

1 **Stereotactische radiotherapie**

2
3 Auteurs: J. Widder, C. Haasbeek, L. van Bockel

4
5 Versiedatum 06-06-2014

6
7 *Het betreft hier een consensus based update van de eerder evidence based uitgewerkte vraag 'Wat is de*
8 *plaats van stereotactische radiotherapie bij longtumoren?' (paragraaf 5.5, Richtlijn NSCLC, mei 2011).*
9

10 **Literatuurbespreking evidence based (2011)**

11
12 Conventionele radiotherapie (60 tot 66 Gy) is een veel gebruikte behandelmodaliteit voor patiënten met
13 een resectabel longcarcinoom die een contra-indicatie hebben voor chirurgie [Ball 2008]. Helaas zijn de
14 resultaten beduidend minder dan die met chirurgie. Bij radiotherapeutische behandeling is de lokale
15 tumorcontrole in de orde van grootte van 40 tot 70% met 5-jaarsoverlevingspercentages van 5 tot 30.
16 Voor chirurgie zijn de cijfers voor lokale tumorcontrole meer dan 80% en een 5-jaarsoverleving van 60-
17 70% [Ball 2008; Haasbeek et al 2008].
18

19 De laatste jaren zijn de resultaten van de radiotherapie aanzienlijk verbeterd door de ontwikkeling van de
20 stereotactische radiotherapie (stereotactic body radiotherapy, SBRT). De dosis in het gezonde weefsel is
21 bij de radiotherapie de belangrijkste limiterende factor. Bij de SBRT kan door het gebruik van zeer
22 nauwkeurige technieken, betere planningsmethoden met o.a. het gebruik van meerdere, niet-coplanaire
23 bundels een veel hogere dosis worden gegeven met acceptabele belasting van het gezonde weefsel
24 [Timmerman et al 2006]. Extreme hypofractionering met zeer hoge dosis per fractie is hiermee mogelijk
25 geworden. Deze behandeltechnieken eisen een grote fysische kennis van de radiotherapeuten en fysici
26 van desbetreffende radiotherapieafdelingen.
27

28 Hypofractionering met behulp van SBRT heeft zijn intrede gedaan bij de behandeling van resectabele
29 longtumoren bij inoperabele patiënten. Vaak worden drie tot acht fracties gebruikt. Hoge lokale
30 tumorcontrole werd gerapporteerd. Hypofractionering is patiëntvriendelijk en heeft ook radiobiologische
31 voordelen [Ball 2008].
32

33 De gerapporteerde bestralingschema's die gebruikt worden bij SBRT kunnen niet simpel worden
34 vergeleken met de conventionele fractionering omdat de fractiedosis niet hetzelfde is. Door het
35 berekenen van de BED (biologisch effectieve dosis) kunnen de verschillende fractioneringschema's wel
36 met elkaar worden vergeleken. De BED is gebaseerd op een mathematisch model (het linear quadratic
37 model) dat is afgeleid van experimentele data verkregen bij de bestudering van de radiatierespons van
38 epitheliaal weefsel [Fowler 2004]. Ook voor SBRT lijkt dit model op te gaan (tot een fractiedosis van 12
39 Gy) [Borst 2009]. Conventionele schema's hebben een BED tussen de 70-80 Gy. SBRT schema's
40 gebruiken schema's die equivalent zijn met een BED > 100 Gy.
41

42 Resultaten en de toxiciteit van SBRT studies tot 2008 waarin op zijn minst veertig patiënten met stadium I
43 NSCLC zijn opgenomen in tabel 5.7 (zie hieronder). Lokale tumorcontrole met schema's van een BED >
44 100 Gy is rond de 90%. Enkele prospectieve studies geven ook zeer goede lokale tumorcontrole na twee
45 jaar van 85%. Lang niet alle studies hadden een pathologische verificatie van de tumor ter beschikking.
46 Een recent systemic review bevestigt nogmaals deze resultaten [Chi 2010]. De introductie van SBRT in
47 de Amsterdamse regio leidde tot een 16% groter radiotherapie gebruik, meer SBRT voor de oudere
48 NSCLC-patiënten met stadium I en een verbeterde overleving in deze SBRT groep [Palma 2010]. De
49 beschreven toxiciteit van de behandeling is zeer laag. Zeer lage percentages van radiatiepneumonitis en

50 ribfracturen worden gerapporteerd. Ernstige late toxiciteit wordt gerapporteerd in < 3% van de patiënten.
51 De lokalisatie van de laesie blijkt van belang voor de toxiciteit. Bij centrale tumoren, vooral dicht bij de
52 oesofagus en de hoofdbronchieën, zijn pulmonale complicaties > grade II (late RTOG gradering:
53 pneumonitis en tracheoesofageale fistels) gerapporteerd bij een BED > 180-210 Gy. Bij een 'risk-adapted
54 approach' met een BED van 105 Gy is de toxiciteit minder [Lagerwaard 2008]. Voor tumoren groter dan 3
55 cm is een hogere dosis nodig om een optimale tumorcontrole te bereiken. Acute bijwerkingen zijn ook bij
56 de oudere patiënten (≥ 75 jaar) ongewoon. Late Radiation Therapy Oncology Group graad 3 of meer
57 toxiciteit kwam bij minder dan 10% van de NSCLC patiënten [Haasbeek 2010].

58
59 Over de keuze tussen chirurgie en SBRT bij operabele patiënten zijn geen gerandomiseerde gegevens
60 beschikbaar. Een retrospectieve vergelijking van inoperabele stadium I NSCLC-patiënten met een
61 historisch vergelijkbare patiëntengroep die met een wigexcisie waren behandeld liet vergelijkbare
62 resultaten zien in termen van regionale en locoregionale recidieven en metastasen op afstand [Grills
63 2010]. Andere recente studies geven dezelfde resultaten [Crabtree 2010; Rusthoven 2010; Fakiris 2009].
64 Tenslotte wordt in een tweetal recente editorials geconcludeerd dat er momenteel nog geen argumenten
65 zijn om op dit moment aan de keuze van chirurgie als eerstekeusbehandeling te tornen [Timmerman
66 2010; Altorki 2010]. Ook voor de keuze tussen beperkte chirurgie (wigresecties) en SBRT zijn nog
67 onvoldoende data beschikbaar. Welke vorm van lokale behandeling het beste is zal de toekomst moeten
68 uitwijzen.

69
70 Om in aanmerking te komen voor SBRT dient de tumor aan een aantal voorwaarden te voldoen. De
71 tumor dient perifeer gelegen te zijn, en kleiner dan 5 cm groot. Er mag geen lymfeklier-metastasering zijn.
72 Over de veiligheid van centraal gelegen tumoren zijn tegenstrijdige artikelen verschenen [Haasbeek
73 2008; Timmerman 2010].

74 75 **Aanvullende literatuurbespreking consensus based (2013)**

76
77 Er zijn nog geen gerandomiseerde studies tussen resectie en SBRT beschikbaar. Wel zijn er een aantal
78 retrospectieve cohortstudies, systematische reviews, en expert opinies verschenen waar geen verschil
79 tussen lobectomie en SBRT qua overleving en tumorcontrole uitkomt [Onishi 2011; Lagerwaard 2012;
80 Fernando 2012; Timmerman 2013; Verstegen 2013; Solda 2013]. De internationale discussie over de
81 plaats van SBRT bij patiënten, die in principe medisch operabel zijn, is nog niet gesloten [Senan 2013;
82 Louie 2013; Schil van 2013; Moghanaki 2013]. Twee prospectieve studies (JCOG 0403 en RTOG 0618),
83 die operabele patiënten includeerden, zijn afgesloten maar nog niet gepubliceerd.

84 Twee retrospectieve analyses lieten een betere overleving zien na SBRT ten opzichte van conventionele
85 radiotherapie bij NSCLC stadium I [Widder 2011; Jeppesen 2013].

86
87 Vrijwel alle gepubliceerde retrospectieve en prospectieve studies over SBRT includeerden alleen of
88 vooral FDG-PET-gestadieerde patiënten [Solda 2013; Grills 2012; Senthil 2012; Verstegen 2011]. Bij
89 inoperabele patiënten is het vaak moeilijk een pathologisch bevestigde diagnose te verkrijgen als gevolg
90 van co-morbiditeit. In retrospectieve studies waren de uitkomsten, met en zonder histologische
91 bevestiging van de diagnose, niet verschillend. Het ontbreken van een pathologische diagnose zou
92 kunnen worden geaccepteerd bij een hoge kans op maligniteit en indien een biopsie of operatie tot een te
93 hoog risico zou leiden [Widder 2011; Verstegen 2011; Harkenrider 2013].

