

5

10

Update Richtlijn Niet kleincellig en Kleincellig longcarcinoom 2025 (2 nieuwe, 4 herziene modules)

15

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

20

IN SAMENWERKING MET

Integraal Kankercentrum Nederland

Longkanker Nederland

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

25

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

30

Nederlandse Vereniging Voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Nederlandse Internisten Vereniging

35

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

In het kader van het cluster longoncologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

UPDATE RICHTLIJN NIET KLEINCELLIG EN KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

© 2025

5 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
Tel. 088 5053412
secretariaat@nvalt.nl
www.nvalt.nl

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

In dit document vindt u modulaire updates en nieuw ontwikkelde modules die in de Richtlijn Niet kleincellig & Kleincellig longcarcinoom ingebed worden

5 De volledige richtlijn Niet kleincellig & Kleincellig longcarcinoom vindt u op de Richtlijndatabase: [Startpagina - Niet-kleincellig longcarcinoom - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)

10 [Startpagina - Kleincellig longcarcinoom - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)

15 of in de app:
<https://richtlijndatabase.nl/app.html>



20 <https://richtlijndatabase.nl/app.html>

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	5
	Verantwoording.....	7
5	Module 5.2 Beeldvormend onderzoek	28
	Module X Diagnostiek en besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met NSCLC.....	36
	Module 8.6 Invloed van leeftijd en performance status op de effectiviteit en toxiciteit van oncologische systeemtherapie bij gemetastaseerd NSCLC.....	61
	Module 12.1 Doorlooptijden analyse verdenking longcarcinoom.....	70
10	Module 14 TNM Classificatie longcarcinoom	77
	Module X Diagnostiek en besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met SCLC	88

15

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep Niet kleincellig longcarcinoom

- dr. A. (Annemarie) Becker (voorzitter), Longarts, Amsterdam UMC, NVALT
- 5 • dr. A.J. (Anthonie) van der Wekken, Longarts, UMCG, NVALT
- dr. A. (Annemarieke) Bartels – Rutten, Radioloog, AVL, NVvR
- prof. dr. V. (Volker) Scharnhorst, Klinisch chemicus, Catharina Ziekenhuis, NVKC
- prof. dr. E.F.I. (Emile) Comans, Nucleaire geneeskundige, Amsterdam UMC, NVNG
- dr. J. (Joost) Verhoeff (*tot januari 2025*), Radiotherapeut, Amsterdam UMC, NVRO
- 10 • prof. dr. J. (Jerry) Braun, Hoogleraar Cardio-thoracale chirurgie, LUMC, NVT
- dr. K.J. (Koen) Hartemink, Chirurg, AVL, NVvH
- dr. R.A.M. (Ronald) Damhuis, Arts-onderzoeker, IKNL
- drs. L.A. (Lidia) Barberio, Directeur Longkanker Nederland
- dr. B.J.M. (Bas) Peters, Ziekenhuisapotheker, St. Antonius Ziekenhuis, NVZA
- 15 • dr. R. (Rob) ter Heine, Ziekenhuisapotheker- klinisch farmacoloog, Radboudumc, NVZA
- drs. D.C.M. (Desirée) Verheijen, Klinisch geriater, ZGV, NVKG
- dr. J.H. (Jan) von der Thüsen, Patholoog, Erasmus MC, NVVP
- dr. W. (Wouter) van Geffen, Longarts, MCL, NVALT
- dr. L.E.L. (Lizza) Hendriks, Longarts, MUMC+, NVALT
- 20 • dr. A. (Arifa) Moons-Pasic, Longarts, OLVG, NVALT
- dr. I. (Idris) Bahce, Longarts, Amsterdam UMC, NVALT
- prof. dr. E. (Ed) Schuurin, Hoogleraar in de Moleculaire Oncologische Pathologie, UMCG, NVVP
- dr. J.M.J. (Josephine) Stoffels, Internist Ouderengeneeskunde, NIV
- 25 • dr. J.W. (Joost) van den Berg, Internist Ouderengeneeskunde i.o., NIV
- drs. H. (Hilal) Tekatli, Radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht, NVRO
- dr. C.J. (Corneline) Hoekstra, Nucleair geneeskundige, JBZ, NVNG
- drs. Z. (Zeno) Gouw, Radiotherapeut-oncoloog, NKI, NVRO
- T. (Tineke) Lammers, Verpleegkundig specialist, OLVG, V&VN
- 30 • M.J.C. (Marjon) Natris-Geerts, Verpleegkundig specialist, Diaconessenhuis, V&VN

Werkgroep Kleincellig longcarcinoom

- dr. D. (Daphne) Dumoulin (voorzitter), Longarts, Erasmus MC, NVALT
- dr. A. (Annemarieke) Bartels – Rutten, Radioloog, AVL, NVvR
- 35 • prof. dr. E.F.I. (Emile) Comans, Nucleaire geneeskundige, Amsterdam UMC, NVNG
- prof. dr. V. (Volker) Scharnhorst, klinisch chemicus, Catharina ziekenhuis, NVKC
- dr. J. (Joost) Verhoeff, Radiotherapeut, Amsterdam UMC, NVRO
- dr. K.J. (Koen) Hartemink, Chirurg, AVL, NVvH
- dr. J.H. (Jan) von der Thüsen, Patholoog, Erasmus MC, NVVP
- 40 • drs. D.C.M. (Desirée) Verheijen, Klinisch geriater, ZGV, NVKG
- dr. R. (Rob) ter Heine, Ziekenhuisapotheker- klinisch farmacoloog, Radboudumc, NVZA
- drs. L.A. (Lidia) Barberio, Directeur Longkanker Nederland
- dr. B. (Birgitta) Hiddiga, Longarts, UMCG, NVALT
- J.D. (Joris) Veltman, Longarts-oncoloog, Amsterdam UMC, NVALT
- 45 • dr. P.S.N. (Peter) van Rossum, Radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam UMC, NVRO
- dr. I. (Ingeborg) Bosma, Neuroloog-Neuro-oncoloog, UMCG, NVN
- T. (Tineke) Lammers, Verpleegkundig specialist, OLVG, V&VN
- M.J.C. (Marjon) Natris-Geerts, Verpleegkundig specialist, Diaconessenhuis, V&VN

Met ondersteuning van

- M.L. (Miriam) te Lintel Hekkert, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- S.N. (Sarah) van Duijn, adviseur, Kennisinstituut van de Fedratie Medisch Specialisten
- 5 • dr. R.J.S. (Rayna) Anijs, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- dr. D. (Dagmar) Nieboer, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 10 • A. (Alies) Oost, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- W. (Wasan) Ali, stagiaire, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Leeswijzer

- 5 Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) worden opgenomen bij de zes ter commentaar aangeboden modules. De betrokken expertiseleden, de kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de (Wkkgz) en de autoriserende partijen kunnen variëren per richtlijnmodule.

Autorisatie en geldigheid

- 10 Autorisatiedatum: [volgt later]
Laatst beoordeeld: [volgt later]
Geplande herbeoordeling: [volgt later]
Initiatief: NVALT

15 Algemene gegevens

- De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodules werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodules.
- 20

Samenstelling werkgroep

- Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodules is in 2022 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met niet kleincellig longcarcinoom en kleincellig longcarcinoom. Deze werkgroep is ingesteld in het kader van het cluster longoncologie.
- 25

Belangenverklaringen

- 30 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremming is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
- 35

- De NVALT heeft vastgesteld dat het niet mogelijk was werkgroepleden af te vaardigen met voldoende expertise zonder potentiële belangenverstremming. Het gaat daarbij met name om werkgroepleden die deelnemen aan adviesraden/kennisuitwisselingsbijeenkomsten met de farmaceutische industrie. Gedurende de ontwikkeling van de modules heeft daarom afstemming plaatsgevonden tussen de werkgroepvoorzitter, de belangencommissie van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten en de NVALT over passende acties naar aanleiding van de gemelde belangen.
- 40

- 45 Restricties voor de modules over onderwerpen (medicamenteuze behandeling) waar de adviesraden betrekking op hebben:

- Werkgroeplid werkt niet als enige inhoudsdeskundige aan de module;
 - Werkgroeplid werkt tenminste samen met een werkgroeplid met een vergelijkbare expertise in alle fasen (zoeken, studieselectie, data-extractie, evidence synthese,
- 50

Evidence-to-decision, aanbevelingen formuleren) van het ontwikkelproces. Indien nodig worden werkgroepleden toegevoegd aan de werkgroep;

- In alle fasen van het ontwikkelproces is een onafhankelijk methodoloog betrokken;
- Overwegingen en aanbevelingen worden besproken en vastgesteld tijdens een werkgroepvergadering onder leiding van een onafhankelijk voorzitter (zonder gemelde belangen).

10 Aansluitend op de reguliere commentaarronde bij de achterban van de bij de richtlijn betrokken wetenschappelijke verenigingen, hebben (een aantal) leden van de richtlijn- en kwaliteitscommissie van de NVALT en een methodoloog van het Kennisinstituut die niet betrokken waren bij ontwikkeling van de modules, aanvullend beoordeeld of de aanbevelingen logischerwijs aansluiten bij het gevonden bewijs en de overwegingen, om de onafhankelijkheid van de richtlijn te waarborgen.

15 Wellicht ten overvloede willen wij erop wijzen dat medisch specialistische richtlijnen niet worden vastgesteld door de betreffende richtlijnwerkgroep maar door de besturen/ledenvergadering van de betrokken verenigingen.

20 Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Niet kleincellig longcarcinoom

Wergroepid	Functie	Nevenwerkzaamheden	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Becker	Longarts Amsterdam UMC	Geen	Extern gefinancierd onderzoek: SYMPRO studie Project over beeldvorming in de follow-up na behandeling voor longkanker gaat nog starten (gefinancierd door ZIN)	geen
Bartels-Rutten	Radioloog, NKI-AVL (betaald)	Geen	Geen	geen
van der Wekken	UMCG - longarts	Geen	Extern gefinancierd onderzoek: * AstraZeneca - POSITION 20 trial – Projectleider * Boehringer - Ingelheim - Cellculture in NSCLC – Projectleider * Pfizer - Cellculture in NSCLC - ? * Roche - Cellculture in NSCLC – Projectleider * Takeda - Cellculture in NSCLC – Projectleider	restricties

			<p>Lid bestuur Sectie oncologie NVALT</p> <p>Lid dure geneesmiddelen commissie NVALT</p> <p>Lid Cie Geneesmiddelen FMS</p> <p>Specialisten panel Longkanker Nederland</p> <p>Consortium partner 3D modeling in MTB</p> <p>Adviesraden voor UMCG bij Lilly, Astra Zeneca, Roche, Janssen</p>	
Comans	Nucleair geneeskundige HMC Den Haag (0.6 FTE)	Hoogleraar nucleaire geneeskunde Amsterdam UMC lokatie VUmc (0.4 FTE).	Geen	geen
Braun	Hoogleraar Cardiothoracale Chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum en Amsterdams Universitair Medisch Centrum. Dit zijn betaalde functies	Lid bestuur Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (onbetaald).	Geen	geen
Verhoeff	Associate professor radiotherapy UMC Utrecht – werkgroep lid tot januari 2025	Niet van toepassing	<p>Extern gefinancierd onderzoek:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. STOPSTORM H2020, bestraling van hartritmestoornissen 2. GOLD studie, glioblastoma: optimizing logistics and dose 3. RISinG studie, Re-Irradiation Schedules in Glioma 4. PREMIUM, respons predictie melanomen 5. Apricot study: Assessing and Predicting Radiation Influence on Cognitive Outcome using the cerebrovascular stress Test. 	geen
Hartemink	Chirurg NKI-AVL, Amsterdam	Onbetaald: Specialisten adviesraad patiëntenvereniging Longkanker Nederland Commissielid Richtlijncommissie NVvH Bestuurslid Multidisciplinair Researchplatform	KWF-grant ontvangen (2021) voor het doen van onderzoek naar radiotherapie en chirurgie bij het vroegstadium NSCLC.	geen

		<p>Long(oncologie) Bestuurslid Dutch Thoracic Group (DTG) Bestuurslid DLCRG</p> <p>Betaald: Faculty NVALT cursus (Wad'n Workshop Thoracale Oncologie, vanaf 2023 getiteld: Masterclass Longoncologie) Commissielid Wetenschappelijke commissie DLCA-S Commissielid Richtlijn Tabaksontmoediging Commissielid Richtlijn NSCLC Commissielid Richtlijn Mediastinale tumoren Advisory board MSD, BMS en AstraZeneca (eenmalig) Webinar Medtalks (eenmalig) Educational grant Medtronic; fellow Longchirurgie KWF-grant ontvangen (2021) voor het doen van onderzoek naar radiotherapie en chirurgie bij het vroegstadium NSCLC.</p>		
Scharnhorst	Klinisch chemicus, Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Deeltijdhoogleraar klinische chemie TU/e klinisch chemicus Analytisch Diagnostisch Centrum, Willemstad, Curaçao	Extern gefinancierd onderzoek: * NWO - Ontwikkeling van massaspectrometrische analyses voor tumor markers – Projectleider * RVO - Validatie van PPG signalen voor de detectie van deterioratie – Projectleider * Catharina Onderzoeksfonds - diverse onderzoeken	geen
Moons-Pasic	Longarts OLVG Amsterdam	Niet van toepassing	Extern gefinancierd onderzoek: 1. Paulin Studie 2. Imreal Studie 3. Pacific-R Studie	geen
Peters	Ziekenhuisapotheker St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht	Niet van toepassing	Extern gefinancierd onderzoek: Diverse publicaties/onderzoeken waarbij coauteur	geen

			<p>* Abbvie - Systematic evaluation of the efficacy-effectiveness gap of systemic treatments in extensive disease - Geen projectleider</p> <p>* Dutch Cancer Society (Grant Number SAN2016-7942) - Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung c - Geen projectleider</p>	
Verheijen	<p>Klinisch geriater, voor 0,8 fte. werkzaam in Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede. betaalde werkzaamheden, klinisch en poliklinisch.</p>	Geen	Geen	geen
Schuuring	<p>Senior stafid en lid van MT (Management Team) van de afdeling Pathologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.</p> <p>Hoofd van het Laboratorium voor Moleculaire Pathologie binnen de afdeling Pathologie UMCG Groningen</p> <p>Hoogleraar in "Moleculaire Oncologische Pathologie" (RUG/UMCG)</p> <p>Geregistreerd Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP) binnen de afdeling Pathologie UMCG Groningen</p> <p>Erkend opleider voor opleiding tot Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie binnen de afdeling Pathologie UMCG Groningen</p>	<p>Adviseur/KMBP voor Moleculaire Pathologie voor de Stichting Pathologie Friesland in Leeuwarden, voor Martini Ziekenhuis te Groningen, voor Treant Zorggroep Bethesda ziekenhuis in Hoogeveen en voor ADCNV to Curacao (allen onbetaald)</p> <p>Bestuurslid (secretaris) van de commissie Beoordeling Diagnostiek, cieBOD (gemandateerd door NVVP) (vacatiegelden naar UMCG account)</p> <p>Bestuurslid van de sectie Klinische Moleculaire Experimentele Pathologie van NVVP (Nederlandse Vereniging voor Pathologie) (onbetaald)</p> <p>Lid BVO BMHK-hrHPV screening, Landelijk Kwaliteitsplatform hrHPV-testing (onbetaald)</p> <p>Lid stuurgroep</p>	<p>Adviseur/consultant m.b.t. (moleculaire) diagnostiek voor firma's (2019-2023): MSD/Merck, AstraZeneca, Astellas Pharma, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Lilly, Amgen, Illumina, Agena Bioscience, Janssen Cilag (Johnson&Johnson), GSK, Diaceutics, CC Diagnostics (honoraria op UMCG rekening)</p> <p>Lezingen, onderwijs, nascholing op het gebied van de moleculaire pathologie van longkanker (2019-2023) deels tegen vergoeding van firma zoals Bio-Rad, Seracare, Novartis, Roche, Biocartis, Illumina, Lilly, Janssen Cilag (Johnson&Johnson) en Agena Bioscience (honoraria op UMCG rekening)</p> <p>Ik heb op gebied van moleculaire pathologie GEEN directe financiële belangen (aandelen of opties) in een bedrijf/firma.</p>	restricties

		<p>ZONMW-COIN: “cfDNA on the way to implementation in the Netherlands” [www.cfDNA.nl/COIN] (onbetaald)</p> <p>Adviseur/scientific expert voor organisatie van (inter)nationale ringstudies tbv diagnostiek van longkanker (External Quality Assessment) voor de European Society of Pathology (ESP), IQNPATH en ESP/QUIP (onbetaald)</p> <p>Lid landelijke commissies bij Zorginstituut Nederland mbt VWS-advies mbt Moleculaire Pathologie (gemandateerd door NVVP) (onbetaald)</p> <p>Lid van steering committee DI-CUP protocol (onbetaald)</p>	<p>Ik ben op gebied van longkanker GEEN patent of product</p> <p>Patenten (alleen als inventor, geen eigendom):</p> <ul style="list-style-type: none"> * PCR-based clonality studies for early diagnosis of lymphoproliferative disorders (geen uitkering). Applicant/Proprietor: Erasmus University. Inventors: van Dongen JJM, Langerak AW, Schuurung EMD, San Miguel JF, García Sanz R, Parreira A, Smith JL, Lavender L, Morgan G, Evans PA, Kneba M, Brüggemann M, Hummel M, Macintyre E, Bastard C and Davi F (P62015US00, WO 2004/033728 en US 20060234234) * Detection and prognosis of cervical cancer (geen uitkering). Applicant/Proprietor: Oncomethylome Sciences. Inventors: Deregoski V, Dehaspe L, van Criekinge W, Wisman B, van der Zee, AGJ, Schuurung E (PCT/EP2009053386, 3036342/61038549, WO 2009115615 A2) * Biomarkers for cervical cancer (geen uitkering). Applicant/Proprietor: Rijksuniversiteit Groningen. Inventors: Wisman B, van der Zee AGJ, Schuurung E (WO2016048138A1; EP1985715A2) <p>Extern gefinancierd onderzoek:</p> <p>In UMCG-team heb ik financiële ondersteuning voor onderzoek ontvangen van:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ZonMw: Predictive Analysis for Therapy: PATH to Optimizing Access to Personalised Cancer Therapy in the 	
--	--	--	---	--

			<p>Netherlands; from Tissue to Therapy - projectleider/steering committee</p> <p>* ZonMw: CIN2+-specific methylation markers in the triage of hrHPVpositive self-samples will improve efficacy of population-based cervical cancer screening - (mede) projectleider</p> <p>* ZonMw: cfDNA on the way to implementation in the Netherlands, COIN - projectleider/steering committee</p> <p>* Roche/Ventana: Validation and implementation of pan-TRK immuno staining and RNA-based NTRK-fusion detection in a diagnostic setting - (mede) projectleider</p> <p>* Astrazeneca: De validatie van Illumina's TSO500 NGS panel voor DNA-analyse van HRD-genen in het kader van diagnostiek van prostaatkanker - (mede) projectleider</p> <p>* Archer/Bayer/Invitae: Implementatie Invitae-ArcherDX fusiegendetectie tbv NTRK diagnostiek - (mede) projectleider</p> <p>* Roche: B-IO - Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease - (mede) projectleider</p> <p>* Agena Biosciences: CLINBASE - validation and implementation of Agena UltraSEEK using plasma cfDNA samples from NSCLC patients - (mede) projectleider</p> <p>* CC Diagnostics: Evaluation of CIN2+ specific methylation markers as triage testing optimizing referral to</p>	
--	--	--	---	--

			<p>gynecologist for colposcopy after primary hrHPV-positive test in the new Dutch population-based screening program - (mede) projectleider</p> <p>* Roche/CancerID: ctDNA as predictor of treatment response in NSCLC patients treated with immune modulating therapy - (mede) projectleider</p> <p>* Roche: ALPINE-study - Identification of resistant mechanisms in progressing lung cancer patients with an initial tumor response or with stable disease on immunotherapy using comprehensive ultrasensitive NGS biomarker analysis - (mede) projectleider</p> <p>* Alpe d'HuZes/KWF/ Agena Biosciences: GALLOP-11 study - treatment of gastrointestinal stromal tumors based on serial mutation analysis of circulating tumor DNA – WP-leader</p> <p>* Imalife/Siemens: NEO-PUSH study - cfDNA from whole blood to detect lung cancer in high risk group of Imalife patients undergoing ULD-CT screening - (mede) projectleider</p> <p>* BioRAD: ctKRAS testing using BioRad ddPCR in cfDNA from plasma as a predictive biomarkers for tumor response to Nivolumab in KRAS-mutated non-small cell lung cancer – projectleider</p> <p>* KWF/NKB: FORCE – Infrastructure fOr rare Cancers in the NEtherlands: Towards a comprehensive platform for early detection and treatment of rare cancers – (mede) projectleider</p> <p>* EU-IHI-Horizon: GUIDE.MRD - GUIDing</p>	
--	--	--	--	--

			multi-modal therapies against MRD by liquid biopsies – steering committee/WP-leader	
Bahce	Commissielid Amsterdam UMC, locatie VUmc	Geen	<p>Geen dienstverband, eigendom, patent of anderszins</p> <p>Incidenteel participeer ik in adviesraden waarvan het geld naar onze afdeling gaat, dit betreft de meeste grote farmaciebedrijven (AstraZeneca, BMS, Boehringer, MSD, Takeda, Roche, Pfizer)</p> <p>Extern gefinancierd onderzoek:</p> <p>Diverse investigator-initiated onderzoeken op de longafdeling van het Amsterdam worden gefinancierd door de bedrijven Boehringer Ingelheim, AstraZeneca en BMS</p>	restricties
von der Thüsen	Patholoog	Geen	<p>Honoraria en consulting fees van: Eli Lilly, Jansen, MSD, Pfizer, Roche, Roche Diagnostics</p> <p>Extern gefinancierd onderzoek: * ZonMW - Onderzoek pathologie COVID-19 – Projectleider * KWF - Onderzoek LCNEC - Geen projectleider * Hanarth - Onderzoek NE tumoren - Projectleider * AstraZeneca - Onderzoek EGFR in longcarcinoom - Geen projectleider</p>	restricties
Barberio	Directeur patiëntenorganisatie Longkanker Nederland (betaald)	lid RvT Stichting Agora, leven tot het einde (betaald)	<p>Extern gefinancierd onderzoek: * ZonMW - Optrial - Geen projectleider * KWF - ERATS - Geen projectleider * ZonMW - Zorgpad optimalisatie longkanker UMCG - ? * KWF - Donan trial - Geen projectleider</p>	geen

			* Stichting Treatmeds - Dedication trial - Geen projectleider	
Hendriks	Longarts Maastricht UMC+	mede-auteur geweest van ESMO richtlijn SCLC 1e auteur ESMO richtlijnen onco en non-oncogene addicted NSCLC	<p>Betaling voor webinars Benecke, MedTalks, VJOncology deelname mentorship programma AstraZeneca met key opinion leaders in longkanker (geen vergoeding, stop 2019) travel support Roche (laatste 2019), eenmaal persoonlijke betaling adviesraad Roche (2020)</p> <p>Extern gefinancierd onderzoek: ja, zie onder. Ook longfonds grant voor optimalisatie behandeling hersensmetastasen bij longkanker maar dat past niet meer hieronder</p> <p>chair metastatic NSCLC systemic therapy EORTC</p> <p>secretaris stichting NVALT studies</p> <p>adviesraden (betaald aan instituut niet aan mij): Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and Takeda</p> <p>betaling voor educational webinars (betaald aan instituut niet aan mij) Janssen, podcasts Takeda, invited speaker AstraZeneca, Bayer, high5oncology, Lilly en Merck Sharp & Dohme (MSD), interview sessies Roche</p> <p>betaling aan instituut voor lokale PI farma studies van AbbVie, AstraZeneca, Blueprint Medicines, Gilead, GlaxoSmithKline (GSK), Merck Serono, Mirati, MSD, Novartis, Roche en Takeda</p>	restricties
ter Heine	Ziekenhuisapotheker- klinisch farmacoloog, Radboudumc	Geen	Ik heb een onkostenvergoeding ontvangen voor het geven van een scholing	geen

			<p>over de klinische farmacologie van sotorasib, een nieuw middel in de behandeling van longkanker, van de firma AMGEN.</p> <p>Extern gefinancierd onderzoek: Financiering door ZONMW, stichting Treatmeds en zorgverzekeraars</p>	
Damhuis	Onderzoeker IKNL (betaald) Opzetten, analyse, rapportage van onderzoeksprojecten	Lid wetenschappelijke commissie DLCA-S (onbetaald) Lid wetenschappelijke commissie DLCA-R (onbetaald)	<p>Extern gefinancierd onderzoek:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ESLUNG * LEGO * KWF - ESLUNG Comparison of SABR vs MI Lobectomy for early-stage NSCLC - Geen projectleider * KWF - LEGO Improving diagnostic accuracy and systemic treatment of LCNEC - Geen projectleider 	geen
van Geffen	Medisch Centrum Leeuwarden	NVALT bestuur	<p>Extern gefinancierd onderzoek:</p> <ul style="list-style-type: none"> * MCL - Protect studie: kwaliteit van leven bij longkanker – Projectleider * MSD - MK7684A-008 - Geen projectleider * Roche - SCYSCRAPER01 - ? * VIOZ - Kwaliteit van leven bij NSCLC EGFR gemuteerd - Projectleider * Projectleider * Stichting Longgeneeskunde Fryslan - Protect studie: kwaliteit van leven bij longkanker - Projectleider 	restricties
Stoffels	Internist ouderengeneeskunde Amsterdam UMC	freelance nieuwsschrijver Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	Amsterdam UMC innovatiefonds	geen
van den Berg	Arts assistent Inwendige Geneeskunde Amsterdam UMC	Betaalde nevenfunctie: * Post-doctoraal onderzoek Professional Performance and Compassionate Care-	Geen	geen

		onderzoeksgroep AmsterdamUMC (niet extern gefinancierd)		
Tekatli	<i>[Belangen volgen in autorisatiefase]</i>			
Hoekstra	<i>[Belangen volgen in autorisatiefase]</i>			
Gouw	Radiotherapeut-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis	Geen	Mede-aanvrager en leider van een van de werkpakketten van een TKI-PPP aanvraag waarbij health holland publiek geld inzet bij public-private partnerships (in dit geval tussen AvL/NKI en Elekta). De grant bestaat uit 3 werkpakketten waarbij 1 gaat over preklinisch onderzoek naar resistentie tegen radiotherapie, 1 over imaging biomarkers en 1 over het voorspellen van respons bij radiotherapie door computer simulaties.	N.t.b.
Lammers	Verpleegkundig Specialist Longoncologie OLVG Amsterdam	Kernlid TWG PO van V&VN	Geen	N.t.b.
Natris-Geerts	Verpleegkundig specialist longoncologie in het Diaconessenhuis Utrecht 28 uur per week Consulent palliatie team voor 4 uur per week	Verzorgen scholing HU over longkanker, 2 x per jaar (1.5 uur), betaald	Geen	N.t.b.

