

# Welkom Albert Event nr.104

Met medewerking van de vakgroep Longgeneeskunde, Centrum voor Longkanker en Erasmus MC

Longgeneeskunde

“Longkanker: behandeling van de patiënt die niet meer beter wordt”



[www.asz.nl](http://www.asz.nl)

# Programma

19.00 u 10 min	<i>Opening en inleiding en start livestream.</i> <i>Door: Rolf de Vos, huisarts, avondvoorzitter.</i>
19.10 u 20 min	<i>Onderwerp: "Immunotherapie bij longkanker"</i> <i>Door: Eric van Thiel, longarts ASz</i>
19.30 u 20 min	<i>Onderwerp: "palliatieve' behandeling met radiotherapie"</i> <i>Door: Raymond de Boer, radiotherapeut (oncoloog) Erasmus MC</i>
19.50 u 10 min	<i>Korte vragen in livestream aan deelnemers en vragen in chatsessie</i>
20.00 u 20 min	<i>Onderwerp: "palliatieve opties bij longkanker"</i> <i>Door: Wouter Blox, longarts ASz</i>
20.20 u 10 min	<i>Korte vragen in livestream aan deelnemers en vragen in chatsessie</i>
20.30 u 20 min	<i>Forumgesprek</i> <i>Door: Wouter Blox, Eric van Thiel en Simone Lindenburg (oncologie verpleegkundige ASz)</i>
20.50 u 10 min	<i>Afsluiting. Evaluatie en eindtoets: via e-mail/smartphone</i> <i>Door: Rolf de Vos, huisarts, avondvoorzitter</i>



# Inleiding AE Longgeneeskunde

Rolf de Vos, huisarts. Lid expertgroep Longgeneeskunde DrechtDokters



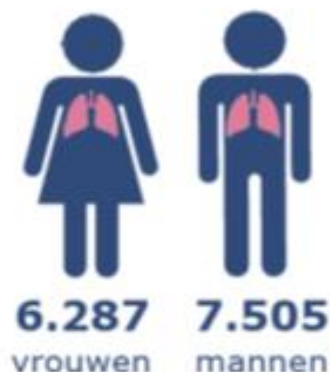
Rolf de Vos, huisarts  
Albert Event, Albert Schweitzer ziekenhuis,  
Woensdag 19 mei 2021

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li> <li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li> <li>• Aandeelhouder</li> <li>• Andere relatie, namelijk ...</li> </ul>	<p>Geen</p> <p>Geen</p> <p>Geen</p> <p>Geen</p> <p>Geen</p>

# Leerdoelen

1. De deelnemer kan uitleggen wat immunotherapie is, of het de patiënt kan helpen en hoe het de patiënt kan helpen?
2. De deelnemer kan verwoorden wat de bijwerkingen zijn van immunotherapie
3. De deelnemer kan de verschillende nieuwe manieren van radiotherapie die worden ingezet bij de behandeling van (uitgezaaide) longkanker uitleggen
4. De deelnemer kan uitleggen hoe kan radiotherapie kan worden ingezet als pijnbestrijding bij longkanker
5. De deelnemers kan verwoorden welke opties er zijn er voor pijnbestrijding bij longkanker
6. De deelnemer kan benoemen welke mogelijkheden er zijn voor bestrijding van dyspnoe bij longkanker

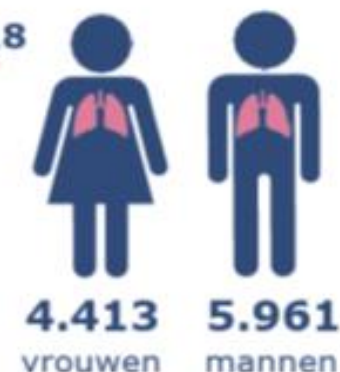
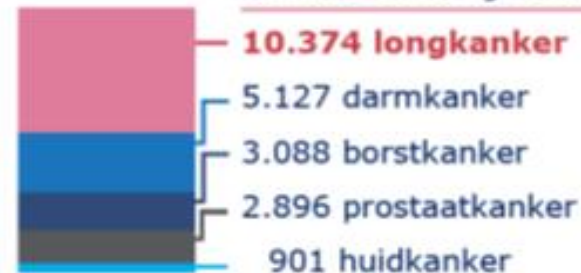
## LONGKANKER



### aantal diagnoses 2019



### aantal overlijdens 2018



Bron: IKNL, cijfers over kanker d.d. 13 januari 2021

### Leeftijd bij diagnose



### Soorten

**Niet-kleincellige longkanker 86,9%**

- plaveiselcelcarcinoom 17,6%
- adenocarcinoom 42,1%
- grootcellig ongedifferentieerd 10,4%
- overig 1,3%
- niet nader getest 15,5%



**11,6% Kleincellige longkanker**

- kleincellig carcinoom 11,2%
- gecombineerd kleincellig carcinoom 0,4%

**1,5% Overige soorten 1,5%**

# Programma

19.00 u 10 min	<i>Opening en inleiding en start livestream.</i> <i>Door: Rolf de Vos, huisarts, avondvoorzitter.</i>
19.10 u 20 min	<i>Onderwerp: "Immunotherapie bij longkanker"</i> <i>Door: Eric van Thiel, longarts ASz</i>
19.30 u 20 min	<i>Onderwerp: "palliatieve' behandeling met radiotherapie"</i> <i>Door: Raymond de Boer, radiotherapeut (oncoloog) Erasmus MC</i>
19.50 u 10 min	<i>Korte vragen in livestream aan deelnemers en vragen in chatsessie</i>
20.00 u 20 min	<i>Onderwerp: "palliatieve opties bij longkanker"</i> <i>Door: Wouter Blox, longarts ASz</i>
20.20 u 10 min	<i>Korte vragen in livestream aan deelnemers en vragen in chatsessie</i>
20.30 u 20 min	<i>Forumgesprek</i> <i>Door: Wouter Blox, Eric van Thiel en Simone Lindenburg (oncologie verpleegkundige ASz)</i>
20.50 u 10 min	<i>Afsluiting. Evaluatie en eindtoets: via e-mail/smartphone</i> <i>Door: Rolf de Vos, huisarts, avondvoorzitter</i>

# albert schweitzer

Ziekenhuis met hoofd, hart en ziel



[www.asz.nl](http://www.asz.nl)





**albert  
schweitzer**

# Presentatie 1.

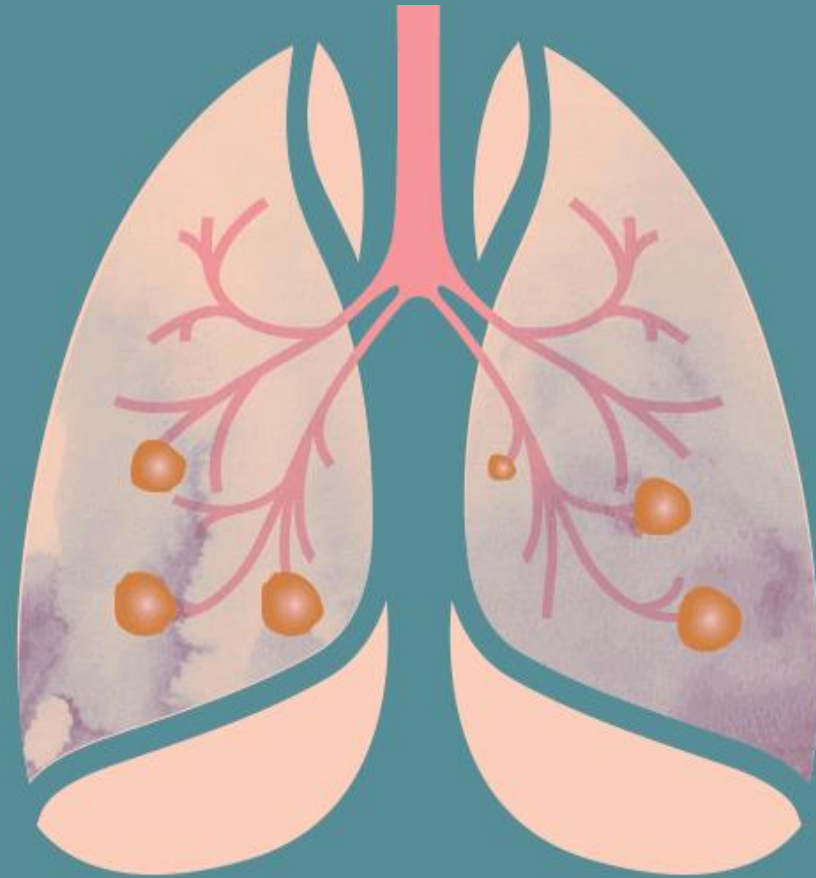


[www.asz.nl](http://www.asz.nl)

# IMMUNOTHERAPIE BIJ LONGKANKER

ERIC VAN THIEL

LONGARTS ASZ



SWC

ALGEMENE LONGZIEKTEN



VIRGINIE MEULEMAN



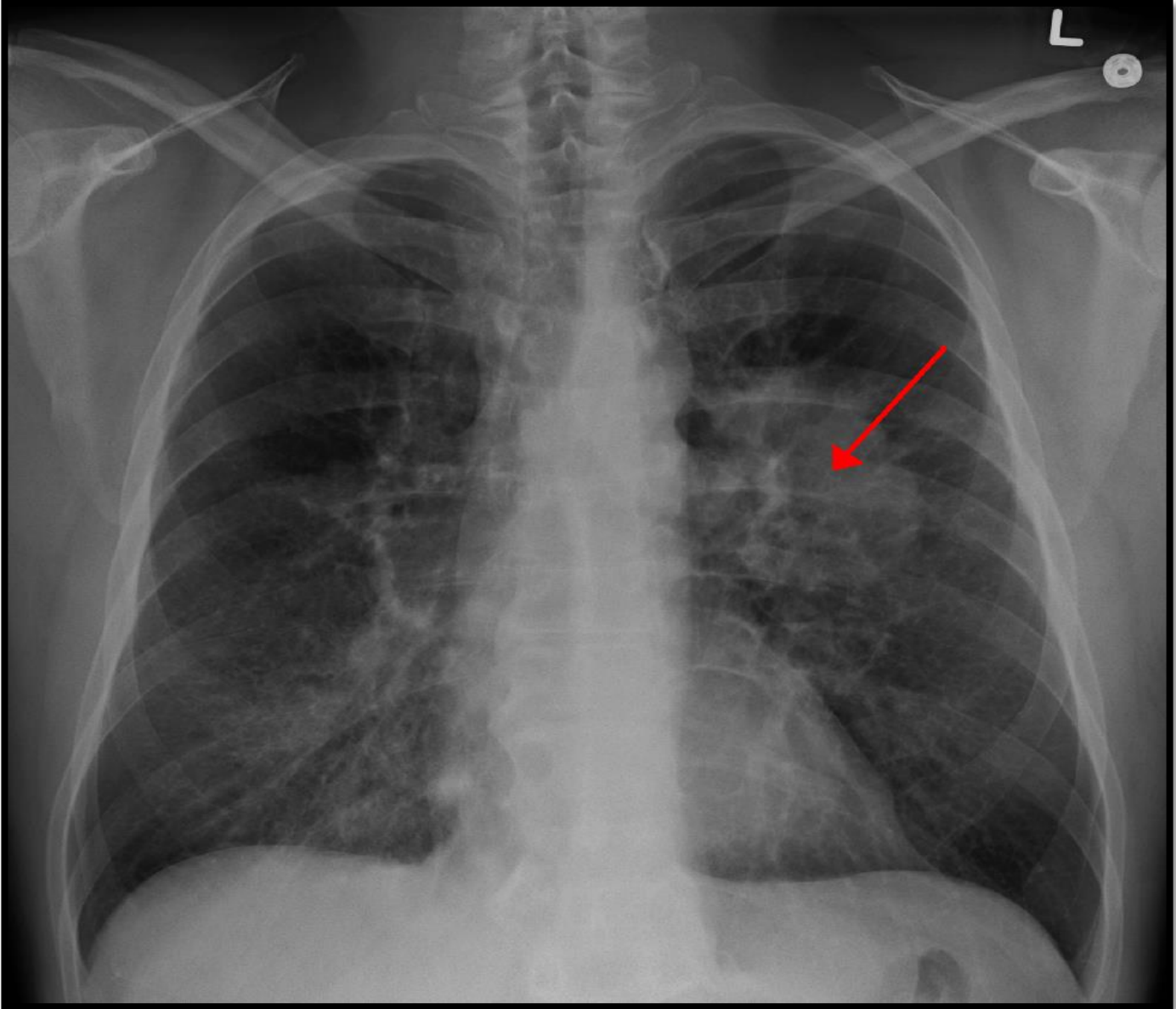
ALEXIA MAGRO



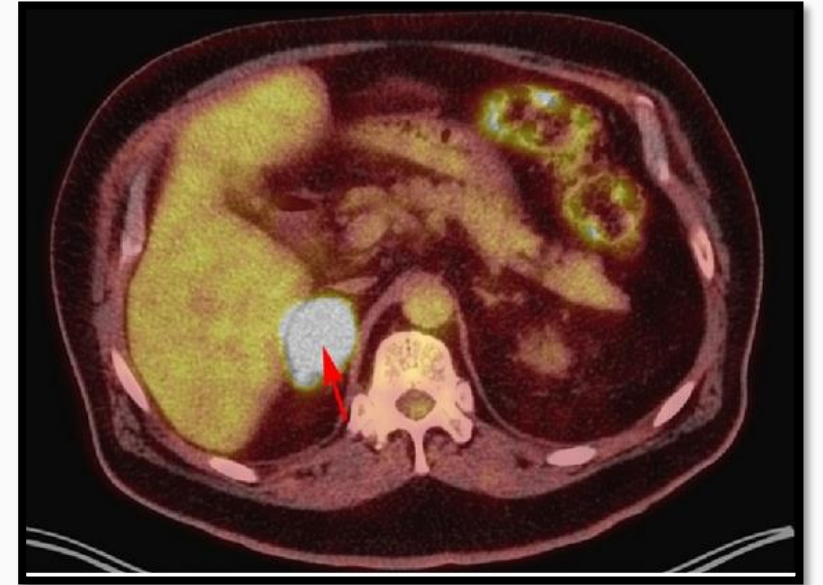
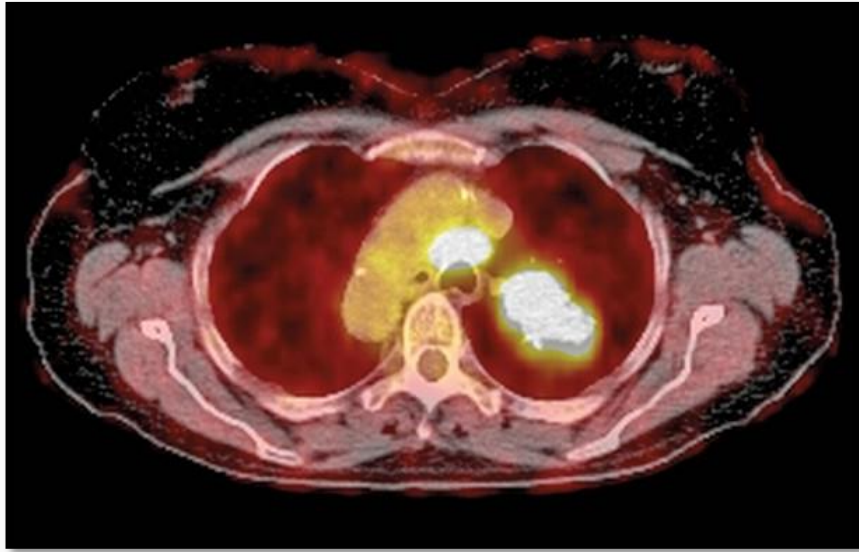
# CASUS

- Dhr N., 68 jaar
- Sinds 2 maanden droge hoest
- Al wat langer lage rugpijn
- Gewichtsverlies 4 kg
  
- Blanco voorgeschiedenis
- Rookt 1 pakje per dag





# PET-CT

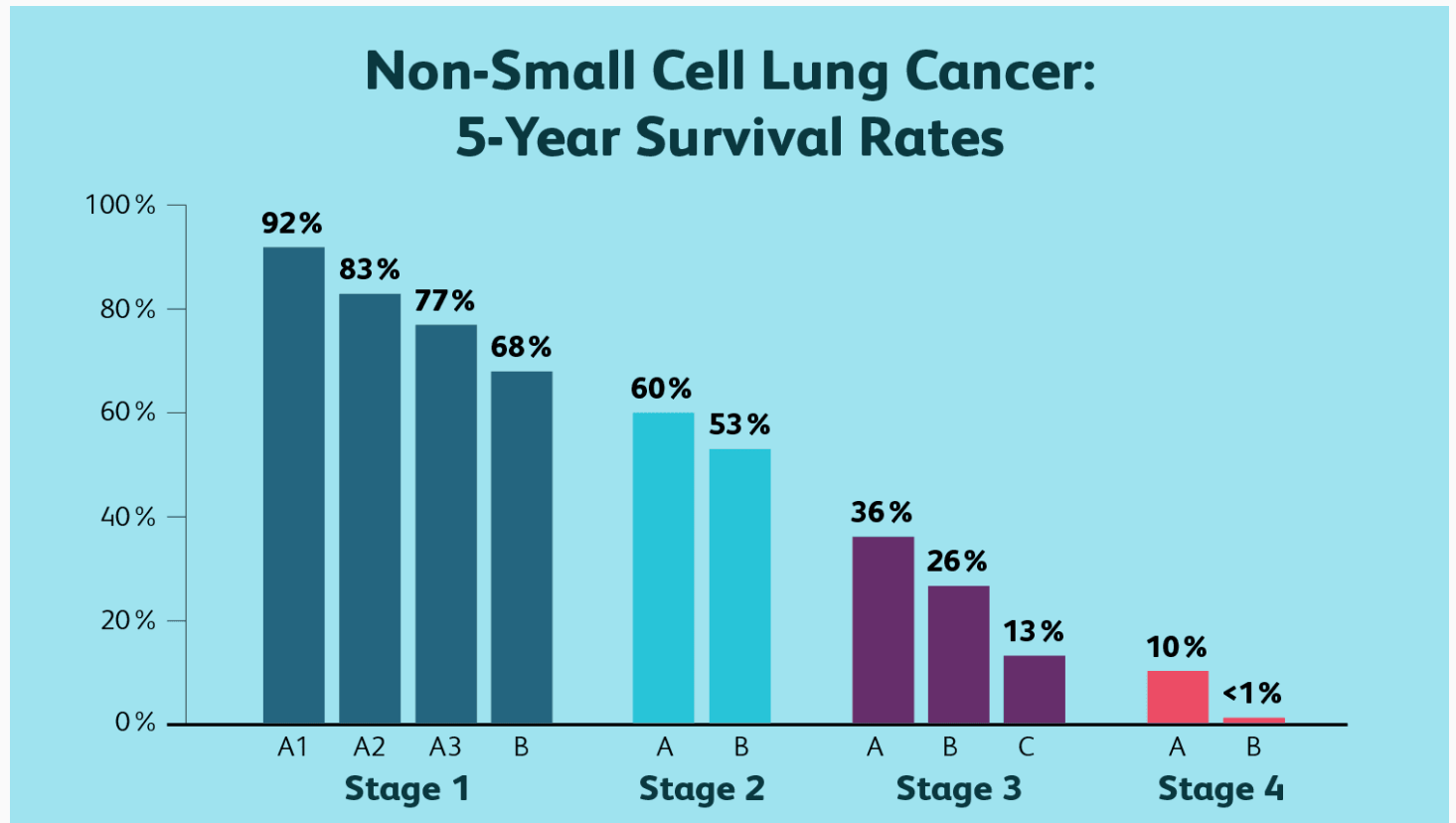
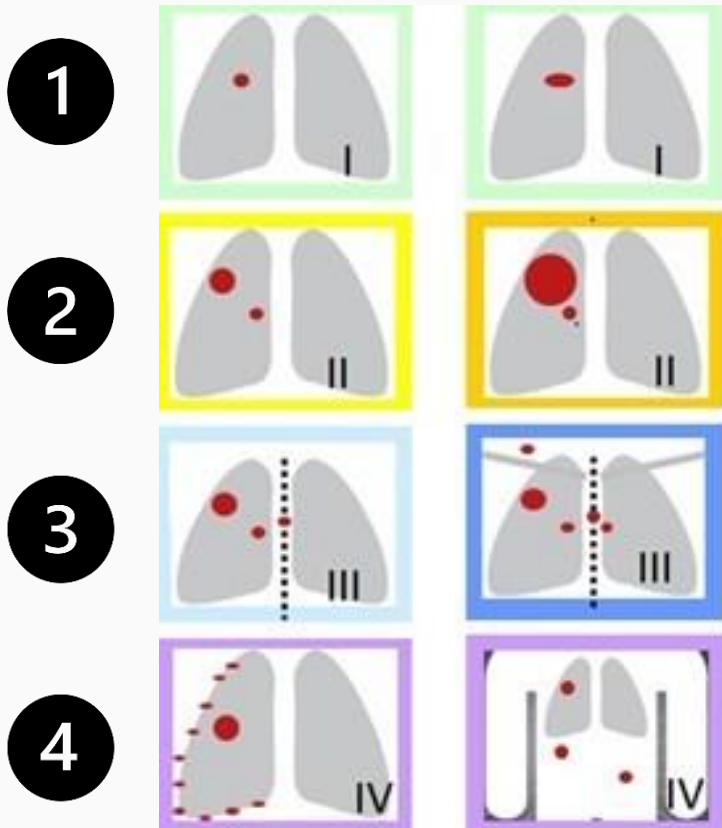