94
95 De kwaliteit van het leven wordt door SBRT, in tegenstelling tot conventionele radiotherapie of chirurgie,
96 niet of nauwelijks negatief beïnvloed [Widder 2011; Lagerwaard 2012; Videtic 2013].

97 Het risico op radiatiepneumonitis na SBRT is in het algemeen laag [Huang 2012; Liu 2012;
98 Guckenberger 2010], waarbij de aanwezigheid van (ernstige) COPD de kans op radiatiepneumonitis niet

99 verhoogd [Takeda 2012; Palma 2012]. De kans op fatale radiatiepneumonitis kan verhoogd zijn bij
100 patiënten met interstitiële longziekte [Yamaguchi 2013; Takeda 2013]. Het risico op thoraxwandtoxiciteit
101 (pijn; ribfracturen) is dosisafhankelijk maar geeft zelden aanleiding tot ernstige klinische problemen
102 [Andolino 2011; Mutter 2012; Stephans 2012; Taremi 2012; Woody 2012]. Radiatie geïnduceerde
103 atelectase als complicatie na SBRT is eveneens zeldzaam en dosisafhankelijk [Karlsson 2013]. Alhoewel
104 er al een aantal retrospectieve studies verschenen zijn over bestraling van centraal gelegen tumoren
105 [Haasbeek 2011; Nuyttens 2012; Rowe 2012; Senthil 2013a; Senthil 2013b; Baardwijk van 2012; Chang
106 2008] is er over het optimale veilig te geven bestralingschema en het maximaal toelaatbare
107 tumorvolume geen consensus [Baardwijk van 2012; Nestle 2013]. Er is echter consensus, dat het
108 bestralingschema aangepast moet worden in verband met de mogelijke toxiciteit van centrale
109 luchtwegen, bloedvaten en hart.

110

111 **Conclusies evidence based (2011)**

112

113 Hoewel goed gerandomiseerd onderzoek naar de rol van stereotactische radiotherapie ontbreekt, heeft
114 het duidelijk de voorkeur boven conventionele radiotherapie en mogelijk sublobaire resecties. De aard
115 van de comorbiditeit is van invloed op de vraag in hoeverre sublobaire chirurgie daadwerkelijk is
116 uitgesloten.

117 Niveau 3: Haasbeek 2008, Fakiris 2009, Timmerman 2010, Crabtree 2010, Rusthoven 2010, Grills 2010

118

119 Op populatieniveau gemeten verbetert de overleving van oudere patiënten met stadium I NSCLC door
120 het toepassen van medische behandelingen.

121 Niveau 3: Palma 2010

122

123 **Conclusies consensus based (2013)**

124

125 Er zijn aanwijzingen dat lymfkliermetastasen en metastasering op afstand uitgesloten kunnen worden
126 door een FDG-PET scan voorafgaande aan SBRT. Vrijwel in alle studies werden enkel patiënten
127 geïnccludeerd welke met FDG-PET waren gestadiëerd.

128 Verstegen 2011; Grills 2012; Senthil 2013

129

130 Er zijn aanwijzingen dat stereotactische radiotherapie met een aangepast fractioneringsschema gegeven
131 kan worden bij centraal gelegen tumoren.

132 Chang 2008; Haasbeek 2011; Nuyttens 2012; Rowe 2012; Senthil 2013; Van Baardwijk 2012; Nestle
133 2013

134

135 Er zijn aanwijzingen dat SBRT zonder PA-diagnose toegepast kan worden bij patiënten, bij wie invasieve
136 weefseldiagnose een te hoog risico inhoudt.

137 Verstegen 2011; Widder 2011; Harkenrider 2013

138

139 **Overige overwegingen (2011)**

140

141 Helaas zijn de meeste gepubliceerde studies retrospectieve casestudies. Gerandomiseerde fase II- en –
142 III-studies ontbreken. Er zijn geen studies waarin op een gerandomiseerde wijze conventionele
143 radiotherapie vergeleken wordt met SBRT. Ook zijn de verschillende hypofractioneringsschema's niet
144 gerandomiseerd met elkaar vergeleken. Dit heeft aanleiding gegeven tot debat binnen de radiotherapie
145 gemeenschap. Men is het er over eens dat het veilig is en dat een zeer goede lokale tumorcontrole kan
146 worden verkregen (>80%) met dosis van 45-60 Gy in 3 fracties. Het risico op een radiatiepneumonitis lijkt

147 acceptabel te zijn. Er zijn echter nog geen lange termijn gegevens over de late toxiciteit van SBRT,
148 speciaal bij T2-tumoren. Ook zijn er onvoldoende kwaliteit van leven-gegevens. De therapie van centraal
149 gelegen tumoren is, gezien de hogere toxiciteit ook nog een bron van discussie. De resultaten van
150 lopende studies (EORTC LUNGTECH trial en RTOG 0813) dienen nog te worden afgewacht voordat
151 verdergaande uitspraken kunnen worden gedaan.

152

153

154 **Aanbevelingen evidence based (2011)**

155

156 Stereotactische radiotherapie is een goede alternatieve behandeling voor patiënten die geen lobectomie
157 of segmentresectie kunnen ondergaan. Stereotactische radiotherapie wordt geadviseerd voor
158 inoperabele NSCLC-patiënten met perifeer gelegen tumoren zonder lymfekliermetastasen.

159

160 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

161

162 De werkgroep is van mening dat SBRT voorafgegaan moet worden door een recente FDG-PET.

163

164 De werkgroep is van mening dat stereotactische radiotherapie bij centraal gelegen tumoren zonder
165 lymfkliermetastasen gegeven kan worden. De fractiedosis moet echter aangepast worden. Behandeling
166 in studieverband is te overwegen.

167

168 De werkgroep is van mening dat gestreefd moet worden naar het verkrijgen van een pathologische
169 diagnose. Bij patiënten, die een hoog risico lopen op morbiditeit bij het verkrijgen van een PA-diagnose,
170 kan worden besloten te bestralen zonder PA-diagnose.

171

172

173
174

Tabel 5.7: Literatuur over studies met 40 of meer patiënten over stereotactische radiotherapie tot en na 2008.

Study	N	Schedule	BED	Median follow-up (months)	Actuarial local control	Complications	Remarks
Baumann et al 2006	138	30-48 Gy in 2-4 fractions	60-120 Gy	33	3-year, 85%	Atelectasis grade >2, 2%; Pneumonitis grade >2, 1%; Rib fracture, 4%	Multicenter with variety of dose schedules
Lagerwaard et al 2008	206	3 x 20 Gy; 5 x 12 Gy 8 x 7.5 Gy	180 Gy 132 Gy 105	12	2-yr, 94%	Pneumonitis grade>2, 3%; Rib fracture, 2%	Review of a prospective database
Nagata et al 2005	45	4 x 12 Gy	106 Gy	30	2-yr. 98%	Pneumonitis grade >2, 0%	Prospective casestudy
Nymann et al 2006	45	3 x 15 Gy	113 Gy	43	80%	Pneumonitis grade >2, 0%; Ribfracture, 4%	Retrospective study
Onishi et al 2007	257	18-75 Gy in 1-22 fractions	Variety	38	5-yr BED> 100, 84%; 5-yr BED < 100, 37%	Pneumonitis grade >2, 5%	Multicenter with variety of dose schedules
Uematsu et al 2002	50	50-60 Gy in 5-10 fractions	Variety	36	94%	Pneumonitis grade >2, 0%; Rib fracture , 4%	In some patiënts SRT was given after conventional treatment
Xia et al 2006	43	5 x 10 Gy	100 Gy	27	3-yr, 95%	Pneumonitis grade >2, 2%	25 stage I and 18 Stage II primary lung
Grills et al 2012	505 (5 intl institutions)	20 – 64 Gy in 1-15 fractions	60 – 180Gy	19	2yr: 85% (BED<105); 96% (BED>105)	Pneumonitis >G2: 2%; ribfractures: 8%	Multicenter; 95% with CBCT