Kleincellig longcarcinoom

Werkgroep	Functie	Nevenwerkzaamheden	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dumoulin	Longarts Erasmus MC	Advisory boards en praatjes verschillende farma Nascholingen o.a. ROTS symposium en Telereviews (benecke)	Advisory boards en speakers fee bij Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Astra Zeneca Principal investigator op verschillende studies wat betreft SCLC (Achilles study, Skyscraper 02, Triplex) Mede-auteur op publicaties (skyscraper	restricties

			en t.z.t. achilles en triplex study)	
Bartels-Rutten	Radioloog, NKI-AVL (betaald)	Geen	Geen	geen
Comans	Nucleair geneeskundige HMC Den Haag (0.6 FTE)	Hoogleraar nucleaire geneeskunde Amsterdam UMC lokatie VUmc (0.4 FTE).	Geen	geen
Scharnhorst	Klinisch chemicus, Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Deeltijdhoogleraar klinische chemie TU/e klinisch chemicus Analytisch Diagnostisch Centrum, Willemstad, Curaçao	Extern gefinancierd onderzoek: * NWO - Ontwikkeling van massaspectrometrische analyses voor tumor markers – Projectleider * RVO - Validatie van PPG signalen voor de detectie van deterioratie – Projectleider * Catharina Onderzoeksfonds - diverse onderzoeken	geen
Verhoeff	Associate professor radiotherapy UMC Utrecht – werkgroep lid tot januari 2025	Niet van toepassing	Extern gefinancierd onderzoek: 1. STOPSTORM H2020, bestraling van hartritmestoornissen 2. GOLD studie, glioblastoma: optimizing logistics and dose 3. RISinG studie, Re-Irradiation Schedules in Glioma 4. PREMIUM, respons predictie melanomen 5. Apricot study: Assessing and Predicting Radiation Influence on Cognitive Outcome using the cerebrovascular stress Test.	geen
Hartemink	Chirurg NKI-AVL, Amsterdam	Onbetaald: Specialisten adviesraad patiëntenvereniging Longkanker Nederland Commissielid Richtlijncommissie NVvH Bestuurslid Multidisciplinair Researchplatform Long(oncologie) Bestuurslid Dutch Thoracic Group (DTG) Bestuurslid DLCRG	KWF-grant ontvangen (2021) voor het doen van onderzoek naar radiotherapie en chirurgie bij het vroegstadium NSCLC.	geen

		<p>Betaald: Faculty NVALT cursus (Wad'n Workshop Thoracale Oncologie, vanaf 2023 getiteld: Masterclass Longoncologie) Commissielid Wetenschappelijke commissie DLCA-S Commissielid Richtlijn Tabaksontmoediging Commissielid Richtlijn NSCLC Commissielid Richtlijn Mediastinale tumoren Advisory board MSD, BMS en AstraZeneca (eenmalig) Webinar Medtalks (eenmalig) Educational grant Medtronic; fellow Longchirurgie KWF-grant ontvangen (2021) voor het doen van onderzoek naar radiotherapie en chirurgie bij het vroegstadium NSCLC.</p>		
von der Thüsen	Patholoog	Geen	<p>Honoraria en consulting fees van: Eli Lilly, Jansen, MSD, Pfizer, Roche, Roche Diagnostics</p> <p>Extern gefinancierd onderzoek: * ZonMW - Onderzoek pathologie COVID-19 – Projectleider * KWF - Onderzoek LCNEC - Geen projectleider * Hanarth - Onderzoek NE tumoren - Projectleider * AstraZeneca - Onderzoek EGFR in longcarcinoom - Geen projectleider</p>	restricties
Verheijen	Klinisch geriater, voor 0,8 fte. werkzaam in Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede. betaalde werkzaamheden, klinisch en poliklinisch.	Geen	Geen	geen

ter Heine	Ziekenhuisapotheker- klinisch farmacoloog, Radboudumc	Geen	Ik heb een onkostenvergoeding ontvangen voor het geven van een scholing over de klinische farmacologie van sotorasib, een nieuw middel in de behandeling van longkanker, van de firma AMGEN. Extern gefinancierd onderzoek: Financiering door ZONMW, stichting Treatmeds en zorgverzekeraars	geen
Barberio	Directeur patiëntenorganisatie Longkanker Nederland (betaald)	lid RvT Stichting Agora, leven tot het einde (betaald)	Extern gefinancierd onderzoek: * ZonMW - Optrial - Geen projectleider * KWF - ERATS - Geen projectleider * ZonMW - Zorgpad optimalisatie longkanker UMCG - ? * KWF - Donan trial - Geen projectleider * Stichting Treatmeds - Dedication trial - Geen projectleider	geen
Hiddinga	Longarts Universitair Medisch Centrum Groningen	Geen	Geen	geen
Veltman	longarts oncoloog - Amsterdam UMC loondienst Amsterdam UMC - full time contract	Geen	Geen	geen
van Rossum	Radiotherapeut- oncoloog, Amsterdam UMC	Bestuurslid (secretaris) Landelijk Platform voor Protonen Therapie (LPPT), onderdeel van NVRO - onbetaald	Dienstverband Universitair Medisch Specialist Amsterdam UMC Varian Medical Systems - Online adaptieve radiotherapie voor slokdarmcarcinoom Bekostiging promovendus PI: Prof. Arjen Bel - Geen projectleider	geen
Bosma	Neuroloog neuro-oncoloog UMCG	Tevens deelname richtlijn hersensmetastasen	Geen	geen

Lammers	Verpleegkundig Specialist Longoncologie OLVG Amsterdam	Kernlid TWG PO van V&VN	Geen	N.t.b.
Natris-Geerts	Verpleegkundig specialist longoncologie in het Diaconessenhuis Utrecht 28 uur per week Consulent palliatie team voor 4 uur per week	Verzorgen scholing HU over longkanker, 2 x per jaar (1.5 uur), betaald	Geen	N.t.b.

Inbreng patiëntenperspectief

5 Longkanker Nederland heeft bijgedragen aan de schriftelijke knelpunteninventarisatie voor het cluster Longoncologie. Daarnaast werd er aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de afvaardiging van Longkanker Nederland in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptmodule wordt tevens voor commentaar voorgelegd bij Longkanker Nederland (in afstemming met de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties).

10

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz [volgt na de commentaarfase]

Werkwijze

15

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 3.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

20

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

25 Tijdens de schriftelijke knelpuntenanalyse werden verschillende partijen uitgenodigd om input te geven op een concept-raamwerk voor de richtlijnen niet kleincellig longcarcinoom en kleincellig longcarcinoom. Deze richtlijnen zijn dermate verouderd, dat een grotere herziening noodzakelijk is om uiteindelijk goed mee te kunnen draaien in het modulair onderhoud zoals in de Koploperprojecten wordt beoogd.

30 Het doel van deze stakeholderraadpleging was om te inventariseren welke knelpunten men ervaart rondom de te herziene richtlijnen. De benoemde knelpunten werden vervolgens door de richtlijnwerkgroep geprioriteerd en vertaald in uitgangsvragen.

De volgende zes modules kregen prioriteit bij het uitvoeren van onderhoud aan de richtlijn **Niet kleincellig longcarcinoom:**

35

- Beeldvormend onderzoek
- Diagnostiek en besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met NSCLC
- Invloed van leeftijd en performance status op de effectiviteit en toxiciteit van oncologische systeemtherapie bij gemetastaseerd NSCLC
- Doorlooptijden analyse verdenking longcarcinoom

- TNM classificatie longcarcinoom (**voor zowel Niet-kleincellig als Kleincellig carcinoom**)

Kleincellig longcarcinoom:

- Diagnostiek en besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met SCLC.

5

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

10

15

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model (Review Manager 5.4). De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

20

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: 10 het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

25

30

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

35

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> • er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> • er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 10 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

15 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

25 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-30 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling 35 zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of 40 conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

45

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.

Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule wordt aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren worden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren wordt de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule wordt aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi:

10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184;
PubMed Central PMCID: PMC6542664.

Medisch Specialistische Richtlijnen 3.0 (2023). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad
Kwaliteit.

5 http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa
RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to
interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE
approach. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017.

10 Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence
and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working
Group, 2013. Available from

15 [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbo
ok.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).

5

10

15

NSCLC

20

Module 5.2 Beeldvormend onderzoek

Wat is nieuw (2025)?

- Deze module is herzien en vervangt de 'oude' module.

5

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10
1. Wat is de plaats van CT in het diagnostische traject bij patiënten met verdenking op NSCLC?
 2. Wat is de plaats van FDG-PET bij de diagnostiek van het mediastinum?

Introduction (English)

15 Currently, in patients with possible NSCLC (usually based on clinical assessment and a conventional thoracic X ray) a diagnostic CT scan of the thorax and upper abdomen (with the use of intravenous contrast) is the first step in the diagnostic process for the detection of changes of the anatomy due to a possible primary lung tumor and metastases. When the suspicion of a primary lung tumor is confirmed after the CT scan and a therapeutic approach with curative intent seems an option, an FDG-PET-CT scan is indicated according to the current guideline. The addition of an FDG-PET-CT scan results in a significant reduction of the number of futile thoracotomies, mainly due to the superior accuracy with respect to the presence of hilar and mediastinal lymph node involvement.

20 However, large differences were found between centers with respect to the sensitivity and specificity of FDG-PET-CT for mediastinal staging. In addition, the yield of the diagnostic procedures after CT and PET is not clear at present. Unnecessary mediastinal invasive and minimally invasive staging procedures may lead to delay of the treatment and (emotional and physical) burdens for patients. Therefore data on the yield of these procedures in specific subgroups of patients with (possible) NSCLC after CT and PET are clinically relevant.

30

Search and select

No systematic search was performed.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

35 Beeldvormend onderzoek gaat vrijwel altijd vooraf aan verder invasief onderzoek omdat kennis van de anatomische lokalisaties waar afwijkingen worden gedetecteerd en lokalisaties waar een verhoogde metabole activiteit schuilt, een grotere kans geven dat een gerichte biopsie voldoende tumorweefsel oplevert voor pathologisch onderzoek (zie pathologiediagnostiek) en daardoor ook het vermoedelijke ziektestadium kan worden bepaald. De meest gebruikte beeldvormende onderzoeken zijn een thoraxfoto, computed tomografie (CT) van de thorax en bovenbuik, FDG-PET/CT en endo-echografisch onderzoek (US, EBUS/EUS). Daarnaast wordt een MRI of CT van de hersenen verricht om metastasen in de hersenen aan te tonen of uit te sluiten bij een deel van de patiënten. Ander onderzoek zoals echografie van de bovenbuik, wordt alleen ingezet als aanvulling bij specifieke

40 diagnostische problemen. Naast de diagnostische CT met intraveneuze contrasttoediening voor de beoordeling van anatomische structuren en afwijkingen behorende bij longkanker wordt de PET-CT als een noodzakelijk onderzoek beschouwd voor mediastinale stadiëring en het detecteren van afstandsmetastasen. Daarbij verbetert PET-CT de lymfeklier stadiëring ten opzichte van CT alleen (Schmidt-Hansen, 2014). Moderne CT-technieken hebben de

45 beoordeling van het T-stadium verbeterd, maar beeldvorming kan niet altijd met zekerheid differentiëren tussen tumoradhesie en tumorinfiltratie.

50

Diagnostische computed tomografie (CT)

Een diagnostische CT van de thorax na toediening van intraveneus contrastmiddel wordt verricht vanaf de supraclaviculaire regio t/m de bijnieren. Bij voorkeur wordt gescand in de veneuze fase met voldoende contrastaanfleurings in de centrale vaten evenals van de bovenbuiksorganen. Alle patiënten met vermoedelijk of bewezen NSCLC komen hiervoor in aanmerking. Het verdient aanbeveling de diagnostische CT te combineren met PET/CT onderzoek indien er nog geen diagnostische CT scan van de thorax is verricht (of verricht meer dan 6 weken voor het FDG-PET-CT onderzoek), zeker indien aanwezigheid van NSCLC reeds bewezen is. Verricht deze (PET-)CT vóór een eventuele bronchoscopie. Of dit realiseerbaar is hangt af van lokale omstandigheden, zoals de logistiek rond de toegang tot de FDG-PET-CT, de toegangstijden tot een CT alleen, de kwaliteit van de aanwezige CT in het FDG-PET-CT apparaat, de mogelijkheid tot contrasttoediening en de beschikbaarheid van geïntegreerde radiologische en nucleair-geneeskundige beoordeling. Bij voorkeur dient de FDG-PET met een diagnostische CT in een geïntegreerd nucleair-geneeskundig-radiologisch verslag te resulteren. Omdat beeldvorming voorafgaat aan de invasieve diagnostiek is een goede organisatie met korte toegangstijden belangrijk. Voor in opzet curatieve chirurgie dient tenminste ergens in het traject een FDG-PET-CT te worden verricht.

De acquisitie van een 3D isotrope voxel dataset met dunne collimatie (0.6-1.5 mm) is de standaard voor een adequate diagnostische CT. Aanvullende reconstructies van dikkere (3 mm) axiale, coronale en sagittale coupes met betere signaal-ruis verhouding vervaardigd uit een 3D dataset bestaande uit dunne coupes complementeren het CT-onderzoek. Multiplanar reconstructies (MPR) zijn snel en makkelijk beschikbaar op de meeste PACS-werkstations. De implementatie van MPR's in meerdere richtingen in de routine work-up worden ten zeerste aanbevolen. Grotere coupediktes zijn niet wenselijk. Weke delen differentiatie en spatiale details nemen toe met afname van de voxelgrootte en het toedienen van intraveneus contrastmiddel. Het gebruik van intraveneus contrastmiddel verbetert de detectie van mediastinale lymfeklieren en hilaire lymfeklieren, de lokale uitbreiding van de primaire tumor, vasculaire ingroei en het verschil tussen tumor en poststenotische atelectase of obstructiepneumonie.

De grootte van de intrapulmonale tumor wordt bepaald door de grootste dimensie op de CT in 'longwindow' (WW = 1200-1500, WL = 50-100). Dit betreft lang niet altijd de diameter op de axiale reconstructie. Of de omringende matglascomponent betrokken moet worden in de meting, is onduidelijk. De lymfeklieren worden in de kortste as gemeten. Follow-up-metingen dienen onder dezelfde condities (windowsetting en coupedikte) plaats te vinden.

Het gebruik van 3 mm MPRs leidt tot een betere beoordeling van de tumoruitbreiding, zoals bijvoorbeeld doorgroei van tumor door de fissuren, de mate van uitbreiding in de pleura en/of de thoraxwand, een betere differentiatie van vaten die door tumor worden omgroeid en tumorinvasie en een meer accurate meting van de afstand tussen carina en de proximale bronchiale tumorinvasie. Ondanks deze verbeteringen kan de beeldvorming niet met zekerheid differentiëren tussen tumoradhesie en tumorinfiltratie. Patiënten mag geen potentiële chirurgie onthouden worden wanneer de beeldvorming geen zekerheid biedt. Het aantal gevallen waarbij aanvullend MRI wordt gebruikt om tumorinvasie aan te tonen is zeer beperkt. In de praktijk wordt MRI vooral gebruikt voor de evaluatie van sulcus superior-tumoren ter beoordeling van de betrokkenheid van de plexus brachialis, de vena en arteria subclavia en het spinale kanaal.

FDG-PET

FDG is een glucoseanalogon, waarvoor een groot deel van maligne tumoren een verhoogde affiniteit hebben. De stralenbelasting van een FDG-PET bedraagt ca. 19 microSievert (uSv)/Megabecquerel (MBq). Vanwege toenemende gevoeligheid van de detectoren is de toegediende hoeveelheid FDG (en dus de stralingsbelasting) de laatste jaren verminderd (er zijn thans alleen nog hybride PET-CT scanners beschikbaar in Nederland). Hierbij wordt in de regel een zogenaamde lage-dosis CT vervaardigd (stralingsbelasting ca 1-3 mSv) die vooral wordt gebruikt voor de vereiste verzwakkingscorrectie van de FDG-PET-beelden en voor het vaststellen van de anatomische lokalisaties met verhoogde metabole activiteit. Daarna kan in dezelfde sessie nog een CT van diagnostische kwaliteit worden gemaakt waarbij ook intraveneus contrastmiddel wordt toegediend (indien dit nog niet verricht is). De FDG-PET is alleen bruikbaar voor stadiëring als de primaire tumor FDG opneemt.

FDG-PET voor mediastinale metastasen

Er is veel literatuur beschikbaar (wel grotendeels verouderd) met betrekking tot de sensitiviteit en de specificiteit van FDG-PET(-CT) voor de detectie van mediastinale lymfekliermetastasen. Hierbij wordt (de laatste versie van) het IASLC TNM systeem gebruikt voor de afgrenzing van de lymfeklierstations voor het maken van onderscheid tussen N1, N2, en N3 lymfeklierbetrokkenheid (zie module TNM classificatie). De diagnostische CT scan is hierbij leidend voor de lokalisatie van de lymfeklierstations. In een meta-analyse van Schmidt-Hansen kwam naar voren dat zowel de sensitiviteit als de specificiteit van FDG-PET(-CT) voor het aantonen van mediastinale lymfekliermetastasen rond de 80% liggen (Schmidt-Hansen, 2014). Deze waarden zijn niet hoog genoeg om pathologische bevestiging van PET positieve lymfeklieren achterwege te kunnen laten. Daarnaast zijn de verschillen tussen grote centra in de wereld met betrekking tot de sensitiviteit en de specificiteit van het bepalen van de N-status opvallend groot, vermoedelijk deels te verklaren door het ontbreken van internationaal geaccepteerde criteria van beoordeling van FDG-PET-CT in deze context (met als gevolg observervariatie).

Veel van de artikelen waarop deze meta-analyse gebaseerd is, zijn nog verricht met FDG-PET alleen en niet met gecombineerde FDG-PET-CT. Een kwalitatief goede primaire diagnostische accuratesse studie met FDG-PET-CT vergeleek de performance van de FDG-PET component van FDG-PET-CT met CT alleen (Yang, 2008). Hierbij werd een totale sensitiviteit voor mediastinale metastasen van 92% gemeten bij een specificiteit van 84%, op het niveau van individuele mediastinale lymfeklieren. Voor CT alleen werd respectievelijk 74% en 59% gevonden. Voor het onderscheid tussen N0 of N1 versus N2-ziekte bedraagt de sensitiviteit van FDG-PET-CT 72%, specificiteit 89%. Voor CT alleen is dit 52% en 73%. Met mediastinoscopie en -tomie als gouden standaard, blijkt dat 80% van de patiënten met FDG-PET-CT correct is gestadieerd (CT 56%), 7% is ondergestadieerd (CT 26%) en 13% overgestadieerd (CT 18%).

Inmiddels zijn ook in het PET-CT tijdperk resultaten bekend van drie gerandomiseerde studies waarbij stadiëring met FDG-PET-CT is vergeleken met conventionele stadiëring zonder FDG-PET. In twee van deze gerandomiseerde studies is gebleken dat de FDG-PET-CT het aantal overbodige thoracotomieën doet verminderen (Maziak, 2009; Fischer, 2009), net als dat in een studie uit het alleen FDG-PET tijdperk is gemeld (van Tinteren, 2002). In een Australische studie is dit verschil niet gevonden (Viney, 2004).

Het is hierbij van belang te beseffen dat de CT die in het kader van FDG-PET-CT wordt gemaakt (en waarop bovengenoemde sensitiviteiten en specificiteiten zijn gebaseerd) een zogenaamde lage dosis CT is en vooral bedoeld is voor attenuatiecorrectie en voor

anatomische correlatie. De diagnostische kwaliteit van de FDG-PET-CT verbetert indien de gegevens van de diagnostische contrast-CT worden gecombineerd met de FDG-PET gegevens. Zoals bekend kan FDG-PET onderschatting van de FDG stapeling en fout-negatieve uitkomsten geven bij kleine afmetingen van afwijkingen (< 6-8 mm) of bij bijvoorbeeld kleine metastatische foci in grotere lymfeklieren. Fout-positieve uitkomsten treden op bij ontsteking of infectie in lymfeklieren (bij bijvoorbeeld een post obstructie pneumonie of bij sarcoid like reacties). Hoewel ook de dichtheitsverdeling in tumoren of lymfekliermetastasen bij de CT een rol speelt, is de beoordeling op metastasen thans nog vooral op grootte gebaseerd. De CT kan mede daardoor zowel fout-negatieve uitkomsten geven bij lymfeklieren met korte as diameter ≤ 10 mm en fout-positieve bij klieren met korte as diameter > 10 mm. In de studie van Yang met FDG-PET-CT werd een uitgebreide analyse van mediastinale klieren verricht waarbij van alle individuele klieren een FDG-PET-CT en histologie beschikbaar was (Yang, 2008). De sensitiviteit/specifiteit van de FDG-PET bedroeg respectievelijk 86/85%, en die voor CT 69/71%. De bevindingen van de PET corrigeerden hierbij 81% van de fout-negatieve interpretaties van CT en 72% van de fout-positieve interpretaties. Omgekeerd corrigeerden de bevindingen van de CT 57% van fout-negatieve FDG-PET interpretaties en 45% van fout-positieve interpretaties. Deze gegevens zijn gebaseerd op individuele lymfeklieren en niet op de TNM-gegevens van de patiënt. Uit de gegevens valt te berekenen dat als op de CT geen vergrote mediastinale klieren zijn en de FDG-PET wel positief (metabole activiteit toont) is, 56% van de lymfeklieren een metastase blijkt te bevatten en indien de FDG-PET negatief is dan is er slechts in 3% een metastase. Indien de CT vergrote mediastinale lymfeklieren toont en de FDG-PET ook positief is, dan is de kans op een metastase 75%. Is de FDG-PET negatief bij vergrote mediastinale lymfeklieren op de CT dan is de kans op een metastase 11%.

