

Guidelines Uro-oncologie 2020

Inhoud

Prostaatcarcinoom (versie 2020)	5
1. Inleiding	5
2. Diagnostiek.....	5
2.1 Klinisch	5
2.2 Labo.....	5
2.3 Beeldvorming	5
2.3.1 Transrectale echografie	5
2.3.2 NMR van de prostaat.....	5
2.3.3 Botscan	6
3. Anatomopathologische classificatie	6
a) Minimale rapportering bij cilinders	6
b) Minimale rapportering bij lymfadenectomie	6
c) Minimale rapportering bij radicale prostatectomie (conform richtlijnen American College of Pathology).....	6
4. TNM classificatie	9
5. Behandelingsmodaliteiten	11
5.1 Active surveillance - Watchful waiting.....	11
5.1.1 Indicaties	11
5.1.2 Follow-up schema	11
5.1.3 Criteria voor interventie	11
5.2 Heelkunde.....	12
5.2.1 Radicale prostatectomie (RP).....	12
5.2.2 Pelviene lymfadenectomie	12
5.3 Radiotherapie	12
5.3.1 Externe radiotherapie	12
5.3.1.1 Primaire radiotherapie	12
5.3.1.2 Adjuvante radiotherapie	13
5.3.1.3 Salvage radiotherapie	13
5.3.1.4 Radiotherapie in gemetastaseerde setting	13
5.3.2 Bekkenbestraling	14
5.3.3 Brachytherapie	14
5.4 Hormonale therapie	15
5.4.1 Medische castratie	15
5.4.2. 1 ^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen.....	16
5.4.3. 2 ^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen (enzalutamide) en androgeensynthese remmer (abiraterone)	17
5.5 Chemotherapie en verdere systemische therapieën.....	17
5.5.1 docetaxel monotherapie + prednisone.....	17
5.5.2.Cabazitaxel	18
5.5.3 Derde lijnsterapie	18
5.6 Metabole radiotherapie.....	18
5.6.1. Samarium-153 (Quadramet).....	18
5.6.2. Radium-223 (Alpharadin/Xofigo).....	18
6. Behandelingsstrategieën.....	18

6.1. Definities	19
6.1.1. Castraat-resistentie	19
6.1.2. High volume – high risk disease	19
6.2 m0CRPCa.....	19
6.3. mCSPCa	20
6.4. mCRPca.....	20
6.5. Deelname aan klinische studies.....	20
7. Follow-up	20
8. Referenties.....	20
9. Bijlagen	22
9.1 Abiraterone mCSPC	22
9.2 Abiraterone mCRPC pre docetaxel	23
9.3 Abiraterone mCRPC post docetaxel	25
9.4 Enzalutamide mCRPca Pre Docetaxel	27
9.5 Enzalutamide mCRPCa post chemotherapie.....	28
9.6 Cabazitaxel	30
9.7 Radium 223	32
9.8 Enzalutamide m0CRPCa.....	34
Testiscarcinoom (versie 2020)	36
1. Inleiding	36
2. Diagnostiek.....	36
3. Anatomopathologische classificatie	37
3.1 Germ cell neoplasia in situ (GCNIS)	37
3.2 Tumoren met één component (pure vormen)	37
3.3 Tumoren met meer dan één component	38
3.4 Germ cell tumours of unknown type.....	38
3.5 Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ	38
4. Staging.....	40
4. 1. TNM classificatie	40
4.2. Indeling volgens risicogroepen voor testiscarcinoma (stadium IS en hoger)	40
5. Behandeling.....	44
5.1. Seminoom.....	44
Stadium I:	44
Stadium IIA:	46
Stadium IIB:	46
Stadium IIC en III	47
5.2. Niet seminoom	47
Stadium I:	47
Stadium IIA en stadium IIB:	50
Stadium IIC- III:.....	51
6. Residuele tumor:	51
6.1. Restlaesies na chemotherapie:.....	51
6.1.1 Seminoom.....	51
6.1.2 Niet-seminoom	52
6.2. Resectie van restlaesies na chemotherapie	53
7. Follow-up	54
7.1. Seminoma.....	54
7.2. Non-seminoma	56
8. Bijlagen	58

8.1 Chemotherapie schema	58
8.2 Bijwerkingen van chemotherapie.....	58
8.3 Bijwerkingen van radiotherapie	60
8.4 Bijwerkingen van chirurgie	60
8.5 Tumormerkers	60
8.6 Heelkundige aanpak van primaire tumor:	61
8.7 Hersenmetastasen	61
8.8 Salvage chemotherapie.....	62
9. Referenties.....	62
Niercarcinoom (versie 2020).....	65
1. Inleiding	65
2. Diagnostiek.....	65
3. Anatomopathologische classificatie	67
4. Staging.....	68
4.1 TNM classificatie:	68
4.2 Prognostische modellen:	69
5. Behandeling.....	69
5.1. Stadium I	69
5.2. Stadium II, III.....	70
5.3. Stadium IV	70
5.3.1 Heelkunde:	70
5.3.2 Systemische behandeling (zeker voor heldercellig renaal cel carcinoma).....	70
5.3.2.1 Eerste lijn therapie gemetastaseerde ziekte	70
5.3.2.2 Tweede lijntherapie gemetastaseerde ziekte.....	71
5.3.3 Radiotherapie	73
5.3.4 Embolisatie.....	73
5.3.5 De systemische behandeling van non-clear-cell renal cell carcinoma	74
6. Follow-up	74
7. Referenties.....	75
8. Bijlagen	76
8.1. Sunitinib (Sutent)	76
8.2. Pazopanib (Votrient)	77
8.3. Bevacizumab	78
8.4. Ipilimumab + Nivolumab	79
8.5. Nivolumab.....	81
8.6. Cabozantinib 1 ^e lijn	83
8.7. Axitinib.....	84
8.8. Everolimus	85
8.9. Cabozantinib 2e lijn	86
8.10. Avelumab	89
8.11. Pembrolizumab.....	91
8.12 Axitinib 1 ^e lijn	93
Blaascarcinoom, ureter- en pelviscarcinoom (versie 2020).....	94
1. Inleiding	94
2. Diagnostiek.....	94
2.1. Basisonderzoeken.....	94
2.2 Bij T2 tumoren	95
2.3 Specifiek voor NMIBC	96
3. Anatomopathologische classificatie	97

4. Staging: TNM classificatie	98
5. Behandeling.....	100
5.1. Behandeling oppervlakkige blaastumoren	100
5.2 Behandeling invasieve blaastumoren	101
5.2.1. Heelkunde.....	101
5.2.2. Systemische therapie	101
1 ^e lijn	103
2e lijn.....	104
5.2.3. Radiotherapie	106
5.2.4 Brachytherapie	107
5.3. Behandeling ureter en pelviscarcinoom	107
5.3.1. Heelkunde.....	107
5.3.2. Systemische therapie	107
Neo-adjuvant	107
Adjuvant	107
Palliatief	107
5.3.3. Radiotherapie	107
6. Follow-up	107
6.1. Follow-up na TUR voor oppervlakkige blaastumoren.....	107
6.2. Follow-up na radicale cystectomie.....	108
6.3 Follow-up UUTT.....	108
7. Referenties.....	108
8. Bijlagen	109
8.1. Nivolumab	109
8.2 Pembrolizumab.....	111
8.3 Atezolizumab	113

Prostaatcarcinoom (versie 2020)

1. Inleiding

De richtlijnen werden samengesteld op basis van enkele standaardteksten, en werden samen besproken met de artsen die op regelmatige basis deelnemen aan het MOC urologische oncologie. De nomogrammen die gehanteerd worden zijn gebaseerd op de nomogrammen van de MSKCC.

2. Diagnostiek

2.1 Klinisch

Anamnese, klinisch onderzoek (met rectaal toucher)

2.2 Labo

Perifeer bloedbeeld, PSA, alkalische fosfatase. Optioneel testosteron (als lage waarde: prognostisch ongunstige factor)

2.3 Beeldvorming

2.3.1 Transrectale echografie

*volume van prostaat bepalen (cfr. AS)

2.3.2 NMR van de prostaat

*Wordt steeds gepland

*PI-RADS score/volumetrie van het letsel

*Indien post-biopsie: zeker 6 weken na biopsie uit te voeren om kwalitatief onderzoek te verkrijgen

*de whole-body diffusie MRI en/of PSMA PET (PSA>1ng/ml) is de aangewezen beeldvorming voor opsporen van oligometastasen en lokaal recidief bij biochemisch recidief na primaire behandeling met curatief opzet. Dit type onderzoek kan men ook overwegen als alternatief voor de combinatie CT abdomen/botscan bij hoog risico prostaatcarcinoom patiënten waarbij men nog een behandeling met curatief opzet overweegt.

2.3.3 Botscan

*Enkel bij PSA > 10 ng/ml (tenzij stadium T1: dan dient PSA > 20 te zijn) of Gleason \geq 8 of vanaf stadium \geq T3 of anamnestic onverklaarde botpijn

3. Anatomopathologische classificatie

De diagnose wordt meestal gesteld op cilinders, slechts uitzonderlijk op TUR (transurethrale resectie). Indien nadien chirurgie wordt uitgevoerd volgt aanvullend verslag van het prostatectomie/lymfadenectomiespecimen.

a) Minimale rapportering bij cilinders

- aangetaste zijde (links , rechts of bilateraal)
- aantal aangetaste cilinders / totaal aantal cilinders
- percent aantasting per cilinder
- Gleason score
- WHO grade group

Addendum:

- *The presence of intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) should be recorded. IDC-P is strongly associated with high volume, high-grade invasive PCa and metastatic disease, hence the presence of IDC-P in a biopsy, even if invasive carcinoma cannot be identified, mandates immediate repeat biopsy or definitive therapy (depending on the clinical situation).*
- *Reporting the presence/absence of cribriform PCa in Grade Group 2 would be most crucial as men in this group with cribriform cancer should be excluded from active surveillance.*

Cribriform PCa is strongly associated with an adverse prognostic impact with biochemical recurrence (BCR) and is an independent parameter for BCR after RP. Presence of cribriform PCa is associated with metastasis, cancer specific death and p-stage. Some studies have chosen to group cribriform PCa with IDC- P, a logical choice as most IDC-P is cribriform and as both lesions bear strong associations with adverse pathology.

b) Minimale rapportering bij lymfadenectomie

- aantal teruggevonden klieren per lokalisatie
- aantal aangetaste klieren/totaal aantal klieren
- kapseldoorbraak (+ aantal klieren)

c) Minimale rapportering bij radicale prostatectomie (conform richtlijnen American College of Pathology)

- lokalisatie van het letsel (links, rechts, bilateraal)
- doormeter van het grootste letsel
- gleason score

- aanwezigheid van kapseldoorbraak en grootte, lokalisatie van deze zone
- invasie van ductus / vesicula
- sneeranden apex en basis (evenals lengte van de pos snederand)
- aanwezigheid van perineurale / lymfovasculaire invasie
- snijranden inkten en afstand tumor tav ge-inkte snijrand

NB1 Gebruikte immuunhistochemische merkers bij diagnose:

- basale membraan merkers p 63, CK hoog moleculair gewicht (CK 34beta E12), CK 5-6: afwezigheid van basale membraan pleit voor maligniteit.
- P 504S (AMACR): meer aankleuring in PIN (prostatic intra-epitheliale neoplasia) en carcinoom dan in normaal weefsel.
- PSA en PSAP , CK 7 en CK 20 worden gebruikt om metastase van een prostaatcarcinoom te differentiëren van andere origine (prostaat is meestal PSA, PSAP+, CK 7 en CK 20 -).

NB2 Gleason-score

Voor een biopsie geldt dat

- Als je 2 patronen hebt moet je de meest prevalentie en de hoogste graad samen tellen voor de score. dit geldt niet voor een prostatectomie , waar je de 2 meest voorkomende neemt en percentage van de hoogste graad bijvoegt.
- Als je 2 patronen hebt waarvan slechts een minderheid graad 4 of 5 en de rest lager dan 4 (vb. 98 % graad 3 en 2 % graad 4) moet je die scoren als $3 + 4 = 7$. Dit is niet zo voor een prostatectomie waar je dan $3 + 3$ is 6 zegt met de vermelding dat er 2 % graad 4 is.

WHO classification of tumours of the prostate

Epithelial tumours		Acute myeloid leukaemia	9661/3
<i>Glandular neoplasms</i>		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
Acinar adenocarcinoma	8140/3	Miscellaneous tumours	
Atrophic		Cystadenoma	8440/0
Pseudohyperplastic		Nephroblastoma	8960/3
Microcystic		Rhabdoid tumour	8963/3
Foamy gland		Germ cell tumours	
Mucinous (colloid)	8480/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Signet ring-like cell	8490/3	Melanoma	8720/3
Pleomorphic giant cell		Paraganglioma	8693/1
Sarcomatoid	8572/3	Neuroblastoma	9500/3
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	Metastatic tumours	
Intraductal carcinoma	8500/2		
Ductal adenocarcinoma	8500/3	<i>Tumours of the seminal vesicles</i>	
Cribriform	8201/3	Epithelial tumours	
Papillary	8260/3	Adenocarcinoma	8140/3
Solid	8230/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Urothelial carcinoma	8120/3	Mixed epithelial and stromal tumours	
<i>Squamous neoplasms</i>		Cystadenoma	8440/0
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Mesenchymal tumours	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Leiomyoma	8890/0
Basal cell carcinoma	8147/3	Schwannoma	9560/0
Neuroendocrine tumours		Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Angiosarcoma	9120/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Liposarcoma	8850/3
Mesenchymal tumours		Solitary fibrous tumour	8815/1
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Haemangiopericytoma	9150/1
Stromal sarcoma	8935/3	Miscellaneous tumours	
Leiomyosarcoma	8890/3	Choriocarcinoma	9100/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Seminoma	9061/3
Leiomyoma	8890/0	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Angiosarcoma	9120/3	Lymphomas	
Synovial sarcoma	9040/3	Ewing sarcoma	9364/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Metastatic tumours	
Osteosarcoma	9180/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3		
Solitary fibrous tumour	8815/1		
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3		
Haemangioma	9120/0		
Granular cell tumour	9580/0		
Haematolymphoid tumours			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

Fig. 1 – World Health Organization (WHO) classification of tumours of the prostate. Reproduced with permission from the WHO [1]. WHO = World Health Organization.

4. TNM classificatie

https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq#link/60_toc

Risicogroepen:

Table EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Table International Society of Urological Pathology 2014 grades

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Ter info:

A more precise stratification of the clinically heterogeneous subset of intermediate-risk group patients could provide a better framework for their management. The adoption of the current ISUP grading system, defining the split-up of GS 7 cancers into ISUP grade 2 (primary Gleason grade 3) and ISUP grade 3 (primary Gleason grade 4) because of their distinct prognostic impact strengthens such a separation of the intermediate-risk group into a low-intermediate (ISUP grade 2) and high intermediate-risk (ISUP grade 3) group.

Emerging clinical data support this distinction between favourable- and unfavourable-risk patient categories within the intermediate-risk group

American Joint Committee on Cancer

Prostate Cancer Staging

7th EDITION



Figure A. T4 tumor invading adjacent structures other than seminal vesicles, such as bladder, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall.

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS ⁴					
Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a–c	NO	MO	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	NO	MO	PSA <10	Gleason ≤6
	T1–2a	NO	MO	PSA X	Gleason X
IIA	T1a–c	NO	MO	PSA <20	Gleason 7
	T1a–c	NO	MO	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	NO	MO	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	NO	MO	PSA <20	Gleason 7
	T2b	NO	MO	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	NO	MO	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
	T1–2	NO	MO	PSA ≥20	Any Gleason
	T1–2	NO	MO	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a–b	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	MO	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

Definitions

Primary Tumor (T)

CLINICAL

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- T1** Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
- T1a** Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
- T1b** Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
- T1c** Tumor identified by needle biopsy (for example, because of elevated PSA)
- T2** Tumor confined within prostate¹
- T2a** Tumor involves one-half of one lobe or less
- T2b** Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
- T2c** Tumor involves both lobes
- T3** Tumor extends through the prostate capsule²
- T3a** Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
- T3b** Tumor invades seminal vesicle(s)
- T4** Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall (Figure A)

Pathologic (pT)³

- pT2** Organ confined
- pT2a** Unilateral, one-half of one side or less
- pT2b** Unilateral, involving more than one-half of side but not both sides
- pT2c** Bilateral disease
- pT3** Extraprostatic extension
- pT3a** Extraprostatic extension or microscopic invasion of bladder neck⁴
- pT3b** Seminal vesicle invasion
- pT4** Invasion of rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

Regional Lymph Nodes (N)

CLINICAL

- NX** Regional lymph nodes were not assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in regional lymph node(s)

PATHOLOGIC

- pNX** Regional nodes not sampled
- pN0** No positive regional nodes
- pN1** Metastases in regional node(s)

Distant Metastasis (M)⁵

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Nonregional lymph node(s)
- M1b** Bone(s)
- M1c** Other site(s) with or without bone disease

Notes

- ¹ Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.
- ² Invasion into the prostatic apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is classified not as T3 but as T2.
- ³ There is no pathologic T1 classification.
- ⁴ Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor (residual microscopic disease).
- ⁵ When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. pM1c is most advanced.
- ⁶ When either PSA or Gleason is not available, grouping should be determined by T stage and/or either PSA or Gleason as available.



Financial support for AJCC
7th Edition Staging Posters
provided by the American Cancer Society



5. Behandelingsmodaliteiten

5.1 Active surveillance - Watchful waiting

Definities:

Active surveillance = actief opvolgen

Watchful waiting = afwachtende houding

Table 6.1.1: Definitions of active surveillance and watchful waiting

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, re-biopsy, mpMRI	Not predefined
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimise treatment-related toxicity without compromising survival	Minimise treatment-related toxicity
Comments	Low-risk patients	Can apply to patients with all stages

DRE = digital rectal examination; PSA = prostate-specific antigen; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging.

5.1.1 Indicaties

Meest gebruikt zijn de Epstein-criteria (moeten allen voldaan zijn):

- low-risk groep (T1-T2a én PSA < 10 ng/ml én Gleason ≤ 3+3 én PSA density < 0,15 ng/ml)
- én ≤ 3 cilinders positief
- én < 50% van de cylinder(s) positief

5.1.2 Follow-up schema

*PSA en rectaal toucher: elke 3 maanden gedurende eerste 2 jaar, daarna elke 6 maand (bij stabiel PSA)

*Cilinderbiopten: op 1 jaar, daarna volgens bevindingen

5.1.3 Criteria voor interventie

- PSA doubling time < 3jaar (zal gebeuren in ongeveer 20% van de zo geselecteerde populatie)
- Progressie van de Gleason score naar ≥ 7 (4+3) (zal gebeuren in ongeveer 5% van de zo geselecteerde populatie)

- Patiëntkeuze
- Symptomen

5.2 Heelkunde

5.2.1 Radicale prostatectomie (RP)

Indicatie: er kan zeker heelkunde uitgevoerd worden tot en met stadium cT2c. In geselecteerde gevallen, bij minimaal cT3a (NMR) is heelkunde een optie. Bij operabele cT3b tumoren is heelkunde in het kader van een multimodale behandeling een optie.

5.2.2 Pelviene lymfadenectomie

*Dient uitgevoerd te worden bij en voor elke in opzet curatieve behandeling van het prostaatcarcinoom (zij het RP, externe radiotherapie (RT) of brachytherapie (BT)) bij high-risk-patiënten alsook bij intermediate-risk patiënten die > 10% kans hebben op aangetaste lymfeklieren volgens de MSKCC-nomogrammen (ook bij negatieve beeldvorming!).

PS: bij T3 tumoren is de kans op lymfekliermetastasering vrij groot, zodanig dat bij deze patiënten eveneens een lymfadenectomie wordt aangeraden.

*Indien een lymfadenectomie bij deze patiënten om een bepaalde reden niet kan uitgevoerd worden, dient overwogen te worden of een pelviene bestraling noodzakelijk is.

5.3 Radiotherapie

5.3.1 Externe radiotherapie

5.3.1.1 Primaire radiotherapie

- **Indicaties:** T1-T3 c/pN0 cM0

- **Voorschrift :**

1. **Klassieke fractionatie** : 72-78Gy/36-39 fracties

2. **Hypofractionatie** : 57-60 Gy/19 (indien 75y of meer) - 20 fracties

-> Enkel bij:

-Low & intermediair risico

-High risk met beperkte overleving

-> Contra-indicaties hypofractionatie:

-High risk patiënten

-PSA > 30 ng/ml

-Patiënten die behandeling van pelviene lymfeklier RT nodig hebben

-Baseline International Prostate Symptom Score (IPSS) >12

-Bilaterale heupprothesen

-Patiënten inflammatoire darmziekte of voorgeschiedenis van darmobstructies/adhesies

-Patiënten met collageen/vasculaire aandoeningen bv sclerodermie

-Voorafgaande radiotherapie in het kleine bekken

- Relatief: Patiënten met gebruik anti-coagulantia

Opmerking:

Bij patiënten met voorafgaand TURP is het best om 8-12 weken te wachten voor de start van de radiotherapie.

5.3.1.2 Adjuvante radiotherapie

- **Definitie:** “onmiddellijke” post-operatieve radiotherapie

Recent werd op ESMO 2019 de RADICALS-RT trial voorgesteld die de reeds lang bestaande vraag rond vroegtijdige adjuvante radiotherapie beantwoordt. RADICALS includeerde patiënten met post-op PSA \leq 0.2ng/ml en \geq 1 risico factor (pT3/4, Gleason 7-10, positive margins or pre-op PSA \geq 10ng/ml) met randomisatie tussen early salvage (bij (PSA \geq 0.1ng/ml or 3 consecutive rises) of adjuvante RT. De resultaten suggereren dat radiotherapie even effectief is voor mannen kort na chirurgie (adjuvant) of RT opgestart bij recurrent disease (early salvage).

Deze bevindingen werden bevestigd in meta-analyse waar de RADICALS RT data gecombineerd werden met twee gelijkaardige studies RAVES (pT3 of + snederand) en GETUG-AFU17 ((pT3 of + snederand). Deze ARTISTIC meta-analyse gaat in toto over 1077 pt gerandomiseerd voor adj RT of early salvage (waarbij 37% uiteindelijk salvage RT kreeg). Er is geen evidentie dat adjuvante RT EFS verbetert in vergelijking met early salvage RT (verschil om en bij 1% en HR 1.09; 95% CI 0.86–1.39; p=0.47).

- **Indicatie:** -als PSA niet onder 0,2 ng/ml daalt, bevestigd door een 2^e PSA die >0,2ng/ml bedraagt. Hierbij dient de radiotherapie te starten zeker voordat PSA > 1 ng/ml bedraagt.

- **Timing:** minstens 6 weken na de RP wachten vooraleer met RT te starten (continentie moet goed hersteld zijn).

- **Voorschrift:** 60-64Gy.

5.3.1.3 Salvage radiotherapie

- **Indicatie:** PSA is aanvankelijk gedaald tot onmeetbaar lage waarde en wordt > 0,2 ng/ml. Botscan en CT abdomen moeten hier uiteraard negatief zijn voor salvage radiotherapie.

- **Voorschrift:**

- enkel oplopend PSA: 70Gy/35fx

- palpeerbaar of zichtbaar lesie: 72Gy/36fx

5.3.1.4 Radiotherapie in gemetastaseerde setting

Parker & coworkers¹ onderzocht in de STAMPEDE trial of patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker naast androgeen deprivatie ook benefit hebben van lokale radiotherapie thv prostaat.

Het was een gerandomiseerde fase III studie waar 2061 patiënten gerandomiseerd werden tussen standaard behandeling met of zonder radiotherapie. Alle patiënten kregen levenslang hormonale therapie. Het overall eindresultaat toonde geen statistisch significante verbetering in overall survival maar in subgroep analyse bij patiënten met low volume gemetastaseerde ziekte was de 3j overleving statistisch significant beter nl 81% vs 73%. De gemiddelde overleving verbeterde met 3 maanden (HR, 0.68; P=.007). Dit komt overeen met een benefit bij 1 op 12 van de patiënten met gemetastaseerd low volume gemetastaseerde prostaat kanker. Bijkomend was er een verbetering van de prostaat-kanker specifieke overleving op 3 jaar (79% vs 86% p=0.65).