Haasbeek et al 2011	63 centrally located	8 x 7,5 Gy	105 Gy	35	3 yr 93%	Late G3-tox: chest wall pain (2/63); dyspnea (2/63).	Results comparable with peripheral lesions
Nuyttens et al 2012	56 centrally located (incl 15 metastatic)	6x8Gy; 5x9-12Gy;	86 – 132 Gy	23	2-yr: 85% if BED>100; 60% if BED<100	G4-5: 0%; Pneumonitis>G2: 11%	“central” lesion needs better definition
Senthi et al 2012	676 patterns of rec	54 – 60 Gy in 3 – 8 fractions	105 – 151 Gy	33	5-yr: LC 89%; regional contr: 87%; distant contr 80%	n.r.	Pattern of recurrence: 46% distant only; 34% locoregional only
Senthi et al 2013	315 central NSCLC: syst rev	35 – 60 Gy in 4 – 10 fractions	60 – 180 Gy ₁₀	Mortality 2,7%; 1% if BED < 210 Gy ₃	>85% if BED > 100 Gy ₁₀	G3 toxicity < 9%	20 studies; normal organ constraints need more research
Solda et al 2013	3771 (SBRT) syst rev SBRT vs surgery	83 studies; various fractionation	n.r.	> 12	Weighted 2y LC: 91%	2y OS: SBRT 70% (67-72); surgery 68% (66-70)	Wide variation of LC (50-100%);
Timmerman et al 2013	70	3 x 20 Gy 3 x 22 Gy	180 Gy 211 Gy	18	2-yr, 96%	Pericardial effusion grade V, 1%; Bleeding grade V, 1% Bacterial pneumonia grade V, 6%	All observed health problems qualified as radiation toxicity
Widder et al 2011	202 SBRT vs 27 3D-RT	3x20Gy; 5x12Gy;8x8,5Gy	105 – 180 Gy	13	2yr: SBRT 95%; 3DRT 78%	Physical functioning decreasing after 3DRT, not after SBRT	2yr OS better after SBRT: 72% vs 48%

175 **Referenties consensus based (2013)**

176
177 Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, Barriger RB, Shapiro RH, Brabham JG, et al. Chest wall toxicity
178 after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol*
179 *Phys* 2011;80(3):692-697.

180
181 Baardwijk van A, Tome W, Elmpt van W, et al. Is high-dose stereotactic body radiotherapy (SBRT) for
182 stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) overkill? A systematic review. *Radiother Oncol*
183 2012;105(2):145-149.

184
185 Chang J, Balter P, Dong L, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Centrally and Superiorly Located
186 Stage I or Isolated Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov
187 15;72(4):967-71.

188
189 Fernando HC, Timmerman R. American College of Surgeons Oncology Group Z4099/Radiation Therapy
190 Oncology Group 1021: a randomized study of sublobar resection compared with stereotactic body
191 radiotherapy for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):S35-
192 8.

193
194 Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy
195 outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography
196 image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(9):1382-1393.

197
198 Guckenberger M, Baier K, Polat B, Richter A, Krieger T, Wilbert J, et al. Dose-response relationship for
199 radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiotherapy and*
200 *Oncology* 2010 10;97(1):65-70.

201
202 Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for
203 centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(12):2036-2043.

204
205 Harkenrider M, Bertke M, Dunlap N. Stereotactic Body Radiation Therapy for Unbiopsied Early-stage
206 Lung Cancer: A Multi-Institutional Analysis. *Am J Clin Oncol* 2013 May 8.

207
208 Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy
209 (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother*
210 *Oncol* 2012;102(3):335-342.

211
212 Jeppesen S, Schytte T, Jensen H, et al. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation
213 therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: An updated retrospective study on local
214 failure and survival rates. *Acta Oncol* 2013;52(7):1552-1558.

215
216 Karlsson K, Nyman J, Baumann P, et al. Retrospective cohort study of bronchial doses and radiation-
217 induced atelectasis after stereotactic body radiation therapy of lung tumors located close to the bronchial
218 tree. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):590-595.

219
220 Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in
221 patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
222 2012;83(1):348-53.

223 Lagerwaard F, Aaronson N, Gundy C, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic ablative
224 radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(7):1148-1154.

225 Liu H, Zhang X, Vinogradskiy Y, Swisher S, et al. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic
226 ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy. *Int J*
227 *Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(4):1017-1023.

228

229 Louie AV, Senti S, Palma DA. Surgery versus SABR for NSCLC. *Lancet Oncol* 2013;14(12):e491.
230

231 Moghanaki D, Karas T. Surgery versus SABR for NSCLC. *Lancet Oncol* 2013;14(12):e490-1.
232

233 Mutter RW, Liu F, Abreu A, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. Dose-volume parameters predict for the
234 development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol*
235 *Phys* 2012;82(5):1783-1790.

236

237 Nestle U, Faivre-Finn C, Deruysscher D, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in central non-small
238 cell lung cancer (NSCLC): Solid evidence or "no-go"? *Radiother Oncol*. 2013;109(1):178-9.
239

240 Nuyttens J, van der Voort van Zyp, N, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for
241 centrally located lung tumors. *Radiother Oncol* 2012;102(3):383-387.
242

243 Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable
244 stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
245 2011;81(5):1352-8.
246

247 Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-
248 cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review.
249 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1149-1156.
250

251 Rowe B, Boffa D, Wilson L, et al. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J Thorac Oncol*
252 2012;7(9):1394-1399.
253

254 Schil van P, Meerbeeck van J. Surgery or radiotherapy for early-stage lung cancer--a potential
255 comparison bias. *Lancet Oncol* 2013;14(10):e390.
256

257 Senan S, Paul M, Lagerwaard F. Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or
258 stereotactic ablative radiotherapy? *Lancet Oncol* 2013;14(7):e270-4.
259

260 Senti S, Lagerwaard F, Haasbeek C, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative
261 radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*
262 2012;13(8):802-809.
263

264 Senti S, Dahele M, Slotman B, et al. Investigating strategies to reduce toxicity in stereotactic ablative
265 radiotherapy for central lung tumors. *Acta Oncol* 2013 Sep 20.
266

267 Senti S, Haasbeek C, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung
268 tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013;106(3):276-282.
269

270 Solda F, Lodge M, Ashley S, et al. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-
271 small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*
272 2013;109(1):1-7.
273

274 Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, et al. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body
275 radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):974-980.
276

277 Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis
278 following stereotactic body radiotherapy. *Chest* 2012;141(4):858-866.
279

280 Takeda A, Sanuki N, Enomoto T, et al. Subclinical interstitial lung disease: Is it a risk factor for fatal
281 radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy? *Lung Cancer* 2014;83(1):112.
282

283 Taremi M, Hope A, Lindsay P, et al. Predictors of radiotherapy induced bone injury (RIBI) after
284 stereotactic lung radiotherapy. *Radiat Oncol* 2012 ;7:159-717X-7-159.
285

286 Timmerman RD, Fernando HC. A radiation oncologist's and thoracic surgeon's view on the role of
287 stereotactic ablative radiotherapy for operable lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013;25(1):8-
288 13.
289

290 Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either
291 stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS):
292 outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013;24(6):1543-1548.
293

294 Versteegen N, Lagerwaard F, Haasbeek C, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following
295 a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically
296 proven disease. *Radiother Oncol* 2011;101(2):250-254.
297

298 Videtic G, Reddy C, Sorenson L. A prospective study of quality of life including fatigue and pulmonary
299 function after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Support*
300 *Care Cancer* 2013;21(1):211-218.
301

302 Widder J, Postmus D, Ubbels J, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal
303 radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e291-7.
304

305 Woody NM, Videtic GM, Stephans KL, et al. Predicting chest wall pain from lung stereotactic body
306 radiotherapy for different fractionation schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;83(1):427-434.
307

308 Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with
309 subclinical interstitial lung disease: The potential risk of extensive radiation pneumonitis. *Lung Cancer*
2013;82(2):260-265.