Deze gegevens komen redelijk overeen met de oudere gegevens uit de meta-analyse van Gould (2001). Bij selectie van patiënten met op CT vergrote mediastinale lymfeklieren is de sensitiviteit van de FDG-PET hoger wanneer alle klieren worden beschouwd en benadert de 100%. De specificiteit van de FDG-PET is dan echter lager (78%), aangezien ook infectieuze klieren vaker vergroot zijn. Dit leidt tot een negatief voorspellende waarde van alle mediastinale klieren - dus van de N2-status - van ongeveer 85%.

Samenvattend is de negatief voorspellende waarde van de FDG-PET-CT voor het mediastinum dus 85-95%. Voor de moderne scanners met een hogere sensitiviteit (en een betere resolutie) zal de negatief voorspellende waarde dus waarschijnlijk nog hoger zijn.

FDG-PET voor metastasen op afstand

Naast de waarde voor het stadiëren van het mediastinum is de FDG-PET ook geschikt voor het detecteren van afstandsmetastasen (Pieterman, 2000). FDG-PET-CT detecteert bij circa 10-20% van de patiënten onverwachte afstandsmetastasen (Silvestri, 2007). Dit percentage is hoger bij patiënten met hogere stadia. Lardinois (2003) heeft in 350 patiënten 110 afwijkingen buiten de thorax gevonden. In 21% betreft dit een solitaire afwijking waarvan 54% gerelateerd is aan het longcarcinoom en 46% gerelateerd is aan een andere maligniteit, benigne en premaligne colonpoliepen, Warthin's speekselklier-tumoren, granulomen, hyperplastische schildkliernodi, ontstekingen of andere benigne aandoeningen. De sensitiviteit van de FDG-PET om bijniermetastasen aan te tonen benadert de 100% maar dit betreft wel afwijkingen > 15 mm (Silvestri, 2007). De gecombineerde sensitiviteit/specifiteit voor alle intra-abdominale (lever, bijnieren) metastasen bedroeg respectievelijk 85%/56% waarbij vaak de CT met contrasttoediening als referentietest werd gebruikt. Hoewel fout-positiviteit zeldzaam is, wordt een biopsie ter bevestiging aanbevolen. Dat geldt overigens in principe voor iedere solitaire metastatische lesie buiten het brein.

De FDG-PET is ook geschikt voor het detecteren van skeletmetastasen waarbij sensitiviteit, specificiteit, negatief en positief voorspellende waarde en accuratesse allen > 90% zijn (Silvestri, 2005). Dit overtreft de diagnostische prestatie van een skeletscintigrafie.

5 Voor het detecteren van hersenmetastasen is de FDG-PET en de FDG-PET-CT onvoldoende geschikt vanwege de hoge achtergrondactiviteit van hersenweefsel; de MRI is hier het onderzoek van keuze. Voor het aantonen van hersen- en levermetastasen heeft FDG-PET geen meerwaarde boven MRI.

10 *Solitaire long nodus*

In de praktijk wordt de FDG-PET-CT ook veel gebruikt voor het beoordelen van een solitaire longhaard (een solitary pulmonary nodule, SPN). In feite betreft het hier vaak afwijkingen die verdacht zijn voor NSCLC. De FDG-PET is vooral van waarde indien de voorafkans op een maligniteit rond de 50% is. Deze kans kan berekend worden op basis van klinische en radiologische factoren (Swensen criteria: leeftijd patiënt, roken, grootte, locatie in bovenkwab en spiculatie op CT (Swensen, 1997)). Een stadiëringsindicatie zou kunnen zijn een discordante uitslag van FDG-PET en CT. In het huidige FDG-PET-CT tijdperk leidt de combinatie van de FDG-PET en CT tot een sensitiviteit voor het opsporen van een kleine pulmonale maligniteit van meer dan 95% en een specificiteit van 89% (Wahidi, 2007). Ook in
15 Nederlands onderzoek leidde de combinatie van de Swensen criteria met FDG-PET tot de hoogste diagnostische waarde (Herder, 2005). De negatief voorspellende waarde van een FDG-PET is laag als op een CT een kleine solitaire pulmonale nodus (< 1 cm) wordt gezien; de positief voorspellende waarde van een kleine lesie is echter weer groot. Hierbij dient te worden meegewogen dat een deel van de adenocarcinomen (lepidische en mucineuze
20 tumoren vooral) lage FDG stapeling tonen, waarbij de kansschatting (te) laag kan worden berekend bij het toepassen van een risk calculator.

Kosten (middelenbeslag)

30 Een Franse kosteneffectiviteitsstudie toonde aan dat de FDG-PET met een CT voor de anatomische lokalisatie van mediastinale lymfeklieren een kosteneffectief alternatief is ten opzichte van een CT alleen (Alzahouri, 2005). Bij de werkgroep zijn geen recente kosteneffectiviteitsstudies bekend.

Aanbevelingen

Maak een diagnostische CT scan van de thorax bestaande uit een acquisitie met intraveneus contrastmiddel bij voorkeur in de veneuze fase, verricht vanaf de supraclaviculaire regio tot en met de bijnieren bij iedere patiënt met een verdenking op een longcarcinoom.

Overweeg een gecombineerde FDG-PET low-dose CT gecombineerd met een diagnostische CT scan met contrast bij patiënten met NSCLC die in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling indien er nog geen diagnostische CT scan van de thorax is verricht.

35

Kennislacunes

Een nieuwe modaliteit bij de stadiëring van NSCLC is 'whole body' MRI met 'diffusion weighting' (MRI-DW). In een publicatie zijn sensitiviteiten en specificiteiten in dezelfde orde als van de FDG-PET gevonden (Ohno, 2008). Er is echter meer onderzoek nodig om de plaats van deze modaliteit bij longkanker te bepalen.
40

Literatuur

- Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective. *Clin Radiol* 60:479-492, 2005.
- 5 Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Simone Marnitz S, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. *Radiology* 229:526-533, 2003.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest*.130:1791-1795,2006.
- 10 Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1017-1023, 2004.
- Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN., Jr Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer: the Will Rogers phenomenon revisited. *Arch Intern Med* 168:1541–1549, 2008.
- 15 Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 213:530-536,1999.
- 20 Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Høgholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Højgaard L. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 361:32-39, 2009.
- 25 Gonzalez Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1900-1905, 2003.
- Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:879-892, 2003.
- 30 Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 285:914-924, 2001
- 35 Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H, Comans EF, Verboom P, Uyl-de Groot CA, Welling A, Paul MA, Boers M, Postmus PE, Teule GJ, Groen HJ; POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 24:1800-1806, 2006
- 40 Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 128:2490-2496, 2005
- Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, Murar J, Segurolo RJ, Jr. Accuracy and cost-effectiveness of [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Chest* 125:1413-1423, 2004.
- 45 Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 238:180-188, 2003.
- Lardinois D, Walter Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New Engl J Med* 348:2500-2507, 2003
- 50

- Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 151:221-228, 2009.
- 5 Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Medetoglu B, Kara HV, et al. The role of positron emission tomography (PET) in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 56:56-63, 2008.
- Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Takenaka D, Nogami M, Yoshikawa T, Matsumoto S, Kotani Y, Sugimura K. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2008 Aug;248(2):643-54. doi: 10.1148/radiol.2482072039. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539889.
- 10 Pieterman RM, John W.G. van Putten JWG, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruijm J, Groen HJM. Preoperative Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 343:254-261, 2000.
- 15 Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261, 2000.
- Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, Garcia de BS, Calero-Garcia R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:8348-8356, 2005.
- 20 Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 13;2014(11):CD009519. doi: 10.1002/14651858.CD009519.pub2. PMID: 25393718; PMCID: PMC6472607.
- 25 Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:178S-201S, 2007.
- 30 Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 157:849-855, 1997.
- Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 47:235-242, 2005.
- 35 van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet* 359:1388-1392, 2002.
- 40 Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99:1753-1767, 2007.
- Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 44:175-181, 2004.
- 45 Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughan BC, Fulham MJ. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2357-2362, 2004.
- 50

- Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 132:94S-107S, 2007.
- 5 Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 61:35-43, 2008.
- Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* ;130:710-718, 2006.

Module X Diagnostiek en besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met NSCLC

Wat is nieuw (2025)?

- 5
- Deze hele module is nieuw.

Uitgangsvraag

- 10
- Hoe komt men tot een weloverwogen besluit ten aanzien van de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij oudere mensen en andere mogelijk kwetsbare patiëntengroepen?
 - Welke mogelijkheden zijn er om deze besluitvorming te ondersteunen en wat is de plaats van een (comprehensive) geriatrisch assessment?

Introductie

15

Jaarlijks krijgen meer dan 15.000 mensen de diagnose longkanker. De helft van deze nieuwe patiënten is ouder dan 70 jaar (> 7.500 mensen per jaar) en meer dan 30% is ouder dan 75 jaar (> 4.500 mensen per jaar). Het aandeel oudere patiënten met longkanker neemt elk jaar toe. Ongeveer 45% van de oudere patiënten met longkanker vertoont tekenen van kwetsbaarheid (Komici, 2022).

20

Kwetsbare oudere patiënten hebben een verhoogd risico op negatieve behandelresultaten tijdens pulmonale oncologische behandelingen, zoals toxiciteit en sterfte (Komici, 2022).

25

Een bekende lacune in de wetenschappelijke literatuur betreft de geriatrische gevolgen van pulmonale oncologische behandelingen bij kwetsbare patiënten, zoals zelfredzaamheid en mobiliteit (Bertagnolli, 2021). Het is zeer waarschijnlijk dat kwetsbare oudere patiënten ook een groter risico lopen op negatieve geriatrische uitkomsten. Tijdens of na pulmonale oncologische behandeling vallen zij vaker, verliezen zij hun ADL-zelfstandigheid en ontwikkelen zij vaker geriatrische syndromen, zoals gewichtsverlies of verminderde energie. Oudere patiënten hechten waarde aan informatie over de impact van de behandeling op deze gezondheidsuitkomsten (Festen, 2021a).

30

In deze module wordt beschreven hoe men tot een weloverwogen besluit komt ten aanzien van de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom bij oudere mensen en andere kwetsbare patiëntengroepen. Daarnaast wordt de rol van het (comprehensive) geriatrisch assessment bij deze behandeling uitgelicht.

35

Search and select

40

The literature search of this module focuses on the role of Geriatric Assessment-guided care in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma. In the considerations, the broader scope of diagnostics and decision-making for this patient group is elaborated on.

45

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of Geriatric Assessment-guided care, compared to standard care, in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma?

50

P: Older patients with poor performance status with non-small cell lung carcinoma
I: Geriatric Assessment-guided care
C: Standard treatment (not guided by Geriatric Assessment)

O: Overall survival, Progression-free survival, Quality of life (EQ-5D), Adverse Events, Patient satisfaction, Unplanned admission, Activities of daily living (ADL)

Relevant outcome measures

5 The guideline development group considered overall survival, progression-free survival and quality of life as critical outcome measures for decision making; and adverse events, patient satisfaction, unplanned admission and activities of daily living as important outcome measures for decision making. The working group defined clinically relevant differences based on the PASKWIL criteria (<https://www.nvmo.org>):

- 10
- Overall survival: >16 weeks **and** HR<0.7
 - Progression-free survival: >16 weeks **and** HR<0.7
 - Quality of life: a minimal difference of 10 points on the quality-of-life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments.

15

The working group defined the clinically relevant difference for other outcomes as follows:

- Adverse events: absolute difference <5% for lethal complications, or <25% for serious complications
- 20 • Patient satisfaction: a minimal difference of 10% on the scale of the patient satisfaction questionnaire
- Unplanned admission: <10%
- Activities of daily living: a minimal difference of 10% on the scale of the activities of daily living questionnaire.

25

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until March 03, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 3054 hits. After reading the full text of articles selected on title and abstract, three studies were included.

30

In the considerations, the clinical questions were answered by:

- Reviewing relevant (inter)national guidelines, namely:
 - 35 ○ Richtlijn Comprehensive Geriatric Assessment (2022)
 - Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen (2024)
 - Richtlijn Colorectaal carcinoom, module besluitvorming bij oudere en andere kwetsbare groepen (2024)
 - ASCO-Guideline Update (2023)

Results

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

45 The study results are pooled if all three studies reported their findings on a specific outcome.

Summary of literature

Description of studies

5 **Corre 2016** – conducted a multicenter, open-label, phase III trial, in older patients (≥ 70 years old) with a performance status of 0 to 2 and stage IV NSCLC. This trial evaluated the integration of CGA in the cancer treatment decision-making. Patients were randomly assigned between chemotherapy allocation based on performance score (PS) and age (standard arm: carboplatin-based doublet if $PS \leq 1$ and age ≤ 75 years; docetaxel if $PS = 2$ or age > 75 years) and treatment allocation based on CGA (CGA arm: carboplatin-based doublet for fit patients, docetaxel for vulnerable patients, and best supportive care for frail patients).
10 494 patients were randomly assigned to either the standard arm ($n=251$) or the CGA-arm ($n=243$). The median age was 77 years and most of the patients had an ECOG performance status of 1. The primary endpoint was treatment failure-free survival (TFFS). Secondary endpoints were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), tolerability, and quality of life (QoL).

15 **Jeppesen 2018** – conducted a multicenter, single institutional randomized pilot study in patients receiving stereotactic body radiotherapy for localized NSCLC. This trial evaluated the impact of CGA. Patients were randomly assigned to receive SBRT +/- CGA. 51 patients were randomly assigned to either the standard arm ($n=26$) or the CGA-arm ($n=25$). The median age was 72 years and most of the patients had an ECOG performance status of 1. The primary outcome was QoL. Secondary endpoints were OS, cancer-specific survival and need for unplanned admission.

25 **Presley 2022** – performed a secondary analysis of a cluster-randomized clinical trial (GAP70+ trial) which evaluated whether providing a geriatric assessment (GA) summary and GA-guided recommendations can improve grade 3-5 toxicity among elder adults with advanced lung cancer. Participants aged ≥ 70 years with stage III and IV (advanced) lung cancer and ≥ 1 GA domain impairment starting a new treatment with high-risk of toxicity were included. Patients were randomly assigned to the intervention arm (oncologist received GA summary and recommendations) versus usual care (UC: no summary or recommendations given). The mean age was 76.3 ± 5.1 years and most of the patients had a stage IV NSCLC (82.8%). The primary outcome was grade 3-5 toxicity. Secondary endpoints were OS (6-month and 1 year), treatment modifications and need for unplanned admission.

35 Results

Overall survival (OS) (critical)

All included studies reported on OS.

40 Corre (2016) reported the effect of CGA versus standard care on median OS. Treatment based on CGA resulted in a numerically shorter (but non-significant) median OS compared to the standard treatment. The median OS in the intervention group was 6.1 months and the median OS in the control group was 6.4 months, with a hazard ratio (HR) of 0.92 (95% CI 0.79 to 1.1). This difference was not considered clinically relevant.

45 Jeppesen (2018) reported the effect of an individual care plan versus standard care on OS at 1 year and 2 years. Treatment based on an individual care plan resulted in numerically higher (but non-significant) OS at 1 year and 2 years. In the intervention group, the OS at 1 year was 94% compared to 72% in the control group. The OS at 2 years was 69% in the intervention group, while the OS at 2 years in the control group showed 59%. The article by
50 Jeppesen (2018) lacks data regarding time-to-event outcomes, as well as information on the

risk of mortality within the various groups during the follow-up period. Consequently, there is insufficient data available to calculate a hazard ratio.

5 Presley (2022) reported the effect of a geriatric assessment versus standard care on OS at 6 months and 1 year. Treatment based on geriatric assessment resulted in numerically higher (but non-significant) OS at 6 months and 1 year. In the intervention group, the OS at 6 months was 70.3% compared to 68.1% in the control group, with a HR of 0.52 to 1.57. The OS at 1 year in the intervention group was 48.4%, while the OS at 1 year in the control was 44.0%, with a HR of 0.89 (0.58 to 1.36). This difference was not considered clinically relevant.
10

Data could not be pooled.

Progression-free survival (PFS) (critical)

15 One study reported on PFS.

Corre (2016) reported the effect of CGA versus standard care on median PFS. Treatment based on CGA resulted in a numerically shorter (but non-significant) median PFS compared to the standard treatment. The median PFS in the intervention group was 3.4 months while the median PFS in the control group was 3.7 months. This difference was not considered clinically relevant.
20

Quality of life (QoL) (critical)

25 One study reported on QoL.

Jeppesen (2018) reported that no statistical differences were observed for the EQ-5D health index between the CGA and no-CGA groups. The article by Jeppesen (2018) solely depicted the data in graphical format. Visually it seems that the difference between the group could not be considered clinically relevant.
30

Adverse events (AE) (important)

Two studies reported on adverse events (grade 3 or 4).

35 Corre (2016) reported the effect of CGA versus standard care on adverse events (grade 3 or 4). Treatment based on CGA resulted in a numerically lower (but non-significant) percentage of AE (grade 3 or 4) compared to standard treatment, 67.9% versus 71.3%. This difference is not considered clinically relevant.

40 Presley (2022) reported the effect of a geriatric assessment versus standard care on adverse events (defined as toxicity grade 3-5 through 3-months post treatment initiation). Treatment based on GA resulted in a lower percentage of AE compared to standard treatment, 53.1% versus 71.6%. This difference is considered clinically relevant.

Patient satisfaction (important)

45 No studies reported on patient satisfaction.

Unplanned admission (important)

Two studies reported on unplanned admission.

50 Jeppesen (2018) reported the effect of an individual care plan versus standard care on unplanned admissions. Treatment based on an individual care plan resulted in a numerically

lower (but non-significant) percentage of unplanned admission compared to standard care, 46% versus 52%. This difference is not considered clinically relevant.

5 Presley (2022) reported the effect of a geriatric assessment versus standard care on unplanned admissions. Treatment based on a geriatric assessment resulted in a numerically lower (but non-significant) percentage of unplanned admission compared to standard care, 28.1% versus 37.9%. This difference is considered clinically relevant.

Activities of daily living (ADL) (important)

10 No studies reported on activities of daily living.

Level of evidence of the literature

The evidence for all outcomes was derived from randomized trials, therefore the level of evidence started at 'high'.

15 The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by three levels because of study limitations (-two levels, risk of bias: open-label study and role of funder); and applicability (-one level, bias due to indirectness: difference in population and difference in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

20 The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** was downgraded by three levels levels because of study limitations (-one level, risk of bias: open-label study and role of funder); applicability (-one level, bias due to indirectness: reference treatment); and number of included patients (-one level, imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

25 The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by three levels because of study limitations (-two levels, risk of bias: open-label study); and number of included patients (-one level, imprecision). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

30 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by three levels because of study limitations (-two levels, risk of bias: open-label study and role of funder); and applicability (-one level, bias due to indirectness: difference in population and difference in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

35 Because **patient satisfaction** was not reported by any of the included studies, the level of evidence of this outcome was not rated.

40 The level of evidence regarding the outcome measure **unplanned admission** was downgraded by three levels because of study limitations (-two levels, risk of bias: open-label study); applicability (-one level, bias due to indirectness: difference in population and difference in interventions). Therefore, the level of evidence was graded as very low.

45 Because **activities of daily living** was not reported by any of the included studies, the level of evidence of this outcome was not rated.

Conclusions

<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on overall survival.</p> <p><i>Sources: Corre, 2016; Jeppesen 2018; Presley, 2022</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on progression-free survival.</p> <p><i>Source: Corre, 2016</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on quality of life.</p> <p><i>Source: Jeppesen 2018</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on adverse events.</p> <p><i>Sources: Corre, 2016; Presley, 2022</i></p>
<p>No GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on patient satisfaction.</p> <p><i>Source: -</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on unplanned admissions.</p> <p><i>Sources: Jeppesen 2018; Presley, 2022</i></p>
<p>No GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effect of comprehensive geriatric assessment in the treatment of frail older adults with non-small cell lung carcinoma compared to standard care on activities of daily living.</p> <p><i>Source: -</i></p>

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

Screenen op kwetsbaarheid

Eventuele aanwijzingen voor kwetsbaarheid kunnen het beste worden vastgesteld door hier bij alle oudere patiënten structureel op te screenen. Meestal wordt hierbij gekozen voor een grensleeftijd van minimaal 65 jaar, maar in Nederland wordt vaak gekozen voor een leeftijd van 70 jaar of ouder. Het simpelweg toekennen van prestatiescores zoals de ECOG-score of de Karnofsky-score onderkent kwetsbaarheid onvoldoende (Schulkes, 2017). Het wordt

15

daarom over het algemeen aanbevolen om ouderen met een (long)oncologische aandoening die in aanmerking komen voor tumorgerichte behandeling te screenen op mogelijke kwetsbaarheid met de G8-score (Dale, 2023 (ASCO Guideline Update 2023); Richtlijn Colorectaal carcinoom, 2024; Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen, 2024).

5

De G8-score heeft een hoge gevoeligheid voor onderliggende kwetsbaarheid. Een nadeel van de G8-score is de lagere specificiteit, waardoor het risico op kwetsbaarheid soms wordt overschat (Hamaker, 2012; Van Walree, 2019). Dit kan worden ondervangen door een getrapte aanpak te hanteren, waarbij andere factoren, zoals de zwaarte van de huidige behandel mogelijkheden, worden meegewogen bij de indicatie voor een aanvullend (comprehensive) geriatrisch onderzoek (CGA). Ten slotte is de G8-score niet gericht op het detecteren van geheugenproblemen. Hiervoor kan een kortgeheugenscreening worden toegevoegd, zoals de 6-CIT of MMSE.

10

15 *(Comprehensive) geriatrisch assessment*

Op basis van de gevonden literatuur in de literatuursamenvatting zijn er geen duidelijk objectieerbare conclusies te trekken over de voor- en nadelen van het toepassen van een (comprehensive) geriatrisch assessment (GA/CGA) bij de behandeling van kwetsbare ouderen met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) als het gaat om de cruciale uitkomstmaten (overall survival, progression-free survival en quality of life). De gerapporteerde resultaten en de toepassing van het GA/CGA van de gevonden studies zijn heterogeen. De studies laten geen klinisch relevante of significante verschillen zien tussen beide groepen voor de cruciale uitkomstmaten en er is bovendien sprake van methodologische tekortkomingen. Voor de overige door de werkgroep benoemde uitkomstmaten (adverse events, patient satisfaction, unplanned admission en activities of daily living) is op basis van de gevonden literatuur ook geen voorkeur uit te spreken voor wel of geen Geriatrisch Assessment-guided care.

20

25

30

Op grond van de literatuur zijn er wel aanwijzingen dat het aantal bijwerkingen en ongeplande opnames reduceert. Dit blijkt ook uit reviews bij oncologische aandoeningen in het algemeen. Het behandelplan na een GA verandert in het algemeen bij 28% van de patiënten en na een consult met een geriatr bij 22% van de patiënten (meestal minder intensieve behandeling) (Hamaker, 2022). Ook worden er nieuwe geriatrische syndromen ontdekt die meegenomen kunnen worden in het behandelplan en kan er beter aangesloten worden bij de patiëntvoorkeuren en -karakteristieken.

35

De procesbeschrijving, kaders en beschikbare instrumenten voor het inventariseren van de somatische, psychische en cognitieve, sociale en functionele toestand van mogelijk kwetsbare, oudere patiënten via een goed ingebed (comprehensive) geriatric assessment zijn elders uitgebreid beschreven ([Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen](#), 2024; [Richtlijn Comprehensive geriatric assessment](#), 2021; [Leidraad Multidisciplinaire beoordeling bij multimorbiditeit](#), 2024). In deze kwaliteitsdocumenten wordt ook expliciet onderbouwd waarom het belangrijk is om aandacht te besteden aan het uitvragen van behandel doelen, patiëntvoorkeuren, kernwaarden, factoren die kwaliteit van leven bepalen en gezamenlijke besluitvorming. Tevens worden handvatten geboden voor hoe dit te doen.

