het gevonden resistantiepatroon (specifieke ALK-mutatie).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

ALK

Eerste lijn: het is al eerder aangetoond dat ORR en PFS significant beter zijn met ALK-TKI (crizotinib danwel ceritinib) dan met platinum-bevattende chemotherapie. De verbetering in mediane PFS is klinisch relevant ($HR < 0.7$ en verbetering 16 weken of meer). Het percentage graad 3 of hoger bijwerkingen is gelijk tot hoger met ALK-TKIs, het soort bijwerkingen is echter verschillend (met name biochemisch en gastro-intestinaal voor de ALK-TKIs en hematologisch voor de chemotherapie). Echter, ondanks geen evidente verschillen in ernstige bijwerkingen, verbeteren zowel crizotinib als ceritinib de kwaliteit van leven/patiënt gerapporteerde uitkomsten vergeleken met chemotherapie. Totale overleving verbeterde niet in de studies, waarschijnlijk doordat het merendeel van de patiënten in latere lijnen nog met een ALK-TKI werd behandeld. Belangrijk is verder dat patiënten met hersenmetastasen (niet-significante) betere uitkomsten hebben met ALK-TKIs dan met chemotherapie (zowel ORR als PFS).

In de eerstelijnsbehandeling zijn zowel alectinib, brigatinib, lorlatinib als ensartinib (de laatste is niet verkrijgbaar in Nederland) met crizotinib vergeleken bij patiënten met een ALK rearrangement. De verbetering in mediane PFS is klinisch relevant ($HR < 0.7$ en verbetering 16 weken of meer) en tevens is er door de cerebrale penetratie van de nieuwe TKIs een betere controle van hersenmetastasen, of preventie van het ontstaan van hersenmetastasen. De nieuwe TKIs zijn niet met elkaar vergeleken als eerstelijnsbehandeling, en het is op dit moment niet duidelijk of eerst een tweede generatie ALK-TKI

gevolgd door lorlatinib bij progressie, of direct eerste lijn lorlatinib zorgt voor een betere overleving. Op basis van patiënt karakteristieken en het toxiciteitsprofiel kan gekozen worden voor een specifieke nieuwe generatie ALK-TKI in de eerste lijn.

Na progressie op een tweede of derde generatie ALK-TKI kan er, afhankelijk van het resistentiepatroon en de eerder gegeven ALK-TKI, geswitcht worden naar een andere ALK-TKI (te selecteren op basis van de specifieke gevonden ALK-mutatie) danwel (platinum-doublet) chemotherapie, danwel studiedeelname.

Aanbevelingen

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule [Behandeling incurabel NSCLC met \(zeldzame\) mutaties'](#).

Onderbouwing

Conclusies

Overall survival, Adverse events, Quality of Life

VERY LOW GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of targeted therapy (ensartinib, brigatinib, lorlatinib, alectinib) versus crizotinib on overall survival, objective response rate, adverse events, and quality of Life in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an ALK-fusion.</p> <p>The evidence is very uncertain about the effect of targeted therapy (crizotinib or ceritinib) versus chemotherapy on overall survival, objective response rate, adverse events, and quality of life in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an ALK-fusion.</p>
---------------------------	---

Objective response rate

VERY LOW GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of targeted therapy (ensartinib, brigatinib, lorlatinib, alectinib) versus crizotinib on objective response rate in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an ALK-fusion.</p> <p>Targeted therapy (crizotinib or ceritinib) may increase the objective response rate compared to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an ALK-fusion but the evidence is very uncertain.</p>
---------------------------	--

Progression free survival

VERY LOW GRADE	<p>Targeted therapy (ensartinib, brigatinib, lorlatinib, alectinib) may increase progression free survival compared to crizotinib in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an ALK-fusion but the evidence is very uncertain.</p> <p>Targeted therapy (crizotinib or ceritinib) may increase progression free survival compared to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an ALK-fusion but the evidence is very uncertain.</p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

A systematic review that reviewed clinical outcomes after targeted therapy or chemotherapy in NSCLC patients with an ALK fusion was included in this literature analysis.

Description of studies

Peng (2023) performed a systematic review and network meta-analysis of studies to investigate the relative safety and efficacy of all first-line treatments for patients with ALK-positive NSCLC. The literature search covered the period 2013–2021. The review included published/unpublished phase 2/3 randomized clinical trials in patients with histopathologically confirmed advanced (III/IV/recurrent) NSCLC with ALK gene fusions. Articles were included if there was a comparison of any two or more arms of first-line treatments for patients with advanced NSCLC with ALK gene fusions, and reported on at least one of the following clinical outcome measures: progression-free survival (PFS), Overall survival (OS), objective response rate (ORR), grade ≥3 treatment-related adverse events. The following studies were excluded: Trials in which patients with ALK-positive NSCLC were analyzed as a subgroup, trials of ALK-TKIs not as first-line therapy, but as maintenance or neoadjuvant therapy or sequential therapy with chemotherapy or radiotherapy; and trials comparing treatments that have not been approved by any Food and Drug Administration. In total, nine randomized controlled trials (RCTs) were included. All trials were industry sponsored or designed in cooperation with the industry. Important study characteristics of the included RCTs are described in table 1. For more details about the included studies, please see Peng (2023).

Study (author, year)	Study design and setting	Patients	Intervention	Control	Reported outcomes	Follow-up
Horn, 2021 eXalt3	Open-label, multicenter, randomized, phase 3 trial conducted in 120 centers in 21 countries.	Patients aged ≥18 years and had advanced, recurrent, or metastatic ALK-positive NSCLC.	Ensartinib 225 mg po qd N=121.	Crizotinib 250 mg po bid N=126	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • Safety 	Median follow-up: I: 23.8 months (range, 0-44) C: 20.2 months (range, 0-38).
Camidge, 2021 Camidge, 2018 ALTA-L1	A randomized, open-label, phase 3, multicenter, international study.	Patients aged ≥18 years with locally advanced or metastatic NSCLC who had not received ALK-targeted therapy.	Brigatinib 90 mg po qd for 7 days, then 180 mg po qd N = 137	Crizotinib 250 mg po bid N=138	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • Safety • Global health status (GHS)/quality of life (QoL) 	Median (range) follow-up: I: 40.4 (0–52.4) months C: 15.2 (0.1–51.7) months.

Shaw, 2020 CROWN	A global, randomized, phase 3 trial.	Patients age 18 or \geq 20 years (according to local regulations) with previously untreated advanced ALK-positive NSCLC.	Lorlatinib 100 mg po qd N=149	Crizotinib 250 mg po bid N=147	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • Safety • QoL 	Median follow-up for PFS I: 18.3 months C: 14.8 months
Mok, 2020 Peters, 2017 ALEX	Phase III, global, randomized study.	Patients aged 18 years with previously untreated stage III/IV ALK positive NSCLC.	Alectinib 600 mg PO bid N = 152	Crizotinib 250 mg po bid N=151	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • AEs 	Median duration of survival follow-up for investigator-assessed PFS: I: 37.8 months (range 0.5- 50.7) C: 23.0 months (range 0.3-49.8). Median duration of survival follow-up for OS I: 48.2 months (range 0.5-62.7) C: 23.3 months (range 0.3-60.6).
Zhou, 2019 ALESIA	Randomised, open-label, phase 3 study done at 21 investigational sites in China, South Korea, and Thailand	Asian patients, aged \geq 18 years, with ALK-positive non-small-cell lung cancer.	Alectinib 600 mg po bid N = 125.	Crizotinib 250 mg po bid N=62	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • OS • Safety 	Median duration of follow-up: I: 16.2 months (IQR 13.7-17.6) C: 15.0 months (12.5-17.3)

Hida, 2017	A multicentre, randomised, open-label phase III trial. 41 study sites in Japan.	ALK inhibitor-naive Japanese patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer, who were chemotherapy-naive or had received one previous chemotherapy regimen.	Alectinib 300 mg po bid N=103	Crizotinib 250 mg po bid N=104	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • HRQOL (will be reported separately) • Safety 	Median follow-up in months I: 12.0 (IQR 6.5–15.7) C: 12.2 (8.4–17.4) The funder decided to immediately release the trial results on the basis of a recommendation from the IDMC.
Wu, 2018	Open-label phase III study, at 35 centers in China, Hong Kong, Malaysia, the Republic of China, and Thailand.	East Asian patients with ALK-positive advanced NSCLC.	Crizotinib 250 mg po bid N=104	Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² OR pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatin (AUC 5–6) N=103	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • AEs • QoL 	Median follow-up for OS: I: 22.5 months (95% CI: 20.5–23.3) C: 21.6 months (95% CI: 20.7–23.0).

Solomon, 2018	A randomized, open-label, phase 3 study.	Patients with locally advanced, recurrent, or metastatic nonsquamous NSCLC positive for an ALK rearrangement with no previous systemic treatment of advanced disease.	Crizotinib 250 mg po bid N=172	Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² OR pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatin (AUC 5–6)	• PFS • OS • ORR • AEs • QoL	At final OS analysis, follow-up for OS I: 45.7 months (95% CI, 42.7 to 48.8 months) C: 45.5 months (95% CI, 43.4 to 49.1 months).
Soria, 2017 ASCEND-4	A randomised, open-label, global, phase 3 study, in 134 sites across 28 countries.	Patients (aged ≥18 years) with stage IIIB/IV ALK-rearranged nonsquamous NSCLC.	Ceritinib 750 mg po qd N=189	Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² OR pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatin (AUC 5–6) followed by maintenance pemetrexed N=187	• Overall response • AEs • QoL	Median duration between randomisation and PFS analysis for all patients was 19.7 months.

Study results

Overall survival - Critical outcome

Nine of the nine studies included in the systematic review by Peng (2023) reported on overall survival (Figure 1).

In the eXalt3 study, data about the effect of **ensartinib** versus **crizotinib** on overall survival remained immature at data cutoff. In the modified intention to treat (mITT) population, 62 patients died (24.8% in the ensartinib group and 25.4% in the crizotinib group; HR, 0.91; 95% CI, 0.54-1.54). This difference was not considered clinically relevant. The 2-year overall survival rate was 78% in both groups. Median interim OS was not reached in either group.

In the ALTA-1L study, data about the effect of **brigatinib** versus **crizotinib** on overall survival remained

immature at data cutoff. At the end of the study, 92 patients had died (30% in the brigatinib arm and 37% in the crizotinib arm). The 3-year estimated OS rate was 71% (95% CI: 62%–78%) in the brigatinib arm and 68% (95% CI: 59%–75%) in the crizotinib arm without adjustment for patients who crossed over from crizotinib to brigatinib (HR = 0.81, 95% CI: 0.53–1.22, log-rank p = 0.33). This difference was not considered clinically relevant.

In the CROWN study, data about the effect of **lorlatinib** versus **crizotinib** on overall survival remained immature at data cutoff. At data cutoff 51 patients died (15% in the lorlatinib group and 19% in the crizotinib group).

Three studies (ALEX, ALESIA, J-ALEX) reported the effect of **alectinib** versus **crizotinib** on overall survival. In the ALEX study, OS data remained immature with 37% of events recorded (stratified HR 0.67, 95% CI 0.46–0.98). At data cutoff, 113 patients died (33.6% in the alectinib group versus 41.1% in the crizotinib group). Median OS was not reached in the alectinib arm and was 57.4 months in the crizotinib arm (95% CI 34.6-NR). The 5-year OS rate was 62.5% (95% CI 54.3-70.8) with alectinib and 45.5% (95% CI 33.6- 57.4) with crizotinib. In the ALESIA study, OS data remained immature, with 8 deaths (6%) reported in the alectinib group and 13 deaths (21%) reported in the crizotinib group. In the J-ALEX study, OS data remain immature, with only nine events reported (2% in the crizotinib group and 7% in the alectinib group).

Two studies (PROFILE1029 and PROFILE1014) reported the effect of **crizotinib** versus **chemotherapy** on overall survival. In the PROFILE1029 study, 72 patients died 35 (33.7%) in the crizotinib arm and 37 (35.9%) in the chemotherapy arm). Median OS was 28.5 months (95% CI: 26.4–not reached) with crizotinib and 27.7 months (95% CI: 23.9–not reached) with chemotherapy. In the PROFILE1014 study, median OS was not reached (NR; 95% CI, 45.8 months to NR) for the crizotinib group and was 47.5 months (95% CI, 32.2 months to NR) for the chemotherapy group.

In the ASCEND-4 study, data about the effect of **ceritinib** versus **chemotherapy** on overall survival remained immature at data cutoff. At data cutoff, 48 events occurred in the ceritinib group and 59 events in the chemotherapy group, representing 42% of the required events for final OS analysis. The median overall survival was not reached in the ceritinib group (95% CI 29.3 to not estimable) and was 26.2 months (22.8 to not estimable) in the chemotherapy group (HR 0.73 [95% CI 0.50–1.08]; p=0.056). This difference was not considered clinically relevant. The 2-year estimated OS rates were 70.6% (95% CI 62.2–77.5) in the ceritinib group and 58.2% (47.6–67.5) in the chemotherapy group.

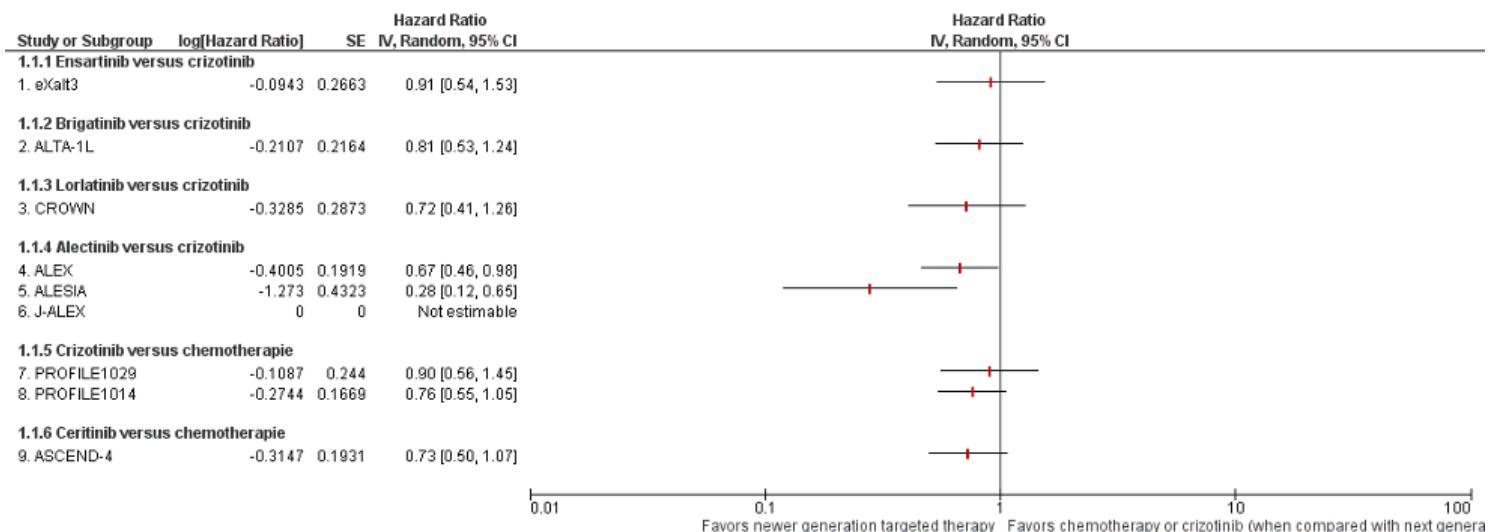


Figure 1. Forest plot Overall survival newer generation targeted therapy versus chemotherapy or crizotinib (when compared with next generation TKI)

Progression free survival (PFS) - Important outcome

Nine of the nine studies included in the systematic review by Peng (2023) reported on progression free survival (Figure 2).

In the eXalt3 study, 119 PFS events occurred in the mITT population (62.6% of the 190 expected PFS events). The median PFS was not reached in the **ensartinib** group (95% CI, 20.2 months to not reached) and 12.7 months in the **crizotinib** group (95% CI: 8.9–16.6; HR: 0.45 95%CI: 0.30-0.66; log-rank P < .001). This difference was considered clinically relevant.

In the ALTA-1L study, 166 PFS events occurred, of which 73 in the **brigatinib** arm (53%) and 93 in the **crizotinib** arm (67%). The estimated 3-year PFS was 43% (95% CI: 34%–51%) in the brigatinib arm and 19% (95% CI: 12%–27%) in the crizotinib arm (HR = 0.48, 95% CI: 0.35–0.66). This difference was considered clinically relevant. Blinded independent review showed a 4-year PFS 36% (26%–46%) in the brigatinib arm and 18% (11%–26%) in the crizotinib arm. However, this result was limited by a high rate of censoring and few patients at risk in each group.

In the CROWN study, 127 PFS events occurred at data cutoff, of which 41 in the **lorlatinib** group (28%) and 86 in the **crizotinib** group (59%). The 12-month PFS was 78% (95% CI: 70–84) in the lorlatinib group and 39% (95% CI: 30–48) in the crizotinib group. HR for disease progression or death= 0.28 (95% CI, 0.19–0.41). This difference was considered clinically relevant

Three studies (ALEX, ALESIA, J-ALEX) reported the effect of **alectinib** versus **crizotinib** on PFS. In the ALEX study, 203 patients experienced a PFS event, of which 81 (53.3%) in the alectinib group and 122 (80.8%) in the crizotinib group. Median PFS was 34.8 months (95% CI: 17.7- not evaluable) in the alectinib group and 10.9 months (95% CI: 9.1-12.9) in the crizotinib group. In the ALESIA study, investigator assessed PFS showed that 63 PFS events occurred, of which 26 (21%) in the alectinib group and 37 (60%) in the crizotinib group. Median PFS was not evaluable (95% CI 20·3–NE) for the alectinib group and 11·1 months (95%CI: 9·1–13·0) for the crizotinib group. In the J-ALEX study, 83 PFS events occurred at the second preplanned interim

analysis (25 in the alectinib group and 58 in the crizotinib group). Median PFS was not evaluable (95% CI 20·3–NE) in the alectinib group versus 10·2 months (8·2–12·0) with crizotinib (HR 0·34 [99·7% CI 0·17–0·71]). The funder decided to release the results immediately, as advised by the independent data monitoring committee. The pooled results of the three RCTS concerning alectinib versus crizotinib showed a hazard ratio of 0.33 (95% CI: 0.22 to 0.49) for PFS favoring alectinib. This difference was considered clinically relevant.

Two studies (PROFILE1029 and PROFILE1014) reported the effect of **crizotinib** versus **chemotherapy** on PFS. In the PROFILE1029 study, 166 patients experienced a PFS event (77 in the crizotinib arm and 89 treated with chemotherapy). Median PFS was 11.1 months (95% CI: 8.3–12.6) in the crizotinib group and 6.8 months (95% CI: 5.7–7.0) in the chemotherapy group. In the PROFILE1014 study, median PFS was 10.9 months (95% CI: 8.3 to 13.9) in the crizotinib group and 7.0 months (95% CI: 6.8 to 8.2) in the chemotherapy group. The pooled results of the two RCTS concerning crizotinib verus chemotherapy showed a hazard ratio of 0.43 (95% CI: 0.35 to 0.53) for PFS favoring crizotinib. This difference was considered clinically relevant.

In the ASCEND-4 study, median PFS as assessed by the blinded independent review committee was 16·6 months (95% CI: 12·6–27·2) in the **ceritinib** group versus 8·1 months (5·8–11·1) in the **chemotherapy** group (HR 0.55; 95% CI: 0.42–0.73). This difference was considered clinically relevant.

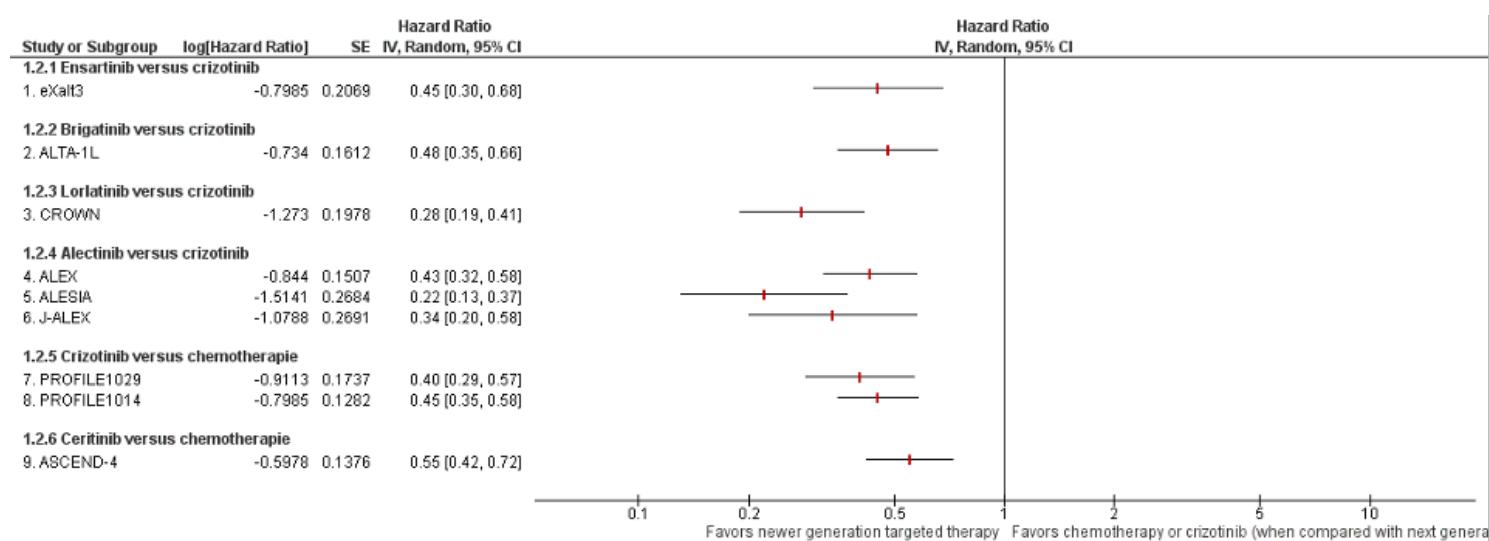


Figure 2. Forest plot Progression free survival of newer generation targeted therapy versus chemotherapy or crizotinib (when compared with next generation TKI)

Objective response rate (ORR) - Important outcome

Nine of the nine studies included in the systematic review by Peng (2023) reported on ORR (Figure 3). The HR for ORR in patients treated with ensartinib, brigatinib, and alectinib compared to patients treated with crizotinib was 1.11 (95% CI: 0.95 to 1.31), 1.18 (95% CI: 0.99 to 1.40), and 1.14 (95% CI: 1.07 to 1.23) respectively. These differences were not considered clinically relevant. The ORR was higher in patients treated with lorlatinib compared to patients treated with crizotinib (HR 1.31; 95% CI: 1.11 to 1.55). This difference was considered clinically relevant. The ORR was higher in patients treated with crizotinib (pooled HR 1.75 ; 95% CI: 1.51 to 2.04) or ceritinib (HR 2.71; 95% CI: 2.11 to 3.49) compared to patients treated with chemotherapy. These differences were considered clinically relevant.

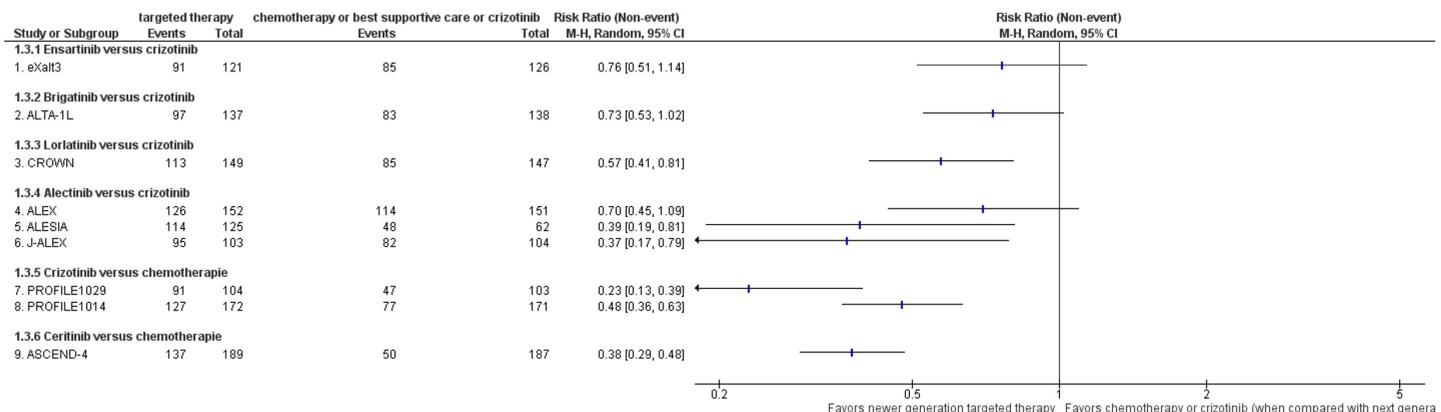


Figure 3. Forest plot objective response rate of newer generation targeted therapy versus chemotherapy or crizotinib (when compared with next generation TKI)

Adverse events (AEs) Grade ≥ 3 - Important outcome

Nine of the nine studies included in the systematic review by Peng (2023) reported on adverse events grade ≥ 3 . Most studies reported a high number of patients with adverse events grade ≥ 3 .

The Risk difference for AEs grade ≥ 3 in patients treated with **ensartinib, brigatinib, and lorlatinib** compared to patients treated with **crizotinib** was 0.08 (-0.04, 0.19), 0.14 (0.03, 0.24), and 0.17 (0.06, 0.28) respectively. These differences were not considered clinically relevant.

Combining the data from the three RCTs (ALEX, ALESIA, J-ALEX), the occurrence of grade ≥ 3 adverse events was 142 in 380 patients treated with **alectinib** (37%) and 169 events in 317 patients treated with **crizotinib** (53%). The pooled risk difference was -0.16 (95% CI: -0.30 to -0.03). This difference was not considered clinically relevant.

The Risk difference for AEs grade ≥ 3 in patients treated with **crizotinib** compared to patients treated with **chemotherapy** was -0.03 (-0.14, 0.08). The Risk difference for AEs grade ≥ 3 in patients treated with **ceritinib** compared to patients treated with **chemotherapy** was 0.17 (0.07, 0.26). These differences were not considered clinically relevant.

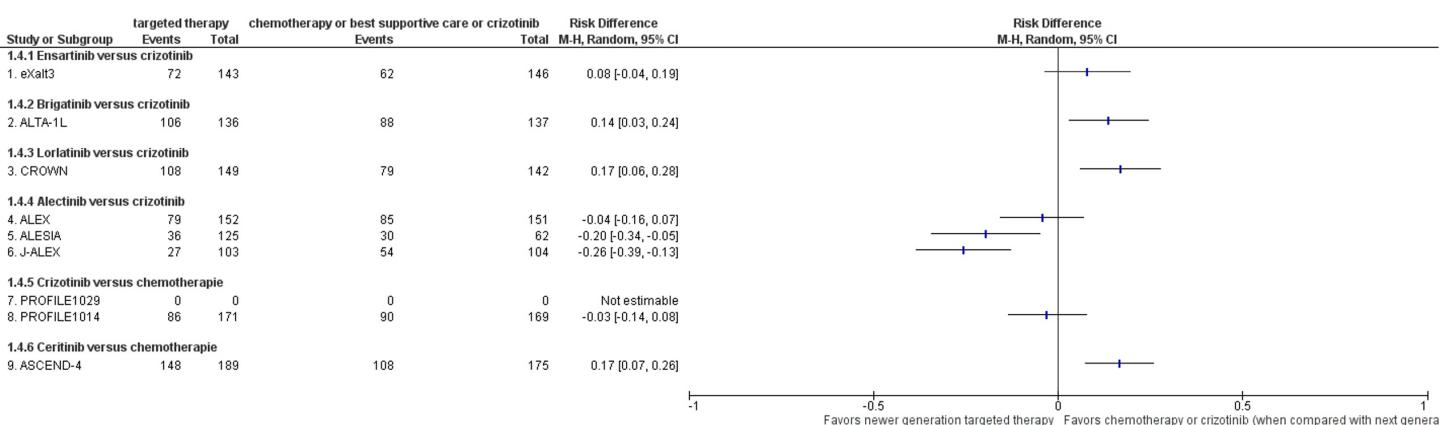


Figure 4 Forest plot of newer generation targeted therapy versus chemotherapy or crizotinib (when compared with next generation TKI) outcome safety, defined as number of grade ≥3 adverse events

Quality of life (QoL) - Important outcome

Five of the nine studies included in the systematic review by Peng (2023) reported on quality of life (QoL). In the ALTA-1L study, median time to worsening of GHS/QoL was 26.7 months in the **brigatinib** arm versus 8.3 months in the **crizotinib** arm ($HR = 0.69$, 95% CI: 0.49–0.98). The authors also reported that the time to worsening of emotional and social functioning and symptoms of fatigue, nausea and vomiting, appetite loss, and constipation was significantly delayed by brigatinib.

In the CROWN study, mean baseline scores of global quality of life were 64.6 (SE 1.82) in the **lorlatinib** group and 59.8 (SE 1.90) in the **crizotinib** group. A significantly greater overall improvement was observed among patients in the lorlatinib group compared to patients in the crizotinib group (estimated mean difference, 4.65; 95% CI: 1.14 to 8.16). The authors state that this difference was not considered clinically meaningful.

In the PROFILE1029 study, significantly greater improvement in global QoL scores from baseline was observed in patients in the **crizotinib** group compared to patients in the **chemotherapy** group($p < 0.001$). Statistically significantly greater improvements were also observed with regard to physical functioning, role functioning, social functioning, and cognitive functioning (assessed by the QLQC30) and in general health status scores (assessed by the EQ-5D-3L visual analog scale). In patients treated with crizotinib significantly greater reductions from baseline were observed compared to patients in the chemotherapy group for symptoms of fatigue, pain, insomnia, appetite loss, alopecia, pain in the arm/shoulder, pain in other body parts, coughing, dyspnea, and pain in the chest. Differences in mean changes in overall quality of life score were not reported.

In the PROFILE1014 study, Solomon (2014) suggested a greater reduction from baseline in the symptoms of pain, dyspnea, and insomnia (assessed by the QLQ-C30) and in the symptoms of dyspnea, cough, chest pain, arm or shoulder pain, and pain in other parts of the body as assessed with the use of the QLQ-LC13 with crizotinib than with chemotherapy. The results, however, were only plotted in a figure. The authors reported that significantly greater improvement in global QoL scores from baseline was observed in patients in the crizotinib group compared to patients in the chemotherapy group($p < 0.001$). Statistically significantly greater improvements were also observed with regard to physical functioning, social, emotional and role functioning domains. Differences in mean changes in overall quality of life score were not reported.

In the Ascend-4 study, lung cancer-specific symptoms and quality of life measures with the EuroQol (EQ-5D-5L) were significantly improved for **ceritinib** versus **chemotherapy**. No mean quality of life scores per treatment group were reported; results were only plotted in a figure.

In the eXalt3 study, the ALEX study, and the ALESIA study, and the J-ALEX study QoL outcomes were not reported.

Level of evidence

We did not assess the certainty of the evidence for each outcome separately based on the individual studies

by using GRADE, but described the main limitations of the systematic reviews or the studies included in the systematic reviews to provide an indication of the overall certainty of the evidence. The risk of bias assessment for the individual included studies was adopted from the systematic review by Peng (2023).

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

Targeted therapy (ensartinib, brigatinib, lorlatinib, or alectinib) versus crizotinib

The levels of evidence for OS, PFS, ORR, AEs, and QoL were downgraded with three levels because of limitations in the study design (risk of bias: no blinding of patients and physicians and unclear whether outcome data was complete and unclear if the study was free of other bias), inconsistency of results (heterogeneity), imprecision (OIS not reached).

