

Longkanker: nog steeds een vogeltje voor de poes?



Irene Muskens, huisarts Eindhoven, HC Parklaan

Christi Steendam, longarts aandachtsgebied thoracale oncologie Catharina Ziekenhuis

Joost Janssen, longarts aandachtsgebied thoracale oncologie Máxima MC

Disclosures

• Irene Muskens: geen

• Christi Steendam:

Research Funding

Company: AstraZeneca

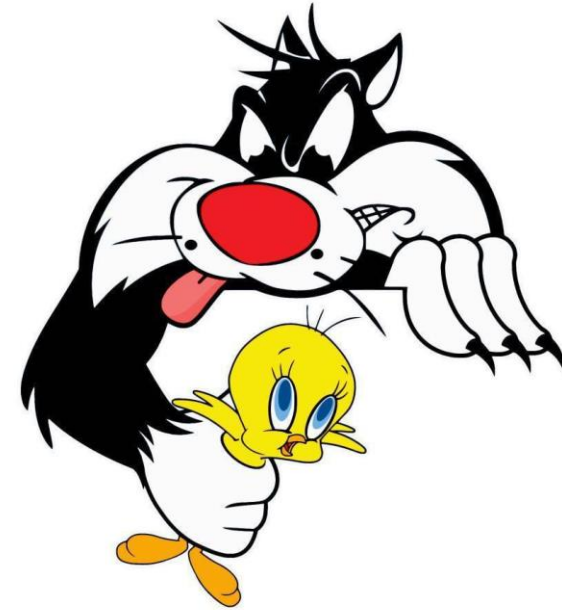
Recipient: Your Institution

(OPTIONAL) Uncompensated Relationships

Company: Eli Lilly

Recipient: You

• Joost Janssen: geen





Waarom longkanker vaker wordt gevonden bij de laagste inkomens en huidkanker juist bij de hogere

Veel vormen van kanker worden vaker aangetroffen bij de laagste inkomens, maar er zijn er ook die juist vaker worden gevonden bij de hogere inkomensgroepen. Dat komt onder meer doordat de risicofactoren niet gelijkmatig zijn verdeeld, blijkt [het eerste deel van een reeks onderzoeken](#) ↗ naar de verschillen bij kanker door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).



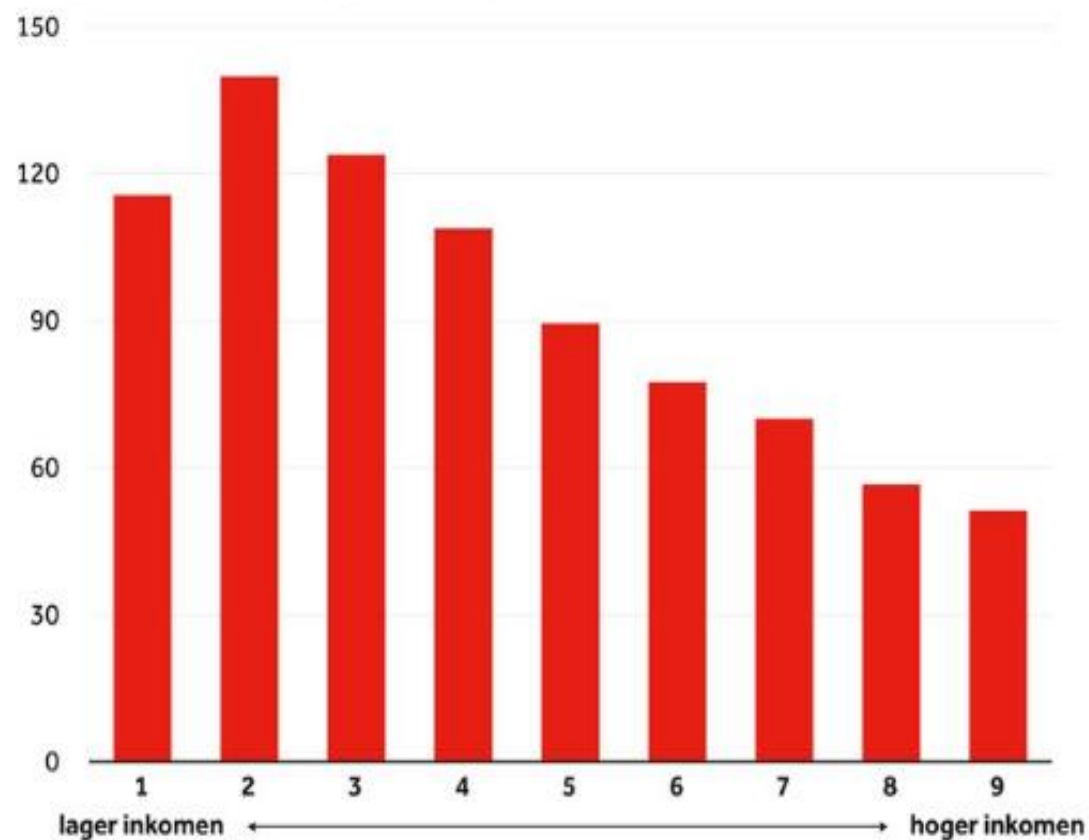
Hoofdonderzoeker Mieke Aarts vindt de resultaten uitermate verontrustend, omdat juist de meer dodelijke vormen zoals longkanker mensen met een lagere sociaal-economische status aanzienlijk vaker treffen. De exacte cijfers hierover ontbreken in dit eerste deel van het onderzoek; die komen eind van het jaar in een andere studie in deze serie.

Risicofactoren

Het [was al bekend](#) dat mensen met een laag inkomen gemiddeld zeven jaar korter leven dan Nederlanders met een hoger inkomen, en ook aanzienlijk minder lang in goede gezondheid. Mensen met een laag inkomen of een lagere opleiding roken vaker, bewegen minder en hebben vaker overgewicht.

Meer longkanker bij mannen met een lager inkomen

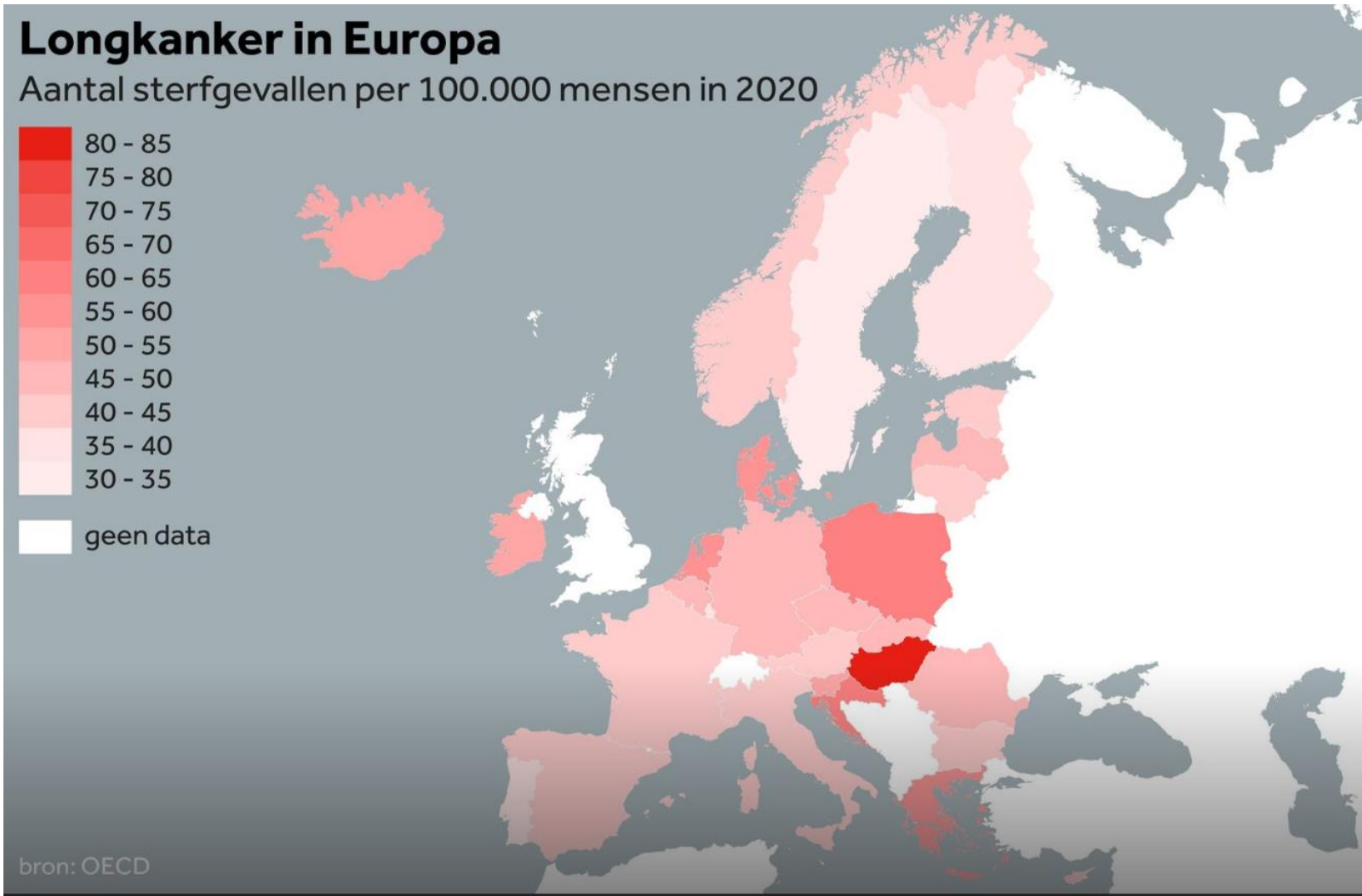
Aantal gevallen van longkanker per 100.000 Nederlandse mannen



bron: Integraal kankercentrum Nederland

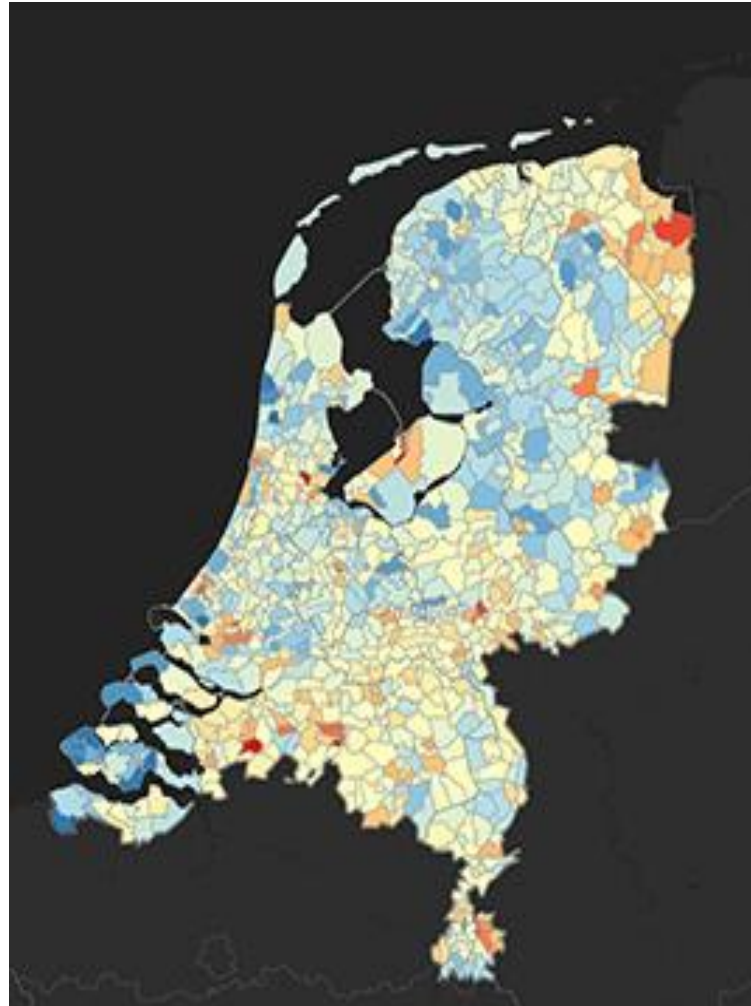
Longkanker in Europa

Aantal sterfgevallen per 100.000 mensen in 2020



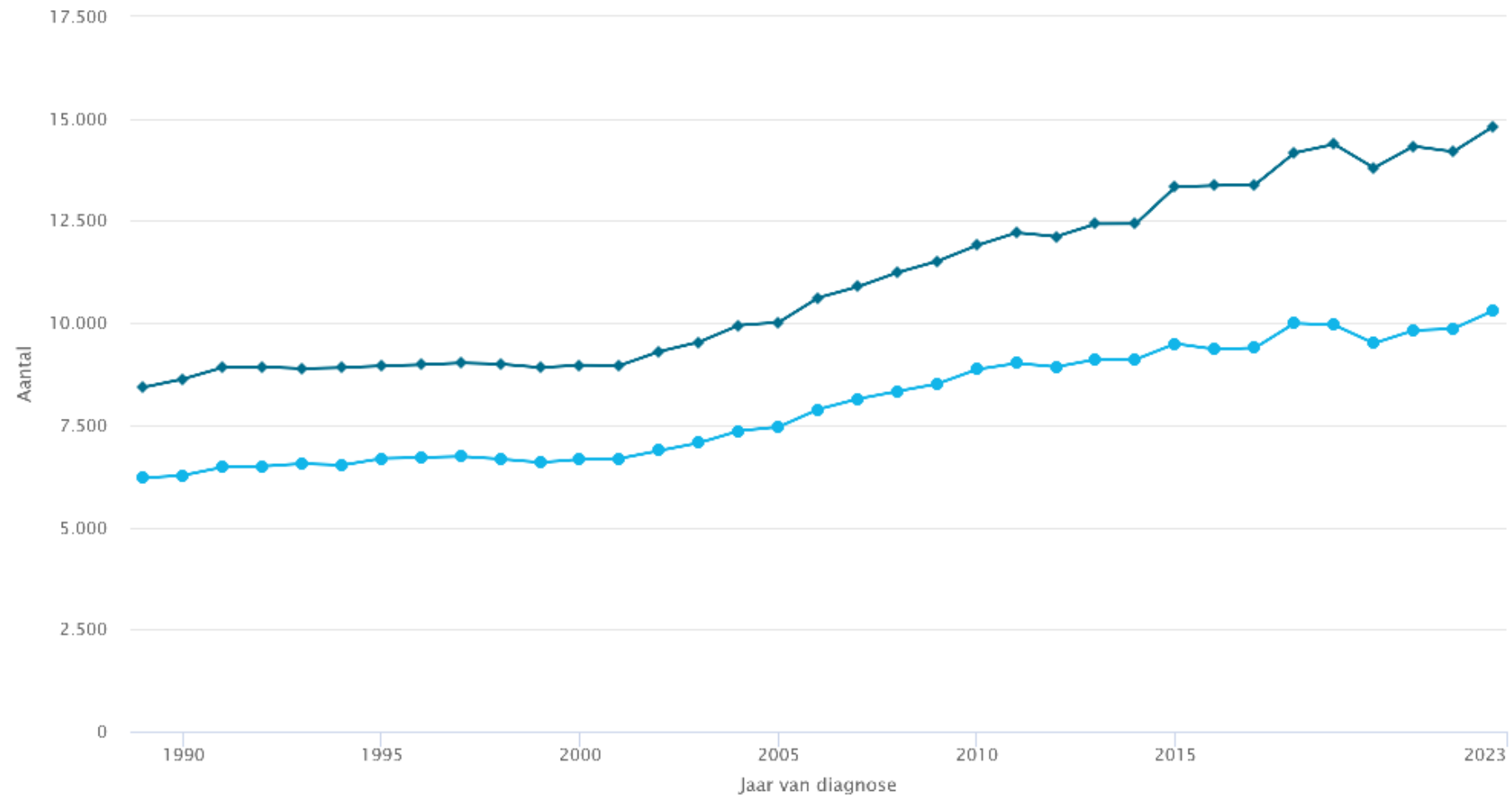
bron: OECD

Kankeratlas-longkanker



Incidentie per jaar, Aantal

Geslacht: Man en vrouw | Leeftijdsgroep: Totaal | Regio: Nederland | Stadium: Totaal



Kankersoort

● Niet-kleincellig longcarcinoom ◆ Longkanker

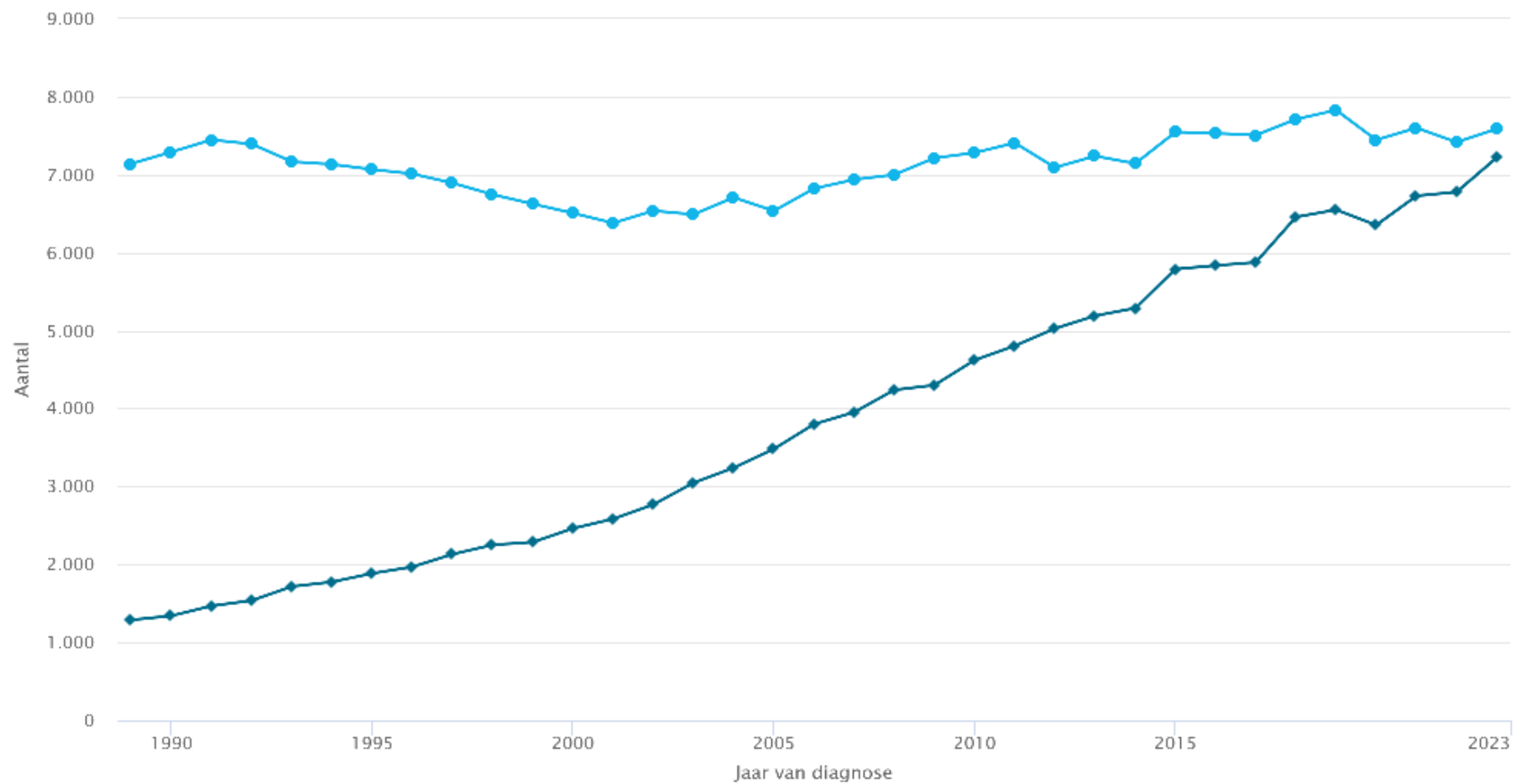
2023, 2022: Deze cijfers betreffen voorlopige gegevens.



Incidentie per jaar, Aantal

Longkanker

Leeftijdsgroep: Totaal | Regio: Nederland | Stadium: Totaal



Geslacht

Man Vrouw

2023, 2022: Deze cijfers betreffen voorlopige gegevens.