40

45

Overige instrumenten die bij het (comprehensive) geriatrisch assessment in deze context gebruikt kunnen worden, betreffen onder andere:

- een tool voor het inschatten van de resterende levensverwachting, bijvoorbeeld om mee te wegen in het kader van de 'time to benefit' van een longoncologische behandeling (Eprognosis; eprognosis.ucsf.edu);

50

- een tool voor inschatting van de longchirurgische risico's (ACS NSQIP Surgical Risk Calculator; riskcalculator.facs.org);
 - een tool voor inschatting van de kans op chemotherapeutische toxiciteit (CARG Chemo-Toxicity Calculator; mycarg.org);
- 5 • een stappenplan voor inschatting van wilsbekwaamheid (Stappenplan bij beoordeling wilsbekwaamheid; KNMG).

10 Bij de lokale inrichting van dit zorgproces kan een samenwerking met een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde zinvol zijn. Een geriatrisch assessment hoeft niet altijd gedaan te worden door een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde; ook een andere geschoolde, bekwame zorgverlener kan dit uitvoeren. Meestal wordt ervoor gekozen om een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde te vragen voor een comprehensive geriatrisch assessment indien a) binnen het longoncologische team onvoldoende expertise of capaciteit hiervoor beschikbaar is; of b) indien de screening of het geriatrisch assessment aanwijzingen geven voor uitgebreide kwetsbaarheid, waarvan nadere

15 evaluatie gewenst is voorafgaand aan de behandeling. Soms wordt een patiënt tevoren niet als kwetsbaar beschouwd, maar ontstaan gedurende het behandeltraject geriatrische syndromen, zoals vallen of onbegrepen energieverlies. Ook dit zijn verwijzindicaties voor een CGA.

20 *Behandelbeslissing en interventies*

Aanbevolen wordt om de inventarisatie van kwetsbaarheid via screening en eventueel (comprehensive) geriatrisch assessment te verrichten voordat het longoncologische behandelplan wordt opgesteld (Dale, 2023). Op deze manier kan de geriatrische informatie meegewogen worden bij het opstellen van het behandelplan. Daarbij is het belangrijk om te

25 beseffen dat het moeilijk blijft om op individueel niveau precies te voorspellen welke uitkomst de behandeling zal kennen, ook met geriatrische informatie (Versteeg, 2021). De insteek is dat alle betrokkenen goed geïnformeerd een passend behandeltraject ingaan, waarbij potentiële oncologische en geriatrische neveneffecten op de gezondheid proactief worden geadresseerd. Om tot dit zorgvuldig afgewogen behandelplan te komen, wordt

30 aanbevolen om tijdens het multidisciplinair overleg systematisch en zo precies mogelijk te bespreken wat de longoncologische behandeling toevoegt aan de levensverwachting in het licht van de geriatrische informatie. Ook adviseren we mee te wegen wat de behandeling bijdraagt aan de vermindering van de klachten, wat de nadelen (lasten) zijn van de behandeling en welke andere behandel mogelijkheden er zijn (inclusief 'best supportive care') (Festen, 2021b).

35

Om de geriatrische problemen die zijn geïdentificeerd optimaal en proactief te ondervangen, wordt aanbevolen om een lokaal protocol voor interventies op te stellen. In dit protocol dient te worden beschreven welke beleidsopties er zijn om geriatrische problemen te

40 ondervangen (Richtlijn Colorectaal carcinoom, module [Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntgroepen](#)).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Om de ervaringen van zorgverleners in de longoncologische zorg over diagnostiek en

45 besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met NSCLC in kaart te brengen, zijn interviews afgenomen vanuit het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Deze paragraaf is gebaseerd op deze interviews.

50 Oudere en kwetsbare patiënten met NSCLC hebben unieke wensen en behoeften en bij hen spelen vaak andere uitkomsten van zorg een belangrijkere rol dan overleving, zoals behoud van mobiliteit en zelfredzaamheid. Factoren zoals comorbiditeiten en polyfarmacie

beïnvloeden de effectiviteit van behandelingen en de prognose en moeten daarom ook geïnventariseerd zijn voor de start van een oncologische behandeling. Ondanks het door iedereen onderkende belang van gepersonaliseerde zorg ontbreekt het vaak aan het gebruik van gestandaardiseerde screeningsinstrumenten en een geriatrische assessment om kwetsbaarheid te beoordelen en behandelkeuzes te ondersteunen. Geriatrische beoordelingen worden echter steeds crucialer geacht om zorg op maat te bieden en gezamenlijke besluitvorming te verbeteren.

Multidisciplinaire samenwerking, waarin ook geriateren of internisten ouderengeneeskunde worden betrokken, wordt aanbevolen om een geïntegreerde en patiëntgerichte aanpak te realiseren. Toch blijft tijdgebrek bij zorgverleners een belangrijk obstakel bij het maken van complexe beslissingen en het bieden van uitgebreide informatie aan patiënten. Daarnaast verschillen de informatiebehoeften van patiënten sterk: sommigen vertrouwen volledig op de arts, terwijl anderen actief willen participeren in het besluitvormingsproces.

Het gebrek aan klinisch onderzoek onder ouderen leidt tot kennislacunes over de effectiviteit en veiligheid van behandelingen, wat de zorg verder bemoeilijkt. Scholing van zorgverleners over ouderdomsspecifieke aspecten van NSCLC en de bijwerkingen van behandelingen wordt als essentieel gezien.

Kosten, implementatie en haalbaarheid
De eerste stap is het onderkennen van het belang van kwetsbaarheid en de impact hiervan op de oudere en de uitkomsten van een (longoncologische) behandeling. Het succes van implementatie van een (comprehensive) geriatrisch assessment zal afhangen van het onderkennen van dit belang door de betrokken zorgverleners. Scholing kan hierin helpend zijn. Het afnemen van een screeningsinstrument (bijvoorbeeld de G8) kost niet veel tijd (2 minuten). Het kan ook ingebouwd worden in e-zorgpaden, zodat de patiënt het thuis al kan invullen. Om de vervolgstappen te zetten na de screening is een goede samenwerking nodig tussen longartsen en geriateren/internisten ouderengeneeskunde. Een verpleegkundig specialist kan lokaal geschoold worden in het verrichten van een geriatrisch assessment of er kan gebruik gemaakt worden van de poli geriatrie/interne geneeskunde voor een comprehensive geriatrisch assessment. Aangezien meerdere oncologische zorgpaden gebruik maken van geriatrische deskundigheid zou het gezamenlijk organiseren van deze zorg efficiënt zijn. De informatie ten aanzien van kwetsbaarheid, wensen, doelen en verwachtingen van de patiënt geeft belangrijke informatie voor de hoofdbehandelaar om zo een goed “Samen beslissen gesprek” met de patiënt te voeren en tot passende zorg te komen.

Rationale van de aanbevelingen: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Op grond van bovenstaande is de werkgroep ervan overtuigd dat de kosten van het goed in kaart brengen van de kwetsbaarheid en wensen van de patiënt en van een MDO niet zullen opwegen tegen de kosten die bespaard worden door betere/passende behandelkeuzes. Dit past goed in een setting van vergrijzing van de populatie en toenemende schaarste en bij de visie vanuit het Integraal Zorg Akkoord (IZA) voor passende zorg en de visie van de IGJ. Wij beschouwen shared-decision making als vanzelfsprekend onderdeel van de begeleiding.

Aanbevelingen

Verricht bij alle **oudere patiënten ≥ 70 jaar met niet-kleincellig longcarcinoom** een screening om eventuele kwetsbaarheid van de onderliggende gezondheid te inventariseren als eerste triage of bij onverwachte achteruitgang tijdens de behandeling.

Overweeg het gebruik van de G8-score, eventueel aangevuld met de 6-CIT/MMSE ter inventarisatie van geheugenproblemen.

Indien er aanwijzingen zijn voor kwetsbaarheid (op basis van de afgenomen screening, bijv. G8-score ≤ 14), verricht dan een uitgebreidere geriatrische evaluatie via een geriatrisch assessment of comprehensive geriatrisch assessment. Inventariseer daarbij bij voorkeur somatische, psychische, functionele, sociale en existentiële domeinen.

Bepaal in lokale samenwerking welke zorgverleners bekwaam en beschikbaar zijn om dit assessment te doen. Vraag een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde voor een comprehensive geriatrisch assessment indien bijvoorbeeld binnen het longoncologische team onvoldoende expertise of capaciteit hiervoor beschikbaar is. Of indien de screening/het eerste geriatrisch assessment aanwijzingen geven voor uitgebreide kwetsbaarheid, waarvan nadere evaluatie gewenst is.

Betrek de uitkomsten van het (comprehensive) geriatrisch assessment bij het opstellen of aanpassen van het long-oncologische behandelplan, bij voorkeur in het multidisciplinair overleg.

5

Zet interventies in om kwetsbare gezondheidspunten te adresseren gedurende het longoncologische traject (ook als dit in opzet palliatief is) en beschrijf deze in een individueel behandelplan. Leg mogelijke interventies bij voorkeur vooraf vast in lokale protocollen.

Kennislacunes

Zie kennisagenda Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie.

10 Implementatietabel

Volgt in de autorisatiefase.

Literatuur

- 15 Bertagnolli MM, Singh H. Treatment of Older Adults with Cancer - Addressing Gaps in Evidence. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1062-1065.
- 20 Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, Falchero L, Monnet I, Dansin E, Vergnenègre A, Marcq M, Decroisette C, Auliac JB, Bota S, Lamy R, Massuti B, Dujon C, Pérol M, Daurès JP, Descourt R, Léna H, Plassot C, Chouaid C. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34(13):1476-83. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5839. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26884557.
- 25 Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofeszoc K, Hopkins JO, Jhaver MP, Katheria V, Loh KP, Lowenstein LM, McKoy JM, Noronha V, Phillips T, Rosko AE, Ruegg T, Schiaffino MK, Simmons JF Jr, Subbiah I, Tew WP, Webb TL, Whitehead M, Somerfield MR, Mohile SG. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 10;41(26):4293-4312.
- 30 Festen S, van Twisk YZ, van Munster BC, de Graeff P. 'What matters to you?' Health outcome prioritisation in treatment decision-making for older patients. *Age Ageing.* 2021a Nov 10;50(6):2264-2269.

- Festen S. Multidisciplinary decision-making in older patients with cancer: balancing benefit, harm, and patient priorities. University of Groningen, 2021b. 169 p.
- Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):e437-44.
- 5 Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol.* 2022 Jul;13(6):761-777.
- 10 Jeppesen SS, Matzen LE, Brink C, Bliucukiene R, Kasch S, Schytte T, Kristiansen C, Hansen O. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2018 Nov;9(6):575-582. doi: 10.1016/j.jgo.2018.05.009. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29871849.
- 15 Komici K, Bencivenga L, Navani N, D'Agnano V, Guerra G, Bianco A, Rengo G, Perrotta F. Frailty in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2022 Aug;162(2):485-497.
- Presley CJ, Mohamed MR, Culakova E, Flannery M, Vibhakar PH, Hoyd R, Amini A, VanderWalde N, Wong ML, Tsubata Y, Spakowicz DJ, Mohile SG. A Geriatric Assessment Intervention to Reduce Treatment Toxicity Among Older Adults With Advanced Lung Cancer: A Subgroup Analysis From a Cluster Randomized Controlled Trial. *Front Oncol.* 2022 Mar 31;12:835582. doi: 10.3389/fonc.2022.835582. PMID: 35433441; PMCID: PMC9008713.
- 20 Richtlijn Comprehensive geriatric assessment (CGA) via:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/comprehensive_geriatric_assessment_cga/startpagina_-_comprehensive_geriatric_assessment_cga.html
- 25 Richtlijn Colorectaal carcinoom (CRC) via:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/startpagina_-_colorectaal_carcinoom.html
- 30 Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen via:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chirurgie_bij_kwetsbare_ouderen_2024/startpagina_chirurgie_bij_kwetsbare_ouderen_2024.html
- Schulkes KJ, Souwer ET, Hamaker ME, Codrington H, van der Sar-van der Brugge S, Lammers JJ, Portielje JE, van Elden LJ, van den Bos F. The Effect of A Geriatric Assessment on Treatment Decisions for Patients with Lung Cancer. *Lung.* 2017 Apr;195(2):225-231.
- 35 van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, Hamaker ME. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019 Nov;10(6):847-858.
- 40 Versteeg KS, Looijaard SMLM, Slee-Valentijn MS, Verheul HMW, Maier AB, Konings IRHM. Predicting outcome in older patients with cancer: Comprehensive geriatric assessment and clinical judgment. *J Geriatr Oncol.* 2021 Jan;12(1):49-56.

Evidence tables

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

5 This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Corre, 2016 ESOGIA	Type of study: RCT Setting and country: 45 centers in France and Spain (14 university hospitals, 4 cancer centers, 27 community hospitals) Funding and conflicts of interest: author's disclosures of potential conflicts of interest are available with the article. The majority of authors has a relationship with a pharmaceutical company.	<u>Inclusion criteria:</u> - age ≥ 70 years - histologically or cytologically proven advanced NSCLC (stage IV) - measurable disease according to RECIST 1.0 - ECOG PS 0 to 2 - adequate hematological, renal and hepatic function - EGFR and ALK status wild type or unknown at inclusion <u>Exclusion criteria:</u> - severe concurrent disorders - active malignancy within the past 5 years - symptomatic brain metastases	Treatment allocation based on Comprehensive Geriatric Assessment (CGA): Fit patients: Carbo-pemetrexed (non-squamous) Carbo-gemcitabine (squamous) Vulnerable patients Docetaxel Frail patients Best Supportive Care (BSC)	Chemotherapy allocation based on PS and age (standard): ≤75 years and PS 0-1: Carbo-pemetrexed (non-squamous) Carbo-gemcitabine (squamous) >75 years and/or PS=2: Docetaxel	<u>Length of follow-up:</u> Median 4.5 months (range 0-36.7 months) <u>Completed protocol therapy:</u> Intervention: 186 (77%) Reasons discontinuation (n=57): - progressive disease: 31 - toxic effect: 8 - early death: 6 - intercurrent disease: 2 - patient's choice: 1 - received CT after assignment to BSC: 9 Control: 165 (66%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Treatment failure free survival (TFFS) (primary) (median, months) I: 3.1 C: 3.2 HR: 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.11 Overall survival (OS) (median, months) I: 6.1 C: 6.4 HR: 0.92; CI 0.79 to 1.1 Progression-free survival (PFS) (median, months) I: 3.4 C: 3.7	Author's conclusion: <i>CGA-based allocation of chemotherapy did not improve the survival outcomes of elderly patients with advanced NSCLC. Consequently, the use of CGA in this setting cannot be routinely advised in clinical practice. Further research is needed to better identify within CGA the most relevant tools in patients with advanced NSCLC.</i> Limitations: None of the patients ≥75 years old in the standard arm or with a PS of 2 in either arm received a carboplatin doublet. However, recent trials have shown that selected patients ≥75 years old and/or with a PS of 2 can be treated with a carboplatin

		<p>- bronchoalveolar, neuroendocrine or composite cancer histology</p> <p><u>N total at baseline:</u> 494 Intervention: 243 Control: 251</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Median age [range]</i> I: 77 [70-87] C: 76 [70-91]</p> <p><i>Sex:</i> I: 74.1% M C: 74.5 % M</p> <p><i>ECOG PS:</i> I: 0-1 - 82% 2 – 18% C: 0-1 – 81% 2 – 19%</p> <p>Groups comparable at baseline? Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in the CGA arm than the standard arm had an ADL score of 6</p>			<p>Reasons discontinuation (n=86):</p> <ul style="list-style-type: none"> - progressive disease: 44 - toxic effect: 19 - early death: 14 - intercurrent disease: 2 - investigators's decision: 3 - missing data: 2 - patient's choice: 2 	<p>P (Log-Rank Test) = 0.59</p> <p>Tolerability (grade 3 or 4 adverse events) I: 67.9 C: 71.3 P=0.41</p> <p>Life expectancy adjusted on QoL (months) (months) I: 4.3 C: 4.4 P=0.51</p> <p>Treatment failures (as a result of toxicity) I: 11/243 (4.8%) C: 28/251 (11.8%) P=0.007</p>	<p>doublet. As a consequence, some of these patients may have been undertreated in both arms, and geriatric parameters in the CGA arm could have had less impact on the treatment allocation.</p> <p>Quality of life not reported as a secondary endpoint.</p>
--	--	---	--	--	---	---	--

		(89.3% v 82.1%, respectively).					
Jeppesen, 2018	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Department of Oncology, Odense University Hospital, Denmark</p> <p>Funding and conflicts of interest: part of AgeCare (Academy of Geriatric Cancer Research). The study was supported by four grants (Danish Cancer Society, CIRRO, Regional of Southern Denmark, Danish Cancer Research Fund)</p> <p>No conflicts of interests were reported.</p>	<p>Inclusion criteria: - histologically/cytologically proven T1-2N0M0 NSCLC (early-stage) - referred for treatment with SBRT</p> <p>Exclusion criteria: - concomitant malignancies other than NSCLC - history of another malignancy within the last five years</p> <p>N total at baseline: 51 Intervention: 26 Control: 25</p> <p>Important prognostic factors²: <i>Median age [range]</i> I: 71 [52-87] C: 73 [57-84]</p> <p><i>Age ≥ 70 year:</i> I: 62% C: 72%</p> <p><i>Sex:</i> I: 54% M C: 52% M</p>	<p>Standard treatment of SBRT 45–66 Gy/3 fractions (F) with maximum treatment duration of nine days</p> <p>Assessment by oncologist: - ECOG PS - Charlson comorbidity index - Geriatric 8 screening tool</p> <p>Assessment by nurse: - physical function (Barthel-20) - hand-grip strength test - chair stand test</p> <p>Test results were presented for the geriatrician and geriatric nurse. An individual care plan was made including diagnostic procedures, change in medications, dietary counselling, referral for physiotherapy, and contact to municipality (optional) as a result of the CGA.</p>	<p>Standard treatment of SBRT 45–66 Gy/3 fractions (F) with maximum treatment duration of nine days</p> <p>Assessment by oncologist: - ECOG PS - Charlson comorbidity index - Geriatric 8 screening tool</p> <p>Assessment by nurse: - physical function (Barthel-20) - hand-grip strength test - chair stand test</p>	<p>Length of follow-up (median [range]): I: 22.4 [13.7-30.7] C: 23.4 [14.0-31.0]</p> <p>Analysed for primary endpoint Intervention: 22 (85%) Reasons discontinuation: - patients withdrew consent but still wished to participate in regular follow-up (n=4) Control: 25 (100%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Quality of Life (primary) EQ-5D health index No statistical differences were observed for the EQ-5D health index or VAS scores between the CGA and no-CGA groups. There was a clinical reduction of EQ-5D VAS scores at twelve months follow-up in the no-CGA group which was not the case for the CGA group. Unable to record the quantitative data as is solely depicted in graphical format.</p> <p>OS There was no statistically significant difference in OS patients in the two groups. Unable to record the quantitative data as</p>	<p>Author's conclusion: <i>In patients treated with SBRT for a localized NSCLC a CGA did not improve the QoL, the prevalence or length of unplanned admissions, nor survival. A difference in change of QoL between the groups of <0.183 cannot be resolved in the current study. Similarly, although the number of deaths in the no-CGA group was larger than in the CGA group, a statistically significant difference was not obtainable given the sample size of the current study.</i></p> <p>Limitations •The present study had high compliance of QoL data at follow-up compared with the previous studies •Small sample</p>

		<p><i>ECOG PS:</i> <i>I: 0-1 – 50%</i> <i>2 – 42%</i> <i>3 – 8%</i> <i>C: 0-1 – 68%</i> <i>2 -28%</i> <i>3 - 4%</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>is solely depicted in graphical format.</p> <p>1-year OS: I: 94% C: 72%</p> <p>2-year OS: I: 69% C: 59%</p> <p>CSS (cancer-specific survival) There was no statistically significant difference in CCS patients in the two groups.</p> <p>1-year CCS: I: 96% C: 87%</p> <p>2-year CCS: I: 86% C: 76%</p> <p>Need for unplanned admission I: 46% C: 52% P=0.68</p>	
Presley, 2022	Type of study: secondary data analysis from an RCT	<u>Inclusion criteria:</u> - age ≥ 70 years	Geriatric assessment Geriatric assessment.	Usual care Geriatric assessment.	<u>Length of follow-up:</u> Not reported.	Outcome measures and effect size	Author's conclusion:

GAP-70+	<p>(subgroup lung cancer of the GAP-70+ trial)</p> <p>Setting and country: National Cancer Institute Community Oncology Research Program (NCORP) practices (United States). 33/40 practices enrolled patients with lung cancer</p> <p>Funding and conflicts of interest: the study was supported by the National Cancer Institute, the Ohio State University Comprehensive Cancer Center, and the National Institute of Aging. Three authors had commercial or financial relationships that could be construed as potential conflict of interest.</p>	<p>- ≥1 GA domain impairment (other than polypharmacy)</p> <p>- starting a new cancer treatment regimen with a high risk of toxicity</p> <p>- advanced stage (non-surgical stage III/IV) lung cancer, either NSCLC or extensive stage SCLC</p> <p>- treatment regimens had to include at least one chemotherapy agent or have a >50% prevalence of grade 3-5 toxicity</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 180 Intervention: 64 Control: 116</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> I: 76.3 ± 5.3 C: 76.2 ± 4.9</p> <p><i>Sex:</i> I: 64% M</p>	Oncologists were provided with a tailored GA summary and GA-guided management recommendations before any cancer treatment was initiated.	Oncologists received notification for depression or severe cognitive impairment on screening tests, but no summary or management recommendations were provided.	<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	<p>(include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Toxicity (grade 3-5) through 3 months post-treatment initiation I: 53.1% C: 71.6% P=0.01</p> <p>OS (6 months and 1 year) 6 months: I: 45 (70.3%) C: 79 (68.1%) HR=0.90, 95% CI: 0.52 to 1.57 P=0.72</p> <p>1 year: I: 31 (48.4%) C: 51 (44.0%) HR: 0.89, 95% CI: 0.58 to 1.36 P=0.57</p> <p>Unplanned hospitalizations I: 18 (28.1%) C: 44 (37.9%)</p> <p>Early discontinuation of treatment I: 14 (21.9%) C: 23 (19.8%)</p>	<p><i>The use of a GA assessment and recommendations can result in upfront treatment dose reduction and a decrease in high-grade toxicity among older adults with advanced lung cancer without compromising survival outcomes. This is one of the first subset analyses in the United States to demonstrate the importance of GA recommendations in geriatric oncology treatment among older adults with advanced lung cancer.</i></p> <p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> •Small sample •There was a higher number of stage IIIB patients in the intervention than the usual care arm, which could affect the secondary survival endpoints.
---------	---	--	--	---	---	--	--

		<p><i>C: 58% M</i></p> <p><i>Lung cancer type:</i> <i>I: NSCLC – 100%</i> <i>SCLC – 0%</i> <i>C: NSCLC – 98%</i> <i>SCLC – 2%</i></p> <p>Groups comparable at baseline? There was a higher number of stage IIIB patients in the intervention than the usual care arm, which could affect the secondary survival endpoints.</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Abbreviations: CGA, BSC, TFFS, OS, PFS, QoL, NSCLC, SBRT, PS, ECOG, CSS, SCLC, GA

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

5

Risk of bias table

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Corre, 2016 ESOGIA	Probably no; Reason: No information.	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Probably no; Reason: "Disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation, independently of the treating investigator". No information was provided concerning the other outcome measures.	Probably no; Reason: Discontinuation treatment percentages were higher in the control group compared to the intervention group.	Defineltly no, Reason: Quality of Life was a secondary endpoint, but the results are not described in the article.	Probably no; Reason: Study was funded by the pharmaceutical companies. Role of funder is not described.	HIGH
Jeppesen, 2018	Definitely yes; Reason:	Probably no; Reason:	Probably no; Reason:	Probably no; Reason:	Probably yes,	Probably yes; Reason:-	HIGH