310 **(Neo)adjuvante radiotherapie**

311

312 Auteurs: D. de Ruyscher, J. Belderbos, L. van Bockel

313

314 Versiedatum: 03-07-2014

315

316 *Het betreft hier een consensus based update van de eerder uitgewerkte vraag 'Wat zijn indicaties voor*
317 *pre- of postoperatieve radiotherapie?' (paragraaf 5.6, Richtlijn NSCLC, mei 2011).*

318

319 **Literatuurbespreking evidence based (2011)**

320

321 Pre en postoperatieve radiotherapie

322 Theoretische voordelen van preoperatieve radiotherapie zijn toename van de kans op resectabiliteit en
323 afname van verspreiding van vitale tumorcellen tijdens de operatie. De nadelen zijn uitstel van een
324 chirurgische resectie van de ziekte en risico op een toename van perioperatieve morbiditeit en sterfte. In
325 twee gerandomiseerde onderzoeken met 331 respectievelijk 568 patiënten, uit de jaren zeventig, bij wie
326 voorafgaande aan de operatie al dan niet een bestralingsdosis van 40 of 50 Gy werd toegediend, was de
327 overleving niet toegenomen in de radiotherapiearmen [Shield 1972; Warram 1975]. Aangetekend wordt
328 dat er suboptimale diagnostiek was met inclusie van patiënten met een kleincellig longcarcinoom. In een
329 recenter onderzoek met 67 patiënten met N2- en/of T4 tumoren vond randomisatie plaats naar
330 preoperatief chemotherapie of preoperatieve radiotherapie 44 Gy in 22 fracties [Wagner 1994]. Bij 50%
331 was er een respons, onafhankelijk van het type voorbehandeling. De toxiciteit was aanzienlijk met acht
332 perioperatieve doden van 34 patiënten die een chirurgische exploratie ondergingen.

333

334 Radiotherapie als postoperatieve behandeling heeft als doel de locoregionale controle te verhogen met
335 daarnaast een verbeterde overleving. Uit een meta-analyse bleek postoperatieve radiotherapie (PORT)
336 bij de subgroep met bewezen kliermetastasen in het mediastinum (pN2) tot 35% reductie van het aantal
337 recidieven te leiden [PORT 1998]. Ondanks de betere lokale controle is tot nu toe geen aantoonbare
338 winst in overleving aangetoond. Mogelijk heeft dit te maken met de kleine patiëntenaantallen, de
339 suboptimale patiëntenselectie, de verouderde radiotherapie technieken en de afwezigheid van
340 chemotherapie. Voor patiënten met pN0-1 leverde postoperatieve radiotherapie geen winst op na
341 complete resectie.

342

343 Een retrospectief onderzoek maakt melding van een reductie van het aantal lokale recidieven door
344 postoperatieve radiotherapie bij een positief mediastinaal snijvlak [Martini 1994]. Slater gaf 50 Gy
345 postoperatief bij 19 patiënten met microscopische resttumor en negen met macroscopische resttumor
346 [Slater 1991]. De 5-jaarsoverleving bedroeg 46%. De radiotherapie lijkt daarmee effectief, aangezien mag
347 worden verwacht dat zonder aanvullende behandeling de recidiefkans hoger en de genezingskans lager
348 zouden zijn geweest.

349

350 In het onderzoek van Sadeghi werd bij pN2 dan wel macroscopisch residu gerandomiseerd tussen
351 postoperatieve radiotherapie ('split course' 20 Gy in vijf fracties) al of niet gecombineerd met
352 chemotherapie (CAP) [Sadeghi 1988]. De recidiefvrije overleving in de gecombineerde behandelingsarm
353 was significant beter. Chemotherapie lijkt te hebben bijgedragen tot een verbeterde werking van de
354 radiotherapie met betere lokale controle.

355

356

357

358

359 **Aanvullende literatuurbespreking consensus based (2013)**

360

361 Patiënten met (bij voorkeur cytologisch/histologisch bewezen) cN2 en/of cT3 of hoger (primair niet
362 operabel) worden preferentieel met concurrente chemo-radiotherapie behandeld met enkel in selecte
363 gevallen chirurgie na inductie chemo-radiotherapie (zie elders in deze richtlijn, hoofdstuk 'Stadium III -
364 NSCLC', paragrafen 'Behandeling sulcus superior-tumor' en 'Chirurgie na inductiebehandeling'). Na
365 inductie chemotherapie zonder radiotherapie gevolgd door een R0 resectie en zonder postoperatieve
366 bestraling recidiveren circa 30% van de cN2 NSCLC patiënten immers loco-regionaal als eerste uiting
367 van recidief [Pepek 2011, Billiet 2013] en cumulatief tot 60% [Billiet 2013].

368

369 Een meta-analyse van fase III studies met in totaal 2387 patiënten verdeelde de studies op basis van de
370 manier waarop PORT werd toegediend: kobalt alleen, kobalt en lineaire versnellers of enkel met lineaire
371 versnellers [Billiet 2013].

372 Hoewel ook de studies die enkel met lineaire versnellers werden uitgevoerd volgens de huidige standaard
373 met verouderde radiotherapie technieken werkten, nam de overleving toe met PORT in die groep (relatief
374 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
375 (95 % CI 0.12-0.79, p=0.01). De LUNG art fase III studie die wereldwijd patiënten includeert met een pN2
376 waarbij wel of geen postoperatieve radiotherapie wordt gegeven is nog lopend [Péchoux 2013].

377

378 **Conclusies evidence based (2011)**

379

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

382 Niveau 2: B Shields 1972, Warram 1975

383

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

386 Niveau 3: A1 PORT 1998

387

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

389 Niveau 3: C Martini 1994, Slater 1991, Sadeghi 1988.

390

391 **Conclusies consensus based (2013)**

392

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

395 Billiet 2013

396

397 **Aanbevelingen evidence based (2011)**

398

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

401

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

403

404

405

406

407 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

408

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

411

412

413 **Referenties consensus based (2013)**

414

415 Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell
416 lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis.

417

418 Péchoux C Le, Mercier O, Belemsagha D, et al. Role of adjuvant radiotherapy in completely resected
419 non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer Supplements 2013;11(2):123-130.

420

421 Pepek J, Chino J, Marks L, et al. How Well Does the New Lung Cancer Staging System Predict for
422 Local/Regional Recurrence After Surgery? J Thorac Oncol 2011;6:757-761.

423

CONCEPT

424 **Gelijktijdige chemoradiotherapie bij stadium III NSCLC**

425
426 Auteurs: José Belderbos, Joachim Widder, Esther Troost en Edith Dieleman

427
428 Versiedatum: 30-06-2014

429
430 *Deel 1 betreft een consensus based update van de eerder evidence based uitgewerkte vraag 'Wanneer*
431 *is gelijktijdige versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III*
432 *NSCLC?' (paragraaf 6.3, Richtlijn NSCLC, mei 2011)*

433 434 **Literatuurbespreking evidence based (2011)**

435 436 Chemoradiotherapie bij stadium IIIA-IIIB niet-kleincellige longcarcinomen

437 In 1995 werd in een meta-analyse aangetoond dat de combinatie van chemotherapie met radiotherapie
438 de behandelingsresultaten verbetert ten opzichte van radiotherapie alleen bij inoperabele NSCLC-
439 patiëntenⁱⁱ. Platinium houdende chemotherapie (meestal gegeven voorafgaand aan de radiotherapie)
440 verbeterde de 5-jaarsoverleving van 2% naar 4%. In een meer recente meta-analyse werd dit resultaat
441 bevestigd [Auperin 2010].