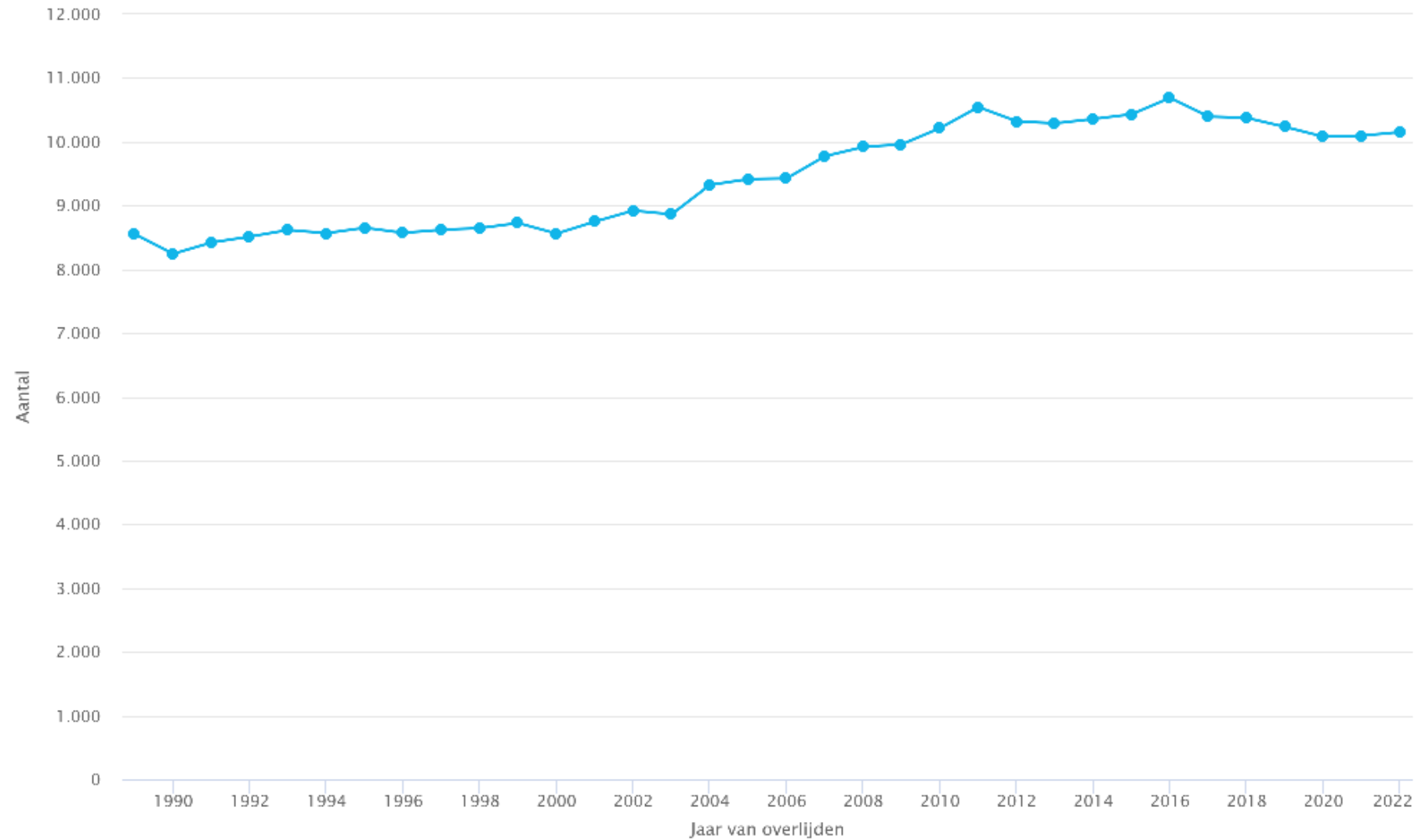
NKR

Bron: nkr-cijfers.iknl.nl

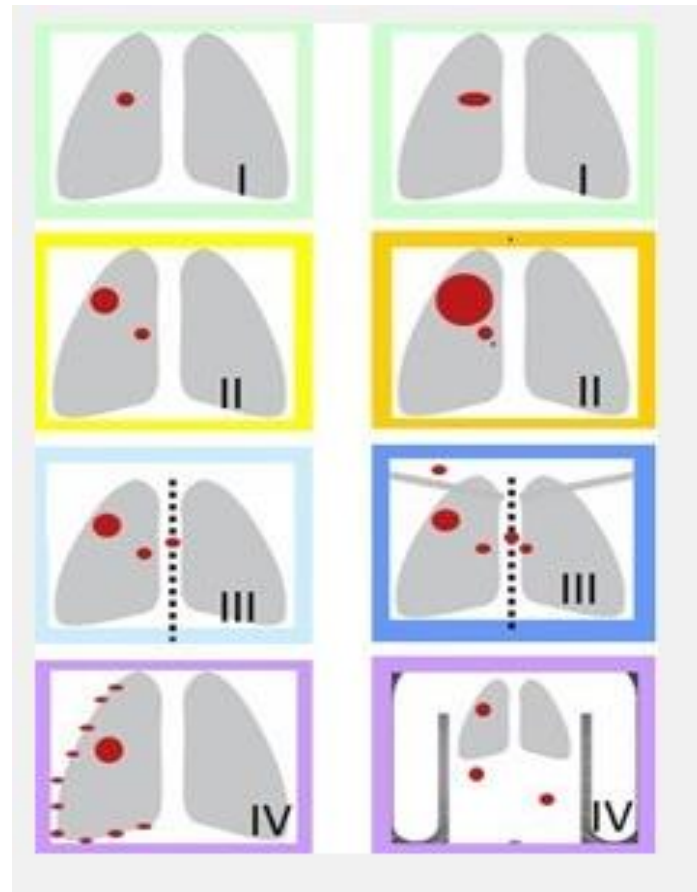
Sterfte per jaar, Aantal

Longkanker

Geslacht: Man en vrouw | Leeftijdsgroep: Totaal



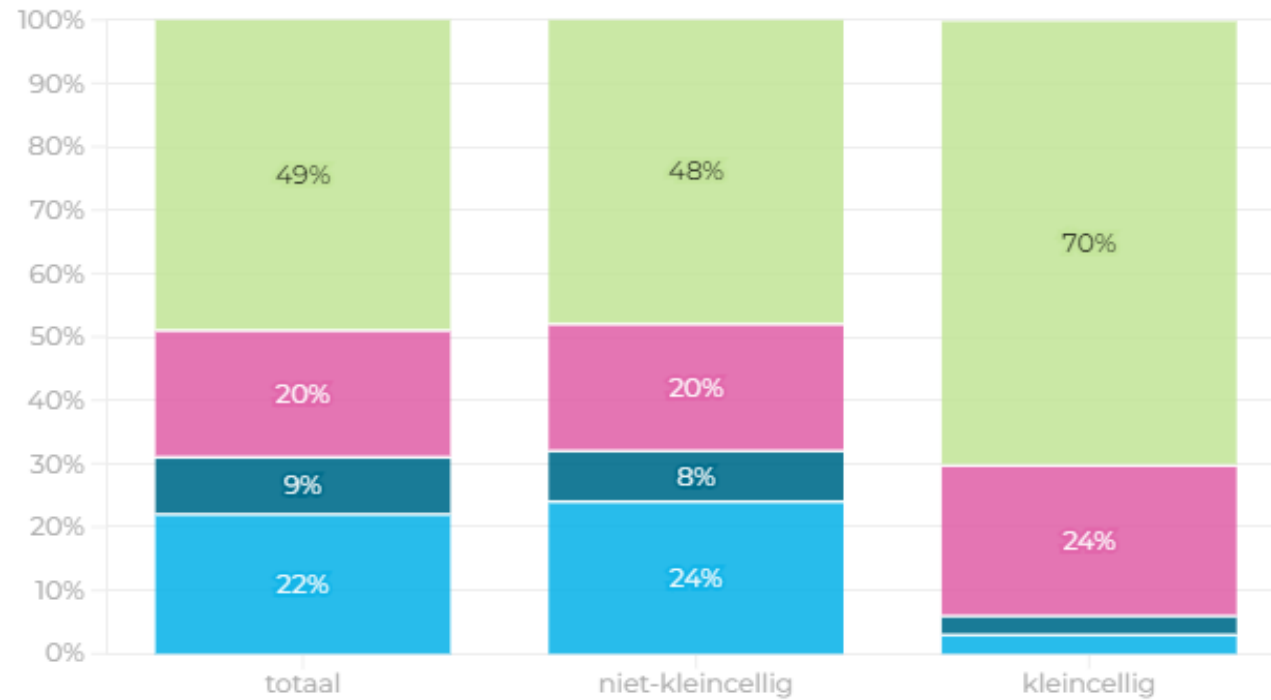
Longkanker: stadia



Stadiumverdeling longkanker 2021

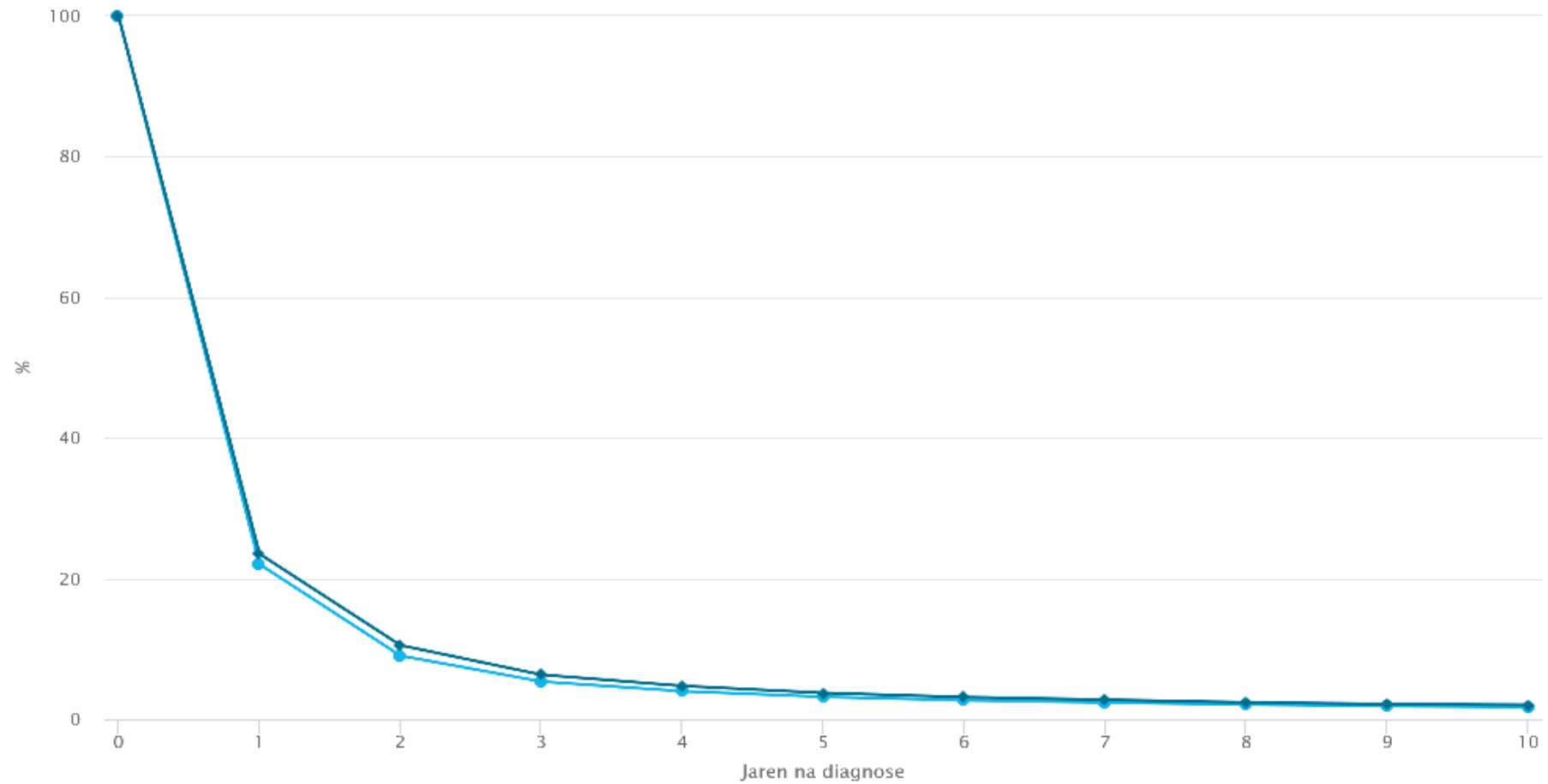
morfologie leeftijd

■ stadium I ■ stadium II ■ stadium III ■ stadium IV



Overleving per jaren na diagnose, Relatieve overleving

Jaar van diagnose: 2010-2016 (TNM 7e editie) | Geslacht: Man en vrouw | Leeftijdsgroep: Totaal | Stadium: IV



Kankersoort

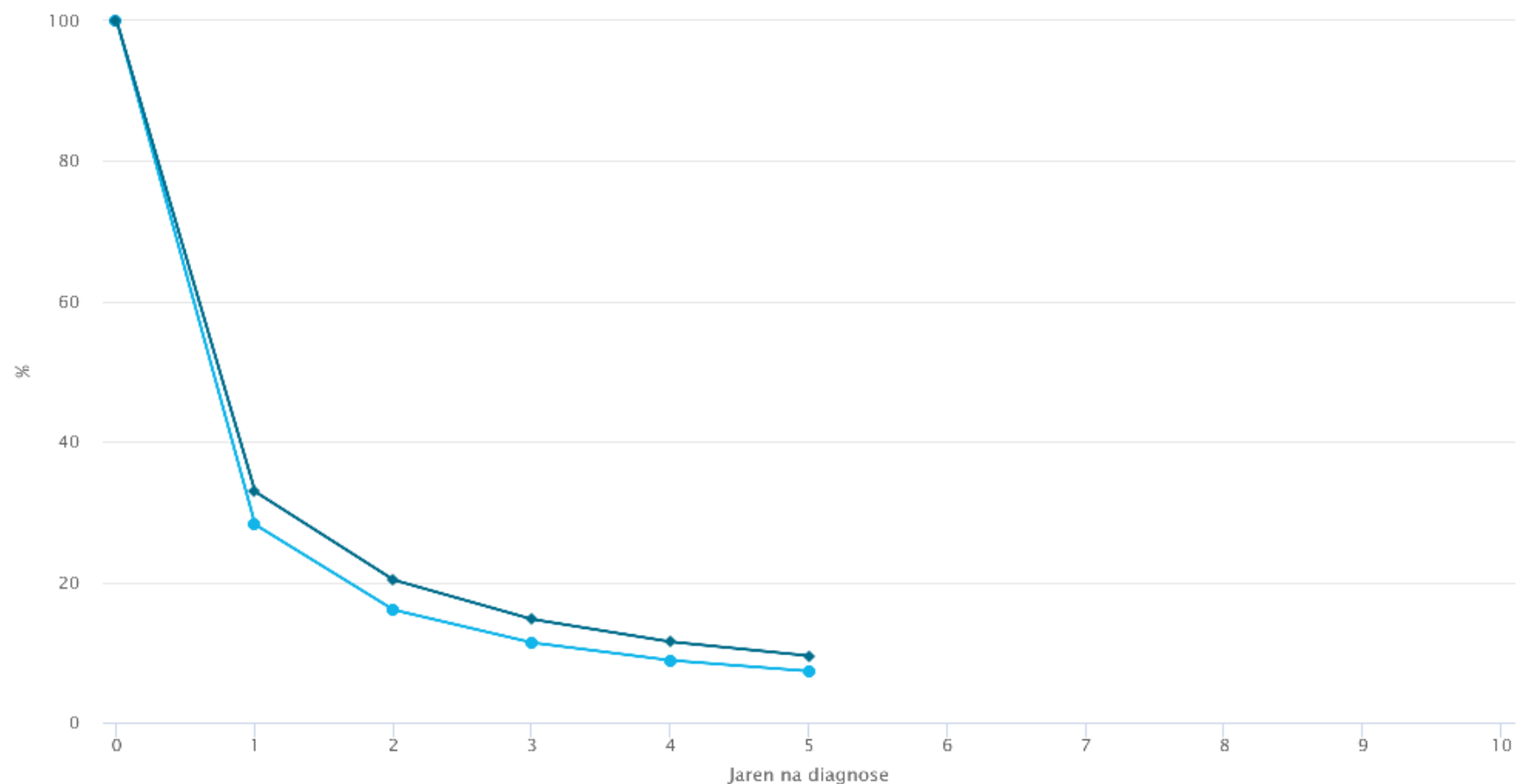
● Longkanker ● Niet-kleincellig longcarcinoom

- Leeftijdsstandaardisatie is niet toegepast. Bij het combineren van kankersoorten of het selecteren van leeftijdsgroepen of stadia wordt leeftijdsstandaardisatie niet toegepast.
- De indeling in stadia is afhankelijk van tumorsoort en periode. Zie [uitleg](#).



Overleving per jaren na diagnose, Relatieve overleving

Jaar van diagnose: 2017-2021 (TNM 8e editie) | Geslacht: Man en vrouw | Leeftijdsgroep: Totaal | Stadium: IV



Kankersoort

● Longkanker ● Niet-kleincellig longcarcinoom

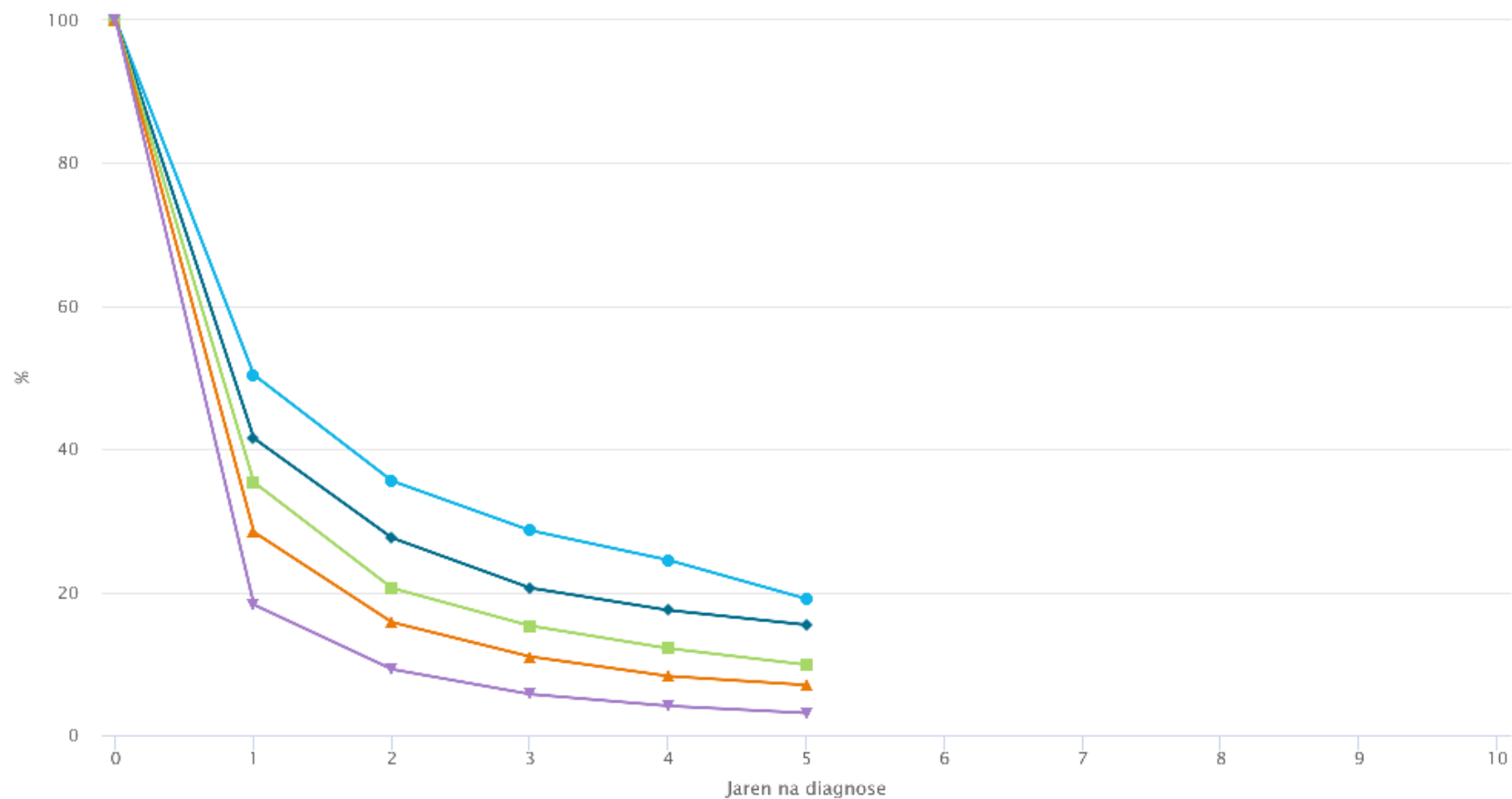
- Leeftijdsstandaardisatie is niet toegepast. Bij het combineren van kankersoorten of het selecteren van leeftijdsgroepen of stadia wordt leeftijdsstandaardisatie niet toegepast.
- De indeling in stadia is afhankelijk van tumorsoort en periode. Zie [uitleg](#).
- Een aantal datapunten worden niet getoond omdat ze op logische gronden niet kunnen voorkomen.