	Randomization sequence was created using STATE. For allocation of the participants, a computer-generated list of random number was used.	No information.	No information.	Discontinuation treatment percentages were higher in the control group compared to the intervention group.	Reason: All relevant outcomes were reported.		
Presley, 2022 GAP-70+	Probably no; Reason: No information.	Definitely no; Reason: Open-label trial.	Probably yes; Reason: “There was no patient or provider blinding as this study evaluated a model of care rather than a particular treatment agent; however, all research investigators were blinded to the site assignment when the treatment and toxicity data were reviewed centrally.”	Probably no; Reason: Discontinuation treatment percentages were higher in the control group compared to the intervention group.	Probably no; Reason: No information.	Probably no; Reason: There was a higher number of stage IIIB patients in the intervention than the usual care arm, which could affect the secondary survival endpoints.	HIGH

Zoekverantwoording

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Cluster longoncologie - Niet-kleincellig longcarcinoom	
Uitgangsvraag/modules: Oudere en kwetsbare patiënt	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 20 september 2023, update 5 maart 2024
Periode: vanaf 2018, bij de update vanaf 2015	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/783515 Update en RCTs: https://rayyan.ai/reviews/953632
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: <ul style="list-style-type: none">- niet kleincellig longcarcinoom- ouderen/ kwetsbaren →Om de relevantie van de gevonden referenties te vergroten en de aantallen behapbaar te houden is ervoor gekozen om in Embase met major trefwoord Aged te zoeken. In Medline is Aged als major trefwoord gebruikt voor de RCTs (niet voor de guidelines en SRs). →Bij de update is de limitering op tijd verruimd van 2018 naar 2015-heden.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 5 maart 2024 systematisch gezocht naar richtlijnen, systematische reviews en RCTs over oudere en/of kwetsbare patiënten met niet kleincellig longcarcinoom. De literatuurzoekactie leverde 3054 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst 20-09-2023

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
Guideline	73	140	185
SR	142	241	297
Totaal	215	381	482*

**in Rayyan*

Zoekopbrengst 05-03-2024

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
Guideline	109	232	301 waarvan 116 nieuw
SR	202	371	454 waarvan 157 nieuw
RCT	678	2071	2299
Totaal	989	2674	3054 waarvan 2572* nieuw

**in Rayyan*

Zoekstrategie 20-09-2023

Embase.com

No.	Query	Results
#10	#8 OR #9	215
#9	#5 AND #7 NOT #8 = SR	142
#8	#5 AND #6 = guideline	73
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*':ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	962738
#6	'practice guideline'/de OR guideline*:ti OR cpg:ti OR recommend*:ti OR consensus*:ti OR standard:ti OR standards:ti OR standardization:ti	793813
#5	#4 AND [2018-2023]/py	2435
#4	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6599
#3	#1 AND #2	12487
#2	'aged'/exp/mj OR 'geriatrics'/exp OR 'geriatric assessment'/exp OR 'geriatric patient'/exp OR 'elderly care'/exp OR 'aged hospital patient'/exp OR 'frail elderly'/exp OR 'institutionalized elderly'/exp OR 'frailty'/exp OR 'senile dementia'/exp OR elder*:ti,ab,kw OR eldest:ti,ab,kw OR frail*:ti,ab,kw OR geriatr*:ti,ab,kw OR ageing:ti,ab,kw OR ((oldest NEXT/1 old*):ti,ab,kw) OR ((very NEXT/1 old*):ti,ab,kw) OR senior*:ti,ab,kw OR senium:ti,ab,kw OR septuagenarian*:ti,ab,kw OR octagenarian*:ti,ab,kw OR octogenarian*:ti,ab,kw OR nonagenarian*:ti,ab,kw OR centarian*:ti,ab,kw OR centenarian*:ti,ab,kw OR supercentenarian*:ti,ab,kw OR ((older NEXT/1 (man OR men OR male* OR woman OR women OR female*)):ti,ab,kw) OR (((old OR older) NEXT/1 (age* OR subject* OR patient* OR pts OR adult* OR population* OR person* OR people OR citizen*)):ti,ab,kw) OR ((senil* NEAR/3 (dement* OR confus* OR alzheimer*)):ti,ab,kw) OR (('performance status*' OR ps OR 'performance scor*' OR ecog OR 'eastern cooperative oncology group*' OR zubrod OR 'who scor*' OR 'who status*') NEAR/3 (2 OR ii OR two OR 3 OR iii OR three OR 4 OR iv OR four OR 5 OR v OR five OR poor)):ti,ab,kw) OR ps2:ti,ab,kw OR ps3:ti,ab,kw OR ps4:ti,ab,kw OR ps5:ti,ab,kw OR 'poor performance':ti,ab,kw OR (((kps OR karnofsky OR 'performance status*' OR ps OR 'performance scor*') NEAR/3 (70 OR 60 OR 50 OR 40 OR 30 OR 20 OR 10)):ti,ab,kw)	1215175
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR nsccl:ti,ab,kw OR (((lung OR bronchial OR bronchus OR pulmona*) NEAR/3 (nsc OR 'non small cell' OR 'nonsmall cell' OR 'non oat cell' OR 'non squamous' OR 'squamous cell' OR 'large cell' OR adeno*) NEAR/3 (cancer OR carcinoma* OR neoplasm*)):ti,ab,kw) OR (((adenocarcinoma* OR adenocancer) NEAR/3 (lung OR bronchial OR bronchus OR pulmona*)):ti,ab,kw)	245386

Ovid/Medline

#	Searches1	Results
10	8 or 9	381
9	(5 and 7) not 8 = SR	241
8	5 and 6 = guideline	140

7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	69437 5
6	Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti. or cpg.ti. or recommend*.ti. or consensus*.ti. or standard.ti. or standards.ti. or standardization.ti. or guideline*.ab. /freq=2	45103 5
5	limit 4 to yr="2018 -Current"	10717
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	38497
3	1 and 2	39082
2	exp Aged/ or exp Geriatrics/ or exp "Homes for the Aged"/ or exp "Health Services for the Aged"/ or exp Geriatric Psychiatry/ or exp Geriatric Nursing/ or elder*.ti,ab,kf. or eldest.ti,ab,kf. or frail*.ti,ab,kf. or geriatri*.ti,ab,kf. or ageing.ti,ab,kf. or 'oldest old*.ti,ab,kf. or 'very old*.ti,ab,kf. or senior*.ti,ab,kf. or senium.ti,ab,kf. or septuagenarian*.ti,ab,kf. or octagenarian*.ti,ab,kf. or octogenarian*.ti,ab,kf. or nonagenarian*.ti,ab,kf. or centarian*.ti,ab,kf. or centenarian*.ti,ab,kf. or supercentenarian*.ti,ab,kf. or (older adj (man or men or male* or woman or women or female*).ti,ab,kf. or ((old or older) adj (age* or subject* or patient* or pts or adult* or population* or person* or people or citizen*).ti,ab,kf. or (senil* adj3 (dement* or confus* or alzheimer*).ti,ab,kf. or (('performance status*' or ps or 'performance scor*' or ecog or 'Eastern Cooperative Oncology Group*' or zubrod or 'who scor*' or 'who status*') adj3 ("2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four or "5" or V or five or poor)).ti,ab,kf. or PS2.ti,ab,kf. or PS3.ti,ab,kf. or PS4.ti,ab,kf. or PS5.ti,ab,kf. or 'poor performance'.ti,ab,kf. or ((kps or Karnofsky or 'performance status*' or ps or 'performance scor*') adj3 ("70" or "60" or "50" or "40" or "30" or "20" or "10")).ti,ab,kf.	38276 85
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nslc.ti,ab,kf. or ((nsc or 'non small cell' or 'nonsmall cell' or 'non oat cell' or 'non squamous' or 'squamous cell' or 'large cell' or adeno*) adj3 (lung or bronchial or bronchus or pulmona*) adj3 (cancer or carcinoma* or neoplasm*).ti,ab,kf. or ((adenocarcinoma* or adenocancer) adj3 (lung or bronchial or bronchus or pulmona*).ti,ab,kf.	13040 0

Zoekstrategie 05-03-2024

Embase.com

No	Query	Results
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR nslc:ti,ab,kw OR (((lung OR bronchial OR bronchus OR pulmona*) NEAR/3 (nsc OR 'non small cell' OR 'nonsmall cell' OR 'non oat cell' OR 'non squamous' OR 'squamous cell' OR 'large cell' OR adeno*) NEAR/3 (cancer OR carcinoma* OR neoplasm*)):ti,ab,kw) OR (((adenocarcinoma* OR adenocancer) NEAR/3 (lung OR bronchial OR bronchus OR pulmona*)):ti,ab,kw)	255441
#2	'aged'/exp/mj OR 'geriatrics'/exp OR 'geriatric assessment'/exp OR 'geriatric patient'/exp OR 'elderly care'/exp OR 'aged hospital patient'/exp OR 'frail elderly'/exp OR 'institutionalized elderly'/exp OR 'frailty'/exp OR 'senile dementia'/exp OR elder*:ti,ab,kw OR eldest:ti,ab,kw OR frail*:ti,ab,kw OR geriatri*:ti,ab,kw OR ageing:ti,ab,kw OR ((oldest NEXT/1 old*):ti,ab,kw) OR ((very	124968 6

	NEXT/1 old*):ti,ab,kw) OR senior*:ti,ab,kw OR senium:ti,ab,kw OR septuagenarian*:ti,ab,kw OR octagenarian*:ti,ab,kw OR octogenarian*:ti,ab,kw OR nonagenarian*:ti,ab,kw OR centarian*:ti,ab,kw OR centenarian*:ti,ab,kw OR supercentenarian*:ti,ab,kw OR ((older NEXT/1 (man OR men OR male* OR woman OR women OR female*)):ti,ab,kw) OR (((old OR older) NEXT/1 (age* OR subject* OR patient* OR pts OR adult* OR population* OR person* OR people OR citizen*)):ti,ab,kw) OR ((senil* NEAR/3 (dement* OR confus* OR alzheimer*)):ti,ab,kw) OR (((('performance status*' OR ps OR 'performance scor*' OR ecog OR 'eastern cooperative oncology group*' OR zubrod OR 'who scor*' OR 'who status*') NEAR/3 (2 OR ii OR two OR 3 OR iii OR three OR 4 OR iv OR four OR 5 OR v OR five OR poor)):ti,ab,kw) OR ps2:ti,ab,kw OR ps3:ti,ab,kw OR ps4:ti,ab,kw OR ps5:ti,ab,kw OR 'poor performance':ti,ab,kw OR (((kps OR karnofsky OR 'performance status*' OR ps OR 'performance scor*') NEAR/3 (70 OR 60 OR 50 OR 40 OR 30 OR 20 OR 10)):ti,ab,kw)	
#3	#1 AND #2	12939
#4	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6778
#5	#4 AND [2015-2024]/py	3494
#6	'practice guideline'/de OR guideline*:ti OR cpg:ti OR recommend*:ti OR consensus*:ti OR standard:ti OR standards:ti OR standardization:ti	817378
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	100674 1
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	398328 3
#9	#5 AND #6 - guideline	109
#10	#5 AND #7 NOT #9 - SR	202
#11	#5 AND #8 NOT (#9 OR #10) - RCT	678
#12	#9 OR #10 OR #11	989

Ovid/Medline

#	Searches1	Results
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nscslc.ti,ab,kf. or ((nsc OR 'non small cell' OR 'non-small cell' OR 'non oat cell' OR 'non squamous' OR 'squamous cell' OR 'large cell' OR adeno*) adj3 (lung OR bronchial OR bronchus OR pulmona*) adj3 (cancer OR carcinoma*	13534 6

	or neoplasm*).ti,ab,kf. or ((adenocarcinoma* or adenocancer) adj3 (lung or bronchial or bronchus or pulmona*).ti,ab,kf.	
2	exp Aged/ or exp Geriatrics/ or exp "Homes for the Aged"/ or exp "Health Services for the Aged"/ or exp Geriatric Psychiatry/ or exp Geriatric Nursing/ or elder*.ti,ab,kf. or eldest.ti,ab,kf. or frail*.ti,ab,kf. or geriatri*.ti,ab,kf. or ageing.ti,ab,kf. or 'oldest old*.ti,ab,kf. or 'very old*.ti,ab,kf. or senior*.ti,ab,kf. or senium.ti,ab,kf. or septuagenarian*.ti,ab,kf. or octagenarian*.ti,ab,kf. or octogenarian*.ti,ab,kf. or nonagenarian*.ti,ab,kf. or centarian*.ti,ab,kf. or centenarian*.ti,ab,kf. or supercentenarian*.ti,ab,kf. or (older adj (man or men or male* or woman or women or female*).ti,ab,kf. or ((old or older) adj (age* or subject* or patient* or pts or adult* or population* or person* or people or citizen*).ti,ab,kf. or (senil* adj3 (dement* or confus* or alzheimer*).ti,ab,kf. or (('performance status*' or ps or 'performance scor*' or ecog or 'Eastern Cooperative Oncology Group*' or zubrod or 'who scor*' or 'who status*') adj3 ("2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four or "5" or V or five or poor)).ti,ab,kf. or PS2.ti,ab,kf. or PS3.ti,ab,kf. or PS4.ti,ab,kf. or PS5.ti,ab,kf. or 'poor performance'.ti,ab,kf. or ((kps or Karnofsky or 'performance status*' or ps or 'performance scor*') adj3 ("70" or "60" or "50" or "40" or "30" or "20" or "10")).ti,ab,kf.	38628 69
3	1 and 2	39370
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	38780
5	limit 4 to yr="2015 -Current"	17297
6	Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or guideline*.ti. or cpg.ti. or recommend*.ti. or consensus*.ti. or standard.ti. or standards.ti. or standardization.ti. or guideline*.ab. /freq=2	46080 0
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	73042 3
8	5 and 6 - guideline	232
9	(5 and 7) not 8 - SR	371
1 0	*Aged/ or exp "Aged, 80 and over"/ or exp Frail Elderly/ or exp Geriatrics/ or exp "Homes for the Aged"/ or exp "Health Services for the Aged"/ or exp Geriatric Psychiatry/ or exp Geriatric Nursing/ or elder*.ti,ab,kf. or eldest.ti,ab,kf. or frail*.ti,ab,kf. or geriatri*.ti,ab,kf. or ageing.ti,ab,kf. or 'oldest old*.ti,ab,kf. or 'very old*.ti,ab,kf. or senior*.ti,ab,kf. or senium.ti,ab,kf. or septuagenarian*.ti,ab,kf. or octagenarian*.ti,ab,kf. or octogenarian*.ti,ab,kf. or nonagenarian*.ti,ab,kf. or centarian*.ti,ab,kf. or centenarian*.ti,ab,kf. or supercentenarian*.ti,ab,kf. or (older adj (man or men or male* or woman or women or female*).ti,ab,kf. or ((old or older) adj (age* or subject* or patient* or pts or adult* or population* or person* or people or citizen*).ti,ab,kf. or (senil* adj3 (dement* or confus* or alzheimer*).ti,ab,kf. or (('performance status*' or ps or 'performance scor*' or ecog or 'Eastern Cooperative Oncology Group*' or zubrod or 'who scor*' or 'who status*') adj3 ("2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four or "5" or V or five or poor)).ti,ab,kf. or PS2.ti,ab,kf. or PS3.ti,ab,kf. or PS4.ti,ab,kf. or PS5.ti,ab,kf. or 'poor performance'.ti,ab,kf. or ((kps	17006 71

	or Karnofsky or 'performance status*' or ps or 'performance scor*') adj3 ("70" or "60" or "50" or "40" or "30" or "20" or "10").ti,ab,kf.	
1 1	1 and 10	18719
1 2	11 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)	18512
1 3	limit 12 to yr="2015 -Current"	8985
1 4	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	26980 03
1 5	(13 and 14) not (8 or 9) - RCT	2071
1 6	8 or 9 or 15	2674

Module 8.6 Invloed van leeftijd en performance status op de effectiviteit en toxiciteit van oncologische systeemtherapie bij gemetastaseerd NSCLC

- 5 Wat is nieuw (2025)?
- Vervangt module Chemotherapie bij performance 2 score.

Uitgangsvragen

- 10 Wat zijn de adviezen t.a.v. oncologische systeembehandeling met chemotherapie, chemo-immunotherapie, immunotherapie en doelgerichte therapie bij oudere patiënten met gemetastaseerd NSCLC?

- 15 Wat zijn de adviezen t.a.v. oncologische systeembehandeling met chemotherapie, chemo-immunotherapie, immunotherapie en doelgerichte therapie bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC en matig/slechte ECOG performance status?

Introductie

- 20 Bij de behandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) spelen zowel de leeftijd als de performance status van de patiënt een belangrijke rol in de effectiviteit en toxiciteit van oncologische systeemtherapieën. Performance status, vaak gemeten met de ECOG-score, geeft een indicatie van het functioneren en de dagelijkse activiteiten van de patiënt, wat kan bepalen hoe goed iemand chemotherapie, chemo-immunotherapie, immunotherapie of doelgerichte therapie verdraagt en wat er aan levensverlengend effect kan worden verwacht. Oudere patiënten hebben vaak comorbiditeiten en verminderde orgaanfunctie, wat kan bijdragen aan verhoogde toxiciteit en verminderde effectiviteit van de behandeling. Het begrijpen van de interactie tussen leeftijd, performance status en therapie-uitkomsten is belangrijk bij de totstandkoming van een goede behandelbeslissing. Deze module beoogt adviezen te geven ten aanzien van de behandeling van oudere en/of kwetsbare patiënten met een gemetastaseerd NSCLC.

30

Zoekstrategie

- 35 Er is geen systematische search uitgevoerd. De beschreven literatuur is een overzicht op basis van bij de werkgroepleden bekende literatuur. Overall survival en toxiciteit zijn als belangrijkste uitkomstmaten bestempeld, en progressievrije overleving is tevens meegenomen als uitkomst.

Samenvatting van literatuur

LEEFTIJD

CHEMOTHERAPIE

- 40 Oudere patiënten zijn in beperkte mate geïncludeerd in RCTs. Een Cochrane-analyse heeft naar RCTs gekeken waarin chemotherapie voor patiënten >70 jaar (als subgroep of inclusiecriteria) met gevorderd NSCLC werd onderzocht. Carboplatine combinatiebehandelingen bij de oudere patiënt resulteren in toename van mOS, mPFS en ORR. Echter lijkt er ook meer toxiciteit te zijn dan in de populatie <70 jaar. Mono
- 45 chemotherapie lijkt in mindere mate effectief maar ook minder toxisch (Santos, 2015).

IMMUNOTHERAPIE

- 50 Gridelli et al. geeft in een review een uitgebreid overzicht van de effectiviteit en toxiciteit van immunotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie (Gridelli, 2023). Er worden in RCTs, subgroepen van RCTs en observationele studies verschillende definities gehanteerd voor de oudere patiënt met leeftijdsgrenzen van 65, 70 en 75 jaar. Voor

patiënten met een PDL1 \geq 50% lijkt de leeftijd niet van invloed op de effectiviteit en toxiciteit van immunotherapie als monotherapie. Daarnaast was mono nivolumab even effectief in patiënten >70 jaar t.o.v. <70 jaar in de context van tweedelijns behandeling. Tsukita et al. laat in een Japanse observationele studie zien dat mono immunotherapie effectief is bij PDL1 positieve patiënten met leeftijd >75 jaar (Tsukita, 2024).

CHEMO-IMMUNOTHERAPIE

Subgroepanalyses van de KEYNOTE407 (Paz-Ares, 2018) en KEYNOTE 189 (Ghandi, 2018) laten geen verschil zien in effectiviteit voor >65 jaar versus <65 jaar voor de patiënten met een PDL1<50%. Er werd echter een beperkt aantal patiënten met leeftijd >75 jaar geïnccludeerd.

Twee observationele studies met in totaal meer dan 100 patiënten van >75 jaar laten echter zien dat er vergelijkbare OS werd gehaald vergeleken met patiënten van <75 jaar (Fujimoto, 2022; Velcheti, 2021). Wat betreft toxiciteit laten deze observationele studies zien dat patiënten >75 jaar eerder stoppen met de chemo componenten en meer toxiciteit ervaren. Dit is in lijn met de literatuur uit het pre-immunotherapie tijdperk (Santos, 2015).

De observationele studie van Tsukita et al. laat zien dat immunotherapie met chemotherapie effectief is bij patiënten met leeftijd >75 jaar zonder toegevoegde waarde van de toevoeging van chemotherapie aan immunotherapie in de groep met PDL1>1% (Tsukita, 2024). De toepassing van mono immunotherapie bij PDL1 1-49% is echter geen behandelregime met vergoeding ten tijde van publicatie van deze richtlijnmodule.

De subgroepanalyse van patiënten >75 jaar uit de 9LA studie suggereert geen effectiviteit van duale immunotherapie in combinatie met chemotherapie ten opzichte van chemotherapie. De groep is echter klein (Paz-Ares, 2021). Een abstract van de Energy studie suggereert daarentegen wel effectiviteit van nivolumab/ipilimumab zonder chemotherapie in de groep ouder dan 70 jaar (geen PDL1 gerapporteerd) (Lena, 2022). Het voordeel van het 9LA schema is dat het beperkt is tot 2 cycli chemotherapie. De toepassing van nivolumab en ipilimumab zonder chemotherapie is echter geen behandelregime met vergoeding ten tijde van publicatie van deze richtlijnmodule.

TYROSINE KINASE INHIBITORS

In alle fase III RCTs met EGFR en ALK tyrosine kinase remmers zijn patiënten >65 jaar geïnccludeerd. Patiënten >65 jaar blijken evenveel effect te hebben van behandeling als patiënten <65 jaar (Carmichael, 2018). Voor patiënten >75 jaar zijn verschillende observationele studies gedaan in de Japanse populatie. Sakata et al. includeerde 223 patiënten >75 jaar die behandeld werden met osimertinib in de eerste lijn. Patiënten >75 jaar hadden minder effect dan patiënten <75 jaar met een mPFS van 16.9 maanden versus 22.1 maanden en een mOS van 30 maanden versus niet bereikt. Daarnaast werd in 28,6% van de gevallen gestopt t.g.v. bijwerkingen in de >75 jaar groep t.o.v. 14.9% in de <75 jaar groep (Sakata, 2023). Yamamoto et al. beschrijft soortgelijke resultaten in een populatie van 123 osimertinib patiënten >75 jaar met een mPFS van 19.4 maanden en een mOS die nog niet bereikt was (95% betrouwbaarheidsinterval 24.6 maanden - "niet bereikt"). Er werd in 17.4% van de gevallen een pneumonitis gezien, waarvan de helft graad 3 of hoger (Yamamoto, 2021).

ECOG PERFORMANCE STATUS

CHEMOTHERAPIE

5 Een Cochrane analyse van Gijtenbeek et al. laat zien dat een platinum doublet behandeling de voorkeur heeft ten opzichte van andere chemotherapie bij de behandeling van een patiënt met een ECOG performance status van 2 (HR van 0.67). Er moet rekening gehouden worden met meer risico op graad 3-5 hematologische toxiciteit met relatieve risico's van 2-4 t.o.v. patiënten met een performance status 0/1 (Gijtenbeek, 2023).

IMMUNOTHERAPIE

10 Er zijn nauwelijks prospectieve studies gedaan naar immunotherapie waarbij patiënten met een ECOG performance status van 2 of meer zijn geïncludeerd. In de IPSOS trial werden voornamelijk patiënten met performance status 2 gerandomiseerd naar atezolizumab versus mono chemotherapie. In de groep met PDL1 \geq 50% werd geen betere overleving gezien voor atezolizumab (n=50) dan voor chemotherapie (n=25). De PeSP2 fase 2 studie waarbij
15 gevorderde NSCLC patiënten met een performance status van 2 behandeld werden met pembrolizumab monotherapie had geen controle arm (single arm). Er werd voor de groep PDL1 \geq 50% een totaal van 15 patiënten geïncludeerd die een mOS hadden van 14.6 maanden, t.o.v. een mOS van 26.3 maanden voor dezelfde groep met performance status 0/1 uit de KEYNOTE-024 RCT (Reck, 2021). Daarnaast zijn er in de Checkmate 153 en 171 ook
20 patiënten met performance status 2 geïncludeerd waarbij patiënten met gevorderd NSCLC reeds in eerdere lijn zijn behandeld. Ondanks dat de behandeling goed getolereerd werd, was de mOS voor de performance status 2 patiënten de helft van performance status 0/1 met een mOS van 4-5 maanden (Spigel, 2019; Felip, 2020). De Energy studie vergeleek duale immunotherapie (zonder chemotherapie) met chemotherapie waarbij tevens performance
25 status 2 patiënten zijn geïncludeerd. De mOS van duale immunotherapie was 2.9 maanden t.o.v. 6.1 maanden voor de chemotherapie groep (Lena, 2022). De toepassing van nivolumab en ipilimumab zonder chemotherapie is geen behandelregime met vergoeding ten tijde van publicatie van deze richtlijnmodule.