High metastatic burden wordt gedefinieerd zoals in de CHARTED studie met name: 4 of meer botmetastasen waarbij 1 of meer niet gelokaliseerd in wervellichaam of bekken, of

viscerale metastasen of beiden. Ondanks de beperkte winst is dit resultaat zeker te bespreken met de patiënt.

Indicatie:

Patiënten met <4 botmetastasen bij diagnose gemetastaseerd prostaatkanker
Start RT binnen 3-4 weken na laatste toediening Docetaxel.

Intekening:

PTV= prostaat (alleen) + 1cm (behalve naar posterior 8mm)

Dosis:

In principe zijn er 2 mogelijke schema's nl
-36 Gy/6# 6 Gy per week
-55 Gy/20# 2.75 Gy dagelijks over 4 weken

Toxiciteit

63% GI-II, 5% GIII-IV blaastoxiciteit; 54% GI-II, 1% GIV darmtoxiciteit

5.3.2 Bekkenbestraling

Indicaties: (1) als er om een bepaalde reden geen lymfadenectomie gebeurd is en de MSKCC nomogrammen geven > 10 % kans op pelviene lymfeklier metastasering
(2) bij positieve (max 3) lymfeklieren: te bespreken op MOC

5.3.3 Brachytherapie

Indicaties:

- a. *Low risk group* (cfr. risico-groepen supra)
 - i. < cT2
 - ii. PSA < 10 ng/ml
 - iii. Volume < 50 ml
 - iv. Gleason score < 7
 - v. Flow > 10 ml/seconde
 - vi. IPSS < 15
- b. *Intermediate risk group* (cfr. risico-groepen supra):
 - i. Als aan ≥ 2 criteria voldaan is:
 1. gleason = 7 én
 2. PSA < 20 ng/ml én
 3. \leq cT2b

5.4 Hormonale therapie

5.4.1 Medische castratie

Indicaties:

1. Neoadjuvant en concomitant met primaire radiotherapie

Neo-adjuvante ADT gedurende 3 maanden kan overwogen worden voor prostaten met een volume van meer dan 40 cc, ernstige obstructieve mictieklachten of lokaal geavanceerde tumoren (Cave: herevaluatie 3D MRI voor start radiotherapie is noodzakelijk). Er is beperkte retrospectieve evidentie dat het bereiken van PSA nadir voor RT belangrijk is. Daarnaast is er een mogelijk effect van downsizing en maximaal radiosensitiserend effect.

a. Intermediair risk prostaatcarcinoom en cT2a

Verscheidene studies laten een betere outcome (OS, BDFS) zien maar de dosis radiotherapie in deze studies was gemiddeld 66-70 Gy. Actueel lopen er RCTs om na te gaan of bij high dose RT kortdurende HT ook zinvol is (RTOG 0815, NCT 00936390, NCT 00021450, GETUG 14, NCT 00104741, EORTC 22991).

Tot nader resultaat is het advies om 6 maanden HT te geven mede gezien eerste resultaten alvast verbetering van event-free survival (GETUG 14), biochemical en clinical DFS (EORTC Trial 22991) aantonen. Vanzelfsprekend kan bij oudere patiënten met comorbiditeit of afwezigheid van duidelijk iconografische prostaatlaesie op de MOC beslist worden om af te zien van concomitante hormonale therapie gezien de te verwachten nevenwerkingen.

cT2a behoort strikt genomen tot de low risk groep, doch gezien deze patiënten ook voor de CHHiP trial hormonale therapie kregen, komen zij in aanmerking voor 6 maand hormonale therapie.

b. High risk/N+ prostaatcarcinoom

Er is level I evidentie om RT te combineren met langdurige HT (EORCT 22863, EORTC 22961, RTOG 92-02) met statistisch significant impact op locale controle alsook 5-en 10 j OS.

- 6 mnd versus 36 mnd: slechtere OS (EORTC 22961)

- 18 mnd versus 36 mnd: PCS IV trial ASCO 2017: T3/4, PSA >20 ng/ml, Gleason >7 (incl pelvic RT).

Mediane FU 6jaar: geen verschil 5Y OS

Nadeel: niet opgezet als non-inferiority trial dus mogelijks underpowered

Voorstel : **24 maanden (ifv tolerantie, leeftijd, comorbiditeit kan aan 18 maanden gestopt worden)**

2. Adjuvant/salvage met radiotherapie

Er zijn twee belangrijke gerandomiseerde studies door RTOG¹ 9601 en GETUG² -16 die de waarde van ADT aantonen op niveau cPFS en in de RTOG studie OS. Spratt et al publiceerde in 2018 een framework obv deze studies waarin drie belangrijke variabelen naar voren kwamen nl: pre RT PSA ≥ 0.7 ng/ml, Gleason score 8-10 en positieve snederand³.

Van Den Broeck et al.⁴ Publiceerde in hetzelfde jaar een review van meer dan 70 studies waarbij vnl Gleason score en PSA dt als ongunstige prognostische factoren naar voren werd gebracht. Op basis van deze studies werd een voorstel gedaan voor toediening ADT bij salvage radiotherapie waarbij patiënten in drie risicogroepen werden onderverdeeld. Voor laag risico patiënten kan worden afgezien van concomittante HT terwijl bij high risk HT wordt

geadviseerd. Voor IM risk kan vanaf 2 of meer ongunstige prognostische factoren beslist worden voor toediening 6 maanden HT.

Table 1 - Treatment recommendation by risk group

Risk group	Factors	Number of factors	ADT
Low risk	<ul style="list-style-type: none"> • PSA <0.6 ng/ml • PSA-DT >12 mo • Gleason score ≤7 (ISUP 1-2) • pT2 pN0 • IBR > 18 mo • Negative margins 	All	None
Intermediate risk	<ul style="list-style-type: none"> • PSA 0.6 to <1 ng/ml • PSA-DT 6-12 mo • Gleason score 7 (ISUP 3) • pT2-3a pN0 or pNx • IBR > 18 mo • Positive margins^a 	1 factor ≥2 factors	None 6 mo
High risk	<ul style="list-style-type: none"> • PSA ≥1 ng/ml • PSA-DT <6 mo • Gleason score 8-10 (ISUP 4-5) • pT3b pN0 or pNx • IBR < 18 mo • Positive margins^a 	1 factor ≥2 factors	6 mo 2 yr

ADT = androgen deprivation therapy (gonadotropin-releasing hormone agonist or antiandrogen according to the patient's clinical profile); PSA = prostate-specific antigen; PSA-DT = PSA doubling time; ISUP = International Society of Urological Pathology; IBR = interval to biochemical recurrence.

^a Prescribing ADT on the basis of positive margins alone is not recommended. Positive margins should be considered in combination with other factors.

Nota: gezien recente data over toegenomen mortaliteit bij HT (bicalutamide 150mg gedurende 2 jaar cfr Spratt et al. ASTRO 2019) wordt voorlopig geen langdurige HT opgestart tijdens salvage radiotherapie. RADICALS is fase III RCT waarbij onder andere 6 mnd HT vs 24 mnd HT wordt vergeleken. Resultaten worden verwacht in 2020. Advies om tot resultaten bekend zijn 6 maanden LHRH te associëren.

3. Gemetastaseerde ziekte

- bij symptomen (bij dreigende spinaal kanaal compressie voorkeur voor bilaterale orchidectomie of LHRH antagonisten)
- eventueel bij PSA doubling time < 1 jaar: relatieve parameter
-> do not offer androgen deprivation therapy to M0 patients with a PSA-DT>12m

5.4.2. 1^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen

Indicatie: Flare-up voorkomen bij opstart LHRH-analogen

5.4.3. 2^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen (enzalutamide) en androgeen-synthese remmer (abiraterone)

- Indicaties (upfront, pre- en post docetaxel): volgens terugbetaling
- Beschikbare moleculen:
 - **Abiraterone:**
 - dosis: 1000 mg/dag PO
 - + prednisone: 5-10 mg/dag PO
 - uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria
 - **Enzalutamide:**
 - Dosis: 160 mg/dag PO
 - Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria
 - **Apalutamide:**
 - Dosis: 240 mg/dag
 - Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria

PS: Het opstarten van abiraterone, enzalutamide en apalutamide wordt steeds tijdens het MOC besproken

5.5 Chemotherapie en verdere systemische therapieën

5.5.1 docetaxel monotherapie + prednisone

a) Indicaties:

- overwegen docetaxel upfront + ADT indien nieuwe diagnose van gemetastaseerd prostaatcarcinoom mét “high-volume disease”
- High-volume disease = ≥ 4 botmetastasen (waarvan ≥ 1 buiten de pelvis of wervelzuil) of viscerale ziekte
- bij hormoonrefractair prostaatcarcinoom
 - a. symptomatische patiënt
 - b. asymptomatische patiënt: extensive disease
 - c. als PSA doubling time < 3 maanden

b) Dosis:

- 75 mg/m² IV om de 3 weken
- alternatief: 36 mg/m² IV wekelijks
 - bij verzwakte patiënt
 - hoge leeftijd

c) Praktisch :

- *Docetaxel upfront bij mCSPCa:*

Na de chemotherapie krijgt patiënt beeldvorming en consultatie bij de behandelend medisch oncoloog en een afspraak na 3 maanden bij de behandelend uroloog. Eerst wordt een PSA geprikt.

- *Docetaxel bij mCRPCa:*

Na de chemotherapie: beeldvorming en consultatie bij de behandelend medisch oncoloog.

Tijdens deze consultatie plant de medisch oncoloog een nieuwe afspraak bij huisarts (voor bepalen PSA na 2, 3 en 4 maanden) en bij de uroloog na 4 maanden mét PSA en beeldvorming

5.5.2. Cabazitaxel

- [Cabazitaxel](#) (Jevtana)
- Dosis: 25 mg/m² IV/ 3 weken
- + prednisone: 2 X 5 mg/dag PO
- Vooral als
 - snelle progressie
 - uitgebreide viscerale metastasen
 - docetaxel refractair
 - als gevoeligheid aan androgeen-deprivatie minder dan 16 maanden
- Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria PS: tijdens de chemotherapie wordt het LHRH analoog/antagonist niet gestopt!

5.5.3 Derde lijntherapie

1. Gezien povere responsen van chemotherapie in deze setting dient deelname aan een clinical trial zeker overwogen te worden: hiervoor dient contact opgenomen te worden met het Oncologisch Studiecentrum
2. Bij goede responsen op 1^e lijntherapie met docetaxel en indien lang therapie-vrij interval kan her-toediening met docetaxel overwogen worden.

5.6 Metabole radiotherapie

5.6.1. Samarium-153 (Quadramet)

- Enkel als geen therapie met Xofigo mogelijk is

5.6.2. Radium-223 (Alpharadin/[Xofigo](#))

- Indicaties volgens terugbetalingscriteria
- Indicaties worden steeds tijdens het MOC besproken

6. Behandelingsstrategieën

6.1. Definitities

6.1.1. Castraat-resistentie

Castrate serum testosterone < 50 ng/dL or 1.7 nmol/L plus either;

- a. Biochemical progression: Three consecutive rises in PSA one week apart resulting in two 50% increases over the nadir, and a PSA > 2 ng/mL or,*
- b. Radiological progression: The appearance of new lesions: either two or more new bone lesions on bone scan or a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [822]. Symptomatic progression alone must be questioned and subject to further investigation. It is not sufficient to diagnose CRP*

6.1.2. High volume – high risk disease

Definition of high- and low volume and risk in CHAARTED and LATITUDE	High	Low
CHAARTED (volume)	≥ 4 Bone metastasis including ≥ 1 outside vertebral column or spine OR Visceral metastasis	Not high
LATITUDE (risk)	≥ 2 high risk features of ≥ 3 Bone metastasis Visceral metastasis ≥ ISUP grade 4	Not high

6.2 m0CRPCa

- Definitie:
 - Op botscan en CT abdomen bepaald
 - 3 opeenvolgende PSA stijgingen (met minstens 1 week tussen) waarbij 2 > 50 % stijging tav nadir en PSA > 2 ng/ml
 - testosterone <50
- Rol van PSMA scan: als lokale therapie of therapie voor oligo-metastasen wordt overwogen.
- MO:
 - 3 molecules bestudeerd (apalutamide (Spartan trial), enzalutamide (Prosper trial), darolutamide (Aramis trial))
 - [Enzalutamide](#) beschikbaar via terugbetaling

- Apalutamide beschikbaar via MNP

6.3. mCSPCa

- ADT verdient de voorkeur
- Voorkeur voor bilaterale orchiectomie of LHRH antagonisten bij medullaire compressie
- Upfront + Docetaxel : vooral bij high volume en newly diagnosed (CHAARTED)
- Upfront + [Abiraterone](#): vooral bij high risk en newly diagnosed (LATITUDE)
- Upfront + Apalutamide: via MNP beschikbaar voor alle groepen ("all-comers": previously treated, newly diagnosed (reeds vanaf 1 botmetastase)) (TITAN (OS winst) studie NEJM 2019).
- Keuze tussen deze molecules te bespreken tijdens het MOC

6.4. mCRPca

- Chemotherapie of hormonale therapie-en ([Abiraterone](#) en [Enzalutamide](#))
- Wordt besproken tijdens het MOC

6.5. Deelname aan klinische studies

- De beschikbare klinische studies zijn te raadplegen op de website. (www.azstlucas.be/Studiecentrum/ overzicht lopende studies / oncologisch centrum).

7. Follow-up

- Om de 3-6 maanden bij de huisarts of de uroloog

8. Referenties

-Senior Adult Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf - accessed 8-7-2008.

-Zeleftsky MJ, Valicenti RK, Hunt M, Perez CA. Low-Risk Prostate Cancer. In: Halperin R, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008: 1439-1482.

-Chung HT, Speight JL, Roach M. Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. In: Halperin R, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1483-1502.

-Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005; 23(32):8165-8169.

- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 2000; 18(23):3904-3911.

-Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR et al. Long-term results of the M D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70(1):67-74.

-Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial

- comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):1990-1996.
- Abramowitz MC, Pollack A. Postprostatectomy radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1):15-22.
 - Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152.
 - Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424.
 - Sweeney JC, Yu-Hui Chen, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* Volume 373(8):737-746 August 20, 2015
 - Tannock IF, de Wit R, Berry WR. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7;351(15):1502-12
 - Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):242-5.
 - Basch EM, Somerfield MR, Beer TM et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5313-8. Epub 2007 Oct 9
 - de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147.
 - de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995.
 - Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187
 - Tannock IF; Osoba D; Stockler MR et al.. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996 Jun;14(6):1756 - 64
 - Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul;369(3):213-23.
 - The Efficacy and Safety of Conventional and Hypofractionated High-Dose Radiation Therapy for Prostate Cancer in an **Elderly** Population: A Subgroup Analysis of the **CHHiP** Trial. Wilson JM, Dearnaley DP, Syndikus I, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Choudhury A, Graham J, Ferguson C, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Rimmer Y, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Cruickshank C, Griffin C, Hall E; **CHHiP** Investigators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Apr 1;100(5):1179-1189.
 - Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 **CHHiP** trial. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E; **CHHiP** Investigators. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1047-1060.
 - LBA49_PR 'Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): first results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]' will be presented by Chris Parker during the Proffered Paper session on Friday, 27 September, 14:00 to 15:30 (CEST) in Sevilla Auditorium (Hall 2). *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, October 2019
 - LBA48_PR 'Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis' will be presented by Claire L. Vale during the

Proffered Paper session on Friday, 27 September, 14:00 to 15:30 (CEST) in Sevilla Auditorium (Hall 2). Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019

-Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162):2353-2366.

Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. Abdollah F, Karnes et al. J Clin Oncol. 2014 Dec 10; 32: 3939-47.

- Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. Shipley WU et al. N Eng J Med 2017; 376: 417-28.

- Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU-16): a randomized, multicentre, open-label phase 3. Lancet Oncol 2016; 17: 747-56.

- A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. Spratt et al. Eur Urol 2018; 73: 156-65.

- Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer : a systematic review. Eur Urol 2019; 75: 967-87.

-Androgen deprivation therapy and salvage radiotherapy : are we missing something? Carmen Gonzalez-San Segundo, et al. European Urology 76 (2019) 258-264.

-Two years of anti-androgen treatment increases other-cause mortality in men receiving early salvage radiotherapy: a secondary analysis of the NRG Oncology/RTOG 9601 Randomized phase III trial . Spratt et al. ASTRO 2019.

9. Bijlagen

9.1 Abiraterone mCSPC

Paragraaf 9460000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednisonen of prednisolone en androgeendeprivatietherapie in het raam van de behandeling van volwassen mannen met hormoongevoelige prostaatcarcinoom die nieuw gediagnosticeerd zijn met metastases.

De patiënt beantwoordt hierbij aan de volgende criteria:

- heeft poly-metastatische ziekte met meerdere lesies aangetoond met behulp van beeldvorming en /of een viscerale metastase en/of een Gleason score van 8 of hoger;
- hij komt niet in aanmerking voor een docetaxel behandeling omwille van aantoonbare redenen

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 1000 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
 - dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
 - dat hij/zij in zijn/haar dossier beschikt over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt, met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid en de mogelijke kostenbesparing van een behandeling met docetaxel;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 - een PSA-gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na ten minste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
 - progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
 - progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om minstens elke 12 weken een PSA bepaling te laten uitvoeren;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om hogervermelde tekens van progressie te verifiëren;
 - dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.
- e) Voor rechthebbenden die vóór de inwerkingtreding van de terugbetaling reeds met Zytiga behandeld werden in het kader van het medisch noodprogramma en die vóór de aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld in punt a) voldeden, kan de terugbetaling van deze behandeling worden toegekend voor zover geen ziekteprogressie zoals beschreven in punt d), werd vastgesteld.
- f) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- g) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, docetaxel en/of abiraterone acetaat is nooit toegestaan.

9.2 Abiraterone mCRPC pre docetaxel

Paragraaf 6800000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednisono of prednisolone in het raam van de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;

hij werd nog niet behandeld met abiraterone acetaat in het kader van een behandeling van hormoongevoelige prostaatkanker bij volwassen mannen die nieuw gediagnosticeerd zijn met metastasen;

pijnscore van 0 tot 3 voor 'ergste pijn in laatste 24 uur' volgens de Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF);

heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

- drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50 % ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,
- progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan),
- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
- verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;

komt niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel: de patiënt heeft een PSA verdubbelingstijd van langer dan 6 maand (te berekenen volgens Arlen et al. J Urol. 2008 June ; 179(6): 2181–2186) of komt om andere redenen niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel;

wordt en blijft eveneens met medische castratie (enkel indien geen heelkundige castratie was uitgevoerd) behandeld.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 1000 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;

dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;

dat hij/zij in zijn/haar dossier beschikt over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt, met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid van het opstarten van docetaxel;

dat hij/zij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

dat hij/zij zich ertoe verbindt om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:

1. een PSA-gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na ten minste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
2. progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
3. progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
4. verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;

dat hij/zij zich ertoe verbindt om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen en minstens om de 6 maanden, een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om hogervermelde tekens van progressie te verifiëren;

dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.

e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).

f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium-223 dichloride, docetaxel en/of abiraterone acetaat is nooit toegestaan.

9.3 Abiraterone mCRPC post docetaxel

Paragraaf 6300000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednison of prednisolone in het raam van de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij patiënten die progressie vertonen van de ziekte tijdens of na de behandeling met een chemotherapie op basis van docetaxel.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1.7 nmol/L;
- hij werd nog niet behandeld met abiraterone acetaat in eerste lijn in het kader van een behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie de behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is;
- hij heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomend met een dosis > of = 225 mg/m²), tenzij aangetoonde intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;

- hij komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:

- vertoonde progressie tijdens de eerstelijns docetaxel behandeling (minstens 3 cycli),
- vertoonde progressie < 5 maand na de laatste eerstelijns docetaxel toediening,
- vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens de eerste lijnsbehandeling met docetaxel;

- hij heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

- drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50 % ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,
- progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan),
- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
- verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 1000 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 weken, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;

- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;

- dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:

1. een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,

2. Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),

3. Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),

4. Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;

- er zich toe te verbinden om minstens iedere 12 weken een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om deze tekens te verifiëren,

- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.

e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).

f) De gelijktijdige vergoeding van XTANDI, JEVTANA, XOFIGO en/of ZYTIGA is nooit toegestaan.

9.4 Enzalutamide mCRPca Pre Docetaxel

Paragraaf 7720000

a) De specialiteit XTANDI wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;

- pijnscore van 0 tot 3 voor 'ergste pijn in laatste 24 uur' volgens de Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF);

- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

- drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt;

- progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan);

- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);

- verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;

- komt niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel : de patiënt heeft een PSA verdubbelingstijd van langer dan 6 maanden (te berekenen volgens Arlen et al. J Urol. 2008June ; 179(6): 2181–2186) of komt om andere redenen niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel;

- wordt en blijft, indien geen heelkundige castratie was uitgevoerd, met medische castratie behandeld.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;

- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;

- dat hij/zij in het medisch dossier beschikt over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord vermeldt voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd (en waarbij specifieke aandacht werd gewijd aan het mogelijke opstarten van docetaxel);

- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag;

- er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:

- Een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met enzalutamide, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet;

- Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);

- Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);

- Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;

- er zich toe te verbinden om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen en minstens om de 6 maanden een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om bovenvermelde tekens van progressie te verifiëren.

e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).

f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium-223 dichloride, docetaxel en/of abiraterone is nooit toegestaan.

9.5 Enzalutamide mCRPCa post chemotherapie

Paragraaf 7300000

a) De specialiteit XTANDI wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij patiënten die progressie vertonen van de ziekte tijdens of na de behandeling met een chemotherapie op basis van docetaxel;

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegel van testosteron < 50 ng/dL of < 1.7 nmol/L;
- werd nog niet behandeld met enzalutamide in eerste lijn in het kader van een behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie de behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is;
- heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomend met een dosis \geq 225 mg/m²), tenzij aangetoonde intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;
- komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:
 - vertoonde progressie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel (minstens 3 cycli),
 - vertoonde progressie < 5 maand na de laatste eerstelijnsbehandeling met docetaxel,
 - vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;
- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:
 - drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,
 - progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscaan),
 - progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 weken, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag;
 - er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 - Een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met enzalutamide, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet;
 - Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
 - Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen.
 - er zich toe te verbinden om minstens iedere 12 weken een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om deze tekens te verifiëren.
 - dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.
- e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, cabazitaxel, radium-223 dichloride, docetaxel en/of abiraterone is nooit toegestaan

9.6 Cabazitaxel

- a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednison in het raam van de behandeling van metastatische hormoon-refractaire prostaatcancer bij patiënten die progressie vertonen van de ziekte tijdens of na de behandeling met een chemotherapie op basis van docetaxel.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1.7 nmol/L;
- werd voorheen behandeld met flutamide (laatste behandeling minstens 4 weken geleden) of met bicalutamide (laatste behandeling minstens 6 weken geleden) of met secundaire hormoonmanipulatie;
- heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomend met een dosis > of = 225 mg/m²);

- komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:

o vertoonde progressie tijdens de eerstelijns docetaxel behandeling (minstens 3 cycli),

o vertoonde progressie < 5 maand na de laatste eerstelijns docetaxel toediening;

o vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;

- heeft een ECOG status van 0 of 1;

- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

o drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,

o progressie van botletsels (ontstaan van nieuwe botmetastasen of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),

o progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),

o verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastase.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 25 mg/m², via een toediening elke 3 weken.

c) De vergoeding kan slechts worden toegestaan als de ziekenhuisapotheker die de specialiteit aflevert voor de aflevering, beschikt over het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is opgenomen, ingevuld en ondertekend door de geneesheer-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of in de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) Door het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de geneesheer-specialist van wie hierboven sprake gelijktijdig:

- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;

- dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling die wordt toegepast;

- dat hij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij zich ertoe verbindt om de terugbetaalbare behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:

1. een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met cabazitaxel, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
 2. Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
 3. Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 4. Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;
 - dat hij zich ertoe verbindt om minstens iedere 12 weken een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om deze tekens te verifiëren.
- e) Het ingevulde en ondertekende aanvraagformulier opgenomen in bijlage A moet ter beschikking gehouden worden van de adviserend geneesheer.
- f) De gelijktijdige terugbetaling van cabazitaxel met abiraterone of enzalutamide is niet toegelaten.