Crizotinib or ceritinib versus chemotherapy:

The levels of evidence for OS, PFS, ORR, AEs, and QoL were downgraded with three levels because of limitations in the study design (risk of bias: no blinding of patients and physicians and limited information on concealment of allocation), inconsistency of results (heterogeneity), and imprecision (OIS not reached).

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

KRAS G12C mutaties

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij KRAS G12C mutaties?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

KRAS G12C:

Eerstelijnsbehandeling voor KRAS G12C gemuteerd NSCLC is conform de adviezen voor NSCLC zonder targetable mutatie, gezien er geen geregistreerde therapieën in Nederland beschikbaar zijn. Studiedeelname waarin gerichte KRAS G12C remmers onderzocht worden is een optie.

Overwegingen

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Onderbouwing

Conclusies

Overall survival, Objective response rate, Adverse events

LOW GRADE	Sotorasib may result in little to no difference in overall survival, objective response rate, and adverse events compared to docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and a KRAS G12C mutation. <i>Source: De Langen (2023)</i>
----------------------	--

Progression free survival

LOW GRADE	Sotorasib may result in an increase of progression free survival compared to docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and an KRAS G12C mutation. <i>Source: De Langen (2023)</i>
----------------------	---

Quality of Life

LOW GRADE	Sotorasib may increase Quality of life compared to docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and a KRAS G12C mutation. <i>Source: De Langen (2023)</i>
----------------------	--

Overall survival, Progression free survival, Objective response rate, Adverse events

LOW GRADE	<p>Erlotinib-tivantinib may result in little to no difference in overall survival, objective response rate, and adverse events compared to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer stage IIIB/IV and a KRAS G12C mutation.</p> <p><i>Source: Gerber (2018)</i></p>
----------------------	--

Samenvatting literatuur

Two trials that examined clinical outcomes after targeted therapy in NSCLC patients with a KRAS G12C mutation were included in this literature analysis.

Description of studies

Codebreak-200; NCT04303780 – De Langen (2023) studied patients with KRASG12C-mutated advanced NSCLC, who had disease progression after previous platinum-based chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor in a randomized, open-label, phase III study. The study enrolled patients at 148 academic and community centres in 22 countries. In the intervention arm 171 patients received treatment with Sotorasib 960 mg orally once daily. In the control arm 174 patients received Docetaxel 75 mg/m² intravenously every 3 weeks. The study reported the following outcomes: progression free survival (PFS), overall survival (OS), overall response rate, safety, and patient reported outcomes (PROs). The median duration of follow-up was 17.7 months (IQR 16.4–20.1).

NCT01395758 – Gerber (2018) studied patients with inoperable locally advanced or metastatic NSCLC harboring a KRAS mutation, who received prior chemotherapy, in an open-label, randomized phase 2 trial. The study enrolled patients at 11 medical centers in the United States. In the intervention arm patients received erlotinib (150 mg orally daily at least 1 hour prior to and at least 2 hours after ingestion of food) in combination with tivantinib (360 mg orally twice daily with meals). In the control arm patients received investigator's choice chemotherapy (gemcitabine 1250mg/m² days 1 and 8 every 21 days, docetaxel 75 mg/m² day 1 every 21 days, or pemetrexed 500 mg/m² day 1 every 21 days). The study reported the following outcomes: overall survival (OS), progression free survival (PFS), overall response rate (ORR), and adverse events (AEs). The median duration of follow-up was 3.4 months.

Study results

Overall survival - Critical outcome

Two of the two included studies reported on overall survival (OS).

De Langen (2023) reported the effect of **sotorasib** versus docetaxel on OS as secondary endpoint. The study was not powered for OS. Treatment with sotorasib resulted in similar OS compared to treatment with docetaxel (HR 1.01; 95% CI: 0.77–1.33). This difference was not considered clinically relevant. Median OS was 10·6 months (95% CI 8·9–14·0) for patients in the sotorasib arm and 11·3 months (95% CI 9·0–14·9) for patients in the docetaxel arm.

Gerber (2018) reported the effect of **erlotinib-tivantinib** versus chemotherapy on OS. Median OS was 6.8 months for patients in the erlotinib-tivantinib arm and 8.5 months for patients in the chemotherapy arm (HR

1.20; 95% CI: 0.76–1.88; P=0.44). This difference was not considered clinically relevant.

Progression free survival - Important outcome

Two of the two included studies reported on progression free survival (PFS).

De Langen (2023) reported the effect of **sotorasib** versus docetaxel on PFS. Treatment with sotorasib resulted in a statistically significant improvement in PFS compared to treatment with docetaxel (HR 0.66; 95% CI: 0.51–0.86). Median PFS was 5.6 months (95% CI: 4.3–7.8) in the sotorasib arm and 4.5 months (3.0–5.7) in the docetaxel arm. The 12-month PFS was 24.8% for sotorasib versus 10.1% for docetaxel.

Gerber (2018) reported the effect of **erlotinib-tivantinib** versus chemotherapy on PFS. Treatment with erlotinib-tivantinib resulted in a similar PFS compared to treatment with chemotherapy. Median PFS was 1.7 months (95% CI: 1.6–5.6) for patients treated with erlotinib-tivantinib and 4.3 months (95% CI: 1.6–5.8 months) for those treated with chemotherapy (HR 1.19; 95% CI: 0.71–1.97).

Objective response rate - Important outcome

Two of the two included studies reported on Objective response rate (ORR).

De Langen (2023) reported the effect of **sotorasib** versus docetaxel on ORR. In patients treated with sotorasib 28.1% (95% CI 21.5–35.4) responded versus 13.2% (95% CI: 8.6–19.2) in patients treated with docetaxel ($p<0.001$; difference of proportions of objective response 14.8 (6.4–23.1), NNT=7). This difference was not considered clinically relevant.

Gerber (2018) reported the effect of **erlotinib-tivantinib** versus chemotherapy on ORR. There was no radiographic response in the erlotinib-tivantinib group and ORR was 4.4% in the chemotherapy arm. This difference was not considered clinically relevant.

Adverse events - Important outcome

Two of the two included studies reported on Adverse Events (AEs).

De Langen (2023) reported the effect of **sotorasib** versus docetaxel on AEs. Treatment related adverse events grade ≥ 3 occurred in 56 (33%) patients in the sotorasib arm and in 61 (40%) patients in the docetaxel arm. This difference was not considered clinically relevant. The authors stated that, all treatment-related adverse events grade ≥ 3 of diarrhoea and increased ALT or AST in the sotorasib group resolved after dose interruption, reduction, or both.

Gerber (2018) reported the effect of **erlotinib-tivantinib** versus chemotherapy on AEs.

Grade ≥ 3 events occurred more frequently in the control arm. Treatment-related serious AEs were 10% in erlotinib-tivantinib arm and 22% in chemotherapy arm. This difference was not considered clinically relevant.

Quality of Life - Important outcome

One of the two included studies reported on Quality of Life (QoL).

De Langen (2023) reported the effect of **sotorasib** versus docetaxel on QoL. QoL measures were improved

for sotorasib versus docetaxel for the following outcomes: Time to deterioration in global health status (HR 0.69; 95% CI: 0.53–0.91), physical functioning (0.69; 0.52–0.92), and the cancer-related symptoms dyspnoea (0.63; 95% CI: 0.48–0.83) and cough (0.55 (0.38–0.80). The authors state that this difference was considered clinically meaningful. A greater improvement from baseline in global health status was observed in the sotorasib arm for physical functioning (8.8), and dyspnoea (−10.1) until week 12 compared to docetaxel.

Level of evidence

There are four levels of evidence: high, moderate, low, and very low. RCTs start at a high level of evidence.

Sotorasib versus docetaxel

The level of evidence for OS, PFS, ORR, and AEs and QoL were downgraded with two levels because of risk of bias (no blinding, missing outcome data) and imprecision (OIS not reached).

Erlotinib-tivantinib versus chemotherapy

The level of evidence for OS, PFS, ORR, and AEs and QoL were downgraded with two levels because of risk of bias (no blinding, unclear randomization process) and imprecision (OIS not reached).

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

RET fusies

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij RET fusies?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

RET:

Behandel patiënten met een RET translocatie in de eerste lijn met platinum-doublet chemotherapie zolang er nog geen selectieve RET-TKI beschikbaar is in de eerste lijn. Behandel deze patiënten in de tweede lijn met selpercatinib via het Drug Access Programma.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

RET

Bij de volgende overwegingen volgt de werkgroep de overwegingen van de ESMO guideline (Hendriks, 2023), voor zover deze van toepassing zijn in Nederland.

Zowel selpercatinib als pralsetinib zijn geregistreerd voor de behandeling van RET+ NSCLC. In Nederland is selpercatinib op het moment van schrijven van deze module in de tweede lijn in het Drug Access Programma beschikbaar. Selpercatinib resulteerde in een ORR van 64% in 105 platinum-voorbehandelde patiënten en 85% in behandel naïeve patiënten (Drilon, 2020). Mediane duur van respons was 17.5 maanden en niet bereikt, respectievelijk. Na het uitvoeren van de literatuursearch is de fase III RCT LIBRETTO-431 gepubliceerd, waarbij behandel naïeve patiënten met een RET fusie werden gerandomiseerd tussen selpercatinib en platinum-doublet chemotherapie (met of zonder immuuntherapie) (Zhou, 2023). Het primaire eindpunt was PFS. Mediane PFS was 24.8 (selpercatinib) versus 11.2 maanden (HR 0.46; 95% CI 0.31-0.70), met een PFS HR van 0.28 (95% 0.12-0.68) voor patiënten met hersenmetastasen. Objectieve respons was 84% versus 65%. Pralsetinib resulteerde in een ORR van 59% in platinum-voorbehandelde patiënten en 72% in behandel naïeve patiënten (Griesinger, 2022). Mediane duur van respons was 22.3 maanden en niet bereikt respectievelijk. Beide TKIs zorgen voor hoge intracraniële responskansen.

Onderbouwing

Conclusies

-	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and a RET aberration.
---	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

There are no prospective randomized controlled trials (RCTs) that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy in NSCLC patients with a RET rearrangement.

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

ROS1 fusies

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij ROS1 fusies?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

ROS1:

Behandel patiënten met een ROS1 translocatie in de eerste lijn met crizotinib.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

ROS1

Eerste lijn: er zijn geen gerandomiseerde studies die een ROS1-TKI met chemotherapie hebben vergeleken. Gezien de goede ORR in fase I (Shaw, 2014) en fase II studies en in prospectieve series (Mazieres, 2015) van rond de 70%, met een mediane PFS van rond de 10 tot 19 maanden en de goede verdraagbaarheid van crizotinib, is crizotinib (geregistreerd voor ROS1) de eerstelijnsbehandeling van voorkeur. Ceritinib is veelbelovend in crizotinib-naïeve ROS1 patiënten maar is vooralsnog niet geregistreerd. In een fase II studie was de ORR rond de 70% met een mediane PFS van 19.3 maanden voor crizotinib-naïeve patiënten. Echter, patiënten die al waren behandeld met crizotinib reageerden niet op ceritinib (Lim, 2017). Entrectinib is een nieuwe generatie ROS1 en NTRK TKI. In een geüpdateerde analyse van drie lopende fase I of II studies, waarin 172 patiënten met ROS1+ NSCLC werden geïncludeerd (67 behandel naïef, 2 eerder behandeld met crizotinib), was de ORR 67%, mediane PFS 16.8 maanden en mediane OS niet behaald (Fan, 2023).

Intracraniële controle was goed. Entrectinib is in Nederland niet buiten studieverband beschikbaar, er is wel EMA en FDA goedkeuring. Lorlatinib targett ook ROS1, ORR was 62% bij TKI naïeve patiënten, met een mediane duur van 25.3 maanden (Shaw, 2019). Lorlatinib is niet geregistreerd voor de behandeling van ROS1.

Tweede lijn en verder: gezien het ontbreken van geregistreerde tweedelijns middelen specifiek voor ROS1, zijn zowel platinum-bevattende chemotherapie als een ROS1 TKI in studieverband of named patient programma opties.

Onderbouwing

Conclusies

-	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and a ROS1 fusion.
GRADE	

Samenvatting literatuur

Description of studies

There are no prospective randomized controlled trials (RCTs) that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy or crizotinib in NSCLC patients with a ROS1 rearrangement.

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

HER2 mutaties

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij HER2 mutaties?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

HER2 mutatie:

Behandel patiënten met een HER2 mutatie in de eerste lijn met platinum-doublet chemotherapie tenzij er een klinische trial vorhanden is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

HER2 mutatie

Bij de volgende overwegingen volgt de werkgroep de overwegingen van de ESMO guideline (Hendriks, 2023), voor zover deze van toepassing zijn in Nederland.

Meerdere pan-HER TKIs, zoals afatinib, dacomitinib en neratinib, zijn geëvalueerd in kleine fase II studies met teleurstellende resultaten (Jebbink, 2020). Poziotinib resulteerde in een ORR van 28% (95% CI 19% - 38%), een mediane PFS van 5.5 maanden (95% CI 3.9-5.8) en een mediane duur van respons van 5.1 maanden (95% CI 4.2-5.5) in een fase II studie waarin patiënten met voorbehandeld HER2 gemuteerd NSCLC werden geïncludeerd (N= 90) (Le, 2022). HER2 gerichte antibody drug conjugates (ADC) hebben veelbelovendere resultaten laten zien. Trastuzumab-emtansine is geëvalueerd in een basket studie waarbij 19 voorbehandelde patiënten met een HER2 gemuteerd long adenocarcinoom werden geïncludeerd (Li, 2019). ORR was 44% (95% CI 22-69%). Trastuzumab deruxtecan is geëvalueerd in de DESTINY LUNG-01 studie waarin 91 patiënten met HER2 gemuteerd, voorbehandeld NSCLC werden geïncludeerd (Li, 2022). ORR was 55% (95% CI 44-65%), mediane duur van respons was 9.3 maanden (95% CI 5.7-14.7). Belangrijk is dat interstitieel longlijden geïnduceerd door de medicatie optrad in 26% van de patiënten en resulteerde in de dood van twee patiënten. Trastuzumab deruxtecan is FDA en EMA goedgekeurd maar is buiten een klinische studie niet verkrijgbaar in Nederland. De andere medicijnen zijn niet goedgekeurd.

Onderbouwing

Conclusies

-	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and a HER2 mutation/aberration.
---	---

Samenvatting literatuur

A systematic review that reviewed clinical outcomes after targeted therapy or chemotherapy in NSCLC patients with a HER2 mutation was included in this literature analysis.

Description of studies

Wu (2022) performed a systematic review and meta-analysis of studies to investigate the efficacy of targeted therapy in HER2-positive NSCLC patients. The literature search covered the period from inception to May 30, 2021. The review included randomised controlled trials (RCTs), single-arm and cohort studies; trials conducted in HER2-positive patients with NSCLC; and (3) studies reporting on the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS). Exclusion criteria were: Patients who received prior chemotherapy, surgery, radiotherapy anti-HER2 therapy, or other targeted therapies within four weeks before the first dose of the medication of interest; patients admitted for other medical problems; trials on pregnant women, reviews, editorials, case reports, congress articles and articles unrelated to subject of the study. In total, 32 studies were included. Of these 32 studies, 4 were RCTs, 11 Cohort studies, 17 Single-arm studies, 1 phase I, and 15 phase II. For more details about the included studies, please see Wu (2022). The four RCTs (Gandhi, 2017; Gatzemeier, 2004; Hotta, 2017; Lara, 2003) did not study the intervention of interest specified in the PICO for this guideline module. These studies are therefore not described in more detail in the literature summary and aren't represented in the conclusions.

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

NTRK/NRG fusies

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij NTRK/NRG fusie?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

NTRK:

Behandel patiënten met een NTRK fusie in de eerste lijn met platinum-doublet chemotherapie. Behandel deze patiënten in de tweede lijn met entrectinib of larotrectinib (bij voorkeur via het Drug Access Programma gezien er dan data verzameld worden).

NRG:

Overweeg als patiënten mee willen doen aan een studie in de tweede lijn, om eerste lijn platinum doublet te geven. Overweeg best supportive care indien die wens er niet is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

NTRK Fusies

Bij de volgende overwegingen volgt de werkgroep de overwegingen van de ESMO guideline (Hendriks, 2023), voor zover deze van toepassing zijn in Nederland.

Gebaseerd op basket studies met een beperkt aantal patiënten met NTRK fusie positief NSCLC, zijn larotrectinib en entrectinib EMA goedgekeurd. Door de zeldzaamheid zijn er geen studies specifiek voor NSCLC. De ORR entrectinib in 22 patiënten met NSCLC geïncludeerd in drie lopende fase I-II studies was 64%, met een mediane PFS van 14.9 maanden en een mediane duur van respons van 19.9 maanden (Demetri, 2022). De gepoolde resultaten van twee studies waarin larotrectinib werd geëvalueerd, rapporteerde een ORR van 73% voor de 15 evaluable patiënten met NSCLC (Drilon, 2022). Mediane duur van respons, mediane PFS en mediane OS waren 33.9 maanden (95% CI 5.6-33.9), 35.4 maanden (95% CI 5.3-35.4) en 40.7 maanden (95% CI 17.2-NR), respectievelijk. Op het moment van schrijven van deze module zijn beide medicijnen beschikbaar via het Drug Access Programma voor voorbehandelde patiënten met NTRK positief NSCLC en entrectinib ook hierbuiten.

NRG1

Er is geen geregistreerde doelgerichte therapie voor NRG1 fusies. Uitkomsten met standaard behandeling zijn slecht, met response rates van 20% of minder, en een mediane PFS van hooguit enkele maanden (Drilon,

2021). Afatinib is niet geregistreerd voor behandeling van NRG1 fusies. De response rate is in kleine series rond de 25%, maar mediane PFS blijft laag rond de 3 maanden (Drilon, 2021).

Onderbouwing

Conclusies

- GRADE	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and a NTRK / NRG mutation/aberration.
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

There are no prospective randomized controlled trials (RCTs) that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy in NSCLC patients with a NTRK/NRG mutation.

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

MET mutaties

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij MET mutaties?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

MET exon 14 skipping:

Behandel patiënten met een MET exon 14 skipping mutatie in de eerste lijn met platinum-doublet chemotherapie eventueel in combinatie met immuuntherapie (ongeacht PD-L1). Behandel deze patiënten in de tweede lijn met tepotinib via het Drug Access Programma.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

MET

Bij de volgende overwegingen volgt de werkgroep de overwegingen van de ESMO guideline (Hendriks, 2023), voor zover deze van toepassing zijn in Nederland.

MET dysregulatie kan ontstaan door overexpressie, amplificatie, mutatie, exon-14 skipping of gen-herschikking. De vergelijkende studie met doelgerichte MET therapie hebben alleen naar MET overexpressie, maar niet specifiek naar hoge amplificatie of MET exon 14 skipping mutaties gekeken. De laatste twee spelen juist een rol als driver. Voor MET amplificatie is geen geregistreerde behandeling. Meerdere case series en studies hebben ORRs van rond de 40 tot 50% laten zien bij METexon 14 skipping mutaties met TKIs die MET targeten, zoals crizotinib, capmatinib en cabozantinib. Een voorbeeld is crizotinib in het PROFILE 1001 MET exon 14 skipping cohort met een ORR van 44%. Retrospectieve series laten een PFS van rond de 7 maanden zien met crizotinib (Drilon, 2016; Awad, 2017). Tepotinib, een selectieve c-MET inhibitor, liet in een single-arm fase II studie een ORR van 45% zien in NSCLC patiënten met een MET exon 14 skipping mutatie en een mediane duur van respons van 11.1 maanden, en een mediane PFS van 8.9 maanden (Le, 2022). Capmatinib, een andere selectieve c-MET inhibitor, liet een ORR van 41% zien in voorbehandelde NSCLC patiënten met een MET exon 14 skipping mutatie, en een ORR van 68% in behandelingsnaïeve NSCLC patiënten (Wolf, 2020). Zowel capmatinib als tepotinib zijn EMA geregistreerd na progressie op eerstelijnsbehandeling. Tepotinib is op het moment van schrijven van deze module beschikbaar via het Drug Access Programma, capmatinib is in Nederland niet beschikbaar. Er zijn weinig data beschikbaar met betrekking tot effectiviteit van immuuntherapie bij METexon14 skipping. Het lijkt erop dat monotherapie immuuntherapie vaak onvoldoende effectief is (gereviewed in Remon, 2022).

Onderbouwing

Conclusies

- GRADE	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and a MET mutation/aberration.
-------------------	--

Samenvatting literatuur

A systematic review that reviewed clinical outcomes after targeted therapy or chemotherapy in NSCLC patients with a MET mutation was included in this literature analysis.

Description of studies

Xu (2022) performed a systematic review of studies to investigate the activity and safety of MET inhibitors in NSCLC patients. The literature search covered the period from inception to June 02, 2022. The review included clinical trials published in English, about patients with locally advanced or metastatic NSCLC with dysregulation of the MET pathway, with single-agent treatment with a MET inhibitor, reporting on the objective response rate, disease control rate, and adverse events. In total, 11 studies were included. Of these 11 studies, 3 studies were phase I trials and 8 studies were phase II trials. For more details about the included studies, please see Xu (2022). No RCTs were included in this review. Therefore, no studies are described in the literature summary or represented in the conclusions.

Zoeken en selecteren

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij MET mutaties?

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

BRAF mutaties

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij BRAF mutaties?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

BRAF V600:

Behandel patiënten met een BRAF V600 mutatie in de eerste lijn met de combinatie dabrafenib/trametinib.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

BRAF V600

BRAF V600 gerichte therapie is zowel in de eerste lijn als later getest. Initieel werd monotherapie dabrafenib (BRAF-inhibitor) getest, in een fase II, niet gerandomiseerde open label trial waarbij zowel eerder behandelde als behandeling naïeve patiënten werden geïncludeerd. In totaal werden er 84 patiënten geïncludeerd waarvan 6 in de eerste lijn. ORR was 67%, ORR in de voorbehandelde patiënten was 33% (Planchard, Kim, 2016).

De combinatie dabrafenib plus trametinib (MEK-inhibitor) is ook in de eerste lijn en verder getest. In de eerste lijn (single arm fase II studie met 36 patiënten) was de ORR 64% met een mediane PFS van 14.6 maanden (Planchard, 2017). Er zijn echter geen studies die deze behandeling hebben vergeleken met chemotherapie.

Tweede lijn en verder: er zijn geen geregistreerde BRAF doelgerichte therapieën na progressie op dabrafenib/trametinib. Opties zijn immuuntherapie, immuno-chemotherapie, chemotherapie en deelname aan studies. Indien een patiënt in de eerstelijnsbehandeling nog geen dabrafenib/trametinib heeft gekregen, is dit een goede behandeloptie op basis van een single arm fase II studie (59 patiënten) waarin een ORR van 63% werd gevonden, en een mediane PFS van 9.7 maanden (Planchard, Besse, 2016).

Er is een systematisch review plus meta-analyse ten aanzien van behandeling van patiënten met een BRAF mutatie (Li 2018). Tien studies werden geïncludeerd, waarvan 9 met een behandelarm met docetaxel of best-supportive care. Een niet-gecontroleerde trial evalueerde de dabrafenib-trametinib combinatie. De odds ratio om een ORR te krijgen ten opzichte van docetaxel was 13.2 (95% CI 5.5 tot 33.0) voor dabrafenib plus trametinib. Ten opzichte van docetaxel was dabrafenib + trametinib geassocieerd met een 68% lagere hazard ratio voor ziekteprogressie na 12 maanden vergeleken met docetaxel. De geschatte HR voor PFS en OS relatief ten opzichte van docetaxel waren 0.32 (95%CI 0.16 tot 0.59) en 0.41 (95%CI 0.11 tot 1.41).

BRAF niet V600

Er is vrij beperkt data beschikbaar, de data die beschikbaar zijn bij NSCLC laten zien dat targeted therapy geen goede optie is gezien de lage responskans, de korte PFS en OS (Leonetti, 2018). Derhalve wordt geadviseerd de standaard behandeling van stadium IV NSCLC te geven, conform module 'Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC'.

Onderbouwing

Conclusies

-	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and a BRAF mutation/aberration.
---	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

There are no prospective randomized controlled trials (RCTs) that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy in NSCLC patients with a BRAF mutation.

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Uncommon EGFR mutaties / EGFR exon 20 inserties

Uitgangsvraag

Welke (nieuwe) behandelingen hebben de voorkeur bij uncommon EGFR mutaties / EGFR exon 20 inserties?

Aanbeveling

De algemene aanbevelingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

Uncommon EGFR mutatie:

Vraag voor patiënten met een uncommon mutatie een behandeladvies aan de regionale Moleculaire Tumor Board en verwijst patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor EGFR targeted therapie (zoals afatinib en osimertinib) bij voorkeur naar een gespecialiseerd centrum (NVALT centrum voor zeldzame driver mutaties).

EGFR exon 20 insertie:

Behandel patiënten met een EGFR exon20 insertie mutatie in de eerste lijn met platinum-doublet chemotherapie. Behandel deze patiënten in de tweede lijn met amivantamab via het Drug Access Programma.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De algemene overwegingen die voor alle zeldzame mutaties gelden staan in de hoofdmodule Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties.

Uncommon activerende EGFR mutaties

Bij de volgende overwegingen volgt de werkgroep de overwegingen van de ESMO guideline (Hendriks, 2023), voor zover deze van toepassing zijn in Nederland.

In retrospective studies zorgen eerstegeneratie-EGFR-TKIs in een lagere ORR en PFS bij uncommon activerende EGFR mutaties vergeleken met EGFR exon19 deleties of EGFR exon 21 L858R mutaties (Passaro, 2021). In een analyse van meerdere databases, inclusief een gepoolde analyse van meerdere Lux-Lung studies waarbij uncommon EGFR mutaties waren toegestaan, resulteerde afatinib en een ORR van 60% en een mediane tijd tot falen van behandeling van 10.8 maanden (Yang, 2020). Op het jaarlijkse ESMO congres werden in 2023 de resultaten van de fase III ACHILLES studie gepresenteerd (Miura, 2023). In deze studie werden behandel naïeve patiënten met een gemitastaseerd NSCLC met een uncommon activerende EGFR mutatie gerandomiseerd voor afatinib of platinum-doublet chemotherapie. Primaire eindpunt was PFS. Mediane PFS was 10.6 (afatinib) versus 5.7 maanden (chemotherapie), met een HR van 0.42 (95% CI 0.26-0.69). In een single arm fase II studie resulteerde osimertinib in een ORR van 53% en een mediane PFS van 8.2 maanden (Cho, 2020).

EGFR exon 20 inserties

EGFR exon 20 inserties zorgen voor verminderde gevoeligheid voor EGFR TKIs en immuuntherapie. Derhalve was tot voor kort de voorkeursbehandeling in de eerste lijn platinum-doublet chemotherapie. Voor mobocertinib, een EGFR TKI, zijn eind 2023 de resultaten van de fase III EXCLAIM-2 studie gerapporteerd (Jänne, 2023). In deze studie werden behandel naïeve patiënten met gemetastaseerd EGFR exon 20 insertie mutatie NSCLC gerandomiseerd tussen mobocertinib en platinum-doublet chemotherapie. Primaire eindpunt was PFS. De studie was negatief, met een mediane PFS van 9.6 maanden voor beide armen (HR1.04). Amivantamab, een bispecifiek antilichaam tegen EGFR en MET is zowel EMA als FDA goedgekeurd voor patiënten met EGFR exon 20 insertie mutatie positief NSCLC die voorbehandeld zijn met platinum-doublet chemotherapie. Deze goedkeuring is gebaseerd op data van een fase I studie (N= 81), waarbij ORR 40% was met amivantamab, met een mediane duur van respons van 11.1 maanden en een mediane PFS van 8.3 maanden (Park, 2021). Na het uitvoeren van de literatuursearch is eind 2023 de PAPILLON studie gepubliceerd, een fase III studie waarin amivantamab plus platinum-doublet chemotherapie werd vergeleken met platinum-doublet chemotherapie in behandel naïeve patiënten met gemetastaseerd EGFR exon 20 insertie mutatie positief NSCLC (Zhou, 2023). Primaire eindpunt was PFS (blinded independent review). Mediane PFS was 11.4 maanden voor amivantamab-chemotherapie en 6.7 maanden voor chemotherapie (HR 0.40, 95% CI 0.30-0.53). Amivantamab is in Nederland ten tijde van het schrijven van de module beschikbaar na progressive op platinum-doublet chemotherapie via het Drug Access Programma.

Onderbouwing

Conclusies

-	There are no RCTs that compared targeted therapy with chemotherapy in patients with NSCLC and an uncommon EGFR mutation or EGFR exon 20 insertion mutation/aberration.
---	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

There are no prospective randomized controlled trials (RCTs) that compared treatment with targeted therapy and treatment with chemotherapy in NSCLC patients with an uncommon EGFR mutation or an EGFR exon 20 insertion mutation.

Zoeken en selecteren

The search and selection methods can be found in the main module Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 24-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Moleculaire tumor board NSCLC

Uitgangsvraag

- Wat moet de samenstelling van een moleculaire tumor board (MTB) zijn met betrekking tot advisering over doelgerichte behandeling van longkankerpatiënten met ongewone en/of zeldzame tumor specifieke genetische veranderingen?
- Hoe moet de toegankelijkheid van de MTB geregeld zijn?
- Tot welke patiënten moet de MTB zich beperken en welke patiënten kunnen bij de MTB ingebracht worden.

Aanbeveling

Samenstelling moleculair tumor board (MTB)

Bij elke MTB moeten tenminste de volgende personen aanwezig zijn om tot een behandeladvies te komen van een longkankerpatiënt:

- Longarts met aantoonbare ervaring met behandeling van patiënten met zeldzame mutaties werkzaam in één van de door de NVALT aangewezen centra voor behandeling zeldzame mutaties.
- Longpatholoog met ervaring op het gebied van diagnostische en predictieve testen.
- Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP, erkend door NVVP) met brede ervaring en expertise in verschillende innovatieve technieken zoals NGS, FISH, low-copy-number-detection assays en RNA based testing, en de interpretatie van moleculaire resultaten, én werkzaam in één van de aangewezen expertise centra voor doelgerichte behandeling door de NVALT.

Verder is van belang dat de MTB toegang heeft tot de volgende personen werkzaam op specifieke deelgebieden (dus wel lid maar alleen aanwezig voor specifieke vraagstellingen):

- Klinisch geneticus met name in verband met kiembaan-gerelateerde mutaties.
- Structureel bioloog als ondersteuning bij virtuele drugbinding en 3D modeling van eiwitten met bijzondere genetische veranderingen.
- Medisch oncoloog o.m. met betrekking tot specifieke kennis omtrent doelgerichte therapie bij maligniteiten anders dan longkanker.
- Bioinformaticus met betrekking tot complexe genomische analyse.
- Apotheker met betrekking tot beschikbaarheid van, kennis over en verkrijgen van doelgerichte middelen.

De werkgroep acht het wenselijk dat de verschillende MTB gezamenlijk een landelijk netwerk vormen voor:

- de optimale afstemming van wijze van werken;
- het uitwisselen van resultaten van behandeladvies in relatie tot zeldzame mutaties; het archiveren van resultaten in een landelijke MTB-database.

Toegankelijkheid van de MTB

Elke behandelende longarts moet toegang hebben tot een (regionaal) MTB via een vast aanspreekpunt of algemeen mailadres.

Welke patiënten inbrengen bij de MTB

Beperk een behandeladvies voor doelgerichte therapie tot longkankerpatiënten met:

- zeldzame of ongewone tumor-specifieke genetische veranderingen die kunnen responderen op doelgerichte therapie;
- ongewone moleculaire bevindingen die doelgerichte therapie kunnen beïnvloeden, anders dan de op basis van de predictieve markers waarvoor geregistreerde medicatie beschikbaar is.