30 In lijn met deze uitkomst beschrijven verschillende observationele studies soortgelijke resultaten. Seghal et al. rapporteert een mPFS van 2.3 maanden en mOS van 4.1 maanden voor pembrolizumab monotherapie bij patiënten met een PDL1 positieve tumor en performance status 2 (Seghal, 2021). Ook Facchinetti et al. beschrijft een mPFS van 2.4 maanden en mOS van 3 maanden bij mono immunotherapie bij PDL1 \geq 50%. Er is nadere
35 analyse gedaan naar of de performance status bepaald werd door comorbiditeiten of door ziektelast. Patiënten met een verminderde performance status t.g.v. ziektelast hadden een OS van 2.8 maanden t.o.v. een OS van 11.8 maanden voor de groep met performance status 2 t.g.v. comorbiditeiten (Facchinetti, 2020). Een grote observationele studie uit Amerika rapporteert tevens een mOS van circa 5 maanden voor immunotherapie mono behandeling
40 in voornamelijk patiënten met eerstelijns behandeling, PDL1 \geq 50% en performance status \geq 2 (Waterhouse, 2021). Shah et al. rapporteert een mOS van 6.8 maanden bij een performance status van \geq 2 t.o.v. 14.3 maanden voor performance status 0/1 in een NSCLC cohort met zowel eerste- als tweedelijns behandeling met mono immunotherapie zonder verdere informatie over de PDL1 status (Shah, 2024).

45 Bij verminderde performance status lijkt de tolerabiliteit vergelijkbaar met patiënten met goede performance (Gridelli, 2022). De toxiciteit lijkt niet anders te zijn dan voor patiënten met een goede performance status (Tomasik, 2021).

CHEMO-IMMUNOTHERAPIE

Voor de combinatie chemo-immunotherapie zijn geen prospectieve studies beschikbaar. Observationele data is beperkt beschikbaar. Een grote studie uit Amerika geeft een mOS van 8 maanden (plaveisel) en 6.3 maanden (niet plaveisel) bij een performance status 2 of meer en behandeling met chemo-immunotherapie bij patiënten met voornamelijk PDL1 <50% (Waterhouse, 2021). Een andere studie keek naar trial-eligible en trial-ineligible patiënten behandeld met immunotherapie. Van het trial ineligible NSCLC cohort had 61% een performance status ≥ 2 . De mOS van trial-ineligible versus trial-eligible (zowel ICI monotherapie als ICI chemo) was 5.3 versus 20.4 maanden (Gan, 2021).

TYROSINE KINASE INHIBITORS

Sommige fase III RCTs met TKIs hebben ook performance status 2 patiënten geïnccludeerd (4%-14% van de patiënten). De data laten zien dat de toxiciteit vaak mild is, de respons hoog en dat de meeste patiënten een verbetering ervaren van de performance status (Hendriks, 2023).

Kleine observationele studies uit Japan laten echter wel zien dat de uitkomsten van eerstelijns behandeling van EGFR gemuteerde NSCLC met osimertinib bij een verminderde performance status minder goed zijn dan bij een goede performance status. Bij een performance status van 2 (n=36) werd een mOS gevonden van 18.1 maanden en voor performance status 3-4 (n=20) een mOS van 5 maanden (Takmizawa, 2021). Een andere Japanse studie met 16 patiënten met een performance status 2 rapporteert een mPFS van 10.5 maanden met een verbetering van de performance status score bij 8 van de 16 patiënten (Igawa, 2022). Een derde observationele studie includeerde 19 patiënten met slechte performance status (waarvan 16 met performance status 2) met een gerapporteerde mPFS van 16.1 maanden (Yamamoto, 2021). Een fase 2 studie in 30 patiënten met een performance status van 2 of meer liet een mPFS en mOS zien van 8.0 and 25.4 maanden met een verbetering van de performance status voor 63.3% (Fukui, 2025).

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

In het literatuuroverzicht wordt een beeld gegeven van de effectiviteit en toxiciteit van verschillende systemische behandelingen bij gemetastaseerd NSCLC in de context van oudere patiënten en patiënten met verminderde performance status. Daarbij is de overall survival de meest gerapporteerde uitkomst. Dit is samen met toxiciteit de voornaamste uitkomst als het gaat om de toelating en vergoeding van oncologische geneesmiddelen.

Een algemene beperking van veel studies is dat er uitkomsten worden gerapporteerd voor oudere patiënten of patiënten met een verminderde performance status t.o.v. jongere patiënten of patiënten met een goede performance status. Er is weinig literatuur waarbij systeemtherapie bij oudere patiënten en verminderde performance status daadwerkelijk met een controle arm (RCT) of historisch cohort (observationeel) wordt vergeleken. Een andere beperking is dat de ECOG performance status op zichzelf een grove maat is en beperkt reproduceerbaar. In de praktijk is er niet altijd overeenstemming tussen artsen, verpleegkundigen en patiënten. De performance status is daarnaast onafhankelijk van de leeftijd ondanks dat sommige studies een inclusie doen van oudere patiënten of verminderde performance status. De ECOG performance status is ontwikkeld voor het inschatten van toxiciteit van chemotherapie. Deze lijkt echter niet voorspellend voor immunotherapie toxiciteit. Er is echter een sterke en consistente relatie met de overleving bij behandeling met oncologische systeembehandeling in bredere zin (Tomasik, 2021).

Ondanks de beperkingen van de studies, lijkt de balans tussen de voordelen en nadelen in algemene zin positief te zijn als het gaat om oudere patiënten. Daarbij moet de kanttekening gemaakt worden dat er relatief weinig gegevens zijn over patiënten van 80 jaar en ouder. Ook wordt er bij oudere patiënten meer toxiciteit gerapporteerd dan bij jongere patiënten met als uitzondering de mono immunotherapie.

5

In tegenstelling tot leeftijd is een verminderde performance status van grote negatieve invloed op de overleving van de patiënt die wordt behandeld met chemotherapie, immunotherapie en chemo-immunotherapie. Daarnaast wordt er meer toxiciteit gezien van de component chemotherapie t.o.v. patiënten met een goede performance status. De balans voordelen/nadelen van deze behandelingen is op groepsniveau negatief. Dit is anders voor patiënten met een driver mutatie waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is waarbij een matig verminderde performance status een beperktere invloed lijkt te hebben op de overleving.

10

15

Een belangrijke overweging bij de inzet van behandelingen met geneesmiddelen waarvan het patent nog niet is verlopen, zijn de kosten die hiermee gepaard gaan. Immunotherapie, maar ook veel van de doelgerichte therapieën, zijn behandelingen die hoge kosten met zich meebrengen. De kosten van deze geneesmiddelen kunnen andere zorg verdringen en het is daarom belangrijk deze geneesmiddelen doelmatig/gepast in te zetten. Geneesmiddelen bij oncologische indicaties worden veelal vergoed wanneer er wordt voldaan aan de PASKWIL criteria, waarbij gekeken wordt naar de mate van effectiviteit en toxiciteit gerapporteerd in klinisch studieverband. Op basis van de literatuur is het onwaarschijnlijk dat de toepassing van met name immunotherapie als doelmatig kan worden beschouwd. Daarnaast is de toxiciteit hoger bij oudere patiënten en verminderde performance status bij chemotherapie en doelgerichte therapie waarbij het management van toxiciteit gepaard gaat met meer zorgconsumptie.

20

25

Vanuit patiëntenperspectief is het van belang dat de gegevens uit deze module onderdeel zijn van de gezamenlijke besluitvorming.

30

Aanbevelingen

Oudere patiënten en NSCLC zonder driver mutatie waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is

Behandel oudere patiënten met een goede performance status conform aanbevelingen voor de algemene populatie. Let bij patiënten ouder dan 75 jaar op de toxiciteit van chemotherapie.

35

Oudere patiënten en NSCLC met driver mutatie waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is

Geef doelgerichte behandeling aan oudere patiënten met oncogen gedreven NSCLC met extra aandacht voor toxiciteit en interacties met comedicaatie.

Performance status en NSCLC zonder driver mutatie waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is

40

Performance status 2

Geef bij voorkeur als eerstelijnsbehandeling een platinum doublet met carboplatine aan NSCLC patiënten zonder driver mutatie, een PD-L1<50% en een performance status 2, indien behandeling gewenst is. Bij een PDL1≥50% en een contraindicatie voor chemotherapie kan immunotherapie worden overwogen.

Als alternatief kan monotherapie met chemotherapie met gemcitabine, vinorelbine, of pemetrexed (bij niet-plaveiselcelcarcinoom) worden gegeven.

Performance status 3-4

Geef Best Supportive Care aan patiënten met een performance status 3-4.

Performance status en NSCLC met driver mutatie waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is

Performance status 2

Geef doelgerichte behandeling aan patiënten met oncogen gedreven NSCLC en een performance status 2.

Performance status 3-4

Geselecteerde patiënten bij wie de performance status door de maligniteit wordt veroorzaakt zouden baat kunnen hebben bij doelgerichte behandeling.

5 Zie ook de volgende modules:

- [Module Eerstelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC](#)
- [Module Tweedelijnsbehandeling met immunotherapie bij NSCLC](#)

Implementatietabel

10 *Volgt in de autorisatiefase.*

Literatuur

- 15 Carmichael JA, Wing-San Mak D, O'Brien M. A Review of Recent Advances in the Treatment of Elderly and Poor Performance NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2018 Jul 18;10(7):236. doi: 10.3390/cancers10070236. PMID: 30021993; PMCID: PMC6070834.
- 20 Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, Proto C, Cecere FL, Pilotto S, Scotti V, Rossi S, Del Conte A, Vita E, Bennati C, Ardizzoni A, Cerea G, Migliorino MR, Sala E, Camerini A, Bearz A, De Carlo E, Zanelli F, Guitoli G, Garassino MC, Ciccone LP, Sartori G, Toschi L, Dall'Olio FG, Landi L, Pizzutilo EG, Bartoli G, Baldessari C, Novello S, Bria E, Cortinovis DL, Rossi G, Rossi A, Banna GL, Camisa R, Di Maio M, Tiseo M. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Eur J Cancer*. 2020 May;130:155-167. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.023. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32220780.
- 25 Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, Califano R, Carcereny E, Griffiths R, Paz-Ares L, Duchnowska R, Garcia MA, Isla D, Jassem J, Appel W, Milanowski J, Van Meerbeeck JP, Wolf J, Li A, Acevedo A, Popat S. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG performance status 2 and elderly populations. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:160-172. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.019. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32028209.
- 30 Fujimoto D, Miura S, Yoshimura K, et al. A real-world study on the effectiveness and safety of pembrolizumab plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3:100265.
- 35 Gan CL, Stukalin I, Meyers DE, Dudani S, Grosjean HAI, Dolter S, Ewanchuk BW, Goutam S, Sander M, Wells C, Pabani A, Cheng T, Monzon J, Morris D, Basappa NS, Pal SK, Wood LA, Donskov F, Choueiri TK, Heng DY. Outcomes of patients with solid tumour malignancies treated with first-line immuno-oncology agents who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;151:115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.004. Epub 2021 May 8. PMID: 33975059.

- 5 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.
- 10 Gijtenbeek RG, de Jong K, Venmans BJ, van Vollenhoven FH, Ten Brinke A, Van der Wekken AJ, van Geffen WH. Best first-line therapy for people with advanced non-small cell lung cancer, performance status 2 without a targetable mutation or with an unknown mutation status. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jul 7;7(7):CD013382. doi: 10.1002/14651858.CD013382.pub2. PMID: 37419867; PMCID: PMC10327404.
- 15 Gridelli C, Peters S, Mok T, Forde PM, Reck M, Attili I, de Marinis F. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100355. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100355. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922299; PMCID: PMC8689080.
- 20 Gridelli C, Peters S, Velcheti V, Attili I, de Marinis F. Immunotherapy in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an International Experts Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). *ESMO Open*. 2023 Apr;8(2):101192. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101192. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36965261; PMCID: PMC10073636.
- 25 Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36872130.
- 30 Herve Lena et al., Randomized phase III study of nivolumab and ipilimumab versus carboplatin-based doublet in first-line treatment of performance status 2 or elderly (≥ 70 years) patients with advanced non-small cell lung cancer (Energy-GFPC 06-2015 study). *JCO* 40, 9011-9011(2022).
- 35 Fukui, Tomoya, Nobuaki Mamesaya, Toshiaki Takahashi, Kazuma Kishi, Takahiro Yoshizawa, Takaaki Tokito, Koichi Azuma, et al. 2025. "A Prospective Phase II Trial of First-Line Osimertinib for Patients With EGFR Mutation-Positive NSCLC and Poor Performance Status (OPEN/TORG2040)." *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, January. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.12.027>.
- 40 Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G Robinson, Rina Hui, Tibor Csósz, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. 2021. "Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 ." *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (21): 2339–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
- 45 Shah, Neil J, Alexandra Della Pia, Tianmin Wu, Aquino Williams, Melinda Weber, Brittany Sinclair, Elli Gourna Paleoudis, et al. 2024. "Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors in Unique Cohorts Underrepresented in Clinical Trials." *Cancers* 16 (12). <https://doi.org/10.3390/cancers16122223>.
- 50 Igawa S, Fukui T, Kasajima M, Ono T, Ozawa T, Kakegawa M, Kusuhara S, Sato T, Nakahara Y, Hisashi M, Sasaki J, Naoki K. First-line osimertinib for poor performance status patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: A prospective

observational study. *Invest New Drugs*. 2022 Apr;40(2):430-437. doi: 10.1007/s10637-021-01195-2. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34807331.

- 5 Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, Rittmeyer A, Talbot T, Vicente D, Califano R, Cortinovis D, Le AT, Huang D, Liu G, Cappuzzo F, Reyes Contreras J, Reck M, Palmero R, Mak MP, Hu Y, Morris S, Högländer E, Connors M, Biggane AM, Vollan HK, Peters S. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):451-463. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2. Epub 2023 Jul 6. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):450. PMID: 37423228.
- 10 Lena H, Monnet I, Bylicki O, et al. Randomized phase III study of nivolumab and ipilimumab versus carboplatin-based doublet in firstline treatment of performance status 2 or elderly (> 70 years) patients with advanced non-small cell lung cancer (Energy-GFPC 06-2015 study). *J Clin Oncol*. 2022;40:9011-9012.
- 15 Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.
- 20 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211.
- 25 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280635.
- 30 Sakata Y, Saito G, Sakata S, Oya Y, Tamiya M, Suzuki H, Shibaki R, Okada A, Yokoyama T, Matsumoto H, Otsuki T, Sato Y, Junji U, Tsukita Y, Inaba M, Ikeda H, Arai D, Maruyama H, Hara S, Tsumura S, Morinaga J, Sakagami T. Osimertinib as first-line treatment for elderly patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in a real-world setting (OSI-FACT-EP). *Lung Cancer*. 2023 Dec;186:107426. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107426. Epub 2023 Nov 19. Erratum in: *Lung Cancer*. 2023 Dec 29;:107450. PMID: 37992594.
- 35 Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 20;2015(10):CD010463. doi: 10.1002/14651858.CD010463.pub2. PMID: 26482542; PMCID: PMC6759539.
- 40 Sehgal K, Gill RR, Widick P, Bindal P, McDonald DC, Shea M, Rangachari D, Costa DB. Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2037120. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37120. PMID: 33570575; PMCID: PMC7879233.
- 45 Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, Einhorn L, Horn L, Waterhouse DM, Creelan B, Babu S, Leigh NB, Chandler JC, Couture F, Keogh G, Goss G, Daniel DB, Garon EB, Schwartzberg LS, Sen R, Korytowsky B, Li A, Aanur N, Hussein MA. Safety, Efficacy, and
- 50

- 5 Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol.* 2019 Sep;14(9):1628-1639. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.010. Epub 2019 May 20. PMID: 31121324.
- 10 Takamizawa S, Okuma Y, Kato Y, Hakozaki T, Kitagawa S, Zenke Y. First-line osimertinib in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Future Oncol.* 2022 Jan;18(3):291-300. doi: 10.2217/fon-2021-0947. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34758637.
- 15 Tomasik B, Bieńkowski M, Braun M, Popat S, Dziadziuszko R. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOGperformance status score ≥ 2 - Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2021 Aug;158:97-106. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.06.004. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34144405.
- 20 Tsukita Y, Tozuka T, Kushiro K, Hosokawa S, Sumi T, Uematsu M, Honjo O, Yamaguchi O, Asao T, Sugisaka J, Saito G, Shiihara J, Morita R, Katakura S, Yasuda T, Hisakane K, Miyauchi E, Morita S, Kobayashi K, Asahina H. Immunotherapy or Chemoimmunotherapy in Older Adults With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2024 Apr 1;10(4):439-447. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.6277. PMID: 38451530; PMCID: PMC10921348.
- 25 Velcheti V, Hu X, Piperdi B, et al. Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices. *Sci Rep.* 2021;11:9222.
- 30 Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, Hartman J, Rao S, Lubinga S, Stenehjem D. Real-world progression-free survival in first-line advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy-based regimens using a US dataset. *Data Brief.* 2021 Jun 6;37:107195. doi: 10.1016/j.dib.2021.107195. PMID: 34169127; PMCID: PMC8209237.
- 35 Yamamoto G, Asahina H, Honjo O, Sumi T, Nakamura A, Ito K, Kikuchi H, Hommura F, Honda R, Yokoo K, Fujita Y, Oizumi S, Morita R, Ikezawa Y, Tanaka H, Kimura N, Sasaki T, Sukoh N, Takashina T, Harada T, Dosaka-Akita H, Isobe H; Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial. First-line osimertinib in elderly patients with epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small cell lung cancer: a retrospective multicenter study (HOT2002). *Sci Rep.* 2021 Nov 30;11(1):23140. doi: 10.1038/s41598-021-02561-z. PMID: 34848786; PMCID: PMC8632978.

Module 12.1 Doorlooptijden analyse verdenking longcarcinoom

Wat is nieuw (2025)?

- Deze module vervangt Module Maximaal aanvaardbare wachttijden.

5

Uitgangsvragen

- Wat zijn acceptabele doorlooptijden voor patiënten met een verdenking op een longcarcinoom?
- Wat is de impact van het doen van een mediastinoscopie op de doorlooptijden?
- Wat zijn acceptabele doorlooptijden indien NGS verricht moet worden?
- Welk onderscheid moet er gemaakt worden bij verschillende stadia van ziekte qua doorlooptijden?

10

Inleiding

15

Wanneer er bij een patiënt een verdenking is op een longcarcinoom werd voorheen de SONCOS norm aangehouden met een maximale doorlooptijd van 5 weken. Daarbij werd wel rekening gehouden met bijkomende verrichtingen zoals het doen van een mediastinoscopie of NGS. Deze norm gaf soms reden tot snel starten van systeemtherapie in de vorm van chemotherapie en/of immuuntherapie zonder af te wachten of er betere therapiemogelijkheden zouden kunnen zijn.

20

Aangezien er nu meer behandelmogelijkheden zijn en er meer real world evidence komt aangaande verschillen in doorlooptijden in relatie tot overleving, is het goed om beter inzicht te hebben in de rationale van doorlooptijden.

25

Search and select

No systematic literature analysis was performed for this chapter, since the clinical questions presented in this chapter could not be answered by a systemic literature search using a PICO. This chapter is based on available literature and consensus of the working group.

30

Summary of literature

Description of studies

In a systematic review about the association between time-to-treatment and outcomes in NSCLC, an overview has been made about differences in stage and treatment (Hall, 2022).

35

Although there is little evidence, the authors concluded that timelines are being associated with better outcomes if surgery is the treatment of choice. Regarding more advanced disease, evidence was lacking.

Early stage (stage I-II)

40

Observational studies regarding early stage lung cancer showed that there is some evidence that a prolonged timeline could result in worse treatment outcome.

45

In a study by Khorana et al. (2019), prospective data from the US National cancer database was used. They observed that the risk of mortality increased with 3.2% for stage I and 1.6% for stage II NSCLC per week. If the time-to-intervention (TTI; time of diagnosis to intervention) was more than 6 weeks, a 5-year overall survival (OS) of 43% was found, compared to 56% if the TTI was less than 6 weeks for stage I NSCLC. For stage II this was 38% and 29%, respectively. In this US population, there was a great influence on TTI from comorbidity, insurance, income and race (Khorana, 2019).

50

5 In another observational study (Kanarek, 2014), an overview of patients from Johns Hopkins medical institutions was made. In this study, a difference in TTI of less than 6 weeks compared to more than 6 weeks resulted in a worse outcome regarding OS with a relative hazard of death increasing with 4% every week. This was adjusted for age, stage and tumour size.

10 A third study (Klarenbeek, 2023) showed that there was no impact of TTI in stage I. However, TTI of >33 days was associated with poorer survival outcome in stage II disease in patients who received surgery.

Locoregional disease (stage III)

There are some descriptive studies which have been evaluating the impact from diagnosis-to-treatment (DTT) on survival.

15 A study by Kasymjanova et al. (2017) showed in a Canadian population that a DTT of more than 30 days resulted in a median overall survival (mOS) of 17.2 months and a DTT of less than 30 days in a mOS of 32.7 months.

20 In a study with a large Taiwanese population (Tsai, 2020), a difference in OS was found using a cut-off of 60 days (HR 1.13, 95% CI 1.06-1.21).

However, in many other studies, no differences were observed in OS (Hall, 2022; Klarenbeek, 2022).

25 *Advanced disease (stage IV)*

Differences in mOS regarding DTT in advanced disease is less outspoken than in other stages. However, a significant difference was found by Kasymjanova et al. (2017) with a mOS of 5.6 months in a DTT of less than 30 days and a mOS of 7.3 months in a DTT of more than 30 days.

30 In the study by Tsai et al. (2020), the relative risk of death was not significant. This was also the case for a Dutch study (Klarenbeek, 2022) where a longer waiting time resulted in better outcome regarding OS. Here observations were also performed on patient groups who received chemo and/or immunotherapy and patients who received targeted therapy.

35

Conclusions

For stage I and II there seem to be differences in OS if timelines are increasing. A cutoff of 6 weeks is seen as a major difference.

40 For stage III there are conflicting data regarding the influence of prolonged timelines impacting on OS. Here a DTT of 30 days is mentioned to be of influence. However, this is uncertain.

45 For stage IV disease, it seems that a longer waiting time results in better OS and therefore timelines for starting treatment cannot be set.

Overwegingen

Wat is een acceptabele doorlooptijd voor patiënten met een verdenking op een longcarcinoom?

50 Indien er een verdenking is op een longcarcinoom vanwege klachten of afwijkingen op een longfoto of CT, kan er niet goed worden gesteld wat de maximale doorlooptijd zou moeten

zijn als het gaat om effect op de overleving. Wel zal hier rekening moeten worden gehouden met het feit dat onzekerheid over een mogelijke diagnose longkanker bij patiënten veel teweeg brengt (zoals angst en onzekerheid). Dit is reden om te streven naar een snelle verwijzing naar de longarts, waarbij een PET-CT over het algemeen de eerste stap is in de diagnostiek. Een uitslag hiervan is essentieel in het verkrijgen van meer duidelijkheid over de waarschijnlijkheid van de diagnose longkanker. De werkgroep is van mening dat de doorlooptijd van verdenking longkanker tot aan polibeziek met eerste essentiële onderzoeken zoals een PET-CT scan maximaal 5 werkdagen mag bedragen. Aangezien er altijd problemen in de uitvoer kunnen ontstaan door verschillende omstandigheden in ziekenhuis en bij patiënten, zal deze doorlooptijd bij 80% van de mensen gehaald moeten worden.