# STADIËRING BIJ LONGCARCINOOM

TNM 8 <sup>th</sup> - Primary tumor characteristics	
<b>T<sub>x</sub></b>	Tumor in sputum/bronchial washings but not be assessed in imaging or bronchoscopy
<b>T<sub>0</sub></b>	No evidence of tumor
<b>T<sub>is</sub></b>	Carcinoma in situ
<b>T<sub>1</sub></b>	≤ 3 cm surrounded by lung/visceral pleura, not involving main bronchus
<b>T<sub>1a(mi)</sub></b>	Minimally invasive carcinoma
<b>T<sub>1a</sub></b>	≤ 1 cm
<b>T<sub>1b</sub></b>	> 1 to ≤ 2 cm
<b>T<sub>1c</sub></b>	> 2 to ≤ 3 cm
<b>T<sub>2</sub></b>	> 3 to ≤ 5 cm or involvement of main bronchus without carina, regardless of distance from carina or invasion visceral pleural or atelectasis or post obstructive pneumonitis extending to hilum
<b>T<sub>2a</sub></b>	>3 to ≤4cm
<b>T<sub>2b</sub></b>	>4 to ≤5cm
<b>T<sub>3</sub></b>	>5 to ≤7cm in greatest dimension or tumor of any size that involves chest wall, pericardium, phrenic nerve or satellite nodules in the same lobe
<b>T<sub>4</sub></b>	> 7cm in greatest dimension or any tumor with invasion of mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, oesophagus, spine or separate tumor in different lobe of ipsilateral lung
<b>N<sub>1</sub></b>	Ipsilateral peribronchial and/or hilar nodes and intrapulmonary nodes
<b>2</b>	Ipsilateral mediastinal and/or subcarinal nodes
<b>3</b>	Contralateral mediastinal or hilar; ipsilateral/contralateral scalene/supraclavicular
<b>M<sub>1</sub></b>	Distant metastasis
<b>M<sub>1a</sub></b>	Tumor in contralateral lung or pleural/pericardial nodule/malignant effusion
<b>M<sub>1b</sub></b>	Single extrathoracic metastasis, including single non-regional lymphnode
<b>M<sub>1c</sub></b>	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs

	N0	N1	N2	N3
<b>T1</b>	IA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2a</b>	IB	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>M1a</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>M1b</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>M1c</b>	IVB	IVB	IVB	IVB

# STADIËRING BIJ LONGCARCINOOM







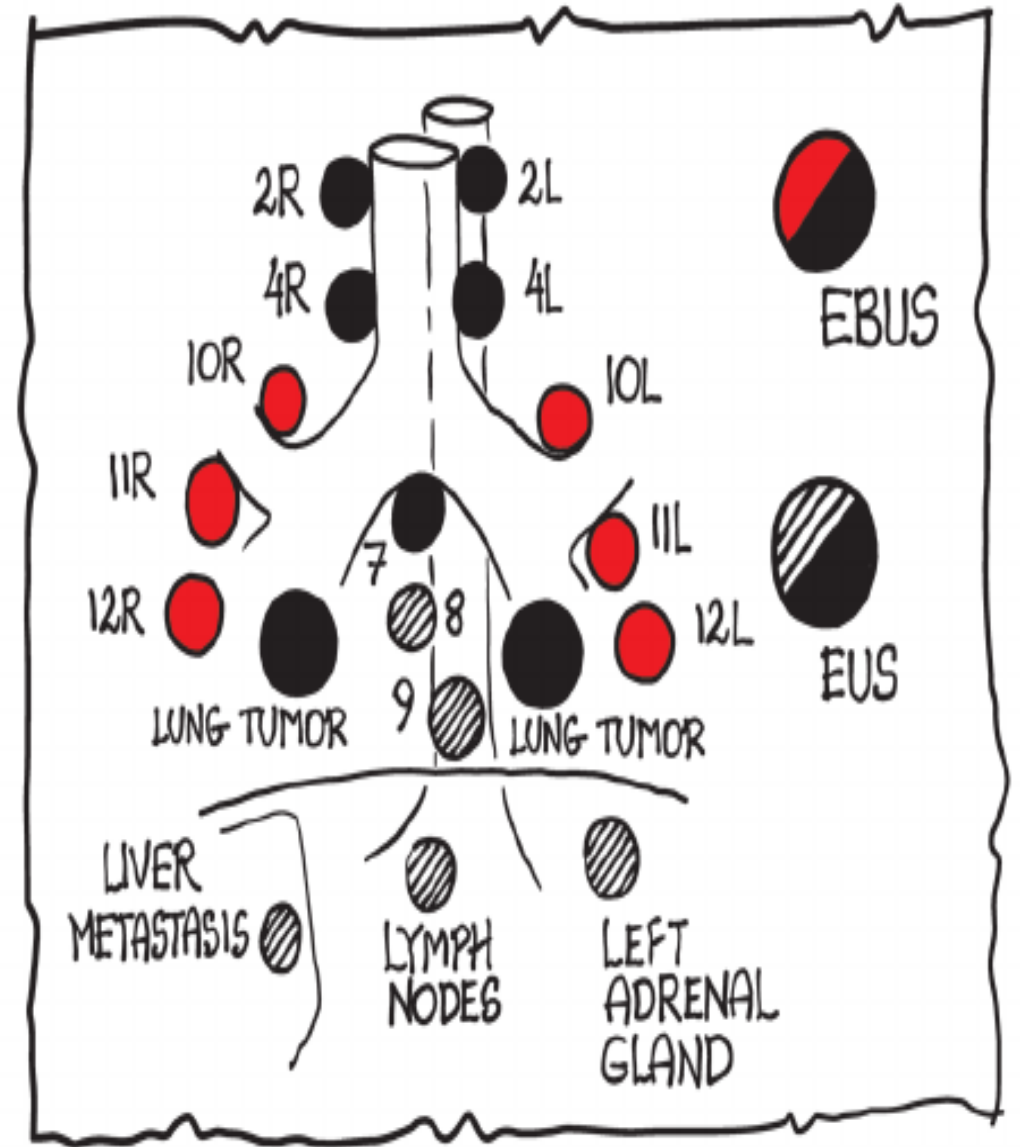
## THE ISSUE IS TISSUE

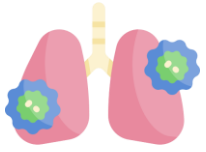
- PA verkrijgen van de plek die leidt tot hoogste stadiëring
- Bij deze patiënt: de bijnier (bot niet makkelijk voor PA bereikbaar)
- Gekozen voor EUS



## EUS/EBUS

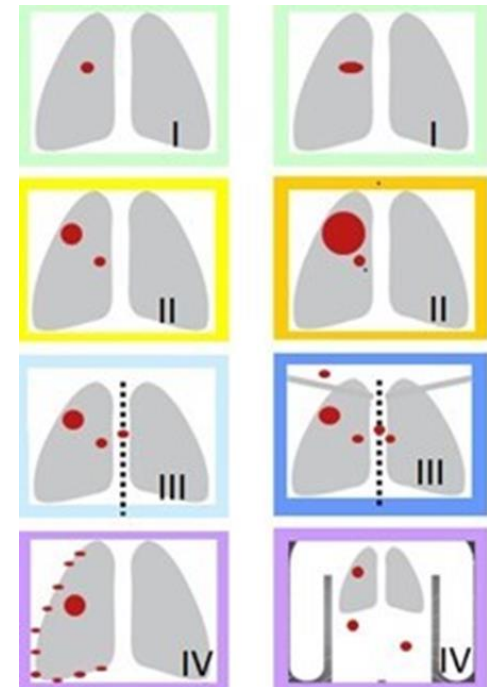
- Endoscopische echografie
- Gastroscoopisch of bronchoscopisch
- Aspiratie van cellen





# DIAGNOSE

- PA: metastase niet-kleincellig longcarcinoom, adenocarcinoom
- cT3N2M1c, stadium IVb
- Enkel palliatieve opties
  - Chemotherapie
  - Targeted therapy
  - Immunotherapie
  - Immunotherapie met chemotherapie
  - BSC

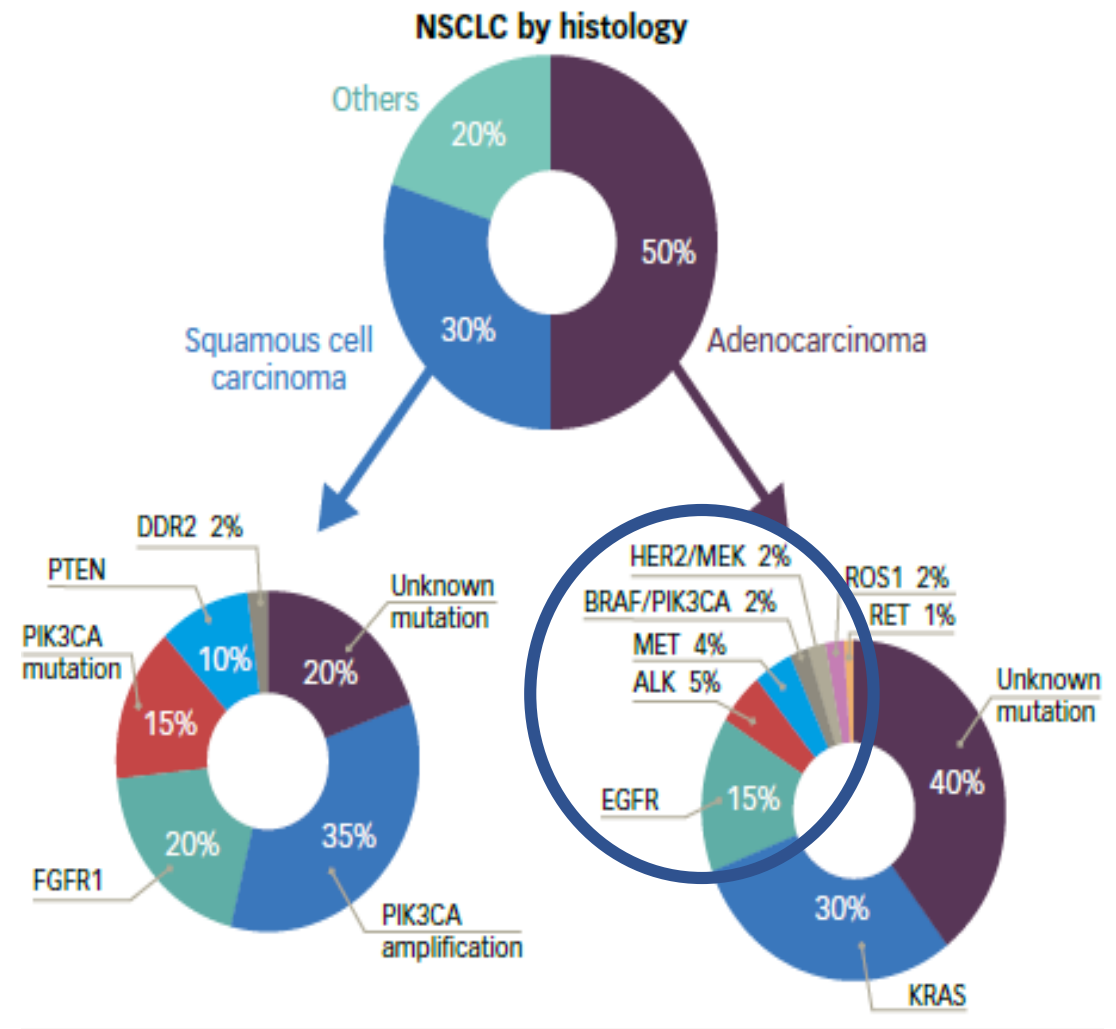




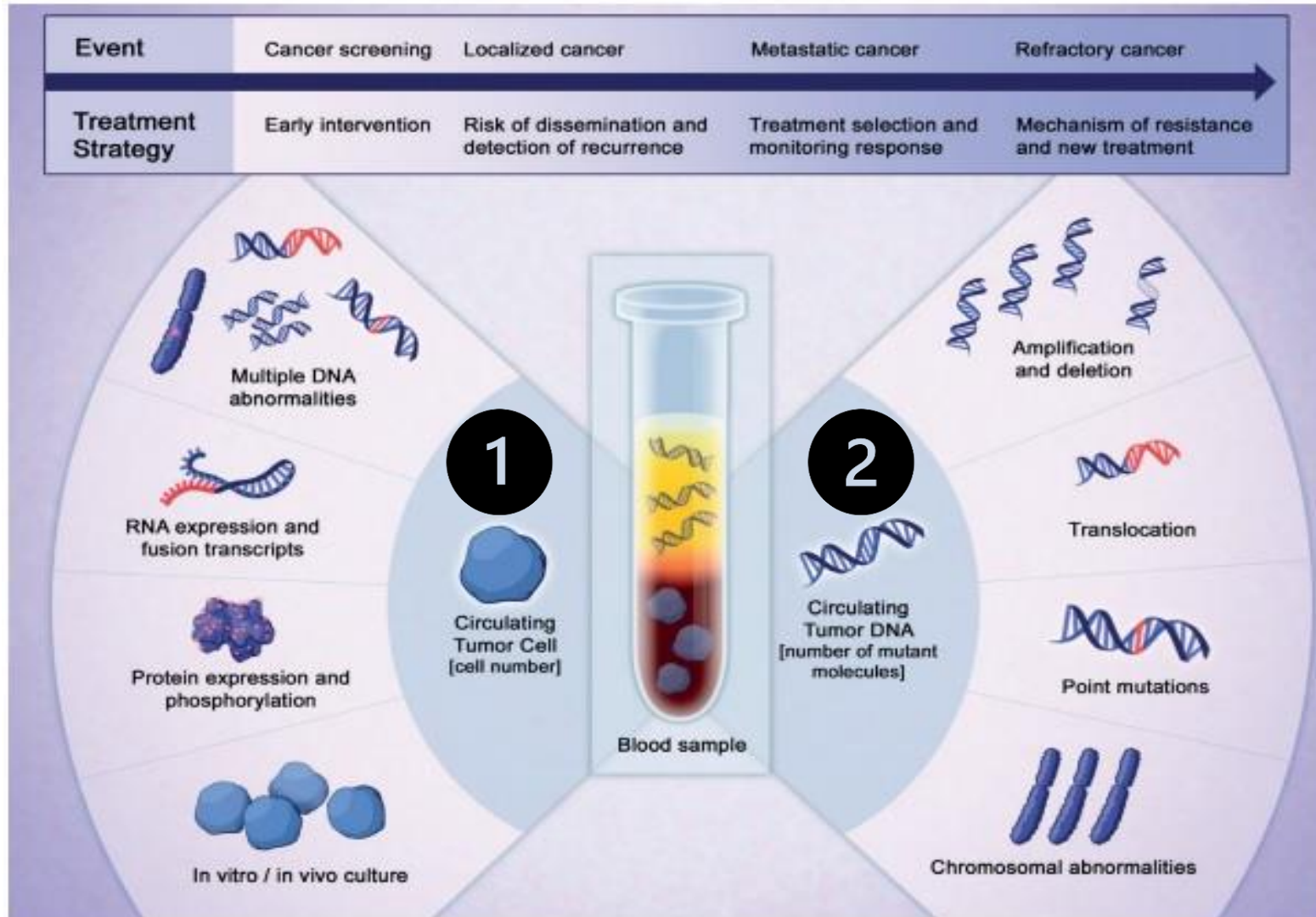
# PATHOLOGIE ANNO 2021

- Moleculaire diagnostiek/activerende mutaties
  - oa. EGFR, ALK, BRAF, RET/ROS, KRAS
  - targeted therapy, oraal, weinig bijwerkingen, grote kans op respons
  - slechts enkele % van de patiënten, met name niet-rokers, vrouwen, Aziaten
- PD-L1 expressie
  - Enkel bij niet-kleincellig longcarcinoom
  - zegt iets over de kans van slagen van immunotherapie

# MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK



# LIQUID BIOPSY

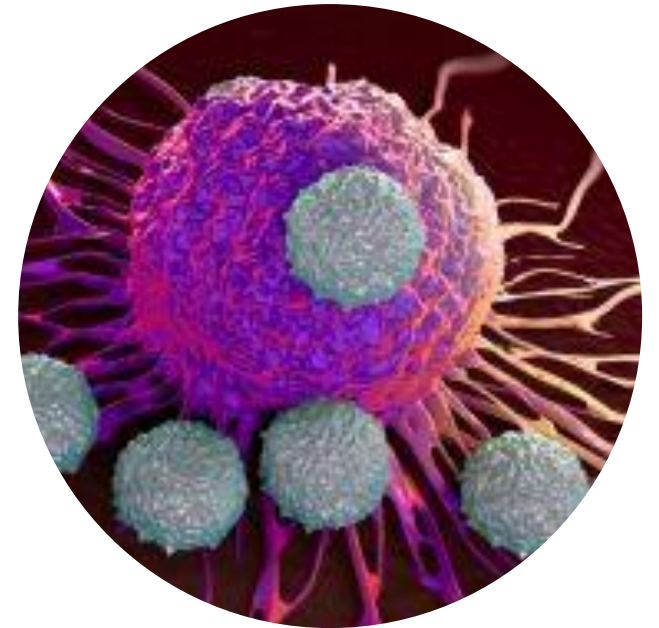
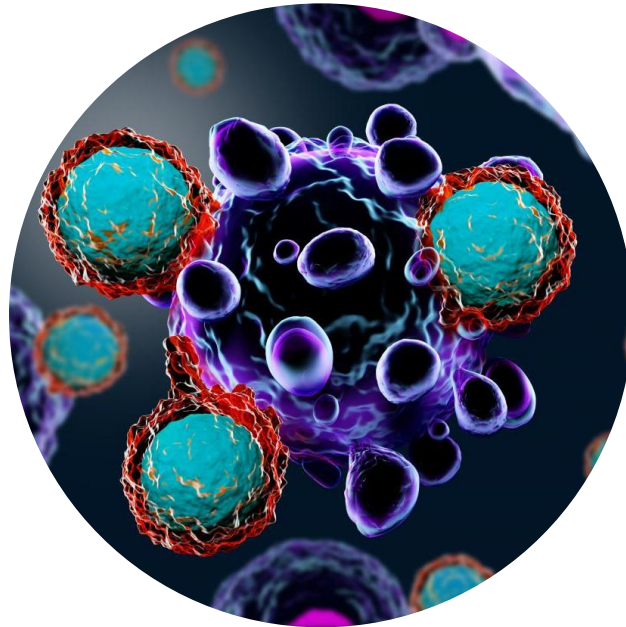