Overwegingen

Samenstelling moleculaire tumor board

In eerdere richtlijnen NSCLC was er niets opgenomen over een MTB. In de literatuur is weinig beschreven over de vraag wat een optimale samenstelling moet zijn van een MTB. Daarbij moet ook opgemerkt worden dat veelal gesproken wordt over een 'tumor board'. Deze laatste terminologie gebruiken wij in Nederland met name wanneer het gaat om een MDO. Hierin zijn vaak een (thorax)chirurg, radiotherapeut en beeldvormers genoemd als personen die aanwezig horen te zijn. De MTB is echter de plaats waar zeldzame en ongewone moleculaire veranderingen worden besproken (verder uitgewerkt in "Welke patiënten inbrengen bij de MTB?").

De (thorax)chirurg, radiotherapeut en beeldvormers hebben volgens de werkgroep geen noodzakelijk adviserende rol in de MTB voor behandeling van longkankerpatiënten. In andere landen, zoals bijvoorbeeld de VS, is een MTB beschreven, waarin wel een radiotherapeut en chirurg genoemd worden, maar hun rol is niet helder (Harada, 2017; Schwaederle, 2014). In de MTB van het Johns Hopkins instituut hebben een oncoloog, een moleculair patholoog met next generation sequencing (NGS) expertise, een geneticus, een fase I onderzoeker en een patiënt advocate zitting (Dalton, 2017). In België en Frankrijk wordt een samenstelling van hun MTB voor de fase I unit beschreven met daarin een oncoloog, een moleculair patholoog, een moleculair bioloog, een bioinformaticus, een geneticus en een onderzoeksverpleegkundige (Basse, 2018; Rolfo, 2018). Als we bestuderen welke cases in de buitenlandse MTB besproken worden dan betreft dat meestal een overleg waarin alle moleculaire resultaten besproken worden inclusief de op dit moment vaak minder complexe moleculaire diagnostiek, en is daardoor dus eerder vergelijkbaar met ons multidisciplinair overleg (MDO).

In Nederland kennen we overigens de situatie met een moleculair patholoog niet, maar is er een aparte opleiding voor een klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP). De KMBP is verantwoordelijk voor de uitvoering van het predictief en diagnostisch testen, alsmede de moleculaire interpretatie en verslaglegging van de moleculaire resultaten (https://pathologie.nl/wp-content/uploads/2024/03/Richtlijn-Verslaglegging-Moleculaire-Diagnostiek-2021_def.pdf; www.moloncopath.nl).

In Nederland is recent een voorstel gedaan voor deelnemers aan een MTB voor de Nederlandse situatie (van der Velden, 2017). Daarbij is vooral uitgegaan van een MTB met betrekking tot resultaten waarin whole exome sequencing (WES) en whole genome sequencing (WGS) data gebruikt worden. Dat is de reden dat wordt beschreven dat ten minste een oncoloog, hematoloog of long-oncoloog, een (moleculair) patholoog, een KMBP, een geneticus en een bioinformaticus zitting hebben in een dergelijke MTB.

Op dit moment wordt er echter voornamelijk gebruik gemaakt van targeted NGS (en niet van WES of WGS) en worden over het algemeen alleen diagnostische en predictieve tumor-specifieke genetische veranderingen besproken waarvoor targeted therapie beschikbaar is (Schuuring, 2017; Niemantsverdriet, 2018; Meedendorp, 2018). Daarom is de rol van een bioinformaticus op dit moment nog beperkt in de ogen van de werkgroep. Het advies is dan ook dat een MTB wel de mogelijkheid moet hebben expertise te vragen van een bioinformaticus, maar dat formeel zitting hebben in de MTB geen verplichting is. Een klinisch (moleculair) geneticus is onzes inziens ook niet noodzakelijk in de huidige MTB omdat in de huidige moleculaire diagnostiek op long tumorweefsel geen kiembaanmutaties getest mogen worden. Omdat sommige commerciële mutatie-panels wel deze informatie bevatten en het mogelijk is dat er moleculaire resultaten kunnen worden verkregen met erfelijke consequenties, acht de werkgroep van belang dat een MTB de mogelijkheid moet hebben expertise te vragen van een klinisch (moleculair) geneticus om tot een gedegen behandeladvies te komen, maar dat is daarom geen verplichting. Voorts ziet de werkgroep geen reden dat er een onderzoeksverpleegkundige verplicht aanwezig moet zijn. In de praktijk zal een onderzoeksverpleegkundige pas een rol in het zorgtraject hebben na een advies van de MTB om patiënt deel te laten nemen aan een studie.

Voor de MTB waarin longkankerpatiënten besproken worden is er in Nederland geen reden dat er een medisch oncoloog aanwezig moet zijn, maar in de praktijk zal deze wel deel uitmaken van een bredere MTB, waar ook niet long-oncologische casus besproken worden. Een MTB moet echter wel de mogelijkheid hebben expertise te vragen van een medisch oncoloog o.m. met betrekking tot specifieke kennis omtrent doelgerichte therapie bij maligniteiten anders dan longkanker.

Aangezien de casuïstiek met name zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen zullen betreffen (verder uitgewerkt in "Welke patiënten inbrengen bij de MTB?"), is expertise nodig van longoncologen die dagelijks werkzaam zijn met zeldzame mutaties. Datzelfde geldt voor de KMBP en longpatholoog.

Een nieuwe ontwikkeling op het gebied van het voorspellen van respons op doelgerichte therapie voor onbekende mutaties of combinaties van mutaties in hetzelfde eiwit, met name waarover geen gegevens en literatuur beschikbaar is, is het gebruik van bindingsaffinititeit berekeningen van beschikbare doelgerichte middelen met behulp van virtuele 3D modellen van "gemuteerde" eiwitstructuren. Deze nieuwe toepassing worden sinds kort zowel in vitro als in vivo getoetst (Boonstra, 2017; van Kempen, 2018). De aanwezigheid van een structureel bioloog ten behoeve van deze 3D-modelling en affiniteitsberekeningen is en zal in toenemende mate van toegevoegde waarde zijn voor bepaalde moleculaire veranderingen en een optimaal behandeladvies. Een MTB zou echter wel de mogelijkheid moeten hebben expertise te kunnen vragen van een structureel bioloog maar deze expertise wordt op dit moment niet als noodzakelijk geacht voor elke MTB.

De expertise van een apotheker kan soms gebruikt worden voor het optimaal regelen van medicatie in compassionate use of off-label gebruik. Deze persoon hoeft niet standaard bij de MTB aanwezig te zijn, omdat de apotheker vooral betrokken kan zijn na een advies van de MTB.

Al het bovenstaande maakt dat de werkgroep van mening is dat in een MTB waarin een behandeladvies van een longkankerpatiënt wordt besproken ten minste een longarts, een longpatholoog en een KMBP, alle drie werkzaam in een expertisecentrum voor zeldzame mutaties betreffende de behandeling van longkanker, aanwezig moeten zijn. Expertise moet ingeroepen kunnen worden van een geneticus, een medisch oncoloog, een bioinformaticus, een structureel bioloog en een apotheker.

Toegankelijkheid van de MTB

Aangaande de toegankelijkheid van de MTB wordt gesteld dat iedere longarts toegang moet kunnen hebben tot een MTB in de regio. Aannemelijk is dat dat samengaat met regionalisatie van zorg omtrent longkanker met zeldzame mutaties. Hierin kan gekozen worden voor consultering via teleconferencing of door het insturen van de casuïstiek naar de MTB. De werkgroep is van mening dat toegankelijkheid alleen kan door een vast aanspreekpunt of een algemeen mailadres te creëren per MTB. De MTB is verantwoordelijk voor een waarborging van de terugkoppeling van het besluit aan de behandelend longarts. Een advies dient binnen een redelijke termijn (7 tot 14 dagen) na het stellen van de vraag teruggekoppeld te worden.

Welke patiënten inbrengen bij de MTB?

De predictieve en diagnostische moleculaire pathologie is een belangrijk onderdeel van diagnostiek van longkankerpatiënten geworden. Zoals beschreven in module 'predictieve testen' van onder meer deze richtlijn zijn er momenteel meerdere predictieve en diagnostische moleculaire biomarkers bekend die een directe consequentie hebben voor een keuze tot doelgerichte therapie bij longkanker (zie ook Lindeman, 2018; Garinet, 2018). Over het algemeen betreft dit slechts een klein aantal predictieve biomarkers die relatief frequent (gemiddeld >5%) in late-stage NSCLC beschreven zijn (bijvoorbeeld EGFR-exon19del, EGFR-p.(L858R) en KRAS-codon12/13 mutaties). Echter een aanzienlijk deel van de klinisch-relevante biomarkers hebben een detectie-frequentie van <5% zoals ALK-fusies (<3%) en ROS-fusies (<1%) waarvoor echter wel geregistreerde therapie beschikbaar is (Tsao 2016).

Het is bekend uit meerdere internationale studies waarin een moleculair profiel gemaakt is van grotere series tumor-biopten van longkankerpatiënten, dat er nieuwe genetische veranderingen in andere genen of in actieve domeinen van reeds bekende predictieve markers (m.n. kinase domeinen) aanwezig zijn. Deze studies tonen dat in gevorderde stadia NSCLC vele potentiële nieuwe markers worden waargenomen maar met in bijna alle voorkomende gevallen een frequentie van <1% (Tsao, 2016; Garinet, 2018; Jordan, 2017; CGARN, 2014; Barlesi, 2016; CLCGP, 2013). Ondanks het feit dat deze groep biomarkers uitstekende targets zouden kunnen zijn voor doelgerichte therapie, zullen er in de meeste gevallen op de korte termijn onvoldoende gegevens uit klinische studies voorhanden komen gezien de zeer kleine aantallen patiënten met deze zeldzame mutaties op basis waarvan we een consensus respons op enige therapie zouden kunnen bepalen. Parallel wordt er door de farmaceutische industrie heel regelmatig gerapporteerd over nieuwe geneesmiddelen gericht tegen een zeer breed scala aan specifieke genetische veranderingen of tegen tumor-specificke geactiveerde pathways niet beperkt tot longkanker maar die weldegelijk in individuele casus ook

aangedaan kan zijn (zie bijvoorbeeld review door Tsao, 2016; Simon, 2013). Tevens zijn er steeds meer verschillende doelgerichte middelen beschikbaar tegen genetische veranderingen in dezelfde genmutatie hotspots zoals bijvoorbeeld 5 drugs gericht tegen mutaties in codon 1151 tot 1268 in ALK geassocieerd met ALK-TKI-resistantie (Gainor, 2016; Yoda, 2018) en tientallen anti-EGFR-TKI (naast erlotinib, gefitinib, afatinib en osimertinib) voor de 3 mutatie-hotspots (G719x, exon19del en L858R) (Ohashi, 2013; Loong, 2018). Zonder expliciete kennis is deze informatie onbruikbaar en onthouden we longkankerpatiënten een hele serieuze mogelijkheid op een optimalere therapie met goede respons en geringe bijwerking versus palliatieve standaardtherapie, een taak die expliciet de taak van de MTB moet zijn.

Door gebruik te maken van biologische kennis en ervaring over functionele domeinen, wetenschappelijke klinische studies, in-vitro studies, 3D-modeling en eiwit-drug-bindingsstudies dan wel door het doorzoeken van beschikbare databases zoals bijvoorbeeld google, cosmic, mycancergenome, ClinVar, cBioPortal, OncoKB en vele anderen (Deans, 2017; Cree, 2013; Li, 2017), bepalen de MTB-experts in gezamenlijk overleg of er voldoende gegevens zijn in directe relatie met de klinische toestand en status van therapie tot nu toe van betreffende patiënt om af te wijken van palliatieve (niet curatieve) standaard chemotherapie. Vanzelfsprekend betreft het alleen tumor-specifieke genetische veranderingen waarvoor op dit moment binnen Nederland ook doelgerichte therapie (niet beperkt tot longkanker) te verkrijgen is. Het is daarom van uiterst belang dat de MTB-experts up-to-date en uitgebreid op de hoogte zijn van alle lopende klinische trials in Nederlands (bijvoorbeeld via NVALT-website) maar juist ook door hun bestaande netwerken met farmaceutische bedrijven en connecties met verschillende MTB (zie <https://www.netwerk-path.nl>). Dit dient niet beperkt te zijn tot longkanker gezien er juist ook bij de andere maligniteiten vergaande continue ontwikkelingen zijn op dit gebied en daarbij ook de medisch oncoloog in de MTB een essentiële rol kan spelen.

De werkgroep is daarom van mening dat de bespreking van een behandeladvies voor doelgerichte therapie beperkt moet worden tot de volgende longkankerpatiënten:

- a. *Patiënten met zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen (<1%) anders dan de mutatie-hotspots van de predictieve markers genoemd in deze richtlijn.*
Denk hierbij bv aan EGFR-mutaties buiten de 3 mutatie-hotspots (G719x, exon19del en L858R) die samen ~85% van alle mutaties in exon 18-21 van EGFR gen coderend voor het actieve tyrosine-kinase-domein, dekken. In de andere 15% van NSCLC worden >3000 andere verschillende mutaties gevonden met elk een frequentie van <0.1% en enkele slechts <1% (data van cosmic-database).
- b. *Patiënten met zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen (<1%) in combinatie met een verandering in een van de predictieve markers genoemd in deze richtlijn.*
Anders dan beschreven onder a is momenteel niet bekend wat het effect van deze secundaire onbekende EGFR mutatie is bij standaard EGFR-TKI-therapie vanwege een therapie-gevoelige mutatie in EGFR-hotspot regio. Behalve T790M als bekend resistantie mechanisme bij met name erlotinib en gefitinib (de eerste beschikbare EGFR-TKI) (Loong 2018) is er weinig bekend over vele van >3000 verschillende EGFR mutaties. Er worden momenteel steeds meer andere EGFR-TKI gebruikt waarvan de effecten en resistantie-mechanismen helemaal nog niet bekend zijn.
- c. *Patiënten met ongewone of onbekende (combinaties van) moleculaire genetische veranderingen (over het algemeen <1%) waarvan bekend is dat ze mogelijk predictief of diagnostisch zijn in maligniteiten anders dan longkanker.*

In andere maligniteiten zijn klinisch-relevante predictieve moleculaire biomarkers in combinatie met vaak heel effectieve doelgerichte therapie (al dan niet geregistreerd/off-label) beschreven zoals bijvoorbeeld in melanoom (BRAF-mutaties anders dan V600E), colorectaalcarcinoom (NRAS-mutaties), GIST (KIT-/PDGFRA-mutaties), ovarium (CCNE1-amplificatie), hersentumoren (NTRK1/2/3-fusies) en mammacarcinoom (HER2-activatie en PIK3CA).

d. *Patiënten met zeldzame resistantie-mechanismen (met bekende en onbekende mutaties) in weefselbioppen of celvrij-plasma bij klinische progressie op (doelgerichte) therapie.*

Over dergelijke resistantie-mechanismen is momenteel weinig bekend en laat vaak onbekende genetische veranderingen zien waarbij voor de benadering de gangbare weg is zoals in b-c beschreven. Tevens komen er steeds meer verschillende doelgerichte middelen beschikbaar tegen genetische veranderingen in dezelfde genmutatie-hotspots zoals bijvoorbeeld >5 middelen tegen resistantie-mutaties in ALK (Gainor, 2016; Yoda, 2018). Hierbij krijgt 3D-modeling van gemuteerde eiwitten en virtuele binding van beschikbare doelgerichte middelen steeds meer toepassing.

e. *Patiënten met een NSCLC met mutatie-tumor-heterogeniteit.*

Door het predictief testen van verschillende delen uit hetzelfde tumorbiops, het testen van verschillende tumoren uit verschillende locaties of het parallel testen van plasma DNA wordt ook bij longkanker tumor-heterogeniteit zichtbaar.

f. *Patiënten met een NSCLC waarin een genetische verandering wordt gevonden die ook bekend zijn als een (mogelijke) kiembaan-mutatie.*

Meerdere commerciële tumor-mutatie-panel testen onder meer ook voor BRCA1/2 (bijvoorbeeld www.illumina.com).

g. *Patiënten met ongewone moleculaire bevindingen.*

Voorbeelden van deze categorie zijn:

- Mutaties in het kader van het klinische beloop gedurende behandeling (bv mutaties in eerdere bioppen of juist in recidieven).
- Bespreken van opties in geval van te weinig neoplastische cellen m.b.t. inzetten van alternatieve hoog-sensitieve testen of andere materiaal zoals plasma, urine of liquor.
- Bespreken van opties bij onbegrepen respons op doelgerichte therapie
- Bespreken van testen die uitgevoerd zijn in kader van research en resultaten tonen die mogelijk van invloed kunnen zijn op standaard therapiekeuze

Onderbouwing

Achtergrond

Zowel door het gebruik van meerdere (mogelijk) predictieve tumor markers als door de toename van het aantal patiënten met een stadium IV longcarcinoom (met name in het adenocarcinoom) die hierbij getest worden, worden er steeds vaker zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen (<1%) of combinaties waargenomen in de huidige moleculaire diagnostiek. In deze gevallen is geen directe leidraad te maken in een richtlijn en is literatuur in beperkte mate voor handen. Omdat voor de beoordeling van dergelijke bevindingen een specifieke deskundigheid nodig is, anders dan in de gebruikelijke patiëntenbesprekingen in het MDO (multidisciplinair overleg), worden zogenoemde Moleculaire Tumor

Boards (MTB) opgericht. Tot 2018 waren er geen richtlijnen beschikbaar waar een MTB aan moet voldoen. Ook was niet beschreven hoe de organisatie van toegankelijkheid georganiseerd moest worden. Om hier beter inzicht in te geven is deze module geschreven voor gebruik in Nederland.

Zoeken en selecteren

No systematic literature analysis was performed for this chapter, since the clinical questions presented in this chapter could not be answered by literature but by consensus of the working group.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-01-2020

Laatst geautoriseerd : 24-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;387: 1415-1426.
- 2 - Basse C, Morel C, Alt M, et al. Relevance of a molecular tumour board (MTB) for patients' enrolment in clinical trials: experience of the Institut Curie. *ESMO Open* 2018;3: e000339-2018-000339. eCollection 2018.
- 3 - Boonstra PA, Gietema JA, Suurmeijer AJH, et al. Tyrosine kinase inhibitor sensitive PDGFRAalpha mutations in GIST: Two cases and review of the literature. *Oncotarget* 2017;8: 109836-109847.
- 4 - Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511: 543-550.
- 5 - Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP); Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* 2013;5: 209ra153
- 6 - Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, et al.; European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol* 2014;67: 923-931.
- 7 - Deans ZC, Costa JL, Cree I, et al.; IQN Path ASBL. Integration of next-generation sequencing in clinical diagnostic molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours; an expert opinion on behalf of IQN Path ASBL. *Virchows Arch* 2017;470: 5-20.
- 8 - Dalton WB, Forde PM, Kang H, et al. Personalized Medicine in the Oncology Clinic: Implementation and Outcomes of the Johns Hopkins Molecular Tumor Board. *JCO Precis Oncol* 2017;2017 Epub 2017;2017.
- 9 - Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6: 1118-1133.
- 10 - Garinet S, Laurent-Puig P, Blons H, et al. Current and Future Molecular Testing in NSCLC, What Can We Expect from New Sequencing Technologies? *J Clin Med* 2018;7: E144.
- 11 - Harada S, Arend R, Dai Q, et al. Implementation and utilization of the molecular tumor board to guide precision medicine. *Oncotarget* 2017;8: 57845-57854.
- 12 - Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov* 2017;7: 596-609.
- 13 - Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19: 4-23.
- 14 - Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients

for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2018;20: 129-159.

15 - Loong HH, Kwan SS, Mok TS, Lau YM. Therapeutic Strategies in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19: 58.

16 - Meedendorp AD, ter Elst A, 't Hart NA, et al. Response to HER2 Inhibition in a Patient With Brain Metastasis With EGFR TKI Acquired Resistance and an HER2 Amplification. *Front Oncol (section Thoracic Oncology)* 2018;8: 176

17 - Niemantsverdriet M, Schuuring E, ter Elst A, et al. KRAS Mutation as a Resistance Mechanism to BRAF/MEK Inhibition in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13: e249-e251

18 - Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol* 2013;31: 1070-80

19 - Rolfo C, Manca P, Salgado R, et al. Multidisciplinary molecular tumour board: a tool to improve clinical practice and selection accrual for clinical trials in patients with cancer. *ESMO Open* 2018;3: e000398-2018-000398. eCollection 2018.

20 - Schuuring E. De toegankelijkheid van therapie op maat voor longkankerpatiënten in Nederland moet worden verbeterd in „Oncologie Longkanker”, Medidact 1 (4), 27 October 2017.
(https://hartlongcentrum.nwz.nl/Portals/11/Med%20Oncologie%20Longkanker%202017-04_1.pdf)

21 - Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, et al. Molecular tumor board: the University of California-San Diego Moores Cancer Center experience. *Oncologist* 2014;19: 631-636.

22 - Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12: 358-369.

23 - Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA Jr, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol* 2016;11: 613-638.

24 - Van der Velden DL, van Herpen CML, et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol* 2017;28: 3070-3075

25 - Van Kempen LC, Wang H, Aguirre ML, et al. Afatinib in Osimertinib-Resistant EGFR ex19del/T790M/P794L Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13: e161-e163

26 - Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, et al. Sequential ALK Inhibitors Can Select for Lorlatinib-Resistant Compound ALK Mutations in ALK-Positive Lung Cancer. *Cancer Discov* 2018;8: 714-729.

Niet kleincellig longcarcinoom - Palliatieve zorg

Uitgangsvraag

Wat is de rol van palliatieve zorg in de behandeling van een patiënt met niet-kleincellig longcarcinoom?

Aanbeveling

Bespreek met de patiënt het verschil tussen niet tumor gericht behandelen van de ziekte en palliatieve zorg en maak duidelijk dat het geven van tumorgerichte therapie en palliatieve zorg gekijktijdig plaats kunnen vinden en elkaar aanvullen.

Heb aandacht voor palliatieve zorg bij patiënten met een ongenezelijke vorm van longkanker in een team dat hier specifiek in gespecialiseerd is.

Overwegingen

Doelen

Een goede kwaliteit van leven is een belangrijk doel van veel patiënten die te maken krijgen met longkanker. Dit uit zich in behandelkeuzes ten aanzien van de ziekte gerichte behandeling of de keuze om niet te starten met een ziekte gerichte behandeling, maar ook in andere facetten en gesprekken met het behandelteam. Het bestrijkt meerdere domeinen, zoals het behouden van onafhankelijkheid en regie, maar ook psychosociale zorg, communicatie, ethiek en spiritualiteit. Bied ruimte om dit te spreken binnen het behandelteam. Dit kan met een longarts, longarts in opleiding, basisarts, verpleegkundige, verpleegkundige consulent/specialist, physician assistant of case manager, maar ook andere zorgverleners, zoals de huisarts, maatschappelijk werker, psycholoog, geestelijk verzorger of praktijk verpleegkundige zijn. Vanwege de vele facetten van de palliatieve zorg dient deze zorg als team benaderd te worden. Ieder ziekenhuis waar patienten met NSCLC behandeld worden dient te beschikken over een team dat gespecialiseerd is in palliatieve zorg. Voor de eisen die aan de samenstelling van dit team gesteld worden verwijst de werkgroep naar het SONCOS normeringsrapport 2019. Hierin staat tevens het belang van goede contacten met en overdrachten aan zorgverleners van de extramurale palliatieve teams benoemd.

Bij patiënten met een niet-curatief behandelbaar NSCLC zal binnen de palliatieve zorg een moment aanbreken waarop de nadruk van kwaliteit van leven naar kwaliteit van sterven verschuift. Indien er eerder niet over het levens einde gesproken is, bijvoorbeeld doordat arts of patiënt hier geen ruimte voor gaf of zag, is dit het moment om dat alsnog te doen. Ook hierbij staat zorg op maat voorop. De huisarts is vaak een belangrijke partner in deze fase en speelt een belangrijke rol bij het borgen van de wensen over hoe en waar de patiënt wil sterven.

Middelen

Er zijn verschillende domeinen die gebruikt kunnen worden om een patiënt optimale palliatieve zorg te bieden. Medisch medicamenteus ligt de nadruk op symptoombestrijding. Bij longkanker komen regelmatig pijnklachten, dyspneuklachten en angst voor. Overweeg bij patiënten bespreekbaar te maken dat niet behandelen van de ziekte niet hetzelfde is als geen palliatieve zorg verlenen.

Voor de regelmatig voorkomende symptomen en palliatieve problemen zijn aparte richtlijnen ontwikkeld. Zie hiervoor bijvoorbeeld <https://www.pallialine.nl/>.

Naast de op medische symptomen gerichte behandeling, zijn er ook richtlijnen ontwikkeld op het gebied van psychosociale zorg, communicatie, ethiek, spiritualiteit. Zie ook hiervoor bijvoorbeeld <https://www.pallialine.nl/>.

Samenwerking

Optimale palliatieve zorg is teamwork. Voor een individuele zorgverlener is het niet mogelijk alle facetten hiervan toe te passen. Ook kan de zorg zich vanuit het ziekenhuis naar de eerste lijn, bijvoorbeeld naar de huisarts of en hospice verplaatsen of tussen ziekenhuizen, bijvoorbeeld door centralisatie afspraken. Hierbij spelen ook organisatorische factoren een rol. Betrek meerdere disciplines bij de palliatieve behandeling indien nodig.

Search and select

No systematic literature analysis was performed for this chapter, since the clinical questions presented in this chapter could not be answered by literature but by consensus of the working group.

Overwegingen

Omdat palliatieve zorg meerdere domeinen bestrijkt is het belangrijk de zorg als team te benaderen. Tevens is er gezien de maatschappelijke ontwikkelingen van toenemende tijdsdruk, het ontwikkelen van netwerkgeneskunde, registratielast met een achtergrond van bezuinigingen op ondersteuning, personele krapte en verplaatsing van zorg een risico dat bepaalde onderdelen van dit team niet optimaal kunnen functioneren of communiceren. Voorop staat dat palliatieve zorg maatwerk is, en een integraal onderdeel van de longkanker zorg behelst. Vroegtijdige inzet van palliatieve zorg leidt tot een betere kwaliteit van leven, stemming en een langere overleving.

Onderbouwing

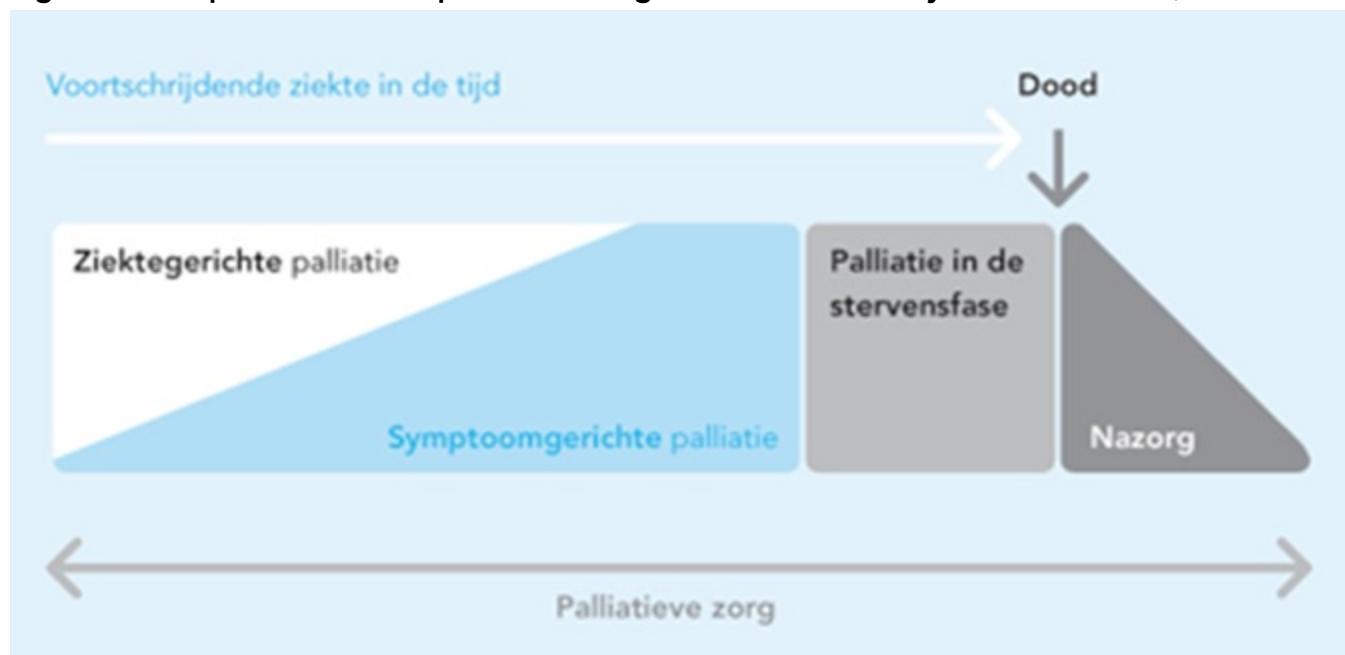
Achtergrond

Longkanker is een vaak ongeneeslijke aandoening. In Nederland, maar ook wereldwijd overlijden nog steeds de patiëveel patiënten aan deze ziekte.

Daarom is het belangrijk om ook naast de medisch in opzet curatieve behandeling, of de palliatieve tumorgerichte systeembehandeling aandacht te hebben voor palliatieve zorg. Deze palliatieve zorg is gericht op specifieke aandachtpunten en heeft als doel behoud van kwaliteit van leven of het verbeteren hiervan en behoud van onafhankelijkheid. De zorg wordt gekenmerkt door zorg op maat. Bij iedere patiënt is sprake van een andere specifieke constellatie van problemen, klachten en behoeften. Derhalve heeft iedere patiënt specifieke individueel bepaalde behoefte aan palliatieve zorg. Hierdoor is palliatieve zorg in zijn algemeenheid lastig te vatten in een specifieke evidence based module over NSCLC. Wel is er een meer algemeen kwaliteitskader voor palliatieve zorg zoals opgesteld door IKNL in samenwerking met Palliatief en zijn er richtlijnen en aanbevelingen voor specifieke symptomen en situaties. Hiervoor verwijst de werkgroep naar www.pallialine.nl.

In de periode van een behandeling voor longkanker verandert de rol van palliatieve zorg continue.

Figuur 1 Het spectrum van de palliatieve zorg. Bron: Model van Lynn en Adamson (VWS, 2007 en 2011)



Er kunnen verschillende fasen worden onderscheiden. Het verloop in de tijd verschilt per patiënt.

- *Ziektegerichte palliatie*: De ziekte wordt behandeld zonder dat genezing mogelijk is.
- *Symptoomgerichte palliatie*: De focus ligt op het verlichten en onder controle houden van de symptomen.
- *Palliatie in de stervensfase*: In deze fase verschuift de aandacht van kwaliteit van leven naar kwaliteit van sterven.
- *Nazorg*: De nazorg voor naasten na het overlijden van de patiënt wordt meestal ook gezien als onderdeel van de palliatieve zorg.