Welk onderscheid moet er gemaakt worden bij verschillende stadia van ziekte qua doorlooptijden?

15 **Vroege stadia**

Bij patiënten waar een in opzet curatieve behandeling gewenst is, bij een beeld van stadium I-II ziekte, is er enig bewijs dat de doorlooptijden effect hebben op de overleving. Daarom lijkt het verstandig om de doorlooptijd tot een behandeling met een operatie of radiotherapie zo kort mogelijk houden vanaf het moment van diagnose. Ook de tijd tot diagnose lijkt hier van belang te zijn.

In de studies die een verschil in overleving lieten zien, werd gevonden dat de grens van start behandeling bij 6 weken na diagnose lag, maar dat ook in de weken voorafgaand er een verschil te zien zou zijn (Khorana, 2019; Kanarek, 2014; Klarenbeek 2023). Wat er precies met diagnose bedoeld werd, is onduidelijk. Gezien eerdere SONCOS normen zou overwogen kunnen worden dat er gerekend gaat worden vanaf het eerste polibeziek na de PET-CT en dan tot maximaal 6 weken nadien.

In deze zelfde termijn zal mediastinale stadiëring verricht moeten worden waarbij gebruik gemaakt kan worden van zowel EUS, EBUS als mediastinoscopie.

Gezien de veranderingen in behandelmodaliteiten kan de interventie bestaan uit stereotactische radiotherapie, chirurgie of start van neo-adjuvante systeemtherapie.

Er is een indicatie (bij patiënten met stadium II ziekte) om voorafgaand aan eventuele neo-adjuvante behandeling moleculaire analyse te laten plaatsvinden. Deze analyse kost tijd, maar zal ook moeten plaatsvinden in dezelfde periode tot start interventie.

40 **Lokaal gevorderd stadium**

Voor stadium III ziekte is weinig bewijs dat langere doorlooptijden zorgen voor verminderde overleving. Aangezien het speelveld van de behandeling van stadium III drastisch veranderd is, is het wenselijk de groep op te splitsen naar in opzet curatieve intentie en palliatieve intentie.

Bij die groep waar gestart wordt met neo-adjuvante behandeling gevolgd door chirurgie of waar concurrente chemo-radiotherapie wordt gegeven, is het vanwege de curatieve intentie wenselijk om de doorlooptijden te gebruiken die gelden voor vroege stadia. Voor de groep die met een palliatieve intentie behandeld gaat worden is dat conform gevorderd stadium.

Gevorderd stadium

- Er is geen bewijs dat langere doorlooptijden negatieve invloed hebben op de overleving. Er zijn zelfs observaties dat langere wachttijden zorgen voor een betere overleving. Dit laatste heeft wellicht te maken met een bias dat de patiënt met betere conditie soms langer wacht met het starten van therapie en dan nog steeds een goede uitkomst heeft op de behandeling. Dit kan ook betekenen dat snel starten van chemotherapie bij matige conditie niet het gewenste resultaat geeft. Het lijkt erop dat het vooral van belang is dat een volledige analyse belangrijk is voor het inschatten van de beste behandeling. Hierin zijn onder andere moleculaire analyse en PDL1 kleuring van belang naast tumortypering.
- 5 Aangezien een volledige uitslag voor de behandelkeuze belangrijker is dan in andere stadia, is het essentieel dat er wordt overwogen een tweede keer analyse te doen op nieuw materiaal indien de eerste keer analyse onvoldoende informatie oplevert. Daarmee moeten de doorlooptijden dan ook geen invloed hebben op het snel starten van bijvoorbeeld chemotherapie om een doorlooptijd te halen.
- 10
- 15 Uiteraard moet het psychologische aspect van de een lange doorlooptijd niet vergeten worden. Juiste informatievoorziening is essentieel. Om toch enige maat aan doorlooptijden te geven lijkt het in het licht van bovenstaande wenselijk om binnen 8 weken na het eerste polibezoek met scanuitslag te starten met een systeemtherapie, dan wel te besluiten tot 'best-supportive care'.
- 20

Hierin moet worden meegewogen dat voor sommige behandelingen een verwijzing naar een ander centrum noodzakelijk is.

- 25 *Wat is de impact van het doen van een mediastinoscopie op de doorlooptijden?*
Er zijn aanwijzingen dat een langer traject van diagnostiek onwenselijk is voor de overlevingsresultaten bij patiënten met vroeg stadium ziekte. Daarom is het wenselijk dat een eventuele mediastinoscopie wordt gedaan binnen de eerder gestelde termijnen.
- 30 *Wat zijn acceptabele doorlooptijden indien NGS verricht moet worden?*
Er is moeilijk een maat te geven aan wenselijke doorlooptijden voor NGS. Een breed panel NGS kost over het algemeen (iets) meer tijd dan een smal panel NGS, maar daarmee wordt wel voorkomen dat op later moment hernieuwde analyse nodig is omdat een deel van de analyse niet (optimaal) werd gedaan met een smal panel. Wel zorgt sequentieel testen van DNA NGS (meten van mutaties, inserties en amplificaties) en RNA NGS (meten van fusies) dat de doorlooptijden over het algemeen 1 week langer duurt. Dit sequentieel testen is daarom onwenselijk.
- 35
- 40 Aangezien NGS onderdeel vormt van de analyse bij bijna alle stadia van ziekte, zijn overwegingen van doorlooptijden van NGS meegenomen in de gestelde normen van doorlooptijden per stadium.

Aanbevelingen

Streef bij een verdenking longcarcinoom naar een doorlooptijd van maximaal 5 werkdagen van verwijzing tot aan eerste polibezoek.

Volg het geldende SONCOS normeringsrapport.

Streef bij in opzet curatieve behandeling naar een doorlooptijd van maximaal 6 weken van eerste polibezoek tot aan behandeling. Mediastinoscopie en NGS en MDO zijn hier onderdeel van.

Wacht bij voorkeur alle vooronderzoeken inclusief NGS af, indien neo-adjuvante behandeling wordt overwogen.

Volg het geldende SONCOS normeringsrapport.

Streef bij palliatieve behandeling naar een doorlooptijd van maximaal 8 weken van eerste polibezoek tot aan start systeemtherapie of best-supportive care. NGS is hier onderdeel van.

Wacht bij voorkeur alle vooronderzoeken inclusief NGS af alvorens palliatieve systeemtherapie wordt gestart.

Volg het geldende SONCOS normeringsrapport.

Zet bij voorkeur DNA en RNA NGS gelijktijdig in om de duur van de doorlooptijden zo kort mogelijk te houden.

Implementatietabel

5 *Volgt in de autorisatiefase.*

Literatuur

- 10 Hall H, Tockock A, Burdett S, Fisher D, Ricketts WM, Robson J, Round T, Gorolay S, MacArthur E, Chung D, Janes SM, Peake MD, Navani N. Association between time-to-treatment and outcomes in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax*. 2022 Aug;77(8):762-768. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216865. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34404753; PMCID: PMC9340041.
- 15 Kanarek NF, Hooker CM, Mathieu L, Tsai HL, Rudin CM, Herman JG, Brock MV. Survival after community diagnosis of early-stage non-small cell lung cancer. *Am J Med*. 2014 May;127(5):443-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.023. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24486286; PMCID: PMC4601577.
- 20 Kasymjanova G, Small D, Cohen V, Jagoe RT, Batist G, Sateren W, Ernst P, Pepe C, Sakr L, Agulnik J. Lung cancer care trajectory at a Canadian centre: an evaluation of how wait times affect clinical outcomes. *Curr Oncol*. 2017 Oct;24(5):302-309. doi: 10.3747/co.24.3611. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29089797; PMCID: PMC5659151.
- 25 Khorana AA, Tullio K, Elson P, Pennell NA, Grobmyer SR, Kalady MF, Raymond D, Abraham J, Klein EA, Walsh RM, Monteleone EE, Wei W, Hobbs B, Bolwell BJ. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3):e0213209. doi: 10.1371/journal.pone.0213209. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Apr 4;14(4):e0215108. PMID: 30822350; PMCID: PMC6396925.
- 30 Klarenbeek SE, Aarts MJ, van den Heuvel MM, Prokop M, Tummers M, Schuurbiers OCJ. Impact of time-to-treatment on survival for advanced non-small cell lung cancer patients in the Netherlands: a nationwide observational cohort study. *Thorax*. 2023 May;78(5):467-475. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218059. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35450944.
- Tsai CH, Kung PT, Kuo WY, Tsai WC. Effect of time interval from diagnosis to treatment for non-small cell lung cancer on survival: a national cohort study in Taiwan. *BMJ Open*.

2020 Apr 22;10(4):e034351. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034351. PMID: 32327476;
PMCID: PMC7204926.

5

10

15

NSCLC & SCLC

20

25

30

Module 14 TNM Classificatie longcarcinoom

Wat is nieuw (2025)?

- Vervangt module TNM Classificatie voor beide richtlijnen NSCLC & SCLC.

5

Uitgangsvraag

Welke editie van de TNM classificatie dient gebruikt te worden bij de stadiëring van patiënten met longcarcinoom (kleincellig of niet-kleincellig)?

10

Inleiding

Het doel van de TNM classificatie is het bieden van een consistente nomenclatuur voor de omvang en uitgebreidheid van een tumor. In januari 2025 is de negende editie van de TNM classificatie voor longkanker gepubliceerd. Deze classificatie zal de oude achtste editie van de TNM classificatie vervangen. In deze module worden de doorgevoerde wijzigingen toegelicht.

15

Samenvatting literatuur

Voor deze vraag is er geen literatuursearch verricht, maar is de meest recente internationale TNM classificatiestandaard gevolgd.

20

Overwegingen

Eind 2024 is de negende editie van de Tumor, Node, Metastasis (TNM) Classification voor maligne thoracale tumoren ontwikkeld en gepubliceerd door de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Deze vervangt de achtste editie van de TNM classificatie, die in 2017 in gebruik werd genomen.

25

In deze richtlijnmodule worden de doorgevoerde wijzigingen toegelicht, inclusief de afwegingen en onderbouwingen die ten grondslag liggen aan de classificatie van tumoren in de negende editie. Deze zijn afkomstig uit de Staging Manual in Thoracic Oncology, IASLC, third edition (Asamura, 2024). Dit document is te raadplegen via [de website van de IASLC](#).

30

De TNM classificatie en stadiumindeling is gebaseerd op de prognostische betekenis van tumorkarakteristieken van patiënten met longkanker en niet op therapie. In de afgelopen jaren is de database van patiënten met longkanker uitgebreid, waarbij een meer evenredige inclusie van patiënten over de hele wereld heeft plaatsgevonden. Op basis van de huidige database met 124,581 patiënten (Asamura, 2023) zijn de N en M factor opnieuw gedefinieerd. Hieronder worden de veranderingen in de negende editie ten opzichte van de achtste editie (Rami-Porta, 2016) van de TNM classificatie voor longkanker beschreven.

35

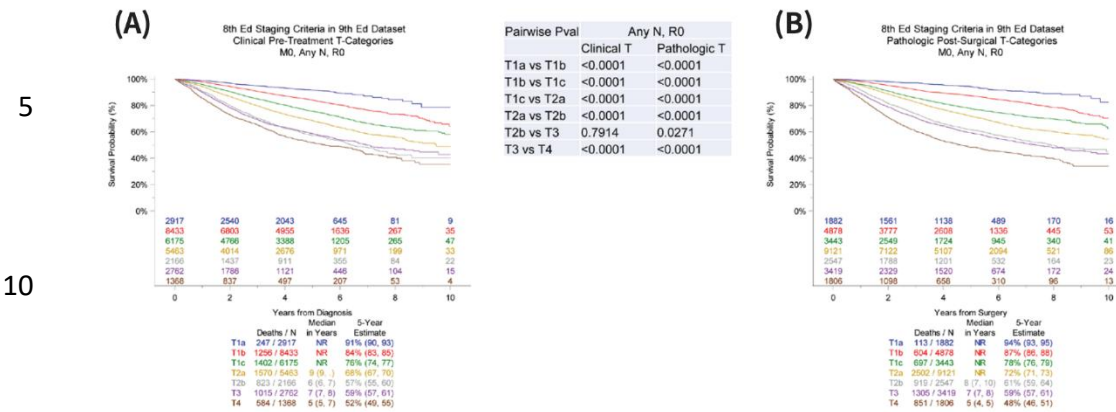
40 T-status

De T-status is niet aangepast in de negende editie van de TNM classificatie.

In Figuur 1 wordt de totale overleving van patiënten met klinisch en pathologisch tumorstadium weergegeven. Significante en klinisch relevante overlevingsverschillen werden voornamelijk gevonden in univariate analyses, maar deze verschillen verdwenen in multivariabele analyses. Dit was met name het geval bij cT2b versus cT3. Daarnaast werd specifiek gekeken naar T3-tumoren met borstwandinvasie. Hoewel deze tumoren significante overlevingsverschillen lieten zien bij patiënten met een pathologisch stadium tumor, waren deze verschillen niet aanwezig bij een klinisch stadium tumor. Aangezien klinische besluitvorming afhangt van het klinisch stadium, was er onvoldoende aanleiding om wijzigingen in de T-status door te voeren (Asamura, 2024).

50

Figuur 1. Validatie van de T-categorieën uit de 8^e TNM editie in de database van de 9^e TNM editie



15 **Algehele overleving van patiënten met (A) klinisch stadium en (B) pathologisch stadium NO MO R0 tumoren. (Bron: Asamura, 2024)**

N-status

Bij de N-status is de N2 categorie opgesplitst in de negende editie van de TNM classificatie.

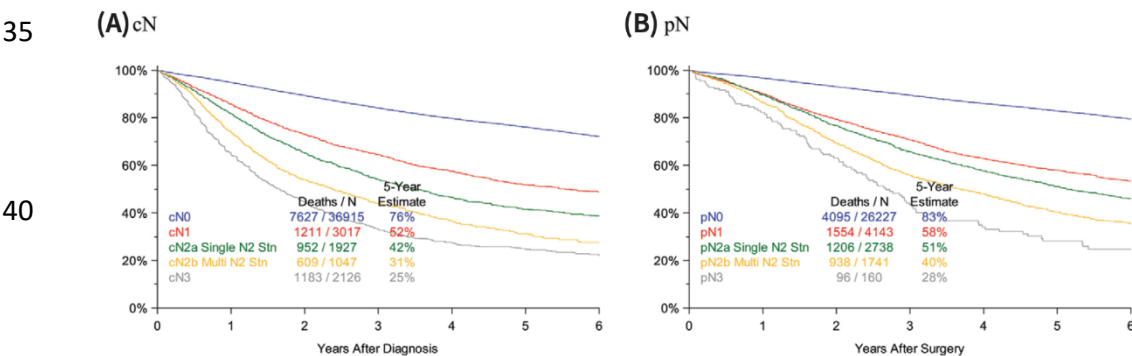
20 Er zijn twee extra subcategorieën toegevoegd aan de N2-categorie om de mate van lymfeklierbetrokkenheid in het mediastinum beter te kwantificeren. De nieuwe subcategorie N2a beschrijft metastasen die beperkt zijn tot één ipsilateraal mediastinaal of subcarinaal lymfeklierstation. Subcategorie N2b beschrijft metastasen in meerdere mediastinale stations. Overlevingsanalyses toonden een duidelijk en consistent prognostisch verschil tussen betrokkenheid van één station en meerdere stations bij zowel klinische als pathologische stadia (Figuur 2, Tabel 1).

25

Bij het N1-niveau werden dergelijke duidelijke verschillen tussen één station en meerdere stations niet consistent waargenomen in zowel klinische als pathologische stadia. Daarom is besloten om geen verdere onderverdeling van de N1-categorie door te voeren (Asamura, 2024).

30

Figuur 2. Algehele overleving van patiënten uit (A) klinische N-categorieën en (B) pathologische N-categorieën



45 **(Bron: Asamura, 2024)**

Tabel 1. Aangepaste Hazard Ratio's voor algehele overleving van patiënten tussen N-categorieën van de 9^e TNM editie

	cN (44,309 patients)		pN (34,342 patients)		
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	
5	N1 vs N0	1.96 (1.84-2.08)	<0.0001	2.40 (2.26-2.55)	<0.0001
	N2a vs N1	1.42 (1.28-1.56)	<0.0001	1.45 (1.31-1.60)	<0.0001
10	N2b vs N2a	1.27 (1.13-1.43)	<0.0001	1.46 (1.32-1.62)	<0.0001
	N3 vs N2b	1.51 (1.35-1.70)	<0.0001	1.62 (1.29-2.03)	<0.0001

Note: Overall survival was compared between 9th edition N categories based on a Cox proportional hazards model with covariates of 9th edition N category, sex, age, histologic type, history of prior malignancy, geographical region, and completeness of resection (for pathologic stage tumors).¹

15 HR, Hazard Ratio; 95% CI, 95% Confidence Interval; P-value from chi-square test score in Cox regression model

(Bron: Asamura, 2024)

M-status

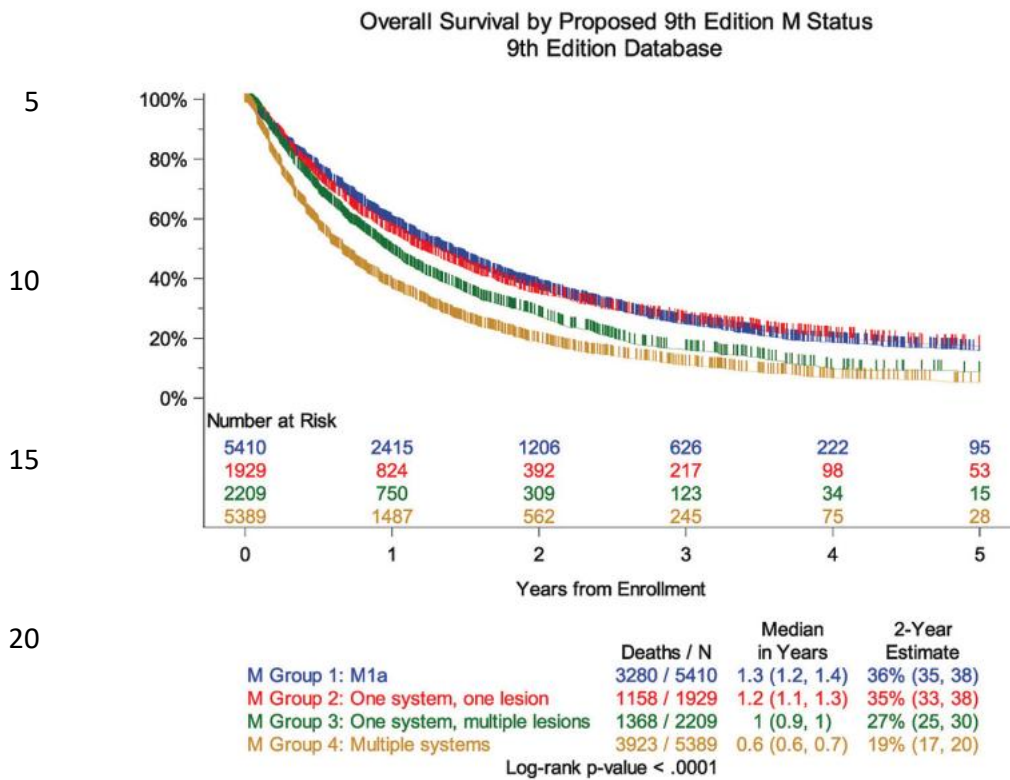
20 Bij de M-status is de M1c categorie opgesplitst in de negende editie van de TNM classificatie.

De M1c-categorie, die oorspronkelijk werd gebruikt voor meerdere extrathoracale metastasen in één of meerdere orgaansystemen, is nu opgesplitst in twee subcategorieën: M1c1 en M1c2 (Figuur 3). Hiermee wordt een meer gedetailleerde classificatie mogelijk gemaakt, afhankelijk van het aantal aangetaste orgaansystemen (Asamura, 2024).

- M1c1: Meerdere extrathoracale metastasen in één orgaansysteem. Bijvoorbeeld, wanneer er meerdere metastasen in één specifiek orgaan zijn, zoals de botten (skelet) of de lever, wordt dit geclassificeerd als M1c1. In dit geval wordt het hele bot- of levergebied beschouwd als één orgaansysteem, zelfs als meerdere botten of delen van de lever zijn aangetast.
- M1c2: Meerdere extrathoracale metastasen in meerdere orgaansystemen. Dit wordt toegepast wanneer metastasen aanwezig zijn in verschillende organen, bijvoorbeeld in zowel de lever als de botten.

35

Figuur 3. Algehele overleving van patiënten volgens de 9^e TNM editie M-status



25

Pairwise p-values (unadjusted)			
	1 System, 1 Lesion	1 System, M Lesions	M Systems, M Lesions
M1a	0.5217	<0.0001	<0.0001
1 System, 1 Lesion		<0.0001	<0.0001
1 System, M Lesions			<0.0001

40 (Bron: Asamura, 2024)

Stadium

Er zijn vier wijzigingen doorgevoerd in de stadiëring van de negende editie van de TNM classificatie (Tabel 2):

- 45
- T1N2a wordt toegewezen aan stadium IIB.
 - T1N1 gaat van stadium IIB naar stadium IIA.
 - T2N2b wordt toegewezen aan stadium IIIB.
 - T3N2a wordt toegewezen aan stadium IIIA.

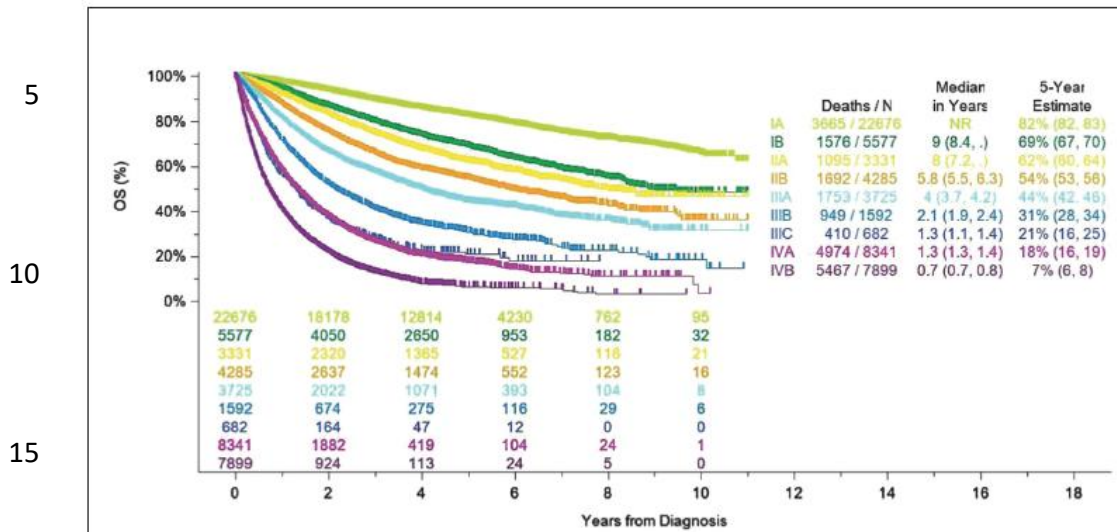
Deze stadiëring weerspiegelt de prognostische impact van de anatomische tumoromvang beter en is afgestemd op de kenmerken die de behandeling beïnvloeden (Figuur 4 en 5) (Asamura, 2024).