# PATHOLOGIE

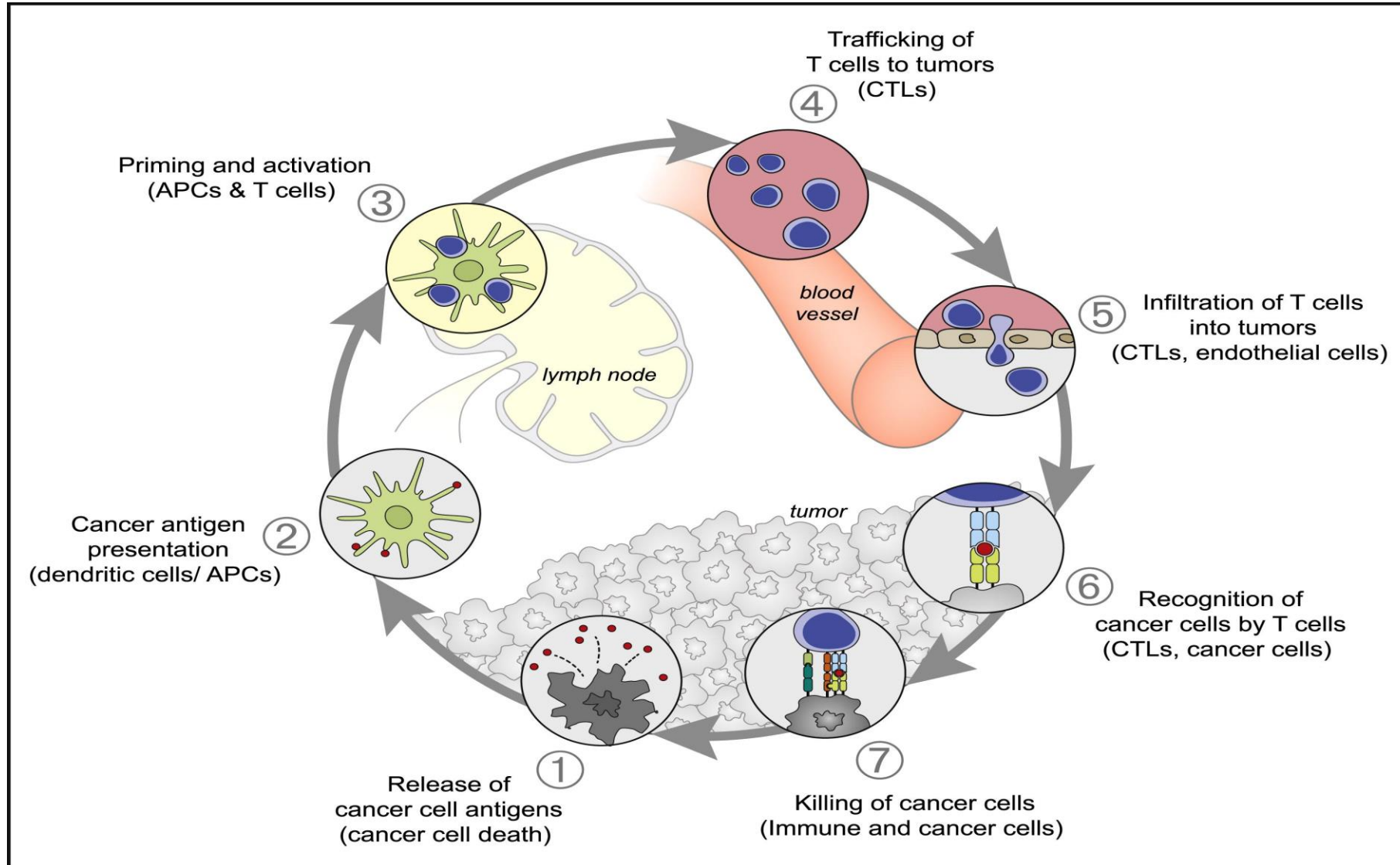
- Niet alleen voor de diagnose
- Zeer belangrijk geworden voor de selectie van de optimale therapie:
  - Driver mutatie: targeted therapy
  - PDL-1: immunotherapie of chemotherapie
- Behandeling gericht, maar voortraject voor start behandeling langer

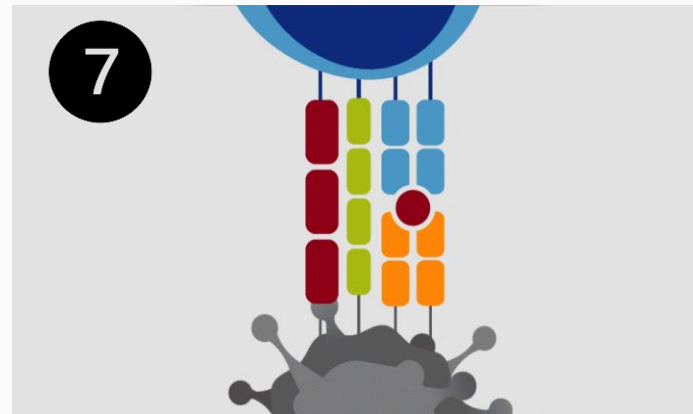
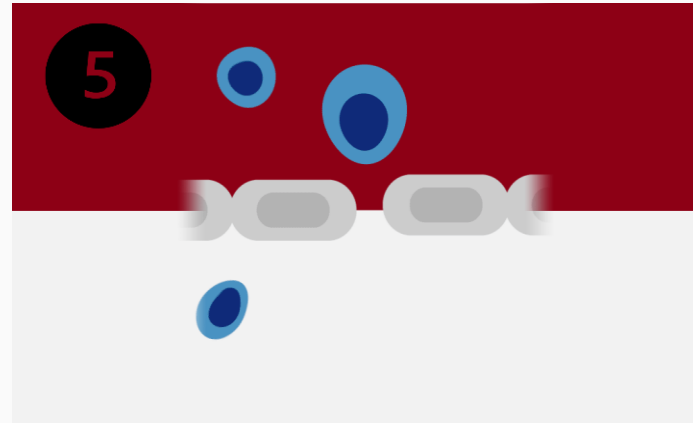
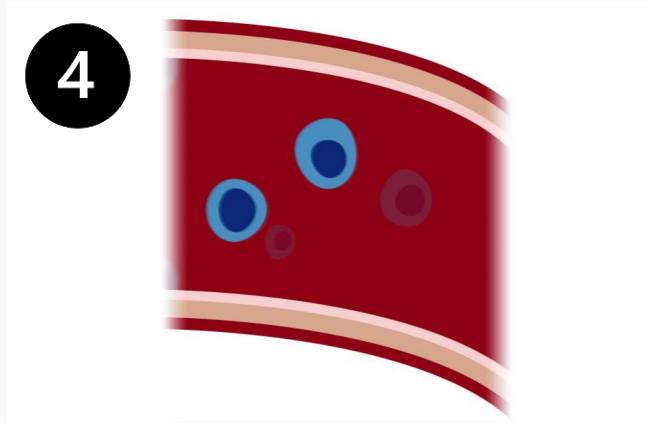
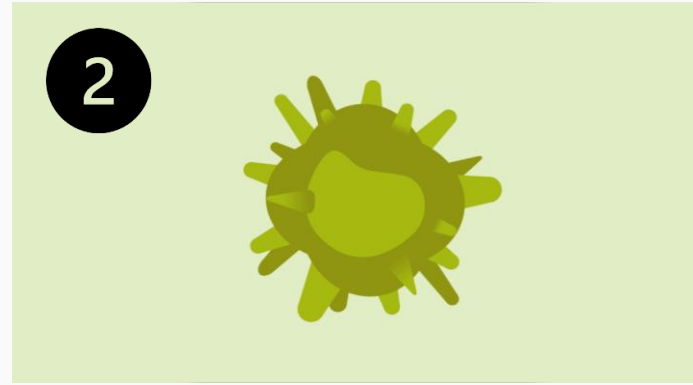
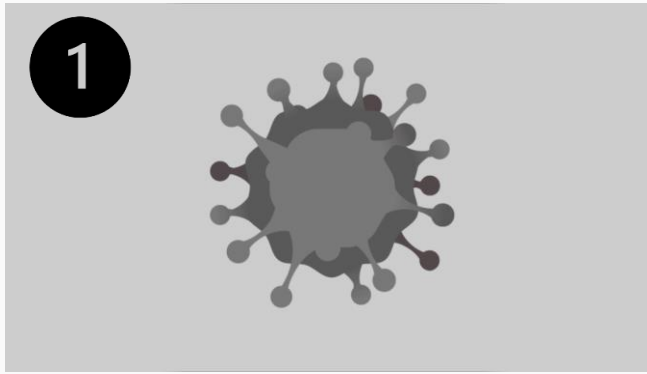
# IMMUNOTHERAPIE



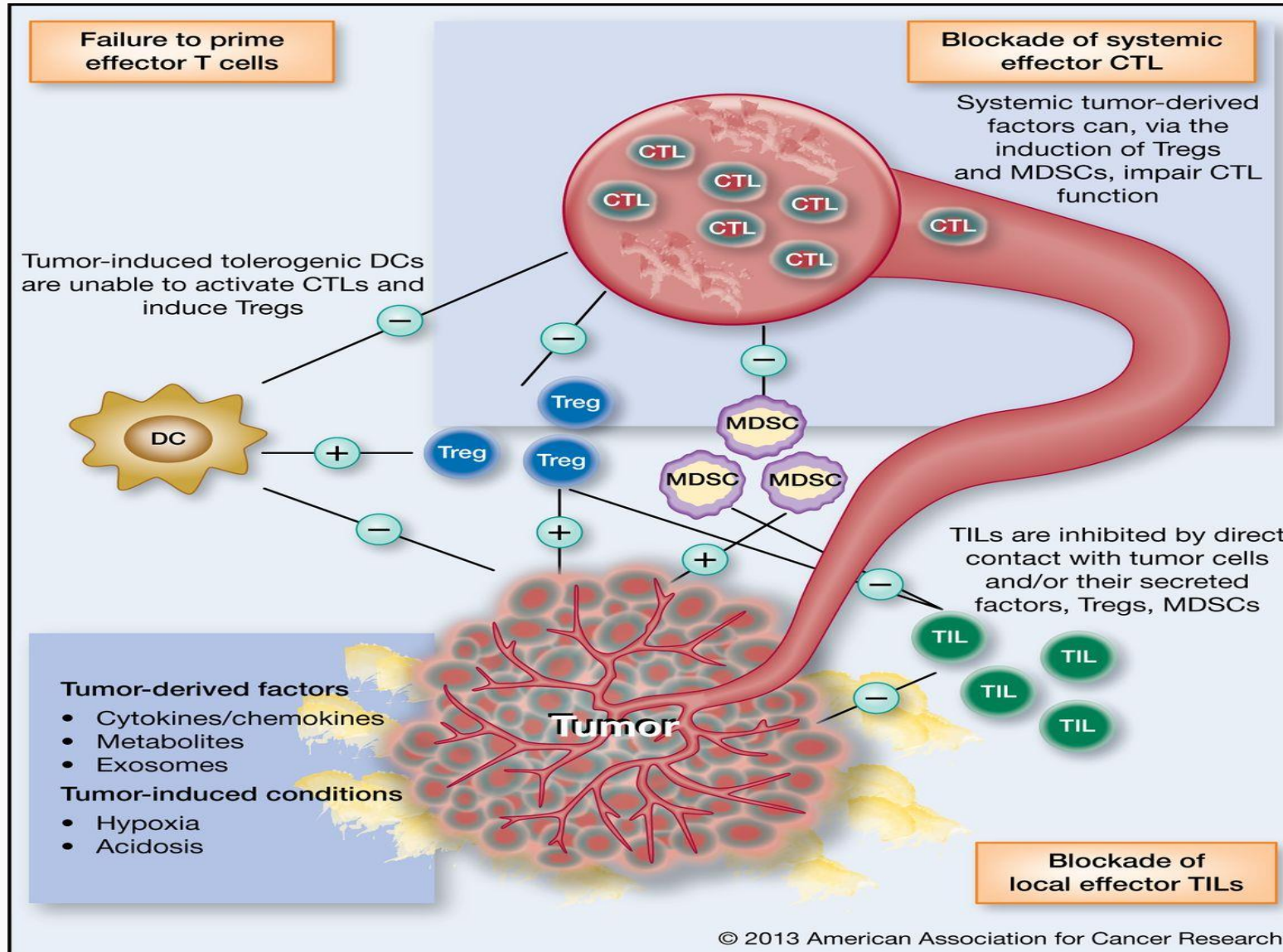


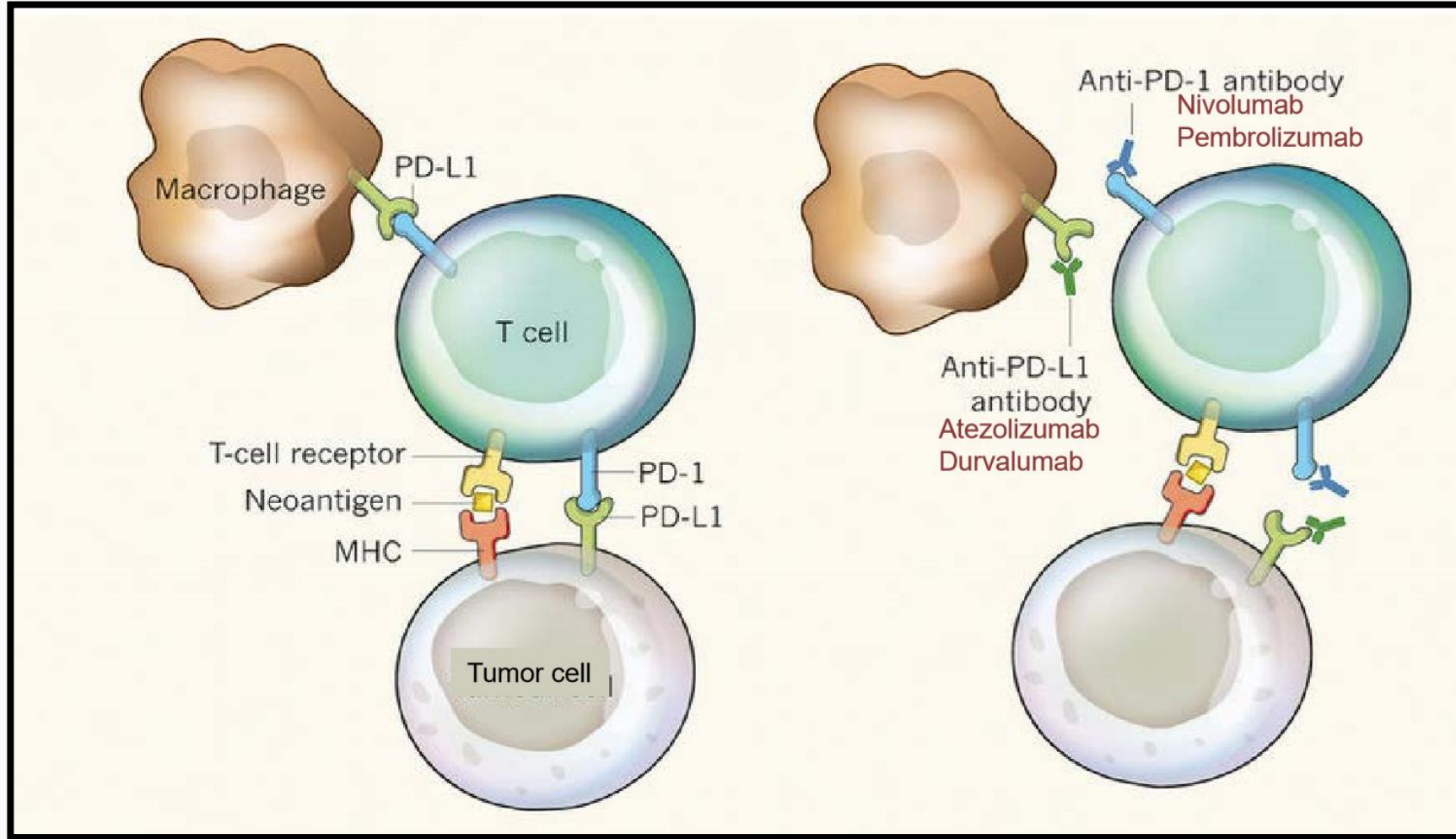
# REACTIE VAN HET IMMUUNSISTEEM OP KANKER





# REACTIE VAN KANKER OP HET IMMUUN-SYSTEEM

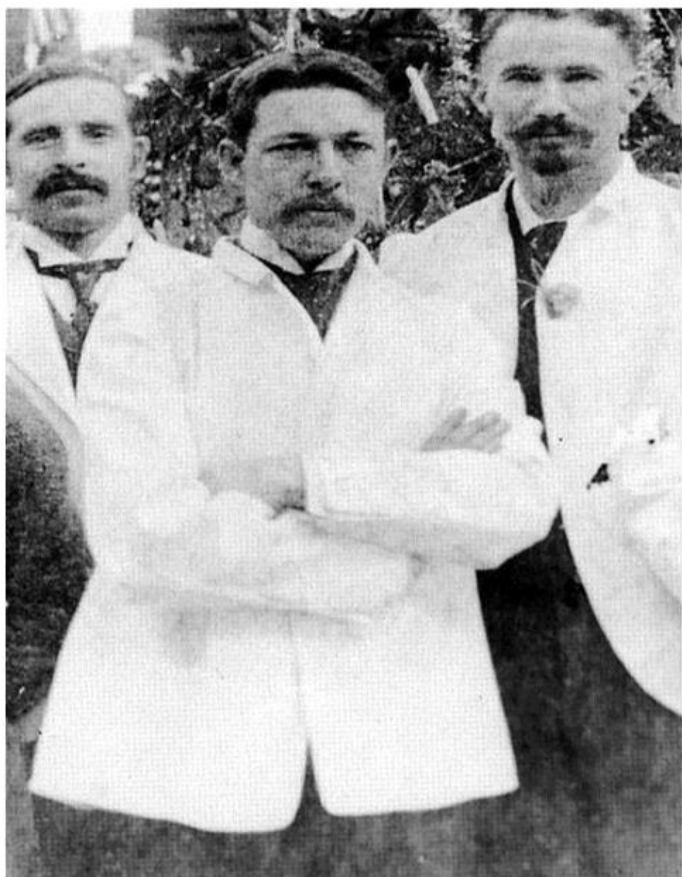




MODERNE  
 IMMUNOTHERAPIE  
 VOORKOMT AFREMMEN  
 VAN AFWEER-REACTIE



# GEEN NIEUWE BEHANDELING



New York Times - July 29, 1908

## ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

Dr. Coley's Remedy of Mixed  
Toxins Makes One Disease  
Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15  
Years and Treated 430 Cases—  
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Lov's that  
two men have been cured of cancer in  
the City Hospital there by the use of  
a fluid discovered by Dr. William B.  
Coley of New York. It came out yester-