9.7 Radium 223

Paragraaf 20003

Radiofarmaceutische producten op basis van radium (Ra-223) dichloride - vergoedingscategorie Ri-T4

De producten ingeschreven in deze paragraaf zijn vergoedbaar in de vergoedingscategorie Ri-T4 indien aan alle onderstaande voorwaarden is voldaan.

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien zij wordt toegediend door een arts-specialist erkend in de nucleaire geneeskunde, vergund door het FANC voor de toediening van XOFIGO, voor de behandeling van een volwassen patiënt met castratieresistente prostaat­kanker, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komt voor een beschikbare systemische behandeling voor mCRPC.

De patiënt moet bij aanvang van de behandeling met XOFIGO beantwoorden aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L na bilaterale orchiëctomie of onder androgene ablatietherapie;
- multipale botmetastasen (>= 2 hot spots) op bots­cintigrafie of andere medische beeldvorming;
- gebruik van niet-opioïde of opioïde analgetica voor kanker gerelateerde botpijn op reguliere basis of externe radiotherapie voor botpijn de afgelopen 12 weken of aanwezigheid van neurologische symptomen;
- afwezigheid van of aanwezigheid van maligne lymfadenopathie met grootste lymfeknopen < 3 cm (korte-as diameter);

- afwezigheid van viscerale metastasen bevestigd d.m.v. medische beeldvorming van abdomen en klein bekken (CT of MRI) en thorax (RX of CT) niet meer dan 8 weken geleden;

- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

1. progressie van botletsels (ontstaan van bijkomende botletsels op botscan);
2. drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt;
3. progressie van botpijn (b.v. toename van gebruik van niet-opioïde of opioïde analgetica of botpijn na externe radiotherapie de afgelopen 12 weken);

- Indien de patiënt voor zijn prostaatkanker nog niet met docetaxel werd behandeld:

o komt niet in aanmerking voor opstarten van een behandeling met docetaxel: de patiënt heeft een PSA verdubbelingstijd van langer dan 6 maand (te berekenen volgens Arlen et al. J Urol. 2008 June ; 179(6): 2127 – 2186) of komt om andere redenen niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel.

- Indien de patiënt voor zijn prostaatkanker reeds met docetaxel werd behandeld:

o heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomst met een dosis > of = 225 mg/m²), tenzij aangetoonde intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;

o komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:

- vertoende progressie tijdens de eerstelijns docetaxel behandeling (minstens 3 cycli),
- vertoende progressie < 5 maand na de laatste eerstelijns docetaxel toediening,
- vertoende aantoonbare intolerantie tijdens de eerste lijnsbehandeling met docetaxel;

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met het doseringsschema van Xofigo welke 55 kBq per kg lichaamsgewicht is (per toediening is maximum 1 flacon vergoedbaar), gegeven als injectie om de 4 weken, met een maximum van 6 injecties. Indien de patiënt 2 flacons per toediening nodig heeft, zal rekening gehouden worden met een vergoeding van maximum 1 flacon per toediening. De tweede flacon per toediening zal in dat geval door de firma gratis geleverd worden (met een maximum van 6 gratis flacons voor de totale behandeling van de patiënt).

c) De vergoeding kan slechts worden toegestaan als de afleverende ziekenhuisapotheker beschikt over het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is opgenomen, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in medische oncologie, de urologie of radiotherapie.

d) Door het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de arts-specialist van wie hierboven sprake gelijktijdig:

- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;

- dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) (minimaal bestaande uit een arts-specialist in nucleaire geneeskunde, een medisch oncoloog, een radiotherapeut en een uroloog) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling die wordt toegepast; met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid van bijkomende aanpassingen van hormonale therapie en/of het opstarten van docetaxel of andere mogelijke behandelingen;

- dat hij bevestigt dat de instelling waar de patiënt behandeld wordt, kan beschikken over de diensten van een expert in stralingsfysica en een “Deskundige bevoegd in de Fysische Controle”;
 - dat hij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij zich ertoe verbindt om voor elke injectie de toestand van de patiënt te beoordelen opdat de voortzetting van de behandeling medisch gerechtvaardigd is;
 - dat hij zich ertoe verbindt bij de start van de behandeling een aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is opgenomen, af te geven aan de afleverende ziekenhuisapotheker;
 - dat hij zich ertoe verbindt om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer een behandeling met chemotherapie of met externe hemibody radiotherapie wordt ingesteld;
 - dat hij bevestigt dat het volledige behandelingsschema met XOFIGO het aantal injecties van 6 niet zal overschrijden.
- e) Het ingevulde en ondertekende aanvraagformulier opgenomen in bijlage A moet ter beschikking gehouden worden van de adviserend geneesheer.
- f) De gelijktijdige vergoeding van de specialiteiten XOFIGO, ZYTIGA, JEVANA, XTANDI en specialiteiten op basis van docetaxel is nooit toegestaan.

9.8 Enzalutamide m0CRPCa

Paragraaf 9890000

a) De specialiteit XTANDI™ wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen mannen met hoog-risico niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;
 - Een stijgende PSA die 2 ng/ml hoger is dan de nadir PSA, waarbij deze stijging 25 % is ten opzichte van de nadir PSA, bevestigd met een 2de waarde;
 - PSA verdubbelingstijd < of = 10 maanden
 - Geen radiografisch bewijs van metastasen op botscan en op CTscan/MRI. Lymfeklier- metastasen onder de aortabifurcatie van < 2 cm zijn toegelaten
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 capsules (tabletten) van 40 mg per dag.
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.
- d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
 - dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
 - dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
 - er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag;
 - er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is met polymetastasen, aangetoond door minstens 1 van de onderstaande tekens:
 - optreden van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - optreden van botletsels (ontstaan van een botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
 - er zich toe te verbinden om bij optreden van symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om bovenvermelde tekens van optreden te verifiëren;
- e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium 223 dichloride, docetaxel, apalutamide en/of abiraterone is nooit toegestaan

Testiscarcinoom (versie 2020)

1. Inleiding

- Testiscarcinoom staat bekend als “een geneesbare aandoening”.
- Beste resultaten worden bekomen indien patiënt behandeld wordt door ervaren specialist in een centrum dat veel ervaring heeft met deze materie.
- Deze richtlijnen zijn gebaseerd op “consensus guidelines” opgemaakt door ESMO , EAU alsook op de NCCN alsook op gegevens uit de internationale literatuur.
- Cijfers:
 - 1-5 % van alle mannelijke tumoren
 - 5 % van de urologische tumoren
 - 4-6/100.000 mannen per jaar
 - Vlaanderen: 213 nieuwe gevallen in 2015.
 - mortaliteit: 0.3/100.000 mannen per jaar
 - piekincidentie:
 - niet-seminoom: 3^{de} decade
 - seminoom: 4^{de} decade
 - bilateraliteit: 2-3 %
- Risicofactoren:
 - Positieve familiale anamnese (vooral 1^e graadsverwanten (broer > vader))
 - Reeds doorgemaakt (contralateraal) testiscarcinoom: 5 % risico (>> seminoma testis)
 - Niet ingedaalde testis (cryptorchidie): vooral ipsilateraal
 - Hypospadie
 - Liesbreuk
 - Chemische producten (chloor-based)
 - Status na orchiopexie
 - Downsyndroom
 - Verminderde fertiliteit
 - Atrofische testis
 - Cannabis (verhoogd risico op non seminoma)

2. Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek (tumor thv testis, klieren (ook supraclaviculair) ...)

Bloedanalyses:

- PBO, electrolieten, nier en leverfunctie
- LH, FSH en testosteron
- tumormarkers: bHCG, AFP, LDH: voor orchiectomie en 7 dagen na orchiectomie. De nadirwaarden na orchiectomie bepalen het S-stadium!
- Bij massief hoog (> 50 000 U/MI) bHCG: TSH bepalen ! Crossreactiviteit tss bHCG en TSH → hyperthyreose

Beeldvorming:

- Echografie testis (7,5 MHz transducer) (met ook aandacht voor contralaterale testis)
- CT abdomen en pelvis
- CT thorax
- MRI:
 - Staging: bij contra-indicatie voor CT-scan of equivocal bevindingen op CT-scan
 - Follow-up: evt een optie: vooral bij evaluatie van het abdomen (als stralingsrisico te groot...).
- MRI hersenen:
 - Bij symptomen
 - Bij gevorderde ziekte met slechte prognose
 - Bij heel hoog bHCG
 - Bij uitgebreide supradiafragmatische ziekte
 - Bij primaire mediastinale kiemceltumor
 - Bij viscerale metastasen
- Botscan:
 - Bij symptomen
 - Bij gestegen alkalische fosfatase
- PET scan (seminoom):
 - Bij gevorderd seminoom om vitale tumor aan te tonen in restletsels > 3 cm na chemotherapie: best 8 weken wachten !
 - Bij oplopende tumormerkers na therapie en negatieve CT scan: herhaalde PET-CT scans
 - Evt bij primaire staging: bij twijfel over borderline lymfeklieren op CT-scan ...

*Bij vermoeden testiscarcinoom steeds heekundige exploratie !
Enige uitzondering: levensbedreigende gemetastaseerde ziekte en gestegen tumormerkers: dringende chemotherapie! In latere instantie dan orchiectomie uitvoeren.

*Bij borderline lymfenodi: controle CT na 6 weken ter herevaluatie

3. Anatomopathologische classificatie

WHO-classificatie naar tumortype

3.1 Germ cell neoplasia in situ (GCNIS)

3.2 Tumoren met één component (pure vormen)

- **Seminoom:**
 - Pure seminoom
 - Seminoom met syncytiotrofoblast cellen: 10 tot 20% van de seminomen, heeft licht verhoogde Beta-HCG waarden (niet meer dan 1000mIU/mL) met zelfde prognose

- **Niet seminoom:**
 - Embryonaal carcinoom
 - Yolk sac tumour, postpubertale type (Dooierzaktumor, endodermale sinus tumor) NB: patroon vermelden
 - Trofoblastaire tumoren
 - Choriocarcinoom
 - Non-choriocarcinomeuse trophoblastic tumours (zeldzaam!)
 - Teratomen, postpubertale type
 - Teratomen with somatic type malignancy (teratomen geassocieerd met carcinomen, melanomen etc...)

3.3 Tumoren met meer dan één component

- Non-seminomateuse germ cell tumours of more than one histological type
 - NB: hierbij verschillende componenten noemen en globaal percentage van verschillende componenten vermelden

3.4 Germ cell tumours of unknown type

- Regressed germ cell tumours: germ cell tumours that have undergone either partial or complete regression, leaving behind a generally well-delineated nodular focus of scar/fibrosis in the testis

3.5 Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ

- Spermatocytic tumour
- Teratoom, prepubertale type
- Mixed teratoma and Yolk sac tumour, prepubertale type
- Yolk sac tumour, prepubertale type

Resecties:

- Bij een testis resectie steeds grootte van de tumor, uitgebreidheid, al of niet invasie in de rete testis, aanwezigheid van syncytiotrofoblasten, aanwezigheid van vasculaire invasie vermelden.
- persisterende lymfklierafwijkingen, dissectie na chemotherapie:
 - alleen necrose
 - alleen matuur teratoom
 - kiemceltumor, anders dan teratoom; componenten benoemen
 - secundaire niet-kiemcelmaligniteit

WHO classification of tumours of the testis

Germ cell tumours derived from germ cell neoplasia in situ		
<i>Non-invasive germ cell neoplasia</i>		
Germ cell neoplasia in situ	9064/2	
Specific forms of intratubular germ cell neoplasia		
<i>Tumours of a single histological type (pure forms)</i>		
Seminoma	9061/3	
Seminoma with syncytiotrophoblast cells		
<i>Non-seminomatous germ cell tumours</i>		
Embryonal carcinoma	9070/3	
Yolk sac tumour, postpubertal-type	9071/3	
Trophoblastic tumours		
Choriocarcinoma	9100/3	
Non-choriocarcinomatous trophoblastic tumours		
Placental site trophoblastic tumour	9104/1	
Epithelioid trophoblastic tumour	9105/3	
Cystic trophoblastic tumour		
Teratoma, postpubertal-type	9080/3	
Teratoma with somatic-type malignancy	9084/3	
<i>Non-seminomatous germ cell tumours of more than one histological type</i>		
Mixed germ cell tumours	9085/3	
<i>Germ cell tumours of unknown type</i>		
Regressed germ cell tumours	9080/1	
Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ		
Spermatocytic tumour	9063/3	
Teratoma, prepubertal-type	9084/0	
Dermoid cyst		
Epidermoid cyst		
Well-differentiated neuroendocrine tumour (monodermal teratoma)		
Mixed teratoma and yolk sac tumour, prepubertal-type	9085/3	
Yolk sac tumour, prepubertal-type	9071/3	
Sex cord–stromal tumours		
<i>Pure tumours</i>		
Leydig cell tumour	8650/1	
Malignant Leydig cell tumour	8650/3	
Sertoli cell tumour	8640/1	
Malignant Sertoli cell tumour	8640/3	
Large cell calcifying Sertoli cell tumour	8642/1	
Intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell neoplasia	8643/1*	
Granulosa cell tumour		
Adult granulosa cell tumour	8620/1	
Juvenile granulosa cell tumour	8622/1*	
Tumours in the fibroma–thecoma group		
Mixed and unclassified sex cord–stromal tumours		
Mixed sex cord–stromal tumour	8592/1	
Unclassified sex cord–stromal tumour	8591/1	
Tumour containing both germ cell and sex cord–stromal elements		
Gonadoblastoma	9073/1	
Miscellaneous tumours of the testis		
<i>Ovarian epithelial-type tumours</i>		
Serous cystadenoma	8441/0	
Serous tumour of borderline malignancy	8442/1	
Serous cystadenocarcinoma	8441/3	
Mucinous cystadenoma	8470/0	
Mucinous borderline tumour	8472/1	
Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3	
Endometrioid adenocarcinoma	8380/3	
Clear cell adenocarcinoma	8310/3	
Brenner tumour	9000/0	
Juvenile xanthogranuloma		
Haemangioma	9120/0	
Haematolymphoid tumours		
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3	
Follicular lymphoma, NOS	9690/3	
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	9719/3	
Plasmacytoma	9734/3	
Myeloid sarcoma	9930/3	
Rosai–Dorfman disease		
Tumours of collecting duct and rete testis		
Adenoma	8140/0	
Adenocarcinoma	8140/3	

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions. *New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

Fig. 8 – World Health Organization classification of germ cell tumours of the testis. Reproduced with permission from the World Health Organization International Agency for Research on Cancer [1].

4. Staging

4. 1. TNM classificatie

[https://www.cancer.gov/types/testicular/hp/testicular-treatment-pdq#section/ 29](https://www.cancer.gov/types/testicular/hp/testicular-treatment-pdq#section/29)

- Serum tumor merkers dienen bepaald te worden voor orchiectomie maar waarden (nadir-waarden!) post-orchiectomie bepalen S-stadium. Bij opvolgen tumormerkers in stadium I rekening houden met half-leven (AFP:5-7 dagen; bHCG: 24-48 uur)
- Bijkomend aan de definitie van het klinisch stadium kan ook een chirurgisch stadium worden bepaald na heelkundige resecties met microscopisch onderzoek van het specimen (vb: klinisch niet verdachte klier blijkt na resectie toch tumorcellen te bevatten).
- Klieren retroperitoneaal dienen gemeten te worden volgens hun maximale diameter !! Dus vb stadium IIA (klieren ≤ 2 cm): **grootste** diameter !!
- PS : enkel bij puur seminoma: pT1a (< 3 cm) en pT1b

4.2. Indeling volgens risicogroepen voor testiscarcinoma (stadium IS en hoger)

Sinds 1997 wordt voor gemetastaseerde testiscarcinomen (klinisch stadium IS en hoger) een op prognostische factoren gebaseerde indeling gebruikt, op grond waarvan de chemotherapeutische behandeling bepaald wordt.

Goede prognose

niet-seminoom:

56% van de niet-seminomen,
5-jaars overleving 92%.

Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneaal;
én geen extrapulmonale viscerale metastasen.
én AFP <1000 ng/ml;
én bHCG <5000 IU/L (<1000 ng/ml);
én LDH <1.5 x N (N=de bovengrens van het referentiegebied)

seminoom:

90% van de seminomen,
5-jaars overleving 86%.

Primaire tumor ontstaan in testis of extragonadaal;

én geen extrapulmonale viscerale metastasen
én elk LDH-niveau

Intermediaire prognose

niet-seminoom:

28% van de non-seminomen,
5-jaars overleving 80%.

Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneaal;
én AFP 1000-10.000 ng/ml;
en/of bHCG 5000-50.000 IU/L; (1000-10.000 ng/ml)
of LDH 1.5-10 x N;
Geen extrapulmonale viscerale metastasen.

seminoom:

10% van de seminomen,
5-jaars overleving 72%.
Primaire tumor ontstaan in testis of extragonadaal;
én extrapulmonale viscerale metastasen
én elke LDH waarde
én elke bHCG waarde
én normale AFP waarde.

Slechte prognose

niet-seminoom:

16% van de non-seminomen,
5-jaars overleving 48%.
Primaire tumor mediastinaal ontstaan;
of extrapulmonale viscerale metastasen.
of AFP >10.000 ng/ml;
of bHCG > 50.000 IU/L (>10.000ng/ml);
of LDH>10xN;

- *seminoom:* komt niet voor in deze groep.

NB:

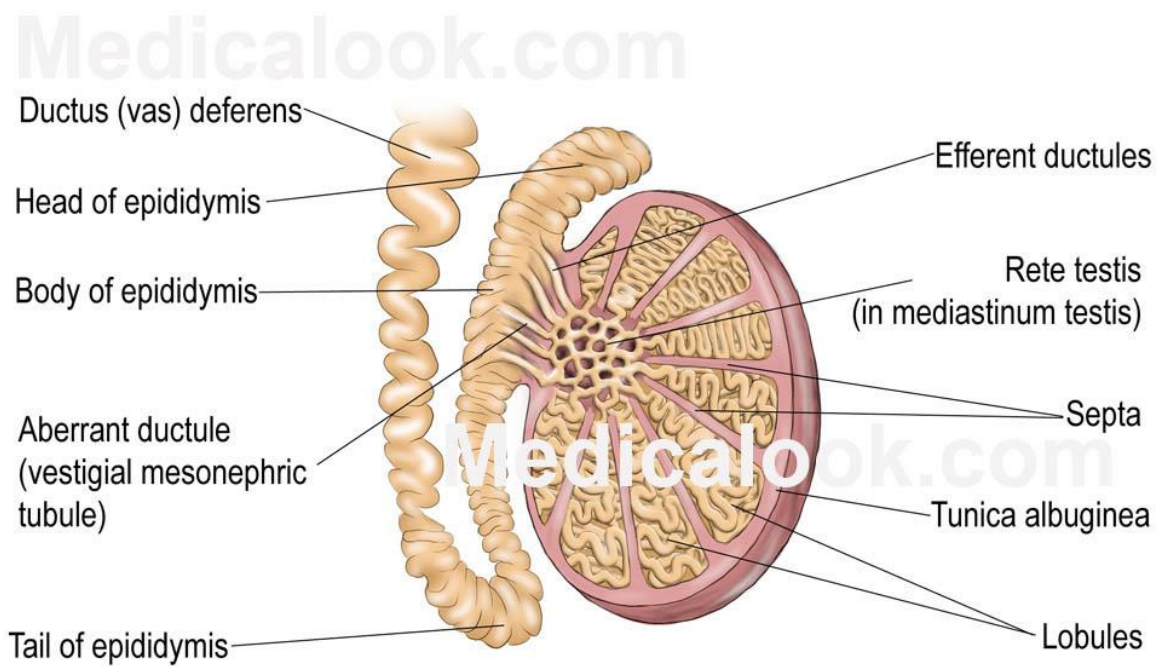
Bij een verhoogde serumwaarde voor AFP wordt de tumor altijd als een niet-seminoom behandeld en de behandeling daarop gericht te worden. Als het beta-HCG > 1000 IU/ml is: nagaan met anatomopatholoog of er toch geen non-seminoma aanwezig is in orchiectomie-specimen. De tumormerkers, die bij metastatische ziekte worden bepaald, bepalen het prognostisch stadium met de waarde die bepaald wordt op cyclus 1 dag 1 !!!

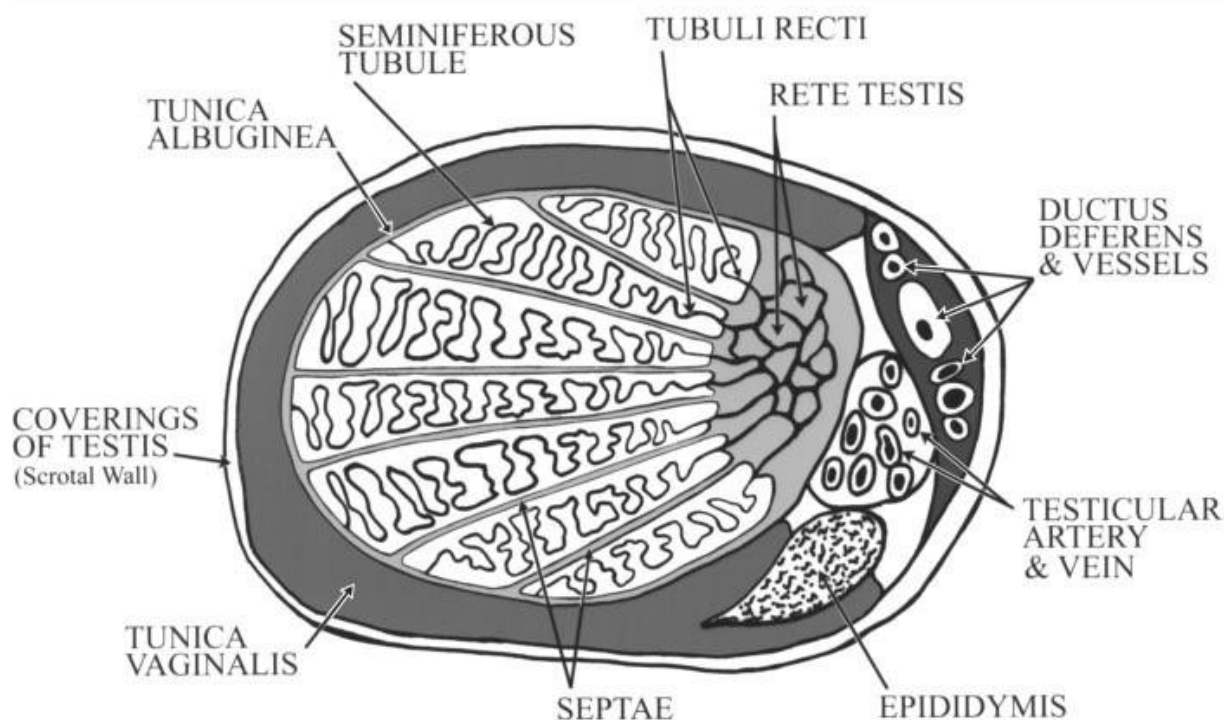
Table: Prognostic-based staging system for metastatic germ cell cancer
(International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

Good-prognosis group	
<p><i>Non-seminoma (56% of cases)</i> 5-year PFS 89% 5-year survival 92%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testis/retro-peritoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP < 1,000 ng/mL • hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
<p><i>Seminoma (90% of cases)</i> 5-year PFS 82% 5-year survival 86%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any primary site • No non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
Intermediate-prognosis group	
<p><i>Non-seminoma (28% of cases)</i> 5-year PFS 75% 5-year survival 80%</p>	<p><i>Any of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testis/retro-peritoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP 1,000 - 10,000 ng/mL or • hCG 5,000 - 50,000 IU/L or • LDH 1.5 - 10 x ULN
<p><i>Seminoma (10% of cases)</i> 5-year PFS 67% 5-year survival 72%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any primary site • Non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
Poor-prognosis group	
<p><i>Non-seminoma (16% of cases)</i> 5-year PFS 41% 5-year survival 48%</p>	<p><i>Any of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinal primary • Non-pulmonary visceral metastases • AFP > 10,000 ng/mL or • hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) or • LDH > 10 x ULN
<p>Seminoma</p>	<p>No patients classified as poor prognosis</p>

* Pre-chemotherapy serum tumour markers should be assessed immediately prior to the administration of chemotherapy (same day).