Overleving per jaren na diagnose, Relatieve overleving

Niet-kleincellig longcarcinoom + Longkanker

Jaar van diagnose: 2017-2021 (TNM 8e editie) | Geslacht: Man en vrouw | Stadium: IV



Leeftijdsgroep

◆ 18-44 ◆ 45-54 ■ 55-64 ▲ 65-74 ▼ 75+

- Leeftijdsstandaardisatie is niet toegepast. Bij het combineren van kankersoorten of het selecteren van leeftijdsgroepen of stadia wordt leeftijdsstandaardisatie niet toegepast.
- De indeling in stadia is afhankelijk van tumorsoort en periode. Zie [uitleg](#).
- Een aantal datapunten worden niet getoond omdat ze op logische gronden niet kunnen voorkomen.



Casus I: mevrouw R., 1956



2015

- A/hoesten, sputum met bloedbijmenging, 5 kg afgevallen, soms vol gevoel in de rechterbovenbuik. 40 PY's.
- O/vitaal: WHO = 0. Geen palpabele klieren – symmetrisch VAG - in de buik geen weerstanden.
- Beeldvorming:

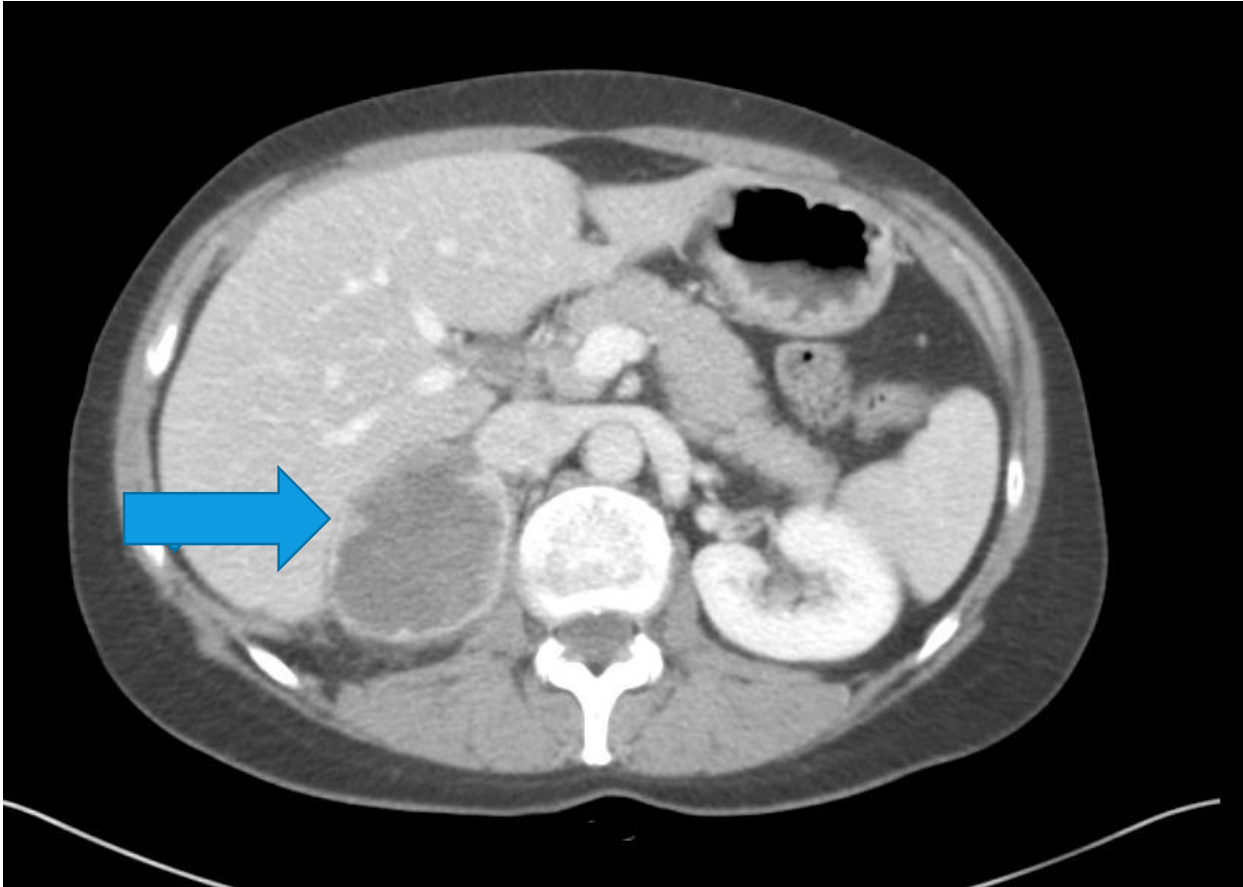
CT-thorax



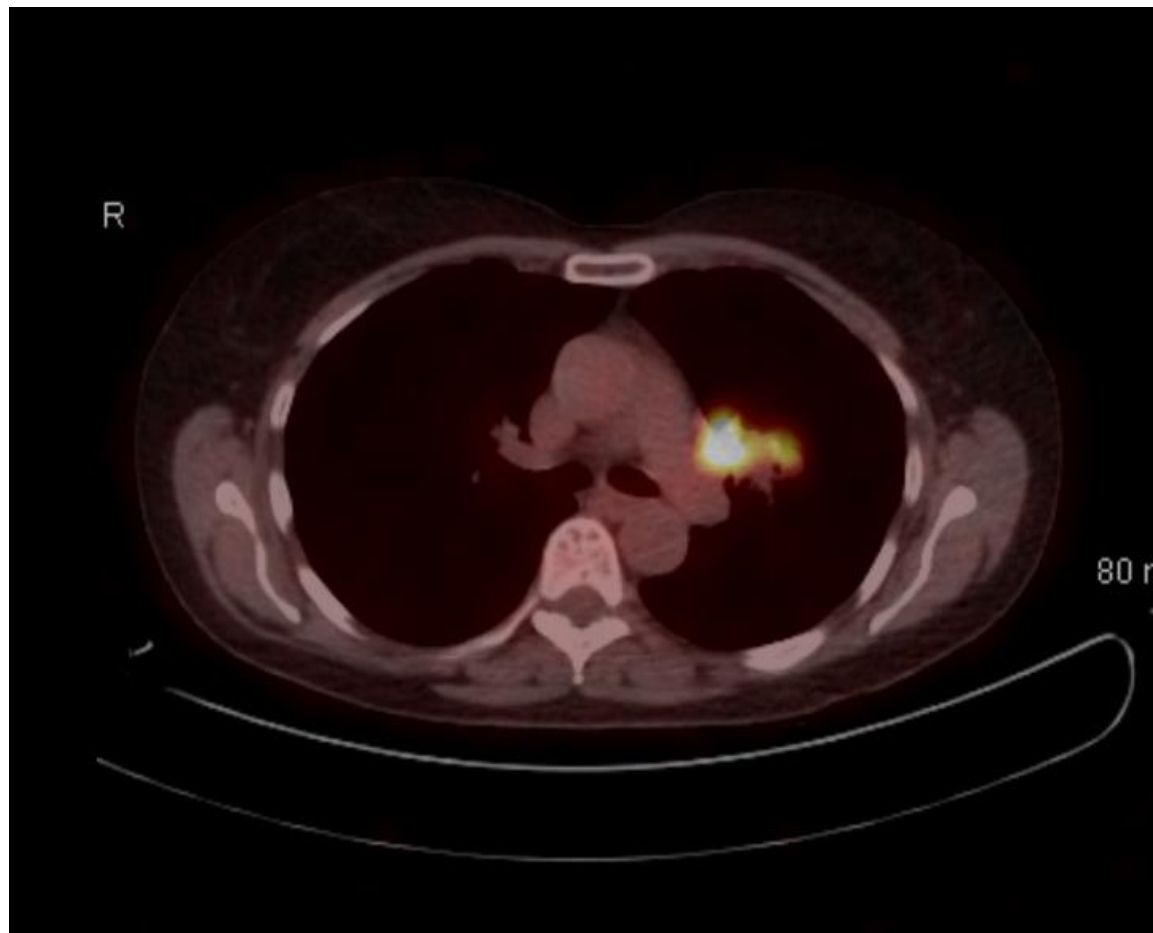
CT-bovenbuik



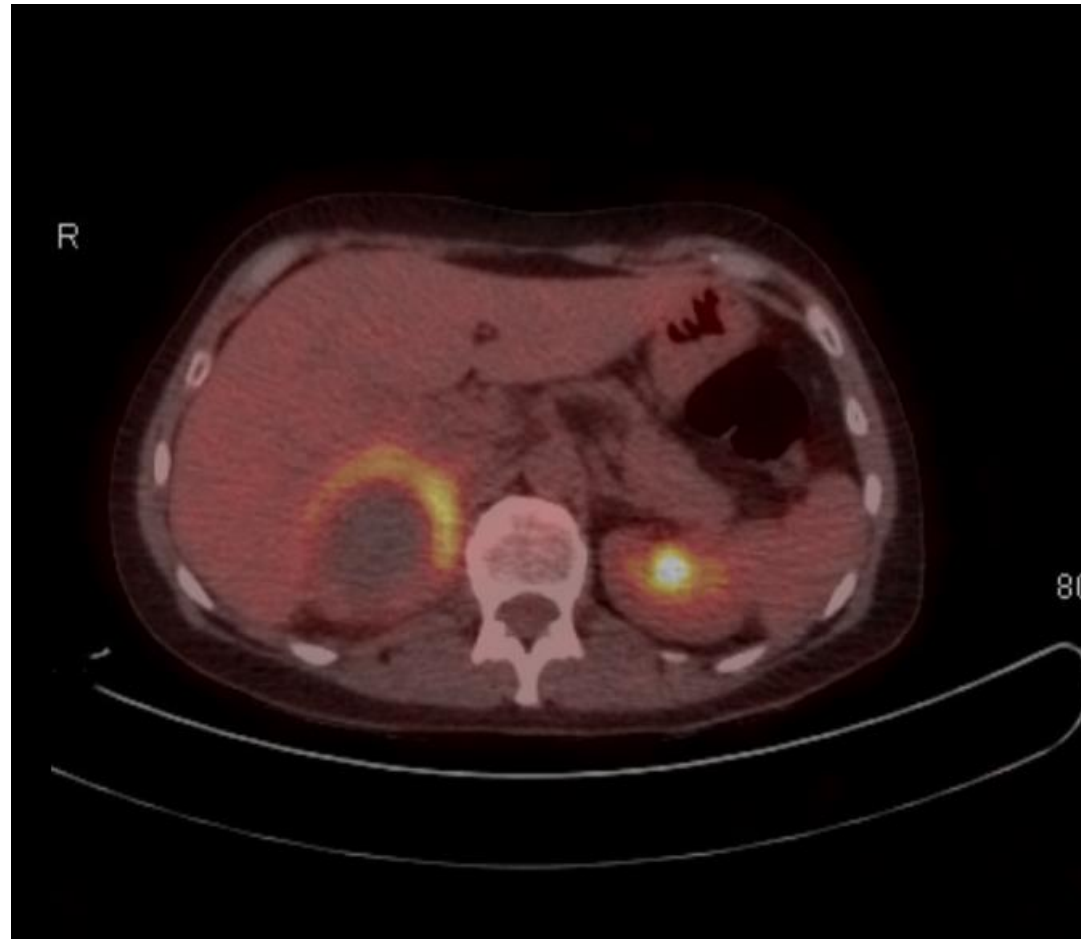
CT-bovenbuik



FDG-PET thorax

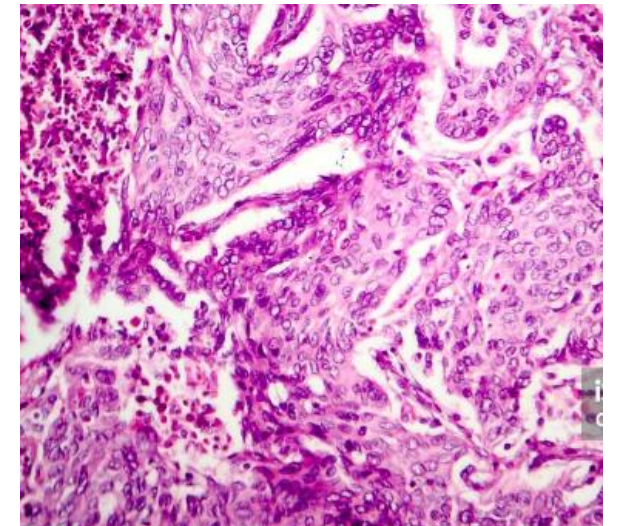


FDG-PET bovenbuik



EBUS

- Conclusie patholoog:
- EBUS : N10 links bovenkwab (V) maligne cellen. Lokalisatie van een niet-kleincellig carcinoom. Na aanvullend immunopathologisch onderzoek ter classificeren als primair longcarcinoom, type adenocarcinoom.



Bespreking MDO

- Bewezen long-adenoca met ipsilaterale lymfekliermeta:
- Hoort het bijnierproces rechts bij dezelfde ziekte?
- Dus st IV (T2N2M1b) longkanker?
- Of is er sprake van een dubbeltumor dwz longca EN primair bijnierca?

- **BESLUIT:** bijnierextirpatie => uitgevoerd november 2015


PA bijnier

Conclusie:

- Bijnier-resectie rechts:
- Groot necrotisch proces (13 x 9 x 5,5 cm)
- metastase adenocarcinoom vanuit de long.
- Resectievlakken zijn **vrij**.

Postoperatief MDO

Conclusie:

- Succesvolle downstaging stadium IV NSCLC na radicale bijnier-resectie rechts
- Nu verder behandelen als stadium IIIA longkanker 
- Concurrent chemo-radiotherapie

Beloop

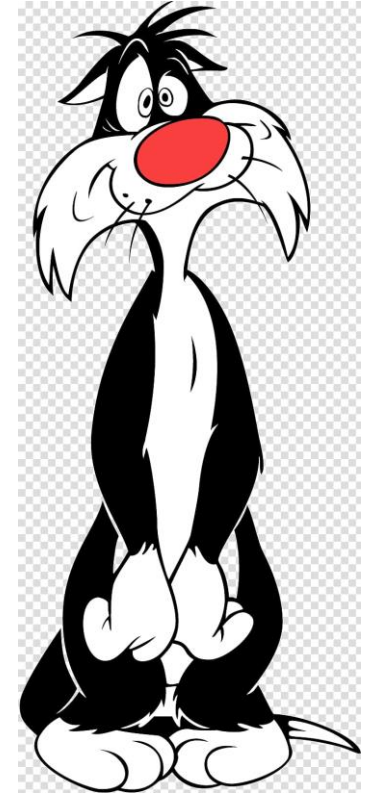
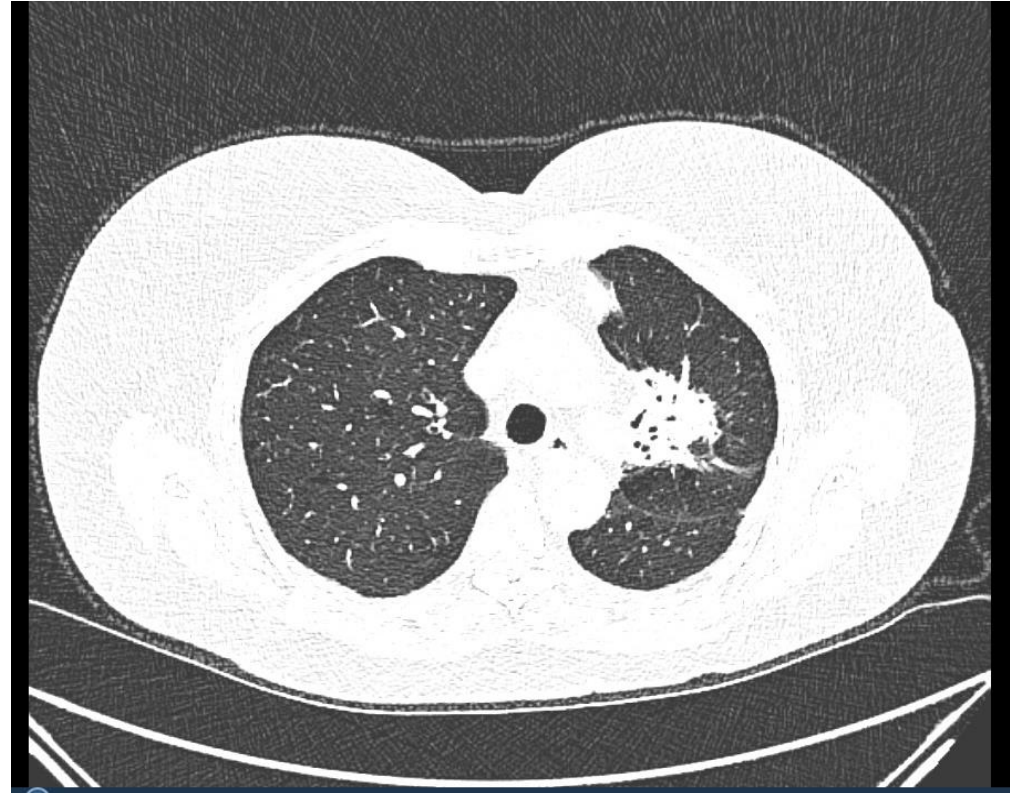
- Concurrent chemo-radiatie tot maart 2016
- Op 1 x koortsende episode na behandeling goed verdragen
- Laatste controle november 2023 dus **8 jaar** na initiele diagnose stadium IV longkanker!
- Meest recente beeldvorming: Conclusie radioloog:

“In vergelijking met de voorgaande HRCT is het beeld in essentie ongewijzigd:

- postradiotherapie afwijkingen in de LBK.*
- (sub -) solide afwijkingen verspreid in de rechterlong.*
- geen nieuwe, suspecte afwijkingen”.*

Beloop

- Voor iedere controle zeer gespannen, angstig
- Door de jaren heen ook niet verminderd
- Geen focale klachten en onverminderd vitaal



Oligo-watte?

Oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) is an intermediate state between localized and widely metastatic NSCLC, where systemic therapy in combination with aggressive local therapy when feasible can yield a favorable outcome. While different societies have adopted different definitions for oligometastatic NSCLC, the feasibility of curative intent treatment remains a major determinant of the oligometastatic state. The management involves a multidisciplinary approach to identify such patients with oligometastatic stage, including the presence of symptomatic or potentially symptomatic brain metastasis, the presence of targetable mutations, and programmed death-ligand (PD-L1) expression. Treatment requires a personalized approach with the use of novel systemic agents such as tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy, and addition of local ablative therapy via surgery or stereotactic radiation therapy when appropriate.

Recent prospective randomized data have shown that aggressively managed patients with oligometastatic NSCLC have improved PFS compared with maintenance therapy alone, and available survival data from multiple studies support a 5-year survival of up to 29% in these patients.