Zoeken en selecteren

No systematic literature analysis was performed for this chapter, since the clinical questions presented in this chapter could not be answered by literature. This chapter is based on results of a focus group meeting with NSCLC patients and consensus of the working group.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Bussemaker J. Palliatieve zorg: de pioniersfase voorbij. Ministerie van VWS, Den Haag: 2007.
- 2 - Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):4001-11.
- 3 - IKNL Pallialine URL: <https://www.pallialine.nl/> Bezocht op 4 september 2019.
- 4 - Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;4(4):CD002143.
- 5 - Ma J-T, Zheng J-H, Han C-B, Guo Q-Y. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci* 2014;105(8):1015-22.
- 6 - Ma J-T, Han C-B, Zheng J-H, Guo Q-Y. Response to "Letter to the Editor - A meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer". *Cancer Sci* 2015;106(6):783.
- 7 - Pizzo et al Should We Practice What We Profess? Care near the End of Life *N Engl J Med* 2015; 372:595-598 DOI: 10.1056/NEJMp1413167.
- 8 - Reveiz L, Rueda J-R, Cardona AF. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;12.
- 9 - Sau S, Sau S, Dutta P, Gayen GC, Banerjee S, Basu A. A comparative study of different dose fractionations schedule of thoracic radiotherapy for pain palliation and health-related quality of life in metastatic NSCLC. *Lung India*. 2014;31(4):348-53.
- 10 - Temel et al Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer August 19, 2010 *N Engl J Med* 2010; 363:733-742 DOI: 10.1056/NEJMoa1000678.
- 11 - Ung Y.C, Yu E, Falkson C, Haynes A.E, Stys-Norman D, Evans W.K, et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Brachytherapy*. 2006;5(3):189-202.
- 12 - Veldhuijzen van Zwanten-Hyllner M. Verankering van palliatieve zorg in de praktijk. Ministerie van VWS, Den Haag: 2011.
- 13 - Vlayen J, Belderbos J, Widder J. Letter to the Editor - Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci* 2015;106(6):782.
- 14 - Westerman MJ, Hak T, Sprangers MAG, Groen HJM, van der Wal G, The A-M. Listen to their answers! Response behaviour in the measurement of physical and role functioning. *Qual Life Res* 2008; 17: 549-58.

Bestralingsschema palliatieve radiotherapie IV NSCLC

Uitgangsvraag

Welk bestralingsschema heeft de voorkeur bij palliatieve radiotherapie voor thoracale klachten bij patiënten met NSCLC?

Aanbeveling

Bij patiënten in goede algehele conditie met thoracale klachten ten gevolge van longkanker kan (in overleg met de patiënt) een hogere bestralingsdosis (minstens 30 Gy in 10 fracties) overwogen worden, omdat een hogere dosis mogelijk een beter effect heeft op de algemene symptoomlast en leidt tot betere 1-jaarsoverleving dan een dosis van <30 Gy.

Bij patiënten in slechte algehele conditie met thoracale klachten ten gevolge van longkanker kan (in overleg met de patiënt) een kort bestralingsschema (1 – 5 fracties, dosis <30 Gy) overwogen worden.

De werkgroep is gezien de overwegend zeer lage kwaliteit van bewijs van de beschikbare evidence van mening dat nader onderzoek naar het 'beste' bestralingsschema - bij palliatieve radiotherapie voor thoracale klachten bij patiënten met NSCLC gewenst is.

Overwegingen

Veldgrootte en gebruikte technieken: Bijna alle studies gebruikten tweedimensionale technieken en opponerende velden (AP-PA) (m.u.v. Nestle 2000: AP-PA tot 40Gy, dan schuine velden tot 60Gy) waarbij de veldgroottes vaak beperkt waren tot 200 cm².

Toenemende geïndividualiseerde opties voor palliatieve systemische therapie (chemotherapie, biologically targeted agents en immuuntherapie) in stadium IV, die doorgaans ten tijde van hier aangehaalde studies nog niet beschikbaar waren, zouden invloed kunnen hebben op effecten van en indicatie voor palliatieve bestraling. Bij een goed effect van systemische therapie zou met lagere radiotherapie dosis kunnen worden volstaan; maar ook: bij een goed effect van systemische therapie zou een hogere dosis radiotherapie de uitkomst nog verder kunnen verbeteren. Hierover is geen bewijs beschikbaar. Het geven van radiotherapie in combinatie met nieuwe middelen in studieverband of in het kader van een prospectieve registratie is dan ook sterk aan te bevelen.

De performance status van de patiënt voor start palliatieve radiotherapie is de meest belangrijke prognostische factor voor overleving. Bij goede performance status is naast symptoombestrijding ook overleving een doel van radiotherapie. Dan dient een hogere dosis (10 x 3 Gy) overwogen en met de patiënt besproken te worden ("shared decision making"). Bij een slechte performance status staat symptoom palliatie op de voorgrond en verdienen korte schema's de voorkeur.

Onderbouwing

Achtergrond

Omdat de meeste patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom nog steeds overlijden door hun ziekte, stelt

zich vaak de vraag naar optimale palliatie van klachten door intra-thoracale tumor (zoals hoesten, dyspnoe, pijn, hemoptoë). Radiotherapie speelt hierbij een belangrijke rol. Verlichting van de symptomen wordt bij 70-80% van de patiënten verkregen, met weinig bijwerkingen. Belangrijke toxiciteit komt bij minder dan 5% van de patiënten voor: pneumonitis bij 2-3%, nausea en braken en ernstige oesofagitis bij minder dan 1%. Bij meer dan de helft van de patiënten blijft de klacht waarvoor radiotherapie werd gegeven levenslang onder controle. Herbestraling is bij nieuwe klachten vaak mogelijk [2, 1].

De vraag van deze review is welk bestralingsschema de voorkeur heeft om deze gunstige palliatieve resultaten te bereiken.

Conclusies

De algehele kwaliteit van bewijs aangaande verschil hoge dosis versus lage dosis radiotherapie is zeer laag.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat palliatieve radiotherapie met een dosis van minstens 30 Gy geen significant beter effect heeft op hoesten en hemoptoë dan een dosis van <30 Gy.

3

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat palliatieve radiotherapie met een dosis van minstens 30 Gy geen significant beter effect heeft op thoracale pijn dan een dosis van <30 Gy.

3; 6

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat palliatieve radiotherapie met een dosis van minstens 30 Gy een significant beter effect heeft op de algemene symptoomlast dan een dosis van <30 Gy. 1

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat palliatieve radiotherapie met een dosis van minstens 30 Gy tot een significant betere 1-jaarsoverleving leidt dan een dosis van <30 Gy. Dit geldt echter niet voor de 2-jaarsoverleving.

3; 1

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat palliatieve radiotherapie met lagere dosissen significant minder dysfagie ten gevolge van radiatie oesofagitis veroorzaakt dan palliatieve radiotherapie met hogere dosissen. 1

Over de duur van de respons van palliatieve radiotherapie kan er op basis van het beschikbare bewijs van zeer lage kwaliteit geen conclusie getrokken worden.

Samenvatting literatuur

Literatuurbeschrijving (december 2014)

Drie systematische reviews vergeleken radiotherapieschema's met een 'lage' dosis versus een 'hoge' dosis als palliatieve behandeling van patiënten met longkanker [2, 1, 3, correcties: 4, 8]. De meest volledige reviews zijn die van Lester et al. (14 gerandomiseerde studies) en Fairchild et al. (13 gerandomiseerde studies). Enkel

Fairchild et al. voerden een meta-analyse uit, maar de radiotherapiedosis was zeer heterogeen, zowel in de groep met een 'lage' dosis (10-40 Gy) als met een 'hoge' dosis (17-60 Gy) (Tabel 1). N.B.: als we in deze module spreken over dosis, bedoelen we daarmee altijd de fysische dosis.

De meest recente review van Ma et al. daarentegen includeerde echter enkel studies die een dosis van <30 Gy vergeleken met een dosis van minstens 30 Gy, en sluit daarom het beste aan bij de uitgangsvraag. Ma et al. includeerden vijf gerandomiseerde studies gepubliceerd vóór juni 2013. In de meeste van deze studies werden ook patiënten met tumorstadia < IV (d.w.z. ook IIIA/B) geïncludeerd, en één studie includeerde ook patiënten met SCLC. Opgemerkt moet worden dat Ma et al de resultaten wat betreft 1-jaarsoverleving van één van de vijf studies [Kramer 2005] verkeerd aanhaalden [8], waarna een correctie gepubliceerd werd [4]. De oorspronkelijke publicatie [3] is niet aangepast. In deze module (beschrijving effecten, conclusies) is de correctie wel meegenomen.

Onze literatuurzoektocht identificeerde nog één meer recente gerandomiseerde studie [6]. Sau et al. randomiseerden 156 patiënten met stadium IV NSCLC naar palliatieve radiotherapie tot een dosis van 17 Gy (2 x 8.5 Gy in 2 weken), 20 Gy (5 x 4 Gy in 1 week) of 30 Gy (10 x 3 Gy in 2 weken).

Tabel 1. Overzicht van gerandomiseerde studies in de drie geselecteerde reviews.

Studie	N	Radiotherapieschema	Ma 2014	Fairchild 2008	Lester 2006	Bestralingstechniek (maximale veldoppervlakte)
Erridge 2005	149	10 Gy (1fx) vs. 30 Gy (10 fx)	x	x	x	2D, 150 cm ²
Kramer 2005	303	16 Gy (2fx) vs. 30 Gy (10fx)	x	x	x	2D
MRC 1991	374	17 Gy (2fx) vs. 30 Gy (10fx)	x	x	x	2D, 200 cm ²
MRC 1996	509	17 Gy (2fx) vs. 36/39 Gy (12-13fx)	x	x	x	2D, 200 cm ²
Sundstrom 2004	421	17 Gy (2fx) vs. 42 Gy (15fx) vs. 50 Gy (25fx)	x	x	x	2D, 200 cm ²
Abratt 1995	84	35 Gy (10fx) vs. 45 Gy (15fx)		x	x	2D
Bezjak 2002	230	10 Gy (1fx) vs. 20 Gy (5fx)		x	x	2D, 175 cm ²
MRC 1992	235	10 Gy (1fx) vs. 17 Gy (2fx)		x	x	2D, 200 cm ²
Nestle 2000	152	32 Gy (16fx bid) vs. 60 Gy (30fx)		x	x	3D
Rees 1997	216	17 Gy (2fx) vs. 22.5 Gy (5fx)		x	x	2D
Reinfuss 1999	240	20-25 Gy (4-5fx) vs. 40 Gy (10fx split) vs. 50 Gy (25fx)			x	2D
Senkus-Konefka 2005	100	16 Gy (2fx) vs. 20 Gy (5fx)		x	x	2D, 150 cm ²
Simpson 1985	409	30 Gy (10 fx) vs. 40 Gy (8fx split)		x	x	2D
Teo 1988	291	31.2 Gy (4fx) vs. 45 Gy (18fx)		x	x	2D

Technique 2D: Radiotherapy to chest, megavoltage, midline dose prescription, no inhomogeneity correction.

Technique 3D: CT based treatment fields.

Kwaliteit van het bewijs

De Cochrane review van Lester et al. is van goede kwaliteit [2]. De literatuurzoektocht was uitgebreid, en omwille van de heterogeniteit werd er geen meta-analyse uitgevoerd. Lester et al. rapporteerden voor alle geïncludeerde studies een onduidelijk risico op bias.

Fairchild et al. deden eveneens een uitgebreide literatuurzoektocht, en voerden ondanks de heterogeniteit een meta-analyse uit [1]. Ze rapporteerden een Jadad-score van 3/5 voor acht studies en 2/5 voor vijf studies.

Ma et al. zochten enkel in Medline en Google Scholar, maar onze literatuurzoektocht bevestigt dat ze wellicht geen studie misten [3]. Ook Ma et al. voerden een meta-analyse uit. Geen enkele geïncludeerde studie rapporteerde een blinding van de patiënten, behandelaars en/of effectbeoordelaars, en slechts één studie rapporteerde een *allocation concealment*.

Voor verdere beoordeling van de effecten van hoge versus lage dosis radiotherapie worden de twee meta-analyses van Fairchild en Ma hieronder verder besproken.

De gerandomiseerde studie van Sau et al. heeft een hoog risico op bias door de afwezigheid van *allocation concealment*, blinding en *intention-to-treat* analyse [6].

Effect op symptoomverbetering: kritische uitkomstmaat

Hoesten

Ma et al. rapporteerden geen significant verschil in het effect op hoesten tussen hoge dosis (minstens 30 Gy) en lage dosis (<30 Gy) radiotherapie (odds ratio 0,88; 95%CI 0,71-1,08) [3]. Fairchild et al. vonden eveneens geen significant verschil tussen lagere en hogere dosissen palliatieve radiotherapie wat betreft het volledig opheffen van hoestklachten (relatief risico 1,08; 95%CI 0,90-1,28), maar wel wat betreft het verminderen van hoestklachten ten voordele van de lagere dosissen (relatief risico 1,10; 95%CI 1,00-1,21) [1].

Dyspnoe

Dyspnoe werd in de meta-analyses niet explicet geanalyseerd, maar meegenomen onder algemene symptoomlast.

Thoracale pijn

Ma et al. rapporteerden geen significant verschil in het effect op thoracale pijn tussen hoge dosis (minstens 30 Gy) en lage dosis (<30 Gy) radiotherapie (odds ratio 1,83; 95%CI 0,76-4,38) [3]. Fairchild et al. vonden eveneens geen significant verschil tussen lagere en hogere dosissen palliatieve radiotherapie wat betreft het volledig opheffen van pijnklachten (relatief risico 0,89; 95%CI 0,67-1,18) of het verminderen van pijnklachten (relatief risico 1,00; 95%CI 0,89-1,12) [1].

Ook Sau et al. rapporteerden geen significant verschil in het effect op thoracale pijn wat betreft symptoomverbetering (17 Gy: 83,3%; 20 Gy: 79,6%; 30 Gy: 87%) [6].

Hemoptoë

Ma et al. rapporteerden geen significant verschil in het effect op hemoptoë tussen hoge dosis (minstens 30 Gy) en lage dosis (<30 Gy) radiotherapie (odds ratio 1,39; 95%CI 0,60-3,20) [3]. Fairchild et al. vonden eveneens geen significant verschil tussen lagere en hogere dosissen palliatieve radiotherapie wat betreft het volledig opheffen van hemoptoë (relatief risico 0,94; 95%CI 0,85-1,03) of het verminderen van hemoptoë (relatief risico 1,00; 95%CI 0,93-1,06) [1].

Algemene symptoomlast

Fairchild et al. vonden geen significant verschil in het effect op de algemene symptoomlast tussen lagere en hogere dosissen palliatieve radiotherapie wat betreft het volledig opheffen van algemene symptoomlast (relatief risico 0,58; 95%CI 0,28-1,21), maar wel wat betreft het verminderen van algemene symptoomlast ten voordele van de hogere dosissen (relatief risico 0,86; 95%CI 0,78-0,95) [1]. Echter, in deze meta-analyse werd slechts één studie [Erridge 2005] geïncludeerd die ook door Ma et al. geïncludeerd werd.

Effect op overleving: belangrijke uitkomstmaat

Ma et al. vonden een significant verschil in 1-jaaroverleving (odds ratio 1,28; 95%CI 1,03-1,60), maar geen verschil in 2-jaaroverleving (odds ratio 1,38; 95%CI 0,94-2,04) tussen hoge dosis (minstens 30 Gy) en lage dosis (<30 Gy) radiotherapie [3].

Fairchild et al. rapporteerden eveneens een significant verschil in 1-jaaroverleving ten voordele van de hogere dosissen (relatief risico 0,83; 95%CI 0,73-0,93), maar niet voor de 2-jaaroverleving (relatief risico 0,82; 95%CI 0,63-1,07) [1]. Hierbij moet opgemerkt worden dat de resultaten voor de 2-jaaroverleving van één studie zeer strikt genomen niet terecht in de meta-analyse werden opgenomen; echter heeft dit geen consequenties voor het resultaat.

Sau et al. rapporteerden geen significant verschil in mediane overleving (17 Gy: 6 maanden; 20 Gy: 5 maanden; 30 Gy: 6 maanden) [6].

Effect op toxiciteit: belangrijke uitkomstmaat

Fairchild et al. rapporteerden significant minder dysfagie ten gevolge van radiatie oesofagitis bij lagere dosissen palliatieve radiotherapie (relatief risico 0,73; 95%CI 0,58-0,93) [1]. Ze vonden echter geen significant verschil in pneumonitis (odds ratio 0,66; 95%CI 0,10-4,56).

Duur van respons: belangrijke uitkomstmaat

Van de vijf studies die in de review van Ma et al. werden geïncludeerd (Tabel 1) rapporteerden volgens Lester et al. drie studies resultaten over de duur van respons [2]. Eén studie rapporteerde een significant langere symptoomcontrole met 30 Gy dan met 16 Gy. Twee andere studies vonden geen verschil tussen beide behandelgroepen.

Notitie: Palliatieve endobronchiale brachytherapie

Het literatuuroverzicht identificeerde ook twee systematische reviews over palliatieve endobronchiale brachytherapie [5, (7)]. De Cochrane review van Reveiz et al. is de meest recente en volledige, en includeerde veertien gerandomiseerde studies die verschillende fractioneringsschema's en combinaties met uitwendige radiotherapie met elkaar vergeleken. Er werden geen significante verschillen gevonden wat betreft symptoomverbetering (dyspnoe, hoesten, haemoptoë, obstructieve pneumonie) en overleving. Er zijn geen aanwijzingen dat endobronchiale brachytherapie alleen of toegevoegd aan uitwendige radiotherapie voordelen oplevert ten aanzien van uitwendige radiotherapie alleen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bejjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic

review. J Clin Oncol. 2008;26(24):4001-11. [[link](#)]

2 - Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;4(4):CD002143. [[link](#)]

3 - Ma J-T, Zheng J-H, Han C-B, Guo Q-Y. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. Cancer Sci 2014;105(8):1015-22. [[link](#)]

4 - Ma J-T, Han C-B, Zheng J-H, Guo Q-Y. Response to Letter to the Editor - A meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. Cancer Sci 2015;106(6):783. [[link](#)]

5 - Reveiz L, Rueda J-R, Cardona AF. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;12. [[link](#)]

6 - Sau S, Sau S, Dutta P, Gayen GC, Banerjee S, Basu A. A comparative study of different dose fractionations schedule of thoracic radiotherapy for pain palliation and health-related quality of life in metastatic NSCLC. Lung India. 2014;31(4):348-53. [[link](#)]

7 - Ung Y.C, Yu E, Falkson C, Haynes A.E, Stys-Norman D, Evans W.K, et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: A systematic review. Brachytherapy. 2006;5(3):189-202. [[link](#)]

8 - Vluyen J, Belderbos J, Widder J. Letter to the Editor - Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. Cancer Sci 2015;106(6):782. [[link](#)]

Voorlichting en communicatie

Uitgangsvraag

- Welke voorlichting moet worden gegeven aan patiënten met NSCLC over diagnostiek?
- Welke voorlichting moet worden gegeven over longkanker als beroepsziekte?
- Wat moet er met patiënten met NSCLC worden besproken over de behandeling?
- Welke voorlichting moet worden gegeven over contact met lotgenoten voor patiënten met NSCLC?

Aanbeveling

Begrijpelijke informatie

Geef informatie in de vorm van korte, eenvoudige zinnen zo mogelijk ondersteund door afbeeldingen. Pas de gegeven informatie zo nodig aan, aan de gezondheidsvaardigheden van de patiënt.

Diagnostiek

Bespreek met de patiënt:

- Welke diagnostische testen/ ingrepen nodig zijn om tot een diagnose te komen. Leg hierbij uit dat er een verschil is tussen het diagnosticeren van longkanker en het vaststellen van het type longkanker.
- De verwachte doorlooptijden van de diagnostiek.

Bespreek de diagnose, subtype en uitgebreidheid van ziekte met de patiënt.

Bespreek behandelopties niet alleen tijdens het slecht nieuws gesprek en maak tijdens dit gesprek geen definitieve behandelkeuze maar plan hier een ander moment voor in.

Longkanker door asbest

Vraag patiënten met longkanker of ze zijn blootgesteld aan asbest tijdens het werk.

Is er een vermoeden op blootstelling aan asbest, wijs patiënten op de regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB) en verwijs ze naar het Instituut Slachtoffers Beroepsziekten door Gevaarlijke stoffen (ISBG).

Het ISBG verzamelt gegevens en toetst of patiënten mogelijk in aanmerkingen komen voor de regeling TSB. Na aanmelding verrichten zij verder onderzoek naar de mogelijke blootstelling in het verleden:
<https://isbg.nl/longkanker-door-asbest/>.

Behandeling

Bespreek de behandelmogelijkheden en impact op de kwaliteit van leven en overleving met de patiënt, waaronder de optie 'niet te behandelen'.

Bied naast medisch-inhoudelijke, ook psychosociale ondersteuning en informatie over het levenseinde aan.

Wijs een vast aanspreekpunt aan voor de patiënt gedurende het gehele behandeltraject en bespreek dit met patiënt. Geef ook aan hoe en wanneer deze persoon te bereiken is en wie bij afwezigheid waarneemt.

Overwegingen

Wat dienen patiënten te weten over diagnostiek?

Patiënten dienen voldoende op de hoogte te zijn van diagnostische testen bij een verdenking op een longcarcinoom. Voorlichtingsmateriaal dient ofwel in het ziekenhuis, en/of op de polikliniek beschikbaar te zijn. Dit kan zowel op papier of digitaal zijn, met nadere informatie over complicaties van diagnostische ingrepen of testen. Deze informatie dient aan elke patiënt aangeboden te worden. Complicatiekansen onder de 1% hoeven niet nader gespecificeerd te worden. Voor patiënten informatie kan verwezen worden naar kanker.nl en longkankernederland.nl (zie o.a. de webpagina met belangrijke vragen).

Informatievoorziening

In de informatie naar de patiënt informeert de behandelaar welke testen, beeldvorming en invasieve ingrepen nodig zijn om tot een diagnose en een behandelplan te komen. De toegankelijkheid van longtumoren wil weleens moeilijk zijn zodat meerdere tests of ingrepen nodig zijn om voldoende informatie te krijgen voor een zo rationeel mogelijke behandeling.

Een slecht nieuws gesprek/ uitslaggesprek wordt bij voorkeur persoonlijk gevoerd in plaats van telefonisch, digitaal of via een zorgrobot.

Slecht nieuws gesprek

Er moet een redelijke mogelijkheid zijn dat een patiënt na een slecht nieuws gesprek/uitslaggesprek wordt opgevangen door bijvoorbeeld een verpleegkundig consulent. Met grote voorkeur worden behandelopties niet alleen besproken tijdens het slecht nieuws gesprek en wordt er geen definitieve behandelkeuze gemaakt tijdens dit gesprek. Hier wordt indien mogelijk een ander moment voor ingepland.

Niet elke patiënt heeft dezelfde gezondheidsvaardigheden en is in staat om alle vaak complexe informatie in de emotionele en heftige periode van een longkanker diagnose en behandeling te verwerken. Het is mogelijk om de inhoud en het detailniveau en van de verstrekte informatie hierop aan te passen. In zulke gevallen is het wenselijk om uitgebreidere informatie, digitaal of op papier aan te bieden.

Informeer de huisarts met nader medische informatie over de patiënt en eventueel over vanuit het ziekenhuis geleverde zorg.

Diagnostisch traject en wachttijd

Wat essentieel is in de informatievoorziening omtrent het diagnostisch traject, zijn de verwachtingen qua tijdsduur van de onderzoeken en daarmee wat de te verwachten wachttijd is tot het verkrijgen van een diagnose. Daarnaast moet ook duidelijk worden gemaakt dat de pathologie-diagnostiek van belang is voor de behandeling en dat (met name bij stadium IIIB-IV) moleculaire diagnostiek over het algemeen afgewacht dient te worden. Doorlooptijden hiervan zijn voor patiënten, maar ook voor zorgverleners niet altijd helder, zo bleek uit de knelpunten inventarisatie en focusgroep met patiënten. Het verdient daarom de voorkeur om dit zo inzichtelijk mogelijk te maken en naar de patiënt te communiceren. Hier komt bij dat het voor patiënten

veelal niet duidelijk is dat er nog verdere tests afgewacht moeten worden wanneer de diagnose longkanker al gesteld is. Licht de patiënt voor over de noodzaak tot subtypering en aanvullende immunohistochemische kleuringen zoals PD-L1 en moleculaire diagnostiek indien van toepassing. Op de website van Longkanker Nederland is een [animatie](#) beschikbaar over het onderwerp weefselonderzoek en doorlooptijd.

Omdat er in de moleculaire diagnostiek steeds grotere panels worden gebruikt, neemt de kans op 'nevenbevindingen' toe, die los staan van de aandoening en vraagstelling waarvoor de diagnostische test is aangevraagd. Aanwijzingen voor een mogelijk erfelijke aanleg kunnen van belang zijn voor de patiënt en zijn/haar familieleden. Voor informatie en informed consent bij moleculaire tumordiagnostiek is een richtlijn ontwikkeld (ter autorisatie, publicatie verwacht medio 2023) op initiatief van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) met steun van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP).

Longkanker door werk

Beroepsgerelateerde blootstelling aan kankerverwekkende stoffen is verantwoordelijk voor ongeveer 15% van alle tumoren van de gehele luchtwegen bij mannen en voor 5% bij vrouwen. Kanker van de longen komt daarbij het meeste voor (Gibson, 2013). Er zijn diverse chemische stoffen geïdentificeerd die bij beroepsmatige blootstelling een verhoogd risico geven op longkanker. Het International Agency for Research on Cancer (IARC) heeft 31 stoffen, blootstellingen of arbeidsprocessen geduid als categorie 1 carcinogenen, dat wil zeggen dat deze stoffen kankerverwekkend zijn voor mensen (IARC, 2021). Voor de stoffen asbest, silica, dieselmissie, chroom, lasrook, arsenicum, berillium en cadmium is de relatie tussen blootstelling en longkanker bekend (Loomis, 2018). Een gecombineerde blootstelling aan roken en aan schadelijke stoffen kan daarbij een synergistisch carcinogeen effect hebben.

Longkanker door asbest

Blootstelling aan asbest is een van de meest voorkomende werkgerelateerde oorzaken van longkanker. Geschat wordt dat er in Nederland circa 400 mensen per jaar extra overlijden aan longkanker als gevolg van asbestblootstelling en 460 mensen door blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen op het werk (Baars, 2005). Blootstelling aan asbest vindt sinds het asbestverbod uit 1993 vooral plaats tijdens sloopwerkzaamheden en reparaties van uiteenlopende installaties. Omdat in het verleden verschillende soorten asbest en asbestmengsels zijn toegepast in de asbest verwerkende industrie, zal tijdens huidige werkzaamheden met asbesthoudende materialen blootstelling aan verschillende soorten asbest kunnen optreden. De Gezondheidsraad (2010) maakt geen onderscheid in risico op longkanker door blootstelling aan verschillende soorten asbest (Gezondheidsraad, 2010).

Bij het stellen van de diagnose longkanker is het vanuit de medische diagnostiek nog niet mogelijk om op basis van klinische, radiologische of histologische kenmerken vast te stellen of longkanker is veroorzaakt door blootstelling aan asbest. Zowel de lokalisatie van de maligniteit in de longen als het type maligniteit zijn hierin niet onderscheidend. De aanwezigheid van zogenaamde "brugdiagnoses" zoals asbestose en/of de aanwezigheid van pleurale plaques of pleurale verdikkingen, kunnen het stellen van de diagnose wel ondersteunen.

Met name de historische arbeidsanamnese zal moeten wijzen op een mogelijke werk-gerelateerde oorzaak van longkanker. Daarbij geldt dat naarmate er in het verleden langduriger en intensiever met asbest is gewerkt, de waarschijnlijkheid groter is dat de longkanker door asbest is veroorzaakt.

Over de regeling TSB

Per 1 januari 2023 kunnen mensen die ziek zijn geworden door werk met gevaarlijke stoffen een financiële tegemoetkoming aanvragen van de overheid. Dit staat in de regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB). De regeling geldt vanaf 1 januari 2023 voor (oud)werkennemers of zelfstandigen met longkanker door asbest, allergisch beroepsastma en schildersziekte (CSE). In de toekomst komen ook werkenden met andere beroepsziekten door gevaarlijke stoffen in aanmerking voor een tegemoetkoming. Zie voor meer informatie de website van het ISBG: <https://isbg.nl/over-de-regeling-tsb/>.

De procedure van aanvraag tot en met toekenning volgt een aantal stappen waarbij verschillende organisaties zijn betrokken: het Instituut Slachtoffers Beroepsziekten door Gevaarlijke stoffen (ISBG) die de benodigde gegevens verzamelt, het Deskundigenpanel dat beoordeelt of sprake is van de erkende beroepsziekte en de Sociale Verzekeringsbank (SVB) die de aanvraag ontvangt, een besluit neemt en tot eventuele betaling overgaat. Zie voor meer informatie de website van het ISBG: <https://isbg.nl/over-de-regeling-tsb/>.

Wie komt voor de regeling TSB in aanmerking?

Om in aanmerking te komen voor deze eenmalige uitkering moet er sprake zijn van het volgende:

1. Er is sprake van een bevestigde medische diagnose van primaire longkanker.
2. Er moet sprake zijn geweest van blootstelling aan asbest tijdens het werkzame leven (in loondienst en/of als ZZP'er). En werkzaamheden hebben plaatsgevonden in Nederland of onder het Nederlandse recht.

In het kader van de regeling TSB is inmiddels vastgesteld dat er minimaal sprake moet zijn van blootstelling aan minimaal 5 asbest vezeljaren om te kunnen spreken van een wezenlijke bijdrage van beroepsmatige asbestblootstelling op het ontstaan van longkanker (Lexces, 2022).

Wat dient met patiënten met NSCLC te worden besproken over de behandeling?

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de behandeling en/of behandeltraject nadat hen de diagnose is medegedeeld, tenzij de patiënt zelf aangeeft per se niet over de aard van de afwijking ingelicht te willen worden. Met de patiënt dienen de diagnose en de uitbreiding van de ziekte te worden besproken. De verschillende therapeutische mogelijkheden met de te verwachten resultaten en mogelijke bijwerkingen worden uitgelegd. Ook worden de mogelijke gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt besproken. De gevolgtrekkingen van het multidisciplinair overleg met de long-/thoraxchirurg, radiotherapeut en andere specialisten dienen besproken te worden en indien relevant de uitkomsten van de moleculaire tumor board, zodat ook voorafgaand aan een ingezette behandeling voor eenieder duidelijk is wat het vervolgtraject is en tot waar behandeling eventueel kan en mag strekken. Ook veel voorkomende complicaties dienen besproken te worden of via voorlichtingsformulieren bekend te worden gemaakt. Naast het door het behandelteam voorgestelde beleid, worden ook reële alternatieven besproken. Voorbeelden hiervan zijn supportive care als alternatief voor een systemische behandeling, geen nabehandeling als alternatief voor adjuvante behandeling

en SABR of wigresectie. Op basis hiervan besluit de patiënt om mee te gaan in het behandelvoorstel of niet. Verwijs de patiënt eventueel voor aanvullende informatie naar bijvoorbeeld kanker.nl en longkankernederland.nl.

Niet behandelen

Licht patiënten voor dat de kanker niet behandelen of afzien van verder onderzoek ook een optie is met de daarbij geldende verwachtingen ten aanzien van kwaliteit van leven, levensduur en mogelijkheden om de kwaliteit van leven met andere medische zorg zo prettig mogelijk te houden.

Aanspreekpunt voor patiënten

Verder is het van belang dat de patiënt een vast aanspreekpunt heeft gedurende het behandeltraject. Dit kan een longarts, longarts in opleiding, basisarts, verpleegkundige, verpleegkundige consulent/specialist, physician assistant of case manager zijn. Naast het contact met de behandeld specialist, is het voor de patiënt van belang een vast verpleegkundig aanspreekpunt te hebben dat makkelijk bereikbaar is.

Wat kan er gezegd worden over contact met lotgenoten voor patiënten met NSCLC?

Lotgenotencontact kan voor patiënten een belangrijke bron van informatie en steun betekenen. Bij diverse groepsinterventies voor patiënten met kanker wordt het contact met medepatiënten als ondersteunend ervaren, vooral door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen (Grol, 2001; Vos, 2001; Borne, 1983). Niet alle patiënten hebben behoefte aan lotgenotencontact. Sommige patiënten ontlopen de ontmoeting met medepatiënten om niet te worden geconfronteerd met het leed van anderen. Ook het grote verloop in de vereniging voor patiënten met longkanker, voortkomend uit de beperkte levensverwachting, kan (te) confronterend zijn. Patiënten met longkanker kunnen via Longkanker Nederland in contact komen met lotgenoten. De patiënt wordt bij voorkeur gewezen op de patiëntenorganisatie. De patiënt kan dan zelf beslissen of hij/ zij hier behoefte aan heeft.