# DE TERUGKEER VAN IMMUNOTHERAPIE VANAF DE JAREN 70



BCG blijkt effectief tegen (blaas)tumoren

IL-2 wordt ontdekt, waarmee T-cellen kunnen worden gestimuleerd

Hoge doseringen IL-2 blijken effectief bij gemetastaseerde tumoren

Behandeling met IL-2 geregistreerd voor renaalcelcarcinoom (1991) en melanoom (1998)

Ontwikkeling van monoklonale antilichamen begint

Rituximab wordt geregistreerd in 1997 voor non-Hodgkin lymfoom

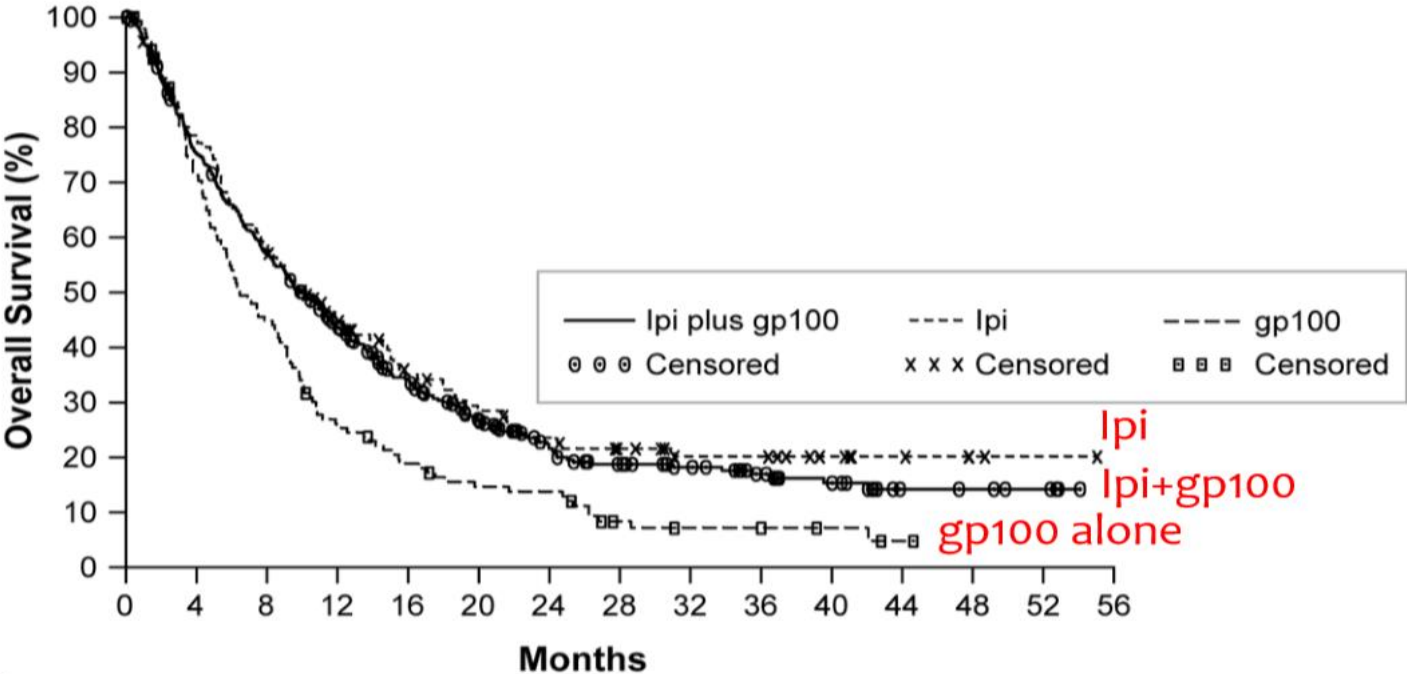


# DE AFGELOPEN JAREN

- Ontwikkeling nieuwe klasse monoklonale antilichamen, waaronder:
  - ipilimumab
  - nivolumab
  - pembrolizumab
  - atezolizumab
  - durvalumab
- Andere ontwikkelingen, zoals dendritische celtherapie en adoptieve T-cel therapie worden onderzocht

# DOORBRAAK: IPI LUMUMAB MELANOOM

Overall Survival

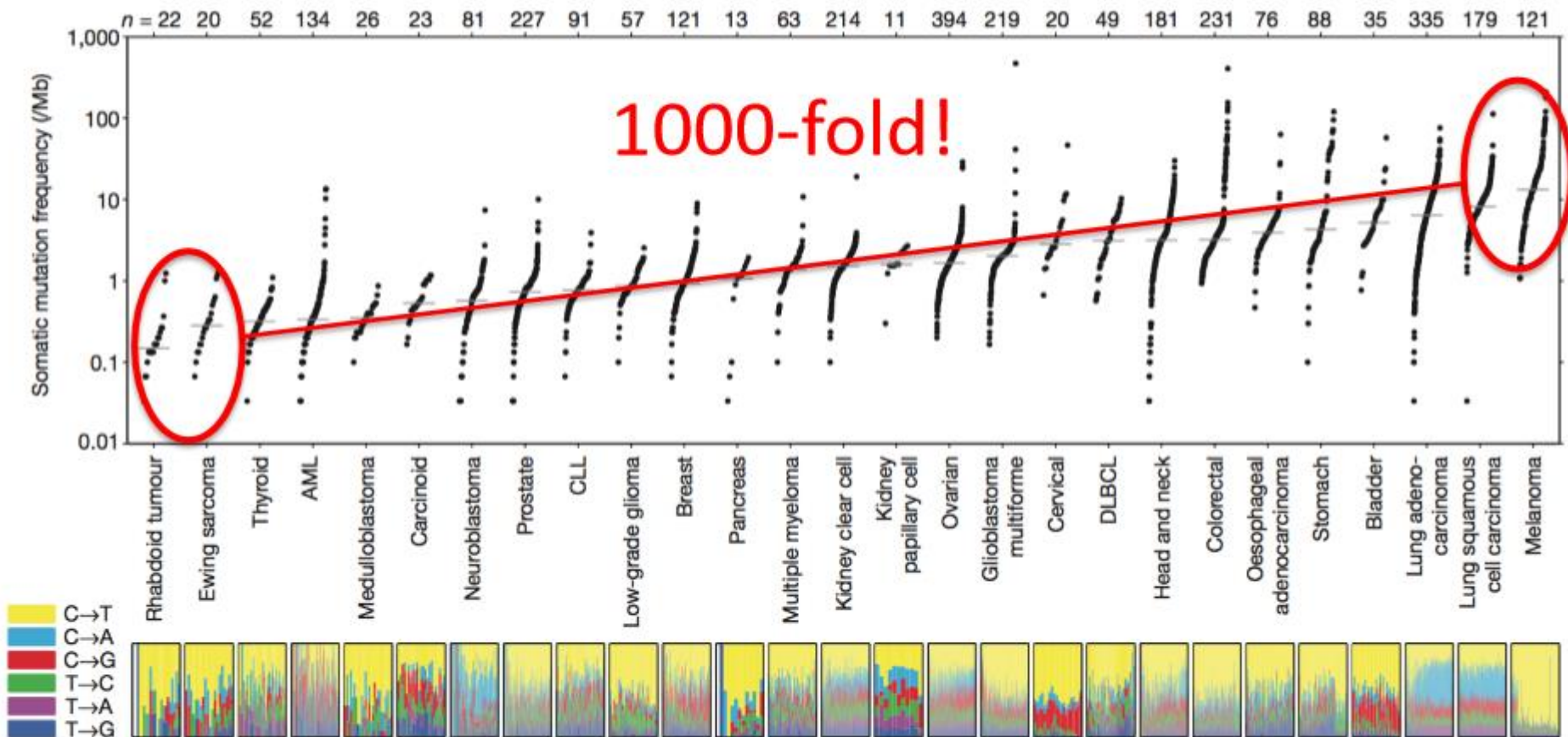


No. at risk

Ipi plus gp100	403	297	223	163	115	81	54	42	33	24	17	7	6	4	0
Ipi	137	106	79	56	38	30	24	18	13	13	8	5	2	1	0
gp100	136	93	58	32	23	17	16	7	5	5	3	1	0	0	0



# MUTATIES



# NIVOLUMAB

- IgG4 antistof bindt aan PD-1 receptor
- Dosering: 3 mg/kg elke 2 weken
- Kosten: +/- €1100,- per 100 mg
  
- Geregistreerde indicaties:
  - melanoom
  - NSCLC
  - niercelcarcinoom
  - Hodgkin-lymfoom
  - hoofd/halstumoren
  - urotheelcel-carcinoom



**Bristol-Myers Squibb**

# PEMBROLIZUMAB



- IgG4 antistof bindt aan PD-1 receptor
- Dosering: 200mg per 3 weken
- Kosten: €5560,- per gift
- Geregistreerde indicaties in Nederland:
  - eerstelijnsbehandeling gemetastaseerd NSCLC met PD-L1 expressie  $\geq 50\%$
  - tweedelijnsbehandeling gemetastaseerd NSCLC met PD-L1 expressie  $\geq 1\%$
  - inoperabel of gemetastaseerd melanoom
  - recidief of refractair non-Hodgkin lymfoom na falen ASCT en brentuximab vedotin
  - tweedelijns behandeling urotheelcelcarcinoom

ORIGINAL ARTICLE

# Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer

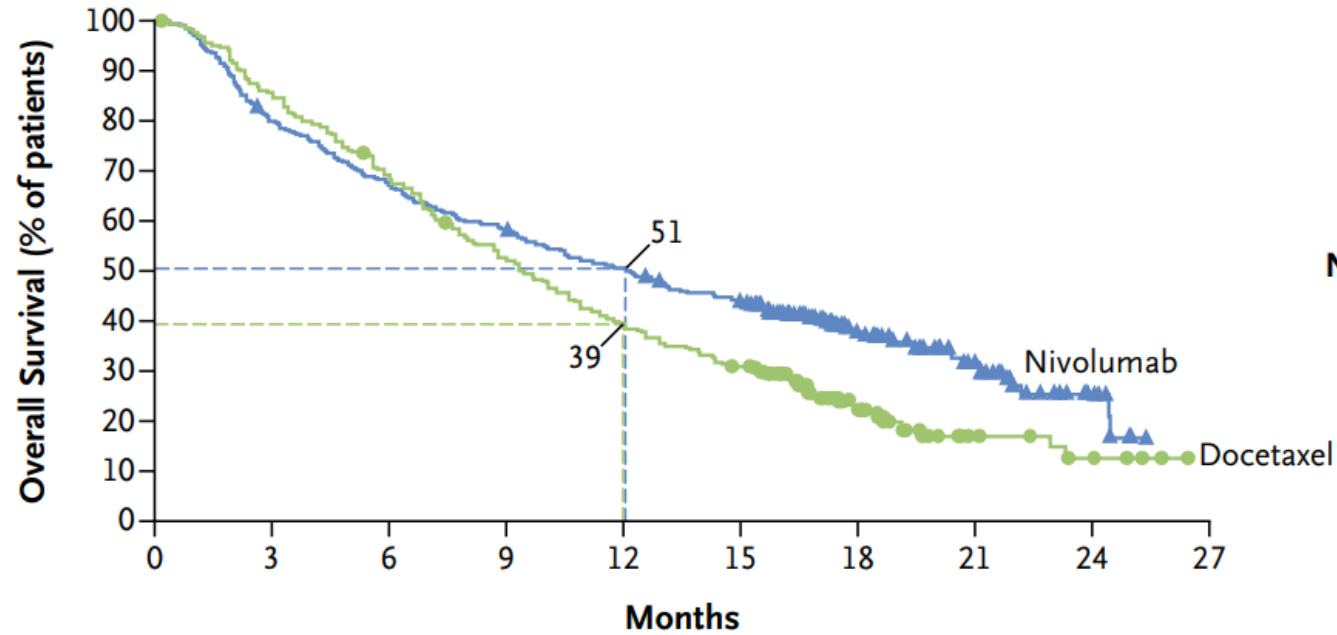
H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlhäufel, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Poddubskaya, D.E. Gerber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, L. Crinò, G.R. Blumenschein, Jr., S.J. Antonia, C. Dorange, C.T. Harbison, F. Graf Finckenstein, and J.R. Brahmer

Nivolumab vs. chemotherapy (2015)

[N Engl J Med 2015;373:1627-39](#)

# OVERLEIVING

## A Overall Survival



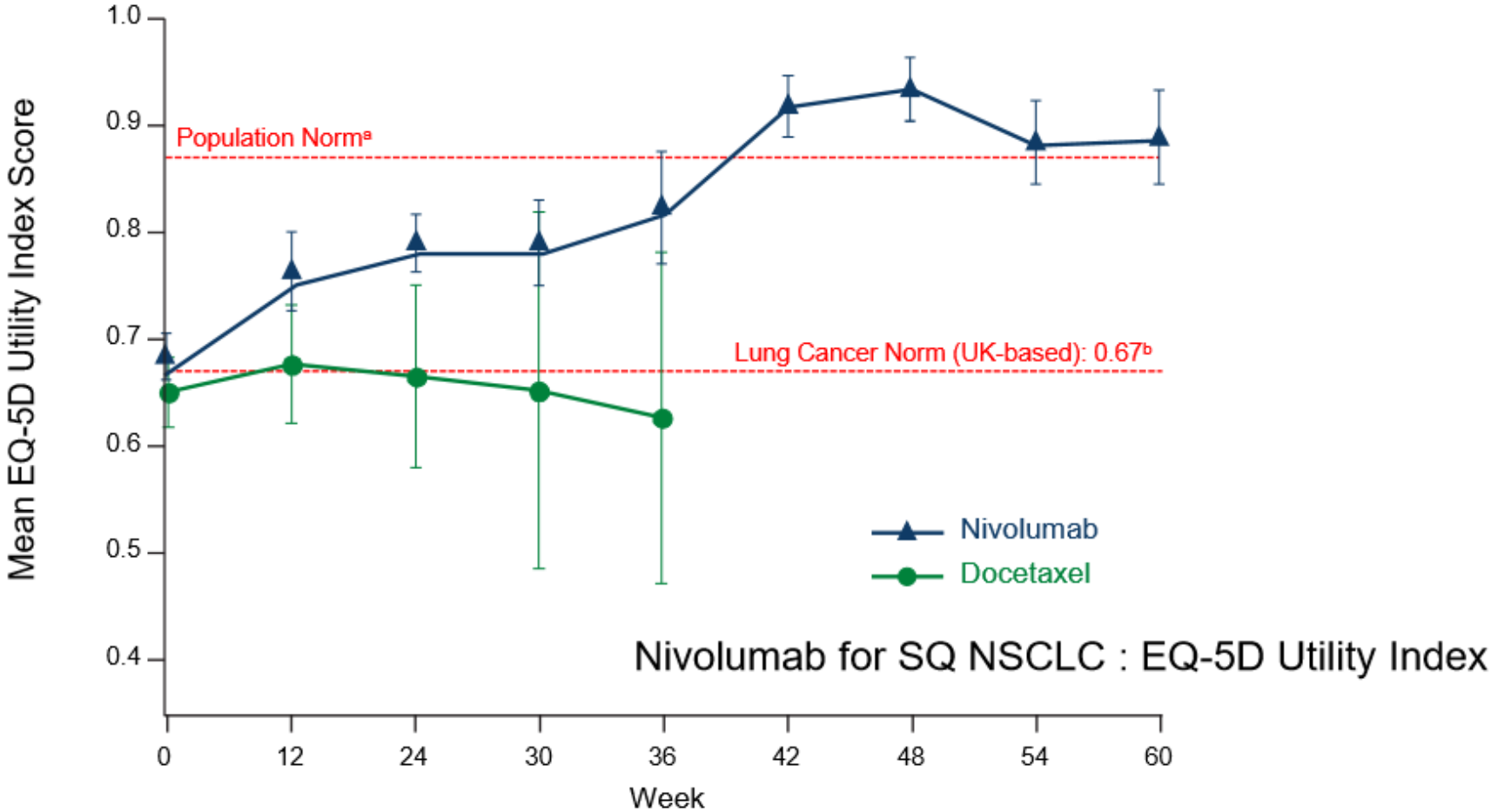
	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) <i>%</i>
<b>Nivolumab</b>	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
<b>Docetaxel</b>	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)  
P=0.002

### No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

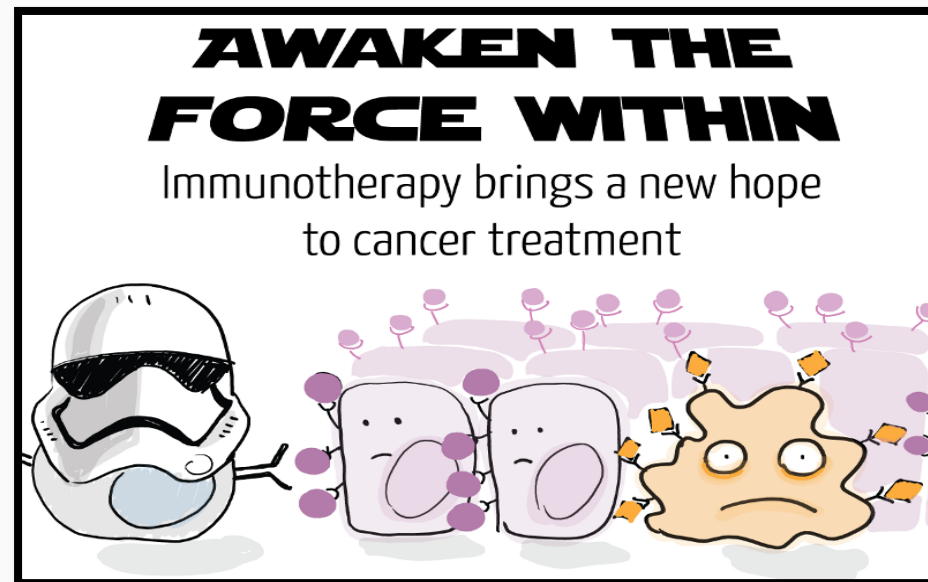
# KWALITEIT VAN LEVEN



Nivolumab (n = 97)	97	50	32	32	21	18	13	13	8
Docetaxel (n = 89)	88	32	9	5	5	4	4	2	1

# DE KRACHT VAN COMBINATIE

- Hoe hoger de PD-L1 expressie, hoe groter de kans op succes van immunotherapie
- Combineren van immunotherapie met chemotherapie bij lage PDL-1
- Idee: zowel gevoelige als ongevoelige tumorcellen aanpakken



ORIGINAL ARTICLE

# Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip,  
F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng,  
H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon,  
M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei,  
J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino,  
for the KEYNOTE-189 Investigators\*