442
443 In verschillende onderzoeken werden sequentiële en gelijktijdige gegeven chemoradiotherapie bij
444 stadium IIIA/IIIB NSCLC met elkaar vergeleken (Tabel 6.1, zie hieronder) [Furuse 1999; Curran 2003;
445 Zatloukal 2004; Fournel 2005; Belderbos 2007; Ulutin 2000; Clamon 1994]. Recent zijn de uitkomsten
446 van een meta-analyse, van gepubliceerde en ongepubliceerde trials gebaseerd op individuele patiënten
447 gegevens, gepubliceerd die de vraag betreffende superioriteit van sequentiële of gelijktijdig gegeven
448 chemoradiotherapie beantwoord [Auperin 2010]. Er werden trials geïnccludeerd die het insluiten van
449 patiënten hadden beëindigd in 2003. Zeven studies werden geïdentificeerd. Van één studie waren de
450 patiëntengegevens niet opvraagbaar [Zatloukal 2004], wel waren de individuele patiëntengegevens van
451 zes studies beschikbaar (1205 patiënten, 92 % van het totaal aantal gerandomiseerde patiënten). De
452 mediane follow-up was 6 jaar en niet verschillend in beide armen. Het merendeel van de patiënten had
453 een WHO-'performance'-score van 0 of 1 (98% van de patiënten). Er werd een significant voordeel
454 gevonden voor de concomitante chemoradiotherapie wat betreft de overleving (HR=0,84, 95% BI., 0,74-
455 0,95, p = 0,004) met een absoluut 3-jaarsoverlevingsvoordeel van 5.7% (18.1% in de sequentiële arm en
456 23.8% in de gelijktijdig gegeven chemo-radiotherapie arm) en een overlevingsvoordeel van 4,5% op 5
457 jaar. Dit overlevingsvoordeel werd bereikt door een betere lokale controle bij de concomitante
458 chemoradiotherapie behandelde patiënten groep. (HR=0.77, BI., 0.62-0.95, p=0.01). Er was tussen
459 sequentiële of gelijktijdig gegeven chemoradiotherapie geen verschil in de kans op metastasering op
460 afstand. Wel leidde gelijktijdige chemoradiotherapie tot een verhoogde kans op ernstige acute
461 slokdarmtoxiciteit (graad 3-4) (18%) ten opzichte van de sequentiële behandeling (4%) met een relatief
462 risico van 4.9% (95% BI., 3.1-7,8; p <0,0001). Er werd geen significant verschil in acute pulmonale
463 toxiciteit tussen beide behandelarmen gevonden.

464 Er waren eveneens geen aanwijzingen dat een bepaalde subgroep van patiënten, bepaald op grond van
465 leeftijd, geslacht, performance status, histologisch tumor type, of tumor stadium, meer of minder
466 profiteerde van gelijktijdige chemoradiatie. Dus het voordeel van concomitante chemoradiatie werd ook
467 bereikt bij patiënten ouder dan 70 jaar. Op grond van deze meta-analyse moet gelijktijdige
468 chemoradiotherapie bij het inoperabele stadium IIIA/IIIB NSCLC als behandeling van voorkeur worden
469 beschouwd.

473 Keuze van chemotherapie en optimale combinatie
 474 Bij combinatie van lage doseringen platinumhoudende chemotherapie met één dagelijkse fractie
 475 bestraling hebben alleen studies met cisplatine een voordeel aangetoond. Dit radiosensitizerend effect
 476 wordt veroorzaakt door een verminderd herstel van sublethale bestralingsschade in de tumorcellen. In het
 477 onderzoek van Schaake et al. werd het grootste numerieke effect gezien bij combinatie van radiotherapie
 478 met dagelijks cisplatine, het verschil met de wekelijkse toediening was niet significant [Schaake 1992]. De
 479 frequentie van toediening van chemotherapie bleek niet van invloed op de uitkomsten van de meta-
 480 analyses van Rowell et al. en van Aupérin et al. [Rowel 2004; Auperin 2006]. In twee studies uit de meta-
 481 analyse werd de gelijktijdige dagelijkse cisplatine gegeven in een dosis van 6 mg/m². In twee andere
 482 onderzoeken werd cisplatine gegeven op dag 1 en 29 in een dosis van 80 of 100 mg/m². In het
 483 onderzoek van Furuse et al. werd cisplatine gecombineerd met vindesine en mitomycine, in het
 484 onderzoek van Curran et al. werd cisplatine met vinblastine gecombineerd [Furuse 1999; Curran 2003].
 485 Docetaxel en cisplatine doen beter qua respons percentage, tijd tot progressie, 2-jaarsoverleving en
 486 totale overleving dan mitomycine, vinblastine en cisplatine beide schemas met gelijktijdig met
 487 radiotherapie [Segawa 2010]. In de Franse trial werd dagelijks cisplatine gegeven 20 mg/m² in week 1 en
 488 week 5, gecombineerd met dagelijks etoposide in week 1 en week 5 [Fournel 2005]. De combinatie
 489 radiotherapie met concomitant dagelijks cisplatin 6 mg/m² gaf weliswaar 18% kans op ernstige acute
 490 oesofagitis, maar het risico op ernstige hematologische of renale toxiciteit was laag (< 5%). Hierdoor is dit
 491 schema ook toepasbaar bij oudere patiënten met co-morbiditeit [Uitterhoeve]. Het dagelijkse schema met
 492 cisplatine heeft niet veel navolging gekregen in de dagelijkse (inter)nationale praktijk. Onderzoek vindt
 493 plaats welke soort chemotherapie het beste gecombineerd kan worden met cisplatine.

494
 495 Tabel 6.1 gepubliceerde fase-III-studies en een meta-analyse, waarbij gelijktijdige (c) chemo-
 496 radiotherapie vergeleken wordt met sequentiële (s) chemo-radiotherapie

Auteur	Aantal patiënten	1-jaarsoverleving (%)		2-jaarsoverleving (%)		3-jaarsoverleving (%)	
		C	S	C	S	C	S
Furuse 1999	314	65	56	37	29		
Curran 2003	407	63	57	37	31		
Clamon 1994	91						
Fournel 2005	205	56	56	35	23		
Belderbos 2007	158	56	69	39	34	29	22
Meta-analyse Aupérin 2010	1205			36	30	24	18

497
 498 **Aanvullende literatuurbespreking consensus based (2013)**
 499

500 In de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 9410, werden 610 patiënten met inoperabele
 501 stadium 3 NSCLC gerandomiseerd tussen sequentiële cisplatin en vinblastine voor 2 kuren gevolgd door
 502 radiotherapie (60 Gy in 30 fracties) of 2 kuren van dezelfde chemotherapie gelijktijdig met radiotherapie.
 503 Een derde arm evalueerde gelijktijdige cisplatin en etoposide met tweedagelijks radiotherapie tot een
 504 totale dosis van 69.6 Gy. Gelijktijdige chemoradiotherapie (CCRT) was superieur vergeleken met
 505 sequentiële chemoradiotherapie (median survival 17.0 versus 14.6 months, hazard ratio for death 0.81,

506 95% CI 0.663-0.996). Het verschil tussen conventioneel gefractioneerde chemoradiotherapie en het
507 twee-dagelijkse regimen was niet statistisch significant (median survival 17.0 versus 15.6 months). De
508 acute graad 3-5 niet-hematologische toxiciteit was hoger in de gelijktijdige chemoradiotherapie arm dan in
509 de sequentiële arm. Late bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide armen (Curran 2011). Verder
510 onderzoek bevestigt en preciseert de afhankelijkheid van slokdarm- en longtoxiciteit bij
511 chemoradiotherapie van dosis-volume parameters [Palma 2013a, 2013b].

512
513 In een systematic review door Koning et al [2013] werd de toxiciteit onderzocht van gelijktijdige
514 chemoradiotherapie in tussen 1992 en 2010 gepubliceerde fase 2 en 3 studies met meer dan 50
515 patiënten. Acute oesofagitis \geq graad 3 werd gevonden in maximaal 18% van de patiënten. Hoge dosis
516 cisplatin bevattende schema's lieten vaker ernstige hematologische toxiciteit, misselijkheid en braken
517 zien in vergelijking met andere schema's. Er kon geconcludeerd worden dat CCRT met
518 monochemotherapie (dagelijks cisplatin) resulteerde in minder acute en late bijwerkingen in vergelijking
519 met CCRT met mono hoge dosis chemotherapie, doublets of triplets. Een ander recent overzicht over
520 radiotherapie in combinatie met chemotherapie bij NSCLC suggereert dat er geen duidelijke voorkeur
521 voor een bepaald gelijktijdig chemotherapie schema met radiotherapie aangegeven kan worden, maar
522 cisplatin houdende chemotherapie blijkt tot betere overleving en progressievrije overleving te leiden
523 [Salama 2013; Wang 2012; Vansteenkiste 2013].

524
525 Resultaten van IMRT bij 188 NSCLC patiënten die gelijktijdig werden behandeld met chemotherapie
526 (dagelijks cisplatin) lieten bij 1% van de patiënten graad 5 toxiciteit zien [Uyterlinde 2013]. Performance
527 (Performance \geq 2 (OR, 3.45; P = .07)) was significant gecorreleerd met acute toxiciteit \geq graad 3. Er werd
528 geen significant verschil in toxiciteit gezien tussen oudere (\geq 70 jaar) en jongere patiënten (< 70 jaar).