Onderbouwing

Achtergrond

Wanneer patiënten worden geconfronteerd met een verdenking op longkanker, kost het meestal nog een paar weken tijd voordat duidelijk is wat de behandeling is. Patiënten vinden wachten lastig, vooral wanneer ze niet weten waarop. Daarom is het van belang dat patiënten weten waar ze aan toe zijn. Een aanvullende moeilijkheid is dat de periode rondom het stellen van de diagnose geestelijk zwaar is voor patiënten en naasten en de communicatie hierover met patiënten anders verloopt dan gebruikelijk door verschillen in coping-stijlen en gezondheidsvaardigheden tussen patiënten. Verder is het noodzakelijk om informatie gedoseerd te geven en te zorgen dat de patiënt voor hem begrijpelijke informatie ontvangt. Overweeg visuele ondersteuning door animaties en filmpjes. Daarnaast zien patiënten voorlichting over behandeling en (psychosociale) nazorg als knelpunten in het traject na de diagnose.

Zoeken en selecteren

Search and select

No systematic literature analysis was performed for this chapter, since the clinical questions presented in this chapter could not be answered by literature. This chapter is based on results of a focus group meeting with NSCLC patients and consensus of the working group.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2023

Laatst geautoriseerd : 21-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Baars, A. J., Pelgrom, S. M. G. J., Hoeymans, N., & Van Raaij, M. T. M. (2005). Gezondheidseffecten en ziektelest door blootstelling aan stoffen op de werkplek-een verkennend onderzoek.
- 2 - Borne HW van den, Pruyn JFA. Achtergronden en betekenis van lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Tilburg: IVA, 1983.
- 3 - Gezondheidsraad, Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling. 2010. (Website: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2010/06/03/asbest-risicos-van-milieu-en-beroepsmatige-blootstelling>)
- 4 - Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):559-63. doi: 10.1183/09031936.00105513. PMID: 24000245.
- 5 - Grol BMF, Bennebroek FTC, Vos D. (2001) Psycho-educatief programma voor kankerpatiënten: Cursus 'Omgaan met kanker'. In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. Assen: Van Gorcum, 154-160.
- 6 - IARC. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–130a. 8 December 2021. (Website: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf).
- 7 - Lexces. Longkanker door asbest: veroorzakingswaarschijnlijkheid en advies afkappunt voor minimale blootstelling aan asbest. 2022. (Website: <https://www.lexces.nl/sites/default/files/2022-12/Rapport veroorzakingswaarschijnlijkheid afkappunt longkanker asbest 30nov22def.pdf>)
- 8 - Loomis, D., et al., Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. Occup Environ Med, 2018. 75(8): p. 593-603.
- 9 - Vos PJ, Remie ME. (2001) Psychotherapeutische groepsbegeleiding voor vrouwen met borstkanker. In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. Assen: Van Gorcum, 175-179.

Niet kleincellig longcarcinoom - DiagnostiekVoorlichting en communicatie - Diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat dienen patiënten te weten over diagnostiek?

Aanbeveling

Patiënten dienen voldoende op de hoogte te zijn van diagnostisch tests bij een verdenking op een longcarcinoom. Voorlichtingsmateriaal dient in het ziekenhuis en/of op de polikliniek aanwezig te zijn. Het zou wenselijk zijn als er op de website van het ziekenhuis nadere informatie over complicaties van diagnostische ingrepen of tests staan vermeld. Complicatiekansen onder de 1% hoeven niet nader gespecificeerd te worden. Voor patiëntinformatie is hier de [KWF-kankerbestrijding folder 'longkanker'](#) te downloaden.

In de informatie naar de patiënt vertelt de behandelaar welke tests, beeldvorming en invasieve ingrepen nodig zijn om tot een diagnose te komen. De toegankelijkheid van longtumoren wil wel eens moeilijk zijn zodat meerdere tests of ingrepen nodig zijn om voldoende informatie te krijgen voor een zo rationeel mogelijke behandeling. Hoe het diagnostisch traject is georganiseerd wordt elders behandeld. Aan de huisarts wordt een brief gestuurd met nader medische informatie over de patiënt. Ook zal vaak de uitkomst van het multidisciplinair overleg verteld worden aan de patiënt, zijn naasten en huisarts. Deze informatie kan door een arts, verpleegkundige of nurse-practitioner gegeven worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Voorlichting en communicatie - Behandeling

Uitgangsvraag

Wat dient met patiënten met NSCLC te worden besproken over de behandeling?

Aanbeveling

Patiënten dienen voldoende op de hoogte te zijn van de behandeling en/of behandeltraject nadat hen de diagnose is medegedeeld, tenzij de patiënt zelf aangeeft per se niet over de aard van de afwijking ingelicht te willen worden. Met de patiënt dienen de diagnose en de uitbreiding van de ziekte te worden besproken. De verschillende therapeutische mogelijkheden met de te verwachten resultaten en mogelijke bijwerkingen worden uitgelegd. De gevolgtrekkingen van het multidisciplinair overleg met de thoraxchirurg, radiotherapeut en andere specialisten dienen besproken te worden, zodat ook voorafgaand aan een ingezette behandeling voor een ieder duidelijk is wat het vervolgtraject is en tot waar behandeling eventueel kan en mag strekken. Ook veel voorkomende complicaties dienen besproken te worden of via voorlichtingsformulieren bekend te worden gemaakt. Over de informatie die aan de patiënt is verstrekt, dienen de volgende items vastgelegd te worden in het medisch dossier:

- diagnose en stadium van ziekte;
- voorkeursbehandeling volgend op MDO en eventuele alternatieven;

Mondeling wordt altijd toestemming van de patiënt gevraagd voor de behandeling en wordt er overlegd over eventuele bezwaren of wensen van de patiënt en/of diens familie. Bijzondere afspraken, zoals een niet-reanimatiebeleid worden schriftelijk vastgelegd. Soms zijn verschillende disciplines betrokken bij het behandeltraject en zal duidelijk gemaakt moeten worden hoe dit behandeltraject eruit ziet en wie verantwoordelijk is voor een bepaald trajectdeel. Aan de huisarts wordt een brief gestuurd met nader medische informatie (diagnose en behandelplan) over de patiënt. Ook zal vaak de uitkomst van het multidisciplinair overleg verteld worden aan de patiënt, zijn naasten en huisarts. Deze informatie kan door een arts, physician assistant, verpleegkundige of nurse-practitioner verteld worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Voorlichting en communicatie - Lotgenotencontact

Uitgangsvraag

Wat kan er gezegd worden over contact met lotgenoten voor patiënten met NSCLC?

Aanbeveling

Lotgenotencontact kan voor patiënten een belangrijke bron van informatie en steun betekenen. Bij diverse groepsinterventies voor patiënten met kanker wordt het contact met medepatiënten als ondersteunend ervaren, vooral door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen (Grol, 2001; Vos, 2001; Borne, 1983). Niet alle patiënten hebben behoefte aan lotgenotencontact. Sommige patiënten ontlopen de ontmoeting met medepatiënten om niet te worden geconfronteerd met het leed van anderen. Ook het grote verloop in de vereniging voor patiënten met longkanker, voortkomend uit de beperkte levensverwachting, kan (te) confronterend zijn. Patiënten met longkanker kunnen via de Longkanker Nederland in contact komen met lotgenoten.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Lotgenotencontact kan voor patiënten een belangrijke bron van informatie en steun betekenen. Bij diverse groepsinterventies voor patiënten met kanker wordt het contact met medepatiënten als ondersteunend ervaren, vooral door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen (1) (2) (3). Niet alle patiënten hebben behoefte aan lotgenotencontact. Sommige patiënten ontlopen de ontmoeting met medepatiënten om niet te worden geconfronteerd met het leed van anderen. Ook het grote verloop in de vereniging voor patiënten met longkanker, voortkomend uit de beperkte levensverwachting, kan (te) confronterend zijn. Patiënten met longkanker kunnen via de Stichting Longkanker in contact komen met lotgenoten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Grol BMF, Bennebroek FTC, Vos D. Psycho-educatief programma voor kankerpatienten: Cursus 'Omgaan met kanker'. In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. Assen: Van Gorcum, 154-160, 2001.
- 2 - Vos PJ, Remie ME. Psychotherapeutische groepsbegeleiding voor vrouwen met borstkanker. In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patientenzorg in de oncologie; handboek voor de

professional. Assen: Van Gorcum, 175-179, 2001.

3 - Borne HW van den, Pruyn JFA. Achtergronden en betekenis van lotgenotencontact bij kankerpatienten. Tilburg: IVA, 1983.

Niet kleincellig longcarcinoom - Follow up NSCLC-patiënt na curatieve behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de meest sensitieve en meest kosteneffectieve methode voor follow-up na curatieve behandeling (voor detectie van tumorrecidief)?

Aanbeveling

Verricht bij voorkeur een diagnostische CT-scan van de thorax (bij voorkeur met i.v. contrast) tijdens follow-up na een in opzet curatieve behandeling.

Verricht een CT-scan met een interval van ≤ 6 maanden gedurende een periode van 2 jaar en daarna jaarlijks gedurende een periode van 3 jaar, indien er gekozen wordt voor follow-up.

Verricht alleen een FDG-PET/CT scan op klinische indicatie, zoals bij verdenking op een nieuwe primaire tumor op CT of onduidelijke resultaten op CT (bijvoorbeeld uitgebreide parenchymafwijkingen na bestraling).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn voldoende aanwijzingen in de klinische praktijk dat de sensitiviteit van een thoraxfoto voor het detecteren van een recidief laag is en lager in vergelijking met een CT. Een enkele studie met een relatief kleine studiegroep kon geen aanwijzingen vinden dat follow up met behulp van een diagnostische CT-scan van de thorax bij patiënten na in opzet curatieve behandeling van NSCLC leidt tot overlevingswinst in vergelijking met follow up met behulp van een conventionele X-thorax, echter de bewijskracht van deze studie is zeer laag.

Verder zijn er geen aanwijzingen in de literatuur dat het verrichten van een FDG-PET/CT-scan voor het detecteren van een locoregionaal recidief tot overlevingswinst leidt in vergelijking met een diagnostische CT-scan van de thorax voor follow-up. Echter, de interpretatie ook van deze resultaten moet gezien worden onder betrekking van de beperkingen van de studies. De kwaliteit van het bewijs is over het algemeen verrassend laag, een algemene aanbeveling voor follow-up na curatieve behandeling is daarom moeilijk en grotendeels gebaseerd op de ervaring van de werkgroep van deze richtlijn.

Er zijn geen studies gepubliceerd die bewijzen dat de keuze van beeldvorming bij de follow-up van patiënten met NSCLC, die in opzet curatief behandeld zijn, de prognose verbetert. Echter, de kwaliteit van de studies is onvoldoende om te zeggen dat het ontbrekende statistische bewijs inderdaad toont dat er geen effect is. Patiëntengroepen waren relatief klein en er wordt onvoldoende ingegaan op het initiële tumorstadium. De manier van curatieve behandeling (lobectomie versus radiochemotherapie) leidt tot verschillende restafwijkingen in de thorax, wat wederom zeer waarschijnlijk een effect op de diagnostische performance van beeldvorming heeft.

Terwijl er aanwijzingen zijn dat follow-up met een CT-scan een recidief eerder aantoont dan een conventionele X-thorax, is er geen bewijs dat follow up met FDG-PET/CT scan een hogere sensitiviteit heeft

vergeleken met een CT voor het aantonen van een recidief na in opzet curatieve behandeling van een patiënt met NSCLC. Hoewel FDG-PET/CT scan de hoogste gevoeligheid heeft, wordt het tegelijkertijd beperkt door de hoogste foutpositieve rate. Het lijkt daarom niet zinvol en wordt daarom ook niet aanbevolen, om in het algemeen een PET-CT ter detectie van een tumorrecidief te verwaardigen. Dit houdt wel in, dat in een subgroup van patiënten een FDG-PET/CT scan ter diagnostiek van een recidief superior is in vergelijking met alleen een CT-scan.

Ook moet in acht genomen worden, dat alle studies tot nu in de tijd van conventionele chemotherapie zijn vervaardigd worden en de nieuwe therapiemogelijkheden van recidiettumoren en hun effect op overleving niet meegenomen zijn.

Surveillance na behandeling met curatieve bedoeling is alleen nuttig als detectie van een recidief, lokaal of op afstand, of detectie van een metachrone primaire zal resulteren in potentieel levensverlengende of bij voorkeur curatieve behandeling. Voor een tweede primaire tumor is de uitkomst meestal beter in vergelijking met de uitkomst van een recidief tumor.

Vroege detectie van lokaal recidief of een metachrone primaire tumor kan leiden tot therapie welke resulteert in een langdurige ziekte-vrije overleving. Daarom is een regelmatige screening voor beide zeer waarschijnlijk zinvol in de grote meerderheid van patiënten.

Aangezien de meeste lokale recidieven worden gevonden tijdens de eerste twee jaar na de behandeling, wordt (conform andere richtlijnen zoals NCCN en ESMO) een follow-up om de 6 maanden aanbevolen en daarna jaarlijks. De incidentie van een tweede primaire tumor lijkt vergelijkbaar te zijn na SABR en chirurgie. Patiënten met stadium III NSCLC die radiotherapie ondergaan lopen een hoog risico op het ontwikkelen van progressieve ziekte, hetzij lokaal, hetzij op afstand. Het vaststellen van locoregionale ziekteprogressie is vooral belangrijk bij patiënten die mogelijk geschikt zijn voor een curatieve of levensverlengende behandeling.

De over het algemeen lage GRADE van het literatuurbewijs duidt op een kennislacune. Het lage cijfer is voornamelijk te wijten aan het ontbreken van een referentiestandaard en de variabiliteit van inclusiecriteria. Grottere onderzoeksgroepen, vooral met betrekking tot subgroepen van tumorstadia, onderliggende histologie en patiënt comorbiditeit lijken noodzakelijk om tot relevante conclusies te komen of follow-up effect heeft op de overleving van een bepaalde subpopulatie van patiënten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

CT biedt de beste balans tussen diagnostische accuratesse, beschikbaarheid, patiënten inspanning en financiële last.

Haalbaarheid en implementatie

Nagenoeg alle ziekenhuizen beschikken thans over FDG-PET/CT diagnostiek.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Indien bij patiënten met NSCLC na in opzet curatieve behandeling wordt gekozen voor follow-up om een

locoregionaal recidief of een nieuwe primaire tumor vroegtijdig te detecteren dient dit bij voorkeur te worden gedaan door het verrichten van een diagnostische CT-scan van de thorax (preferentieel met i.v. contrasttoediening).

Indien de diagnostische CT-scan van de thorax bij de follow-up voor het vroegtijdig detecteren van een locoregionaal recidief of nieuwe primaire tumor bij patiënten na in opzet curatieve therapie wegens NSCLC inconclusief is, dient een FDG PET-CT onderzoek te worden overwogen.

CT biedt de beste balans tussen diagnostische accuratesse, beschikbaarheid, patiënten inspanning en financiële last.

Soms kan FDG-PET/CT scan wel meerwaarde hebben ten opzichte van CT gezien de hogere sensitiviteit, bijvoorbeeld ter beoordeling van parenchymafwijkingen na eerder radiochemotherapie of van mediastinale/ hilaire lymfeklieren.

Het op indicatie doen van een PET-scan lijkt voldoende; indicaties zouden een verdenking op CT of onduidelijke resultaten op CT (bijvoorbeeld na bestraling) omvatten.

Er wordt in de beschikbare studies weinig informatie gegeven over de CT-techniek, in het bijzonder met betrekking tot contrastinjectie. Gebaseerd op de ervaringen van de leden van de richtlijnwerkgroep is een CT zonder contrast voldoende voor nodulaire laesies omgeven door longparenchym. Laesies (evenals lymfadenopathie) met contact met de hilus en het mediastinum met een contrast CT beter te beoordelen.

Onderbouwing

Achtergrond

In de praktijk bestaat diversiteit in de follow up van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) na een behandeling met curatieve intentie (SBRT, operatie en/of chemoradiatie): Wanneer en met welke frequentie is een CT of FDG-PET-CT nuttig na curatieve behandeling? Welke invloed heeft het follow-upmanagement op de prognose van de patiënt?

Veel patiënten worden in studieverband met een specifiek follow-up schema gevuld (afhankelijk van het studieprotocol niet uniform en dus ook niet als algemene richting voor de algemene praktijk toepasbaar).

De conventionele CXR heeft een lage sensitiviteit voor pulmonale haardvormige afwijkingen en voor het detecteren van mediastinale lymfadenopathie. Uitgebreide longparenchymafwijkingen na radiochemotherapie zijn vaak beperkt met CT scan te beoordelen met name als het om tumoractiviteit in al bestaande veranderingen gaat. Hiervoor is een FDG-PET/CT scan gevoeliger. Anderzijds worden vooral na radiotherapie fout-positieve bevindingen met FDG-PET gezien. In de praktijk wordt een FDG-PET/CT scan vaak ingezet als er inconclusieve bevindingen of verdachte afwijkingen op CT gezien worden na in opzet curatieve behandeling.

Conclusies

PET-CT

Very low GRADE	The sensitivity for detecting recurrences by using FDG-PET/CT scan ranged from 0.73 to 1.0. The rate false positive test results for FDG-PET/CT scan ranged from 0.11 to 0.38. <i>Sources: (Gambazzi, 2019; Ohno, 2017; Onishi, 2011; Opoka, 2013; Takenaka, 2011)</i>
-----------------------	---

CT

Very low GRADE	The sensitivity for detecting recurrences by using CT alone ranged from 0.67 to 0.93. The rate of false positive test results for CT alone ranged from 0.26 to 0.28. The rate of false positive test for CT scan as part of a standard radiology regimen ranged from 0.09 to 0.13. <i>Sources: (Gambazzi, 2019; Onishi, 2011)</i>
-----------------------	--

Chest radiography

Very low GRADE	The sensitivity of chest radiography for detecting local recurrences in patients with non-small cell lung cancer after treatment with curative intent seems low (0.21, 95% CI 0.08-0.48). <i>Sources: (Chiu, 2003)</i>
-----------------------	---

Very low GRADE	It is uncertain whether FDG-PET/CT scan or CT scan for surveillance is associated with an improvement in overall survival in patients with non-small cell lung cancer after treatment with curative intent. <i>Sources: (Crabtree, 2015; Karzijn, 2016; Reddy, 2017)</i>
-----------------------	---

Samenvatting literatuurDescription of studies

Thirteen studies were included in the analysis of the literature. One RCT (Gambazzi, 2019) and twelve observational studies were included. Eleven studies reported the diagnostic accuracy of two or more diagnostic tests in detecting recurrent disease. Three studies compared follow up strategies regarding to patients' overall survival (Crabtree, 2015; Karzijn, 2016; Reddy, 2017).

Table 1 presents the studies that reported on the diagnostics accuracy of FDG-PET/CT, CT alone or chest radiography.

Table 2 presents the studies that reported on the effect of the follow-up strategy on patients' overall survival. More detailed study characteristics and results are summarized in the evidence tables (appendices). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (appendices).

In most studies, the reference test consisted of a combination of tests. Pathological confirmation was only done if clinically feasible. Otherwise, local recurrences were diagnosed based on a combination of physical

examinations and (follow-up) diagnostic imaging.

Five studies included NSCLC patients who underwent surgery (Chiu, 2003; Crabtree, 2015; Ohno, 2017; Onishi, 2011; Takenaka, 2010). Besides one study (Crabtree, 2015), the remaining 4 studies included a wide range of tumor stadia between I and IV.

Six studies included NSCLC patients who were treated with radiotherapy (Dunlap, 2012; Ebright, 2013; Frank, 1995; Nakajima, 2013; Takeda, 2013; Reddy, 2017). Besides 2 studies, the remaining 4 studies included tumor sizes between T1 and T4. Finally, in three studies patients had been treated with either SBRT or surgical resection (Gambazzi, 2019; Opoka, 2013; Karzijn, 2016).

In 11 studies, a PET-CT scan was used for surveillance. In nine studies a CT-scan was used for surveillance. In 6 of these studies only a CT-scan was used. In 3 studies, CT was part of a set of "standard radiologic examinations". Finally, in 2 studies chest radiography was used for surveillance.

For FDG-PET/CT, different thresholds were used for determining the presence of recurrences. Nakajima (2013), Onishi (2011), Opoka (2013) and Takeda (2013) used the SUVmax, but used different values as cut off point, ranging from 2.5 to 4.5. Takenaka (2010) used a 5-point score for the probability of presence of recurrent disease.

Table 1 Studies reporting the diagnostic accuracy of PET CT or CT in detecting recurrence

Author	Patients	Index test	Reference test
<i>After surgery</i>			
Chiu 2003	73 patients with NSCLC who underwent complete resection (stage I-IV).	1. chest radiography 2. low-dose CT	contrast-enhanced standard-dose CT
Crabtree 2015	554 patients who underwent resection for stage I lung cancer	1. CT, with or without contrast, default was low-dose non-contrast 2. chest radiograph	invasive diagnostic procedure only after positive test results
Ohno 2017	96 postoperative NSCLC patients (stage I-IIIA)	-MRI -FDG-PET/CT -Routine radiological examinations: CT	pathological and follow-up examinations
Onishi 2011	121 NSCLC patients, who underwent complete resection (stage I-IIIB)	1.FDG-PET/CT 2.Standard radiological examinations	pathological and follow-up examinations

Takenaka 2010	92 consecutive NSCLC patients after complete resection (stage I-IIIA)	1.FDG-PET/CT 2.Standard radiological examinations (incl non-contrast CT)	pathological (if feasible) and follow-up examinations
------------------	---	---	---

After Radiotherapy

Dunlap 2012	80 patients, treated with SBRT* for stage I NSCLC	PET CT, adjunct to CT scans	biopsy was attempted to confirm tumor recurrence
Ebright 2013	35 patients treated with SBRT for early-stage NSCLC (T1a-T3, N0, M0)	1. FDG-PET/CT 2. CT alone	pathologic confirmation only after positive test; unless patient was too frail
Frank 1995	20 patients with lung carcinoma (n=16 NSCLC); all: radiation part of therapy (stage I-IIIB)	1. PET 2. CT, iv contrast	biopsy (if feasible)
Nakajima 2013	59 patients received SABR* for stage I NSCLC	PET-CT	follow up CT, tumor marker; Biopsy if feasible

After Radiotherapy or surgery

Gambazzi 2019	96 patients, stage of I to III NSCLC (or IV if solitary resected brain meta's) completed a curative-intent treatment (either surgical, n=87 or radiotherapy n=3)	1. PET (n=50) 2. contrast CT (n=46)	cancer recurrence confirmed histologically unless clear evidence of metastatic disease
Opoka 2013	72 NSCLC patients stage I-IV, underwent surgery (n=33), surgery and radiotherapy (n=10) or radiation therapy and /or chemotherapy (n=2)	Chest radiographs and CT Prior to FDG-PET/CT	pathology

SBRT= Stereotactic Body Radiation Therapy; SABR=Stereotactic ablative radiotherapy

Three studies compared the effect of different surveillance modalities (FDG-PET/CT, CT, or chest radiograph) on patients' overall survival in a retrospective cohort study (Crabtree, 2015; Karzijn, 2016; Reddy, 2017). Crabtree (2015) and Karzijn (2016) compared surveillance using CT with surveillance using chest radiographs after treatment with curative intent. Reddy (2017) compared surveillance using CT with a surveillance strategy in which alternating FDG-PET/CT scan and CT scan were performed. All patients that received CT scans as their initial two scans were categorized into the CT-group.

It has to be noted that the majority of studies did not specify whether the CT examination generally included a contrast-injection, likewise it remains unspecified whether "standard radiological examinations" included a contrast-enhanced CT or variably a CT without contrast. If specified, the table contains the information about the examination technique.

Results: diagnostic accuracy

The results regarding the diagnostic accuracy in detecting (local) recurrences are summarized in Table 3. Some studies only reported the number of true positive and false positive test results, because the reference test was only performed after a positive (index)test (Dunlap, 2012; Ebright, 2013; Crabtree, 2015). Frank (1995), Nakajima (2013), and Takeda (2013) reported the sensitivity and specificity of FDG-PET/CT scan, but the exact data could not be reconstructed.

Table 2 Studies reporting the effect of follow up with FDG-PET/CT or CT on overall survival

author	Type study	Patients	Intervention	Control
Crabtree 2015	Observational, retrospective	patients who underwent resection for stage I lung cancer	CT N=232	chest radiograph N=322
Karzijn 2016	Observational, retrospective	Treatment consisted of either SBRT or surgical resection (stage IA-IIIB)	chest radiographs and at least one CT N=23	only chest radiographs N=50
Reddy 2017	Observational, retrospective	patients with stage III NSCLC who were treated with definitive radiation	CT scan at every visit, every 3–6 months for 5 years and annually thereafter. N=105	alternating PET/CT and CT scans for 1–2 years, reserving PET/CT for abnormal findings on CT. N=95

The sensitivity for detecting recurrence by using FDG-PET/CT scan ranged from 0.73 to 1.0. The false positive test results for FDG-PET/CT scan could be calculated for five studies and ranged from 0.11 to 0.38. Nakajima (2013) and Takeda (2013) reported high sensitivity (1.0) and specificity (0.98 to 1.0) of FDG-PET/CT scan after radiotherapy in patients with stage I NSCLC.

The sensitivity for detecting recurrence by using CT scan alone ranged from 0.67 to 0.93. The rate of false positive test results for CT alone ranged from 0.26 to 0.28. The rate of false positive test for CT scan as part of a standard radiology regimen ranged from 0.09 to 0.13.

Only one study reported the sensitivity of chest radiography for detecting recurrent disease (Chiu, 2003). The reported sensitivity for detecting local recurrences was low (0.21, 95%CI 0.08 to 0.48). The rate of false positive test results for chest radiography is unknown.

In most studies including stage I NSCLC patients, only the number of true positive and false positive results could be calculated, because tissues were only assessed histologically after a positive CT or FDG-PET/CT scan.

Table 3 diagnostic accuracy of PET CT or CT in detecting recurrence

author	N total	stage NSCLC	TP*	FP	TN	FN	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	Rate FP
FDG-PET/CT after surgery									
Gambazzi 2019	50	I-IV	14	11	18	2	0.88 (0.62–0.98)	0.62 (0.42–0.79)	0.38
Ohno 2017	96	I-IIIA	17	15	64	0	1.0 (0.82-1.0)	0.81 (0.71-0.88)	0.19
Onishi 2011**	121	I-IIIB	19	12	83	7	0.73 (0.54- 0.86)	0.87 (0.79- 0.93)	0.13
Takenaka 2010	92	I-IIIA	9	9	72	2	0.82 (0.52- 0.95)	0.89 (0.80- 0.94)	0.11
FDG-PET/CT after radiotherapy									
Dunlap 2012	80	I	10	0					
Ebright 2013	35	I	6	4					
Frank 1995	18	I-IIIB					1.0	0.89	
Nakajima 2013	59	I	7				1.0	1.0****	
Opoka 2013	72	I-IV	45	4	23	3	0.94 (0.83- 0.98)	0.85 (0.68- 0.94)	0.15
Takeda 2013	257	I					1.00 (1.00–1.00)	0.98 (0.96– 1.00)*****	
CT alone after surgery									
Crabtree 2015	232	I	54	9					
Gambazzi 2019	46	I-IV	14	8	21	1	0.93 (0.68–1.00)***	0.72 (0.53–0.87)	0.28
Onishi 2011	121	I-IIIB	19	25	70	7	0.73 (0.54-0.86)	0.74 (0.64- 0.82)	0.26
CT alone after radiotherapy									
Dunlap 2012	80	I	10	25					
Ebright 2013	35	I	0	0					
Frank 1995	18	I-IIIB					0.67	0.85	
CT as part of standard radiology after surgery									
Chiu 2003	43	I-IV	11			3	0.79 (0.52-0.92)		
Ohno 2017	96	I-IIIA	12	10	69	5	0.71 (0.47- 0.87)	0.87 (0.78- 0.93)	0.13

Takenaka 2010	92	I-IIIA	8	7	74	3	0.73 (0.43- 0.90)	0.91 (0.83- 0.96)	0.09
Chest radiograph after surgery									
Chiu 2003	43	I-IV	3			11	0.21 (0.08-0.48)		
Crabtree 2015	322	I	71	1					

*) TP=true positive, FP=false positive, TN=true negative, FN=false negative; rate FP =number FP/(number FP + number TN)

**) many data reported; here results from: quantitative and qualitative assessed FDG-PECT/CT

***) reported sensitivity and specificity do not match reported numbers FN, FP, TN, TP; these accuracy data fit FN=1, TN = 21 (total n=44)

****) results at 12 months after treatment, SUVmax>4.5

*****) results at late images; SUVmax 4.2

Results: overall survival

Crabtree (2015) and Karzijn (2016) found no difference in the median overall survival between CT or chest radiography for surveillance after treatment with curative intent.

Crabtree (2015) reported that after surveillance by using CT, the median survival in patients with stage I lung cancer who underwent surgery was 7.6 years. The median survival was not reached in patients in whom chest radiography was used for surveillance. The 5-year survival rates were 67.8% (CT) and 74.8% (chest radiography). In a multivariate model, the modality of surveillance imaging was not associated with survival (HR=0.988; 95% CI 0.629 to 1.551)

Karzijn (2016) found a median overall survival was 27.2 months (interquartile range 18.5 to 53.2 months) in patients who received surveillance with CT-scans with or without chest radiographs and 22.1 months (interquartile range 14.2 to 39.2 months) in patients who received chest radiographs only during surveillance. They concluded that the modality of surveillance imaging was not associated with a better overall survival HR=1.427 (95% CI 0.755 to 2.695) in patients with stage I or II NSCLC, treated with either SBRT or surgical resection.

Reddy (2017) compared a surveillance strategy using alternating FDG-PET/CT and CT-scans with surveillance with CT-scans in n= 200 stage III patients, treated with definitive radiation. The authors found no differences in the overall survival between the two patient groups. In both groups, the median survival was 41 months.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure diagnostic accuracy / rate false positive test results was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias: not all patients received an adequate reference test and frequently the selection of patients with respect to initial tumor stage and treatment was unclear); conflicting results (inconsistency) and imprecision (uncertainty: broad confidence intervals). In some studies the study groups were small but very variable, including both different tumor stages and different curative treatments.

The level of evidence regarding the outcome measure overall survival was downgraded by three levels because of serious study limitations (risk of bias; retrospective observational studies) and uncertainty (imprecision; confidence intervals included value for clinical relevance). Study groups were either small or included various tumor stages limiting the ability to find an impact on survival. The fact that no effect was seen does not mean that no effect exists.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
Is a follow up strategy using FDG-PET/CT scan or CT scan alone better in detecting tumor recurrence or improving overall survival as compared to a follow up strategy using Chest X-ray in NSCLC patients treated with radio(chemo)therapy or resection with curative intent?