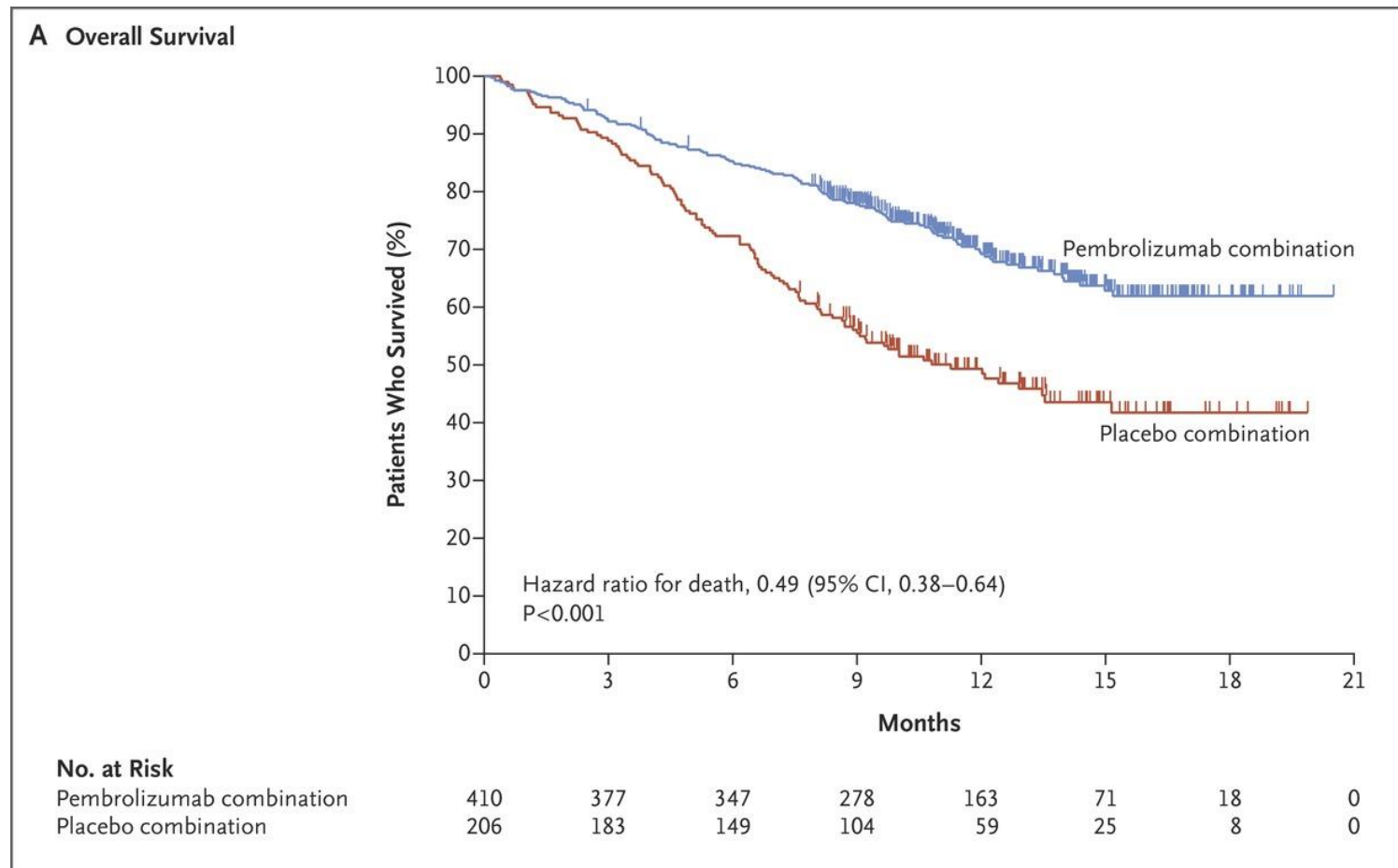
Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie (2019)

[N Engl J Med 2018;378:2078-92.](#)



# OVERLEVING

- Na 5 jaar 30% in leven



# Terug naar de casus

Geen drivermutatie

PD-L1 expressie: 100%

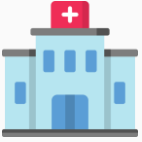
Patiënt start met immunotherapie (Pembroluzimab)

Na kuur 3



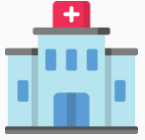
Chondritis

Behandeling: prednisolon 1dd40mg gedurende 10 dagen



## NA KUUR 8

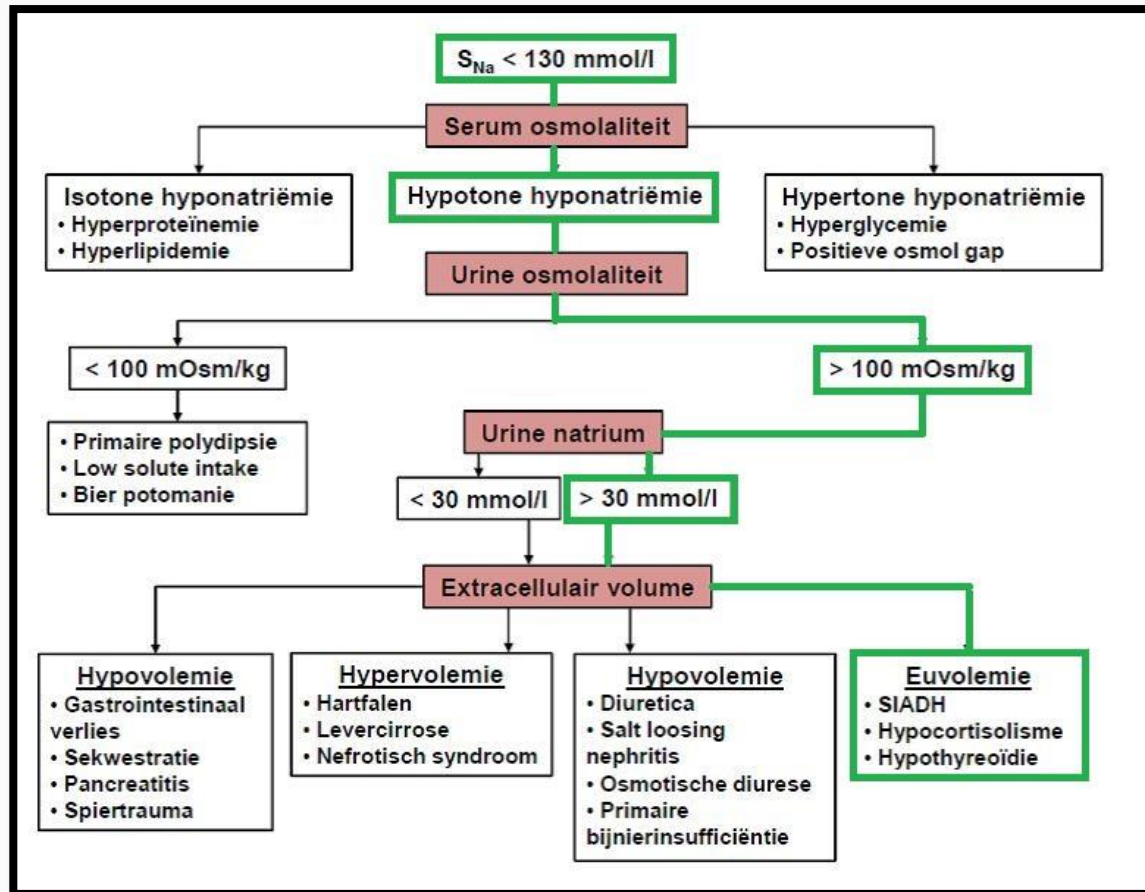
- 1 uur woordvindstoornissen en vermoeidheid, spontaan herstel
  - SEH neurologie
  - neurologisch onderzoek ongestoord
- Lab: hyponatriëmie 120 mmol/L
- 1 nacht opname ziekenhuis met NaCl infuus
  - Natrium stijgt tot 126 mmol/L
- Geduid als SIADH → vochtbeperking



## 4 WEKEN LATER

- Malaise, duizeligheid, collapsneiging
- Thuis bloeddruk gemeten: 100/50 mmHg
- SEH: RR 134/64, verder LO niet afwijkend, euvolemisch
- Lab: Natrium 118, hoge urine osmolaliteit, hoog urine natrium

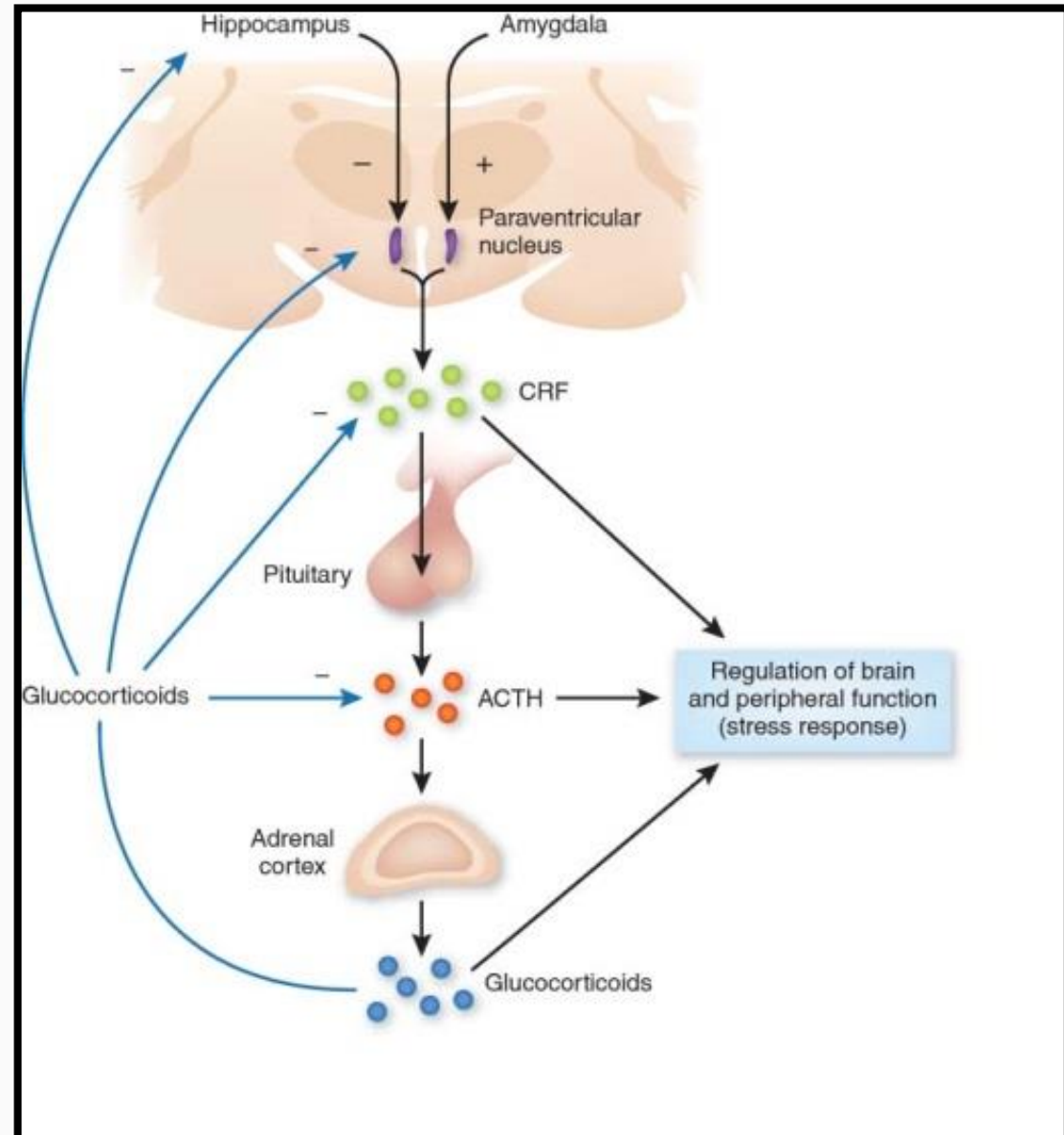
# NADERE ANALYSE



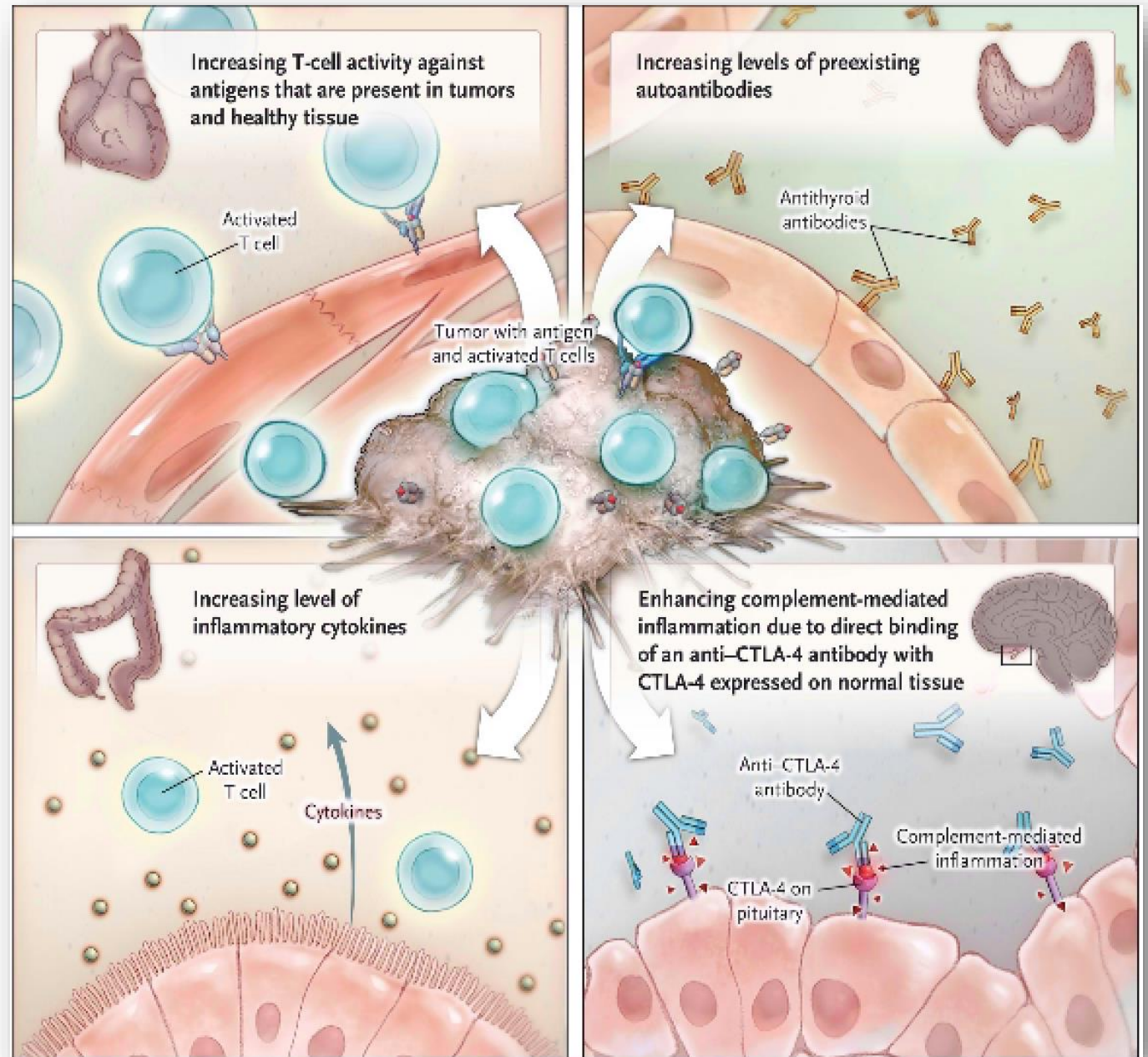
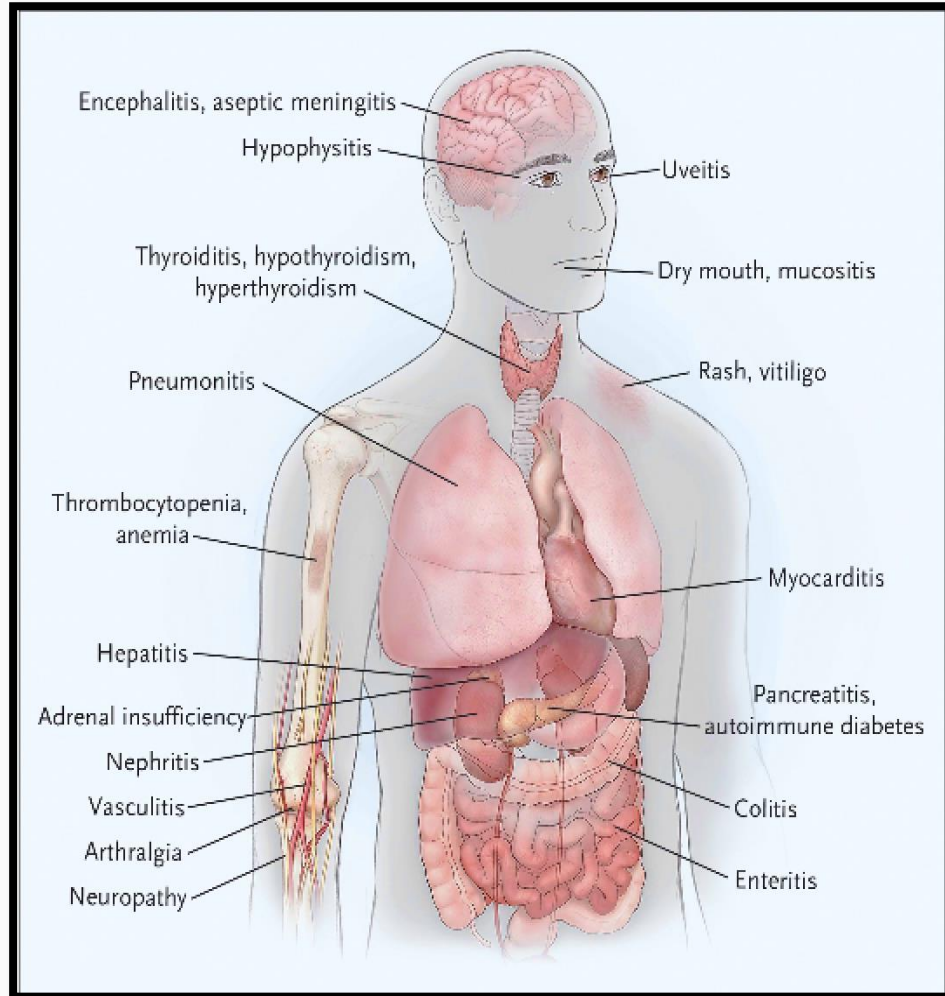
<b>SCHILDKLIER</b>	
TSH	2.63
FT4	14.1
T3	
<b>BIJNIER</b>	
Cortisol	<0.03 ▼
Cortisol 08:00 uur	
ACTH	<5 ▼
<b>GONADEN</b>	
LH	7.9
Testosteron	31.0 ▲
Vrij testosteron, ...	
SHBG	
<b>GROEI</b>	
IGF-1	13.3 *
IGF-I SD-waarde	-0.86 *
<b>ENDOCRINOLOGIE OVERIG</b>	
Prolactine	0.58 ▲

# DIAGNOSE

- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
  - laag cortisol
  - laag ACTH
- Verdenking hypofysitis bij immunotherapie
- Na starten van hydrocortison verdwijnen de klachten volledig