PFS = progression-free survival; AFP = alpha-fetoprotein; hCG = human chorionic gonadotrophin; LDH = lactate dehydrogenase.





5. Behandeling

- Bij de behandeling baseert men zich op de indeling in seminoom of niet-seminoom.
- Een mengtumor wordt als een niet-seminoom behandeld.
- Alvorens chemotherapie te starten dient aangeraden te worden semenpreservatie te voorzien.

5.1. Seminoom

Stadium I:

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: De behandelingsresultaten van al behandelingen zijn gelijk met een genezingspercentage van 99%:

- active surveillance
 - adjuvante chemotherapie met 1 kuur chemotherapie: carboplatinum AUC 7
 - adjuverende radiotherapie

1. Active surveillance is de standaardbehandeling:

- Rationale: 88 % van de patiënten hebben eigenlijk geen nabehandeling nodig zodat zij, door een afwachtende houding aan te nemen, niet blootgesteld worden aan onnodige bijwerkingen van een behandeling.
- Grootste risico op relaps als
 - i. Tumor \geq 4 cm

ii. (Stromale) invasie van rete testis

- 5-jaars relapse rate met 1 risicofactor: 16 %, met 2 risicofactoren 32 %.
- Lymfovasculaire invasie en invasie in epidydimis zijn ook risicofactoren (Deense retrospectieve studie).
- Recidief in 97 % in retroperitoneale of hoog-iliacale klieren; tot 10 jaar na orchietomie

2. Chemotherapie

- Standaardbehandeling voor high-risk seminoma stadium 1
- Carboplatinum AUC 7: 1 dosis. We toppen de Creatinine Clearance af op 125 ml/minuut.
- Vroeger was radiotherapie eerste keus doch recente studies tonen dezelfde resultaten qua aantal recidieven, tijd tot herval en globale overleving als men een behandeling toedient met chemotherapie versus radiotherapie. De studie van Oliver et al toont (na een mediane follow-up van 6,5 jaar) een non-inferioriteit van 1 X carboplatin AUC 7 tav radiotherapie wat betreft relapses en een statistisch significante reductie op secundaire tumoren. Enkele studies suggereren nog minder relapses met 2 cycli carboplatin. Maar geen head-to-head vergelijking: 1 cyclus blijft aangewezen. Kans op herval na 1 cyclus chemotherapie: 5 % (idem als na radiotherapie).
- Meer herval retroperitoneaal met carboplatinum versus meer herval in pelvische klieren met radiotherapie
- Voordeel tov radiotherapie
 - i. Kortdurende behandeling
 - ii. Minder kans op fertiliteitsstoornissen en risico op contralaterale testistumor
 - iii. Minder kans op secundaire maligniteiten.

3. Radiotherapie:

- Enkel indien contra-indicatie voor chemotherapie
- De electieve behandeling wordt gericht op de para-aortale/paracavale lymfeklieren onder het diafragma (gelegen in het traject bovenzijde 11e thoracale wervel t/m onderzijde 5e lumbale wervel). Ipsilateraal van de primaire tumor gaat het laterale veld tot de nierhilus en de contralaterale grens tot de processus transversus van de lumbale wervel.
- Totale Dosis: 20 Gy met fracties van 2 gray.
- Bijwerkingen:
 - i. Minimaal
 - ii. Gastro-intestinaal, secundaire maligniteiten, verminderde fertiliteit
- Afschermen (“shielding”) contralaterale testis niet noodzakelijk

- Resultaten: 5-jaars ziektevrije overleving bereikt van bijna 100% met minder dan 2% kans op een bekken recidief. Recidieven treden in het algemeen op buiten het bestraald doelvolumen. Totaal recidief: 3-4 %.

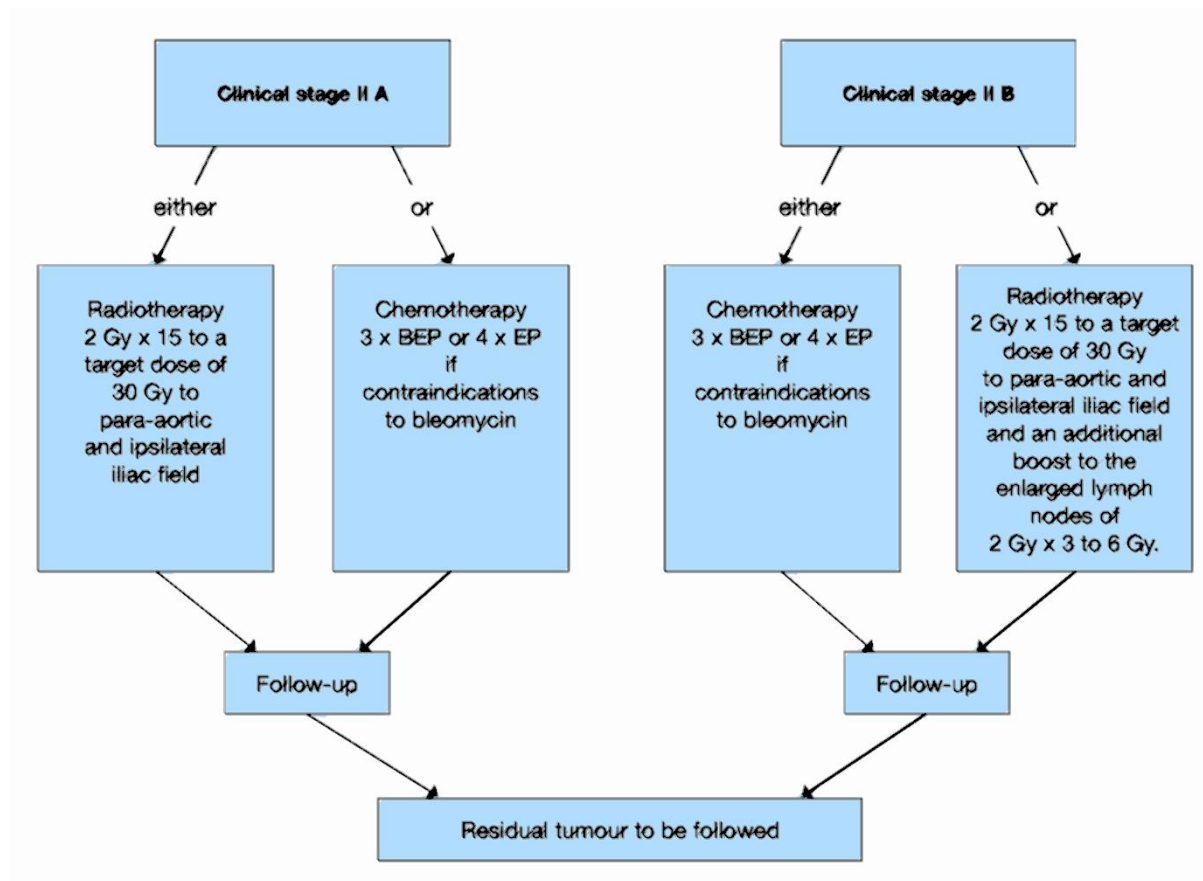
PS: een stadium **IS seminoom** wordt aanzien en behandeld als een stadium III! Zie ook IGCCCG-classificatie (supra). NCCN guidelines stellen voor om repetitief de tumormerkers en CT scans op te volgen totdat metastatische ziekte wordt gezien. Anderzijds kan je pragmatisch de patiënt als een stadium 3 beschouwen en behandelen met 3 cycli BEP.

Stadium IIA:

1. Als geen gestegen tumormerkers: eventueel 6-8 weken wachten om zeker te zijn dat het wel metastatische klieren zijn !
2. Chemotherapie (3 cycli BEP) of radiotherapie. Een recente studie suggereerde enerzijds een voordeel van chemotherapie tov radiotherapie (9). Een andere retrospectieve studie toonde dan weer net het omgekeerde aan. Een systematische review toonde geen verschil tussen chemotherapie en radiotherapie voor stadium IIA...
3. Indien gekozen wordt voor radiotherapie:
 - Velden:
 - De behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma en de ipsilaterale lymfeklieren (gelegen in het traject bovenzijde 11e thoracale wervel t/m bovenste zijde acetabulum). Ipsilateraal van de primaire tumor gaat het laterale veld tot de nierhilus en de contralaterale grens tot de processus transversus van de lumbale wervel.
 - Dosis:
 - Stadium IIA: 30 gray: in fracties van 2 gray.
 - Afschermen contralaterale testis is noodzakelijk

Stadium IIB:

1. Chemotherapie (3 X BEP) is standaardbehandeling. Bij contra-indicaties voor bleomycine (emfyseem, gedaalde longcapaciteit, zware rokers, nierinsufficiëntie, hoge leeftijd (meer longtoxiciteit bij patiënten > 40 jaar)...): 4 X EP
2. In het geval van contra-indicaties voor chemotherapie of indien chemotherapie geweigerd wordt door patiënt: radiotherapie (36 gray).



Stadium IIC en III

De behandeling bestaat uit chemotherapie, waarbij het aantal kuren BEP bepaald wordt door de risico indeling: 3 cycli BEP (of 4 cycli EP) bij goede en 4 cycli BEP (of 4 cycli VIP, als contra-indicatie voor bleomycine) bij intermediaire prognose.

5.2. Niet seminoom

Stadium I:

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: De behandelingsresultaten van al behandelingen zijn gelijk met een overleving van 99%:

- active surveillance
- adjuvante chemotherapie met 1 kuur chemotherapie
- zenuwsparende retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLD).

1. Low-risk non-seminoma:
 - Active surveillance is de eerste optie.
 - De relaps gebeurt in 54-78 % van de gevallen in het retroperitoneum en in 13-31 % van de gevallen in de longen.
 - Het beleid van waakzaam wachten is erop gericht deze metastasen zo vroeg mogelijk op te sporen en vervolgens met chemotherapie te behandelen.

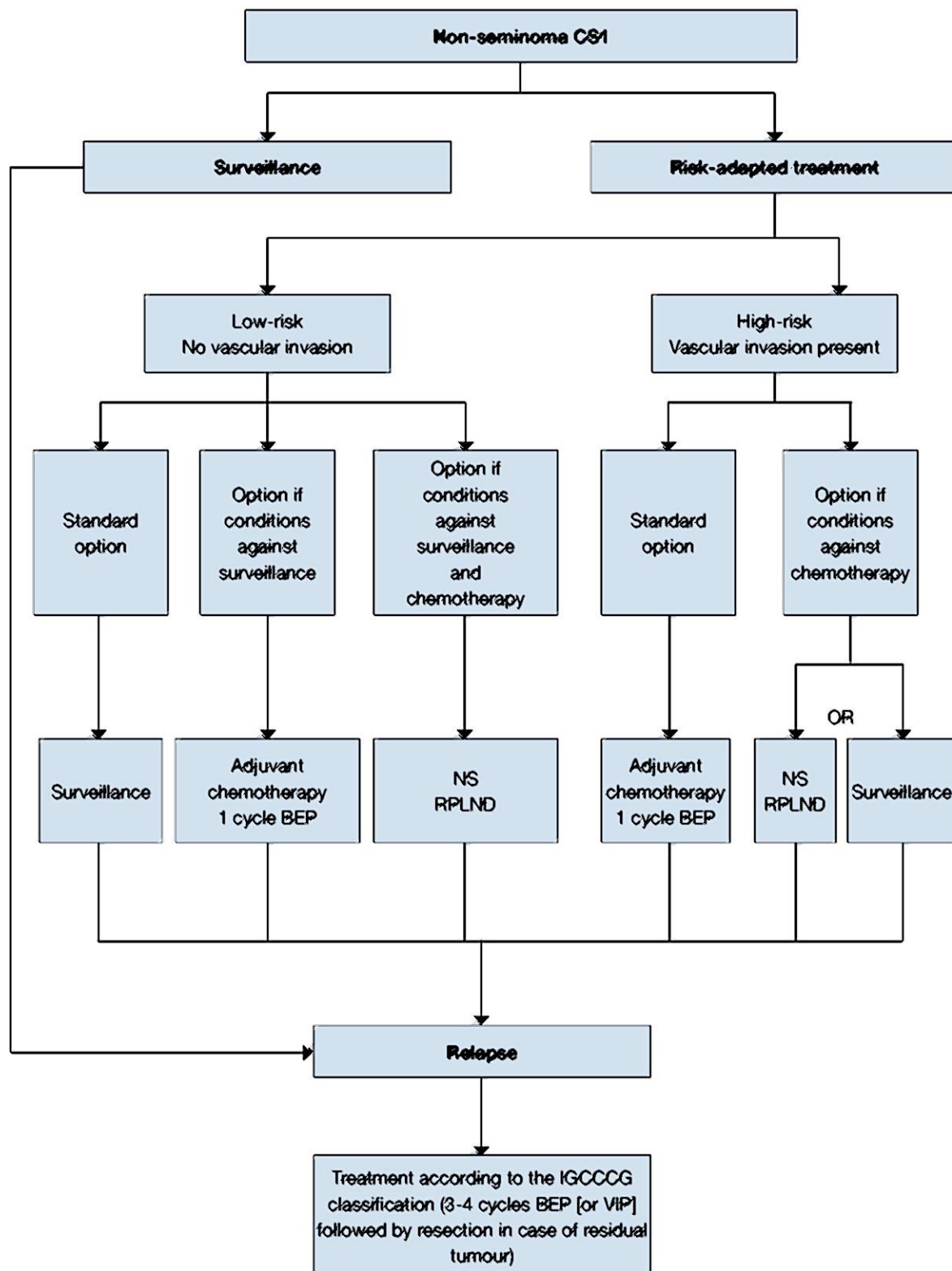
2. High-risk non-seminoma:
 - De belangrijkste prognostische factor is de aanwezigheid van vasculaire invasie: deze patiënten hebben een risico van 48 % op het ontwikkelen van metastasen
 - Adjuvante chemotherapie met 1 cyclus BEP

3. Bij contra-indicatie voor afwachtende houding of adjuvante chemotherapie kan een zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) RPLD verricht worden in een centrum met expertise...

4. Andere indicaties voor RPLD:
 1. Stadium I puur teratoma testis met risicofactoren (littekenreactie of calcificaties in niet-tumoraal weefsel van testis; aanwezigheid van microscopische (niet-teratoom) kiemceltumor elementen).
 2. Stadium I teratoma met maligne somatische transformatie

Vandaar: goed het orchietomie specimen in coupes snijden om deze risicofactoren te detecteren bij stadium 1 puur teratoom.

5. Stadium IS wordt aanzien en behandeld als een stadium III ! Zie ook IGCCCG-classificatie (supra). 3 cycli BEP (of 4 cycli EP) is de te verkiezen behandeling.

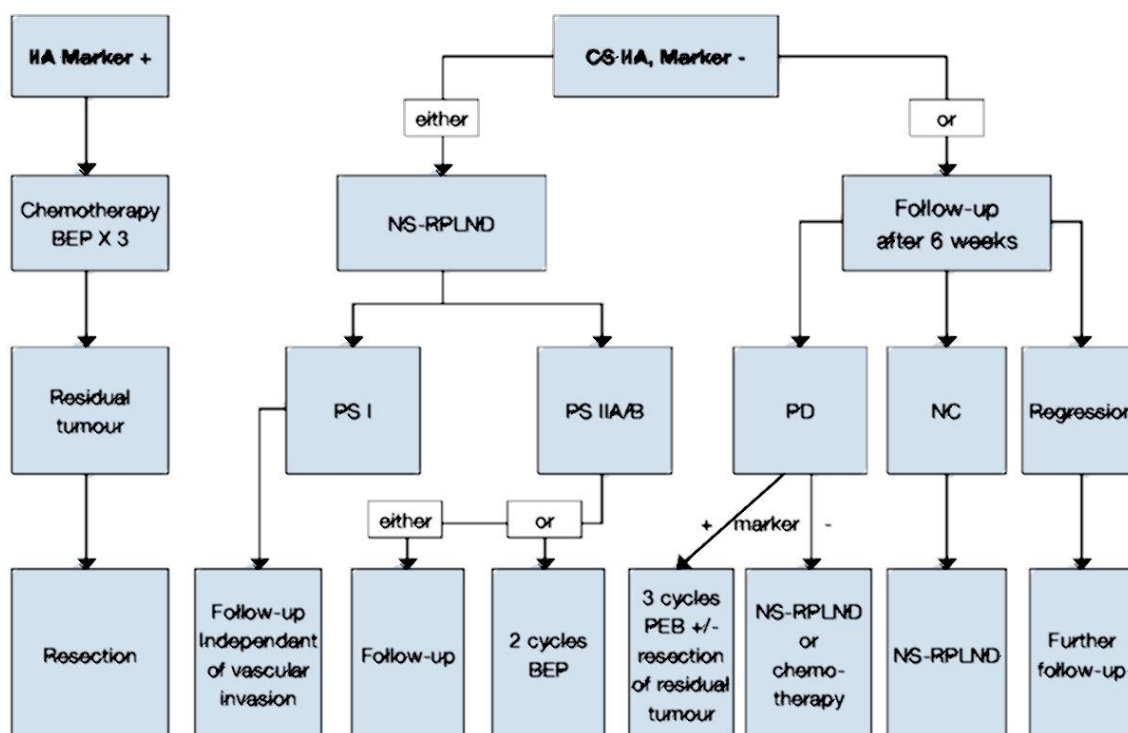


Bron stroomschema: EAU guidelines 2019.

Merk op: bij relapse na stadium I non seminoma testis: als tumormerkers negatief én enkel retroperitoneale klieren: RPLND verdient de voorkeur: growing teratoma syndroom ?

Stadium IIA en stadium IIB:

- Zie stroomschema
- Genezingspercentage 98 %



Bron: EAU guidelines 2018

- Stadium IIA:
 - Bij normale (genormaliseerde) tumormerkers: als lymfeklieren retroperitoneaal < 2 cm: herhaal CT scan na 6-8 weken (of neem biopsie) om zeker te zijn dat het een stadium IIA is
 - Als het stadium IIA wordt bevestigd: chemotherapie (behalve als “speciale” histologie: cfr. stadium I teratoma supra).
 - Als “speciale” histologie: RPLND
 - Bij verhoogde tumormerkers: 3 cycli BEP.
- Stadium IIB: 3 cycli BEP.

Stadium IIC- III:

- De behandeling bestaat uit chemotherapie BEP (of VIP, als contra-indicatie voor bleomycine (vb. bulky longmetastasen, primair mediastinaal non seminoma waarbij later nog heelkunde volgt, slechte longfunctie, ...).
- Het aantal kuren wordt bepaald door de risico classificatie:
 - goede prognose 3 kuren
 - intermediaire prognose: 4 kuren.
 - slechte prognose: 4 kuren
- Tumormerkstoffen worden tijdens de behandeling minstens 1 keer per week bepaald. Daling conform de halfwaarde tijd (AFP: 5-7 dagen en bHCG 24-48 uur) reflecteert chemosensitiviteit van de tumor voor de gegeven therapie. Bij de eerste kuur kan een tijdelijke stijging optreden. Initiële stijging van α -FP is prognostisch ongunstig en kan reden zijn voor een vierde kuur.
- Slechte prognose:
 - 5-jaarsoverleving: 64 %
 - Na 1 cyclus BEP: nagaan wat evolutie is van de tumormerkers: gebruik maken van de GETUG risk calculator.
<https://www.gustaveroussy.fr/calculacion-tumor/NSGCT.html>
 - Als unfavorable decline: chemotherapie-schema aanpassen naar dose dense schema!
 - Betere DFS als op die manier gehandeld wordt (OS niet significant).

6. Residuele tumor:

6.1. Restlaesies na chemotherapie:

6.1.1 Seminoom

- Bij restlaesie en genormaliseerde markers dient over het verdere beleid multidisciplinair overlegd te worden
- Beeldvorming uit te voeren 8 weken na dag 21 van laatste chemotherapie.
- Een nauwkeurige follow up dmv tumormerkers en beeldvorming is noodzakelijk !
- Mogelijkheden zijn expectatief, chirurgie (en bij vitaal tumorweefsel eventueel salvage chemotherapie), radiotherapie, of combinaties. Ook na beëindiging van de chemotherapie kan de restlaesie nog kleiner worden.
- Restlaesies < 3 cm worden meestal vervolgd, zonder verdere behandeling.

- Als een restlaesie nog groter is dan 3 cm diameter wordt best een PET scan uitgevoerd: dit uit te voeren vanaf 8 weken. Als argumenten voor vitale tumor en als chirurgische resectie haalbaar lijkt wordt best geresecteerd. De kans op vitale tumor is dan 20%. Een afwachtende houding met herhalen van PET scan kan ook overwogen worden...
- Indien lesie groeit dient histologisch bewijs bekomen te worden en is salvage chemotherapie noodzakelijk
- Resectie van een restlaesie van seminoom is vaak erg moeilijk en niet zonder complicaties vanwege de vaste vergroeiingen met de grote vaten. Als chirurgische resectie niet mogelijk lijkt, kan ook een verder expectatief beleid of adjuvante radiotherapie op de restlaesie overwogen worden.
- De beslissing wordt genomen op grond van grootte van de oorspronkelijke tumormassa en de situatie post-chemotherapie. Groei van laesies is reden voor aanvullende therapie.

6.1.2 Niet-seminoom

- Bij restlaesie en genormaliseerde markers dient over het verdere beleid multidisciplinair overlegd te worden
- Beeldvorming uit te voeren 6 weken na dag 1 van laatste chemotherapie.
- 2 Mogelijkheden:
 - Complete remissie (negatieve tumormerkers en residuele letsels (< 1 cm):
 - Patiënt wordt opgevolgd dmv beeldvorming en bepaling tumormerkers
 - P op herval is 9 %
 - Restlaesie ≥ 1 cm, tumormerkstoffen normaal: chirurgische exploratie en verwijdering restlaesie:
 - Mogelijkheden bij pathologisch onderzoek:
 - * Fibrose/necrose (50%): patiënt komt in follow-up.
 - * Matuur teratoom (35%): geheel verwijderd: patiënt komt in follow-up.
 - * Vitaal tumor weefsel (15%): beleid te bespreken op MOC. Als < 10 % viabel weefsel, als behorend tot goede prognose groep en als volledige resectie kan evt. afwachtende houding aangenomen worden. Anders is salvage chemotherapie (VIP, TIP, ...) te verkiezen.
 - Bij intermediaire/slechte prognose na chemotherapie:
 1. Fibrose/necrose: 36 %
 2. Teratoma: 33 %
 3. Vitaal tumorweefsel 31 %
 - Bij intermediaire/slechte prognose na HD-chemotherapie
 4. Fibrose/necrose: 36 %
 5. Matuur teratoma: 16 %
 6. Vitaal tumor weefsel 46 %
- Als de tumormerkstoffen niet genormaliseerd zijn hangt het beleid af van de snelheid van daling van de tumormerkstoffen en de restlaesies bij beeldvorming: te bespreken op het MOC.