P: NSCLC Patients after treatment with curative intent (radio(chemo)therapy or resection);

I: follow up with CT scan or FDG-PET/CT scan;

C: follow up with radiology (Chest X-ray);

O: diagnosis recurrent cases (sensitivity, specificity); overall survival.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity and false positive test results as an important outcome measure for decision making and overall survival as critical clinical outcome parameter.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until January 24 2019. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 456 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomised controlled trial or observational study, investigating FDG-PET/CT, CT and/or radiological interventions for detecting recurrent cases in patients with NSCLC, treated with curative intent and reporting either overall survival or the diagnostic accuracy of the tests. 26 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 14 studies were included.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Chiu CH, Chern MS, Wu MH, et al. Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(6):1300-5.
- 2 - Crabtree TD, Puri V, Chen SB, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-

- small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):45-52, 53.e1-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.095.
- 3 - Gambazzi F, Frey LD, Bruehlmeier M, et al. Comparing Two Imaging Methods for Follow-Up of Lung Cancer Treatment: A Randomized Pilot Study. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):430-435. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.08.015.
- 4 - Ebright MI, Russo GA, Gupta A, et al. Positron emission tomography combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3):709-15.
- 5 - Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, et al. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;30;32(5):1495-512.
- 6 - Karzijn R, Alberts L, Kelder JC, et al. Post-treatment Surveillance for Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer: Impact on Clinical Outcome. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5413-5418. PubMed PMID: 27798908.
- 7 - Nakajima N, Sugawara Y, Kataoka M, et al. Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med.* 2013;27(3):261-70.
- 8 - Ohno Y, Yoshikawa T, Kishida Y, et al. Diagnostic performance of different imaging modalities in the assessment of distant metastasis and local recurrence of tumor in patients with non-small cell lung cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(6):1707-1717. doi: 10.1002/jmri.25726.
- 9 - Onishi Y, Ohno Y, Koyama H, et al. Non-small cell carcinoma: comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed FDG-PET/CT and standard radiological examinations. *Eur J Radiol.* 2011;79(3):473-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.04.027
- 10 - Opoka L, Szołkowska M, Podgajny Z, et al. Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(3):214-20.
- 11 - Reddy JP, Tang C, Shih T, et al. Influence of Surveillance PET/CT on Detection of Early Recurrence After Definitive Radiation in Stage III Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017 Mar;18(2):141-148. doi: 10.1016/j.clcc.2016.11.003.
- 12 - Takeda A, Kunieda E, Fujii H, et al. Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;79(3):248-53.
- 13 - Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, et al. Integrated FDG-PET/CT versus. standard radiological examinations: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Radiol.* 2010;74(3):458-64. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.007.

Niet kleincellig longcarcinoom - Organisatie van zorg

Het onderwerp 'organisatie en zorg' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Niet kleincellig longcarcinoom - Maximaal aanvaardbare wachttijden

Uitgangsvraag

Wat zijn de maximaal aanvaardbare wachttijden in het diagnostisch en therapeutisch traject voor patiënten met (verdenking op) NSCLC?

Aanbeveling

- De werkgroep beveelt de volgende maximaal aanvaardbare wachttijden aan:
 - huisarts: 80% binnen 2 werkdagen, maximaal 3 werkdagen;
 - longarts: 80% binnen 5 werkdagen bij aanwijzingen voor een longtumor of afwijkende thoraxfoto;
 - diagnostiek (CT-scan, bronchoscopie met PA, PET, mediastinoscopie): 80% binnen 3 weken;
 - PA: de uitslag van het PA-onderzoek dient binnen 1 week bekend te zijn, tenzij speciale bewerkingen dit verhinderen;
 - curatieve therapie: 80% binnen 2 weken na afsluiting diagnostiek;
 - palliatieve therapie: 80% binnen 1 week.
- Tachtig procent van de patiënten dient het diagnostische traject binnen 3 weken te doorlopen. Indien een mediastinoscopie dient te geschieden, is binnen 5 weken acceptabel.
- Tachtig procent van de patiënten dient binnen 2 weken na afloop van het diagnostische traject, indien geïndiceerd, te worden geopereerd of met (de voorbereidingen) van de radiotherapie en/of met de chemotherapie te beginnen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Een nadelig effect van wachttijden op de prognose tijdens de diagnostiek en de therapie van het NSCLC is niet aangetoond. Gedeeltelijk komt dit doordat het niet adequaat is onderzocht.

Niveau 3: B Jensen 2002 (7)

Het bekorten van de wachttijden bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een NSCLC is van belang uit psychosociaal oogpunt.

Niveau 2: B Jensen 2002 (7), Jones 1994 (20), Rapoport 1993 (23), C Weisman 1976-77 (24)

Er is geen relatie aangetoond tussen wachttijden in de diagnostische fase en voor de chirurgie enerzijds en het tumorstadium ten tijde van de chirurgie anderzijds.

Niveau 2: B Mackillop 1994 (4), Bozuk 2001 (9), Billing 1996 (10)

In de wachttijd kan de tumor groeien, waardoor bij een aantal patiënten een in opzet curatieve behandeling (bijvoorbeeld hooggedoseerde bestraling) niet kan worden uitgevoerd.

Niveau 3: C O'Rourke 2000 (8)

Multidisciplinaire benadering van de patiënt is een belangrijk instrument bij het terugdringen van wachttijden.
Niveau 3: C Deegan 1998 (25)

Het is van groot belang dat er bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een NSCLC afspraken worden gemaakt over maximale aanvaardbare wachttijden.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

In de huidige praktijk bestaan er vaak lange wachttijden bij de diverse diagnostische fasen voor patiënten met een NSCLC. Ook zijn er vaak wachttijden tussen het stellen van de diagnose en het starten van de (in opzet curatieve) therapie. Deze zijn vanuit het patiëntenperspectief onaanvaardbaar. Ook artsen wensen minder wachttijd vanuit het streven naar optimale zorg voor patiënten met longkanker. Een veelgehanteerde onderverdeling van de verschillende wachttijden, toegespitst op patiënten met longkanker, is de volgende:

- tussen de aanmelding van de huisarts en het eerste bezoek bij de longarts;
- tussen het eerste bezoek aan de longarts en het tweede bezoek waarbij de uitslagen van het onderzoek en het behandelingsvoorstel worden besproken;
- tussen het tweede bezoek aan de longarts en het intakegesprek bij chirurg of de radiotherapeut of het derde gesprek met de longarts (of internist-oncoloog);
- tussen het tweede bezoek aan de longarts en het starten van de behandeling.

In dit hoofdstuk komen vooral de wachttijd tussen het tweede bezoek aan de longarts en het intakegesprek bij de behandelend specialist en de wachttijd tussen het tweede bezoek en het starten van de behandeling aan de orde.

Bekende normen

Vanuit diverse gremia in eigen land zijn streefnormen voor de maximale wachttijden voorgesteld. In het zogenoemde Trekk Overleg (afstemmingsorgaan waarin Orde van Medische Specialisten, Vereniging van Nederlandse Ziekenhuizen, Ziekenfonds Nederland, ministerie van VWS, enzovoort, samenwerken) zijn wachttijden voor niet-acute zorg voorgesteld (zie onderstaande tabel) (1).

Tabel: Streefnormen en maximale toegangs- en wachttijden voor niet-acute zorg (2)

<i>Toegangstijd</i>	
huisarts	80% binnen 2 werkdagen, maximaal 3 werkdagen
apotheek	100% binnen 1 werkdag
paramedische zorg	100% binnen 1 week
ziekenhuizen, specialist en RIAGG	80% binnen 3 weken, maximaal 4 weken
<i>Wachttijd</i>	
diagnostiek/indicatiestelling	80% binnen 3 weken, maximaal 4 weken
poliklinische behandeling	80% binnen 4 weken, maximaal 6 weken
klinische behandeling	80% binnen 5 weken, maximaal 7 weken

Hieruit kan men afleiden dat de diagnostiek van het NSCLC na verwijzing door de huisarts maximaal 6 tot 8 weken mag duren en dat de behandeling vervolgens binnen 5 tot 7 weken moet starten.

Meer toegespitst op maligne aandoeningen zijn er binnen diverse beroepsgroepen ook normen voorgesteld. Een voorbeeld hiervan zijn de streefnormen en maximale wachttijden zoals geformuleerd door de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (zie onderstaande tabel) (3). Hieruit kan men afleiden dat een patiënt die voor radiotherapie van zijn NSCLC verwezen is, binnen 3 tot 4 weken na aanmelding met de radiotherapie zou moeten beginnen.

Tabel: Streefnormen en maximale wachttijden voor behandeling in de oncologie (3)

acute patiënten (bijvoorbeeld: dreigende dwarslaesie)	100% binnen 1 dag
subacute patiënten (bijvoorbeeld: botmetastasen met ernstige pijnklachten)	80% binnen 7 dagen; maximaal 10 dagen
overige indicaties	80% binnen 21 dagen; maximaal 28 dagen

Elders heeft men geformuleerd dat het interval tussen verwijzing en eerste consult radiotherapeut niet langer dient te zijn dan twee weken. In Canada houdt de Committee on Standards of the Canadian Association of Radiation Oncologists dezelfde termijn aan voor het interval tussen het eerste consult van de radiotherapeut en de start van de radiotherapie (4). In Groot-Brittannië hanteert de Standing Medical Advisory Committee als richtlijn dat het interval tussen bezoek aan de huisarts en chirurgie niet langer dan zes tot acht weken mag zijn (5).

In Schotland wordt het volgende aangehouden:

- (a) Alle patiënten bij wie er aanwijzingen zijn voor longcarcinoom, dienen binnen 2 weken gezien te worden door een longarts.
- (b) Er dient binnen 2 weken een histologische bevestiging van de diagnose te zijn.
- (c) Chirurgie dient binnen 4 weken na verwijzing en binnen 8 weken na diagnose te geschieden.
- (d) Acute radiotherapie moet binnen 24 uur beginnen (maximaal 48 uur is acceptabel).
- (e) Palliatieve radiotherapie moet binnen 48 uur beginnen (maximaal 2 weken is acceptabel, afhankelijk van de ernst van de symptomen).
- (f) In opzet curatieve radiotherapie begint binnen 2 weken (maximaal 4 weken is acceptabel).

(g) In opzet curatieve chemotherapie moet binnen 1 week beginnen (maximaal 3 weken is acceptabel) (6).

Wetenschappelijke onderbouwing

De gegevens in de literatuur over de medische gevolgen van een lange wachttijd bij de diagnostiek en de behandeling van het NSCLC in termen van overleving en recidief staan in de tabel (zie bijlage) (7) (8) (9) (10) (11) (12). Dat uitstel van behandeling een verslechtering van de lokale controle en de overleving inhoudt bij patiënten met longkanker, kan met de huidige spaarzame literatuur niet worden onderbouwd. Een literatuuroverzicht over dit onderwerp werd gepubliceerd door een Deense groep in 2002 (7). Deze review omvatte 16 onderzoeken gepubliceerd tussen 1966 en 2001, met 2595 patiënten uit negen landen. De bestudeerde populaties waren uit verschillende databases afkomstig (variërend van huisartspraktijken tot diverse oncologische klinieken). Een periode van 40 jaar wordt bestreken, een periode waarin de diverse behandelingsmodaliteiten en protocollen grondig zijn veranderd. Dit maakt vergelijking van de verschillende onderzoeken in het overzicht moeilijk. Opvallend is dat de overleving gedurende de onderzoeksperiode weinig verbeterd is. In dit overzicht wordt geconcludeerd dat er goede psychosociale redenen zijn om de wachttijden tussen consult van de longarts en het starten van de therapie bij patiënten met een NSCLC zo kort mogelijk te houden, maar dat het twijfelachtig is of de overleving erdoor zal verbeteren.

In een prospectief monocentrisch onderzoek wordt aangegeven dat een wachtlijst tussen het voltooien van de diagnostiek en het starten van de radiotherapie een slecht effect kan hebben op de prognose bij patiënten met een NSCLC die in aanmerking komen voor hoggedoseerde radiotherapie (13). De tijd tussen het eerste artsbezoek en de start van de radiotherapie bedroeg 35-87 dagen (mediaan: 64). De tijd tussen het eerste consult van de radiotherapeut en de start van de behandeling bedroeg 23-61 dagen (mediaan: 44). CT-vergelijkingen gaven een tumorvergroting aan van 0-373% (mediaan: 56) in de wachtperiode. Bij 21% van de patiënten kon een in opzet curatieve bestraling niet meer worden uitgevoerd. De relatie met de overleving werd in dit onderzoek niet bestudeerd. Een significante correlatie tussen de duur van het uitstel en een toename in tumorgrootte kon in dit onderzoek echter niet worden aangetoond. Een onderzoek in Nederland toonde echter aan dat de wachttijd tussen chemotherapie en radiotherapie tot een significante tumorgroei leidt (14).

Elders werd in een retrospectief onderzoek gevonden dat de tijdsduur tot behandeling (gedefinieerd als tijd tussen verwijzing en eerste behandeling) de overleving niet beïnvloedde (9). Tevens is er nader onderzoek gedaan naar de invloed van het interval tussen het stellen van de diagnose en het tijdstip van opereren (10). De lengte van het interval correleert niet met het tumorstadium op het tijdstip van opereren. Ook in andere onderzoeken kon geen significante relatie worden aangetoond tussen de tijd benodigd voor diagnostiek en het tumorstadium ten tijde van de chirurgie (4) (10) (11).

Wat de chemotherapie van patiënten met NSCLC betreft, zijn geen gegevens bekend waaruit blijkt dat uitstel van de start van de chemotherapie de prognose nadelig beïnvloedt. Wel is uit tweedelijns chemotherapiestudies bekend dat wanneer chemotherapie uitgesteld wordt de performance status van patiënten zodanig verslechtert dat er uiteindelijk geen chemotherapie meer gegeven kan worden (15) (16). In de ASCO-richtlijnen is een advies opgenomen dat bij patiënten met NSCLC-stadium III de chemotherapie zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose moet worden gestart, omdat uitstel de overlevingswinst door de behandeling negatief beïnvloedt doordat de 'performance'-score verslechtert of gewichtsverlies optreedt (12). De indicatiestelling van chemotherapie voor NSCLC blijft in dit hoofdstuk buiten beschouwing. Geconcludeerd kan worden dat er geen duidelijk verband is aangetoond tussen wachttijden in de diagnostische en therapeutische fase van het NSCLC en de prognose. Enkele onderzoeken geven aan dat

wachttijden kunnen leiden tot tumorvergroting, waardoor bij een aantal patiënten in opzet curatieve behandeling (bijvoorbeeld hooggedoseerde bestaling) niet meer kan worden uitgevoerd. Het is echter niet aangetoond dat hierdoor de prognose verslechtert. De literatuur over dit onderwerp is schaars en niet overtuigend. Deze conclusie is overigens tegengesteld aan wat gevonden is bij patiënten met hoofd-halstumoren na chirurgie. In deze patiëntengroep is aangetoond dat postoperatieve uitstel van radiotherapie een nadelig effect heeft op het lokaal recidief percentage (17).

Psychosociale belasting

Uitstel in het diagnostische of therapie traject veroorzaakt psychosociale stress bij patiënten met kanker. Deze bevinding is onderzocht bij patiënten met een mammaarcinoom of een hoofd-halstumor (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24). Het is waarschijnlijk dat uitstel van diagnostiek en behandeling ook bij patiënten met longkanker veel psychosociale stress veroorzaakt. Opmerkelijk is wel in dit verband dat in een prospectief gerandomiseerd Engels onderzoek is aangetoond dat het in termen van symptoomcontrole, kwaliteit van leven of overleving niet van belang is om meteen te bestralen bij patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC met weinig klachten (18). Ook in mate van angst, depressie en psychologische belasting werd geen indicatie gevonden om niet te wachten totdat klachten radiotherapie noodzakelijk maakten.

Multidisciplinaire benadering van de patiënt is een belangrijk instrument in het terugdringen van wachttijden (25).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Trekkoverleg TR-039. Notitie 'Streefnormstelling wachttijden curatieve zorg'. Zeist: [Zorgverzekeraars Nederland](#), 2000.
- 2 - Trekkoverleg TR-039. Notitie 'Streefnormstelling wachttijden curatieve zorg'. Zeist: [Zorgverzekeraars Nederland](#), 2000.
- 3 - Commissie voor beroepsaangelegenheden van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie NVRO. Algemene normstelling voor wachttijden in de radiotherapie die uitgaande van de 'ideale situatie' in alle afdelingen voor radiotherapie in Nederland van toepassing zou moeten zijn. Utrecht: [NVRO](#), 2002.
- 4 - Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF, Dixon P, Brundage M, Yunzheng Zhou. Waiting for radiotherapy in Ontario. [Int J Radiation Oncology Biol Phys](#) 30:221-228, 1994.
- 5 - Whitehouse JMA. Management of lung cancer – current clinical practices: report of a working group. London: Standing Medical Advisory Committee, 1994.
- 6 - Scottish Cancer Therapy Network. Lung cancer. Edinburgh: [Scottish Intercollegiate Guidelines Network](#), 1998
- 7 - Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. [Acta Oncologica](#) 41:146-152, 2002.
- 8 - O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\)](#) 12:141-144, 2000.
- 9 - Bozcu H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. [Lung Cancer](#) 34:243-452, 2001.
- 10 - Billing JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. [Thorax](#) 51:903-906, 1996.

- 11 - Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W, et al, on behalf of the Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 325:465-468, 2002.
- 12 - Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology Guideline; update 2003. *J Clin Oncol* 22:1-24, 2004.
- 13 - O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 12:141-144., 2000.
- 14 - El Sharouni SY, Schramel FMNH, Vonk EJA, De Ruysscher DKM, Senan S, Aerts JGJV, Paul MA, Smit EF, Groen HJM, Verhagen AF. Longkanker: Uitstel van bestraling - radiotherapie na chemo leidt tot significant kortere levensduur en vroegtijdige sterfte aan niet-klein-cellige longkanker en meer ongeneeslijke longkankerpatiënten. *Ned. Tijdschrift Geneeskunde* 152:2714-2717, 2008.
- 15 - Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27: 3277-3283.
- 16 - Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:591-598, 2009.
- 17 - Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* ;21:555-563, 2003.
- 18 - Benedict S, Williams RD, Baron PL. Recalled anxiety: from discovery to diagnosis of a benign breast mass. *Oncol Nurs Forum* 21:1723-1727, 1994.
- 19 - Risberg T, Sorbye SW, Norum J, Wist EA. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 16:995-999, 1996.
- 20 - Jones RV, Greenwood B. Breast cancer: causes of patient distress identified by qualitative analysis. *Br J Gen Pract* 44:370-371, 1994.
- 21 - Gray RE, Fitch MI, Phillips C, Labrecque M, Klotz L. Presurgery experiences of prostate patients and their spouses. *Cancer Pract* 7:130-135, 1997.
- 22 - Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F, Aurran Y, Bignon YJ, Nogues C. Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics. *Oncol Rep* 5:885-888, 1998.
- 23 - Rapoport Y, Kretler S, Chaitchik S, Algor R, K. Wiessler K. Psychosocial problems in head-and-neck cancer patients and their change with time since diagnosis. *Ann Oncol* 4:69-73, 1993.
- 24 - Weisman AD, Worden JW. The existential plight in cancer: significance of the first 100 days. *Int J Psychiatry Med* 77;7(1):1-15, 1976.
- 25 - Deegan PC, Heath L, Brunskill J, Kinneear WJ, Morgan SA, Johnston IDA. Reducing waiting times in lung cancer. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 32:339-343, 1998.

Niet kleincellig longcarcinoom - Behandeloverleg en verslaglegging

Uitgangsvraag

Wat is de rol van het multidisciplinair overleg (MDO) bij patiënten met NSCLC?

Aanbeveling

Alle patiënten met stadium I, II, III NSCLC dienen tijdig in een multidisciplinair overleg besproken te worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Eisen aan het behandeloverleg en de verslaglegging

Ziekenhuizen hebben een aparte multidisciplinaire besprekking voor nieuwe patiënten met een longtumor óf patiënten worden ingebracht op de algemene oncologiebesprekking. Deze besprekking vindt bij voorkeur eenmaal per week plaats en minimaal 1 maal per 2 weken.

Deze multidisciplinaire besprekking betreft de definitieve stadiëring, de keuze van behandeling alsook beslissingen die dienen te worden genomen ten aanzien van een (eventuele) vervolgbehandeling. Overleg met een longoncologisch centrum verdient de voorkeur bij complexe behandelingen. De huisarts van de patiënt kan uitgenodigd worden om bij de besprekking aanwezig te zijn.

Patiënten voor het multidisciplinair overleg

Wanneer de aanbeveling van 2004 wordt gehanteerd dat alle nieuwe patiënten worden besproken dan betekent dat minder dan 69% daadwerkelijk wordt besproken (1). Met een implementatieprogramma van IKNL kon dit percentage verhoogd worden naar 77%. Met het CBO-doorbraakproject verbeterde het percentage dat in het MDO besproken werd van 82% naar boven de 90%. Zowel in het CBO-doorbraakproject (21 ziekenhuizen met 2043 patiënten met NSCLC) als in het IKNL-project (52 ziekenhuizen met 3645 patiënten met NSCLC) blijkt dat het niet lukt om uiteindelijk alle patiënten te bespreken. Voor de kwaliteit van zorg is van belang dat met name zogenaamde complexe patiënten, patiënten met uitgebreide comorbiditeit en patiënten die door meerdere disciplines worden behandeld ("multimodality treatment") besproken worden. Dat betreffen vrijwel altijd patiënten met stadium I, II of III. In een aantal situaties kan al voor de besprekking met de behandeling begonnen zijn.

Deelnemers aan multidisciplinaire besprekking

Aanwezig zijn een huisarts op uitnodiging, longarts (indien deze geen chemotherapie geeft, dan ook de medisch oncoloog), chirurg, radiotherapeut, radioloog, nucleair-geneeskundige, patholoog, en indien van toepassing een oncologieverpleegkundige en een medewerker van het psychosociaal team. Wanneer er onvoldoende expertise aanwezig is dan kan een IKNL-consulententeam gevraagd worden (chirurg, medisch oncoloog, radiotherapeut, longarts en/of speciële consulente). In de huidige tijd zal meestal gebruikgemaakt worden van een videoconferentiesysteem. Er is een vaste voorzitter en een notulist.

Multidisciplinaire besprekking

De gegevens worden duidelijk gepresenteerd, bij voorkeur geprojecteerd. Aan de orde komen:

- algemene anamnese, specifieke anamnese, lichamelijk onderzoek; aanvullend onderzoek: radiologie, laboratorium, bronchoskopie, longfunctie, pathologie, eventueel FDG-PET, FDG-PET-CT en ander isotopenonderzoek;
- beoordeling of nadere diagnostiek noodzakelijk is, indien dat van belang is voor de beslissing over de behandeling;
- aangeven wat het klinische stadium is (geeft alleen prognostische informatie) en wat de aanbevolen behandeling is, nadat de argumenten over de beste behandeling in het overleg zijn gewisseld.

Verslaglegging

De bovenstaande gegevens die tijdens het overleg dienen te worden gepresenteerd, komen in het verslag evenals de reeds bekende of te verwachten reactie van de patiënt op de diagnose en het behandelingsvoorstel, de naam van de verantwoordelijke specialist/hoofdbehandelaar, de aanwezige stafspecialisten, en eventueel benodigde psychosociale ondersteuning.

Het verslag wordt gedateerd, geaccordeerd door de voorzitter van het multidisciplinair overleg en - binnen bij voorkeur 2 en maximaal 5 werkdagen - verstuurd naar de huisarts, de betrokken specialisten en de andere specialisten bij wie de patiënt bekend is. Indien mogelijk, wordt het verslag elektronisch beschikbaar gesteld. De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor de uitvoering van de MDO beslissing.

Terugkoppeling van bijvoorbeeld jaarlijkse behandelresultaten en de opbrengst van diagnostische ingrepen zal het inzicht in eigen kunnen en de kwaliteit van zorg vergroten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Holtkamp C. et al. Guideline implementation for patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in the Netherlands. Towards improvements of quality of care. Abstract [GIN](#), 2010.

Niet kleincellig longcarcinoom - Verwijzing voor chirurgie

Uitgangsvraag

Waarmee moet rekening gehouden worden bij het verwijzen van patiënten met (verdenking op) NSCLC bij verwijzing voor chirurgie?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Longkanker is de meest frequente oorzaak van kankersterfte. Van de meer dan 10.000 patiënten bij wie jaarlijks NSCLC wordt gediagnosticeerd, wordt circa 25% voor in opzet curatieve chirurgie aangeboden. Longresecties worden in Nederland door zowel algemene chirurgen als thoraxchirurgen verricht. Een pulmonologisch geïnteresseerde (thorax)chirurg is een algemeen chirurg met expertise in de longchirurgie of een cardiothoracaal chirurg met interesse en ervaring op het gebied van longresecties.

Kwaliteitseisen die betrekking hebben op het aantal longresecties per jaar en de pre- en postoperatieve zorg, zijn vorhanden (Richtlijn Interdisciplinaire Commissie Longchirurgie). Hierbij wordt uitgegaan van de minimale eisen om de ervaring op peil te houden voor de 'standaard'resecties. Er zijn verschillende onderzoeken die laten zien dat de ziekenhuismortaliteit in de USA daalde indien het aantal ingrepen toenam. Zo blijkt er een mortaliteitsverschil van meer dan 5% te zijn voor pneumonectomieën en minder dan 2% voor lobectomieën tussen ziekenhuizen die veel versus weinig patiënten opereren (1). Lagere mortaliteitscijfers in 'hoog-volume' ziekenhuizen kan slechts deels verklaard worden door een lager aantal complicaties (2).

Overigens wordt niet in alle studies een effect op de mortaliteit na pneumonectomieën gezien (3). Er bestaat in de literatuur overigens een grote variatie in de definitie van hoog- en laag-volume.

In een meta-analyse van de literatuur uitgevoerd door de signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding (juni 2010) blijkt dat er een significant lagere postoperatieve sterfte (odds ratio 0,73 (95% BI., 0,64 - 0,84, p<0,001) is in hogevolume ziekenhuizen, maar dat er geen relatie is met de langetermijn overleving (odds ratio 0,93 (95% BI., 0,84-1,03; p=0,16) (4). Ook het aantal operaties verricht per chirurg had geen effect op de postoperatieve sterfte (odds ratio 0,68 (95% BI., 0,42-1,08, p=0,10). Blijkbaar is de kwaliteit van het behandelteam van longkanker belangrijker dan de frequentie van uitgevoerde operaties door de chirurg. Er dienen wel enige kanttekeningen te worden geplaatst bij de interpretatie van de resultaten uit de literatuur. Vaak is er namelijk sprake van observationeel onderzoek, niet prospectief of gerandomiseerd. Er kan sprake zijn van selectie of publicatie "bias". Er is vaak geen correctie doorgevoerd voor de "casemix". En het is de vraag of de buitenlandse situatie volledig te extrapoleren is naar de Nederlandse situatie: in ons land met "laag-volume" ziekenhuizen zijn de mortaliteitscijfers vergelijkbaar met "hoog-volume" ziekenhuizen in het buitenland, maar onderling verschillen de mortaliteitscijfers in Nederland wel. Kennelijk is er nog ruimte voor verbetering.

De resultaten uit deze meta-analyse laten ook zien dat er ook nog andere variabelen een rol spelen bij de beslissing welke behandeling wordt gegeven, bijvoorbeeld de kans op resectie bij stadium I of II NSCLC of de kans op chemoradiatie bij stadium III NSCLC. Van belang zijn onder andere de leeftijd van de patiënt, de grootte van de longtumor, het aantal gestelde diagnosen longkanker in de instelling en het al of niet hebben

van een opleiding thorax/longchirurgie. Ook in de Nederlandse situatie blijkt er sprake te zijn van aanzienlijke variatie tussen ziekenhuizen in de behandeling van NSCLC (periode 2001-2006). In deze periode werden significante verschillen gevonden in aantal en type resecties en in de toepassing van chemoradiatie. Ook in de overleving werden verschillen aangetoond. Hoewel er een significante correlatie werd gevonden met het diagnostisch volume en de beschikbaarheid van radiotherapie was de variatie tussen de onderzochte ziekenhuizen groter (5).

Om een optimale en continue zorg te waarborgen, dienen er eisen te worden gesteld aan het aantal ingrepen dat jaarlijks wordt uitgevoerd en aan het minimale aantal specialisten en verpleegkundigen (6). Voor de behandeling van het testis-, mamma-, ovarium- en oesophaguscarcinoom en voor uitgebreide chirurgische ingrepen is aangetoond dat de resultaten minder goed zijn in centra waar jaarlijks een klein aantal ingrepen wordt verricht (5-10/jaar) (6) (7) (8) (9) (10) (11).

Het geven van verschillende therapieën ("multimodality") bij een patiënt met NSCLC in een verder gevorderd stadium heeft als doel de best mogelijke resultaten te verkrijgen. Bij deze benadering worden speciale eisen gesteld aan de betrokken groepen en de wijze waarop zij onderling functioneren. Concentratie van complexe oncologische zorg voor longtumoren is noodzakelijk en zou moeten gebeuren op basis van criteria betreffende de infrastructuur, het volume en de specialisatiegraad van het ziekenhuis en aantoonbaar goede uitkomsten van zorg. De wetenschappelijke verenigingen zullen in toenemende mate verantwoordelijkheid moeten nemen voor de toetsing van kwaliteit van de oncologische zorg die door medisch specialisten geleverd wordt (horizontaal toezicht). Betrouwbare kwaliteitsinformatie moet gerapporteerd worden aan het publiek. Zie verder de module Criteria verwijzing specialistisch centrum.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *New Engl J Med* 346:1128-1137, 2002.
- 2 - Allareddy V, Ward, MM, Allareddy V, et al. Effect of meeting Leapfrog volume thresholds on complication rates following complex surgical procedures. *Annals of Surgery* 251, 377-383, 2010.
- 3 - Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 280:1747-1751, 1998.
- 4 - Kwaliteit van kankerzorg in Nederland. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding KWF. *VandenBoogaard Print & Mediamanagement, Oisterwijk*, 55-66, 2010.
- 5 - Wouters MW, Siesling S, Jansen-Landheer ML, Elferink MA, Belderbos J, Coebergh JW, Schramel FM. Variation in treatment and outcome in patients with non-small cell lung cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. *Eur. J. Surg. Oncol Suppl1: s83-92*, 2010.
- 6 - Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Seand Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 345:181-188, 2001.
- 7 - Feuer EJ, Sheinfeld J, Bosl GJ. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:816-818, 1999.

- 8 - Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, Siu AL. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. Am J Public Health 88:454-457, 1998.
- 9 - Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA. Surgical volume and quality of care for esophageal resection: high volume hospitals have fewer complications. Ann Thorac Surg 75:337-341, 2003.
- 10 - Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA 280:1747-1751, 1998.
- 11 - Kwaliteitskader organisatie oncologische zorg. Utrecht:

Niet kleincellig longcarcinoom - Criteria verwijzing specialistisch centrum

Uitgangsvraag

Wat zijn de criteria voor verwijzing naar een chirurgisch specialistisch centrum voor patiënten met (verdenking op) NSCLC?

Aanbeveling

- Longchirurgie dient alleen verricht te worden in een kliniek waar tenminste 20 anatomische resecties per jaar plaatsvinden.
- In de volgende situaties dient overleg plaats te vinden met een centrum:
 - cT3 of cT4;
 - hoge pulmonale of cardiale comorbiditeit.
- In een centrum dient minimaal ondersteuning te zijn van longartsen, radiotherapeuten, (thorax)chirurgen, klinisch pathologen, radiologen, nucleair geneeskundigen en gespecialiseerde verpleegkundigen, conform de eisen die hieraan worden gesteld door de betreffende vakgroepen.
- In een centrum dienen per discipline minimaal twee specialisten aanwezig te zijn om de continuïteit te waarborgen.
- Een centrum dient consulten aan te bieden aan behandelaars in andere ziekenhuizen.

Overwegingen

Overwegingen over spreiding, concentratie en infrastructuur

De minimale infrastructuur voor een optimale diagnostiek van patiënten met verdenking op NSCLC bestaat uit laboratoriumfaciliteiten, endoscopische technieken, pathologische expertise voor cytologie/histologie en mutatie-analyses, longfunctieonderzoek, cardiologische expertise, beeldvormende technieken zoals CT, MRI, FDG-PET, FDG-PET-CT en perfusiescan. Sommige faciliteiten waarvoor speciale expertise nodig is zoals moleculair biologische kennis voor mutatieanalyse of speciale vaardigheden zoals EUS of EBUS kunnen geconcentreerd worden in regio.