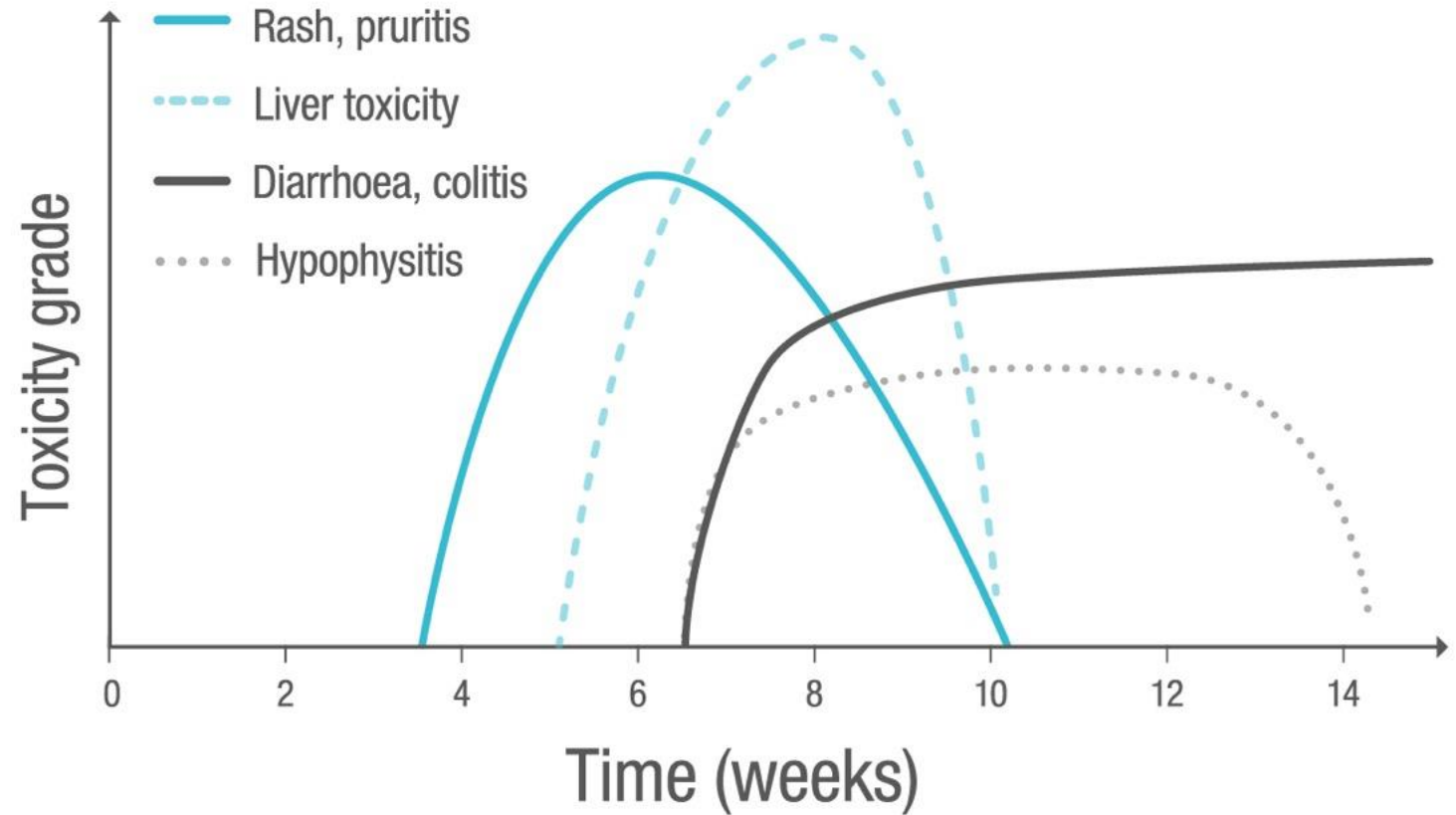
# CAVE -ITIS!





## Incidence and epidemiology


Time to onset and resolution of occurrence of immuno-related adverse events following Ipilimumab treatment



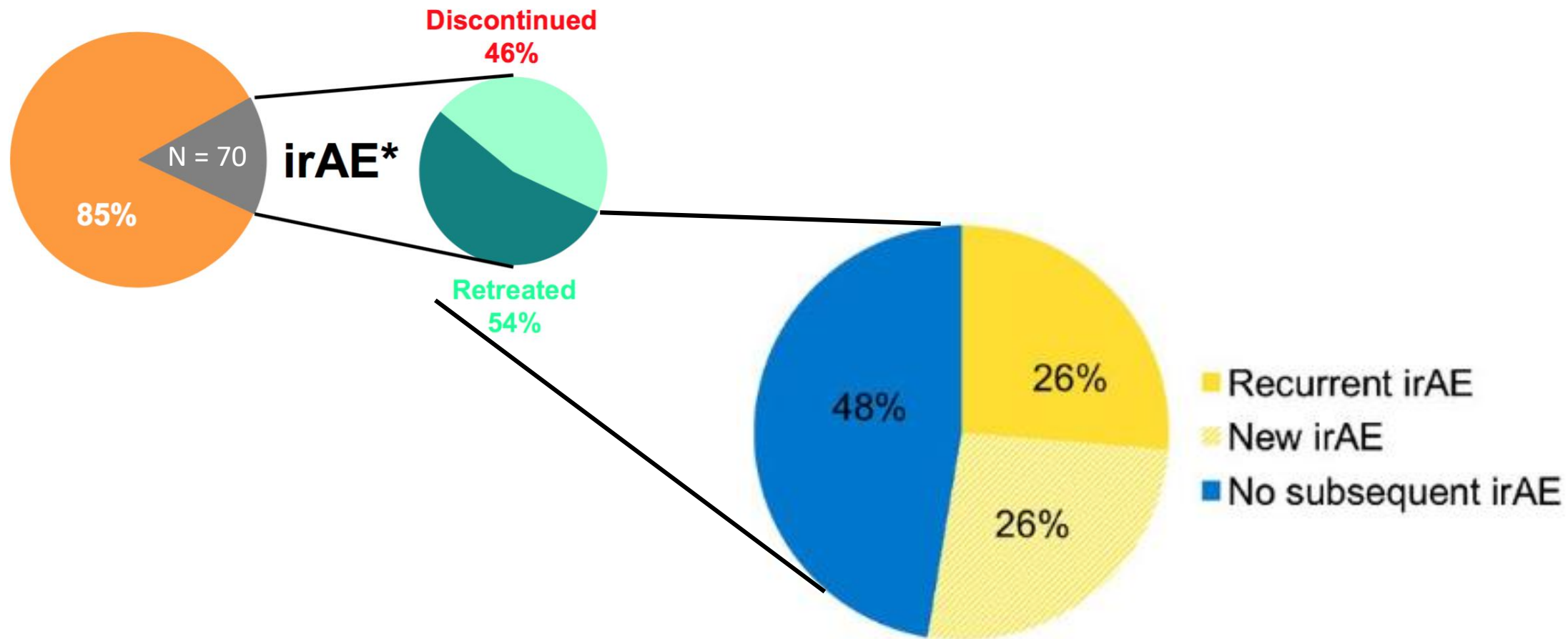
Weber JS et al. J Clin Oncol 2012;30:2691–2697.  
Reprinted with permission. ©2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

# WAT TE DOEN?

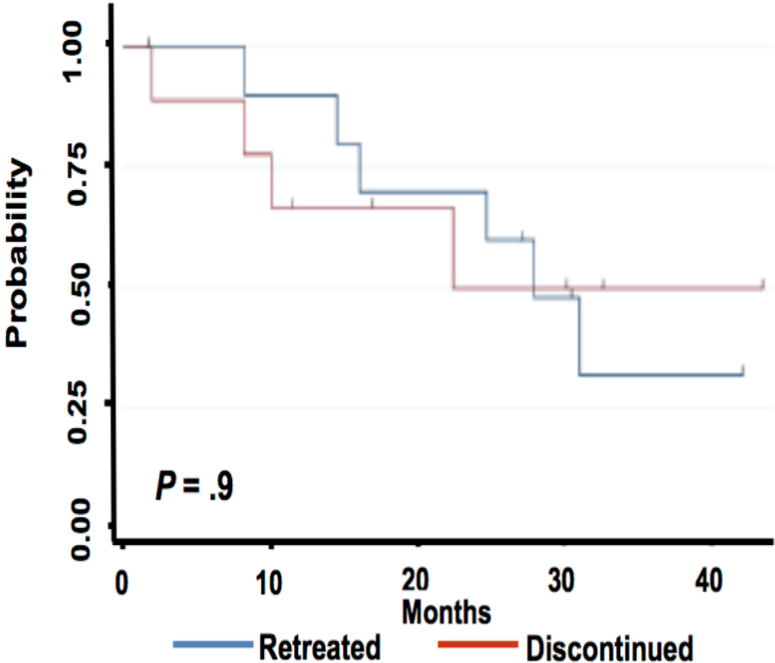
- Afhankelijk van de ernst:
  - Bijwerking accepteren en doorgaan
  - Immunotherapie stoppen en afwachten
  - Immunotherapie stoppen en starten met immuunsuppressie (prednison, methylprednisolon, infliximab)
    - ... maar dan?



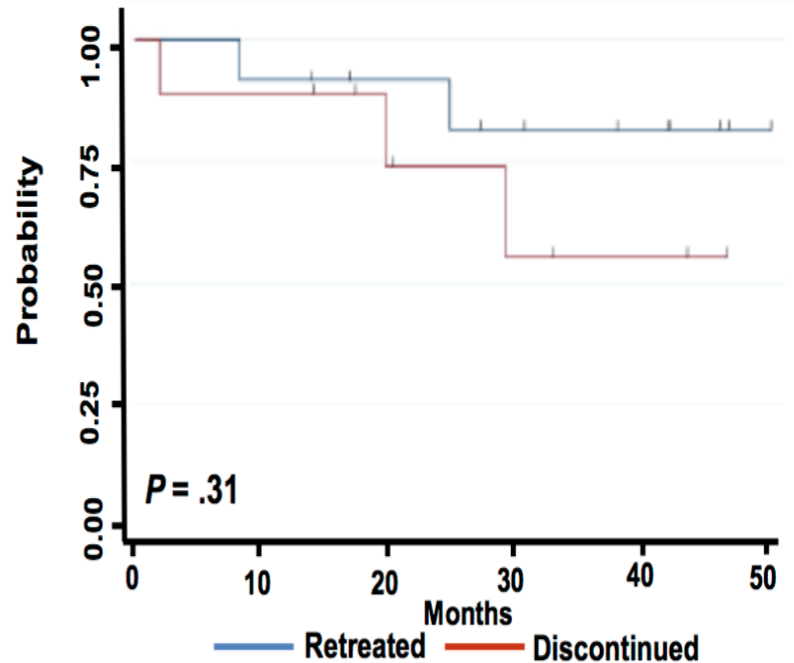
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Graad</b>
mild	matig	ernstig	levensbedreigend	dood	



# Progression-Free Survival (PFS) Estimate



# Overall Survival (OS) Estimate





# CONCLUSIE

- Immunotherapie momenteel de basis van de palliatieve systemische behandeling van longkanker, langere overleving voor gedeelte patiënten
- Wees bedacht op bijwerkingen (elke -itis), die variëren van mild tot zeer ernstig
- Maximaal 2 jaar gegeven



**albert  
schweitzer**

# Presentatie 2.



[www.asz.nl](http://www.asz.nl)

# Palliatieve Radiotherapie bij longkanker



## Disclosure belangen sprekers

Naam, Albert Event, Albert Schweitzer ziekenhuis,  
Woensdag 19 mei 2021

(potentiële) belangenverstrengeling	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geen</li></ul>
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geen</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geen</li><li>• Geen</li><li>• Geen</li></ul>



## Inleiding

WHO definitie palliatieve zorg (2002):

“Palliatieve zorg is een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van patienten en hun naasten die te maken hebben met een levenbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard”

# Rol palliatieve radiotherapie bij longkanker

- Lokale radiotherapie op de thorax
- Radiotherapie bij klachten door metastasen op afstand
- Radiotherapie bij oligometastasen

# Lokale radiotherapie op de thorax

Klachten:

- Hoesten
- Haemoptoë
- Pijn
- Dyspnoe
- Dysfagie
- Verlies eetlust
- Heesheid

Radiotherapie dosis:

2 x 8 Gy  
5 x 4 Gy  
10 x 3 Gy

} keuze arts en patiënt

# Lokale radiotherapie op de thorax

Klachten:	palliatief effect
• <b>Hoesten</b>	<b>50-60%</b>
• <b>Pijn</b>	<b>50-80%</b>
• <b>Haemoptoë</b>	<b>75-95%</b>
• <i>Dyspnoe</i>	<i>vaak niet effectief/snel genoeg</i>
• <i>Dysfagie</i>	<i>vaak niet effectief/snel genoeg</i>
• <i>Verlies eetlust</i>	<i>niet goed onderzocht</i>
• <i>Heesheid</i>	<i>bestaat vaak al te lang voor effect</i>

# Lokale radiotherapie op de thorax

- Klachten:                      palliatief effect
- **Hoesten**                      **50-60%**
  - **Haemoptoë**                  **50-80%**
  - **Pijn**                              **75-95%**
  - *Dyspnoe*                      *vaak niet effectief/snel genoeg*
  - *Dysfagie*                      *vaak niet effectief/snel genoeg*
  - *Verlies eetlust*              *niet goed onderzocht*
  - *Heesheid*                      *bestaat vaak al te lang voor effect*

## Beste radiotherapie schema?

Meta-analyse: geen significante verschillen lage vs hoge dosis

- Palliatief effect
- Mediane overleving (ca 6 mnd)
- Overall survival (1 jr 10-30%, 2 jr 4-9%)

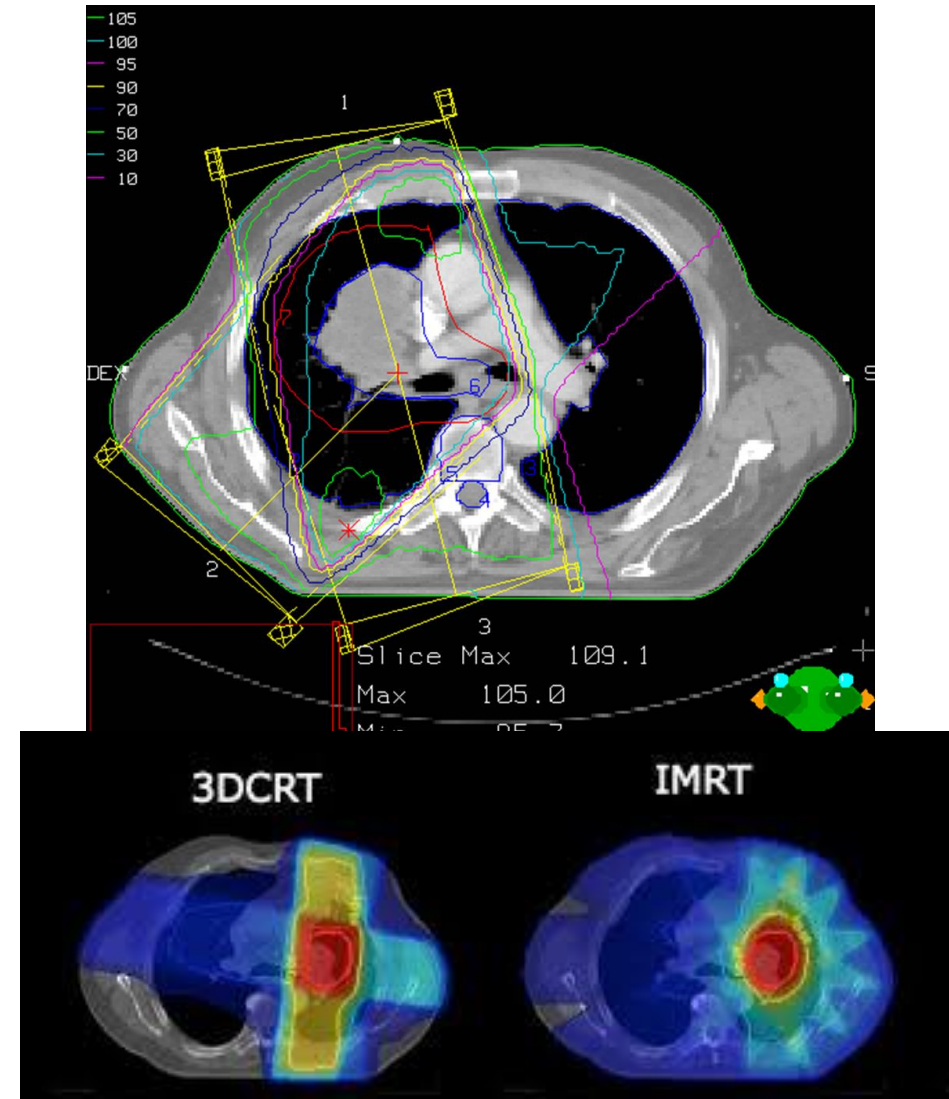
# Lokale radiotherapie op de thorax

Keuze maken voor welke schema het beste past

- Wens en conditie patiënt
  - Ingeschatte prognose
  - Andere behandelingen
- Verwachtte toxiciteit
  - Oesophagitis
  - Toename moeheid
- Te bestralen lokatie
- Eerdere bestraling in zelfde gebied
- De te gebruiken techniek