50

Tabel 2. Stadiëring volgens de 9^e editie van de TNM classificatie

9th Edition TNM Descriptors and Stages						
T/M	Categories and Descriptors	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
5 T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
10 T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
15 T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
20 T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
25 M1	M1a Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / pericardial effusion, nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple metastases in >1 organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
30						

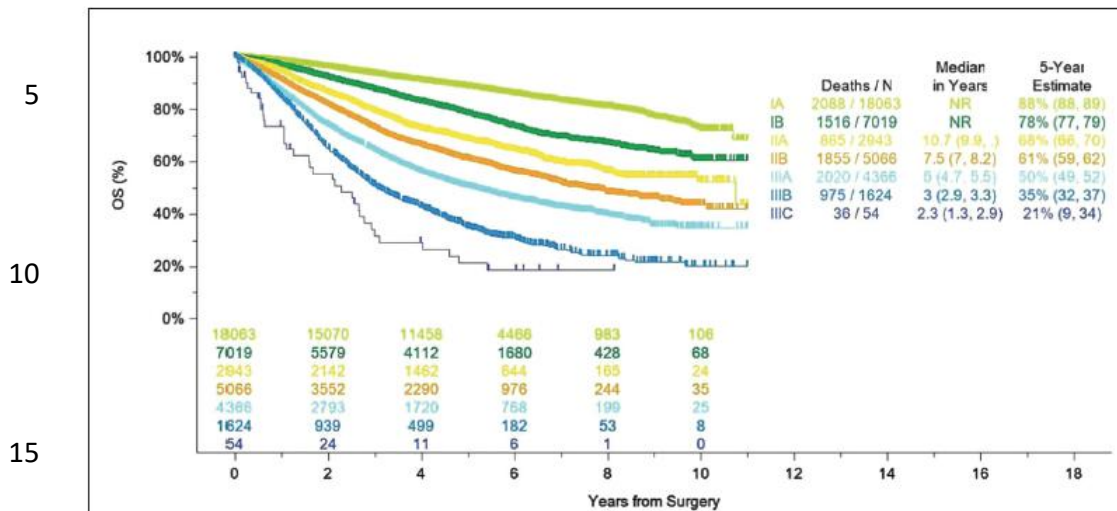
Figuur 4. Overleving van patiënten met klinisch stadium tumoren gestratificeerd per stadium volgens de 9^e TNM editie



9th Edition Clinical TNM Stage Groups N=55,986; R ² =65.0371			
Multivariable Cox Model	n/N (%)	HR (95% CI)	P-value
IB (vs IA)	5,513/55,986 (9.85%)	1.77 (1.67-1.88)	<.0001
IIA (vs IB)	3,280/55,986 (5.86%)	1.18 (1.09-1.28)	<.0001
IIB (vs IIA)	3,701/55,986 (6.61%)	1.25 (1.16-1.35)	<.0001
IIIA (vs IIB)	3,590/55,986 (6.41%)	1.33 (1.24-1.43)	<.0001
IIIB (vs IIIA)	1,489/55,986 (2.66%)	1.53 (1.41-1.66)	<.0001
IIIC (vs IIIB)	632/55,986 (1.13%)	1.62 (1.44-1.83)	<.0001
IVA (vs IIIC)	7,931/55,986 (14.17%)	1.10 (0.99-1.23)	0.0643
IVB (vs IVA)	7,309/55,986 (13.06%)	1.68 (1.61-1.75)	<.0001
Age ≥65 (vs <65)	31,754/55,986 (56.72%)	0.70 (0.68-0.72)	<.0001
Female (vs Male)	27,370/55,986 (48.89%)	1.20 (1.17-1.24)	<.0001
Europe (vs Asia)	11,875/55,986 (21.21%)	1.30 (1.26-1.35)	<.0001
North America (vs Asia)	9,811/55,986 (17.52%)	1.10 (1.05-1.14)	<.0001
Rest of World (vs Asia)	1,294/55,986 (2.31%)	1.78 (1.62-1.95)	<.0001
Squamous (vs non-squamous)	12,304/55,986 (21.98%)	0.70 (0.68-0.72)	<.0001

(Bron: Asamura, 2024)

Figuur 5. Overleving van patiënten met pathologisch stadium tumoren gestratificeerd per stadium volgens de 9^e TNM editie



Multivariable Cox Model	9th Edition Pathologic TNM Stage Groups N=38,280; R ² =46.0529		
	n/N (%)	HR (95% CI)	P-value
IB (vs IA)	6,990/38,280 (18.26%)	1.84 (1.72-1.97)	<.0001
IIA (vs IB)	2,928/38,280 (7.65%)	1.40 (1.29-1.52)	<.0001
IIB (vs IIA)	4,375/38,280 (11.43%)	1.25 (1.15-1.36)	<.0001
IIIA (vs IIB)	4,329/38,280 (11.31%)	1.49 (1.40-1.59)	<.0001
IIIB (vs IIIA)	1,618/38,280 (4.23%)	1.70 (1.57-1.83)	<.0001
IIIC (vs IIIB)	52/38,280 (0.14%)	1.60 (1.13-2.25)	0.0074
Age ≥65 (vs <65)	21,478/38,280 (56.11%)	0.61 (0.58-0.64)	<.0001
Female (vs Male)	19,824/38,280 (51.79%)	1.03 (0.99-1.07)	0.1725
Europe (vs Asia)	4,227/38,280 (11.04%)	1.51 (1.42-1.61)	<.0001
North America (vs Asia)	6,351/38,280 (16.59%)	1.55 (1.46-1.65)	<.0001
Rest of World (vs Asia)	1,393/38,280 (3.64%)	1.58 (1.43-1.75)	<.0001
Squamous (vs Non-squamous)	8,431/38,280 (22.02%)	0.68 (0.65-0.72)	<.0001

(Bron: Asamura, 2024)

Residual Tumor (R) Status

Bij de TNM classificatie wordt geen rekening gehouden met therapie. Ter aanvulling is de R-status opgenomen, die de aan- of afwezigheid van resterende tumor na resectie categoriseert (tabel 3) (Asamura, 2024).

Voor meer informatie over de R-status verwijst de werkgroep naar [de volledige versie](#) van de negende versie van de TNM classificatie voor maligne thoracale tumoren.

Tabel 3. Resterende tumor na resectie

Symbol	Name	Descriptor	
5	R0	No residual	
		No identifiable tumor remaining, negative surgical margins, adequate node assessment, ^a and highest node station assessed is negative	
	R0(un)	Uncertain residual	
			Limited node assessment ^a
10		Highest station assessed is positive	
	R1(un)	R1(is) carcinoma <i>in situ</i> at the bronchial margin	
		R1(cy+) pleural lavage performed with malignant cytology	
15	R1	Microscopic residual	
			Microscopically positive surgical margins but no visible tumor remaining ^b
			Extranodal extension of an involved hilar or mediastinal node ^c
		Malignant pleural or pericardial nodules or effusion ^d	
20	R2	Gross residual	
			Gross (visible or palpable) tumor remaining ^b
		Lack of resection of involved nodes	
	RX	Unknown	
		Margin cannot be assessed	

^a recommended assessment is ≥ 6 node stations (including subcarinal and two other mediastinal stations);

^b applies to any site of tumor resection (i.e. primary tumor, involved nodes, resected pleural implants, resected extrathoracic metastasis);

25 (Bron: Asamura, 2024)

Meerdere primaire tumoren

Er zijn geen wijzigingen aangebracht in de definities voor de vier ziektepatronen, noch in de toepassing van TNM op deze entiteiten, in de negende editie van de TNM classificatie (Asamura, 2024).

35 Bij verdenking op meerdere longtumoren is de eerste stap het uitsluiten van goedaardige afwijkingen, zoals kleine knobbels <6 mm, die veel voorkomen en zelden kwaadaardig zijn. Vervolgens wordt bepaald om welk van de vier ziektepatronen het gaat: synchrone primaire longkanker, afzonderlijke tumoren, multifocaal GG/L (ground glass/lepidic) adenocarcinoom of pneumonisch-type adenocarcinoom (Tabel 4). Deze patronen verschillen biologisch en vereisen daarom specifieke TNM classificatieregels (Asamura, 2024).

40 Meer informatie is te vinden in de [de volledige versie](#) van de negende versie van de TNM classificatie voor maligne thoracale tumoren.

Tabel 4. Schematische samenvatting van ziektepatronen en TNM classificatie bij patiënten met longkanker met meerdere primaire tumoren

	Second Primary Lung Cancer	Separate Tumor Nodule	Multifocal GG/L Nodules	Pneumonic-Type of Adenocarcinoma
5 Imaging Features	Two or more distinct tumors with imaging characteristic of lung cancer (e.g. spiculated)	Typical lung cancer (e.g. solid, spiculated) with separate solid nodule	Multiple ground glass or part-solid nodules	Patchy areas of ground glass and consolidation
10 Pathologic Features	Different histotype or different morphology by comprehensive histologic assessment	Distinct masses with the same morphology by comprehensive histologic assessment	Adenocarcinomas with prominent lepidic component (typically varying degrees of AIS, MIA, LPA)	Same histology throughout (most often invasive mucinous adenocarcinoma)
15 TNM Classification	Separate cTNM and pTNM for each cancer	Location of separate nodule relative to primary site determines if T3, T4 or M1a; single N and M	T based on highest T lesion with (#/m) indicating multiplicity; single N and M	T based on size or T3 if in single lobe, T4 or M1a if in different ipsi- or contralateral lobes; single N and M
20 Conceptual View	Unrelated tumors	Single tumor, with intrapulmonary metastasis	Field cancerization leading to development of separate tumors	Single tumor, diffuse pulmonary involvement

30 AIS, adenocarcinoma *in situ*; GG/L, ground glass/lepidic; LPA, lepidic predominant adenocarcinoma; MIA, minimally invasive adenocarcinoma
(Bron: Asamura, 2024)

Haalbaarheid en implementatie

35 De meeste studies die tot behandelingen hebben geleid zijn met eerdere classificaties gedaan en dit heeft tot gevolg dat dit niet rechtstreeks te vergelijken is. Het is daarom belangrijk om de gebruikte classificatie bij inclusie van de studiepopulatie, in ogenschouw te nemen.

Aanbeveling

Gebruik bij stadiëring van iedere patiënt met kleincellig of niet-kleincellig longcarcinoom de 9^e editie van de TNM classificatie (IASLC).

Klik [hier](#) om de volledige versie van de negende editie van de TNM classificatie voor maligne thoracale tumoren te raadplegen.

*Van juni 2020 tot [publicatiedatum deze module] werd door de niet-kleincellig longcarcinoom werkgroep de 8^e IASLC TNM classificatie uit 2017 geadviseerd. Via [deze link](#) kunt u TNM 8 bekijken.

40

Implementatietabel

Volgt in de autorisatiefase.

Literatuur

- 5 samura H, Nishimura KK, Giroux DJ, Chansky K, Hoering A, Rusch V, Rami-Porta R; Members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee and of the Advisory Boards, and Participating Institutions. IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2023 May;18(5):564-575. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.088. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36773775.
- 10 Asamura, H. (2024). Staging Manual of Thoracic Oncology, Third Edition. Editorial Rx Press: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/staging-manual-thoracic-oncology-3rd-edition>
- 15 Rami-Porta R. (2016). IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. 2nd ed. North Fort Meyers: Editorial Rx Press: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/staging-manual-thoracic-oncology-2nd-edition>

5

10

15

SCLC

20

Module X Diagnostiek en besluitvorming bij (kwetsbare) ouderen met SCLC

Wat is nieuw (2025)?

- 5
- Deze hele module is nieuw.

Uitgangsvraag

10 Hoe komt men tot een weloverwogen besluit ten aanzien van de behandeling van kleincellig longcarcinoom bij oudere mensen en andere mogelijk kwetsbare patiëntengroepen en welke mogelijkheden zijn er om deze besluitvorming te ondersteunen?

Introductie

15 Jaarlijks krijgen meer dan 15.000 mensen de diagnose longkanker. De helft van deze nieuwe patiënten is ouder dan 70 jaar (> 7.500 mensen per jaar) en meer dan 30% is ouder dan 75 jaar (> 4.500 mensen per jaar). Het aandeel oudere patiënten met longkanker neemt elk jaar toe. Ongeveer 45% van de oudere patiënten met longkanker vertoont tekenen van kwetsbaarheid (Komici, 2022).

20 Kwetsbare oudere patiënten hebben een verhoogd risico op negatieve behandelresultaten tijdens pulmonale oncologische behandelingen, zoals toxiciteit en sterfte (Komici, 2022).

25 Een bekende lacune in de wetenschappelijke literatuur betreft de geriatrische gevolgen van pulmonale oncologische behandelingen bij kwetsbare patiënten, zoals zelfredzaamheid en mobiliteit (Bertagnolli, 2021). Het is zeer waarschijnlijk dat kwetsbare oudere patiënten ook een groter risico lopen op negatieve geriatrische uitkomsten. Tijdens of na pulmonale oncologische behandeling vallen zij vaker, verliezen zij hun ADL-zelfstandigheid en ontwikkelen zij vaker geriatrische syndromen, zoals gewichtsverlies of verminderde energie. Oudere patiënten hechten waarde aan informatie over de impact van de behandeling op deze gezondheidsuitkomsten (Festen, 2021a).

30

Methods

The clinical question was answered by:

- 35
- Reviewing relevant (inter)national guidelines, namely:
 - Richtlijn Comprehensive Geriatric Assessment (2022)
 - Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen (2024)
 - Richtlijn Colorectaal carcinoom, module besluitvorming bij oudere en andere kwetsbare groepen (2024)
 - ASCO-Guideline Update (2023)

40 Summary of findings

Screening for frailty

45 Any indications of frailty can best be determined by structurally screening for this in all elderly patients. A cut-off age of at least 65 years is usually chosen for this, but an age of 70 years or older is often chosen in the Netherlands. Simply assigning performance scores such as the ECOG score or Karnofsky score does not sufficiently recognize frailty (Schulkes, 2017). It is therefore generally recommended to screen elderly people with a (lung) oncological condition who are eligible for tumor-targeted treatment for possible frailty with the G8 score (Dale, 2023 (ASCO Guideline Update 2023); Richtlijn Colorectaal carcinoom, 2024; Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen, 2024).

50

5 The G8 score has a high sensitivity for underlying frailty. A disadvantage of the G8 score is its lower specificity, which sometimes overestimates the risk of frailty (Hamaker, 2012; Van Walree, 2019). This can be overcome by using a stepped approach, in which other factors, such as the severity of the current treatment options, are considered when indicating an additional (comprehensive) geriatric assessment. Finally, the G8 score is not focused on detecting memory problems. A short memory screening can be added for this purpose, such as the 6-CIT or MMSE.

Overwegingen

10 (Comprehensive) geriatrisch assessment

De procesbeschrijving, kaders en beschikbare instrumenten voor het inventariseren van de somatische, psychische en cognitieve, sociale en functionele toestand van mogelijk kwetsbare, oudere patiënten via een goed ingebed (comprehensive) geriatric assessment zijn elders uitgebreid beschreven ([Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen](#), 2024; [Richtlijn Comprehensive geriatric assessment](#), 2021; [Leidraad Multidisciplinaire beoordeling bij multimorbiditeit](#), 2024). In deze kwaliteitsdocumenten wordt ook expliciet onderbouwd waarom het belangrijk is om aandacht te besteden aan het uitvragen van behandeldoelen, patiëntvoorkeuren, kernwaarden, factoren die kwaliteit van leven bepalen en gezamenlijke besluitvorming. Tevens worden handvatten geboden voor hoe dit te doen.

20 Overige instrumenten die bij het (comprehensive) geriatrisch assessment in deze context gebruikt kunnen worden, betreffen onder andere:

- een tool voor het inschatten van de resterende levensverwachting, bijvoorbeeld om mee te wegen in het kader van de ‘time to benefit’ van een longoncologische behandeling (Eprognosis; eprognosis.ucsf.edu);
- een tool voor inschatting van de longchirurgische risico’s (ACS NSQIP Surgical Risk Calculator; riskcalculator.facs.org);
- een tool voor inschatting van de kans op chemotherapeutische toxiciteit (CARG Chemo-Toxicity Calculator; mycarg.org);
- een stappenplan voor inschatting van wilsbekwaamheid (Stappenplan bij beoordeling wilsbekwaamheid; KNMG).

35 Bij de lokale inrichting van dit zorgproces kan een samenwerking met een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde zinvol zijn. Een geriatrisch assessment hoeft niet altijd gedaan te worden door een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde; ook een andere geschoolde, bekwame zorgverlener kan dit uitvoeren. Meestal wordt ervoor gekozen om een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde te vragen voor een comprehensive geriatrisch assessment indien a) binnen het longoncologische team onvoldoende expertise of capaciteit hiervoor beschikbaar is; of b) indien de screening of het geriatrisch assessment aanwijzingen geven voor uitgebreide kwetsbaarheid, waarvan nadere evaluatie gewenst is voorafgaand aan de behandeling. Soms wordt een patiënt tevoren niet als kwetsbaar beschouwd, maar ontstaan gedurende het behandeltraject geriatrische syndromen, zoals vallen of onbegrepen energieverlies. Ook dit zijn verwijzindicaties voor een CGA.

45 De evidence-base voor de (oncologische) meerwaarde van het betrekken van deze geriatrische informatie bij de besluitvorming en behandeling wordt verder uitgewerkt in de longtumorspecifieke modules (**verwijzen**).

Behandelbeslissing en interventies

50 Aanbevolen wordt om de inventarisatie van kwetsbaarheid via screening en eventueel (comprehensive) geriatrisch assessment te verrichten voordat het longoncologische

- behandelplan wordt opgesteld (Dale, 2023). Op deze manier kan de geriatrische informatie meegewogen worden bij het opstellen van het behandelplan. Daarbij is het belangrijk om te beseffen dat het moeilijk blijft om op individueel niveau precies te voorspellen welke uitkomst de behandeling zal kennen, ook met geriatrische informatie (Versteeg, 2021). De
- 5 insteek is dat alle betrokkenen goed geïnformeerd een passend behandeltraject ingaan, waarbij potentiële oncologische en geriatrische neveneffecten op de gezondheid proactief worden geadresseerd. Om tot dit zorgvuldig afgewogen behandelplan te komen, wordt
- 10 aanbevolen om tijdens het multidisciplinair overleg systematisch en zo precies mogelijk te bespreken wat de longoncologische behandeling toevoegt aan de levensverwachting in het licht van de geriatrische informatie. Ook adviseren we mee te wegen wat de behandeling
- bijdraagt aan de vermindering van de klachten, wat de nadelen (lasten) zijn van de behandeling en welke andere behandelmogelijkheden er zijn (inclusief ‘best supportive care’) (Festen, 2021b).
- 15 Om de geriatrische problemen die zijn geïdentificeerd optimaal en proactief te ondervangen, wordt aanbevolen om een lokaal protocol voor interventies op te stellen. In dit protocol dient te worden beschreven welke beleidsopties er zijn om geriatrische problemen te ondervangen (Richtlijn Colorectaal carcinoom, module [Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntgroepen](#)).
- 20 Kosten, implementatie/haalbaarheid
- De eerste stap is het onderkennen van het belang van kwetsbaarheid en de impact hiervan op de oudere en de uitkomsten van een (longoncologische) behandeling. Het succes van implementatie van een (comprehensive) geriatrisch assessment zal afhangen van het
- 25 onderkennen van dit belang door de betrokken zorgverleners. Scholing kan hierin helpend zijn. Het afnemen van een screeningsinstrument (bijvoorbeeld de G8) kost niet veel tijd (2 min). Het kan ook ingebouwd worden in e-zorgpaden, zodat de patiënt het thuis al kan invullen. Om de vervolgstappen te zetten na de screening is een goede samenwerking nodig tussen longartsen en geriaters/internisten ouderengeneeskunde. Een verpleegkundig
- 30 specialist kan lokaal geschoold worden in het verrichten van een geriatrisch assessment of er kan gebruik gemaakt worden van de poli geriatrie/interne geneeskunde voor een comprehensive geriatrisch assessment. Aangezien meerdere oncologische zorgpaden gebruik maken van geriatrische deskundigheid zou het gezamenlijk organiseren van deze zorg efficiënt zijn. De informatie ten aanzien van kwetsbaarheid, wensen, doelen en
- 35 verwachtingen van de patiënt geeft belangrijke informatie voor de hoofdbehandelaar om zo een goed “Samen beslissen gesprek” met de patiënt te voeren en tot passende zorg te komen.
- Rationale van de aanbevelingen
- 40 Op grond van bovenstaande is de werkgroep ervan overtuigd dat de kosten van het goed in kaart brengen van de kwetsbaarheid en wensen van de patiënt en van een MDO niet zullen opwegen tegen de kosten die bespaard worden door betere/passende behandelkeuzes. Dit past goed in een setting van vergrijzing van de populatie en toenemende schaarste en bij de visie vanuit het Integraal Zorg Akkoord (IZA) voor passende zorg. Wij beschouwen shared-
- 45 decision making als vanzelfsprekend onderdeel van de begeleiding.

Aanbevelingen

Verricht bij alle **oudere patiënten ≥ 70 jaar met kleincellig longcarcinoom** een screening om eventuele kwetsbaarheid van de onderliggende gezondheid te inventariseren als eerste triage of bij onverwachte achteruitgang tijdens de behandeling.

Overweeg het gebruik van de G8-score, eventueel aangevuld met de 6-CIT/MMSE ter inventarisatie van geheugenproblemen.

Indien er aanwijzingen zijn voor kwetsbaarheid (op basis van de afgenomen screening, bijv. G8-score ≤ 14), overweeg dan een uitgebreidere geriatrische evaluatie via een geriatrisch assessment of comprehensive geriatrisch assessment, eventueel in samenwerking met klinische geriater/internist ouderengeneeskundige. Inventariseer daarbij bij voorkeur somatische, psychische, functionele, sociale en existentiële domeinen.

Bepaal in lokale samenwerking welke zorgverleners bekwaam en beschikbaar zijn om dit assessment te doen. Vraag een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde voor een comprehensive geriatrisch assessment indien bijvoorbeeld binnen het longoncologische team onvoldoende expertise of capaciteit hiervoor beschikbaar is. Of indien de screening/het eerste geriatrisch assessment aanwijzingen geven voor uitgebreide kwetsbaarheid, waarvan nadere evaluatie gewenst is.

Indien mogelijk en geïndiceerd, betrek de uitkomsten van het (comprehensive) geriatrisch assessment bij het opstellen of aanpassen van het long-oncologische behandelplan, bij voorkeur in het multidisciplinair overleg.

Zet interventies in om kwetsbare gezondheidspunten te adresseren gedurende het longoncologische traject (ook als dit in opzet palliatief is) en beschrijf deze in een individueel behandelplan. Leg mogelijke interventies bij voorkeur vooraf vast in lokale protocollen.

5

Implementatietabel

Volgt in de autorisatiefase.

Literatuur

- 10 Bertagnolli MM, Singh H. Treatment of Older Adults with Cancer - Addressing Gaps in Evidence. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1062-1065.
- Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofesoc K, Hopkins JO, Jhawer MP, Katheria V, Loh KP, Lowenstein LM, McKoy JM, Noronha V, Phillips T, Rosko AE, Rugg T, Schiaffino MK, Simmons JF Jr, Subbiah I, Tew WP, Webb TL, Whitehead M, Somerfield MR, Mohile SG. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 10;41(26):4293-4312.
- 15 Festen S, van Twisk YZ, van Munster BC, de Graeff P. 'What matters to you?' Health outcome prioritisation in treatment decision-making for older patients. *Age Ageing.* 2021a Nov 10;50(6):2264-2269.
- 20 Festen S. Multidisciplinary decision-making in older patients with cancer: balancing benefit, harm, and patient priorities. University of Groningen, 2021b. 169 p.
- Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):e437-44.
- 25 Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol.* 2022 Jul;13(6):761-777.
- 30 Komici K, Bencivenga L, Navani N, D'Agnano V, Guerra G, Bianco A, Rengo G, Perrotta F. Frailty in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2022 Aug;162(2):485-497.

Richtlijn Comprehensive geriatric assessment (CGA) via:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/comprehensive_geriatric_assessment_cga/startpagina_-_comprehensive_geriatric_assessment_cga.html

Richtlijn Colorectaal carcinoom (CRC) via:

5 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/startpagina_-_colorectaal_carcinoom.html

Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen via:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chirurgie_bij_kwetsbare_ouderen_2024/startpagina_chirurgie_bij_kwetsbare_ouderen_2024.html

10 Schulkes KJ, Souwer ET, Hamaker ME, Codrington H, van der Sar-van der Brugge S, Lammers JJ, Portielje JE, van Elden LJ, van den Bos F. The Effect of A Geriatric Assessment on Treatment Decisions for Patients with Lung Cancer. Lung. 2017 Apr;195(2):225-231.