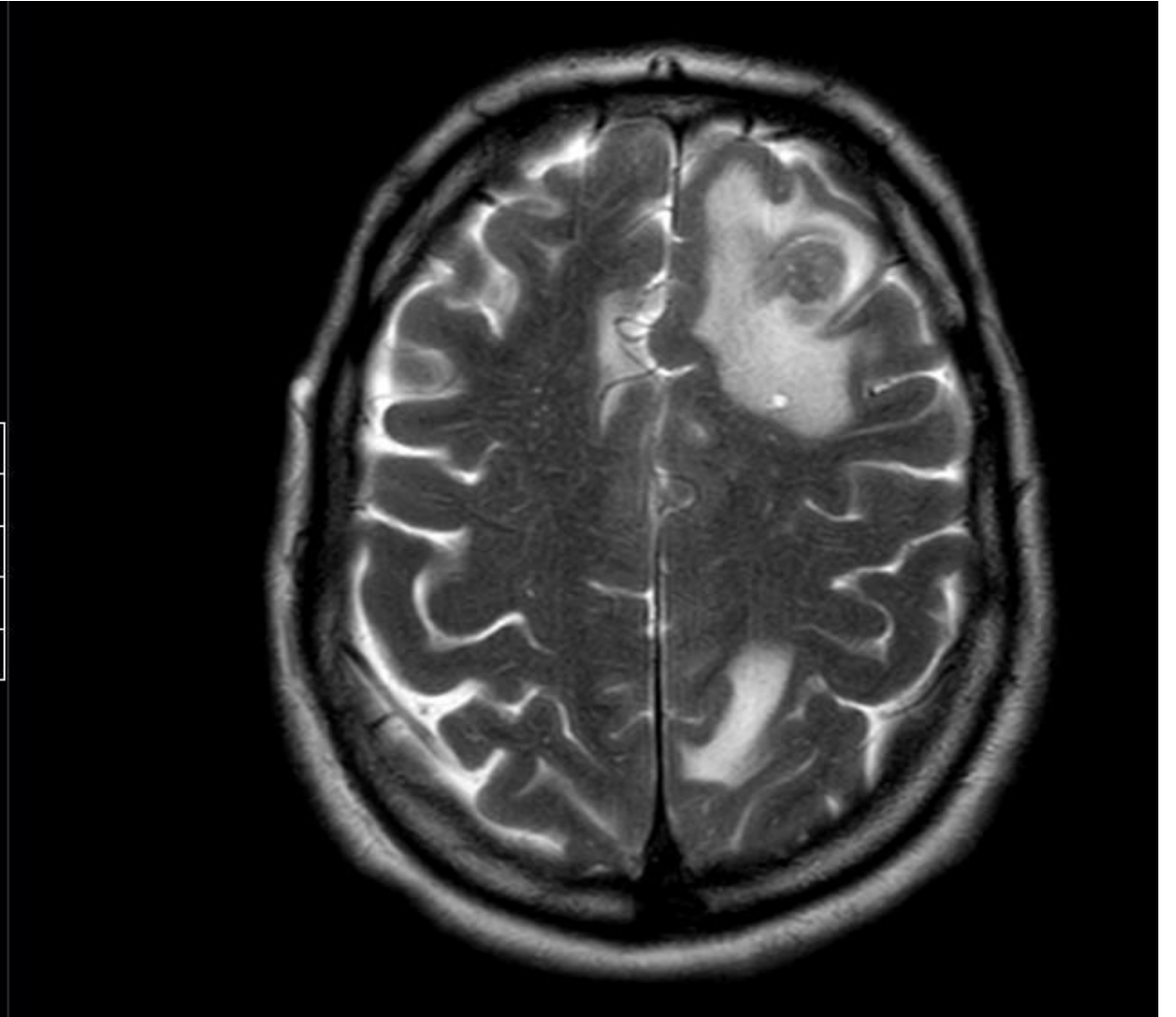
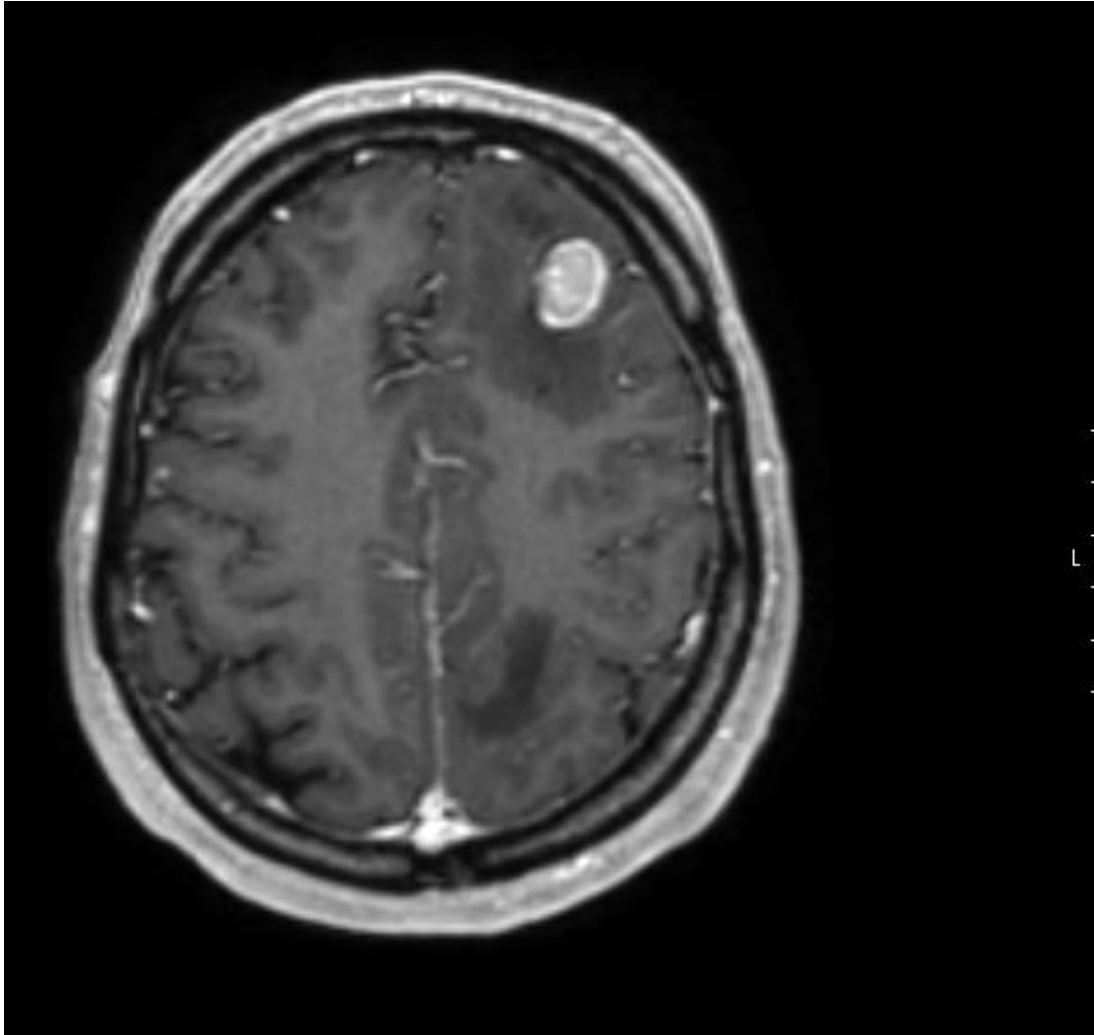
Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Practical Review of Prospective Trials *Cancers* 2022, 14(21), 5339; <https://doi.org/10.3390/cancers14215339>

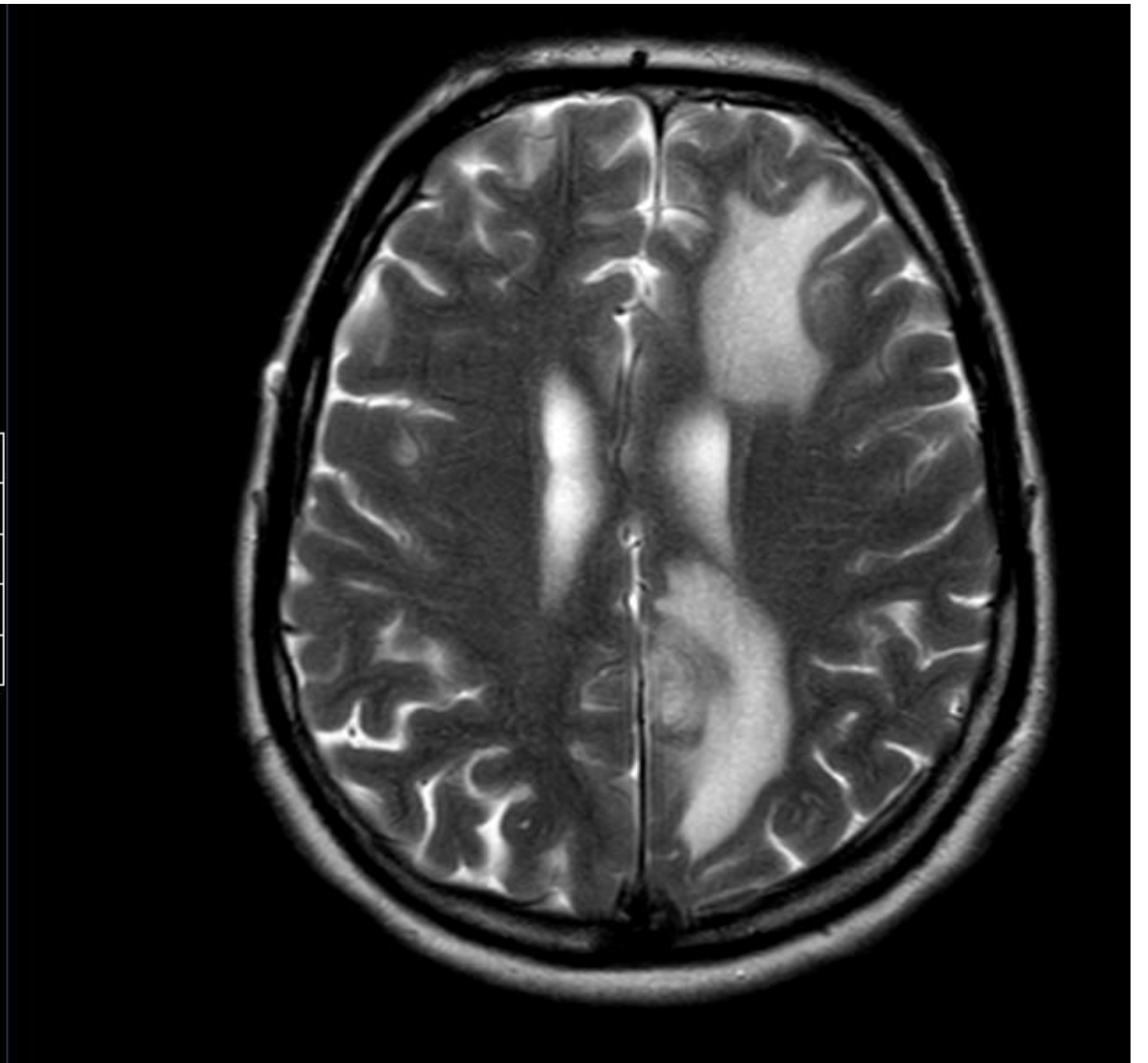
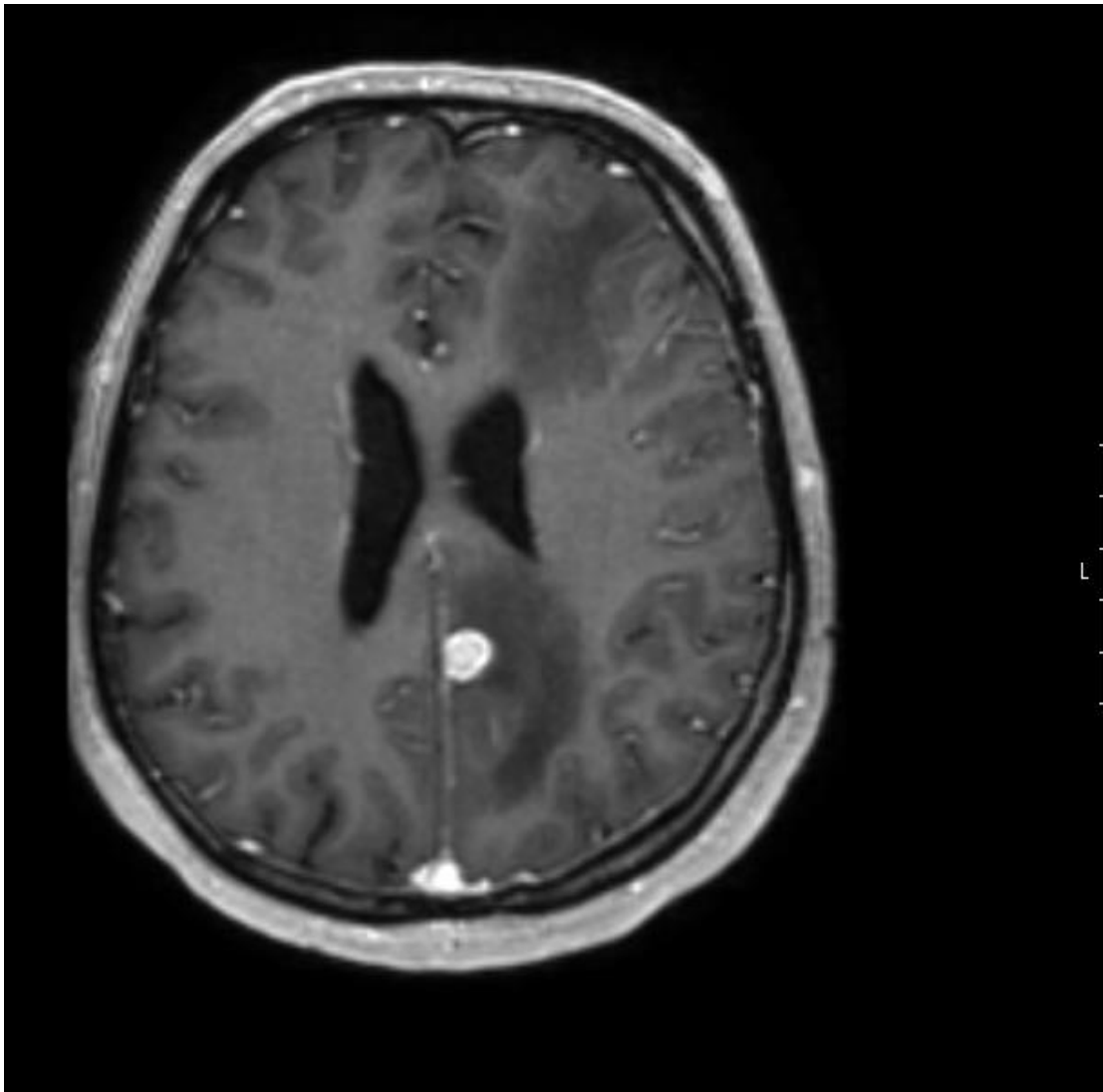
by  Atallah Baydoun ¹,  VeAnn L. Lee ² and  Tithi Biswas ^{1,3,*} 

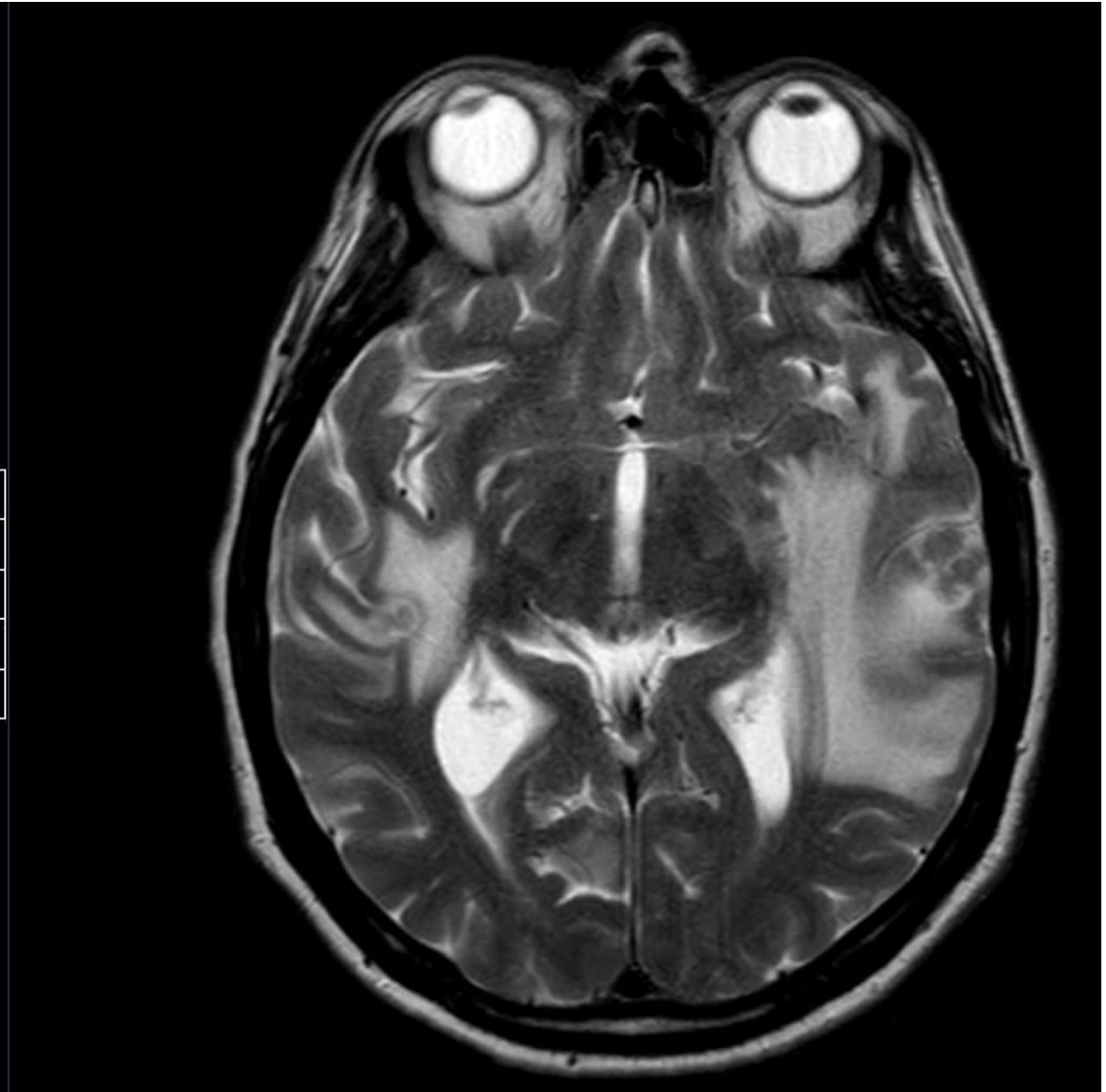
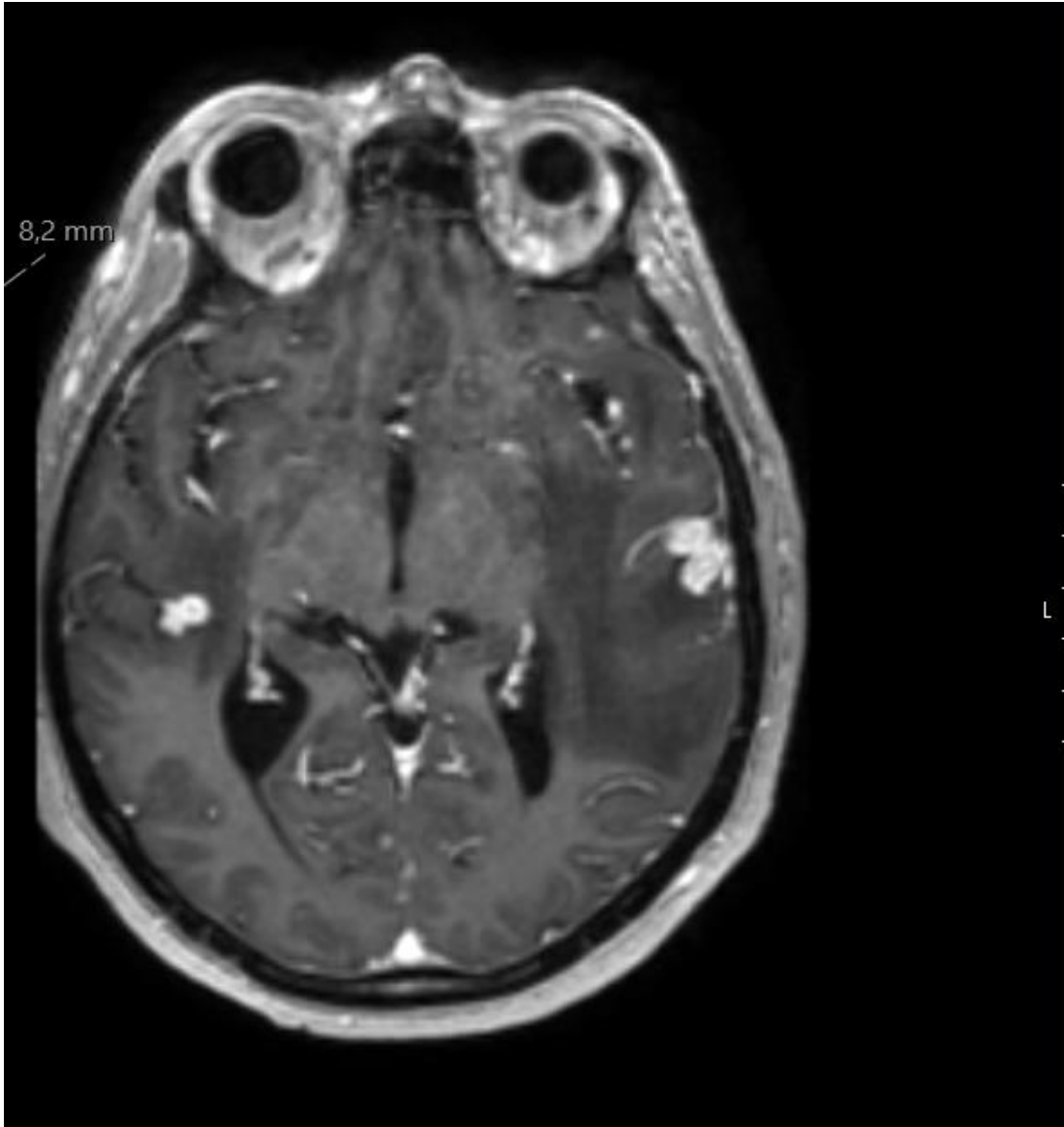