6.2. Resectie van restlaesies na chemotherapie

- Restlaesies ≥ 1 cm na chemotherapie voor non-seminoma testis dienen chirurgisch verwijderd te worden ook als de tumormerkstoffen genormaliseerd zijn. Het gaat meestal om restlaesies in het retroperitoneum en/of in de longen. Bij letsels retroperitoneaal wordt gebruik gemaakt van de **maximale** axiale diameter: als de diameter ≥ 1 cm: resectie !! Bij rand-gevallen: evt 6 weken wachten: letsel kan nog spontaan afnemen tot < 1 cm.
- Het is niet goed mogelijk de histologische samenstelling van de restlaesie te voorspellen, hoewel de afwezigheid van teratoom in de primaire tumor, het volume van de tumor voor de chemotherapie, de mate van tumorreductie tijdens chemotherapie en de hoogte van de tumormerkstoffen voor de chemotherapie een indicatie kunnen geven dat het meer waarschijnlijk om fibrose/necrose gaat dan om uitgerijpt teratoom.
- Bij de resectie dienen in ieder geval alle zichtbare afwijkingen verwijderd te worden, maar verder is, zeker als de primaire tumor matuur of immatuur teratoom bevatte, resectie van alle gebieden waar vóór de chemotherapie lymfekliermetastasen zichtbaar waren op de CT-scan, aangewezen. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor en de ervaring van de chirurg kan deze secundaire RPLD bij 60-80% van de patiënten zenuwsparend uitgevoerd worden.
- Indien na de resectie
 - fibrose/necrose of uitgerijpt teratoom wordt gevonden is geen verdere behandeling nodig.
 - vitale tumor wordt gevonden wordt meestal nog aanvullende chemotherapie gegeven.
- De rationale om uitgerijpt teratoom volledig te verwijderen is de verhoogde kans op verder benigne blijvend uitgroeien hiervan (groeïend teratoom) of hernieuwde maligne transformatie (testiscarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom of sarcoom). Indien er maligne transformatie is naar een sarcoom dan als chemotherapie te verkiezen: cisplatinum + vb adriamycine + ifosfamide.
- De resectie van restlaesies wordt meestal 6 weken na beëindiging van de chemotherapie uitgevoerd. Als bij resectie van één van de restlaesies slechts fibrose wordt gevonden kan resectie op andere plaatsen niet nagelaten worden. De kans op een andere histologische samenstelling is 15-30%. De haalbaarheid van resecties buiten het retroperitoneum (bv. longen, mediastinum, hersenen ...) moet steeds eerst bekeken worden en eventuele risico's goed afgewogen.
- In uitzonderlijke gevallen blijven de tumormerkstoffen verhoogd, wijzend op aanwezigheid van vitale tumor, terwijl al maximale chemotherapie is gegeven. Alleen als de restlaesies volledig reseceerbaar lijken, kan gepoogd worden met salvage chirurgie alsnog een complete remissie te verkrijgen. De kans hierop is $< 20\%$.
- Indien er een relapse optreedt meer dan 2 jaar na de primaire ziekte; best heelkunde overwegen evt. gevolgd door chemotherapie.
- Heelkunde van residuele ziekte zou worden best uitgevoerd in gespecialiseerde centra.

7. Follow-up

Er zijn geen absolute richtlijnen voor de follow-up van testiscarcinoom.

Belangrijk is de stralingsbelasting zo veel mogelijk te beperken bij deze groep patiënten die meestal een goede prognose hebben ...

Hierbij een voorbeeld van schema voor follow-up dat kan gehanteerd worden:

7.1. Seminoma

ESMO guidelines:

Table 4. Recommended minimal follow-up for seminoma stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 + 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit ^a	2 times	2 times	2 times	1 time	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray ^b	0	0	0	0	
Abdominal CT/MRI ^c	2 times	2 times	1 at 36 months	1 at 60 months	

^aLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus: 97% (33) yes, 3% (1) abstain (34 voters) (in general, patients are seen by a doctor during follow-up, but some routine control visits may be carried out by specially trained nurses).

^bLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus: 88% (28) yes, 3% (1) no, 9% (3) abstain (32 voters).

^cLevel of evidence: V; strength of recommendation: B. Schedule based on previous follow-up recommendations provided by international groups, including ESMO. Pelvic imaging should also be included for patients with an increased risk of pelvic recurrence [i.e. bulky abdominal disease (>5 cm), prior history of maldescent testis or orchidopexy, history of previous scrotal surgery, invasion of the carcinoma into the tunica vaginalis of the testis] (level of evidence: III; strength of recommendation: B) [271].

CT, computed tomography; ESMO, European Society for Medical Oncology; MRI, magnetic resonance imaging.

Table 6. Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excludes patients with a poor prognosis or no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 + 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit ^a	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan ^e
Chest X-ray ^b	1–2	1	1	1	
Abdominal CT/MRI ^c	1–2 times	At 24 months	1 at 36 months (optional)	1 at 60 months (optional)	
Thorax CT ^d	–	–	–	–	

^aLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus: 97% (33) yes, 3% (1) abstain (34 voters). (In general patients are seen by a doctor during follow-up, but some routine control visits may be carried out by specially trained nurses).

^bLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus to abandon chest X-ray: 3% (1) yes, 94% (32) no, 3% (1) abstain (34 voters).

^cLevel of evidence: V; strength of recommendation: B. Schedule based on previous follow-up recommendations provided by international groups, including ESMO. Pelvic imaging should also be included for patients with an increased risk of pelvic recurrence [i.e. bulky abdominal disease (>5 cm), prior history of maldescent testis or orchidopexy, history of previous scrotal surgery, invasion of the carcinoma into the tunica vaginalis of the testis] (level of evidence: III; strength of recommendation: B) [271].

^dSame time points as abdomino-pelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis. Level of evidence: V; strength of recommendation: B. Schedule based on previous follow-up recommendations provided by international groups, including ESMO.

^eIn case of teratoma in resected residual disease, patient follow-up should remain with uro-oncologist.

CT, computed tomography; ESMO, European Society for Medical Oncology; MRI, magnetic resonance imaging.

EAU guidelines:

Table 8.1: Recommended minimal follow-up for seminoma stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	2 times	2 times	2 times	Once	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	-	-	-	-	
Abdominopelvic computed tomography/magnetic resonance imaging	2 times	2 times	Once at 36 months	Once at 60 months	

Table 8.3: Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	*	*	*	*	

* Same time points as abdominopelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis.

** In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.

7.2. Non-seminoma

ESMO guidelines:

Table 5. Recommended minimal follow-up for non-seminoma stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 + 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit ^a	4 times ^d	4 times	2 times	1–2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray ^b	2	2	1 if LVI+	At 60 months if LVI+	
Abdominal CT/MRI ^c	2 times	At 24 months ^e	At 36 months ^f (optional)	At 60 months ^f (optional)	

^aLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus: 97% (33) yes, 3% (1) abstain (34 voters). (In general patients are seen by a doctor during follow-up, but some routine control visits may be carried out by specially trained nurses).

^bLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus to abandon chest X-ray: 3% (1) yes, 88% (30) no, 9% (3) abstain (34 voters).

^cLevel of evidence: V; strength of recommendation: B. Schedule based on previous follow-up recommendations provided by international groups, including ESMO. Pelvic imaging should also be included for patients with an increased risk of pelvic recurrence [i.e. bulky abdominal disease (>5 cm), prior history of maldescent testis or orchidopexy, history of previous scrotal surgery, invasion of the carcinoma into the tunica vaginalis of the testis] (level of evidence: III; strength of recommendation: B) [271].

^dIn high-risk patients (LVI+), a minority of consensus panel members recommended six assessments in Year 1 instead of four. Level of consensus: 39% (12) yes, 55% (17) no, 6% (2) abstain (31 voters).

^eIn high-risk patients (LVI+), the majority of consensus panel members recommended an additional CT scan at 18 months. Level of consensus: 62% (21) yes, 32% (11) no, 6% (2) abstain (34 voters).

^fAlmost half of consensus panel members recommended additional scans at 36 and 60 months. Level of consensus: 47% (16) yes, 44% (15) no, 9% (3) abstain (34 voters).

CT, computed tomography; ESMO, European Society for Medical Oncology; LVI, lymphovascular invasion; MRI, magnetic resonance imaging.

Indien er long-of mediastinale metastasen aanwezig zijn wordt ipv RX thorax low-dose CT thorax aangeraden

Table 6. Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excludes patients with a poor prognosis or no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 + 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit ^a	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan ^c
Chest X-ray ^b	1–2	1	1	1	
Abdominal CT/MRI ^c	1–2 times	At 24 months	1 at 36 months (optional)	1 at 60 months (optional)	
Thorax CT ^d	–	–	–	–	

^aLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus: 97% (33) yes, 3% (1) abstain (34 voters). (In general patients are seen by a doctor during follow-up, but some routine control visits may be carried out by specially trained nurses).

^bLevel of evidence: V; strength of recommendation: B; level of consensus to abandon chest X-ray: 3% (1) yes, 94% (32) no, 3% (1) abstain (34 voters).

^cLevel of evidence: V; strength of recommendation: B. Schedule based on previous follow-up recommendations provided by international groups, including ESMO. Pelvic imaging should also be included for patients with an increased risk of pelvic recurrence [i.e. bulky abdominal disease (>5 cm), prior history of maldescent testis or orchidopexy, history of previous scrotal surgery, invasion of the carcinoma into the tunica vaginalis of the testis] (level of evidence: III; strength of recommendation: B) [271].

^dSame time points as abdomino-pelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis. Level of evidence: V; strength of recommendation: B. Schedule based on previous follow-up recommendations provided by international groups, including ESMO.

^eIn case of teratoma in resected residual disease, patient follow-up should remain with uro-oncologist.

CT, computed tomography; ESMO, European Society for Medical Oncology; MRI, magnetic resonance imaging.

EAU guidelines:

Table 8.2: Recommended minimal follow-up for non-seminoma stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times**	4 times	2 times	1-2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	2 times	2 times	Once, in case of LVI+	At 60 months if LVI+	
Abdominopelvic computed tomography/magnetic resonance imaging	2 times	At 24 months** *	Once at 36 months *	Once at 60 months*	

* Recommended by 50% of the consensus group members.

** In case of high risk (LVI+) a minority of the consensus group members recommended six times.

*** In case of high risk (LVI+) a majority of the consensus group members recommended an additional CT at eighteen months.

Table 8.3: Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	*	*	*	*	

* Same time points as abdominopelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis.

*** In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.*

8. Bijlagen

8.1 Chemotherapie schema

Cisplatinum dag 1, 2, 3, 4, 5: 20 mg/m².

Etoposide dag 1, 2, 3, 4, 5: 100 mg/m².

Bleomycine dag 1, 8, 15: 30mg.

Dit schema is een zeer intensief schema

Carboplatin kan niet dienen als vervanger voor cisplatinum.

Bij bleomycine dient veel aandacht te bestaan voor de long-toxiciteit en risico-factoren daarvoor (leeftijd, longlijden, roken). De maximum cumulatieve dosis is 300 mg = 300 Eenheden.

Hoge dosis chemotherapie is geen 1^e of 2^e lijnsbehandeling: wel is er een subgroep van intermediaire-slechte prognose waarbij er onvoldoende daling van tumormerkers is waarbij hoge dosis chemotherapie kan overwogen worden

Bij massieve metastasering (vb massieve longmetastasen) kan als pre-inductie-chemotherapie gestart worden met 3 dagen cisplatinum 20 mg/m² + etoposide 100 mg/m². Hierbij reductie van ARDS tot 87 % ! Deze pre-inductie-chemotherapie telt niet mee wat betreft het aantal toe te dienen cycli volgens de prognostische groepen (17). Maar een “baby-cyclus” kan ook vb 4 dagen cisplatinum 20 mg/m² zijn (cfr. Kollmannsberger, ESMO presentatie 2016). Na deze “mini-cyclus kan dan gekozen worden voor VIP (Vepesid 75 mg/m², lfo 1200 mg/m², Platinum 20 mg/m²: 5 dagen). VIP is even efficiënt als BEP in deze setting maar minder longtoxiciteit (wel meer myelotoxiciteit).

PS:

***als daarenboven nierinsufficiëntie : carbo AUC 4 + etoposide 50 (100 mg/m²): 3 dagen.**

*als choriocarcinoma én hoog HCG én massieve longmetastasen: CAVE: bloedingsrisico

8.2 Bijwerkingen van chemotherapie.

De korte termijn bijwerkingen van BEP chemotherapie zijn:

1. misselijkheid en braken, hetgeen met de thans beschikbare anti-emetica goed te voorkomen is;
2. haaruitval: volledig, tijdelijk. Dit herstelt 2-3 maanden na de laatste kuur;
3. beenmergonderdrukking:
 - leukopenie met verhoogde kans op infecties tijdens de behandeling, vrijwel direct herstel na voltooiing van de chemotherapie; dikwijls noodzaak aan groeifactoren.

- thrombopenie met verhoogde kans op bloedingen. Zo nodig goed te behandelen met bloedplaatjestransfusie
- anemie, waarvoor eventueel bloedtransfusie
- nefrotoxiciteit, te voorkomen door ruime vochtintake (infuus) vóór, tijdens en na de toediening van chemotherapie

4. Minder vaak (zelden bij 3 kuren, met enige regelmaat bij 4 kuren) komt voor:

a. neurotoxiciteit, tintelend gevoel vingers en voeten.

- in 5 % van de gevallen treedt dit op na 1^e cyclus.
- de klachten treden soms pas op of verergeren kort na voltooiën van de chemotherapie
- 25 %-35 % na 3 - 4 cycli BEP
- cumulatieve cisplatinum dosis > 300 mg/m²: risico op neurotoxiciteit loopt snel op
- als dosis cisplatinum > 500-600 mg/m²: quasi 100 %
- vaak verdwijnt de neurotoxiciteit bijna altijd in de loop van 1-2 jaar. Niettemin wordt nog tot 20 % neurotoxiciteit gezien na 2 jaar FU.
- (In principe) geen reden tot dosisreductie

PS: soms ook oorsuizen of gehoorsdaling, meestal eveneens tijdelijk: niettemin klaagt 20 % van de patiënten hiervan.

b. koude pijnlijke handen en voeten, Raynaud fenomeen, soms al bij matige temperatuurdaling (handen wassen in koud water). Klachten verdwijnen meestal grotendeels na 3 kuren;

c. cardiovasculaire stoornissen: angina pectoris, myocardinfarct en TIA treden na 10 jaar 7.1 maal vaker op dan verwacht. Verder is er een frequent voorkomen van hypercholesterolaemie (79%), hypertensie (39%) (alsook micro-albuminurie.

d. Bleomycine long toxiciteit:

- i. Bij patiënten met al bestaande longaandoening of intensieve sportbeoefenaars kan overwogen worden i.p.v 3 kuren BEP te kiezen voor 4 kuren EP; of ipv 4 cycli BEP kiezen voor 4 cycli VIP.
- ii. Risicofactoren:
 1. Als dosis > 300 U
 2. Als GFR < 80 ml/min
 3. Als leeftijd > 40 jaar (zeker > 70 jaar).

PS1: Als GFR 30-50 ml/min: carbo geven en geen bleomycine

PS2: roken onduidelijk als risicofactor. Wel verhoogde kans op ARDS bij heelkunde post bleomycine en bij rokers.

iii. Bij anaesthesie:

1. Restrictie van cristalloïden en O₂
- iv. Geen scuba duiken 1^e jaar na de bleomycine
- v. Therapie: cortico's: 1 mg/kg (minstens 1 maand)

J. M. O'Sullivan, R. A. Huddart, A. R. Norman et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Annals of Oncology* 14: 91-96,

f. fertiliteitsstoornissen: verminderde vruchtbaarheid op korte en lange termijn

8.3 Bijwerkingen van radiotherapie

- De acute toxiciteit bestaat met name uit beperkte gastro-intestinale bezwaren. Deze acute bijwerkingen zijn zelf-limiterend en goed medicamenteus te onderdrukken.
- Late toxiciteit is zeer zeldzaam en bestaat uit peptische ulcera en secundaire tumoren .

8.4 Bijwerkingen van chirurgie

- De belangrijkste bijwerking van de retroperitoneale lymfeklierdissectie is de kans op anejaculatie door beschadiging van de sympathische zenuwvezels, met als gevolg infertiliteit. Bij primaire RPLD is de kans hierop < 10% in ervaren handen.
- RLPD na chemotherapie kan bij 60 - 80% op zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) wijze plaatsvinden, afhankelijk van de grootte, de localisatie en de histologie van de restlaesies.
- De ervaring van de chirurg met de zenuwsparende techniek is hier essentieel en een argument voor centralisatie van de RPLD.

8.5 Tumormerkers

- α -foetoproteïne, β -HCG en LDH
- α -FP, β -HCG: gestegen bij 80-85 % van non-seminoma's; β -HCG in 20 % van seminoma's gestegen (gevorderde ziekte) en α -FP niet gestegen in pure seminoma's.
- β -HCG:
 - gestegen bij niet-seminoma's: >> puur of gemengd embryonaal carcinoom of choriocarcinoom
 - gestegen bij seminoma's: >>> met niet-seminomateuze kenmerken of met syncytiotrofoblastaire cellen.
- β -HCG kan vals positief zijn:
 - hypogonadisme tgv. chemoR/: tetosteron bepalen
 - marihuana
- α -FP
 - gestegen bij niet-seminoma's: >> Yolk sac tumoren en > embryonaal carcinoma's
 - niet gestegen bij seminoma's: zo toch gestegen: vooral tgv niet-seminoma componenten of levermetastasen
- α -FP kan vals verhoogd zijn:
 - HCC
 - Leverschade (drugs, alcohol, cirrose, hepatitis); pas op: door vb. ifosfamide kan er leverschade ontstaan en kan α -FP stijgen !
- LDH:
 - Gestegen in 30-80 % pure seminoma's
 - Gestegen in 60 % niet-seminoma's
 - Onafhankelijke prognostische merker bij gevorderde seminoma's

- Vuistregel:
 - A-FP : moet met 10-voud verminderen of normaliseren 25-30 dagen na start R/
 - β -HCG: moet met 10-voud verminderen of normaliseren 2 weken na start R/
- Bij actieve chemotherapie: moeten bij elke cyclus op d1 bepaald worden (anders vals verhoogd tgv necrotische cellen)
- Na curatieve orchidectomie voor stadium I:
 - Wekelijks tot normalisatie of plateau
- Indien er stijging is van tumormerker, zelfs als beeldvorming geen progressie aantoont, dient salvage therapie opgestart te worden
- Tumormerkers moeten dalen rekening houdend met hun half-leven (α FP: 4-5 dagen; β -HCG: 18-36 uur). Vb. als na orchidectomie er geen navenante daling optreedt van de tumormerkers zijn er wellicht occulte meta's aanwezig !
- Vooral de daling gedurende de eerste 2 cycli is van prognostisch belang.
- Als na chemotherapie tumormerkers op laag plateau blijven na 4 cycli chemotherapie moeten deze goed gevolgd worden. Als mogelijk, dient resectie van alle residuele letsels te gebeuren. Als tumormerkers stijgen: salvage chemotherapie
- Als tumormerkers dalen maar metastasen groeien moet aan een "growing teratoma syndrome" gedacht worden. Complete resectie is dan noodzakelijk na het be-eindigen van de chemotherapie. Enkel bij snelle radiologische progressie dient snelle heekunde overwogen te worden.

8.6 Heelkundige aanpak van primaire tumor:

- inguinale orchiectomie is de standaard
- vermijden van "scrotal violation" (biopsie)
- vriescoupe is toegelaten bij twijfelgevallen (vb kleine tumoren)
- partiële orchiectomie is toegestaan als:
 - synchrone bilaterale tumoren
 - metachrone contralaterale tumoren
 - tumor in solitaire testis en voldoende endocriene functie
 - contralaterale atrofie testis.

8.7 Hersenmetastasen

- Steeds als poor prognosis te beschouwen !
- Kan bij primaire diagnose aanwezig zijn (vooral als er uitgebreide supradiafragmatische ziekte is, bij primaire mediastinale kiemceltumor, bij viscerale metastasen, bij torenhoge beta-HCG, bij symptomen). Kan ook ontstaan in latere fase (bij poor-prognose patienten: vooral de eerste 2 jaar na diagnose).
- Therapie:
 - 1^e keuze: chemotherapie (platinum based) ! Indien relapse: HD chemotherapie.
 - Radiotherapie: enkel stereotactisch (nooit WBRT) (vb post chemotherapie).
 - Heekunde: in ge-isoleerde gevallen (vb post-chemotherapie).
- CAVE: bloedingen bij choriocarcinoma !

8.8 Salvage chemotherapie

- Steeds triplet met minstens platinum + ifosfamide
- Meestal VIP, VeIP of TIP.
- Enkele voorbeelden (cfr. tabel)

Table 2. First-salvage regimens for CDCT and HDCT [104, 234, 235]

CDCT regimens		
VIP/PEI Four cycles, repeat every 3 weeks		
Cisplatin	20 mg/m ²	Days 1–5
Etoposide	100 mg/m ²	Days 1–5
Ifosfamide	1.2 g/m ²	Days 1–5
TIP Four cycles, repeat cycle every 3 weeks		
Paclitaxel	250 mg/m ²	Day 1
Cisplatin	25 mg/m ²	Days 2–5
Ifosfamide	1.5 g/m ²	Days 2–5
HDCT regimens		
TI-CE Two TI cycles to be repeated after 2 weeks		
Paclitaxel	200 mg/m ²	Day 1
Ifosfamide	2 g/m ²	Days 2–4
Followed by: Three CE cycles to be repeated after 3 weeks		
Carboplatin	AUC 8	Days 1–3
Etoposide	400 mg/m ²	Days 1–3
VIP-CE One VIP cycle		
Cisplatin	20 mg/m ²	Days 1–5
Etoposide	100 mg/m ²	Days 1–5
Ifosfamide	1.2 g/m ²	Days 1–5
Followed by: Three CE cycles to be repeated after 3 weeks		
Carboplatin	500 mg/m ²	Days 1–3
Etoposide	500 mg/m ²	Days 1–3
Indiana-CE Two cycles to be repeated after haematopoietic recovery		
Carboplatin	700 mg/m ²	Days 1–3
Etoposide	750 mg/m ²	Days 1–3

AUC, area under the curve; CDCT, conventional-dose chemotherapy; CE, carboplatin/etoposide; HDCT, high-dose chemotherapy; TI, paclitaxel/ifosfamide; TIP, paclitaxel/ifosfamide/cisplatin; VIP/PEI, etoposide/ifosfamide/cisplatin.

9. Referenties

- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R et al; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v140-6
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R. et al; ESMO Guidelines Working Group. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v147-54
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. (2005) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomised trial. *Lancet* 366:293–300.
- Oliver RT, Mead GM, Fogarty SP et al. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Abstr 1).
- Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, et al. (2011) Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: Mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214) *J Clin Oncol* 29:957–962

- Aparicio J, Germ JR, Garcia del Muro X et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. A, Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8717-23.
- Schoffski P, Höhn N, Kowalski R, et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):5050.
- Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. . Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group, *J Clin Oncol* , 2011, vol. 29 (pg. 719-725)
- Chevreau, C., et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol*, 2004. 46: 209.
- Albers, P., et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008.
- Tandstad, T., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2122.
- Tandstad, T., et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*, 2014.
- Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW et al. Long-Term Follow-Up of Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients With Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Is a Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection Needed After Complete Remission? *JCO* Feb 1, 2010:531-536
- Kondagunta G.V, Bacik J, Donadio A et al. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:6549-6555.
- Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R. et al. Viable Malignant Cells After Primary Chemotherapy for Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Role of Postsurgery Chemotherapy—Results From an International Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10) 2647-2657
- Massard C, Plantade A, Gross-Goupil. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Annals of Oncology* 21: 1585–1588, 2010
- Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V et al. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:897. Epub 2015 11 11.
- Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1997; 9(4): 207-2092.
- Anonymous. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 594-603
- Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis and therapy. *Oncology* 1999; 13: 1689-1694
- Serdar L, Canyilmaz E, Topcu TO et al. Adjuvant radiotherapy in stage 1 seminoma: evaluation of prognostic factors and results of survival. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(2): 313–318.
- Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28(8): 513–521. Giannatempo P, Greco T, Mariani L et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015; 26(4): 657–668
- Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the -SWENOTECA experience. *Andrology* 2015; 3(1): 102–110.

- Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2122–2128.
- Albers P, Siener R, Krege S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 2966–2972.
- Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 464–467.
- Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; 317(23): 1433–1438.
- Fizazi K, Culine S, Kramar A et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3868–3876.
- Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G et al. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstract 4504.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2277–2284.