529
530 Alleen op basis van leeftijd zou niet afgezien moeten worden van gelijktijdige chemoradiotherapie
531 [Salama 2013]. In een Japanse studie werd een voordeel gezien door carboplatin toe te voegen aan
532 radiotherapie bij een selecte groep oudere patiënten met locally advanced NSCLC. Kanttekening bij
533 deze studie is dat het een Japanse populatie betrof en de betreffende gegevens mogelijk niet naar een
534 Westerse populatie geëxtrapoleerd kunnen worden [Atagi 2012]. In een meta-analyse gebaseerd op
535 individuele patiënten data werden de risico factoren voor symptomatische pneumonitis onderzocht.
536 Oudere patiënten die CCRT met carboplatin- paclitaxel kregen hadden het grootste risico op
537 longtoxiciteit. [Palma 2013].

538 539 **Conclusies evidence based (2011)**

540
541 Bij patiënten met stadium IIIA/IIIB NSCLC en 'performance'-score 0-1 is een combinatie van gelijktijdig
542 toegediende cisplatine bevattende chemotherapie en radiotherapie de keuze van behandeling.
543 Niveau 1, Auperin 2010.

544 545 **Conclusies consensus based (2013)**

546
547 De werkgroep is van mening dat hoge leeftijd geen hogere toxiciteit laat zien bij NSCLC patiënten die
548 behandeld werden met chemoradiotherapie.

549 Salama 2013, Uyterlinde 2013

550
551 Het is aangetoond dat dagelijks cisplatin (6 mg/m²) gelijktijdig met radiotherapie vergeleken met hoge-
552 dosis cisplatin leidt tot minder toxiciteit.

553 Koning 2013

554 **Overige overwegingen (2011)**

555 Er is geen landelijke consensus over het chemotherapieschema van voorkeur en het optimale
556 radiotherapie schema.

557

558 **Aanbevelingen evidence based (2011)**

559

Patiënten met stadium IIIA/IIIB NSCLC 'performance'-score 0-1 dienen behandeld te worden met een
561 combinatie van gelijktijdig toegediende cisplatine bevattende chemotherapie en radiotherapie.

562

563 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

564

565 De werkgroep adviseert ook de geselecteerde, fitte oudere patiënt met stadium III NSCLC bij voorkeur te
566 behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie.

567

568 **Referenties consensus based 2013**

569

570 Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin
571 in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan
572 Clinical Oncology Group (JCOG0301). Lancet Oncol 2012;13(7):671-8.

573

574 Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-
575 small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011;103(19):1452-60.

576

577 Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, et al. Toxicity of concurrent radiochemotherapy for locally
578 advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. Clin Lung Cancer
579 2013;14(5):481-7.

580

581 Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for
582 lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys
583 2013;85(2):444-50.

584

585 Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small
586 cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(4):690-6.

587

588 Salama JK, Vokes E. New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung
589 cancer. J Clin Oncol 2013;31(8):1029-38.

590

591 Uytendinck W, Belderbos J, Baas C, et al. Prediction of acute toxicity grade ≥ 3 in patients with locally
592 advanced non-small-cell lung cancer receiving intensity modulated radiotherapy and concurrent low-dose
593 Cisplatin. Clin Lung Cancer 2013;14(5):541-8.

594

595 Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung
596 cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.
597 2013;24 Suppl 6:vi89-98.

598

599 Wang L, Wu S, Ou G, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or
600 paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. Lung
601 Cancer 2012;77(1):89-96.

602 *Deel 2 betreft een consensus based uitwerking van de vraag 'Welke invloed hebben technische*
603 *verbeteringen op de effecten van radiotherapeutische behandeling?'* Deze uitwerking is een aanvulling op
604 *hoofdstuk 6, paragraaf 6.3 ('Uitgangsvraag 8: Wanneer is concomitant versus sequentiële chemotherapie*
605 *geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?') van de Richtlijn NSCLC (mei 2011)*
606

607 **Literatuurbespreking consensus based (2013)**

608
609 De mogelijkheden voor behandeling met bestraling zijn de laatste 10 jaar enorm verbeterd. Dit is te
610 danken aan veel ontwikkelingen en nieuwe inzichten. Zo hebben vooral technische ontwikkelingen bij de
611 voorbereiding en uitvoering van de bestraling ertoe geleid dat de bestraling veel nauwkeuriger uitgevoerd
612 kan worden [Sonke 2010], waardoor de bestralingsbehandeling veel beter wordt verdragen en de
613 resultaten zijn verbeterd. Een retrospectief onderzoek uit het MD Anderson Cancer Center toonde een
614 overlevingsvoordeel aan door gebruik van 4D-CT plus IMRT [Liao 2010]. De Respiration Correlated CT-
615 scan (RCCT) ofwel 4D-CTscan ter voorbereiding op een bestralingsbehandeling is vrijwel op alle
616 bestralingsafdelingen in Nederland klinisch in gebruik genomen. Met deze techniek is het mogelijk om
617 tijdens het maken van de planning-CT-scan ook de ademhalingsbeweging van de longtumor in beeld te
618 brengen. In het bestralingsplan wordt deze informatie meegenomen, waardoor de straling exacter op de
619 tumor kan worden gericht. Door het beschikbaar komen van betere algoritmen voor het berekenen van de
620 dosis in inhomogeen weefsel (extreem belangrijk bij longweefsel) kon worden gestart met intensiteits-
621 gemoduleerde bestraling (IMRT) [Govaert 2012]. Een grote stap voorwaarts omdat met deze techniek de
622 dosisafval buiten het doelvolumen scherper wordt, en de conformiteit aan het doelgebied aanzienlijk wordt
623 vergroot [Schwartz 2005]. Hiermee werd het mogelijk om ook grotere longtumoren veilig met een
624 effectieve dosis te bestralen.

625
626 Bij de planning middels IMRT moet extra gelet worden op mogelijk verhoogde dosisinhomogeniteit in het
627 planning target volume (PTV; 90-115%). De slokdarm ligt vaak binnen het PTV. De maximale dosis op de
628 slokdarm bleek verantwoordelijk voor zowel ernstige acute [Uyterlinde 2013b, Stabenau 2011] en late
629 oesophagus toxiciteit [Chen 2013] in NSCLC die bestraald werden met 66 Gy in 24 fracties
630 gecombineerd met gelijktijdig dagelijks cisplatin.

631
632 Het Gross Tumor Volume (GTV) als onafhankelijke prognostische parameter is complex, mede omdat er
633 een correlatie bestaat tussen het GTV en de N2 of N3 status. In een retrospectieve analyse van een
634 prospectieve database met 270 patiënten vonden Dehing-Oberije et al. [2008] een lagere overleving bij
635 een groter GTV. Naast het tumorvolume was het aantal FDG-positieve lymfklierstations een significante
636 factor voor survival bij patiënten met een inoperabel NSCLC, die behandeld werden met
637 chemoradiotherapie [Dehing-Oberije 2008]. In een studie bij 868 patiënten die met radiotherapie of met
638 chemo-radiotherapie werden behandeld werd geen duidelijk effect meer gevonden bij een maximale
639 tumordiameter van meer dan 3 cm [Ball 2013a]. In een prospectieve studie met 509 patiënten werd geen
640 effect op de overleving gevonden wanneer de maximale tumordiameter meer dan 5 cm bedroeg [Ball
641 2013b]. In een subgroep analyse bij 163 patiënten die in de fase III trial "CHARTWELL" werden
642 gerandomiseerd, bleek geen effect meer van het tumorvolume op de overleving wanneer een
643 geaccelereerd bestralingsschema werd gegeven [Soliman 2013].

644
645
646
647
648
649
650

651 **Conclusies consensus based (2013)**

652

653 Het is aangetoond dat met moderne bestralingstechnieken ook grotere longtumoren en uitgebreidere N
654 status radicaal kunnen worden bestraald.

655 Schwartz 2005

656

657 Het is aangetoond dat de hoge dosis gebieden op de oesophagus zowel de acute als de late
658 oesophagustoxiciteit bepalen.

659 Chen 2013, Uyterlinde 2013

660

661 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

662

663 Er wordt geadviseerd NSCLC patiënten, ongeacht het volume en N status, bij voorkeur in opzet curatief
664 te behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie indien de normale weefsel toleranties van het
665 bestralingsplan worden behaald.