Onderlinge afstemming is noodzakelijk zoals uit de volgende twee voorbeelden over EUS/EBUS en mediastinoscopie mag blijken. Regionaal dient bijvoorbeeld endoechoografie (EUS en/ of EBUS) beschikbaar te zijn voor de diagnostiek en stadiëring van longkanker vanwege het minimaal invasieve karakter, het feit dat de inzet van endoechoografie de mediastinale stadiëring verbetert en het aantal onnodige thoracotomieën vermindert. Onderlinge afspraken tussen longartsen, chirurgen evenals (cyto)pathologen worden sterk aanbevolen voor het regionaal realiseren van een optimale stadiëring van het NSCLC. Het heeft de voorkeur dat endoechoografie-onderzoeken worden uitgevoerd door longartsen die daarvoor een speciale opleiding genoten hebben. Eén ander voorbeeld is de mediastinoscopie. Vanwege de invloed van ervaring in het uitvoeren van een mediastinoscopie op het resultaat ervan is een ruime expertise bij de chirurg noodzakelijk. Het verdient daarom aanbeveling mediastinoscopie te verrichten in de kliniek waar ook de eventuele thoracotomie zal worden uitgevoerd.

Een van de voorwaarden voor een eventuele spreiding van diagnostiek en/of behandeling is een zodanige infrastructuur dat de snelheid van diagnostiek niet in gevaar komt (zie Maximaal aanvaardbare wachttijden).

Vanuit het patiëntperspectief gezien is concentratie van de longchirurgie van het grootste belang op basis van criteria die bovenstaand al waren besproken. Waar de behandeling uit een breed spectrum van mogelijkheden bestaat dient in het MDO kennis en kunde van al die mogelijkheden voor handen te zijn. Uiteindelijk zijn de Nederlandse patiënten gebaat bij de meest weloverwogen beslissing en vervolgens de beste behandeling. Dat kan alleen maar via concentratie van zorg. Voor de radiotherapie is daarin voorzien door een beperkt aantal bestralingscentra en voor de chirurgie is dat even wenselijk. De nu vigerende eisen houden geen rekening met de grotere chirurgische aantallen nodig voor optimale minimaal invasieve chirurgie (VATS) aan de ene kant en technisch zeer uitgebreide en ingewikkelde resecties anderzijds.

Onderbouwing

Conclusies

Voor een aantal oncologische ingrepen is er een verband tussen het aantal ingrepen per ziekenhuis c.q. specialist en de kwaliteit van de behandeling.

Niveau 3: C Birkmeyer 2002 (1), Bach 2001 (2), Feuer 1999 (3), Roohan 1998 (4), Dimick 2003 (5), Begg 1998 (6), KWF rapport 2010 (7)

Een expertisecentrum is een ziekenhuis of een groep ziekenhuizen waar geavanceerde diagnostiek en behandeling van patiënten met een longtumor plaatsvindt en waarbij de verworven kennis en ervaring verspreid wordt door onderwijs, onderzoek en in kwalitatief steeds betere patiëntenzorg. Daarnaast is een centrum in staat complexe patiënten met een sterk verhoogd behandelingsrisico te behandelen.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep.

Samenvatting literatuur

Een expertisecentrum bundelt de kennis over longkanker in (een netwerk van) centra. Deze kennis dient vertaald te worden in een hoge kwaliteit van multidisciplinaire ketenzorg. Daarom is de combinatie van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek een belangrijk aspect van een centrum. De volgende criteria kunnen worden gesteld aan een centrum:

1. In een centrum wordt om kennis en ervaring te vergroten een minimum van 25 patiënten behandeld passend bij de prevalentie van longkanker en bij de benodigde mate van multidisciplinaire zorg.
2. Het centrum is in staat tot het leveren van hoog gespecialiseerde complexe patiëntenzorg met een multidisciplinair thorax-oncologisch team.
3. Het centrum is in staat tot gespecialiseerde diagnostiek: nucleair onderzoek, endo-oesofageale en endobrochiale echoscopie, MRI en FDG-PET (zie Diagnostiek).
4. Het centrum is in staat tot behandeling: hierbij kan gebruikgemaakt worden van bepaalde faciliteiten van een ander ziekenhuis of een andere instelling met als doel de behandeling optimaal te laten verlopen. Voorbeelden zijn: gezamenlijke behandeling met een radiotherapieafdeling, gebruikmaken van specifieke operatietechnieken, (adjuvante) behandelingen of specifieke postoperatieve zorg of een behandeling in onderzoeksverband.
5. Binnen een centrum is men op de hoogte van recente wetenschappelijke ontwikkelingen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van longkanker, van preventiemaatregelen en van psychosociale begeleiding van deze patiëntengroep.

6. Kennis en ervaring is gedurende jarenlange ervaring met onderzoek en patiëntenzorg opgebouwd.
7. Het centrum is een kenniscentrum en fungeert als informatieloket en vraagbaak voor beroepsbeoefenaren, patiënten en hun familie.
8. Wetenschappelijk onderzoek doen op het gebied van longkanker is een speerpunt van het centrum. De kwaliteit van onderzoek blijkt uit publicaties.
9. Het centrum draagt zorg voor overdracht van kennis, na- en bijscholing en opleiding van nieuwe experts.
10. Een centrum dient patiëntbehandelingen te registreren en de resultaten openbaar te maken.
11. Het centrum is bereid tot visitatie.
12. Het centrum garandeert continue bereikbaarheid (telefoon of email).
13. Het centrum heeft de steun van de Raad van Bestuur van de instelling(en).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. New Engl J Med 346:1128-1137, 2002.
- 2 - Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Seand Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. N Engl J Med 345:181-188, 2001.
- 3 - Feuer EJ, Sheinfeld J, Bosl GJ. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. J Natl Cancer Inst 91:816-818, 1999.
- 4 - Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, Siu AL. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. Am J Public Health 88:454-457, 1998.
- 5 - Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA. Surgical volume and quality of care for esophageal resection: high volume hospitals have fewer complications. Ann Thorac Surg 75:337-341, 2003.
- 6 - Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA 280:1747-1751, 1998.
- 7 - Kwaliteit van kankerzorg in Nederland. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding KWF. VandenBoogaard Print& Mediamanagement, Oisterwijk, 55-66, 2010.

Niet kleincellig longcarcinoom - Patiëntendossier

Uitgangsvraag

Wat dient te worden vastgelegd in het patiëntendossier bij patiënten met NSCLC?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Over de meest adequate dosservoering bij patiënten met NSCLC is geen wetenschappelijk onderzoek gedaan. Wel staat in tekstboeken aangegeven wat men aan informatie kan verzamelen en welke mogelijkerwijs relevant zijn voor het medisch denken, waaronder het opstellen van een differentiaal diagnose. Daarnaast kan de informatie van het patiëntendossier gebruikt worden voor nationale databestanden. Privacy-aspecten dienen goed in oogenschouw te worden genomen, maar ook de relevantie voor wetenschappelijk onderzoek en voor toetsing van het medisch handelen.

Het papieren of digitale medisch dossier behoort alle relevante gegevens te bevatten die voor adequate medische zorg nodig zijn. Het gaat om gegevens die verkregen zijn bij anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek, gegevens van andere medische gebeurtenissen, gegevens over het te voeren beleid en wat daarover met de patiënt is besproken, de behandeling en de follow-up. Het dossier is niet alleen van belang voor de behandelaar tijdens het patiëntcontact, maar het vormt ook het uitgangspunt bij het overleg met andere specialismen en bij waarneming in dienstijd. Gaat het om een patiënt met een nieuw ontdekt longcarcinoom of een vermoeden daarvan, dan is er in essentie onderscheid te maken in gegevens die de tumor betreffen, zoals type en stadium.

Ook de bevindingen die de patiënt zelf betreffen en onder meer aangeven welke behandeling hij of zij kan (functioneel onderzoek) en wil ondergaan. Over hoe het dossier er exact uit moet zien, zijn geen wetenschappelijke gegevens vorhanden, maar bovenstaande overwegingen zijn wel gemeengoed in de medische opleiding en praktijk.

In dit hoofdstuk is geïnventariseerd wat geregistreerd kan worden in het dossier van patiënten met longkanker, uitgaande van wat in de praktijk nodig is voor een onderbouwde beslissing betreffende behandelingen. Daarnaast zijn er enkele terzake relevante protocollen (onder andere de Society of Thoracic Surgeons database) beschikbaar. Vooral voor ouderen is niet duidelijk of alle onderstaande gegevens geregistreerd moeten worden. Veel van onderstaande informatie kan irrelevant zijn voor de individuele patiënt, maar de meeste tekstboeken sommen wisselende gegevens op die van belang zijn voor de longkankerpatiënt in het algemeen.

Anamnese

De anamnese is gericht op klachten die wijzen op uitbreiding en metastasering van de tumor, en op gegevens over de operabiliteit van de patiënt. Frequentie klachten bij presentatie zijn hoesten, thoracale pijn, kortademigheid of haemoptoe. Bij aanwezigheid van gewichtsverlies, botpijnen, zwellingen, klachten in bovenbuik en flanken, en neurologische symptomen dient aanvullend onderzoek naar metastasering te

gebeuren. Bij aanwijzingen voor longkanker dient naar roken te worden geïnformeerd, de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een longmaligniteit en COPD (1). Het aantal 'packyears' wordt vaak berekend en genoteerd in de status. Tevens dient men zich een beeld te vormen van de algemene conditie van de patiënt en de aanwezigheid van comorbiditeit. In Amerikaanse onderzoeken werd gevonden dat comorbiditeit een onafhankelijke prognostische factor is (2) (3) (4) (5). Gewichtsverlies en een slechte 'performance'-score hangen samen met uitgebreidere ziekte en een slechtere prognose (6) (7). De volgende onderwerpen kunnen vastgelegd worden in het medisch dossier:

- leeftijd;
- geslacht;
- klachten van de tumor (hoest, veranderd hoestpatroon, haemoptoe, pijn, dyspnoe);
- klachten die kunnen duiden op lymfeklierzwellingen;
- klachten die kunnen duiden op metastasen (pijn in de leverstreek, botpijnen, hoofdpijn, neurologische symptomen);
- klachten die kunnen duiden op een paraneoplastisch syndroom, en daarmee een aanduiding kunnen vormen voor het type carcinoom, of speciale behandeling behoeven ('inappropriate' ADH-secretie, hypercalciëmie door verhoogd parathormoon activiteit, hypertrofe osteoartropathie en andere syndromen);
- klachten die een aanwijzing zijn voor een slechtere prognose (moeheid, slechte eetlust, gewichtsverlies in de voorafgaande drie maanden);
- duur van de klachten;
- roken (aantal 'packyears');
- comorbiditeit;
- sociaal netwerk.

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek wordt speciale aandacht geschonken aan eventueel vergrote lymfeklieren in hals, supraclaviculair en oksels, aan asymmetrische percussie en auscultatie van de longen, en aan vergroting van de lever. Het meten van bloeddruk, ausculteren van het hart en beoordelen van de vasculaire status zijn belangrijk in verband met het inschatten van het operatierisico. De volgende onderwerpen dienen vastgelegd te worden in het medisch dossier:

- lengte (in cm);
- gewicht (in kg);
- algemene indruk, klinische conditie, 'performance'-score (Karnofsky/WHO), zie tabel (8) (9)
- circulatie: pols, bloeddruk, abnormale venetekening (vena cava superior syndroom)
lymfeklierstations;
- afwijkende bevindingen van longen en lever;
- oriënterend neurologisch onderzoek (syndroom van Horner);
- aanwezigheid van een eventueel paraneoplastisch syndroom (zie boven).

Tabel Niveau van functioneren volgens overeenkomende 'performance'- score volgens de WHO en volgens Karnofsky

WHO-score	Betekenis	Karnofsky-score
0	Volledig actief, in staat tot normale activiteit zonder beperkingen	90-100
1	Beperkt in uitvoeren van zware activiteit, maar in staat tot uitvoeren van lichte arbeid	70-80
2	In staat tot verzorging van zichzelf, maar niet in staat tot werken, meer dan 50% van de tijd dat de persoon wakker is, is deze mobiel	50-60
3	In staat tot beperkte verzorging van zichzelf; aan bed of stoel gebonden voor meer dan 50% van de tijd dat de persoon wakker is	30-40
4	Volledig afhankelijk, kan zichzelf niet meer verzorgen; volledig aangewezen op bed of stoel	10-20

Aanvullend onderzoek

Bij alle patiënten met aanwijzingen voor longkanker dient een röntgenthoraxfoto te worden gemaakt. Of deze in de naaste toekomst vervangen gaan worden door een 'low-dose' CT is nog onduidelijk. In veel gevallen is deze al gemaakt (deze was de reden voor het vermoeden van longkanker). In principe wordt zowel een voor-achterwaartse als een laterale opname aanbevolen in de meeste richtlijnen. Aanbevelingen in verband met het stadiëringsonderzoek staan bij de module Diagnostiek. Pathologisch onderzoek is geïndiceerd voor het bevestigen van de diagnose, het vaststellen van het histologisch subtype en om de verschillende mutaties in verschillende 'driver' eiwitten vast te stellen. De longfunctie dient in kaart te worden gebracht om het eventuele operatie- en/of bestralingsrisico in te schatten. Over de waarde van laboratoriumonderzoek is weinig bekend. Elektrolytbepalingen zijn van belang voor eventuele paraneoplastische syndromen, leverenzymwaarden wegens mogelijke aanwijzingen voor levermetastasen en een verhoogde activiteit van alkalisch fosfatase kan wijzen op botmetastasen.

Van de volgende onderzoeken dient te worden vastgelegd of ze uitgevoerd werden en de originele uitslag dient in het electronisch (of papieren) dossier te worden opgenomen:

- Röntgenthoraxfoto;
- Bronchoscopie;
- CT;
- mediastinoscopie (ook het aantal klieren dat onderzocht is en de lokalisatie van deze klieren);
- FDG-PET of FDG-PET-CT;
- MRI;
- PA-onderzoek;
- Laboratoriumonderzoek;
- Onderzoek naar een eventueel paraneoplastisch syndroom (zie boven);
- Longfunctieonderzoek (geforceerde expiratoire 1-secondewaarde (FEV₁), totale longcapaciteit (TLCO),

- vitale capaciteit (VC));
- Onderzoek naar afstands metastasen.

Behandeling

Over de behandeling die de patiënt heeft gekregen, dienen de volgende items vastgelegd te worden in het medisch dossier:

- datum van de operatie;
- type operatie;
- begin- en einddatum van de radiotherapie;
- dosis (in Gy) en aantal fracties radiotherapie;
- dosisaanpassing van de radiotherapie en reden voor de dosisaanpassing;
- begin- en einddatum van de chemotherapie;
- soort chemotherapie;
- dosis en interval van de chemotherapie;
- dosisaanpassing van de chemotherapie en reden voor de dosisaanpassing;
- bijwerkingen;
- resultaat van de behandeling.

Follow-up

Wat betreft follow-up dienen de volgende items in het dossier te worden vastgelegd:

- datum en plaats van recidief of progressie;
- overlijdensdatum;
- doodsoorzaak.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1580-1586, 1997.
- 2 - Battaifarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:280-287, 2002.
- 3 - Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I nonsmall-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1047-1057, 2002.
- 4 - Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Radiation Therapy Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:357-364, 2002.

- 5 - Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. Laryngoscope 110:593-602, 2000.
- 6 - Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 16:1582-587, 1998.
- 7 - Feld R, Arriagada R, Ball DL, Mattson K, Sorensen JB. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer 7:3-5, 1991.
- 8 - Karnofsky DA, Abelmann WH, Kraver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustard in palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer 1:634-669, 1948
- 9 - Common Therapy Evaluation Program CTEP. Common Toxicity Criteria. Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS, 1998.

Niet kleincellig longcarcinoom - Psychosociale zorg

Het krijgen van longkanker kan het leven ingrijpend verstoren in lichamelijk, emotioneel, sociaal en levensbeschouwelijk opzicht. Voor details wordt verwezen naar de richtlijn die nu nog te vinden is op Oncoline - de Richtlijn detecteren behoeften Psychosociale Zorg. Deze richtlijn wordt later ook verplaatst naar de Richtlijnendatabase.

Vergeleken met andere typen kanker kunnen bij patiënten met longkanker drie specifieke aspecten worden onderscheiden die de kwetsbaarheid voor psychische klachten vergroten:

- het eigen aandeel in het krijgen van longkanker door roken; de meeste patiënten zijn zich hiervan bewust; dit besef kan resulteren in schuld- en/of schaamtegevoelens;
- kortademigheid, met als gevolg beperkingen in functioneren en de angst om te stikken;
- de slechte prognose; de gemiddelde 5-jaarsoverleving bij patiënten met longkanker is < 15%.

De lichamelijke klachten kunnen gerelateerd zijn aan het onderliggend lijden, aan de bijwerkingen of aan de complicaties van de behandeling(en). Lichamelijke klachten zijn vaak geassocieerd met emotionele stress, afname van kwaliteit van leven en functieverlies. Patiënten met longkanker ervaren vaak veel lichamelijke klachten van dyspnoe, vermoeidheid, pijn, hoesten, anorexie/ cachexie, emotionele distress (1) (2). Vaak is behandeling gericht op symptoomverlichting en is verbeteren of handhaven van de kwaliteit van leven de belangrijkste focus.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Joyce M. Supportive care in lung cancer. Semin Oncol Nurs. 2008 Feb;24(1):57-67.

2 - Cox K, Wilson E, Heath L, Collier J, Jones L, Johnston I. Preferences for follow-up after treatment for lung cancer: Assessing the nurse-led option. Cancer Nursing 2006, vol 29, no3, 176-187.

Niet kleincellig longcarcinoom - Prevalentie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de prevalentie van psychosociale problemen bij patiënten met NSCLC?

Aanbeveling

Op basis van de prevalentie van psychosociale problemen bij patiënten met longkanker dienen de betrokken zorgverleners bij iedere patiënt met longkanker te vragen naar angst en depressie.

Overwegingen

De genoemde onderzoeken naar de prevalentie van psychosociale problemen zijn beschrijvend en alleen verricht bij patiënten met kanker zonder vergelijking met bevolkingsonderzoeken. De verschillen in percentages kunnen worden verklaard met het gebruik van verschillende meetinstrumenten en de selectie van de onderzoeks groep.

Onderbouwing

Conclusies

Ongeveer een derde van de patiënten met longkanker heeft psychosociale problemen.

Niveau 3: C Schrameijer 1992 (4), Sarna 1998 (1), Zabora 2001 (3), Hopwood 2000 (2)

Lichamelijke symptomen, zoals kortademigheid, hoesten, pijn, vermoeidheid en anorexie, zijn een belangrijke oorzaak van psychosociale problemen bij patiënten met longkanker.

Niveau 3: C Sarna 1998 (1)

Samenvatting literatuur

In een literatuuroverzicht over psychosociale morbiditeit bij patiënten met longkanker (1998) waren er hoge prevalenties van angst (17-33%) en depressieve stemming (11-33%) (1). In een onderzoek uit 2000 had 21% van de patiënten met NSCLC angst en 25% depressie (2). Uit een vergelijking van 14 verschillende patiëntengroepen uit 2001 kwam naar voren dat psychosociale problemen het vaakst (43,4%) voorkwamen bij patiënten met longkanker (3). In een onderzoek uit 1992 bij 188 patiënten met kanker in Nederland, van wie 14 patiënten met longkanker, had 37% van de respondenten behoefte aan extra hulp bij één of meer problemen (4). Volgens het genoemde literatuuroverzicht uit 1998 gaat psychosociale morbiditeit bij longkanker vaak samen met fysieke symptomen, zoals hoesten, pijn in borst en schouder, kortademigheid, moeheid en anorexie (1).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Sarna L. Lung cancer. In: Holland JC (ed). Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press, 340-348, 1998.
- 2 - Hopwood P, Stevens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality of life data. *J Clin Oncol* 18:893-903, 2000.
- 3 - Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-oncology* 10:19-28, 2001.
- 4 - Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bijkanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. NcGv-reeks: 92-22. Utrecht: Nederlands centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992

Niet kleincellig longcarcinoom - Rol van de verpleegkundige

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de verpleegkundige bij de begeleiding van de patiënt tijdens de behandeling?

Aanbeveling

- Psychosociale problemen moeten tijdig gedetecteerd worden om de kwaliteit van leven van patiënten met NSCLC te optimaliseren. Verpleegkundigen spelen hierbij een belangrijke ondersteunende rol.
- De verpleegkundige begeleiding tijdens behandeling zal gericht moeten zijn op het monitoren en managen van emotionele en fysieke problemen.
- Gezondheidszorgmedewerkers moeten bekend zijn met het meten van kwaliteit van leven en bereid zijn om meetinstrumenten te gebruiken.
- Het regelmatig meten van de kwaliteit van leven door een oncologieverpleegkundige of nurse practitioner kan aanvullende informatie geven om de keuze van behandeling vast te stellen.
- Oncologieverpleegkundigen zouden meer aandacht kunnen schenken bij het in kaart brengen van de kwaliteit van leven bij longkankerpatiënten die chemotherapie ondergaan.

Overwegingen

Betrokkenheid en emotionele ondersteuning zijn onderdeel van de basale zorgverlening door medische en verpleegkundige hulpverleners. Deze ondersteuning verzacht problematiek zoals angst en depressie, verbetert de samenwerking tussen arts en patiënt en bevordert de informatieverwerking van de patiënt. Aandacht voor emoties en welbeinden vergemakkelijkt het verwerkingsproces van de ziekte en de behandeling. Verpleegkundigen kunnen emotionele en psychologische problemen laagdrempelig en adequaat bespreken met patiënten; Bovenstaande literatuur beschrijft echter summier en beperkt om welke zorgen het gaat (angst en verdriet).

Roken is de grootste risicofactor voor longkanker. Bij patiënten die roken kunnen schuldgevoelens ontstaan. De diagnose longkanker kan een sterke motivatie zijn om te stoppen met roken. Stoppen met roken kan zelfs voor patiënten met uitgebreide ziekte, lichamelijke en psychologische voordelen opleveren. Voor ondersteuning bij stoppen met roken kan verwezen worden naar de richtlijn behandeling van tabaksverslaving van het CBO uit 2004 (17).

Onderbouwing

Conclusies

Er is behoefte aan professionals in de gezondheidszorg die emotionele steun bieden en die reageren op de psychosociale behoeften van patiënten, door patiënten uit te nodigen te praten over hun zorgen en proberen de zorgen aan te pakken in een vroeg ziekte-stadium.

Niveau 3: C Hill 2003 (2)

De leeftijd van de patiënt en kwaliteit van leven vóór behandeling voorspellen de mate van verbetering in

kwaliteit van leven na chemotherapie bij patiënten met gevorderd NSCLC.

Niveau 3: C Bozcu 2006 (5); B Biesma 2011 (15)

Verpleegkundigen kunnen een actieve rol in ondersteuning bieden bij het aanleren van nieuwe vaardigheden (coping skills) aan patiënten en familieleden, die het gevoel van competentie, controle en ondersteuning bevorderen en leiden tot vermindering van fysieke en emotionele nood.

Niveau 4: C Ryan 1996 (10)

Vroegtijdig beoordelen van symptomen en symptoommanagement door (oncologie)verpleegkundigen kunnen een belangrijke component zijn om de kwaliteit van leven en functionele status te verbeteren bij patiënten met longkanker.

Niveau 4: C Joyce 2008 (16)

Follow-up door verpleegkundigen waarbij de focus is gericht op informatievoorziening, ondersteuning en coördinatie van zorg, kan leiden tot dezelfde of betere patiënttevredenheid en symptoomcontrole in vergelijking met follow-up door een arts.

Niveau 3: C Thompson 2005 (8)

Samenvatting literatuur

Rol van de verpleegkundige bij signaleren van psychosociale problemen

Ziekte en behandeling geven niet alleen lichamelijke klachten, maar ook onder meer angst, onzekerheid, somberheid, wanhoop en aantasting van het gevoel van eigenwaarde en controle, schaamte en schuld, vooral wanneer de patiënt rookt. Daarnaast zijn er vele sociale gevolgen bijvoorbeeld wanneer de patiënt eenzaam en/of afhankelijk raakt. De confrontatie met kanker kan leiden tot een existentiële crisis. Het roept vragen op met betrekking tot wat voor de patiënt zinvol en van betekenis is (1).

Onderzoek van Hill in 2003 toont aan dat longkankerpatiënten (n=80) vinden dat minder dan de helft van hun zorgen (43%) in het behandelteam wordt besproken, kort nadat de diagnose gesteld is (14-28 dagen) (2). Patiënten met longkanker maken zich meer zorgen over de psychosociale gevolgen van de ziekte dan over de lichamelijke problemen. De belangrijkste zorgen die patiënten bespreken zijn: zorgen over de ziekte zelf, zorgen over de toekomst met betrekking tot de ziekte en zorgen over het welzijn van hun familie. Bij 70% van de patiënten werden lichamelijke klachten besproken, maar emotionele, psychologische of sociale zorgen werden niet voldoende besproken (3).

Patiënten met longkanker hebben grote moeite om kwaliteit van leven vast te houden. Bij vrouwen met NSCLC, zijn jonge leeftijd, depressieve stemming, aantal comorbide ziekten en een negatieve betekenis geven aan de ziekte, gerelateerd aan een lagere kwaliteit van leven (4).

Naast het feit dat chemotherapie bij NSCLC geassocieerd is met verbetering van kwaliteit van leven en palliatie van symptomen zijn er een aantal andere factoren die de kwaliteit van leven ook beïnvloeden. Zo beschrijft Bozcu bij 50 patiënten dat de kwaliteit van leven voorafgaand aan een chemotherapiebehandeling, het soort chemotherapie, en de leeftijd van de patiënt de omvang van de kwaliteit van leven bepalen tijdens behandeling met chemotherapie (5). Vooral ouderen en patiënten met een goede kwaliteit van leven

voorafgaand aan de chemotherapie behandeling, die niet reageren op die behandeling, lopen het grootste risico op een grote afname van hun kwaliteit van leven (6).

Emotionele ondersteuning is nodig bij het bespreken van seksuele gevoelens. In een prospectieve, beschrijvende studie (n=59) is onderzocht dat veelal het seksueel functioneren verminderd is bij aanvang van de behandeling en dat kan tijdens behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie verder afnemen (7).

Het tijdig herkennen van problemen tijdens het ziekterbraject ten gevolge van de confrontatie met kanker en daardoor tijdig verwijzen naar de juiste psychosociale en/of (para) medische hulpverlener, zou de kwaliteit van leven van deze patiënten, de tevredenheid met de (medische) zorg en de communicatie met de primaire zorgverleners kunnen verhogen. Voor het signaleren van psychische spanning bij kankerpatiënten wordt sterk aanbevolen gebruik te maken van de lastmeter. Deze bestaat uit de thermometer en de probleemlijst zoals beschreven in de richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg.

Rol van de verpleegkundige bij symptoom management

Oncologieverpleegkundigen kunnen symptomen herkennen en managen, patiënten informeren en ondersteunende zorg bieden. Dit kan plaatsvinden in samenwerking met andere disciplines die betrokken zijn in de zorg en behandeling bij de meest voorkomende klachten bij patiënten met longkanker (8).

Ondersteunende zorg kan effect hebben op de emotionele en psychologische toestand van de patiënt, maar ook op lichamelijke symptomen, zoals dyspnoe management. De ondersteunende zorg in de studie van Thompson was gericht op het inzicht van patiënten in hun ziekte, het uitdrukken van hun gevoelens over symptomen, diagnose en toekomst en het uitbreiden van zelfmanagement (8).

Patiënten kunnen baat hebben bij kortdurende interventies gericht op managen van de kortademigheid, voeding, beweging, vergroten van gevoel van ontspanning en behouden van gezins-/familierelaties (9) (10). Ryan beschrijft in haar review artikel de bewezen effecten van gedragsinterventies van verschillende fysieke klachten bij patiënten met kanker zoals pijn, dyspnoe, misselijkheid en braken bij chemotherapie (10).

Symptoommanagement door verpleegkundigen vraagt ook om tijd en ruimte. Sikorskii beschrijft in een gerandomiseerde studie (n=471) de waarde van automatisch telefonisch symptoommanagement in vergelijking met telefonisch symptoommanagement door een verpleegkundige (11). Beide interventies laten een klinisch significante vermindering van de ernst van symptomen zien. Opvallend was dat patiënten met longkanker die ernstigere bijwerkingen hebben, zich terugtrokken van de automatische telefonische contacten, waarschijnlijk omdat telefonische interventie niet voldoende voorziet in adequaat symptoommanagement. Niettemin beschrijft Cox dat telefonisch symptoommanagement een goede aanvulling zou kunnen zijn op poliklinische follow-up bij patiënten (12).

Rol van de verpleegkundige bij de follow-up

Hoewel er weinig onderzoek beschikbaar is lijkt de follow-up bij longkankerpatiënten belangrijk, ongeacht de fase en de behandeling die de patiënt ondergaat. Voorlichting en begeleiding vergen een systematisch aanpak van nacontroleren, voor elke patiënt zou er tevens een persoonlijk nazorgplan moeten zijn. Voor patiënten met een gevorderde ziekte, waarbij de behandelopties beperkt zijn, zijn er minder duidelijke follow-up-richtlijnen.

Vooral symptoomcontrole (medische controle) en psychische ondersteuning is belangrijk. In een studie van Cox werd in een geselecteerde groep van 54 patiënten die een longkankerkliniek bezochten gevraagd welke follow-up de patiënten wensten. Hierbij gaf een deel van de patiënten aan dat zij hun emotionele en psychologische problemen beter met een verpleegkundige konden bespreken, dan met de specialist, huisarts of telefonisch.

Hoewel werk voor veel kankerpatiënten een belangrijke bron van emotionele steun en financiële zelfstandigheid kan betekenen, ondervinden veel kankerpatiënten problemen met werkhervervulling. De richtlijn Kanker en Werk uit 2009 geeft hierover nadere informatie (13). Voor longkankerpatiënten behandeld in een curatieve opzet kunnen zich problemen voordoen langere tijd na afloop van de behandeling en daarom lijkt een programmatische aanpak in de nazorg zoals de richtlijn over herstel na kanker aangeeft, gewenst (14).

Rol van de verpleegkundige bij de coördinatie van zorg

Tijdens hun behandeling krijgen patiënten te maken met veel hulpverleners. De complexiteit van de zorg neemt toe en derhalve is een loket of een aanspreekpunt essentieel om als patiënt niet te verdwalen in het doolhof van zorgverleners. Een casemanager is nodig om de continuïteit te waarborgen. De (oncologie)verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten of 'nurse-practitioners' kunnen deze rol van casemanager vervullen. Zij coördineren de logistiek rondom het behandelplan, zijn contactpersoon voor multidisciplinaire teams en/of begeleiden klinisch wetenschappelijk onderzoek. Continuïteit van zorg kan mogelijk beter geleverd worden door verpleegkundigen dan door artsen, vanwege de vaak kleinere groep verpleegkundigen met minder wisselingen in de teamsamenstelling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Richtlijn spirituele zorg, <http://www.oncoline.nl/> 2010
- 2 - Hill KM, Amir Z, Muers MF, Connolly CK, Round CE. Do newly diagnosed lung cancer patients feel their concerns are being met? *Eur J of Cancer Care* 2003; 12; 35-45.
- 3 - Hill KM. Do newly diagnosed lung cancer patients feel their concerns are being met? *Eur J of Cancer Care* 2003 Mar;12(1):35-45.
- 4 - Sarna L, Brown JK, Cooly ME, Williams RD, Chernecky C, Padilla G, Danao LL . Quality of life and meaning of illness of women with lung cancer. *Oncology Nursing Forum* 2005, vol 32 no1, 9-19.
- 5 - Bozcu H, Dalmis B, Samur M, Ozdoagan M, Artac M, Savas B. Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Nursing*, 2006, vol 29, no2 104-110.
- 6 - Biesma B, Wymenga M, Groen HJM et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncology* 2011; ANONC-2010-0749.R1.
- 7 - Shell JA, Carolan M, Zhang Y, Meneses KD. The longitudinal effects of cancer treatment on sexuality in individuals with lung cancer. *Oncology Nursing* 2008, vol 35, no1, 73-79..