Niercarcinoom (versie 2020)

1. Inleiding

- * Renale cel carcinomen maken 80-85 % uit van de renale tumoren (zie ook Hoofdstuk 3).
 - Transitioneel cel carcinoma van het pyelum komt voor in 8 % van de niertumoren (cfr hoofdstuk blaastumoren).
 - Oncoytomen, sarcomen en collecting duct tumoren (Bellini) zijn zeldzaam.
- * RCC omvat 5 % van alle mannelijke maligniteiten en 3 % van alle vrouwelijke maligniteiten.
- * In deze uiteenzetting bespreken we vooral klassieke renale cel carcinomen (vooral heldercellig type)
- * Risicofactoren: roken, obesitas, AHT, toxische stoffen (asbest, tri-chloor-ethyleen, ...), verworven cystische ziekte na (alook bij) dialyse patienten (minder agressief verloop dan), tuberous sclerose complex en niertransplantatie
- * 2-3 % van de RCC zijn erfelijk: VHL (heldercellig RCC), hereditair papillair carcinoom (papillair type 1 RCC), syndroom van Reed (papillair type 2 RCC), Birt-Hogg-Dubé syndroom (vaak chromofoob maar alle varianten mogelijk), ...

2. Diagnostiek

- * KO + Karnofsky en WHO score.
 - * Navragen paraneoplastische syndromen (vb Stauffer's syndroom: cholestase zonder tumorale infiltratie in lever, koorts, erythrocytosis, ...)
 - * Labo met minstens hemoglobine, WBC (met lymfocyten en neutrofielen), trombocyten, alkalische fosfatase (AF), LDH, serum calcium, albumine, creatinine, CRP
 - * RX thorax bij stadium I; vanaf stadium II: low dose CT thorax
 - * CT abdomen en pelvis.
- PS: bij kleine tumoren (tumor < 3 cm) en complexe cysten is NMR beter in de differentiële diagnostiek. NMR biedt ook een meerwaarde voor gedetailleerd in beeld brengen van trombozes in veneus systeem.
- * Botscan indien AF gestegen of indien aanwezigheid van botpijnen.
 - * Biopsie niet zinvol voor cystische tumoren; moet wel overwogen worden indien geen heelkunde (active surveillance) wordt voorzien bij jonge mensen of indien het microscopisch onderzoek noodzakelijk is voor systemische of ablatieve therapie-en.

PS: neutrofielen/lymfocyten ratio: als > 3: slechtere prognose (als ≤ 3: betere prognose).

***Bosniak tumoren:**

- > 1,2, 2f: active surveillance
- > 3,4: behandelen zoals een renaal cel carcinoom

Table 5.1: Bosniak classification of renal cysts [134]

Bosniak category	Features	Work-up
I	Simple benign cyst with a hairline-thin wall without septa, calcification, or solid components. Same density as water and does not enhance with contrast medium.	Benign
II	Benign cyst that may contain a few hairline-thin septa. Fine calcification may be present in the wall or septa. Uniformly high-attenuation lesions < 3 cm in size, with sharp margins without enhancement.	Benign
IIF	These may contain more hairline-thin septa. Minimal enhancement of a hairline-thin septum or wall. Minimal thickening of the septa or wall. The cyst may contain calcification, which may be nodular and thick, with no contrast enhancement. No enhancing soft-tissue elements. This category also includes totally intra-renal, non-enhancing, high attenuation renal lesions \geq 3 cm. Generally well-marginated.	Follow-up, up to five years. Some are malignant.
III	These are indeterminate cystic masses with thickened irregular walls or septa with enhancement.	Surgery or active surveillance – see Chapter 7. Over 50% are malignant.
IV	Clearly malignant containing enhancing soft-tissue components.	Surgery. Most are malignant.

3. Anatomopathologische classificatie

WHO classification of tumours of the kidney

Renal cell tumours		Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9040/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	9364/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/0
MIT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma	8311/3	Leiomyoma	8890/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9120/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9170/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	9161/1
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Metanephric tumours		Mixed epithelial and stromal tumour family	
Metanephric adenoma	8325/0	Cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric stromal tumour	8935/1	Neuroendocrine tumours	
Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Phaeochromocytoma	8700/0
Paediatric cystic nephroma	8959/0	Miscellaneous tumours	
Mesenchymal tumours		Renal haematopoietic neoplasms	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children		Germ cell tumours	
Clear cell sarcoma	8964/3	Metastatic tumours	
Rhabdoid tumour	8963/3	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours.	
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1	The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0	*New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.	

Fig. 1 – World Health Organization (WHO) classification of tumours of the kidney. Reproduced with permission from the WHO International Agency for Research on Cancer [1].
WHO = World Health Organization.

PS: oncocytoma's zijn negatief of slechts sporadisch positief voor cytokeratine 7 terwijl chromofobe RCC diffuus positief zijn voor CK7.

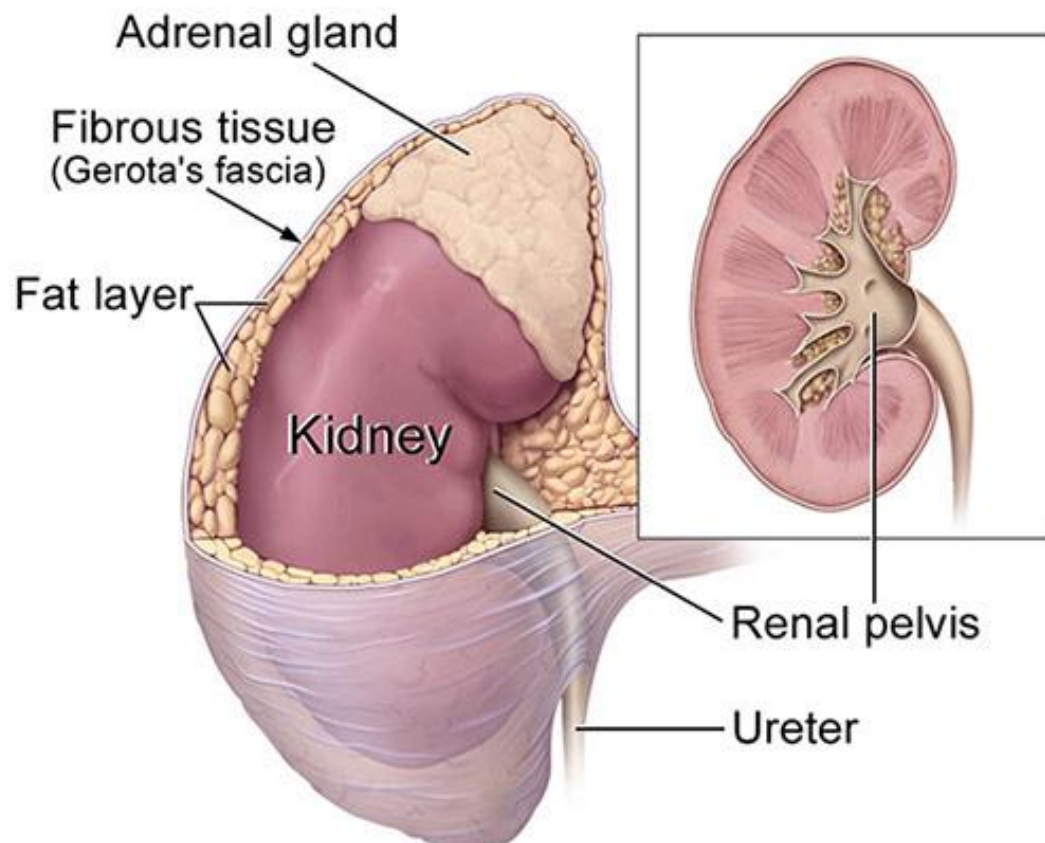
4. Staging

4.1 TNM classificatie:

<https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq#section/7>

TNM	Involvement	Extent of Disease	Anatomic Stage / Prognostic Groups			
TX	Primary not involved		I	T1	N0	M0
T1	≤ 7 cm	limited to kidney	II	T2	N0	M0
T1a	≤ 4 cm		III	T1 or T2,	N1	M0
T1b	≥ 4 cm		III	T3	N0 or N1	M0
T2	> 7 cm	limited to kidney	IV	T4	Any N	M0
T2a	> 7 cm to ≤ 10 cm		IV	Any T	Any N	M1
T2b	> 10 cm					
T3	into major veins or perinephric tissues	not beyond Gerota's fascia				
T3a	in renal vein or renal sinus fat	not beyond Gerota's fascia				
T3b	into vena cava	below diaphragm				
T3c	into vena cava	above diaphragm				
T4	invasion beyond Gerota's Fascia	including contiguous extensions & into ipsilateral adrenal gland				
Regional						
NX	Regional lymph not assessed					
N0	No lymph involvement					
N1	Regional lymph involvement					
Distant Metastases						
M0	No distant metastases					
M1	Distant metastases					

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



4.2 Prognostische modellen:

IMDC criteria:

<https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-score-rcc>

- Karnofsky Score < 80 %
- Gecorrigeerd calcium > normale waarde
- Hb < normaal waarde
- Minder dan 1 jaar tussen het tijdstip van de initiële diagnose van het renaal cel carcinoma en het opstarten van de systemische behandeling.
- Neutrofielen aantal > normale waarde
- Thrombocyten > normale waarde

MSKCC criteria

Verouderd

“Carmena trial” gebruikte dit model

<https://www.mdcalc.com/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastatic-renal-cell-carcinoma-rcc>

- Karnofsky Score 60 of 70
- LDH > 1,5 ULN
- Gecorrigeerd calcium > 10 mg%
- Hb < normaal waarde
- Minder dan 1 jaar tussen het tijdstip van de initiële diagnose van het renaal cel carcinoma en het opstarten van de systemische behandeling.

PS: neutrofielen/lymfocyten ratio: als > 3: slechtere prognose (als ≤ 3: betere prognose).

5. Behandeling

5.1. Stadium I

* Partiële nefrectomie (open of robot) overwogen zo technisch mogelijk

* AS als letsel T1a en frêle oudere patient met ernstige co-morbiditeit

PS: small renal mass (≤ **4 cm**):

- 79 % zijn toch RCC, 21 % benigne
- vanaf 3 cm, meer kans op agressiviteit
- doe een core biopsie: maar als “oncocytoma”: 18 % ervan bevat chromofoob RCC !
- RFA als:
 - biopsie gebeurd
 - ≤ 3 cm (corticaal)

- comorbiditeit
- oudere patient
- unieke nier, ingekrompen nierfunctie, erfelijke RCC, multiële bilaterale tumoren.

5.2. Stadium II, III

*Radicale nefrectomie

*eventuele partiële nefrectomie indien unieke nier, nierinsufficiëntie, kleine (T1) unilaterale (bilaterale) tumoren, multiële primaire tumoren (familiale predispositie)

PS:

- adjuvante systemische therapie: de S-TRAC studie toont (itt met de ASSURE-studie en PROTECT studie) een winst in DFS maar dit ten koste van significant aantal G3-G4 toxiciteit en significante daling van quality of life ! Bijgevolg wordt er geen adjuvante systemische therapie met sunitinib voorgesteld. In USA is sunitinib approved voor high risk patienten itt Europa.
- neo-adjuvante systemische therapie is niet standard of care. Enkel in gereserveerde gevallen kan dit overwogen worden: te bespreken op het MOC.

5.3. Stadium IV

5.3.1 Heelkunde:

* Indicatie nefrectomie:

- Upfront: vooral bij patienten met weinig metastatisch volume (vb. als > 90 % van het totale tumorvolume wordt weggenomen), goede PS, good (tot intermediair) risico profiel waarbij nadien observatie zal voorgesteld worden. Bij good risk patienten ook volledige resectie van alle zichtbare meta's zo mogelijk te overwegen.
- In latere fase bij lokale symptomen of bijna complete remissie na systemische therapie.

PS: Nefrectomie bij synchrone metastasen heeft geen zin heeft als er > 3 prognostische "IMDC"-factoren (=poor prognosis) aanwezig zijn (ASCO GU, Heng et al). Kan nog overwogen worden indien primaire tumor symptomatisch is.

* Metastasectomie van reseceerbare letsels: te bespreken op het MOC

→ indien beperkte niet-reseceerbare metastatische letsels : expectatio in kader van mogelijke langdurige stabilisatie mits strikte follow-up.

5.3.2 Systemische behandeling (zeker voor heldercellig renaal cel carcinoma)

5.3.2.1 Eerste lijn therapie gemetastaseerde ziekte

*"Good" prognosis:

Axitinib + Pembrolizumab/Avelumab (terugbetaling volgt voor axitinib)
Sunitinib (Sutent®)

Pazopanib (Votrient®)
Interferon + bevacizumab (Roferon®+ Avastin®)
Tivozanib

*"Intermediate en Poor-prognosis":

Nivolumab + Ipilimumab
Axitinib + Pembrolizumab/Avelumab (terugbetaling volgt voor axitinib)

Als immuuntherapie niet mogelijk: **Cabozantinib**

Prognoses:

IMDC-criteria die wel gebaseerd zijn op target-therapy:

- Karnofsky Score < 80 %
- Gecorrigeerd calcium > normale waarde
- Hb < normaal waarde
- Minder dan 1 jaar tussen het tijdstip van de initiële diagnose van het renaal cel carcinoma en het opstarten van de systemische behandeling.
- Neutrofielen aantal > normale waarde
- Thrombocyten > normale waarde

Volgens deze "Heng criteria" behoren patiënten met 0 factoren tot de "good prognosis groep", die met 1-2 tot de "intermediate prognosis group" en die met 3-6 tot de "poor prognosis group".

Table 5. Median overall survival estimates in first- and second-line according to IMDC risk groups

Number of risk factors	Risk category	First-line [8] median OS (months)	Second-line [9] median OS (months)
0	Favourable	43.2	35.3
1-2	Intermediate	22.5	16.6
3-6	Unfavourable	7.8	5.4

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; OS, overall survival; RCC, renal cell carcinoma.

5.3.2.2 Tweede lijntherapie gemetastaseerde ziekte

Na immuuntherapie

- *Weinig wetenschappelijk data
- *Meerdere TKI's mogelijk: vb. sunitinib, axitinib, pazopanib
- *Cabozantinib

Na TKI

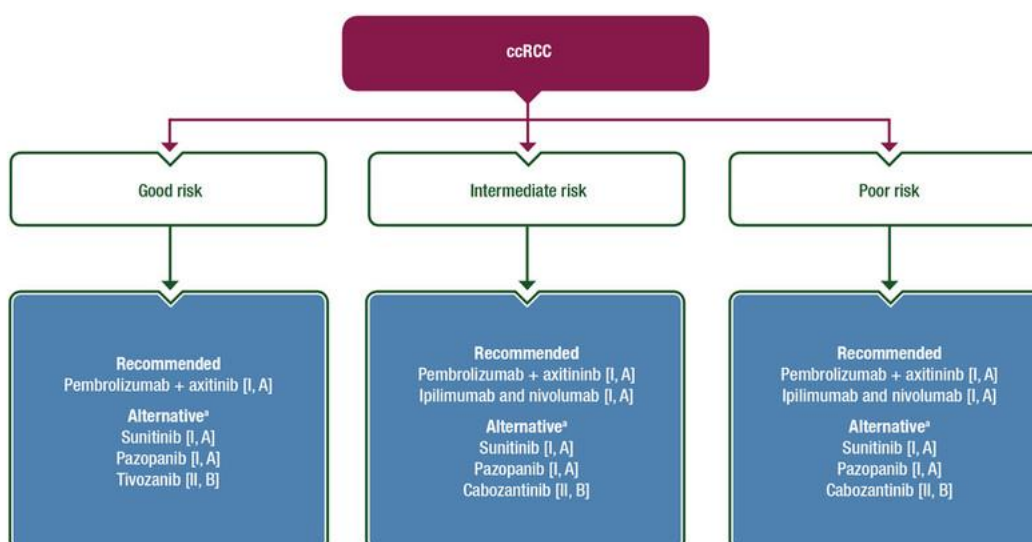
- *Nivolumab

*Cabozantinib

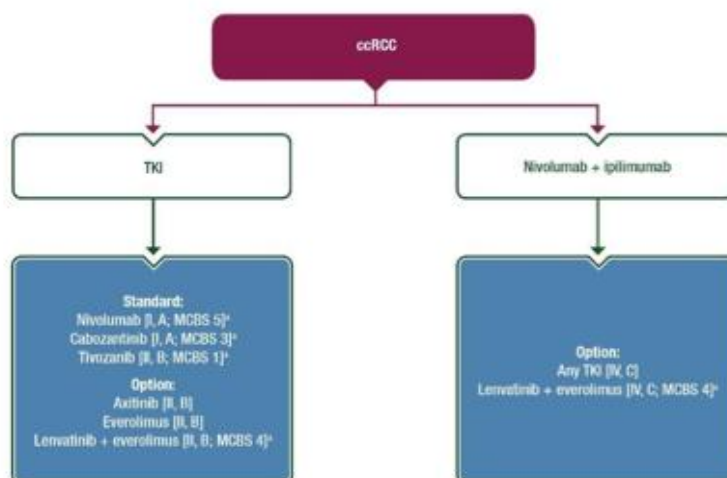
- NB: 1. beslissingen ivm opstarten molecules voor systemische therapie dienen steeds op het MOC urologische oncologie besproken te worden
2. de combinatie-therapie **bevacizumab (Avastin®) + interferon (Roferon®)** is slechts beschikbaar via strikte en beperkte terugbetalingsvoorwaarden
 3. mTOR inhibitoren (everolimus) geven een zeer lage response rate.
 4. **Sorafenib (Nexavar®)**: geeft weinig meerwaarde en vooral veel toxiciteit.
 5. Renaal cel carcinoma is niet chemo-gevoelig: chemotherapie heeft dus geen zin bij deze patiënten.

1^e lijn gemetastaseerd ccRCC:

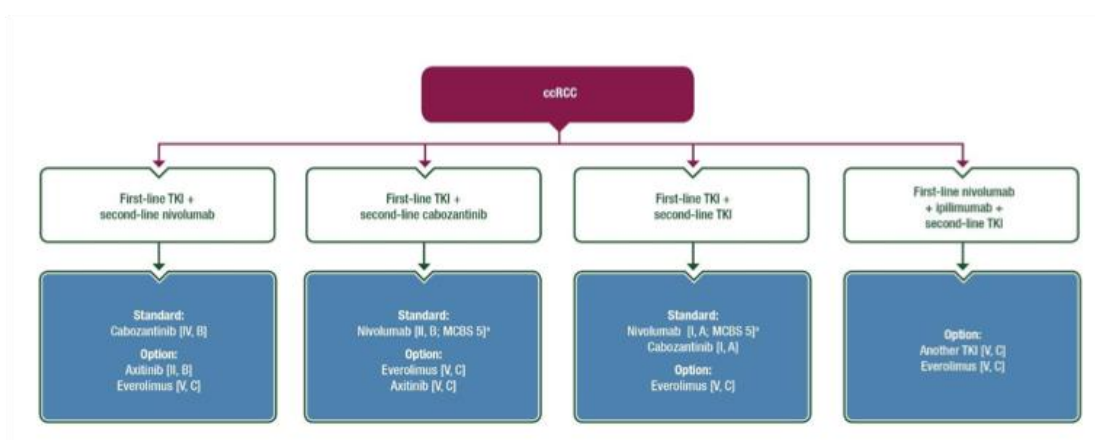
De combinatie **axitinib + pembrolizumab** (of **axitinib + avelumab**) dient zeker overwogen te worden in 1^e lijn over alle risicogroepen.



2^e lijn gemetastaseerd ccRCC:



3^e lijns gemetastaseerd RCC:



5.3.3 Radiotherapie

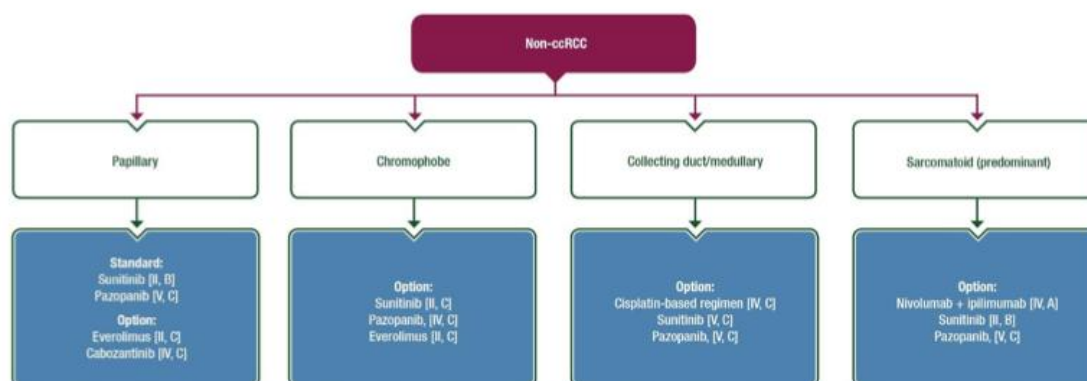
Renaal cel carcinoma is een minder radiotherapeutisch-gevoelige tumor. De rol van radiotherapie beperkt zich meestal tot analgetische radiotherapie bij botmetastasen, pancraniële (of stereotactische) radiotherapie bij hersenmetastasen of analgetische radiotherapie bij recidieven.

5.3.4 Embolisatie

Bij inoperabele tumoren of bij oncontroleerbare hematurie

5.3.5 De systemische behandeling van non-clear-cell renal cell carcinoma

is onduidelijker:



PS:

1. Als het een papillair type 1 RCC betreft met hoge cMET mutatie: cabozantinib is logische optie
2. Immunotherapie (pembrolizumab) gaf recent (februari 2019) de beste resultaten voor non-clear cell histology (McDermott et al, Keynote 427 cohort B): vooral papillair en chromofoob alsook intermediate en poor risk.
3. De systemische behandeling van renal cell carcinoma met sarcomatoïde onderdelen is in principe een TKI of immunotherapie (Checkmate 214). Als grootste deel van tumor uit sarcoom bestaat kan nog steeds de combinatie docetaxel + gemcitabine overwogen worden.

6. Follow-up

- Gebaseerd op prognostische factoren voor metastasering : low, intermediate en high risk
- Gebaseerd op nomogrammen
- Geen aanbeveling maar eerder voorbeeld en individueel aan te passen
- Onvoldoende bewijs dat vroeger opsporing van recurrence overleving verbetert
- Enige rationale : vroege opsporing van reseceerbare en solitaire lesies is zinvol

Low risk (T1):

Om de 6 maanden gedurende eerste jaar en vervolgens jaarlijks: KO, labo, RX thorax, echo abdomen.

Intermediatete risk (T2):

Om de 6 maanden gedurende 1^e jaar en vervolgens jaarlijks: wisselend RX thorax en echo abdomen - CT abdomen

High risk (T3-T4):

Om de 6 maanden gedurende 1^e jaar en vervolgens jaarlijks: CT thorax en CT abdomen.

Na 5 jaar follow-up onderzoeken afbouwen ...

7. Referenties

- Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. Motzer RJ et al; N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24
- Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a randomized Phase III Trial. Sternberg C et al. JCO Feb 20, 2010:1061-1068;
- Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Escudier B et al. Lancet 2007 Dec 22;370 (9605):2103-11
- Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G et al. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-8
- Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. Motzer et al.. J Clin Oncol 1999:2530-2540
- Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. Makhail et al . J Clin Oncol 2005:832-841
- Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. Heng et al. J Clin Oncol 27:5794-5799.
- External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium. prognostic model: a population-based study Heng et al. Lancet Oncol 2013; 14: 141–48
- Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Rini et al, Lancet 2011; 378: 1931–39
- Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Motzer et al. Lancet Oncol 2013; 14: 552–62
- Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. Escudier B et al. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Motzer et al. Lancet 2008:449-56
- Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Hutson et al. J Clin Oncol 32:760-767
- (14) A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Haas et al. Med Oncol. 2012 June;29(2):761-767.
- The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. T.K. Choueiri, W. Xie, C. Kollmannsberger, et al.. J Urol 185 (2011) (60 - 66)
- Better survival in patients with metastasised kidney cancer after nephrectomy: A population-based study in the Netherlands Aben KKH et al.. European Journal of Cancer 2011: 2023-2032,
- Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. N Engl J Med 2015; 373: 1803–1813.
- Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. Choueiri TK, Escudier B, Powles T

et al.. N Engl J Med 2015; 373: 1814–1823.

- Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al.. Lancet Oncol 2016; 17: 917–927.

- The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy:

a population-based study Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al.. Lancet Oncol 2015; 16: 293–300.

- Alvarez et al, JCO 2017: A phase II study of pazopanib (P) in patients (Pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) to enable partial nephrectomy (PN). Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20 2014) 4522-4522.

8. Bijlagen

8.1. Sunitinib (Sutent)

Paragraaf 4130200

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van een gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom (stadium IV):

- bij een rechthebbende die voor deze kanker nog geen antineoplastische behandeling heeft gekregen voor zover deze patiënt een gunstige prognose vertoont volgens de IMDC classificatie;

- OF bij een patiënt met intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC classificatie bij wie een eerste- en/of tweedelijnsbehandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of cabozantinib niet aangewezen, toepasbaar of terugbetaalbaar is

- OF bij wie ten minste twee eerdere therapieën, gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2, een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan sunitinib, faalden

- OF bij wie het een verlenging van eerder terugbetaalde sunitinib voor deze indicatie betreft

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist, geëvalueerd worden.

Indien de CT-scan of NMR een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een NMR moeten plaats vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- verklaart dat de medische beeldvorming uitgevoerd na week 12 op overtuigende wijze het ontbreken van progressie aantoont ten opzichte van de evaluatie die werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling;

- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
 - dat hij/zij zich engageert om ten behoeve van de geneesheer-adviseur de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een NMR om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.
- d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologie van 87,5 mg als maximale dosis in een schema van 4 weken op 6.
- d') De patiënten die hun machtiging voor terugbetaling bekomen hebben onder de vorige reglementering en die, bij het starten van de therapie, een performantie status ECOG ≥ 2 (Karnofsky < 80) vertoonden, kunnen verder genieten van hernieuwingen van de machtiging, voor zover dat de andere voorwaarden beschreven onder b), c) en d) vervuld zijn
- e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in c).

8.2. Pazopanib (Votrient)

Paragraaf 5800000

- a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding ofwel indien ze gebruikt wordt voor de eerstelijnsbehandeling van een gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom (stadium IV).
- bij een rechthebbende die voor deze kanker nog geen antineoplastische behandeling heeft gekregen voor zover deze patiënt een gunstige prognose vertoont volgens de IMDC classificatie;
 - OF bij een patiënt met intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC classificatie bij wie een eerste- en/of tweedelijnsbehandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of cabozanitinib niet aangewezen, toepasbaar of terugbetaalbaar is
 - OF bij wie ten minste twee eerdere therapieën, gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2, een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan pazopanib, faalden
 - OF bij wie het een verlenging van eerder terugbetaalde pazopanib voor deze indicatie betreft
- a') Indien het een rechthebbende betreft die voorheen reeds met VOTRIENT werd behandeld zonder terugbetaling, wordt de verdere terugbetaling slechts toegelaten voor zover een CT-san of NMR onderzoek aantoont dat de tumor niet toeneemt. Deze terugbetalingsprocedure na een eerdere, niet-terugbetaalde behandeling is geldig tijdens een overgangperiode van 6 maanden vanaf de inwerkingtreding van deze paragraaf.
- b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist, geëvalueerd worden.

Indien de CT-scan of NMR een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een NMR moeten plaats vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt of, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt en meer bepaald dat de medische beeldvorming uitgevoerd na week 12 op overtuigende wijze het ontbreken van progressie aantoont ten opzichte van de evaluatie die werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling;
- of het een behandeling in eerste lijn betreft, of de behandeling van een patiënt die eerder een behandeling op basis van cytokinen ontving, alsmede de aard van deze behandeling;
- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
- dat hij/zij zich engageert om ten behoeve van de geneesheer-adviseur de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een NMR om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologie met een maximale dosis van 800 mg/dag.

8.3. Bevacizumab

Paragraaf 4910200

De specialiteit wordt vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt in combinatie met interferon alfa-2a aan de aanbevolen dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal per 2 weken voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker indien de patiënt aan alle volgende voorwaarden voldoet :

1. de patiënt heeft minstens een graad 3 of 4 ongewenst effect vertoond tijdens de 4 eerste weken van een behandeling met de specialiteit SUTENT waarvan de toediening sinds maximum 4 weken werd stopgezet;
2. de patiënt heeft geen voorgeschiedenis van arteriële thrombo-embolie (cerebrovasculair accident, transiënt ischemisch accident, myocard infarct, angina pectoris, perifere arteriële insufficiëntie of ander arterieel thrombo-embolisch voorval);
3. de patiënt lijdt niet aan hypertensie die niet onder controle is met een standaardbehandeling.

Alle patiënten moeten na 8 weken geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden. Vanaf deze evaluatie en zolang de behandeling behouden wordt, zullen er minstens om de 8 weken nieuwe evaluaties met onder andere CT scan of MRI plaatsvinden

De vergoeding is gebaseerd op de aflevering aan de betrokken ziekenhuisapotheker van een gestandaardiseerd formulier waarvan het model is opgenomen in bijlage A van deze paragraaf en ingevuld, gedateerd en ondertekend door de geneesheer verantwoordelijk voor de behandeling en die specialist is in de medische oncologie of in de urologie met een bijzondere bekwaamheid in de oncologie.

Door aldus het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de geneesheer-specialist van wie hierboven sprake is, gelijktijdig:

- of de patiënt beantwoordt aan de criteria vereist bij het begin van de behandeling (zie hoger) of, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt met de bevestiging door middel van een CT-scan of een MRI van het ontbreken van progressie;
- dat hij zich engageert om de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen, ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer;
- dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij zich ertoe verbindt om de behandeling met AVASTIN te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie van de ziekte is.

8.4. Ipilimumab + Nivolumab

Paragraaf 8060000 (nivolumab)

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO:

- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (monotherapie)
- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (in combinatie met ipilimumab)
- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen
- behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen (monotherapie)
- behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin lymfoom (cHL, classical Hodgkin Lymphoma) na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin
- behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (monotherapie)
- behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie)
- Adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling in combinatie met ipilimumab van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (ter info: ipilimumab wordt niet vergoed in deze indicatie)

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd

d) Het opstarten van een behandeling met OPDIVO moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van OPDIVO niet toegestaan.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met OPDIVO gebruikt wordt;

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd;

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);

- verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer;

- verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met OPDIVO;

- verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO;

- verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling;

- verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met OPDIVO, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).

i) Gelijktijdige terugbetaling van de specialiteit OPDIVO met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

Paragraaf 10010000 (ipilimumab).

a) De specialiteit komt enkel voor vergoeding in aanmerking indien ze in combinatie met nivolumab wordt toegediend voor de behandeling van een volwassen patiënt, met een intermediaire of ongunstige IMDC-score, die lijdt aan een gevorderd (niet resecabel of gemetastaseerd) niercelcarcinoom zonder voorafgaande therapie.

b) Voor een maximum van 4 toedieningen per patiënt zal het aantal vergoedbare verpakkingen rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van YERVOY wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt f). De aanvraag tot terugbetaling kan niet hernieuwd worden.

c) De terugbetaling wordt toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist in de medische oncologie die verantwoordelijk is voor de behandeling.

d) De arts-specialist verbindt zich er toe om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken, aard van de toegediende behandeling(en): chirurgie, radiotherapie, systemische behandeling, andere...) en de data waarop de (maximaal 4) toedieningen hebben plaatsgevonden ter beschikking te houden van de adviserend -arts.

e) De arts-specialist verklaart dat alle voorwaarden vermeld onder punt a) en punt d) vervuld zijn.

f) De terugbetaling wordt toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde voorschrijvende arts-specialist vermeld onder punt c), die zich engageert om de bewijsstukken aan de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling te bezorgen, op eenvoudig verzoek.

g) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het akkoord bedoeld in f).

8.5. Nivolumab

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO:

- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (monotherapie)

- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (in combinatie met ipilimumab)

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen

- behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen (monotherapie)

- behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin lymfoom (cHL, classical Hodgkin Lymphoma) na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin

- behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (monotherapie)
 - behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie)
 - Adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (monotherapie)
 - eerstelijnsbehandeling in combinatie met ipilimumab van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (ter info: ipilimumab wordt niet vergoed in deze indicatie)
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd
- d) Het opstarten van een behandeling met OPDIVO moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.
- e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.
- f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van OPDIVO niet toegestaan.
- g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:
- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met OPDIVO gebruikt wordt;
 - bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd;
 - verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
 - verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);
 - verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer;
 - verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met OPDIVO;

- verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO;
 - verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling;
 - verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met OPDIVO, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.
- h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).
- i) Gelijktijdige terugbetaling van de specialiteit OPDIVO met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.6. Cabozantinib 1^e lijn

Paragraaf 9910000

- a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, renal cell carcinoma) bij therapie-naïeve volwassenen met intermediate of poor risk.
- b) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag.
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.
- d) Deze behandeling is slechts vergoed als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.
- e) De behandeling kan worden vergoed zolang de rechthebbende klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.
- Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe na minstens 8 weken en ten laatste na 12 weken behandeling, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming, omvat, overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen. Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zal op regelmatige basis (met een interval van 2 tot maximaal 4 maanden, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist) een klinische evaluatie uitgevoerd worden die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming, omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen.
- f) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

g) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart :

Dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld

Dat hij/zij zich er toe verbindt om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en h);

Dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken, resultaten van de controle onderzoeken nodig om afwezigheid van ziekteprogressie of intolerantie te verifiëren, ...) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend arts;

Dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag;

Dat hij/zij weet dat de behandeling kan worden vergoed zolang de patiënt klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Dat hij/zij zich er toe verbindt om op regelmatige basis een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen;

dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

8.7. Axitinib

Paragraaf 6700000

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom (stadium IV), bij een rechthebbende,

- bij wie ten minste twee eerdere therapieën met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan axitinib, faalden
- OF bij wie een tweedelijnsbehandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan axitinib, niet aangewezen, toepasbaar of terugbetaalbaar is
- OF bij wie het een verlenging van eerder terugbetaalde axitinib voor deze indicatie betreft

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een MRI plaats moeten vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
 - verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
 - de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt en op het type behandeling reeds door de patiënt ontvangen, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt meer bepaald na week 12 de bevestiging van de medische beeldvorming die het ontbreken van een progressie sinds het begin van de behandeling aantoont;
 - dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
 - dat hij/zij zich engageert de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een MRI om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.
- d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 5 mg twee keer per dag.

Indien de toediening van een hogere dosis aangewezen is, zal de dosis boven 5 mg twee keer per dag volledig ten laste zijn van de titularis van de registratie. Op geen enkele manier mogen de kosten van deze dosisverhoging of de aan de desbetreffende praktische uitwerking verbonden kosten aan patiënt of de Verzekering worden doorgerekend.

8.8. Everolimus

Paragraaf 5430000

- a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom van het heldercellig type bij patiënten wiens ziekte progressief geworden is volgens de RECIST criteria tijdens of na een behandeling met een op VEGF of VEGF-R gerichte therapie.
- b) Alle patiënten moeten in week 8 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist, geëvalueerd worden met een CT scan of een andere aangepaste medische beeldvorming. Indien de medische beeldvorming een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont volgens de RECIST criteria, moet de behandeling stopgezet worden. Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling wordt toegediend, zullen er tot 6 maanden na de start van deze behandeling minstens om de 8 weken nieuwe evaluaties met een CT-scan of een andere aangepaste medische beeldvorming moeten plaatsvinden. Na de eerste 6 maanden behandeling zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met een CT-scan of een andere aangepaste medische beeldvorming moeten plaatsvinden.
- c) De vergoeding hangt af van de voorafgaande aflevering aan de betrokken ziekenhuisapotheker van het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

Door aldus het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de arts-specialist van wie hierboven sprake is, gelijktijdig:

- De elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt of, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt en meer bepaald dat de medische beeldvorming op overtuigende wijze het ontbreken van progressie volgens de RECIST criteria aantoont ten opzichte van de evaluatie die werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling;
 - Dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de toegepaste behandeling geeft;
 - Dat hij zich engageert om ten behoeve van de geneesheer-adviseur de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - Dat hij zich ertoe verbindt om een evaluatie te verrichten met een CT-scan of een andere aangepaste medische beeldvorming om de afwezigheid van progressie volgens de RECIST criteria na te gaan;
 - Tijdens de eerste 6 maanden: minstens om de 8 weken;
 - Na de eerste 6 maanden: minstens om de 12 weken.
 - Dat hij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie van de aandoening is volgens de RECIST criteria is ondanks de lopende behandeling.
- d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 10 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag.
- e) Het aanvraagformulier overgenomen van bijlage A zal moeten ter beschikking gehouden van de adviserend geneesheer.
- f) Gelijktijdige vergoedbaarheid van AFINITOR met SUTENT, NEXAVAR en TORISEL is nooit toegestaan.

8.9. Cabozantinib 2e lijn

1e aanvraag

Paragraaf 9040100

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen volgend op minstens één voorgaande behandeling bestaande uit een immuun checkpoint inhibitor en/of een vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie, anders dan cabozantinib, en dit voor een eenmalige beoordelingsperiode van maximaal 90 dagen behandeling.

Deze behandeling is slechts vergoed als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- Radiologische progressie gedurende of na voorafgaande behandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte behandeling werd vastgesteld door CT of MRI scan;
- Een Karnofsky Performance Status (KPS) score van $\geq 70\%$ werd vastgesteld;
- De medische toestand van de rechthebbende rechtvaardigt de opstart van de behandeling;
- Minstens één voorgaande behandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie werd toegediend;
- Voorgaande behandeling met andere anti-kanker behandelingen (zoals cytokines, monoklonale antilichamen, etc.) zijn toegelaten.

a') Voor rechthebbenden die reeds vóór 1 augustus 2019 werden behandeld met CABOMETYX en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeden, kan de terugbetaling

van deze behandeling toegekend worden voor zover de modaliteiten zoals vermeld onder punt a) gerespecteerd worden.

b) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag, en dit voor een behandelingsduur van maximaal 90 dagen.

Het vaststellen van het aantal terugbetaalbare verpakkingen voor de maximale behandelingsduur van 90 dagen moet tevens rekening houden met de niet-vergoede verpakkingen van CABOMETRYX waarmee de rechthebbende vermeld onder punt a') reeds werd behandeld.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts vergoed als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling kan worden vergoed zolang de rechthebbende klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe na minstens 8 weken en ten laatste na 12 weken behandeling, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming, omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen.

f) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETRYX zijn vermeld.

g) De vergoeding voor deze eenmalige beoordelingsperiode van maximaal 90 dagen behandeling kan enkel worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag. Aangezien voor behandeling van vermoedelijke bijwerkingen van het geneesmiddel mogelijk een tijdelijke onderbreking nodig kan zijn, worden er 18 weken vergoeding voorzien.

Deze elektronische aanvraag moet worden ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) of a') zijn vervuld
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);
- dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken,...), de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor vergoeding wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag en dit voor een behandelingsduur van maximaal 90 dagen;

- dat hij/zij weet dat voor het vaststellen van het aantal terugbetaalbare verpakkingen voor de behandelingsduur van maximaal 90 dagen tevens rekening moet worden gehouden met de niet-vergoede verpakkingen waarmee de rechthebbende vermeld onder punt a') reeds werd behandeld.
 - dat hij/zij weet dat de behandeling kan worden vergoed zolang de patiënt klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.
 - dat hij/zij zich er toe verbindt om na minstens 8 weken en ten laatste na 12 weken behandeling, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen;
 - dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld;
 - dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.
- h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).
- i) Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

Aanvraag tot verlenging:

Paragraaf 9040200

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking voor hernieuwbare periodes van 12 maanden indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen volgend op minstens één voorgaande behandeling bestaande uit een immuun checkpoint inhibitor en/of een vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie, anders dan cabozantinib.

Deze behandeling wordt vergoed als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- De rechthebbende werd reeds behandeld met CABOMETYX;
 - De voorafgaande CABOMETYX behandeling moet vergoed zijn geweest, gedurende maximum 90 dagen behandeling, op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 9040100 van hoofdstuk IV van dit besluit;
 - OF De rechthebbende werd, vóór de inwerkingtreding van de vergoeding, reeds minimaal 90 dagen behandeld met niet-vergoede verpakkingen van CABOMETYX in het kader van een medisch noodprogramma (NMP) en voldeed vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) en ook aan de voorwaarden vermeld onder punt c) t.e.m. f) van paragraaf § 9040100 van hoofdstuk IV van dit besluit;
 - De rechthebbende vertoont geen ziekteprogressie op de behandeling met CABOMETYX;
 - De behandeling met CABOMETYX wordt verdragen door de rechthebbende.
- b) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag.
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) De behandeling kan worden vergoed zolang de rechthebbende klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om op regelmatige basis een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

f) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld

- dat hij/zij zich er toe verbindt om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e) en h);

- dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken, resultaten van de controle onderzoeken nodig om afwezigheid van ziekteprogressie of intolerantie te verifiëren,...) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag;

- dat hij/zij weet dat de behandeling kan worden vergoed zolang de patiënt klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om op regelmatige basis een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen;

- verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld;

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

h) Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.10. Avelumab

Paragraaf 9360000

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP):

- de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd merkelcelcarcinoom (MCC) (monotherapie).
- de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) bij volwassenen in combinatie met axitinib (ter info: axitinib wordt niet vergoed in deze indicatie)
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.
- d) Het opstarten van een behandeling met avelumab moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.
- e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.
- f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van avelumab niet toegestaan.
- g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:
 - vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met avelumab gebruikt wordt;
 - bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd;
 - verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
 - verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);
 - verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
 - verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met avelumab;
 - verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP);
 - verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling;

- verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met avelumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).

i) Gelijktijdige terugbetaling van avelumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.11. Pembrolizumab

Paragraaf 8090000

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA:

- de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (monotherapie),

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een tumour proportion score (TPS) > of = 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties (monotherapie),

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS > of = 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie). Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA,

- behandeling van volwassenen met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en brentuximab vedotin (BV) hebben gefaald of die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij wie BV heeft gefaald (monotherapie),

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie),

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een combined positive score (CPS) > of = 10 (monotherapie) (opmerking: voor patiënten wiens behandeling is opgestart vóór 01.08.2018 geldt de bijkomende beperking in verband met PD-L1-expressie niet),

- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC bij volwassenen met tumoren zonder EGFR- of ALK-positieve mutaties, in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie,

- adjuvante behandeling bij volwassenen met stadium III-melanoom waarbij lymfeklieren betrokken zijn en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd plaveiselcel-NSCLC bij volwassenen in combinatie met carboplatine en ofwel paclitaxel of nab-paclitaxel (ter info: nab-paclitaxel wordt niet vergoed in deze indicatie)

- de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) bij volwassenen in combinatie met axitinib (ter info: axitinib wordt niet vergoed in deze indicatie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd of inoperabel terugkerend hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HNSCC) bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS \geq 1 (monotherapie of in combinatie met platinum- en 5-fluoro-uracil (5 FU)-chemotherapie)

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

d) Het opstarten van een behandeling met KEYTRUDA moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van KEYTRUDA niet toegestaan.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met KEYTRUDA gebruikt wordt,

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd,

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld,

- verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i),

- verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer,

- verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen,

- verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met KEYTRUDA,

- verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA,

- verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling,

- verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met KEYTRUDA, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).

i) Gelijktijdige terugbetaling van de specialiteit KEYTRUDA met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten

8.12 Axitinib 1^e lijn

Paragraaf 10090000

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling, in combinatie met avelumab of met pembrolizumab, van een gevorderd niercelcarcinoom (stadium IV), bij een rechthebbende, die nog niet eerder voor deze aandoening in dit stadium werd behandeld.

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een MRI plaats moeten vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt en op het type behandeling reeds door de patiënt ontvangen, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt meer bepaald na week 12 de bevestiging van de medische beeldvorming die het ontbreken van een progressie sinds het begin van de behandeling aantoont;

- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;

- dat hij/zij zich engageert de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een MRI om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 5 mg twee keer per dag

Indien de toediening van een hogere dosis aangewezen is, zal de dosis boven 5 mg twee keer per dag volledig ten laste zijn van de titularis van de registratie. Op geen enkele manier mogen de kosten van

deze dosisverhoging of de aan de desbetreffende praktische uitwerking verbonden kosten aan patiënt of de Verzekering worden doorgerekend.

Blaascarcinoom, ureter- en pelviscarcinoom (versie 2020)

1. Inleiding

*Meerdere soorten:

- 90-95 % TCC
- 3 % SCC: vaak in kader van chronische infectie
- 2 % adenocarcinoma's
- < 1 % small cell carcinoma's

*De meerderheid van de patiënten (75-85%) vertoont oppervlakkige blaastumoren (NMIBC of niet spierinvasief blaascarcinoom) (stadium Tis, Ta-T1) op het moment van de diagnose.

-> België: hoogste prevalentie in Europa: 31 mannen op 100.000 en 6 vrouwen op 100.000

*Slechts 15-25% heeft reeds spierinvasie of lymfekliermetastasering (stadium T2-T4, N+) bij de diagnose.

*Het beleid is totaal verschillend voor beide groepen.

*UUTT (upper urinary tract tumors)

- 5-10% van de TCC
- Gaat vaak gepaard met recurrentie in de blaas (25-50%)
- 60% is invasief bij diagnose (T2-3)

2. Diagnostiek

2.1. Basisonderzoeken

- Klinisch onderzoek (+ bimanuele palpatie op moment van TUR).
- Echografie nieren en blaas.
- Cystoscopie met beschrijving van de tumor: grootte, plaats, voorkomen, aantal.
- IVP of CT met contrast: CT urografie is enkel nodig zo multipele tumoren en high risk (\geq T1), tevens zo trigonale poliep
- Urineonderzoek
- Urine cytologie (hoge specificiteit voor G3 en CIS): 2016 Paris working group terminologie gebruiken

A standardised reporting system redefining urinary cytology diagnostic categories was published in 2016 by the Paris Working Group [72]:

- adequacy of urine specimens (Adequacy);
- negative for high-grade UC (Negative);
- atypical urothelial cells (AUC);
- suspicious for high-grade UC (Suspicious);
- high-grade UC (HGUC);
- low-grade urothelial neoplasia (LGUN).

Negatieve cytologie sluit laaggradige tumoren niet uit.

- TUR met:
 - Ø Biopsie bodem van letsel ofwel resectie in 1 stuk met spierweefsel inbegrepen
 - Ø Biopsie urethra prostatica bij CIS.

2.2 Bij T2 tumoren

Tevens:

- CT thorax
- CT abdomen/bekken
- Botscintigrafie bij symptomen of gestegen alkalische fosfatase
- PET-CT zal in de toekomst mogelijks CT vervangen maar op dit ogenblik nog geen consensus
- MRI blaas: om respons na 2 cycli inductie-chemotherapie te beoordelen

Prognostische factoren:

- Leeftijd: voor 80-jarigen kan de age adjusted CCI (Charlston comorbidity index) helpen om de 10 jaars CSS en OS te berekenen.

Table 6.1: Calculation of the Charlson Comorbidity Index

Number of points	Conditions
1	50-60 years
	Myocardial infarction
	Heart failure
	Peripheral vascular insufficiency
	Cerebrovascular disease
	Dementia
	Chronic lung disease
	Connective tissue disease
	Ulcer disease
	Mild liver disease
	Diabetes
2	61-70 years
	Hemiplegia
	Moderate to severe kidney disease
	Diabetes with organ damage
	Tumours of all origins
3	71-80 years
	Moderate to severe liver disease
4	81-90 years
5	> 90 years
6	Metastatic solid tumours
	AIDS

Interpretation

1. Calculate Charlson Comorbidity Score or Index = i
 1. Add comorbidity score to age score
 2. Total denoted as 'i' in the Charlson Probability calculation (see below).
 i = sum of comorbidity score to age score
2. Calculate Charlson Probability (10-year mortality = Y)
 1. Calculate $Y = 10^{(i \times 0.9)}$
 2. Calculate $Z = 0.983^Y$ (where Z is the 10-year survival)

- TNM score
- LVI (HR voor OS is 1,5 zo positief)
- Moleculaire markers:
 - Basal type (fibroblast growth factor receptor 3 overexpressie): chemosensitief
 - Luminal type (epidermal growth factor receptor 3 overexpressie): chemoresistent

2.3 Specifiek voor NMIBC

*Bij resectie steeds vermelden:

- lokalisatie, aantal tumoren, volledigheid van resectie, aspect en iatrogene perforatie
- spier moet aanwezig zijn (desnoods apart diep biopt nemen)

*PDD (fotodynamische diagnose) is zinvol voor patiënten met verdachte cytologie en geen duidelijk zichtbare letsels; in België enkel terugbetaald bij patiënten met antecedenten van TCC van de blaas; leidt tot minder recidieven maar geen duidelijke impact op kans op progressie.