Casus 2: Dhr M, 66 jaar, 2020

- VG/ Diverticulose, HC, HT
- A/ Vertigo, misselijkheid en overgeven.
Wisselende hoofdpijn achterin het hoofd.
Visusklachten samenhangend met duizeligheid.
- LO/ uitgebreid neurologisch → perifere oorzaak vertigo
- → voor de zekerheid MRI hersenen



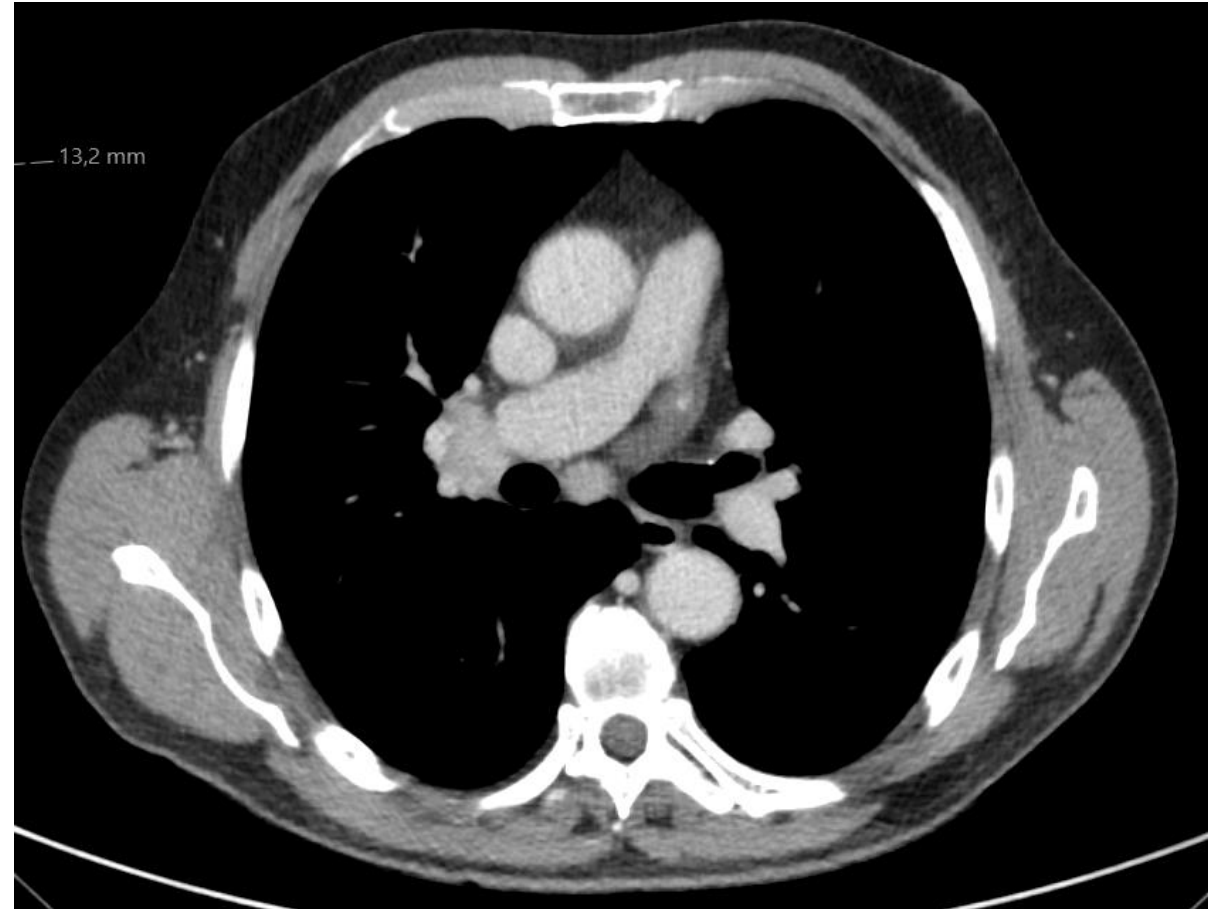
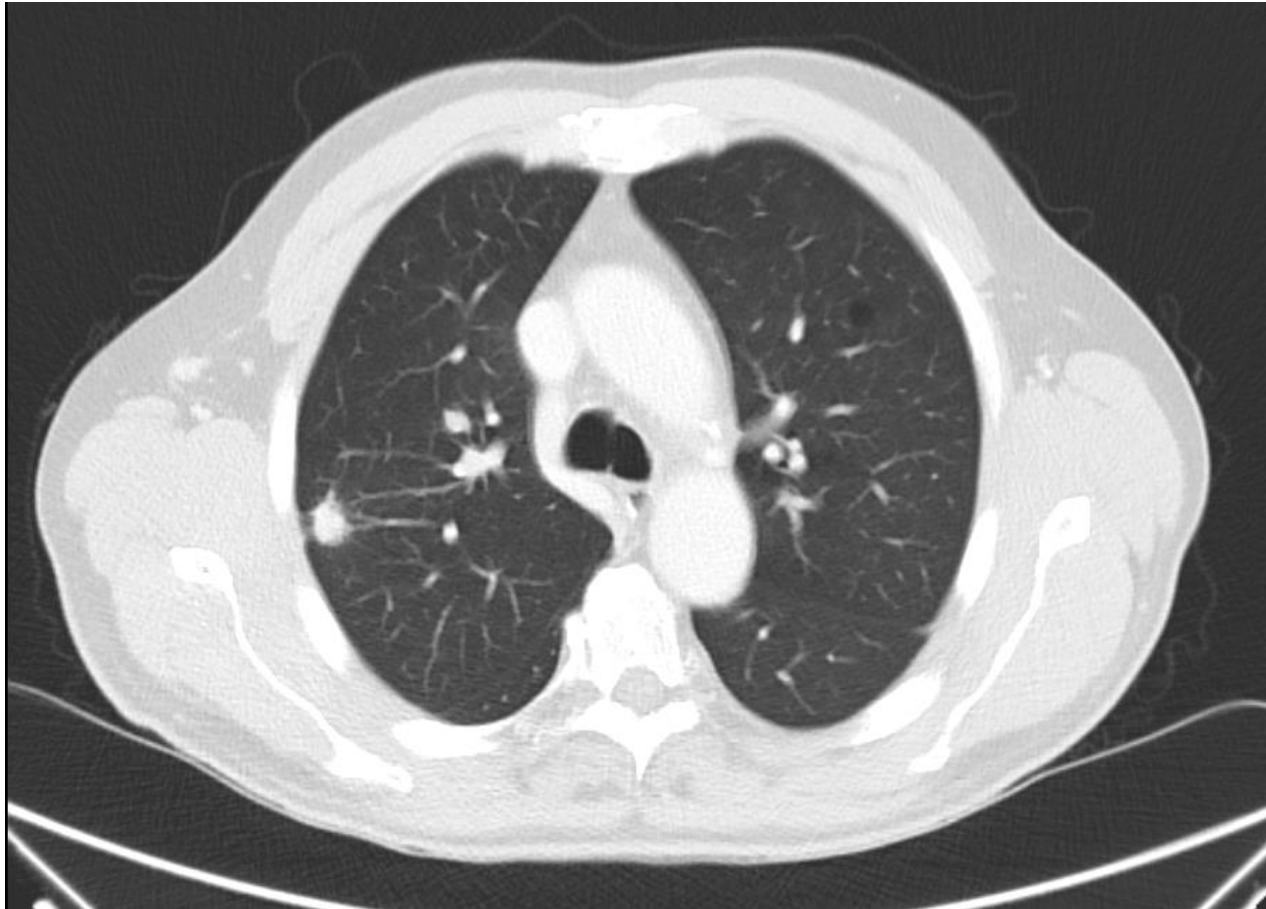




Beloop

- Opname neurologie
- Start dexametason iv
- Inzetten aanvullende diagnostiek
- Op SEH NR/NB/GIC beleid afgesproken

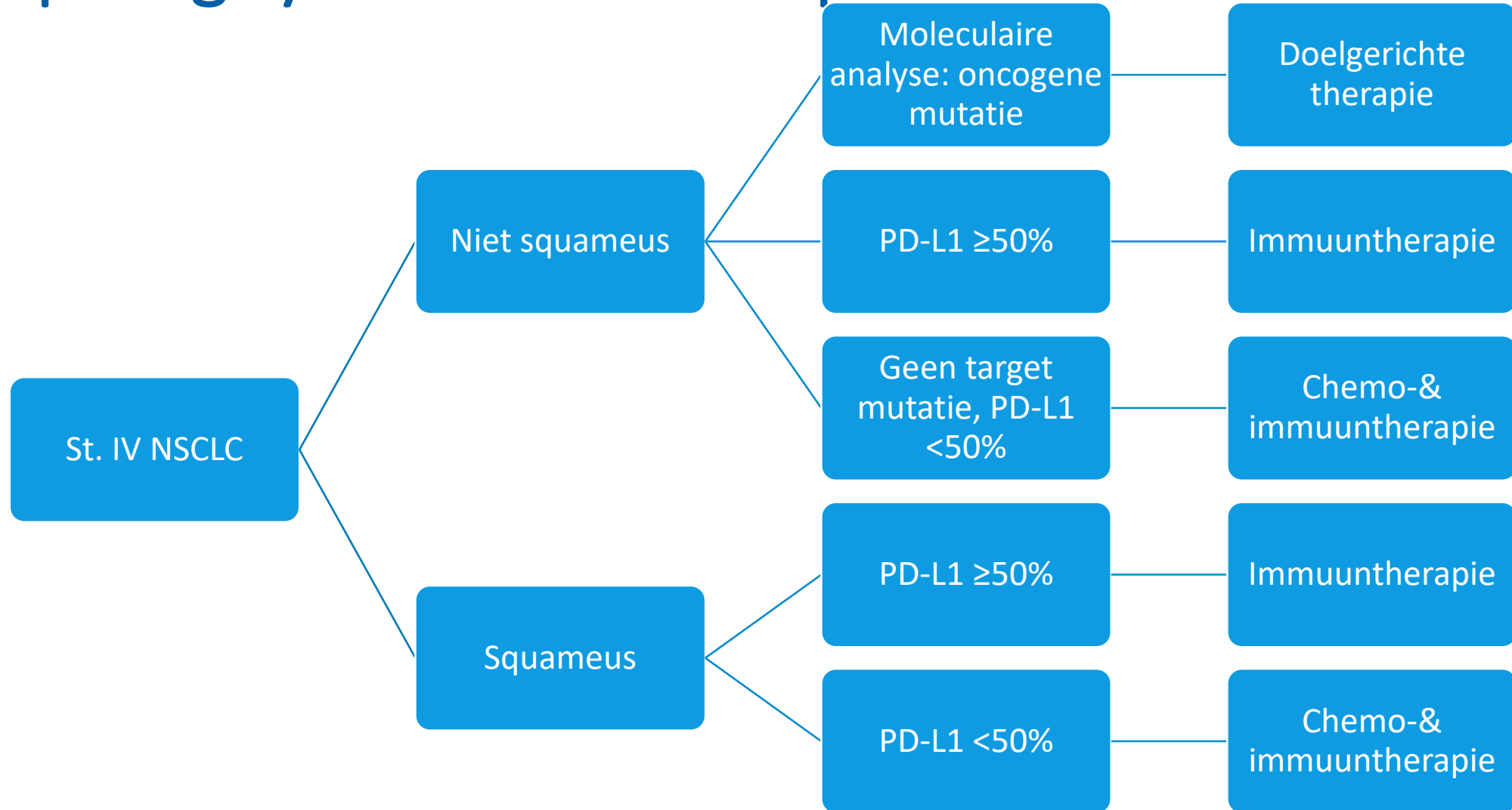
CT-hals-thorax-abdomen

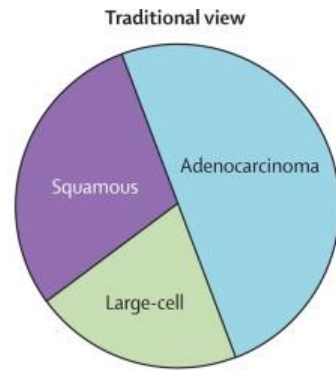


EBUS

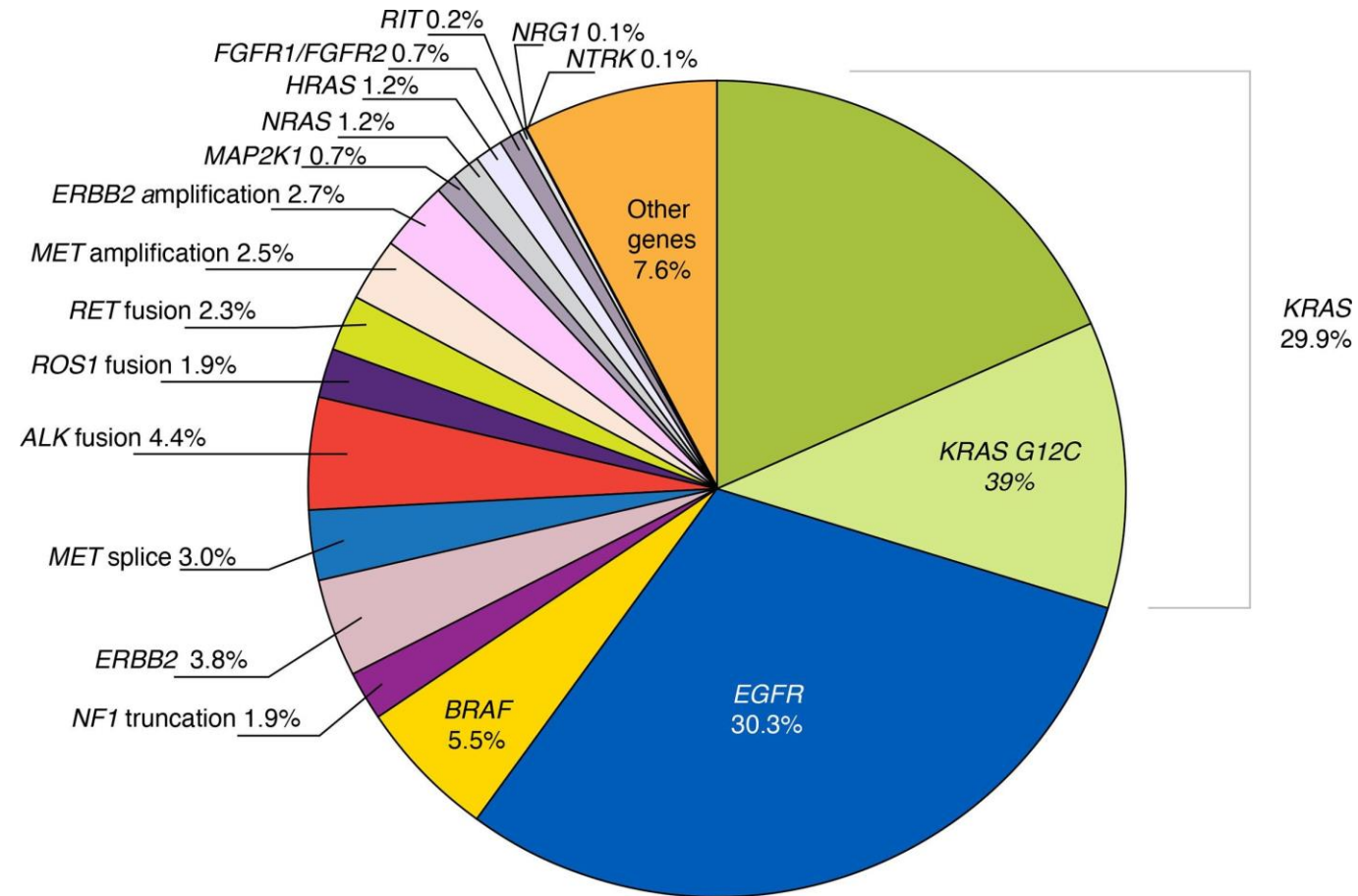
- EBUS 7 vlg's Naruke: metastase niet-kleincellig carcinoom (voorkeur adenocarcinoom van de long).

Bepaling systemische therapiekeuze





Moleculaire diagnostiek heden



EBUS

- EBUS 7 vlg. Naruke: metastase niet-kleincellig carcinoom (voorkeur adenocarcinoom van de long).
- PD-L1 TPS is kleiner dan 1%.
- EGFR mutatie aangetoond → exon 19 p.E746_A750del
- Geen mutatie aangetoond in KRAS, BRAF, ERBB2, PIK3CA, noch MET exon14 skipping. ALK negatief.

Beloop

- C/ cT3N2M1c stadium IVB NSCLC (adenocarcinoom, EGFR mutatie)
- B/
- → verwijzing y-knifecentrum ter beoordeling radiotherapie
- → start osimertinib

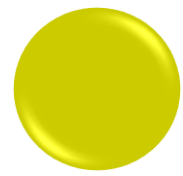
Osimertiwatte?