- 8 - Thompson E, Sola I, Subirana M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer: A systematic review of the evidence. Lung Cancer 2005, vol 50, 163-176.
- 9 - Pearman T. Psychosocial factors in lung cancer: Quality of life, economic impact, and survivorship implications. J of Psychosocial Oncol 2008, vol 26(1) 69-80.
- 10 - Ryan LS. Psychosocial issues and lung cancer: A behavioral approach. Seminars in Oncology Nursing 1996, 318-323.
- 11 - Sikorskii A, Given CW, Given B, Jeon S, Decker V, Becker B, Champion V, McCorkle R. Symptom management for cancer patients: A trial comparing two multimodal interventions. J of Pain and Symptom Management 2007, vol 34, no3, 253-264..
- 12 - Cox K, Wilson E, Heath L, Collier J, Jones L, Johnston I. Preferences for follow-up after treatment for lung cancer: Assessing the nurse-led option. Cancer Nursing 2006, vol 29, no3, 176-187.
- 13 - Blauwdruk kanker en werk. <http://www.oncoline.nl/kanker-en-werk>, 2009
- 14 - Richtlijn Herstel na Kanker, 2010, <http://www.oncoline.nl/>
- 15 - Biesma B, Wymenga M, Groen HJM et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. Ann Oncology 2011; ANNOUNCE-2010-0749.R1.
- 16 - Joyce M. Supportive care in lung cancer. Semin Oncol Nurs. 2008 Feb;24(1):57-67.
- 17 - Richtlijn behandeling van tabaksverslaving, CBO, 2004,
http://www.stivoro.nl/Voor_professionals/Setting/Zorg/Richtlijn_Behandeling_van_tabaksverslaving/Default.aspx

Niet kleincellig longcarcinoom - Organisatie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de verschillende disciplines voor de psychosociale oncologische zorg van patiënten met NSCLC, vanaf het moment van diagnose tot het moment van overlijden?

Aanbeveling

- Huisarts, medisch specialist en (oncologie)verpleegkundige dienen zich ervan bewust te zijn dat basale psychosociale zorg al vanaf de beginfase van diagnostiek en behandeling van NSCLC moet worden aangeboden. Deze zorg bestaat uit voorlichting op maat, adequate bejegening en, indien nodig, tijdlige verwijzing.
- Voor goede psychosociale zorg dienen adequate verwijzingsmogelijkheden beschikbaar te zijn naar psychosociaal oncologisch geschoold zorgverleners zoals verpleegkundig specialisten, (aan het ziekenhuis verbonden) maatschappelijk werkenden, psychologen en psychiaters, en/of naar specifieke patiëntenprogramma's (gespreksgroepen, ontspanningsgroepen, revalidatieprogramma's, patiëntenvereniging).

Overwegingen

'Evidence-based'-onderzoeken over de organisatie van de zorg ontbreken. De organisatie van de psychosociale oncologische zorg in Nederland valt binnen de kaders van de algemene gezondheidszorg en is gebonden aan de financiële keuzen van de zorgverzekeraars. Goed georganiseerde psychosociale oncologische zorg hangt veelal af van initiatieven van betrokken behandelaars, wordt veelal niet door beleidmakers gestuurd en voor de financiering bestaan geen eenduidige regels. Het is wenselijk dat een heldere structuur met een goede samenwerking en een duidelijke financiering op korte termijn tot stand komen.

Onderbouwing

Conclusies

Artsen en verpleegkundigen vervullen een belangrijke rol bij de psychosociale zorg voor patiënten, door goede voorlichting over ziekte en behandeling te geven, adequate bejegening en signalering van ernstige problemen.

Niveau 3: C Schrameijer 1992 (1)

Gespecialiseerde psychosociale zorgverleners (maatschappelijk werk, psychologen, psychiaters, geestelijk verzorgers) hebben een rol wanneer de basale psychosociale zorg van medische zorgverleners niet toereikend is.

Niveau 3: C Schrameijer (1)

Samenvatting literatuur

Voor een adequate begeleiding is een goede afstemming tussen de verschillende betrokken behandelaars vanaf het moment van diagnose tot het moment van overlijden van groot belang. Goede communicatie,

multidisciplinair overleg en overdrachten, zowel tijdens ziekenhuisopname alsook overdrachten van de tweede naar de eerste lijn, zijn in alle fasen van diagnostiek en behandeling onontbeerlijk. Psychosociaal-oncologische zorg wordt verstrekt door alle professionele hulpverleners met wie de patiënt in het oncologische behandeltraject te maken krijgt. Veel disciplines zijn betrokken bij de psychosociale zorg voor patiënten met kanker, en hun taken hangen af van de expertise en de plaats in het zorgproces (1) (2) (3). Voor de organisatie van de psychosociale begeleiding kan een trechtermodel worden gehanteerd, waarbij een onderscheid wordt gemaakt naar basale, gespecialiseerde en professionele zorg.

Basale psychosociale begeleiding

De medische behandelaars, zoals huisarts, longarts, oncoloog, (cardiothoracaal) chirurg, radiotherapeut en (oncologisch)verpleegkundige, bieden begeleiding en emotionele steun tijdens de contacten in het kader van de primaire medische behandeling. Voorlichting op maat over de ziekte en de behandeling en een adequate bejegening zijn de pijlers van deze begeleiding. Bij voorlichting op maat gaat het er om de patiënt te helpen bij de besluitvorming, te adviseren over leefregels en gerust te stellen door het wegnemen van misverstanden; dit heeft betere zelfzorg, meer acceptatie van de ziekte en minder angst en onzekerheid tot gevolg (2). Wanneer de patiënt behoefte heeft aan algemene voorlichting over longkanker, kan worden verwezen naar de website van het Longkanker Informatiecentrum (www.longkanker.info).

Bij bejegening gaat het er om op een heldere en respectvolle manier te informeren, aandacht te schenken aan de verwerkingsstrategieën van de patiënt en aan risicovolle omstandigheden, verborgen problemen en knelpunten bij de patiënt te expliciteren, en de patiënt op het juiste moment te behandelen of te verwijzen (2).

Gespecialiseerde psychosociale zorg

Bij blijvende psychosociale klachten en/of psychosociaal disfunctioneren kunnen huisarts, longarts, wijkverpleegkundige en oncologieverpleegkundige gespecialiseerde psychosociale zorg aanbieden of, na inventarisatie van de aard van de problematiek, verwijzen (1) (2).

Professionele psychosociale hulpverlening

Ten slotte zijn er de professionals die zich vanuit hun vakgebied primair bezighouden met psychosociale hulpverlening, zoals (medisch) maatschappelijk werkenden, psychologen, psychiaters, maar ook geestelijk verzorgers. Begeleiding op dit niveau wordt aangeboden als de ziekte en de behandeling een te zware belasting voor de patiënt dreigen te worden. Deze zorg kan bestaan uit counseling, psycho-educatie, psychotherapie en/of medicamenteuze therapie (2).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-05-2011

Laatst geautoriseerd : 22-05-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bijkanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod.

NcGv-reeks: 92-22. Utrecht: Nederlands centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992

2 - Wiel HBM van der, Kooij A, Garssen B, Gualtherie van Weezel LM. Verwerken, is erbij te helpen? In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. Assen: Van Gorcum, 92-102, 2001.

3 - Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren NWHHT (2003). Richtlijn Mondholte/Oropharynxcarcinoom (concept).

Niet kleincellig longcarcinoom - TNM classificatie

Uitgangsvraag

Hoe dient het ziektestadium van niet-kleincellig longcarcinoom te worden geklassificeerd?

Aanbeveling

Gebruik de 8e editie van de TNM classificatie voor de vaststelling van het ziektestadium van niet-kleincellig longcarcinoom.

Gebruik een elastinekleuring bij de bepaling van pleurainvasie.

Overwegingen

De TNM classificatie en stadium indeling is gebaseerd op de prognostische betekenis van tumorkarakteristieken van patiënten met longkanker en niet op therapie. In de afgelopen jaren is de database van patiënten met longkanker uitgebreid, waarbij een meer evenredige inclusie van patiënten over de hele wereld heeft plaatsgevonden. Op basis van de huidige database met 94.708 patiënten (Rami-Porta, 2015 en Goldstraw, 2015) zijn de T en M factor opnieuw gedefinieerd en is een nieuwe verdeling gemaakt op geleide van overlevingscijfers. Dit is de 8e editie van de TNM classificatie. Onderstaand worden de veranderingen tussen de oudere en de meest recente TNM classificatie beschreven.

T-status

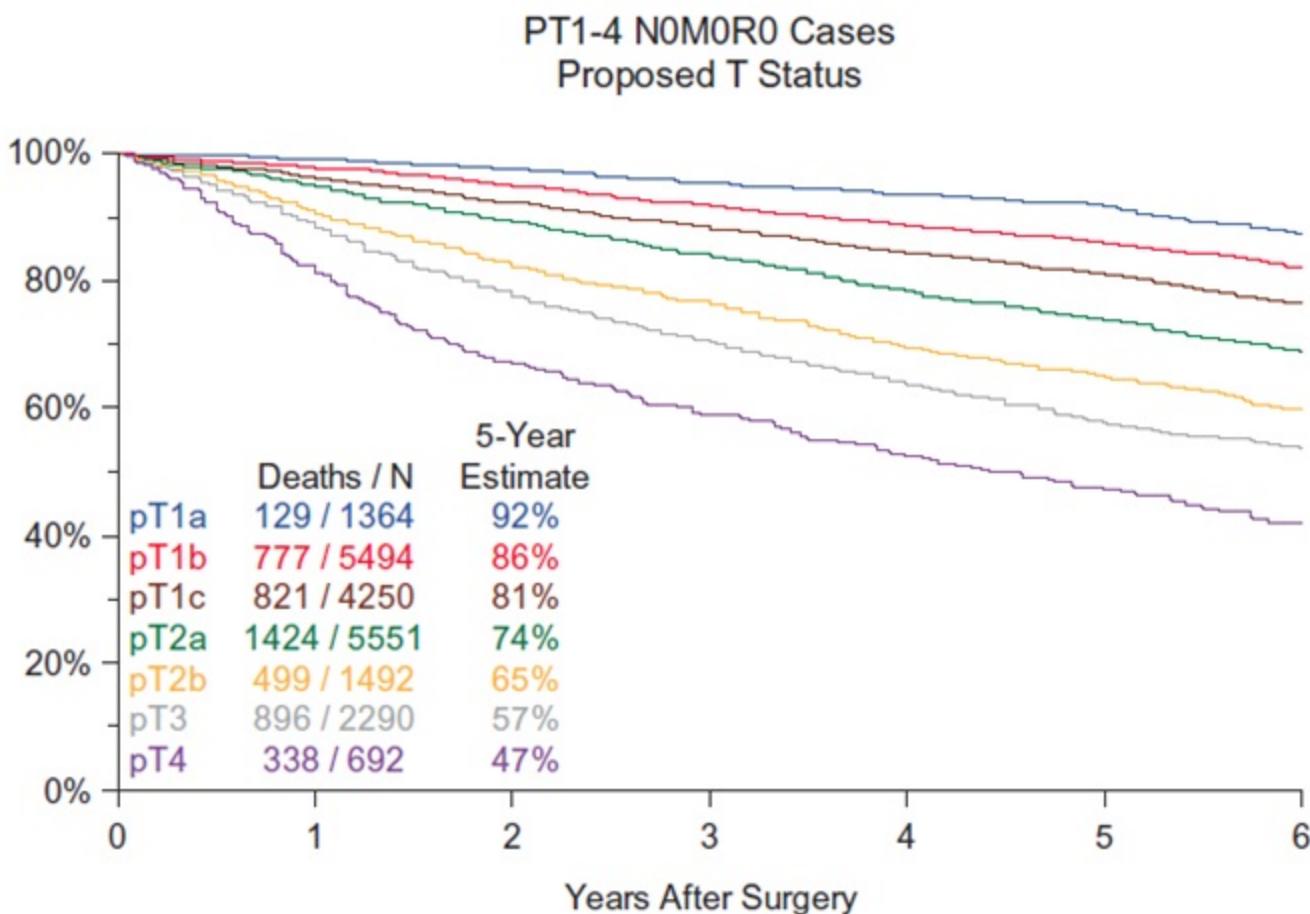
Naar aanleiding van de gebleken verschillen in overleving, wanneer er een onderscheid wordt gemaakt in tumor grootte per centimeter in plaats van per 2 centimeter (figuur 1), is de T status aangepast.

Het afkappunt van 3 cm scheidt T1 van T2. Tussen 0 en 5cm scheidt elke hele cm tumoren van aanzienlijk verschillende prognose (daarom beschreven als T1 a, b en c en T2 a, b). De prognose van tumoren > 5 cm maar ≤ 7 cm is gelijk aan T3 en die van > 7cm aan T4.

Bronchiale betrokkenheid op een afstand van minder dan 2 cm van de carina maar zonder carina ingroei hebben een T2 prognose, evenals tumoren met een totale of partiële atelectase/ poststenotische pneumonie (was eerder T3 in TNM7). Ingroei in het diafragma heeft nu een T4-prognose (was eerder T3). In TNM 8 wordt geen uitspraak meer vereist over betrokkenheid van de mediastinale pleura. Elke betrokkenheid van het mediastinale vet, ongeacht de betrokkenheid van vitale structuren, wordt gedefinieerd als T4 in TNM 8. Opgemerkt moet worden dat de TNM classificatie prognostische maar geen therapeutische implicaties heeft bijvoorbeeld met betrekking tot resectabiliteit. Thoraxwandinfiltratie inclusief pariëtale pleura en superior sulcus tumoren worden met T3 geklassificeerd. Infiltratie van het pariëtale pericard en de n. phrenicus, in nauwe anatomische relatie met de grens mediastinum/ long, worden nog als T3 gezien.

Figuur 1 Overzicht van pT1 t/m 4,N0,M0,R0 verschillen in prognose (Bron: Rami-Porta, 2016)

Proposed T Categories



De tumorgrootte wordt bij de klinische stadiering gemeten in longsetting: de (maximale lengte), langste diameter in een van de drie richtingen (axiaal, sagitaal of coronaal) bepaalt het T stadium. In subsolide noduli bepaalt de lengte van de solide component in longsetting het klinisch T stadium.

Verder zijn er twee nieuwe T categorieën voor vroege vormen van adenocarcinomen geïntroduceerd. Ze beschrijven non-solide, alleen uit matglas bestaande noduli of semisolide noduli, welke uit een matglas en een solide componenten bestaan. Een adenocarcinoma in situ (TIS), meestal een matglas laesie, toont pathologisch alleen neoplastische cellen langs alveolaire structuren zonder tekenen van stromale vasculaire of pleurale invasie. Een minimaal invasief adenocarcinoom (MIA) toont pathologisch een tumor met beperkte invasieve groei (< 5mm) met predominant lepidische groei en op CT is er een matglaslaesie < 3cm met een solide component < 5mm (Travis, 2016). Er mag ook geen necrose zijn. TIS en MIA zijn door een zeer goede prognose gekarakteriseerd.

Voor patiënten met meerdere tumor noduli wordt de classificatie gebaseerd op de volgende vier patronen:

- a) tumoren met verschillende morfologie, PET-aviditeit en histologie moeten afzonderlijk worden ingedeeld;
- b) twee tumornoduli van hetzelfde tumortype zijn T3 als ze zich in dezelfde kwab bevinden, T4 als ze zich in dezelfde long bevinden en M1a als ze zich in beide longen bevinden;

- c) multiple matglas laesies met dominant lepidische tumorgroei worden geclassificeerd op basis van de dominante laesie met een *m* voor multipliciteit;
- d) een lepidisch groeiende "pneumonic-type" tumor wordt geclassificeerd (vergelijkbaar met b (zie boven)) als T3 indien beperkt tot één kwab, als T4 indien in twee eenzijdige kwabben en als M1a indien beide longen betrokken zijn (Detterbeck, 2016).

De indeling voor de T-status is beschreven in tabel 1

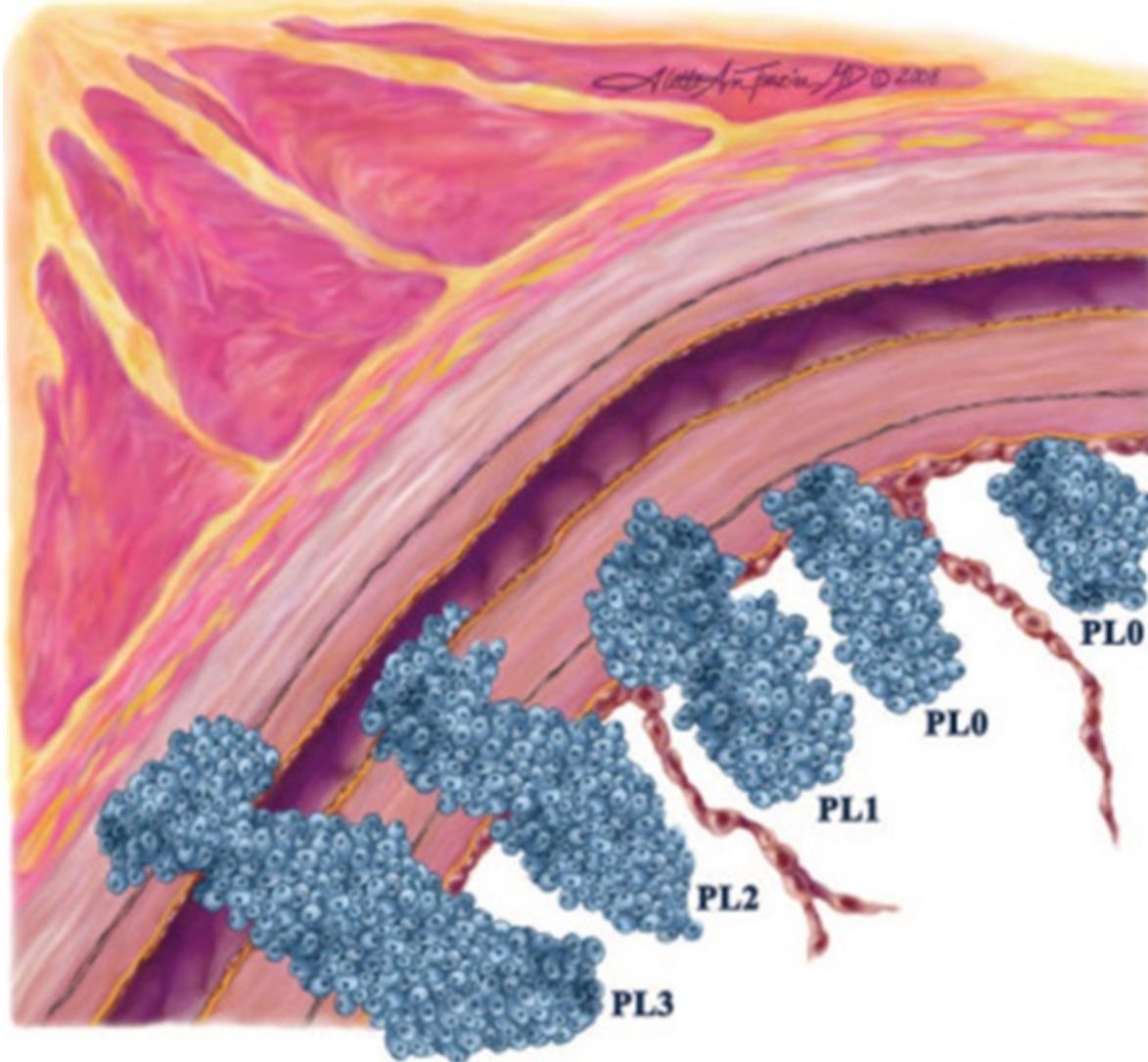
Tabel 1 Overzicht van T-status volgens 8e TNM classificatie. AIS: adenocarcinoma in situ. MIA: minimaal invasief adenocarcinoom. (Bron: Travis, 2016)

T-status	Categorie
AIS	Tis
MIA	T1mi
≤1cm	T1a
>1-2cm	T1b
>2-3cm	T1c
PL1/PL2	T2
>3-4cm	T2a
>4-5cm	T2b
PL3	T3
>5-7cm	T3
>7cm	T4
Bronchus <2cm	T2
Totale atelectase	T2
Diafragma mediastinum, grote vaten, trachea, oesophagus of wervellichaam ingroei	T4

PL status

De PL status gaat over ingroei in de pleura. In figuur 2 wordt de verschillende mate van ingroei getoond. PL0 betekent geen ingroei in de pleura en verandert de T status niet. PL1 (doorgroei van de lamina elastica) en PL2 (ingroei tot aan het oppervlak van de viscerale pleura) worden T2 genoemd. Bij PL3 is er sprake van doorgroei in de thoraxwand en wordt het T3. Om onderscheid te kunnen maken tussen de pleurale status, wordt geadviseerd een elastine kleuring te gebruiken.

Figuur 2 Mate van ingroei in de pleura met PL status (Bron: Travis, 2008)



N-status

De N status is ongewijzigd ten opzichte van de 7^e editie, waarbij N0 geen lymfeklierinvasie betekent, N1 intrapulmonale of hilaire lymfeklierinvasie, N2 ipsilateraal mediastinaal en N3 contralateraal mediastinaal en supraclaviculaire lymfeklier invasie (tabel 2).

In tegenstelling tot andere tumoren wordt nog steeds alleen het klierstation (anatomische locatie) maar niet de aantal van pathologische klieren beoordeeld.

De classificatie van de lymfeklierstations is, zoals in TNM 7, gebaseerd op de kaart van de Internationale Vereniging voor de studie van longkanker (IASLC) van 2009.

Anatomische grenzen, het best te beoordelen op CT in alle 3 richtingen (axiaal, coronaal and sagittaal) vormen de basis voor de juiste classificatie, om bijvoorbeeld tussen peribronchiaal hilair N1 en paratracheaal N2 klieren evenals tussen N2 en N3 aan de bovenste thoraxapertuur correct te onderscheiden (Rusch, 2009; El-Sharief, 2014). Een vergroting > 10mm in de kortste diameter wordt nog steeds als definitie voor een kliervergroting beschouwd.

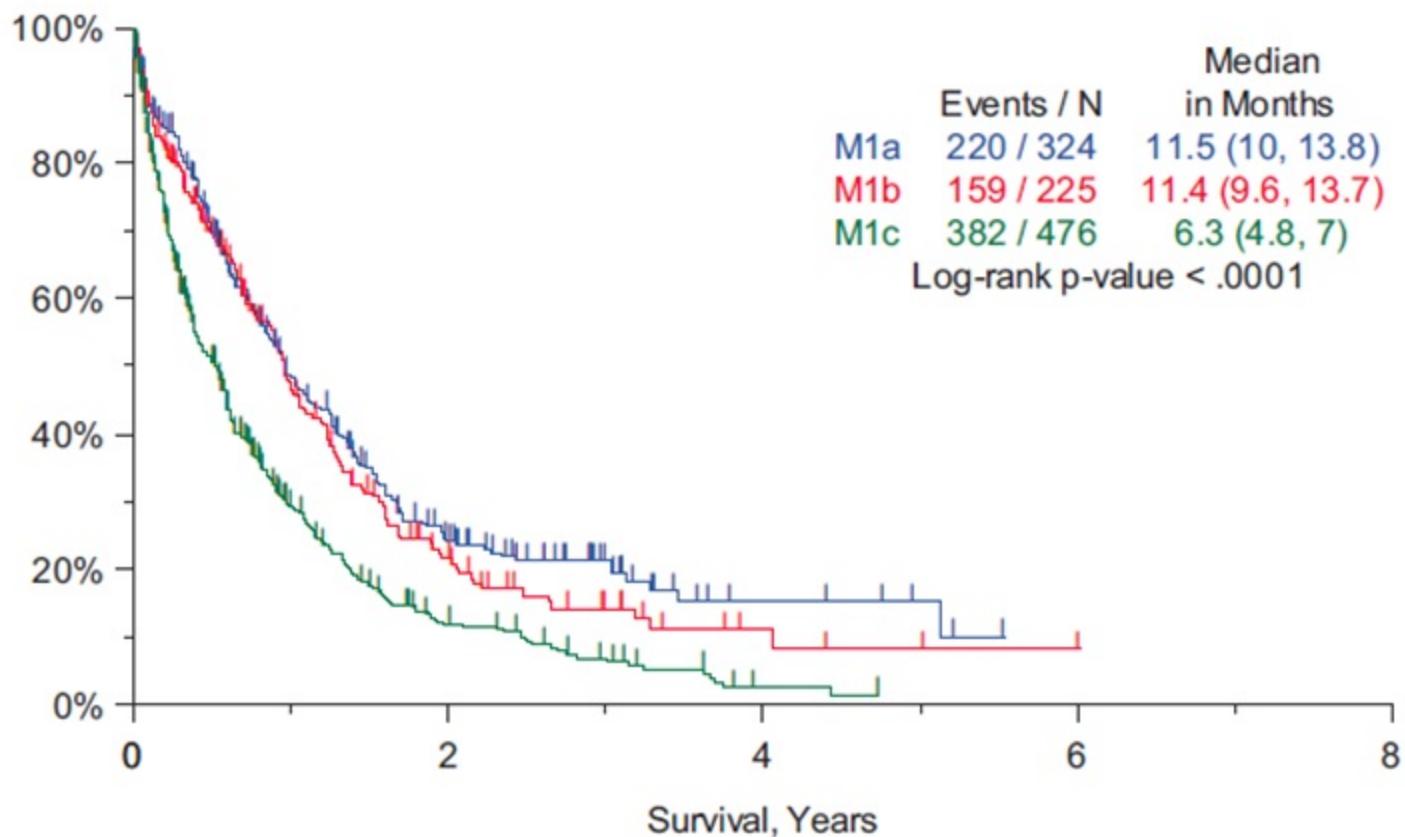
Tabel 2 Overzicht N-status volgens 8^e TNM classificatie (Bron: Asamura, 2015)

Nx	lymfeklier betrokkenheid niet te verifiëren
N0	Geen regionale klierbetrokkenheid
N1	Kliermetastasen ipsilateraal peribronchiaal, hilair en/of intrapulmonaal
N2	Kliermetastasen ipsilateraal mediastinaal of subcarinaal
N3	Kliermetastasen contralateraal mediastinaal, hilair, scalenus of supraclavicular

M-status

De M-status beschrijft de plaats en mate van metastasering. Daarbij is een onderscheid gemaakt tussen intrathoracale metastasen, een enkele metastase op afstand en multiplele metastasen. Bij intrathoracale metastasen wordt geen prognostisch verschil gezien tussen pleurale-/pericardiale nodules, contralaterale-/multiplele intrapulmonale longnODULES en pleura-/pericardvocht. In alle gevallen wordt dit M1a genoemd, zoals eerder ook in de 7^e editie.

Er werd een duidelijk prognostisch verschil gezien tussen M1a, een oligometastase van 1 laesie in 1 orgaan, meerdere laesies in 1 orgaan en multiplele metastasen. Dit heeft ervoor gezorgd dat een enkele metastase in 1 orgaan M1b genoemd wordt en meer metastasen M1c (tabel 3 en figuur 3) (Eberhardt, 2015)

Figuur 3 Overzicht van overleving bij onderscheid M status (Bron: Eberhardt, 2015)**Tabel 3 Overzicht M-status volgens 8^e TNM classificatie (Bron: Eberhardt, 2015)**

M0		Geen afstandsmetastasen
M1		Afstandsmetastasen
	M1a	Separate tumornoduli in contralaterale longkwab, pleurale of pericardiale nodules, maligne pleuravocht of pericardeffusie.
	M1b	Solitaire extrathoracale metastase
	M1c	Multipele extrathoracale metastasen in een of meer organen

Stadium

Er is in de 8^e editie van de TNM een onderverdeling gemaakt in stadiëring waarbij er verschuivingen zijn gezien in bijna alle stadia qua overleving. Er zijn verschillende toevoegingen gedaan. In stadium I is nu een onderscheid gemaakt tussen IA1, IA2 en IA3. In stadium III is stadium IIIC toegevoegd om een evenrediger verdeling te maken. Stadium IV is nu onderverdeeld in stadium IVA en IVB (zie tabel 4).

Tabel 4 Stadiering volgens TNM 8e classificatie. T: tumor, M: metastase. (Bron: Goldstraw, 2016)

			N0	N1	N2	N3
T ≤1cm		T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T >1-2cm		T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T >2-3cm		T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T >3-4cm		T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T endobronchiaal locatie/atelectase 3-4cm		T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T >4-5cm		T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T endobronchiaal locatie/atelectase 4-5cm		T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T >5-7cm		T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T3 structuren		T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T >7cm		T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T Diafragma ingroei		T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M intrathoracaal		M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M solitaire metastase		M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M multipele metastasen		M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Meerdere primaire tumoren

Indien er op de CT onderscheid gemaakt kan worden tussen verschillende tumoren, mogen deze onder voorwaarden beschouwd worden als 2 primaire tumoren. Een van de belangrijkste items is verschil in histologisch type. Daarnaast wordt dit ondersteund door verschil in groeisnelheid en verschillende biomarkers.

Mocht er sprake zijn van 2 verschillende tumoren, dan moet er voor elke tumor een aparte TNM classificatie opgesteld worden.

In het geval van multipele adenocarcinomen met lepidische groeiwijze of matglas afwijkingen, waarbij ten minste 1 afwijking bewezen carcinoom is, mag er één TNM classificatie worden gebruikt met de hoogste T met tussen haken het aantal nodi of bij multipelen een 'm'. Voorbeelden zijn cT1a(2)N0M0 of cT1b(m)N0M0. (Detterbeck, 2016).

Tabel 5 Stadiering volgens 8^e editie TNM (Bron: Goldstraw, 2016)

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a–c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a–c	N2	M0
	T2a–b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a–c	N3	M0
	T2a–b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

Onderbouwing

Achtergrond

De TNM classificatie en stadium indeling zijn aan verandering onderhevig, vanwege het beschikbaar komen van meer prognostische variabelen bij grotere patiënten aantallen. Sinds januari 2018 is er een nieuwe versie van de internationale TNM classificatie (8^e) in gebruik genomen. Daarom onderstaand een uiteenzetting over wat dit betekent voor de dagelijkse praktijk.

Zoeken en selecteren

No systematic literature analysis was performed for this chapter. There was consensus in the working group that the 8th TNM classification should be used for cancer staging.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-07-2020

Laatst geautoriseerd : 07-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* Dec;10(12):1675-84.
- 2 - Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, Franklin WA, Nicholson AG, Travis WD, Girard N, Mazzone PJ, Donington JS, Tanoue LT, Rusch VW, Asamura H, Rami-Porta R; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards; Multiple Pulmonary Sites Workgroup. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging Rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol.* May;11(5):666-680.
- 3 - Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A 3rd, Goldstraw P, Rami-Porta R; International Association for Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* Nov;10(11):1515-22.
- 4 - El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics* 2014;34: 1680-1691
- 5 - Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* Jan;11(1):39-51.
- 6 - Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions. (2014) The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* Nov;9(11):1618-24.
- 7 - Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009 May;4(5):568-77.

- 8 - Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, Goo JM, MacMahon H, Naidich D, Nicholson AG, Powell CA, Prokop M, Rami-Porta R, Rusch V, van Schil P, Yatabe Y; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* Aug;11(8):1204-1223.
- 9 - Travis WD, Brambillia E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, Goldstraw P; International Staging Committee. (2008) Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* Dec;3(12):1384-90.