666

667

668 **Referenties consensus bases (2013)**

669

670 Ball D, Mitchell A, Giroux D, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical
671 radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project
672 database of the International Association for the Study of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2013;8(3):315-
673 21.

674

675 Ball D, Fisher RJ, Burmeister B, et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival
676 in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational
677 prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). Radiother Oncol
678 2013;106(3):305-11.

679

680 Chen C, Uyterlinde W, Sonke J, et al. Severe late esophagus toxicity in NSCLC patients treated with
681 IMRT and concurrent chemotherapy. Radiother Oncol 2013;108(2):337-41.

682

683 Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, van der Weide H, et al. Tumor volume combined with number of
684 positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-
685 small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys
686 2008;70(4):1039-44.

687

688 Govaert SL, Troost EG, Schuurbiens OC, et al. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated
689 (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. Radiat Oncol. 2012;7:150.

690

691 Liao Z, Komaki R, Thames H Jr, Influence of technologic advances on outcomes in patients with
692 unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. Int
693 J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3):775-81.

694

695 Sonke J, Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. Semin Radiat Oncol. 2010;20(2):94-106.

696

697 Schwarz M, Alber M, Lebesque J, et al. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated
698 radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol

699 Phys 2005;62(2):561-70.
700
701 Soliman M, Yaromina A, Appold S, et al. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell
702 lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective
703 randomized CHARTWEL trial. Radiother Oncol 2013;106(3):299-304.
704
705 Stabenau H, Rivera L, Yorke E, et al. Reduced order constrained optimization (ROCO): clinical
706 application to lung IMRT. Med Phys 2011;38(5):2731-41.
707
708 Uyterlinde W, Chen C, Kwint M, et al. Prognostic parameters for acute esophagus toxicity in intensity
709 modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer.
710 Radiother Oncol. 2013;107(3):392-7.
711

CONCEPT

712 **Combinatie van targeted agents en thoracale radiotherapie**

713

714 Auteurs: Dirk De Ruyscher en Edith Dieleman (eindredactie: José Belderbos)

715

716 Versiedatum: 19-06-2014

717

718 *Het betreft hier een consensus based uitwerking van de vraag 'Wanneer is de combinatie van targeted*
719 *agents en thoracale radiotherapie geïndiceerd bij de behandeling van stadium III NSCLC?' Deze*
720 *uitwerking is een aanvulling op paragraaf 6.3 (Concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie).*

721

722 **Literatuurbespreking consensus based (2013)**

723 De rationale om thoracale bestraling met targeted agents te combineren is helder: deze medicamenten
724 hebben het potentieel om de effecten van radiotherapie op de tumor te versterken met een geringe
725 toename van normale weefselschade. Een uitgebreide systematische review over de combinatie van
726 targeted agents en radiotherapie werd in 2012 gepubliceerd [Koh 2012]. De meeste studies werden
727 uitgevoerd met een combinatie van EGFR-inhibitoren concurrent met thoracale bestraling [Govindan
728 2011, Bradley 2013]. In een Nederlandse gerandomiseerde fase II studie werd licht toegenomen toxiciteit
729 gezien en geen beter resultaat van wekelijks toevoeging van cetuximab aan concurrent chemoradiatie
730 bij een ongeselecteerde patiëntenpopulatie [van den Heuvel 2013]. Er zijn geen data bekend die het
731 gebruik van cetuximab met radiotherapie alleen ondersteunen bij het NSCLC. Andere EGFR-inhibitoren
732 zoals gefitinib en erlotinib werden gecombineerd met thoracale radiotherapie. Meestal werd er geen
733 toegenomen toxiciteit waargenomen, doch ook geen indicatie voor een hogere werkzaamheid. Er werd
734 een slechtere overleving gevonden wanneer gefitinib bij een ongeselecteerde patiëntenpopulatie werd
735 gegeven na chemoradiotherapie voor stadium III NSCLC [Kelly 2008]. Bij stadium III NSCLC patiënten
736 met EGFR mutatie en ALK gen herschikking wordt het gebruik van targeted agents zoals erlotinib of
737 crizotinib momenteel onderzocht. Verschillende studies met gelijktijdige toediening van angiogenese
738 remmers zoals bevacizumab en radiotherapie werden vroegtijdig gestopt wegens letale bloedingen die
739 vooral voorkwamen bij patiënten met centrale plaveiselcelcarcinoma's [Lind 2012]. Het gevaar van
740 sorafenib en radiotherapie werd beschreven door Peters et al [2008]. Sorafenib kan een potentiële
741 oversensitisatie van het gezonde weefsel (zoals de darmen) veroorzaken. Andere targeted agents
742 werden getest in combinatie met radiotherapie, doch er zijn geen mature klinische data hierover bekend.

743

744 **Conclusies consensus based (2013)**

745

746 Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van angiogenese remmers en bestraling bij sommige patiënten
747 fatale bloedingen kan veroorzaken. [Peters 2008]

748

749 Gerandomiseerd onderzoek toont aan dat er geen overlevingswinst is om targeted agents te combineren
750 met thoracale radiotherapie. [Govindan 2011, Bradley 2013, van den Heuvel 2013]

751

752 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

753

754 Buiten studieverband is er geen indicatie om targeted agents te combineren met thoracale radiotherapie.

755

756 De werkgroep is van mening dat, om interactie tussen mogelijke ongewenste sensitiserende targeted
757 agents en radiotherapie te voorkomen, voorzichtigheid geboden is: patiënt dient besproken te worden in
758 het MDO en desgewenst moet gewacht worden tussen de laatste toediening van het geneesmiddel en de
759 start van de radiotherapie.

760 **Referenties consensus based (2013)**

761
762 Bradley J, Masters G, Hu C, et al. PL03.05 An intergroup randomized phase III comparison of standard-
763 dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) chemoradiotherapy (CRT) +/- cetuximab (cetux) for stage III non-
764 small cell lung cancer (NSCLC): Results on cetux from RTOG 0617. J Thor Oncol 2013;8(11, Supplement
765 2): S3.
766
767 Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and
768 thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell
769 lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. J Clin Oncol 2011;29(23):3120-5.
770
771 Heuvel van den M, Uyterlinde W, Vincent AD, et al. Additional weekly Cetuximab to concurrent
772 chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: Efficacy and safety outcomes of a
773 randomized, multi-center phase II study investigating. Radiother Oncol 2013 Nov 11.
774
775 Kelly K, Chansky K, Gaspar L, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent
776 chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG
777 S0023. J Clin Oncol. 2008;26(15):2450-6.
778
779 Koh P, Faivre-Finn C, Blackhall F, et al. Targeted agents in non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical
780 developments and rationale for the combination with thoracic radiotherapy. Cancer Treat Rev
781 2012;38(6):626-40.
782
783 Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy
784 observed in a phase I study for inoperable stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;
785 30(8):e104-8.
786
787 Peters N, Richel D, Verhoeff J, et al. Bowel Perforation After Radiotherapy in a Patient Receiving
788 Sorafenib. J Clin Oncol 2008;26(14):2405-6.
789
790

791 **Behandeling oligometastasen niet-kleincellig longcarcinoom**

792 Auteur(s): Esther G.C. Troost, C J.A. Haasbeek (Niels)

793

794 Versiedatum: 20-06-2014

795 *Het betreft hier een consensus based uitwerking van de vraag 'Wat is de rol van radicale behandeling bij*
796 *patiënten met oligometastasen?' Deze uitwerking is een aanvulling op hoofdstuk 7 ('Systemische en/of*
797 *andere behandeling bij patiënten met stadium IV NSCLC die niet in aanmerking komen voor in opzet*
798 *curatieve therapie')*

799 **Literatuurbespreking consensus based (2013)**

800 Ongeveer de helft van alle NSCLC patiënten presenteert zich met gemetastaseerde ziekte (stadium IV).
801 In de meeste gevallen is er sprake van diffuse metastasering. In sommige gevallen is er echter sprake
802 van een beperkt aantal metastasen, zogenaamde oligometastatische ziekte. Hiermee worden patiënten
803 bedoeld met maximaal vijf metastasen. De meeste gepubliceerde series over oligo-metastatische ziekte
804 bestaan echter voornamelijk uit geselecteerde patiënten met een of twee metastasen, en dan ook nog
805 voornamelijk met hersenmetastasen [Ashworth 2013]. Naast synchrone oligometastasering (samen met
806 de *de novo* diagnose) kunnen patiënten ook in het ziektebeloop, metachroom, oligometastaseren. Tot nu
807 toe werd in richtlijnen (www.oncoline.nl) voor alle stadium IV longkanker-patiënten palliatieve systemische
808 therapie/*targeted agents* of een expectatief beleid geadviseerd zonder aparte behandeling voor
809 oligometastasen.