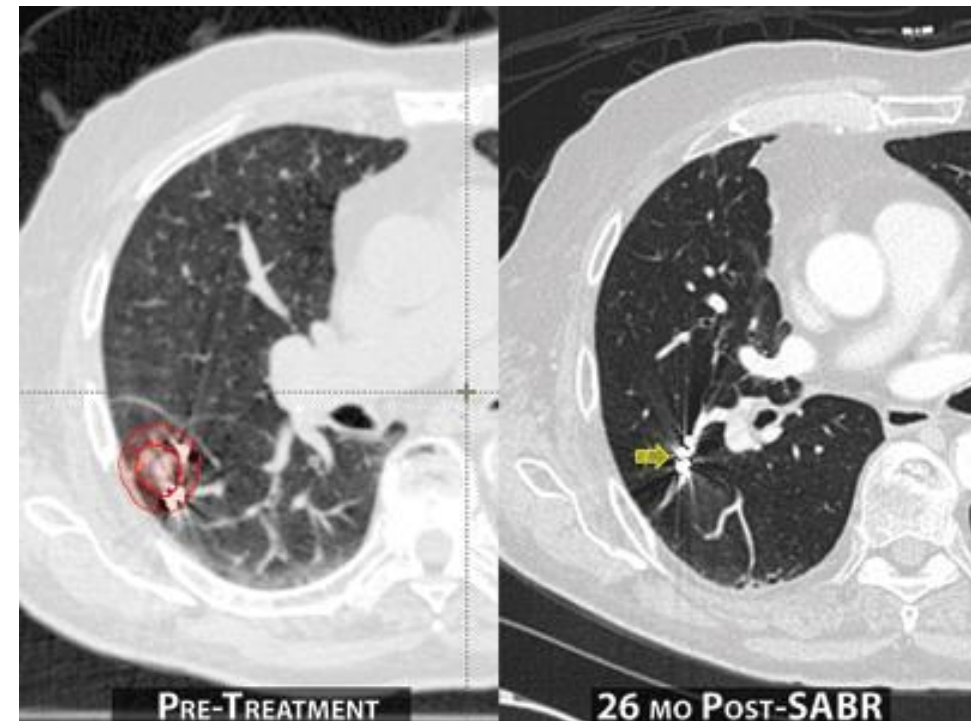
# Lokale radiotherapie op de thorax

- De te gebruiken techniek
  - Conventioneel



# Lokale radiotherapie op de thorax

- De te gebruiken techniek
  - Stereotaxie





# Radiotherapie bij klachten door metastasen op afstand

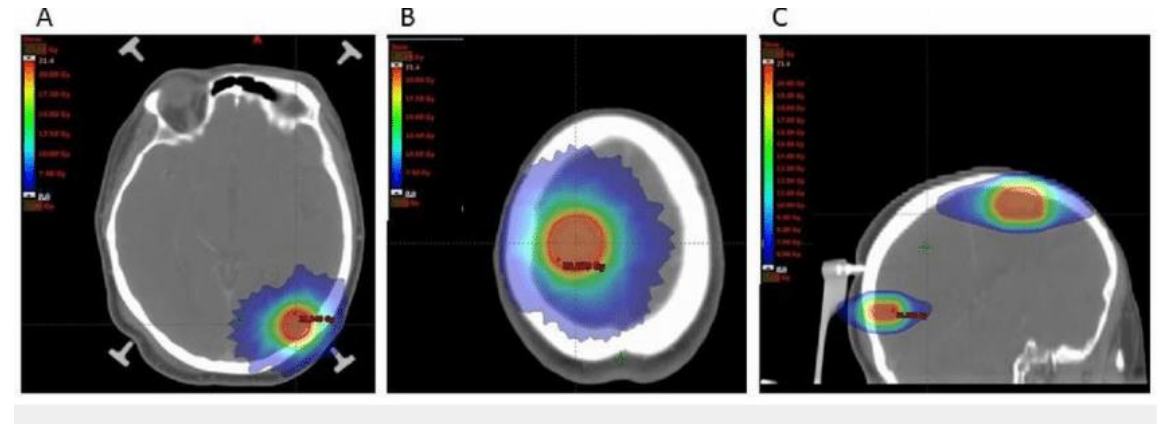
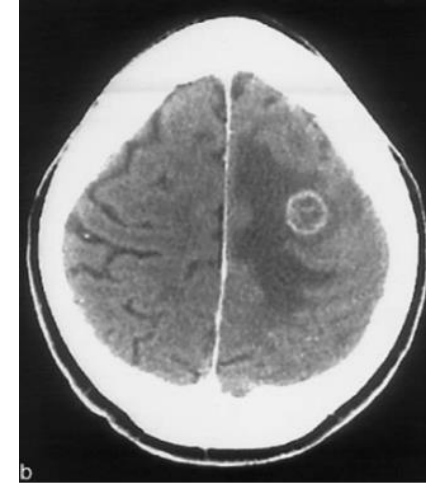
- Bij diagnose 50% stadium 4
- Metastasering:
  - CZS 40-50%
    - meest hersenmetastasen
    - Tot wel 50% bij SCLC
  - Ossaal 30-40%
  - Lever ~ 20%
    - Vooral bij SCLC
  - Long ~ 20%
  - Bijnier ~ 10%



# Hersenmetastasen

## Solitaire hersenmetastase

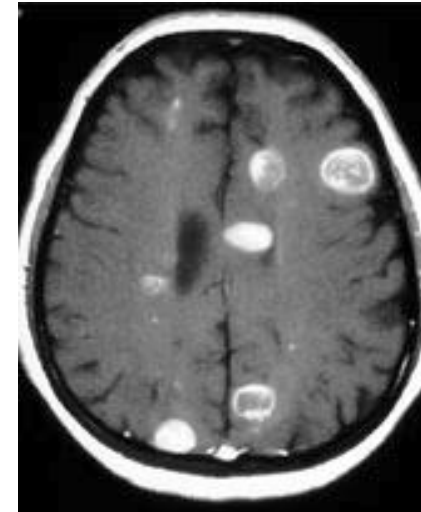
- Stereotactische radiotherapie
  - 1-4 metastasen (meer: alleen in studieverband)
  - Karnofsky  $\geq 70\%$
  - Levensverwachting  $> 6$  maanden
  - Ook bij metastasen elders
    - Chemo/immuno
    - Stabiel
  - Niet bij kleincellige tumoren
- Dosis 18 - 24 Gy eenmalig of 3 x 8 Gy
  - Afhankelijk van volume
- Doel is langere overleving



# Hersenmetastasen

## Multipele hersenmetastasen

- Totale schedelbestraling (WBRT)
    - 5 x 4 Gy
  - Indien stereotaxie niet mogelijk is
  - Levensverwachting > 6 weken
  - Karnofski > 50%
  - Bij voorkeur respons op dexamethason
- 
- Doel is vermindering klachten

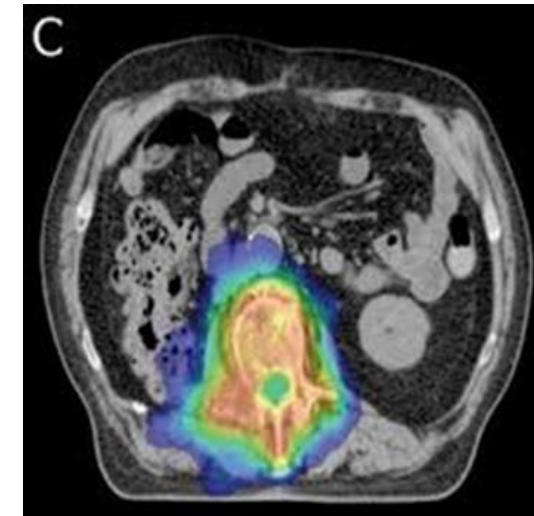
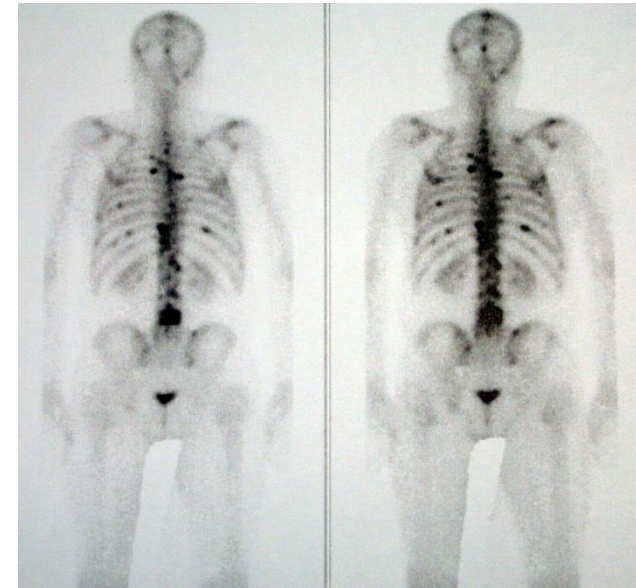


# Ossale metastasen

Ongecompliceerde botpijn:

- Standaard behandeling 1 x 8 Gy
  - Nederlandse botmetastasen studie
    - 1 x 8 Gy vs 6 x 4 Gy
    - 25% longcarcinomen
    - 71% respons (pijnvermindering)
      - Ca 3 weken na radiotherapie
    - Minimale toxiciteit
    - Geen significant verschil in palliatief effect

- **One stop shop (palliatie poli)**



# Ossale metastasen

Gecompliceerde botpijn:

- Multidisciplinair beleid
- Hogere dosis / meer fracties
- Doel = recalcificatie bot
  
- Enige Spoedindicatie:
  - **Myelumcompressie**
    - Binnen 24-48 uur
    - Beste resultaat:
      - Langzaam ontstaan
      - Amulante patient
      - Dosis 1 of 2 x 8 Gy



# Radiotherapie bij oligometastasen

Oligometastasen = beperkte metastasen

- Introductie FDG-PET
- Ontwikkeling radiotherapie
- Introductie immunotherapie en targeted therapy
  
- Uitgebreid bewijs bij sarcomen, mamma carcinoomen en colorectale tumoren
- Longcarcinoomen ook steeds meer bewijs.
  - $\frac{1}{4}$  st IV patiënten langere overleving
  
- Ook bij oligoprogressie

# Radiotherapie bij oligometastasen

Author	Year	Median follow-up (months)	Metastasis control (median)	Overall survival (OS) and median survival (MS)	Toxicity
Khan AJ	2006	17	MPFS 12 months MLPFS 30 months	MS 20 months	4 tx-related hospitalizations, all related to definitive tx of primary (neutropenia or radiation pneumonitis)
Yano T	2010	NA	NA	MS 74 months	NA
Cheruvu P	2011	13.5	NA	2-year OS 25% (oligorecurrence) vs. 43% ( <i>de novo</i> oligometastases)	NA
Jabbour SK	2011	NA	MPFS 15 months	MS 28 months	NA
De Ruyscher D	2012	27.7	MPFS 12.1 months, 5% LR	MS 13.5 months	15% incidence acute G3, no late G3+ toxicities
Hasselle MD	2012	14	1-year LC 74.4%, 1-year PFS 42%	1-year OS 81.1%	2 pts with G3 toxicity (fatigue and radiation pneumonitis)
Weickhardt AJ	2012	9.4	MPFS 6.2 months	NA	G3 fatigue in 2 pts after WBRT, no other G3/G4 toxicities
Griffioen GH	2013	26.1	MPFS 6.6 months	1-year OS 54%, 2-year OS 38%	4 did not complete tx to primary tumor, 3 pts w/ G3 esophagitis and 1 pt w/ G3 pneumonitis
Collen C	2014	16.4	MPFS 11.2 months	MS 23 months	15% G2+ acute toxicity, 8% grade 3 pulmonary toxicity
Iyengar P	2014	16.8	MPFS 14.7 months	MS 20.4 months	2 G3 RT-relate toxicities

## Literatuuroverzicht tot 2015

- PFS 6-15 maanden
- Mediane overleving 13,5 – 74 maanden (tov 6)
- Sindsdien jaarlijks 60-80 nieuwe publicaties

# Radiotherapie bij oligometastasen

Behandeling met stereotaxie/hoge dosis radiotherapie

- Hoge fractiedosis (18-25 Gy per fractie)
- Beperkt aantal fracties (1-5)
- Moeilijk bereikbare lokalisaties
  
- Ook combinaties mogelijk met andere modaliteiten



# Radiotherapie bij oligometastasen

Behandeling met stereotaxie/hoge dosis radiotherapie

- Hoge fractiedosis (18-25 Gy per fractie)
- Beperkt aantal fracties (1-5)
- Moeilijk bereikbare lokalisaties
  
- Ook combinaties mogelijk met andere behandelmodaliteiten

Discussiepunt:

- Selecte groep patiënten
- Definitie oligometastasen (1,2,3,4,5.....? metastasen)
- Risico op ernstige toxiciteit bij “moeilijke lokaties”

# Conclusie

- Grote rol radiotherapie bij palliatie longkanker
  - Locale tumoren
  - Metastasen op afstand
- Laatste decennium enorme ontwikkeling in technische mogelijkheden radiotherapie
- Oligometastasering
  - Betere PFS en OS in selecte groep patiënten
  - Intensievere behandeling lijkt gerechtvaardigd



**albert  
schweitzer**

# Presentatie 3.



[www.asz.nl](http://www.asz.nl)



# Palliatieve opties bij longkanker

Wouter Blox, longarts



[www.asz.nl](http://www.asz.nl)

## Disclosure belangen

W.J.B. (Wouter) Blox, longarts

Albert Schweitzer ziekenhuis, 19 mei 2021

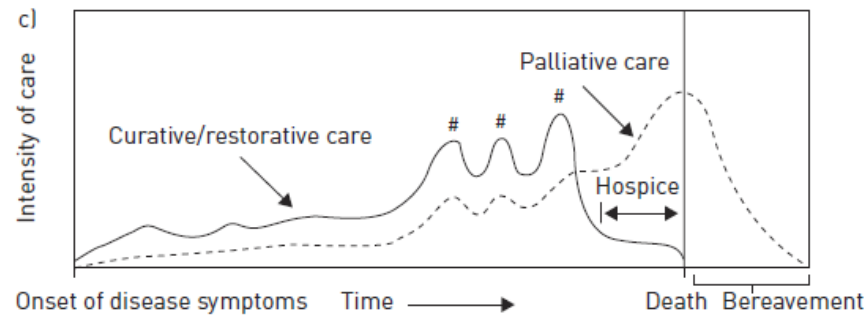
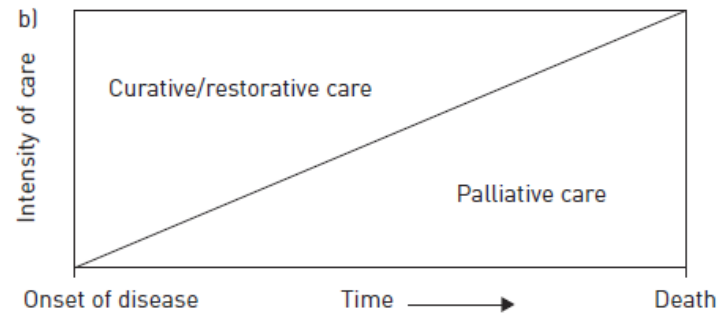
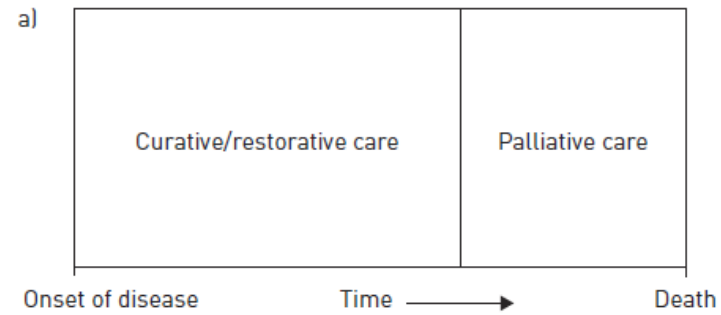
(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
Sponsoring of onderzoeksgeld	Geen
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	Geen
Aandeelhouder	Geen
Andere relatie	Geen

# Wat is palliatieve zorg?

- Zorg voor patiënten die niet meer beter worden
- Doel: kwaliteit van leven behouden en verbeteren waar mogelijk
- Samenspel tussen lichamelijke, sociale, psychische en spirituele behoeften
- Ondersteuning van naasten



# Wanneer is iemand 'palliatief'?



# Praten over palliatieve zorg

albert  
schweitzer

- Begin het gesprek liever te vroeg dan te laat
- Dubbele surprise question:
  - Ben ik verbaasd als deze patiënt binnen een jaar overlijdt?
    - Ja -> biedt waar nodig ondersteunende zorg
    - Nee -> stel jezelf de vraag:
  - Ben ik verbaasd als deze patiënt over een jaar nog leeft?
    - Ja -> indicatie voor intensieve, frequente en proactieve palliatieve zorg
    - Nee -> blijf alert, anticipeer op problemen en bespreek toekomstige zorg
- Red flags:
  - veel hulp/zorg nodig
  - Onomkeerbare achteruitgang functioneren
  - Gewichtsverlies 5-10% in 6 maanden
  - $\geq 2$  ziekenhuisopnames in 6 maanden
  - Persisterende problematische symptomen
- Patiënt ziet naderende einde in
- Patiënt vraagt om ondersteunende zorg of onthouden van behandeling
- Niet-pluis gevoel





		Total, n	Died, n	Survived, n	Sensitivity <sup>1</sup> , % (95% CI)	Specificity <sup>1</sup> , % (95% CI)	PVV <sup>1</sup> , % (95% CI)	NPV <sup>1</sup> , % (95% CI)	AUC <sup>1</sup>
SQ1	No	161	24	137	<b>92.3%</b>	48.5%	14.9%	98.5% (94.6%-99.8%)	0.704
	Yes	131	2	129					
	Total	292	26	266					
SQ2 <sup>2</sup>	Yes	22	10	12	41.7%	<b>91.2%</b>	<b>45.5%</b>	89.9% (83.7% - 94.4%)	0.665
	No	139	14	125					
	Total	161	24	137					

# Veel voorkomende symptomen

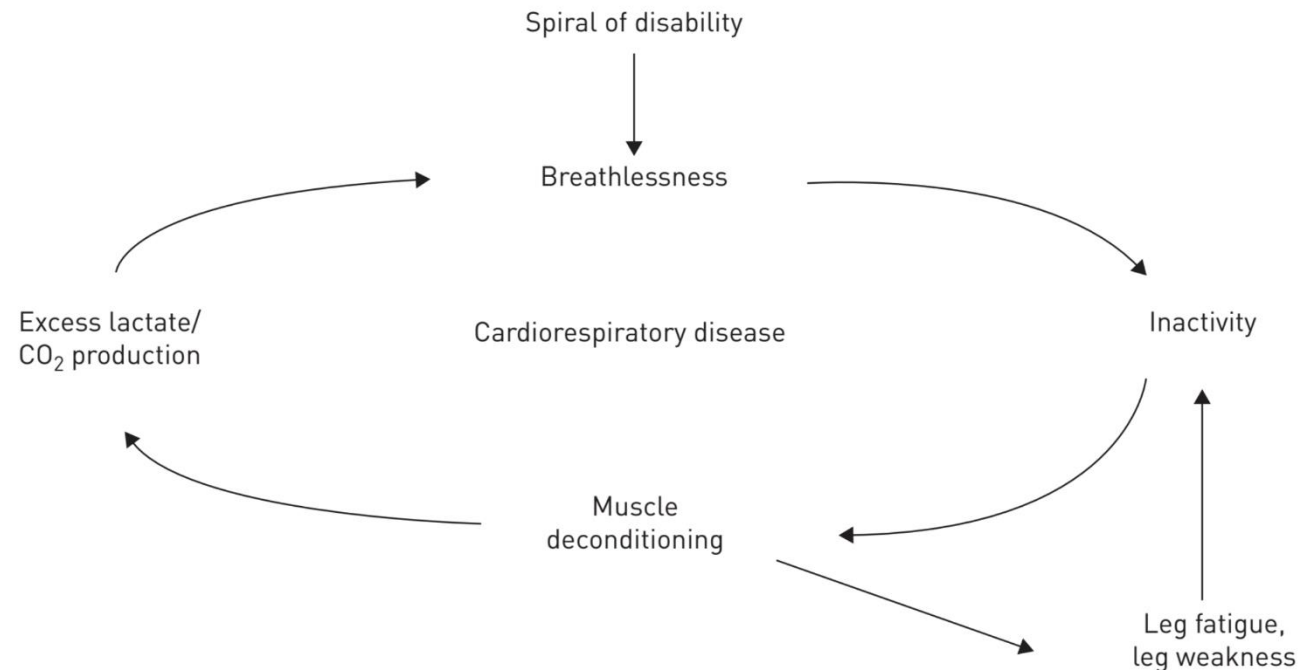
- Bij kanker
  - Vermoeidheid en zwakte (75-85%)
  - Pijn (~70%)
  - Gespannenheid (50%)
  - Geen eetlust (55%)
  - Dyspnoe (40%, bij longkanker tot 90%)
  - Misselijkheid / braken (30%)
  - Hoesten (30%, bij longkanker 65%)
  - Duizeligheid (20%)
  - Verwardheid (15-25%)