- Cypypaste verdediging

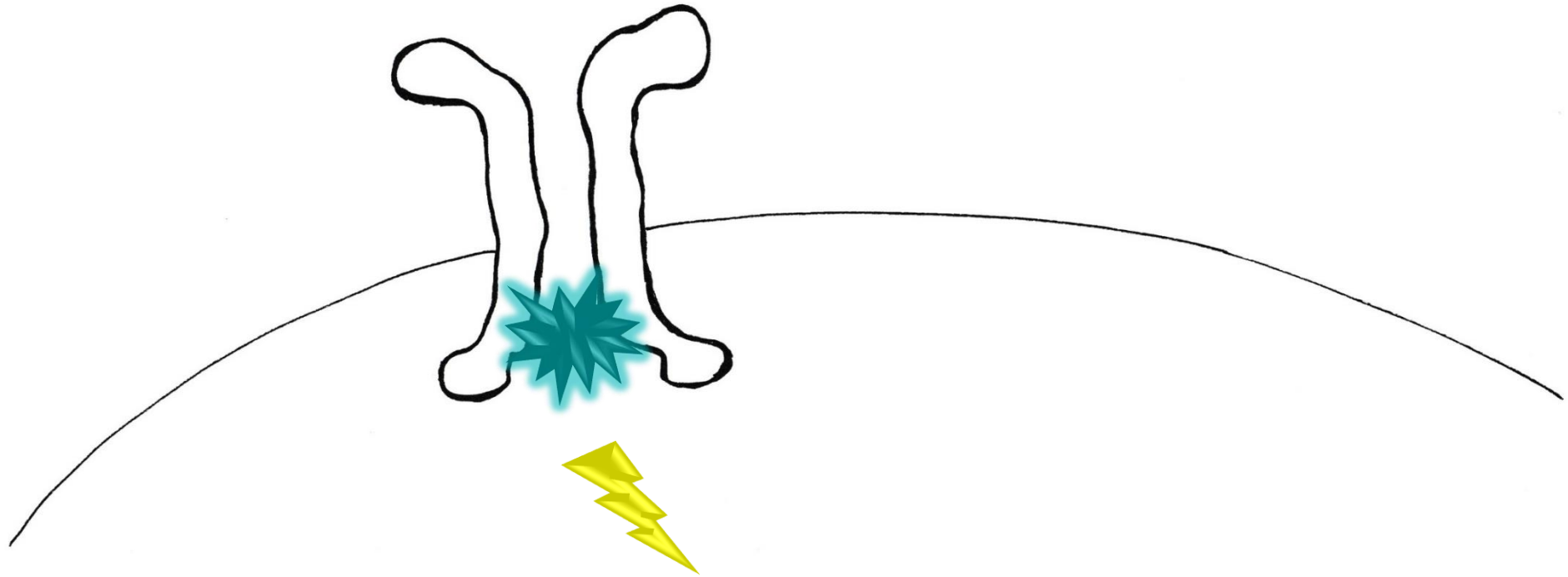
Celmembraan

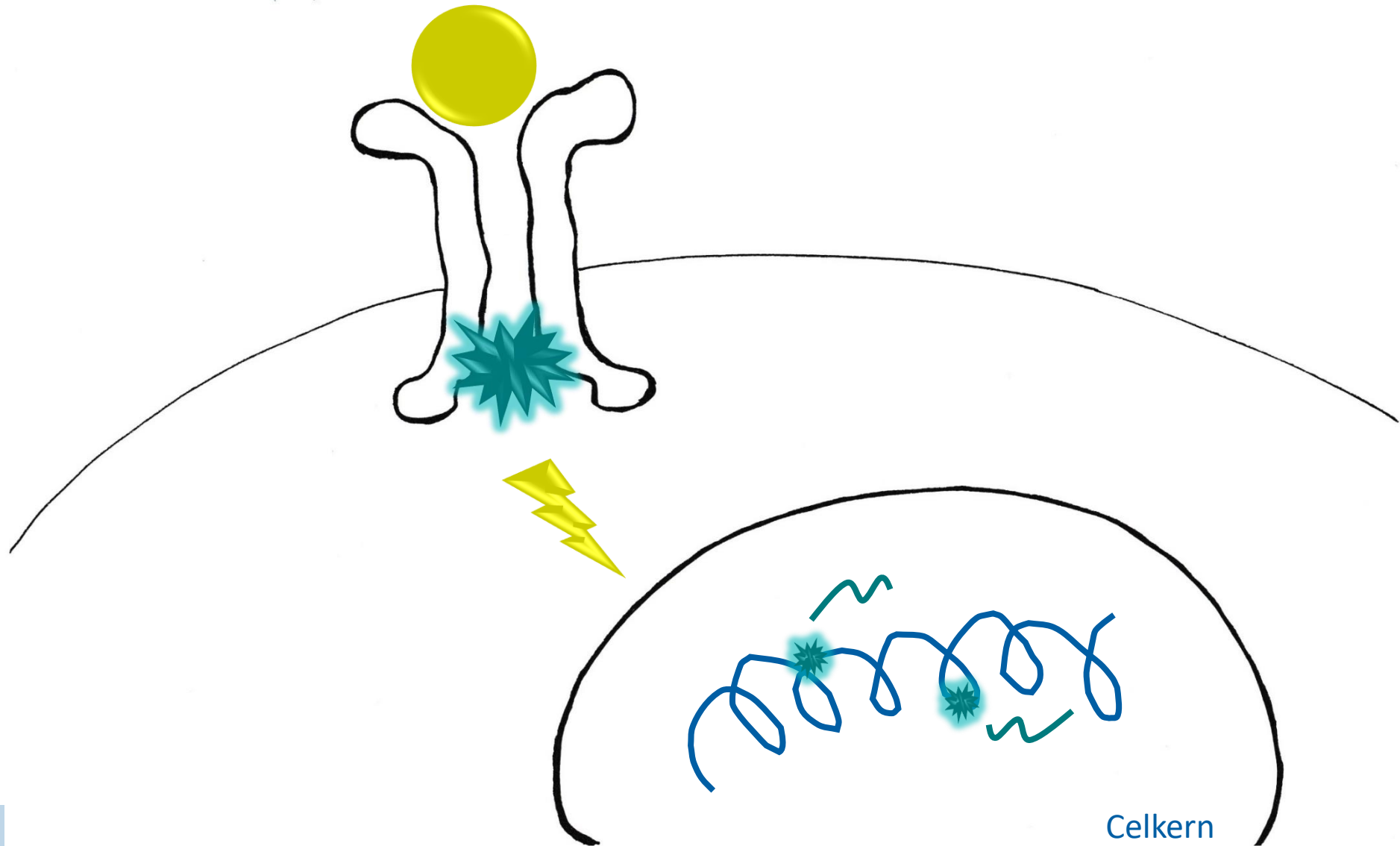
EGFR

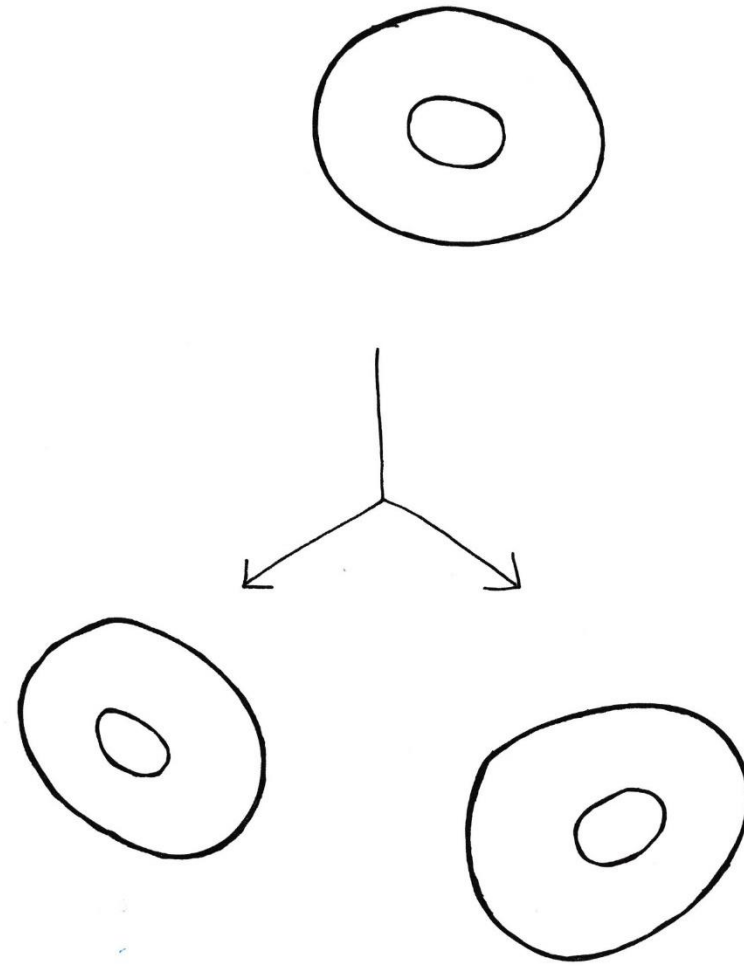




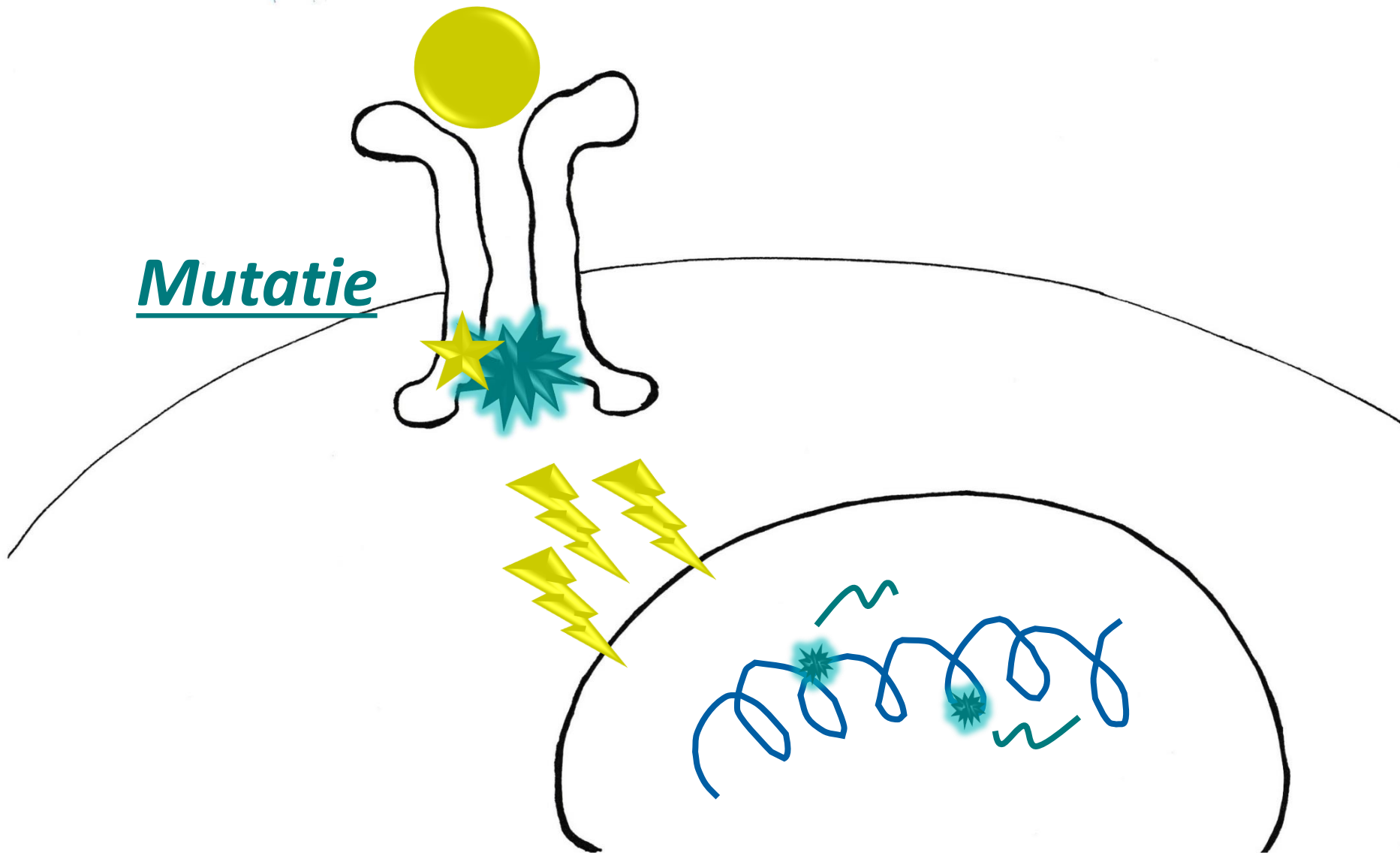
Groefactor

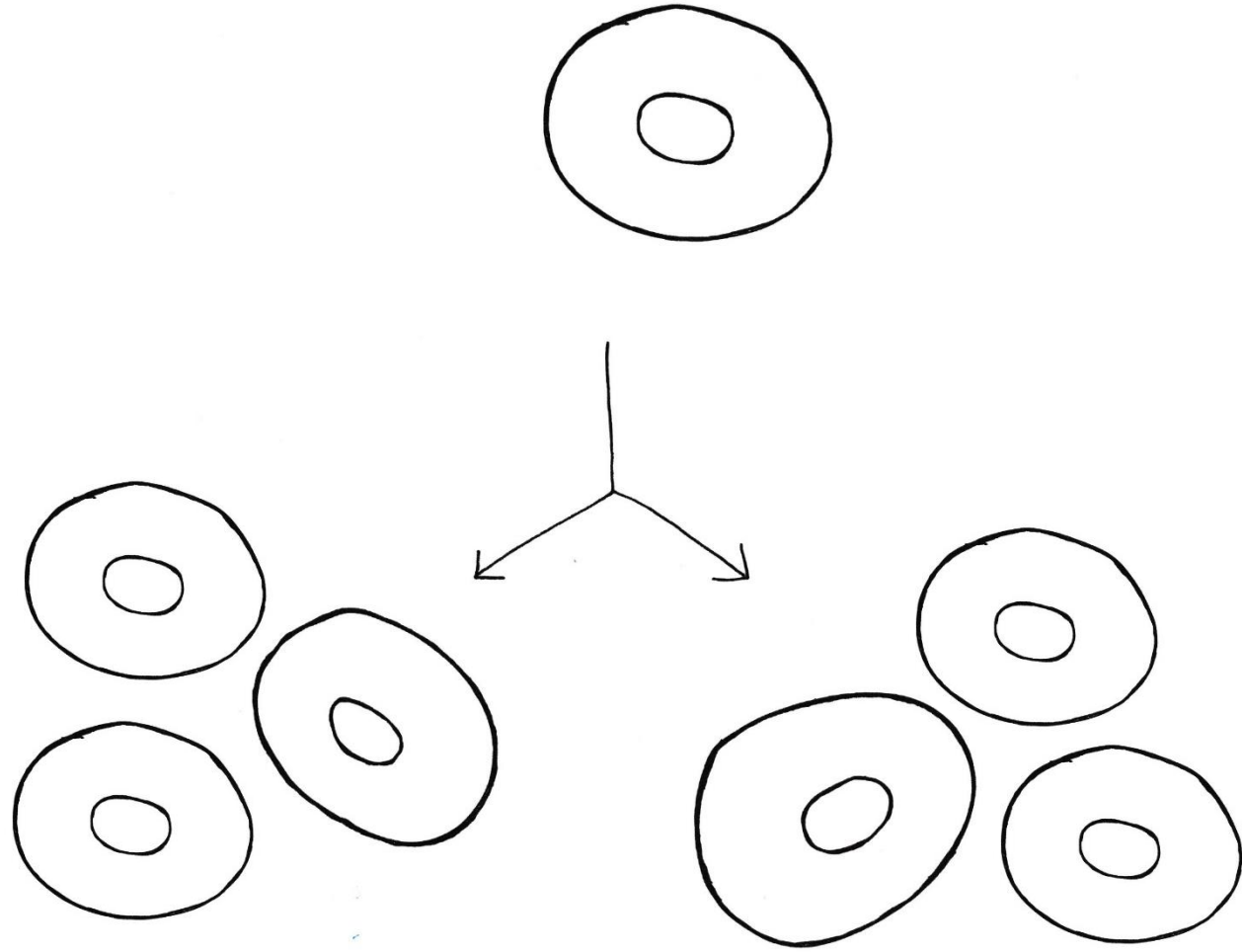


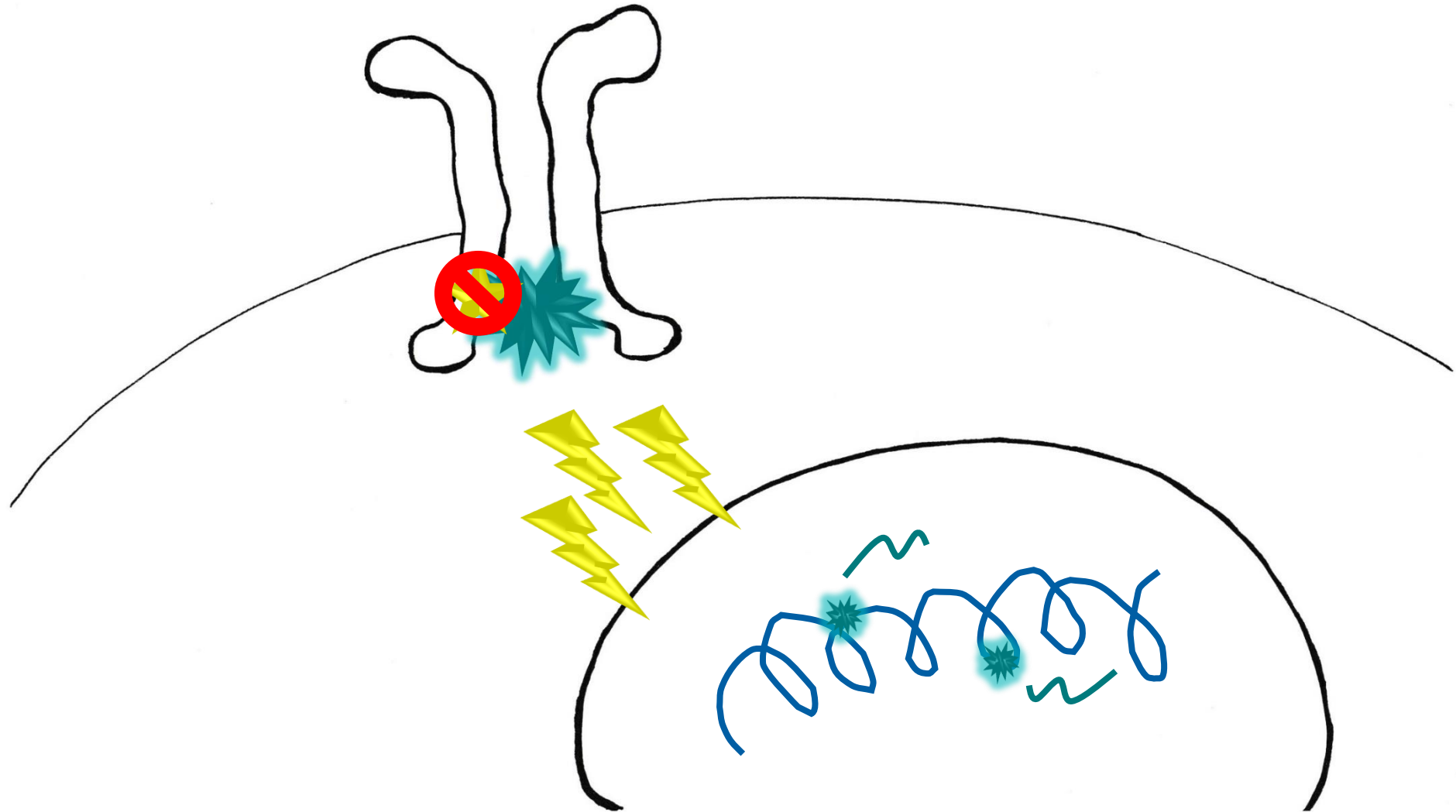




Mutatie

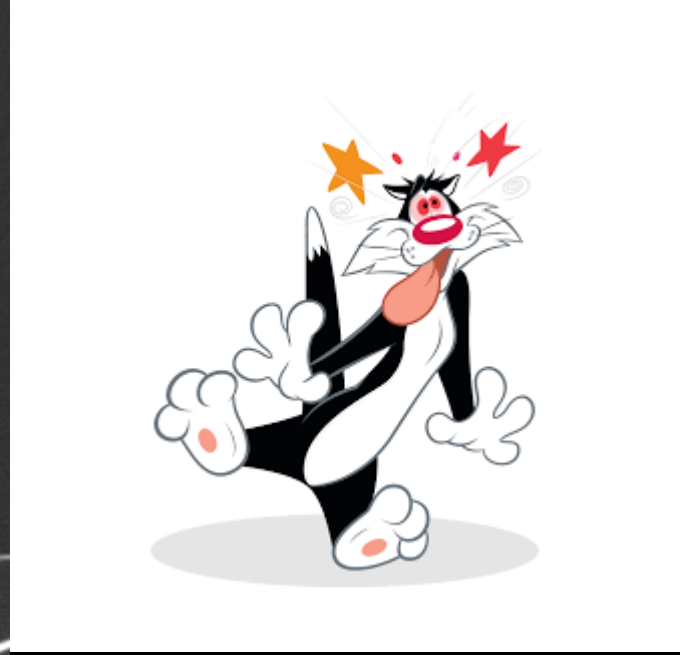
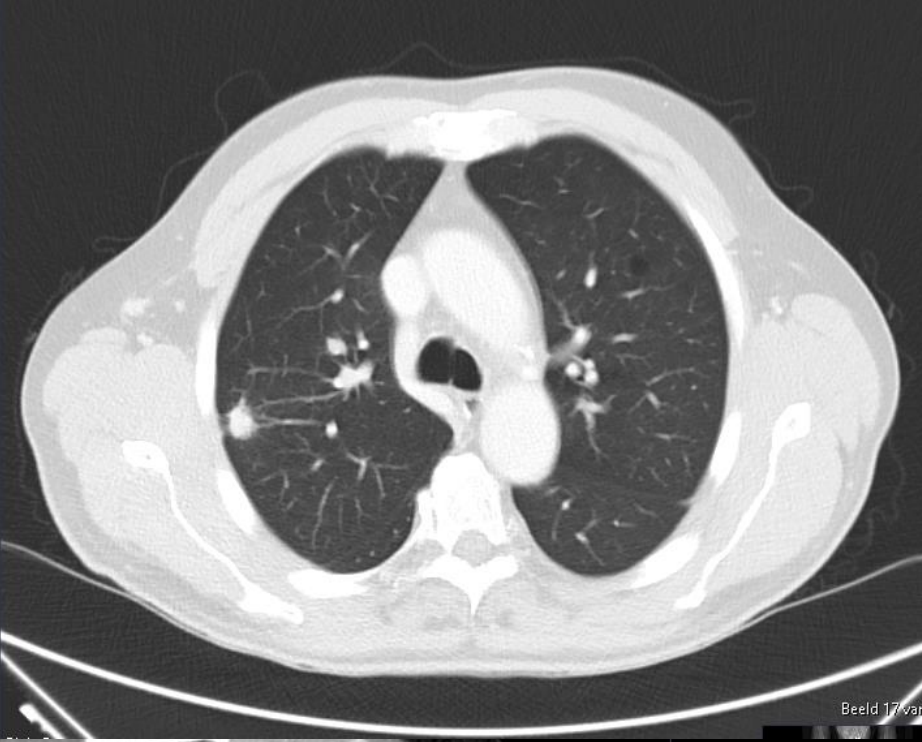
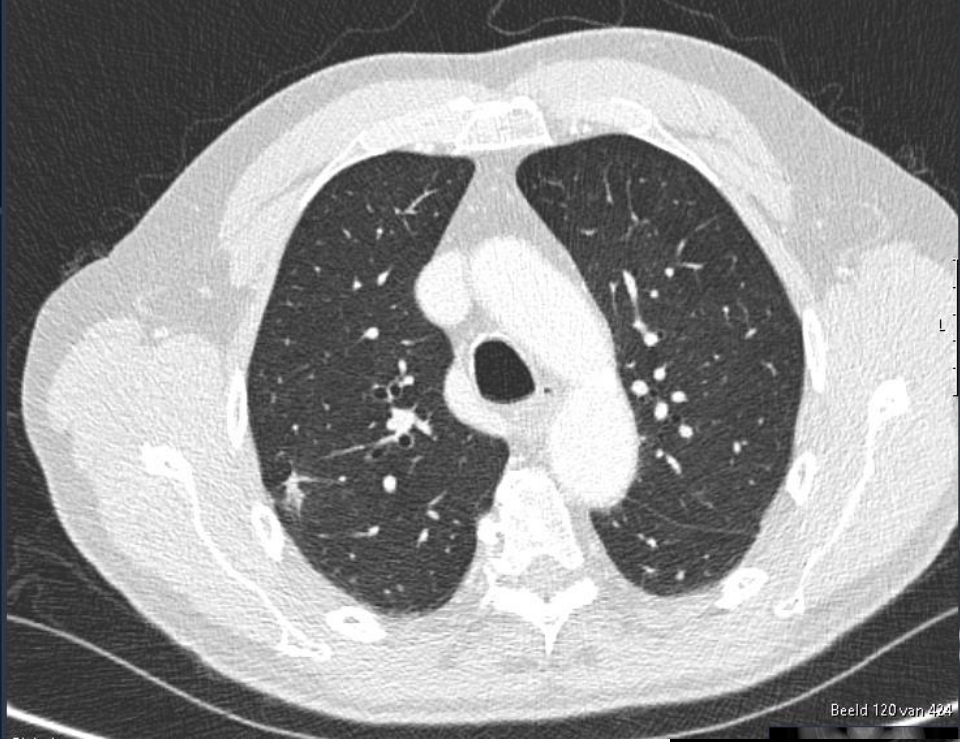


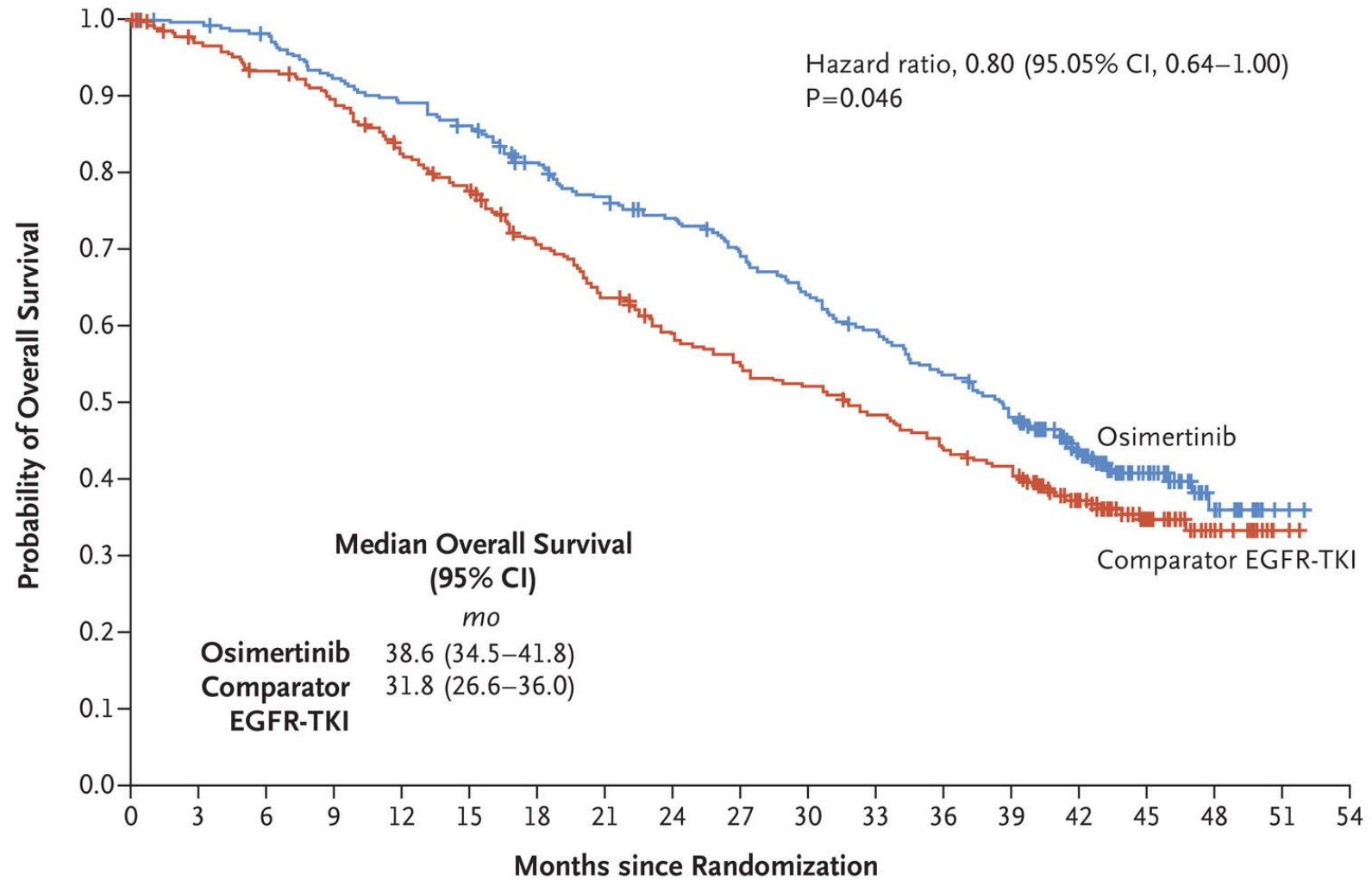




Beloop

- Y-knifecentrum: bij plannings MRI één week na start osimertinib afname hersenmetastasen!
- Systemisch ook fraaie respons
- Angst voor terugkeer kanker blijft aanwezig





No. at Risk

Osimertinib	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
Comparator EGFR-TKI	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

Ramalingam et al, NEJM 2020