810 De afgelopen jaren zijn er vele kleine retrospectieve en prospectieve studies gepubliceerd waarin
811 patiënten met een radicale behandeling (chirurgie en/of radicale radiotherapie) van oligometastasen een
812 voordeel hadden betreffende lokale controle. Mogelijk is er ook een voordeel op progressie-vrije en
813 algehele overleving [De Ruyscher 2012; Guerra 2012; Hasselle 2012; Milano 2008, 2009, 2012; Salama
814 2012]. Gerandomiseerde studies ontbreken. Naast chirurgie is stereotactische radiotherapie [Tree 2013]
815 een veilige en effectieve behandeling, waarmee een lokale controle van ca. 80% kan worden bereikt. De
816 progressie-vrije overleving na 2-5 jaar is ongeveer 20%. Waarschijnlijk leidt een radicale locale
817 behandeling van oligometastasen slechts in een zeer klein percentage patiënten tot curatie. Echter, het
818 verlengen van de progressie vrije overleving en/of het uitstel van systemische behandelingen kan een
819 andere belangrijke reden zijn om een radicale lokale behandeling te geven.

820 **Conclusies consensus based (2013)**

821 Er zijn aanwijzingen dat met radicale behandeling van oligometastatische ziekte de progressie-vrije en
822 algehele overleving verlengd kan worden. De meeste onderliggende studies bestaan voornamelijk uit
823 geselecteerde patiënten met een of twee metastasen, voornamelijk hersenmetastasen.
824 De Ruyscher 2012; Guerra 2012; Hasselle 2012; Milano 2008, 2009, 2012; Salama 2012

825 **Overige overwegingen (2013)**

826 Diverse eerdere studies maken al aannemelijk dat radicale behandeling van oligometastatische ziekte de
827 lokale controle verbetert.

828

829

830

831 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

832 Er wordt geadviseerd om bij geselecteerde patiënten met synchrone of metachrone oligometastasering
833 naast systemische therapie ook een radicale lokale behandeling te overwegen, bijvoorbeeld door middel
834 van chirurgie en/of stereotactische radiotherapie.

835
836 **Referenties consensus based revisie 2013**

837
838 Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A
839 systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013;82(2):197-203.

840
841 De Ruyscher D, Wanders R, Baardwijk van A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer
842 patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial
843 (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547-55.

844
845 Hasselle M, Haraf D, Rusthoven K, et al. Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients
846 with limited volume metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):376-81.

847
848 Lopez Guerra J, Gomez D, Zhuang Y et al. Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in
849 patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*
850 2012;84(1):e61-7.

851
852 Milano M, Katz A, Schell M, et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-
853 intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1516-22.

854
855 Milano MT, Philip A, Okunieff P. Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more
856 curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):832-7.

857
858 Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy:
859 long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):878-86.

860
861 Salama J, Hasselle M, Chmura S, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial
862 oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease.
863 *Cancer* 2012;118(11):2962-70.

864
865 Tree A, Khoo V, Eeles R, Ahmed M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet*
866 *Oncol.* 2013;14(1):e28-37.

867
868 Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic
869 ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013;107(3):409-413.

870
871

872 **Follow-up**

873

874 Auteurs: Dirk De Ruyscher, José Belderbos

875

876 Versiedatum: 30-06-2014

877

878 *Het betreft hier een consensus based uitwerking van de vraag 'Welk onderzoek is gewenst in de follow*
879 *up na behandeling van patiënten met radiotherapie?'. Deze uitwerking is een aanvulling op hoofdstuk 10*
880 *(Nacontrole en nazorg).*

881

882 **Literatuurbespreking consensus based (2013)**

883

884 Na radicale radiotherapie al of niet samen met chemotherapie toegediend, treden er bij de meeste
885 patiënten veranderingen in de long op door ontsteking en/ of fibrose [Huang 2012; Ruyscher de 2013].

886

887 Zonder de beschikking te hebben over een CT scan na het einde van de radiotherapie is het vaak
888 moeilijk om te weten of deze afwijkingen door de behandeling werden veroorzaakt of door andere
889 oorzaken zoals een recidief of een infectie. Daarom wordt aangeraden om als baseline 6 weken tot 4
890 maanden na het einde van de radiotherapie eenmalig een CT scan met i.v. contrast van de thorax uit te
891 voeren. Dit kan nutteloze bijkomende onderzoeken vermijden wanneer later afwijkingen in de thorax
892 worden gevonden waarvan het onduidelijk is of ze door tumor veroorzaakt werden of niet [expert opinion].
893 Bij een vermoeden van een recidief is het zinvol een PET-CT scan te herhalen. Uit een recent
894 verschenen meta-analyse (13 artikelen en 1035 patiënten) naar de waarde van PET en PET-CT bij de
895 diagnostiek van een recidief blijkt dat PET-CT superieur is voor de detectie van een recidief
896 longcarcinoom [Yq 2014].

897

898 Het is onzeker hoe lang de follow-up van longkanker patiënten door moet gaan. Een recente
899 Amerikaanse studie met 31206 patiënten uit de SEER database die 5 jaar na de primaire behandeling
900 van longcarcinoom nog in leven waren toonde aan dat meer dan de helft van deze personen
901 sterven aan longcarcinoom tussen 5 en 18 jaar na behandeling [Hubbard 2012].

902

903 Het risico op een wellicht nieuwe longcarcinoom is bij een ex-longkankerpatiënt dus steeds hoog (2-4 %
904 per jaar), wat een jaarlijkse low-dose CT scan van de longen zonder i.v. contrast onderbouwt. Ook deze
905 patiënten komen immers in aanmerking voor chirurgie of stereotactische radiotherapie wanneer een
906 nieuwe primaire tumor vroegtijdig wordt ontdekt.

906

907 **Conclusies consensus based (2013)**

908

909 De werkgroep is van mening dat na radicale radiotherapie (met of zonder chemotherapie) vaak
910 intrapulmonale veranderingen door ontsteking en/of fibrosevorming voorkomen, waardoor een
911 tumorrecidief moeilijk kan worden gediagnosticeerd.

912

913 Het is aangetoond dat PET-CT superieur is voor de detectie van een recidief longcarcinoom.
914 Yq 2014

915

916 Het is aangetoond dat na de primaire behandeling van longcarcinoom vaak nieuwe primaire longtumoren
917 voorkomen (a rato van 2-4% per jaar).

918

918 Hubbard 2012

919

920 **Aanbevelingen consensus based (2013)**

921

922 De werkgroep is van mening dat na een radicale of curatieve bestralingsbehandeling voor longcarcinoom
923 een CT scan 6 weken tot 4 maanden na de behandeling gemaakt moet worden.

924

925 De werkgroep is van mening dat tot vijf jaar na behandeling een jaarlijkse low-dose CT scan van de
926 longen (zonder intraveneus contrast) gecombineerd met follow-up zinvol is om vroegtijdig nieuwe
927 behandelbare tumoren op te sporen.

928

929 Bij groei van de post-radiotherapeutische veranderingen of nieuwe afwijkingen op de low-dose CT scan
930 van de longen dient een PET-CT te worden verricht.

931

932 **Referenties consensus based (2013)**

933

934 Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy
935 (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. Radiother
936 Oncol 2012;102(3):335-42.

937

938 Hubbard MO, Fu P, Margevicius S, et al. Five-year survival does not equal cure in non-small cell lung
939 cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis of variables affecting 10- to 18-
940 year survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143(6):1307-13.

941

942 Yq H, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a
943 meta-analysis. Acta Radiol 2014;55(3):309-317.

944

945 Ruyscher de D, Sharifi H, Defraene G, et al. Quantification of radiation-induced lung damage with CT
946 scans: the possible benefit for radiogenomics. Acta Oncol 2013;52(7):1405-10.

947

948