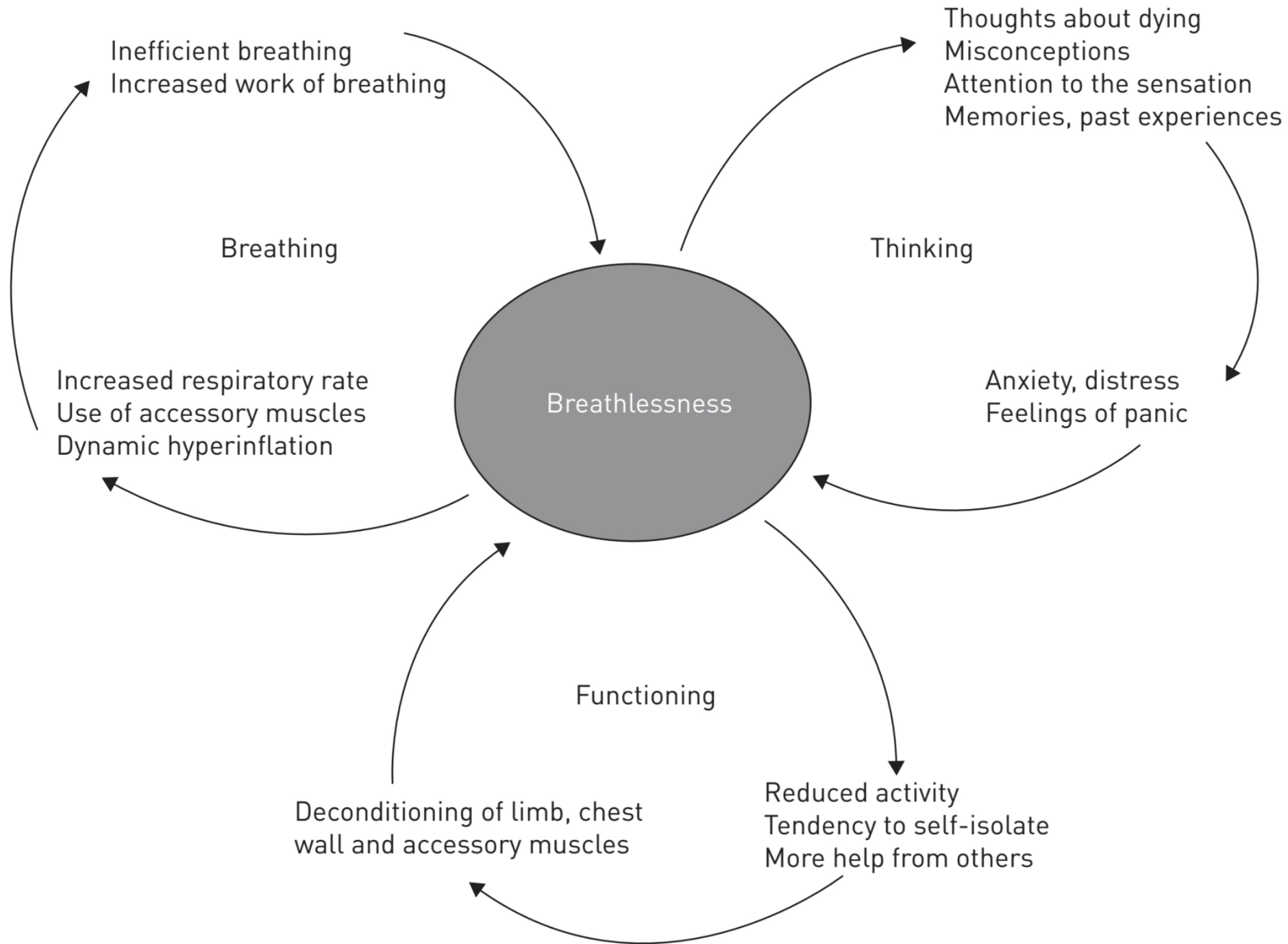
# Dyspnoe



# Dyspnoe is (een) complex

- Onaangename gewaarwording van de ademhaling
- Geen duidelijke relatie tussen subjectief gevoel en objectieve meting
- Combinatie van fysieke en mentale sensaties, maar ook
  - Emoties
  - Cultuur
  - Externe factoren (activiteit, stress, etc)





# Diagnostiek bij dyspnoe en longkanker

- Volledige anamnese gericht op dyspnoe, begeleidende symptomen en impact op dagelijks leven
- Eventueel meetinstrument zoals numeric rating scale
- Aanvullend onderzoek op indicatie
  - SpO2
  - Hb, proBNP, D-dineer, glucose, bloedgas
  - Sputumkweek
  - X-thorax, CT-thorax

# Niet-medicamenteuze opties

- Ademhalingsoefeningen en ontspanningsoefeningen
  - Weinig bewijs
- Acupunctuur
  - Beperkt bewijs dat dit niet effectief is bij dyspnoe tgv longkanker
- *Handheld* ventilator
  - Beperkt bewijs dat dit effectief is bij dyspnoe tgv longkanker
- Zuurstof thuis
  - Bewijs van lage kwaliteit dat dit geen effect heeft op dyspnoe tgv longkanker (bij normale saturatie)
  - Wordt in de praktijk toch regelmatig toegepast, niet zelden op verzoek van patiënt (geeft rust/zekerheid)



# Medicamenteuze opties

## - Opiaten

Startdosering:

- Oraal 2dd10mg slow release
- Rescue medicatie bij aanvalsgewijze dyspnoe (> 30 minuten): zo nodig 1/6 van de dagdosering
- Als oraal niet kan of snel effect nodig is: 6dd 2.5mg morfine subcutaan, of 15mg/24u continu subcutaan
  
- Indien reeds morfinegebruik: hoog dosering op met 25-50%
- Andere opiaten (nog) niet bewezen effectief; roteer evt naar morfine
- Beoordeel effect na 24u en hoog zo nodig opnieuw op met 25-50%



# Medicamenteuze opties

## - Opiaten

Startdosering:

- Oraal 2dd10mg slow release
- Rescue medicatie bij aanvalsgewijze dyspnoe (> 30 minuten): zo nodig 1/6 van de dagdosering
- Als oraal niet kan of snel effect nodig is: 6dd 2.5mg morfine subcutaan, of 15mg/24u continu subcutaan
  
- Indien reeds morfinegebruik: hoog dosering op met 25-50%
- Andere opiaten (nog) niet bewezen effectief; roteer evt naar morfine
- Beoordeel effect na 24u en hoog zo nodig opnieuw op met 25-50%

## - Benzodiazepines

- Bij onvoldoende effect van morfine en/of bij angst en spanning
- Oxazepam 3dd10mg of lorazepam 2dd0,5mg per os
- Bij levensverwachting dagen tot 1 week: midazolam 10-30mg/24u subcutaan

# Medicamenteuze opties

## - Opiaten

Startdosering:

- Oraal 2dd10mg slow release
- Rescue medicatie bij aanvalsgewijze dyspnoe (> 30 minuten): zo nodig 1/6 van de dagdosering
- Als oraal niet kan of snel effect nodig is: 6dd 2.5mg morfine subcutaan, of 15mg/24u continu subcutaan
  
- Indien reeds morfinegebruik: hoog dosering op met 25-50%
- Andere opiaten (nog) niet bewezen effectief; roteer evt naar morfine
- Beoordeel effect na 24u en hoog zo nodig opnieuw op met 25-50%

## - Benzodiazepines

- Bij onvoldoende effect van morfine en/of bij angst en spanning
- Oxazepam 3dd10mg of lorazepam 2dd0,5mg per os
- Bij levensverwachting dagen tot 1 week: midazolam 10-30mg/24u subcutaan

## - Steroïden

- Enkel op indicatie, bijv lymfangitis carcinomatosa, pneumonitis door radiotherapie/medicatie, vena cava superior syndroom, exacerbatie COPD

# Medicamenteuze opties

## - Opiaten

Startdosering:

- Oraal 2dd10mg slow release
- Rescue medicatie bij aanvalsgewijze dyspnoe (> 30 minuten): zo nodig 1/6 van de dagdosering
- Als oraal niet kan of snel effect nodig is: 6dd 2.5mg morfine subcutaan, of 15mg/24u continu subcutaan
  
- Indien reeds morfinegebruik: hoog dosering op met 25-50%
- Andere opiaten (nog) niet bewezen effectief; roteer evt naar morfine
- Beoordeel effect na 24u en hoog zo nodig opnieuw op met 25-50%

## - Benzodiazepines

- Bij onvoldoende effect van morfine en/of bij angst en spanning
- Oxazepam 3dd10mg of lorazepam 2dd0,5mg per os
- Bij levensverwachting dagen tot 1 week: midazolam 10-30mg/24u subcutaan

## - Steroïden

- Enkel op indicatie, bijv lymfangitis carcinomatosa, pneumonitis door radiotherapie/medicatie, vena cava superior syndroom, exacerbatie COPD

## - Palliatieve sedatie

- bij refractaire dyspnoe en levensverwachting < 1-2 weken

Pijn



# Pijn bij kanker

## Treedt frequent op

- 55% van de patiënten tijdens anti-tumor therapie en 66% van de patiënten in de palliatieve fase
- ~ 40% heeft een pijnscore van  $\geq 5$

## Oorzaken

- De tumor en/of metastasen (90%)
  - botmetastasen
  - infiltratie van weke delen
  - infiltratie van organen
  - compressie of infiltratie van zenuwen of zenuwplexus
- De behandeling: chirurgie, radiotherapie en/of systemische therapie (20%)
- Bijkomende factoren zoals obstipatie, decubitus of infecties (5%)

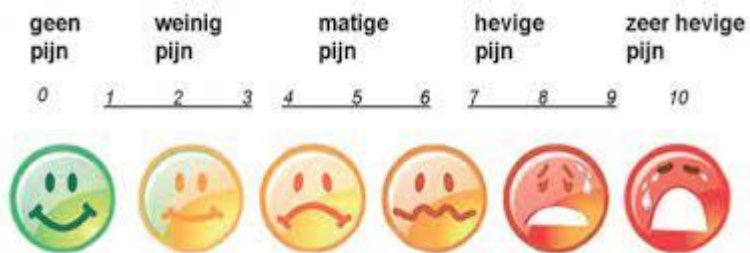


# Diagnostiek bij pijn

## Anamnese

- Neem de tijd
- Beschrijf in de woorden van de patiënt
- Betrek de omgeving

## Pijnscore



## Lichamelijk en aanvullend onderzoek

- Gericht op het zoeken naar de oorzaak
- Maar weeg therapeutische consequenties af tegen belasting voor de patiënt

# Causale behandeling van pijn

## Systemische therapie

- Reductie van de tumorload kan bij (N)SCLC leiden tot minder pijn

## Radiotherapie

- Primaire tumor
- Metastasen (bot, lever, hersenen)

## Chirurgie

- Bijvoorbeeld stabilisatie (dreigende) pathologische fracturen of excisie van huidmetastasen
- Weeg voor- en nadelen goed af

## Bisfosfonaten

- Effect bij botmetastasen van oa mammacarcinoom en prostaatacarcinoom aangetoond; bij longcarcinoom niet

# Algemene behandeling van pijn

## Niet-medicamenteuze therapie

- Weinig tot geen bewijs bij pijn ten gevolge van longkanker

## Medicamenteuze therapie

- Opbouw via WHO pijnladder
- Geef bij alleen pijn liever oxycodon dan morfine (minder bijwerkingen)
  - als er ook dyspnoe is, kies dan voor morfine, gezien betere werkzaamheid
- Bij opioïdrotatie: gebruik tabel of app
  - vanwege bijwerkingen, dosisreductie naar 75%
  - vanwege onvoldoende effect, equi-analgetische dosis
- Kies de beste toedieningsvorm





# Bij starten van opiaten

albert  
schweitzer

- Bij opioïd-naïeve patiënt: start met alleen kortwerkende medicatie
- Intraveneuze of subcutane toediening: geeft  $\frac{1}{2}$  van de orale dosering
- Geef altijd escape medicatie
  - $\frac{1}{6}$  van de 24u dosering
- Geef altijd een laxans
- 30% van de patiënten ervaart misselijkheid, dus let daar op
- Ontraad autorijden
  - Morfine is te traceren in wangslijmvlies en strafbaar tijdens autorijden
  - Oxycodon is niet terug te vinden in wangslijmvlies



# Opiaten vs opioïden



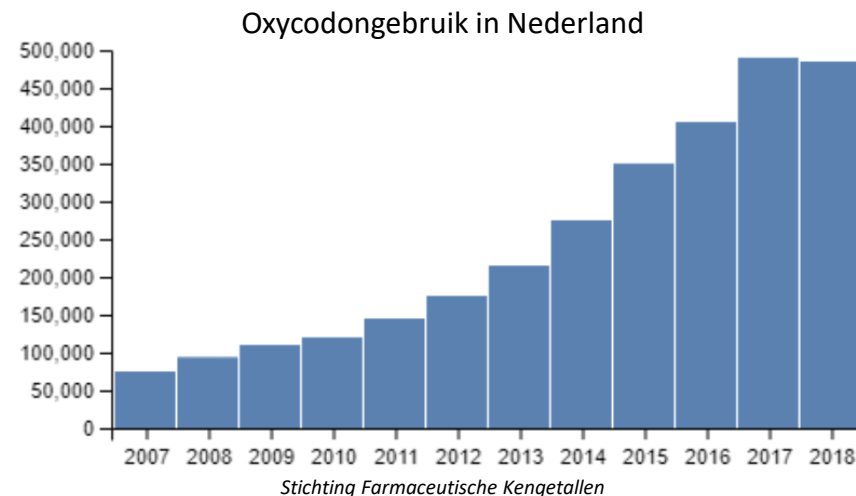
## Opiaten

- worden uit opium geraffineerd
- morfine, codeïne
- heroïne, nicomorfine, hydromorfon, 14-Methoxymetopon

## Opioïden

- *alle* stoffen die reageren op de opioïde receptoren
- lichaamseigen, zoals endorfine
- synthetica: methadon, fentanylanalogen, pethidine, piritramide

## Gebruik of misbruik?



# Weetjes over opiaten

- Morfine bij nierfalen: accumulatie van metabolieten (fentanyl en oxycodon hebben dit minder)
- Morfine bij leverfalen: lager doseren
- Fentanyl geeft minder obstipatie dan andere opioïden
- Overweeg Naloxegol bij obstipatie als movicolon of lactulose niet effectief zijn
- Voorzichtig met fentanyl bij cachexie en koorts
- 2 verschillende opioïden: alleen bij uitzondering



# Andere pijnbehandelingen

Advies: betrek een pijnspecialist

## Neuropathische pijn

- Gabapentine 1200-3600mg in 3 doses
- Pregabaline 300-600mg in 2 doses
- Amitryptiline en nortryptiline
- Tramadol
- Methadon

## Invasieve behandelingen

- Chordotomie
- Plexusblokkage
- Perifere zenuwblokkade



Minder eetlust,  
misselijkheid en braken



# Eten en het levenseinde

- Anorexie/cachexie syndroom ontstaat in het eindstadium van elke terminale ziekte
- In > 80% van de gevallen snel vol gevoel, veranderde smaak, toegenomen metabolisme maar weinig trek
- Houdt primaire doel palliatie voor ogen: verbeteren/handhaven kwaliteit van leven
  - Gewichtstoename is een gevolg en geen doel op zich
- Voorlichting is belangrijk: de patiënt gaat niet dood omdat hij stopt met eten, maar stopt met eten omdat hij dood gaat
- Let op orale ontsteking/infecties, misselijkheid of obstipatie
- Psychosociale factoren
  - frustratie/machteloosheid bij naasten
  - verlies van sociale functie van maaltijden



# Kunstvoeding en medicatie

- Drinkvoeding of sondevoeding te overwegen als het nodig is conditie op te bouwen voor behandeling die kwaliteit van leven kan verhogen
  - Alternatief: wensdieet en/of leuk opgemaakte borden met kleine hapjes
- Sondevoeding en parenterale voeding hebben vaak geen plek in de **terminale** fase
  - Hooguit bij functionele of mechanische obstructie van farynx/oesofagus/maag en normaal functionerend maag/darmstelsel, zonder tekenen van metabool stoornissen
- Medicatie bij ondervoeding
  - Progestativa (zoals megestrol) kunnen eetlust opwekken, maar effect op kwaliteit van leven is niet aangetoond
  - Corticosteroïden hebben bewezen effect op anorexie en verbetering algemeen welbevinden (dexamethason 1dd4mg of prednisolon 1dd30mg)



# Misselijkheid en braken

## Oorzaken

- Vertraagde maagontlediging (40%) door bijv medicatie of obstructie door tumor
- Abdominale oorzaken (30%) zoals obstipatie, peritonitis carcinomatosa, levermetastasen
- Metabole oorzaken (15%) zoals door medicatie, elektrolytstoornissen of nier/leverfalen
- Cerebraal (15%) zoals hersenmetastasen, heftige pijn, angst en spanning

## Gevolgen

- Afname van kwaliteit van leven
- Dehydratie, metabole ontregeling, ondervoeding, onvermogen/weerstand innemen medicatie
- Complicaties, zoals aspiratiepneumonie of Mallory-Weiss laesies





# Behandeling van misselijkheid en braken



## Oorzakelijk

- Aanpassen medicatie
- Behandelen obstipatie
- Ascitesdrainage
- Correctie elektrolytstoornissen

# Behandeling van misselijkheid en braken



## Oorzakelijk

- Aanpassen medicatie
- Behandelen obstipatie
- Ascitesdrainage
- Correctie elektrolytstoornissen



## Niet-medicamenteus

- Maaghevel bij gastroparese
- Acupunctuur
- Psychologische begeleiding

# Behandeling van misselijkheid en braken



## Oorzakelijk

- Aanpassen medicatie
- Behandelen obstipatie
- Ascitesdrainage
- Correctie elektrolytstoornissen



## Niet-medicamenteus

- Maaghevel bij gastroparese
- Acupunctuur
- Psychologische begeleiding



## Medicamenteus

- Meestal monotherapie, behalve bij chemotherapie
- Eerste keus is metoclopramide of domperidon, alternatief haloperidol
- Bij onvoldoende reactie, overweeg monotherapie dexamethason
- Ook mogelijk: levomepromazine, olanzapine
- Overweeg benzodiazepines bij psychische factoren



# Forum gesprek

Rolf de Vos huisarts en avondvoorzitter

Eric van Thiel, longarts ASz

Wouter Blox, longarts ASz

Simone Lindenburg, oncologie verpleegkundige ASz

# Albert Event nr. 105

(digitaal)

albert  
schweitzer

Maandag 14 juni 2021

## Reumatologie en dermatologie

Reumatologische dermatologie – het gaat onder de huid zitten



# Eindtoets & evaluatie

albert  
schweitzer

Evaluatie & eindtoets via Microsoft Forms



Vul nu de 15 vragen in via QR-code

Accreditatie eis (eindtoets met > 70% goed)

Link naar de evaluatie en eindtoets

[https://forms.office.com/Pages/ResponsePage.aspx?id=DFC2W1jLs02yFki7qWxKKzjkQI7bQLFCh\\_aP0mQgmlZUOFdSR0RXMkFMUFNZTIJOS0pIRUg0R0tYMS4u](https://forms.office.com/Pages/ResponsePage.aspx?id=DFC2W1jLs02yFki7qWxKKzjkQI7bQLFCh_aP0mQgmlZUOFdSR0RXMkFMUFNZTIJOS0pIRUg0R0tYMS4u)

# Tot ziens!

Hartelijk bedankt voor uw belangstelling  
en graag tot een volgende keer!

Bureau Huisartsencontacten Albert Schweitzerziekenhuis  
078- 6542004

[Huisartsen@asz.nl](mailto:Huisartsen@asz.nl)

[www.asz.nl](http://www.asz.nl)

[www.mijnasz.nl/zorgverleners](http://www.mijnasz.nl/zorgverleners)