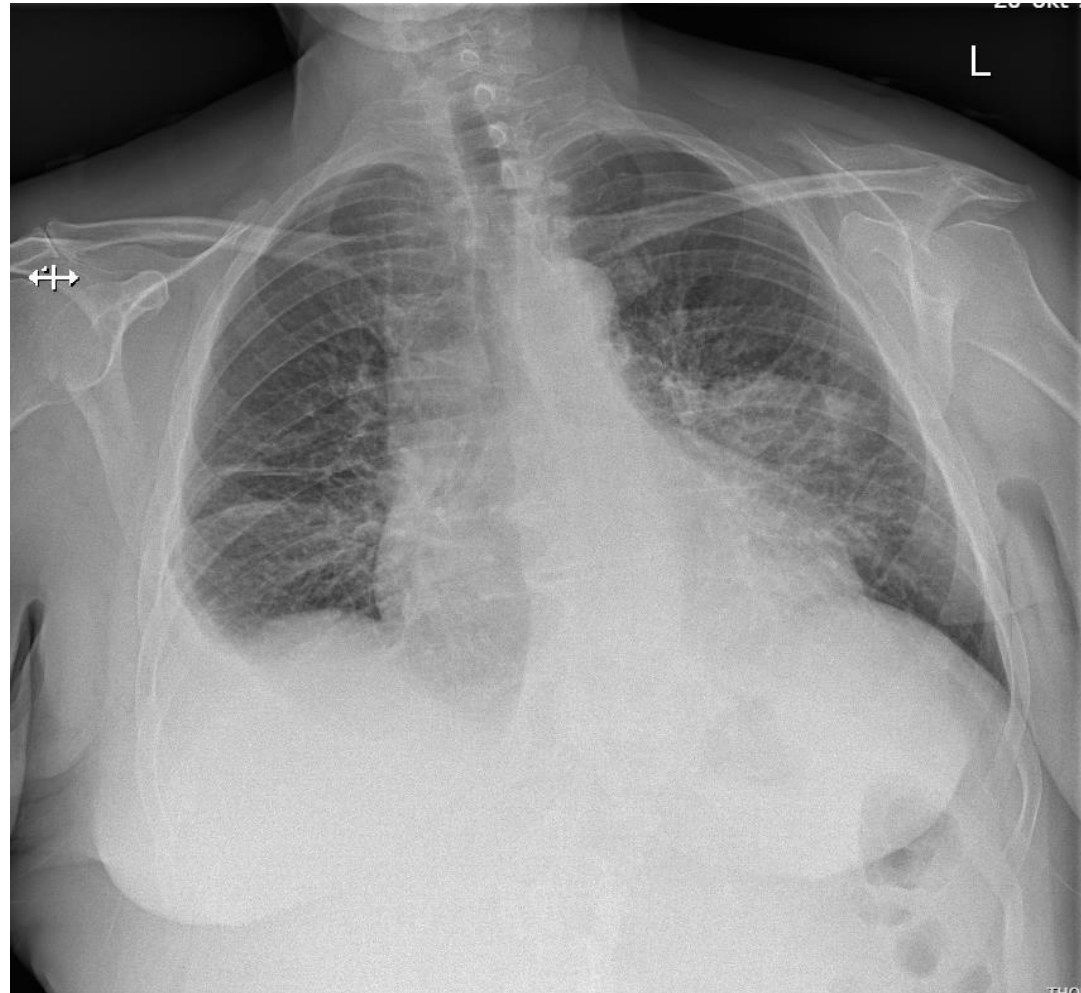


Casus 3: mevrouw O., 1951

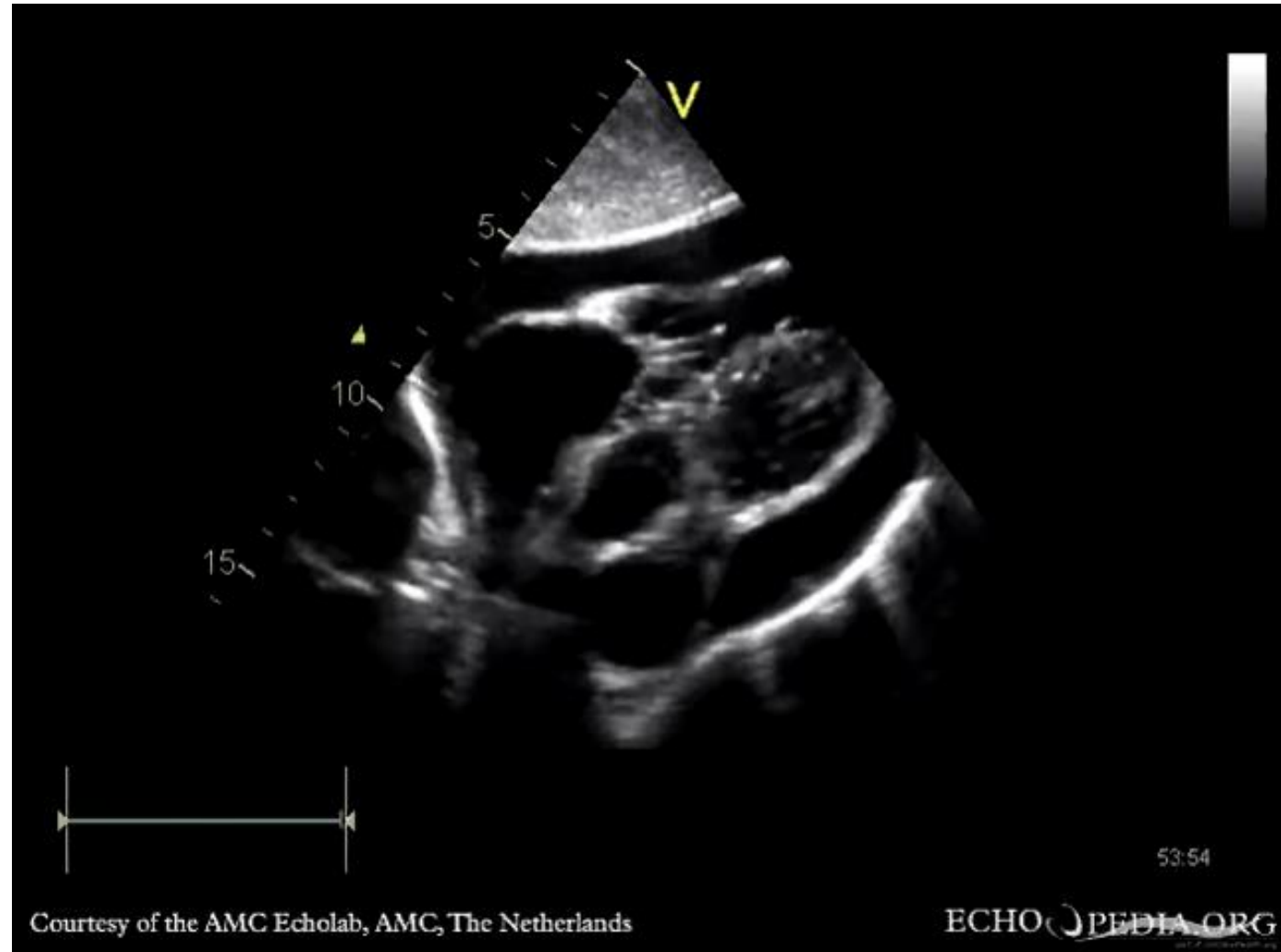


- VG: perifeer vaatlijden Fontaine IV – 50 jaar roken
- 10-2020: Progressieve dyspnoe tt loop-training – gevoel van vochtretentie
- AB-kuur en diuretica: geen effect
- LO: ziek, kortademig in rust –exp piepen en licht crepiteren
- Beeldvorming:

X-thorax



Swinging Heart



Courtesy of the AMC Echolab, AMC, The Netherlands

ECHO PEDIA.ORG

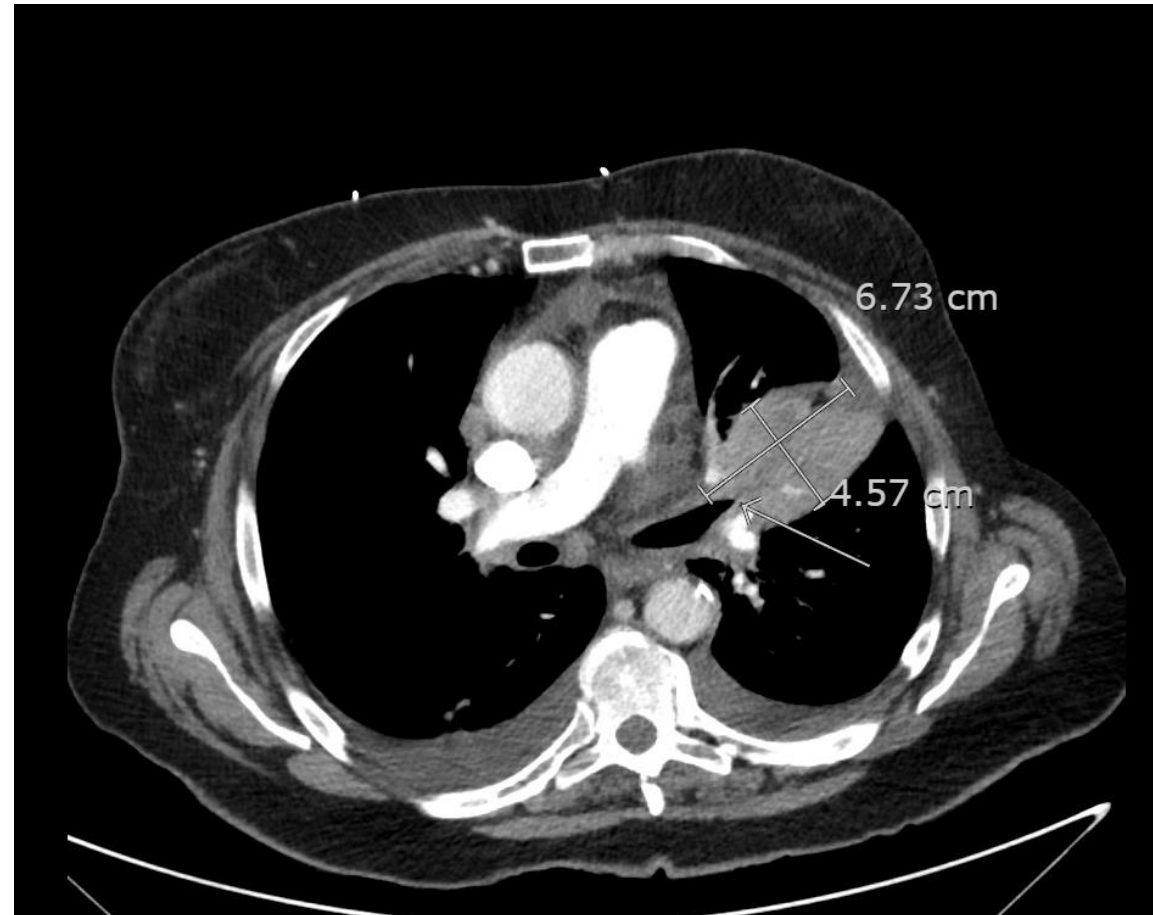


Pericard-drainage

- 1200 ml sanguinolent pericardvocht gedraineerd
- PA pericardvocht:
- maligne cellen passend lokalisatie adenocarcinoom met long als primaire origine.

- AANVULLEND BERICHT d.d. 27-10-20 .
- **PD-L1 tumor proportion score (TPS) is 90 %.**
- KRAS mutatie aangetoond.
- Geen mutatie aangetoond in EGFR, BRAF, ERBB2, PIK3CA, noch MET exon14 skipping. ALK negatief.

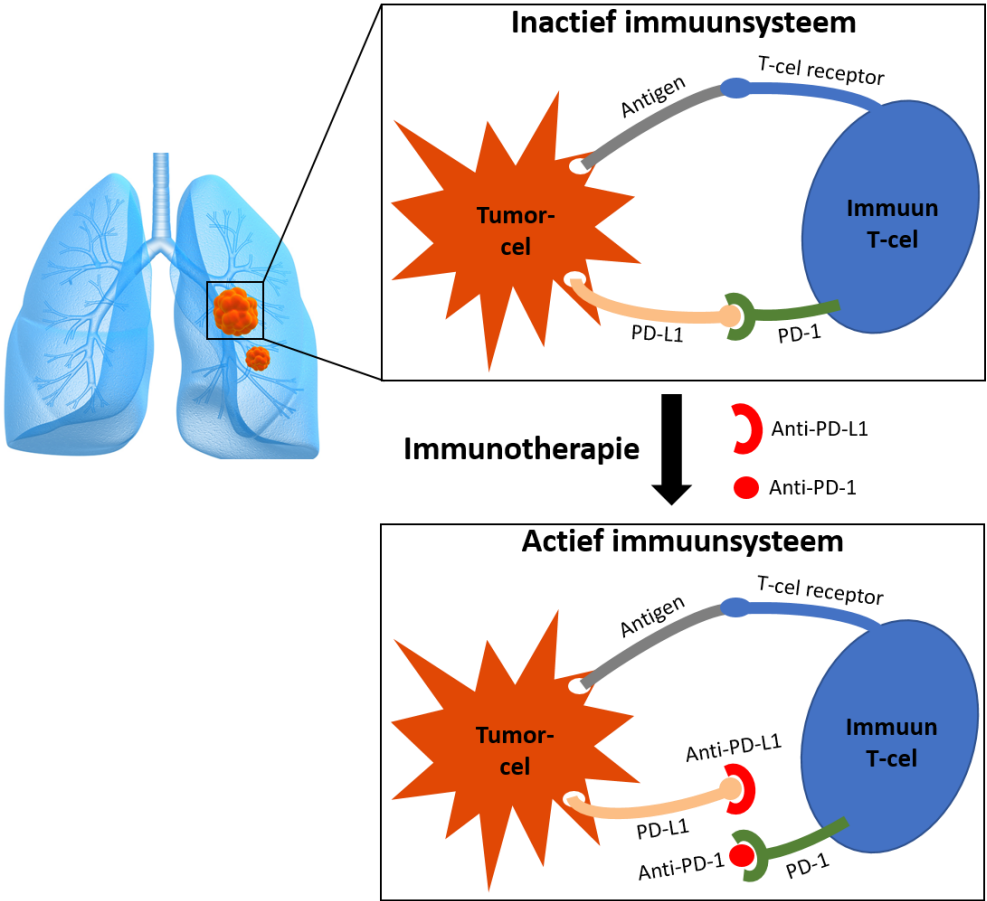
CT-thorax




MDO november 2020 conclusie en beleid:

- T3N3M1c longadenocarcinoom, PD-L1 positief, geen behandelbare mutaties
- Conditie verbeterd na pericard-drainage
- Behandeling: immunotherapie, monoTX

Immunotherapie: basics & bijwerkingen



Beloop

- 11-2021: na een jaar pembrolizumab aanhoudend fraaie respons radiologisch en prima klinische conditie.
- 3-2022: pathologische halsklieren 
- Punctie:
- *“Lymfklierpunctie links submandibulair level 2/3: maligne cellen passend bij een lymfklierlokalisatie van een niet-kleincellig carcinoom met immunohistochemisch profiel passend bij lokalisatie bekende adenocarcinoom long”.*

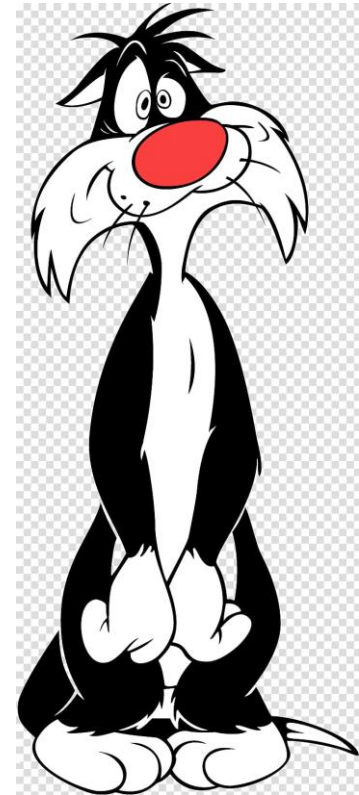
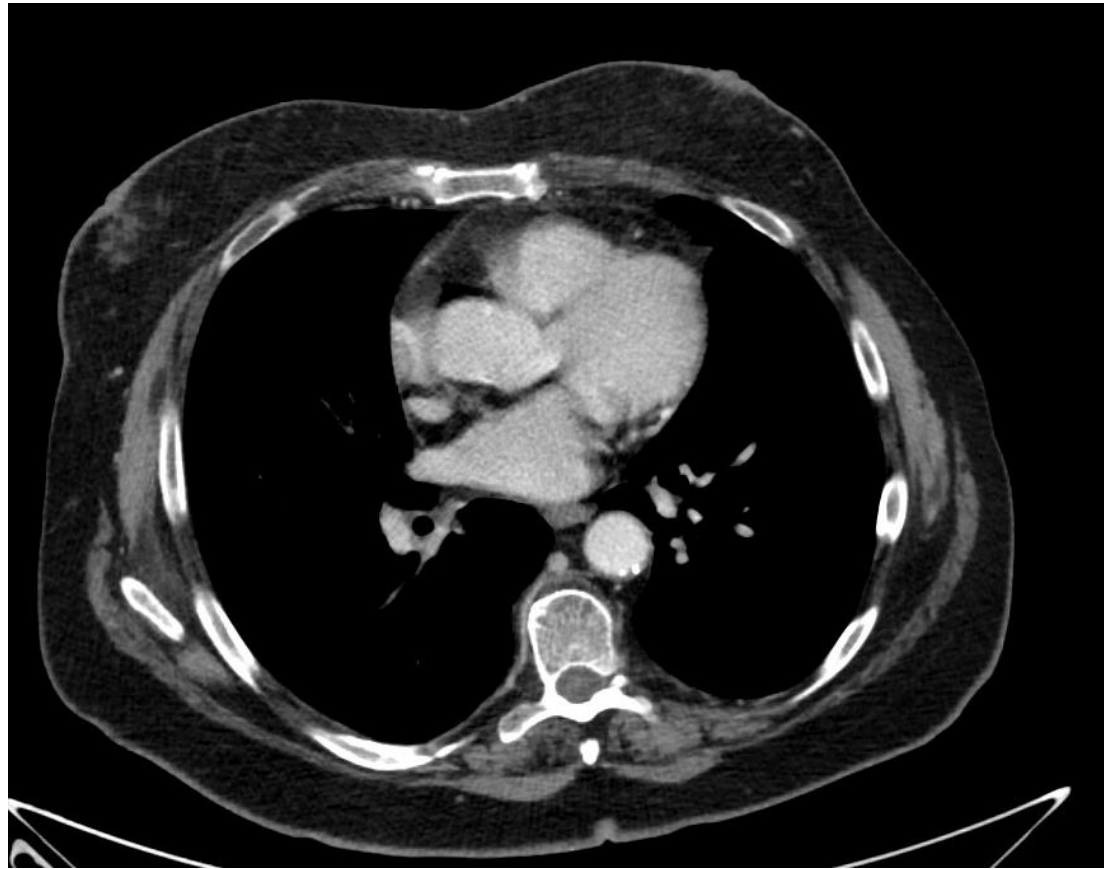
Conclusie: progressieve ziekte na 15 maanden (ook thoraco-abdominaal progressie)

Beleid en verder beloop

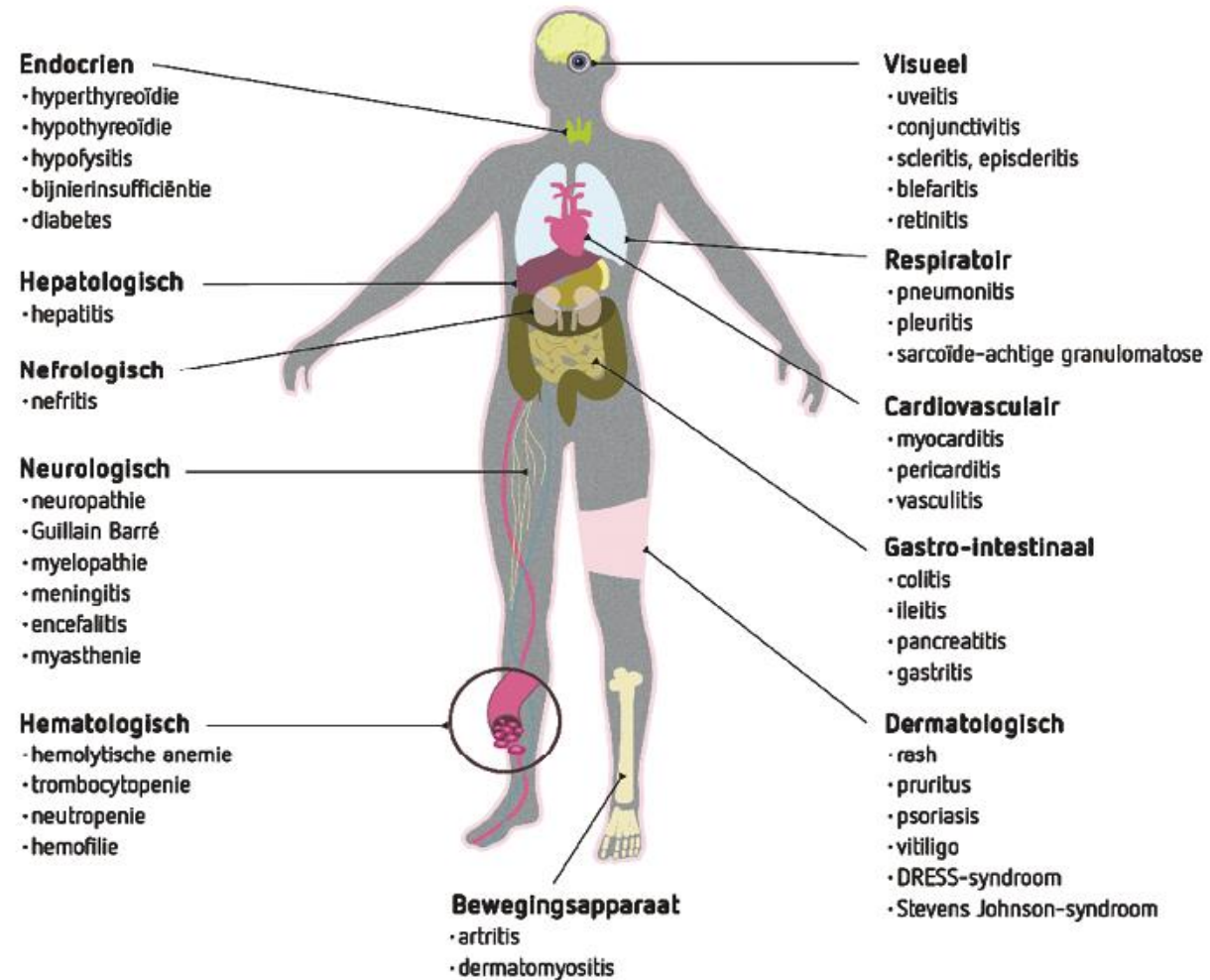
- Stop immunoTX en start chemotherapie: platina/pemetrexed
- Na 4 kuren goede radiologische respons en behouden conditie
- Besluit tot voortzetten pemetrexed: maintenance TX
- Medio 2023: na 16! kuren pemetrexed met aanhoudend goede respons op beeldvorming
- CTX on hold ivm verslechterende nierfunctie
- Soort fasciitis-beeld van de onderbenen wv prednison via de reumatoloog

Laatste controle begin 2024

- Conclusie reumatoloog:
- *“1. Sclerodermie aan voeten en onderbenen zonder klinisch en immuunserologische aanwijzingen voor systemische sclerose. DD bijwerking pemetrexed, late reactie bij pembrolizumab. MRI laat beeld van subcutaan oedeem en fasciitis zien. Inflammatie is niet meer aanwezig, wel resttoestand van sclerodermie.*
- *2. Vermoeden op verdere doorbloedingsproblemen door sclerodermie en reeds fontaine IV”*
- Laatste beeldvorming, ruim 3 jaar na diagnose (6 maanden na laatste chemo): geen aanwijzingen voor progressieve ziekte!



Bijwerkingen: een waaier aan auto-immuun fenomenen!



TABEL 1

Overzicht van de mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen per orgaanstelsel en de aangewezen diagnostische methodes. Gebaseerd op Postow et al. (6).

Orgaan	Orgaanspecifieke bijwerking	Diagnose
Centraal zenuwstelsel	Encefalitis, meningitis, neuropathie	MRI hersenen, emg, lumbaalpunctie
Ogen	Uveïtis, keratitis	Oftalmologisch nazicht, fundoscopie
Schildklier	Hypothyreoïdie Hyperthyreoïdie	TSH, FT4, FT3
Hypofyse	Panhypopituitarisme	TSH, ACTH, FSH, LH, FT4, FT3, cortisol, testosteron, oestrogeen, MRI hypofyse
Hart	Myocarditis, pericarditis	Transthoracale echocardiografie, troponine-I, CK, myocardbiopsie
Huid	Huiduitslag, vitiligo	Klinisch nazicht van de huid, huidbiopsie
Longen	Pneumonitis	CT-scan thorax
Nieren	Nefritis	Serumcreatinine, ureum, urinesediment, nierbiopsie
Lever	Hepatitis	AST, ALT, GGT, AF, bilirubine, leverbiopsie
Maag-darmstelsel	Colitis	Coloscopie met biopsie
Pancreas	Pancreatitis, auto-immune diabetes	Lipase, amylase, nuchtere glykemie
Gewrichten	Artralgieën	Klinisch nazicht, gewrichtspunctie bij artritis

ACTH: adrenocorticotroop hormoon; AF: alkalisch fosfatase; ALT: alaninetransaminase; AST: aspartaattransaminase; CK: creatinekinase; emg: elektromyogram; FSH: follikelstimulerend hormoon; FT3: vrij tri-jodothyronine; FT4: vrij tetrajodothyronine; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidase; LH: luteïniserend hormoon; TSH: thyreoïdstimulerend hormoon.



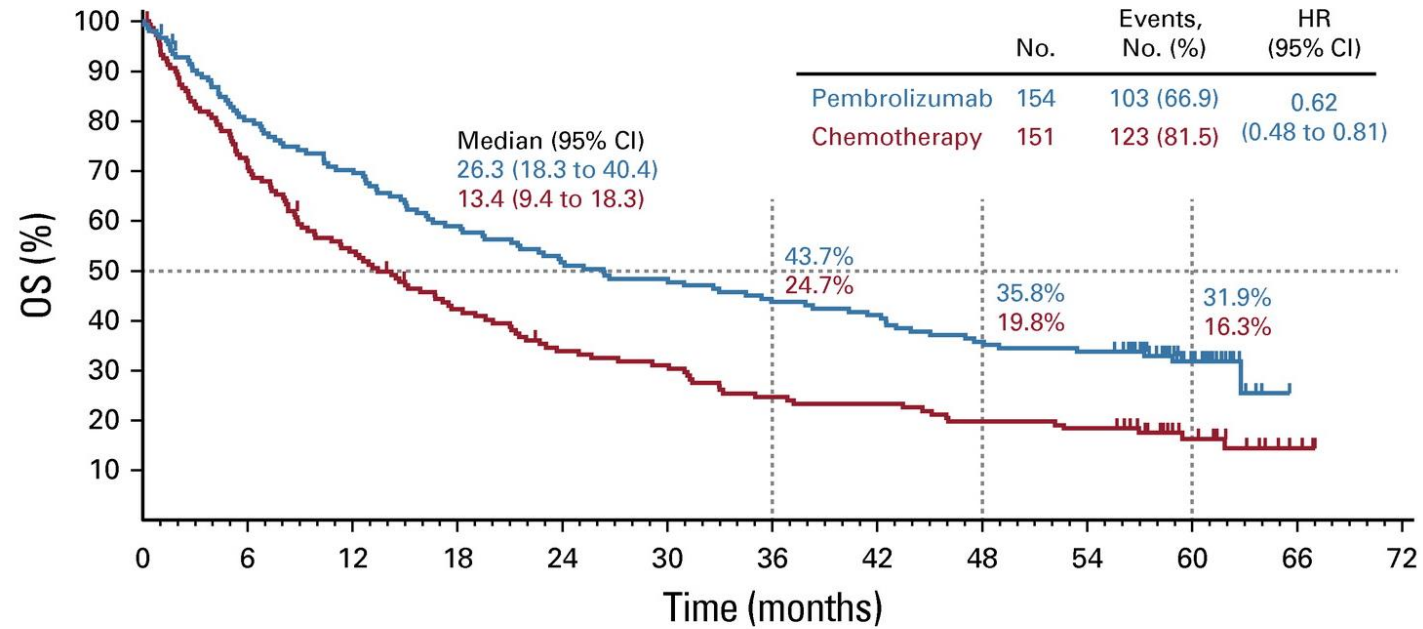
Epidemiologie, klachten, behandeling

- Gr 3 en 4 bijwerkingen: 10-20% (klassieke CTX: 50%)
- Meestal na 2-8 weken
- Soms al na 1 gift – soms (lang) na stoppen immunoTX!

- Meest voorkomend; dermatitis, (asymptomatische) hepatitis, aspecifieke vermoeidheid, hypothyreoidie, colitis
- Pneumonitis, myocarditis, nefritis zeldzamer maar ook veel ernstiger
- Voorkomen bijwerkingen afhankelijk van welk type immunoTX

Overleving NSCLC immuuntherapie (mono)

A



No. at risk:

Pembrolizumab	154	121	106	89	78	73	66	62	54	51	20	0	0
Chemotherapy	151	108	80	61	48	44	35	33	28	26	13	3	0



Casus 4: mevrouw L., 1981

- Via Prescan longcarcinoom ontdekt 2021
- Oligometastatische benadering cerebraal gemetastaseerd NSCLC (wigexcisie li bovenkwab, stereotactische RT hersenmetastase, chemo en durvalumab,
- Later RT op nieuwe hersenmeta's, bijnier en thv rib
- Sept 2023: Nieuwe lymfekliermetastase mesenteriaal, waarvoor radicale resectie solitaire mesenteriale lymfekliermetastase

- 2 kinderen, getrouwd
- eerder freelancer en schilder

Interview:

- Partner beschrijft ze als soort manager
- Zo min mogelijk naar ziekenhuis, zo min mogelijk ziek, maar....
- Angst rond controlescans, wachten voelt lang
- Alles in belang van kinderen
- Wereldreis (medicatie in buitenland)
- Gaat haar 3 jaar cancer-anniversary vieren
- Veel last van brainfog, komt niet tot eigen hobby's/werk

- had graag meer leefstijladviezen, met name over voeding, zou haar denkt ze meer controlegevoel geven
- bespreekt niet uit haarzelf psyche
- begeleiding in energieopbouw als sporten
- afbouw oxycodon nu zelf gedaan
- aandacht naasten
- behoefte aan lotgenotencontact

- Wie bespreekt wat?

Huisarts, Verpleegkundige, Longarts, Radiotherapeut? Patiënt zelf?
Anders?

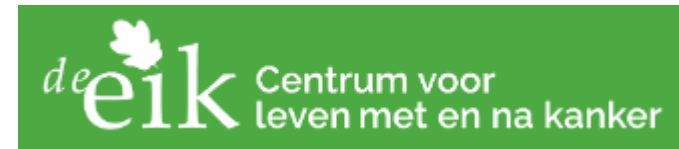
- Wie heeft regie/neemt initiatief?
- Communicatie tussen professionals? Op welke manier?
- ACP continue proces

- Kwaliteit van leven bij uitgezaaide kanker
 - Gevoel van controle
 - Aanpassen van verwachtingen
 - Leven anders inrichten

- Naasten
- Sociaal (werk, tijd, energie)
- Spiritueel

- Hypotheken, losse eindjes, omgeving

- Carend oa podcasts, webinars
- Longkanker.nl oa lotgenoten
- Inloophuizen
- Centrum voor levensvragen
- Care for cancer



Carend





Take Home Messages

De afgelopen jaren is de prognose van uitgezaaide longkanker relevant verbeterd tgv:

- Nieuwe behandelmodaliteiten:
 - immunotherapie
 - doelgerichte therapie
 - oligometastatische benadering.
- Adequate diagnostiek (mutatie-analyse) en patiënten-selectie zijn essentieel.
- Daarmee is het levensperspectief van een geselecteerde patiëntengroep sterk verbeterd.
- Maar is er ook kans op een heel scala aan bijwerkingen die we van oudsher niet kenden.