*Zo T1 tumor na primo resectie: 50% kans op residuele tumor en 8% op spierinvasie dus steeds tweede resectie doen ten laatste 6 weken na initiële resectie

*Prostaat urethra biopsie zo Cis blaas, multipele tumoren en invasie van het trigonum

*Risicogroepen:

- Low risk: TaG1, <3cm, solitair, primair
- Intermediate risk: alle andere behalve high risk
- High risk: T1, G3, Cis ofwel tegelijk: multipele, recurrent en grote poliepen
- Highest risk: T1G3 samen met Cis

3. Anatomopathologische classificatie

NMIBC:

2004 WHO grading is niet beter dan de classificatie van 1973 (G1,2,3)

G1 Papillary Urothelial Neoplasia with Low Malignant Potential (PUNLMP)

G2 Low grade

G3 High grade

Steeds vermelden pT1a en pT1b

Steeds aanwezigheid van LVI vermelden bij pT1

WHO classification of tumours of the urothelial tract

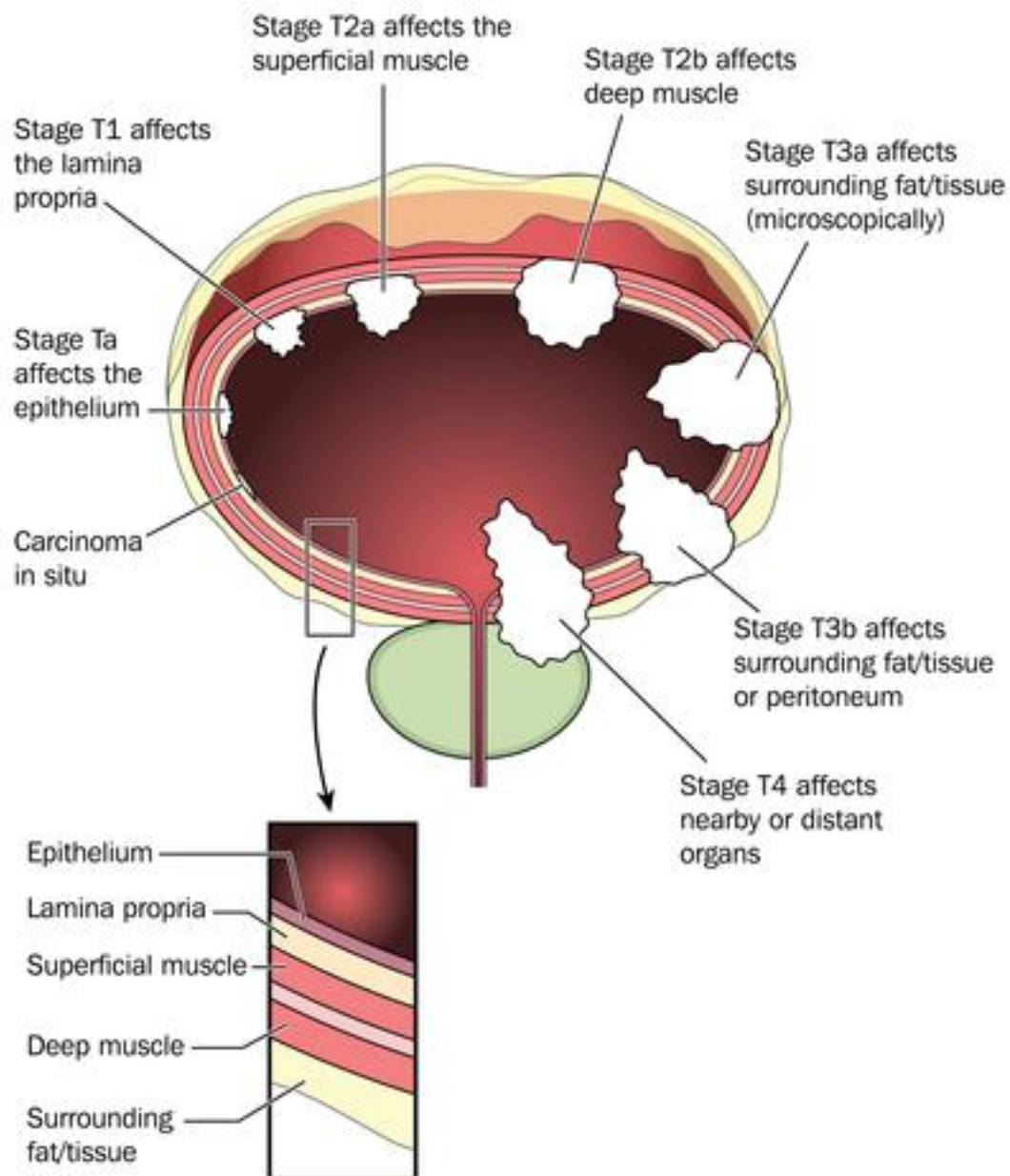
Urothelial tumours		Neuroendocrine tumours	
<i>Infiltrating urothelial carcinoma</i>	8120/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Nested, including large nested		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Microcystic		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Micropapillary	8131/3	Paraganglioma	8693/1
Lymphoepithelioma-like	8082/3		
Plasmacytoid / signet ring cell / diffuse		Melanocytic tumours	
Sarcomatoid	8122/3	Malignant melanoma	8720/3
Giant cell	8031/3	Naevus	8720/0
Poorly differentiated	8020/3	Melanosis	
Lipid-rich			
Clear cell		Mesenchymal tumours	
		Rhabdomyosarcoma	8900/3
<i>Non-invasive urothelial neoplasms</i>		Leiomyosarcoma	8890/3
Urothelial carcinoma in situ	8120/2	Angiosarcoma	9120/3
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade	8130/2	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade	8130/2	Perivascular epithelioid cell tumour	
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1	Benign	8714/0
Urothelial papilloma	8120/0	Malignant	8714/3
Inverted urothelial papilloma	8121/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential		Leiomyoma	8890/0
Urothelial dysplasia		Haemangioma	9120/0
		Granular cell tumour	9580/0
		Neurofibroma	9540/0
Squamous cell neoplasms		Urothelial tract haematopoietic and lymphoid tumours	
Pure squamous cell carcinoma	8070/3		
Verrucous carcinoma	8051/3	Miscellaneous tumours	
Squamous cell papilloma	8052/0	Carcinoma of Skene, Cowper, and Littre glands	8140/3
		Metastatic tumours and tumours extending from other organs	
Glandular neoplasms		Epithelial tumours of the upper urinary tract	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3	Tumours arising in a bladder diverticulum	
Enteric	8144/3	Urothelial tumours of the urethra	
Mucinous	8480/3		
Mixed	8140/3		
Villous adenoma	8261/0		
Urachal carcinoma	8010/3		
Tumours of Müllerian type			
Clear cell carcinoma	8310/3		
Endometrioid carcinoma	8380/3		

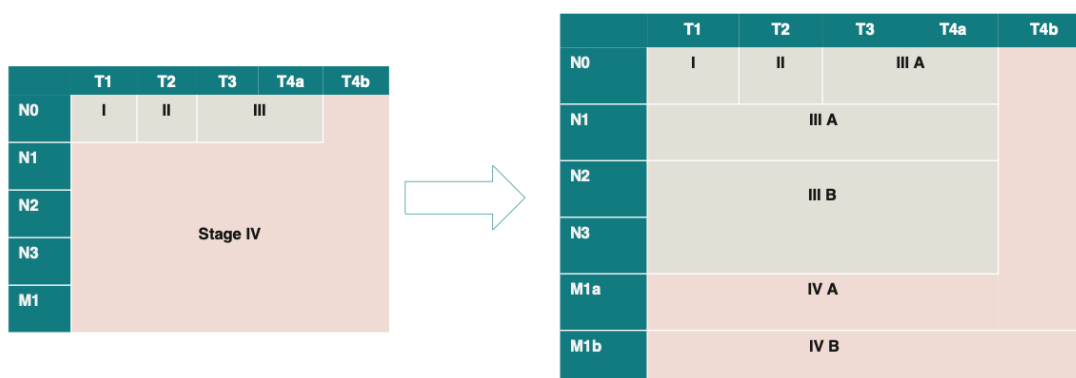
The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

Fig. 4 – World Health Organization (WHO) classification of tumours of the urothelial tract. Reproduced with permission from the WHO [1]. WHO = World Health Organization.

4. Staging: TNM classificatie

[https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#link/ 37 toc](https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#link/37_toc)





5. Behandeling

5.1. Behandeling oppervlakkige blaastumoren

->Ta-T1

Single instillation met Mitomycine voor iedereen (binnen de 6u; behalve zo contra-indicatie bvb perforatie)

Low risk:

solitair, TaG1, < 3 cm, primair

- TUR blaas
- adjuverende intravesicale behandeling (optioneel).

solitair, TaG1, > 3 cm, niet recidiverend binnen de 3 maand.

- TUR blaas + intravesicale blaasinstillatie (Mitomycine of Epirubicine)
- Bij snel recidiveren: adjuverende intravesicale behandeling.

Intermediair risico:

Alle andere tumoren behalve hoog risico.

- TUR blaas.
- Re – TUR na 6 weken indien incomplete resectie of twijfelachtig APD.
- Adjuvante intravesicale behandeling
- * Chemotherapie: Mitomycine of Epirubicine.

inductie: 4x wekelijks, nadien nog 4 maandelijks instillaties.

of

- * Immunotherapie BCG

inductie: 6 wekelijkse

onderhoud : na interval van 3,6 maand en 12 maand telkens 3 wekelijkse instillaties volledige dosis of verminderd i.g.v. neveneffecten.

Bij snel recidiverend, intermediair risico:

- * Adjuverende intravesicale behandeling met ander chemotherapeutikum
- * of overschakelen naar BCG.

Hoog risico:

T1, G3, Cis ofwel tegelijk: multipel, recurrent en grote poliepen

· TUR blaas van papillaire tumoren

· Adjuvante intravesicale immunotherapy met BCG.

* 6 wekelijkse instillaties, re-TUR litteken, indien geen recidief: na interval van 3,6 en 12 maand 3 wekelijkse onderhoudsinstillaties

volledige dosis of verminderd i.g.v. neveneffecten.

* Indien (snel) recidief: tweede kuur 6 wekelijkse instillaties te overwegen + onderhoud (minstens 1 jaar en maximum 3 jaar aanhouden)

· Radicale cystoprostatectomie

*Indien geen response op 2 cycli BCG (+/- 30% patiënten)

PS: Bij pTa of pT1 micropapillair carcinoma: geen intravesicale therapie. Onmiddellijk cyctectomie plannen.

5.2 Behandeling invasieve blaastumoren

5.2.1. Heelkunde

*Radicale cystectomie

-> ERAS (early recovery after surgery) protocol toepassen (geen darmvoorbereiding, opioïden vermijden, metoclopramide IV, kauwen zo snel mogelijk postop, overload met IV glucose vermijden)

-> Type derivatie beïnvloedt de OS niet

-> RARC (robot) is investigational

-> LMWH 30dagen verder geven postoperatief

*Gouden standaard

*Aangewezen bij **T2-T4a, No-Nx, M0 tumoren.**

*Andere indicaties zijn hoog-recurrente T1G3 en BCG-resistente Tis tumoren.

**Lymfeklierdissectie van het kleine bekken* wordt aanbevolen: verbetert de OS (Ie=3)

**Urethrectomie* wordt aanbevolen bij aantasting van de blaashals bij de vrouw of urethra prostatica bij de man.

5.2.2. Systemische therapie

Algemene bemerkingen

- Kleine reeksen, verkeerde statistiek, gebruik van non-standaard therapie, verouderde chemotherapie-schema's etc ... maken de rol van *adjuvante* chemotherapie reeds jaren discutabel !!! Te overwegen bij T3/T4 of LN positieve tumoren als er geen neo-adjuvante chemotherapie werd gegeven.
- Echter: *neoadjuvante* chemotherapie (NAC) op basis van MVAC heeft bewezen winst in overleving ! Winst dient wel steeds afgewogen te worden tav toxiciteit. In praktijk komt slechts 50 % van de patienten in aanmerking voor NAC.

Neo-adjuvant

- Faze-3 studie cystectomie versus neo-adjuvant chemotherapie MVAC + cystectomie is meest onderbouwde studie
- *Meta-analyse* toont significante winst in overleving.
- Neo-adjuvante chemotherapie wordt enkel toegepast indien consensus op het MOC.
- Beste resultaten als optimale chemotherapie gevolgd door optimale heekunde.
- Accelerated MVAC wordt verkozen boven klassieke MVAC.
- Geen carboplatinum bij NAC !
- Praktisch:
 - Na 2 cycli: MRI blaas, cystoscopie en co uroloog. Uroloog plant reeds de cystectomie: dit 4-6 weken na de laatste (= 4^e MVAC)
 - Na 4 cycli consult uroloog

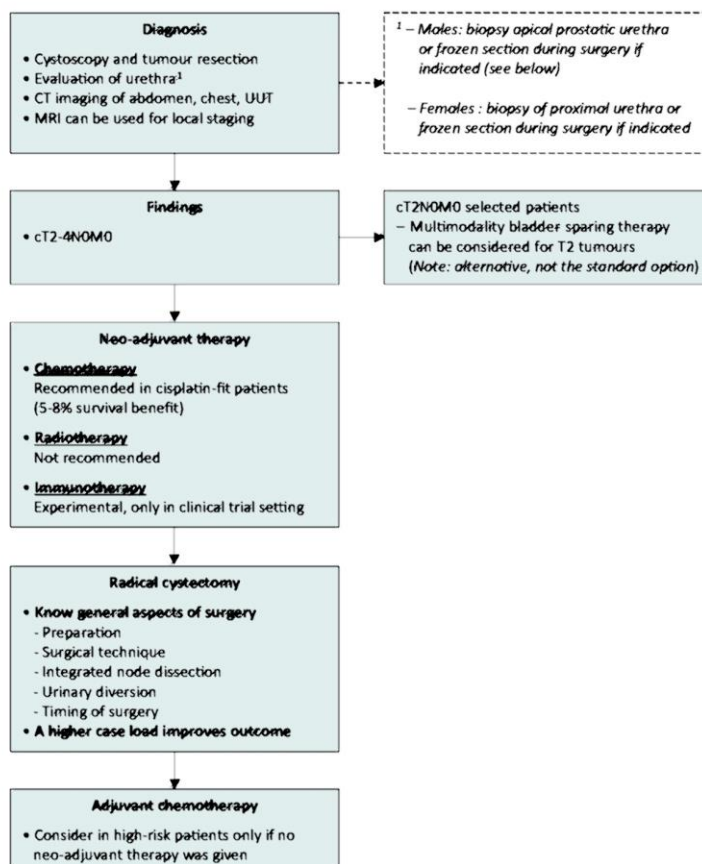
PS:

1. LVI of hydronefrose of cT3 /cT4 of LN + of micropapillaire of kleincellige variant: “high risk patienten”: zeker NAC overwegen.
2. bij neo-blaas: liefst NAC ! Als toch adjuvante chemotherapie: eerst blaassonde steken !
3. bij sarcomatoide of plasmocytoide (CAVE: peritoneale meta's) varianten: eerst heekunde (en evt nadien adjuvante chemotherapie). Bij pure SCC en pure adenocarcinoma's: eerst heekunde (rol van radiotherapie ?)

Adjuvant

- voor-en nadelen te bespreken op het MOC urologische oncologie en met de patiënt !
- EAU: graad C evidentie bij LN +; retrospectieve studies suggereren winst als extravescicale ziekte
- Bij T3/T4 of LN +: adjuvante chemotherapie overwegen (als geen neo-adjuvante chemotherapie werd gegeven).
- EORTC studie toonde DFS
- Indien chemotherapie: **cisplatine + gemcitabine** (4 cycli)
- Bij oude, verzwakte patiënten of bij slechte nierfunctie: carboplatine-gemcitabine

- In praktijk: 30 % kan geen adjuvante chemotherapie meer krijgen na heekunde.



Palliatief

1^e lijn

Cisplatinum-eligible:

- **Als Cisplatin + gemcitabine:** even goed als MVAC met minder toxiciteit: 4 tot 6 cycli

Cisplatinum-ineligible:

- Criteria:

Table I Relative exclusion criteria for treatment with cisplatin in patients with metastatic bladder cancer

Any one of the following:

- ECOG PS ≥ 2 , or KPS 60%–70%
- Creatinine clearance < 60 mL/min
- CTCAE v4 grade 2 or greater peripheral neuropathy
- Grade 2 or greater audiometric hearing loss
- NYHA class III or greater heart failure

Note: Data from Galsky et al.⁴⁰

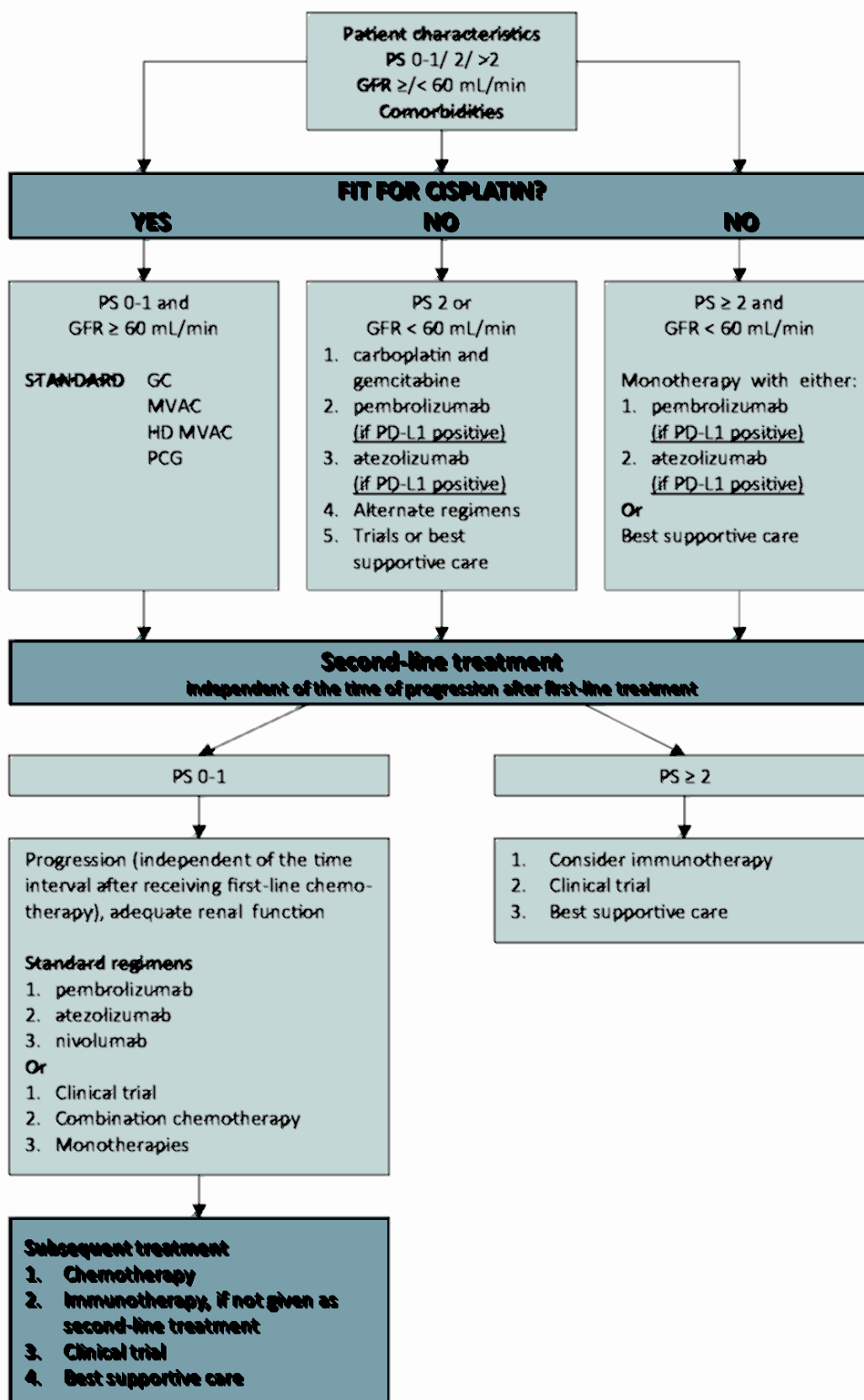
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KPS, Karnofsky Performance Status; NYHA, New York Heart Association.

- Als alle criteria voldoende én creatinine clearance tussen 50 en 60 ml/minuut: “split-dose” cisplatinum overwegen (*Kim et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76:141-153*).
- **Carboplatine + gemcitabine:** valabel alternatief bij ouderen, bij nierinsufficiëntie...
- Atezolizumab of Pembrolizumab:
 - Atezolizumab als PDL1 expressie $> \text{of} = 5\%$
 - Pembrolizumab als CPS score $> \text{of} = 10$

2e lijn

- **Immunotherapie:**
 - Checkpoint-inhibitoren zijn standaardbehandeling na platinum chemotherapie.
 - Atezolizumab, Nivolumab en Pembrolizumab zijn terugbetaald.

PS: een deelname aan een clinical trial kan overwogen worden: hiervoor dient contact opgenomen te worden met het Oncologisch Studiecentrum (www.azstlucas.be/Studiecentrum/ overzicht lopende studies / oncologisch centrum).



Bron EAU guidelines

	Standard therapy	When standard therapy is not possible
Unselected platinum-refractory.	ICI [I, A]	ChT [II, B] Enfortumab vedotin [III, B]* [5]
Platinum-refractory with FGFR DNA alterations [4]	ICI [I, A] Erdafitinib [III, B]*	ChT [II, B]
>1 year from first-line ChT treatment	ICI [I, A]	Cisplatin-based ChT rechallenge [IV, B]
ICI-refractory, ChT-naïve	Platinum based-ChT [IV, B] [3]	
Platinum-based ChT and ICI-refractory	Enfortumab vedotin [III, B]* Erdafitinib [III, B]* (with selected FGFR DNA alterations) ChT [II, B]	

Bron : ESMO guidelines 2019

5.2.3. Radiotherapie

*Kan overwogen worden bij T2-T3, N0, M0 tumoren.

*Bij oudere patiënten of bij patiënten die geen cystectomie aankunnen.

*gecombineerd met cisplatine: dosis 40 mg/m² wekelijks

* Beste kandidaten zijn volledig geresecteerde solitaire T2 tumoren met normale hogere urinewegen.

Fractionatie:

-Klassiek gefractioneerd : 30-33 fracties/2 Gy tot einddosis 60-66 Gy

-Hypofractionatie : 20 fracties/2.75 Gy tot einddosis 55 Gy (patiënten die moeilijk 6w of > kn komen)*

* *Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. James ND, Hussain SA et al. N Engl J Med. 2012 Apr 19; 366 (16): 1477-88.*

*in de palliatieve setting:

- Pijnlijke botmetastasen
- Lokaal recidief

- Anti-hemorragisch
- Pancranieel bij hersenmetastasen

5.2.4 Brachytherapie

Bij solitaire tumoren <5cm, zonder voorgeschiedenis van multipele oppervlakkige blaastumoren.

5.3. Behandeling ureter en pelviscarcinoom

5.3.1. Heelkunde

*Low risk tumoren (<2cm, unifocaal, niet invasief aspect op urografie en low grade cytology):

Niersparende heelkunde is toegelaten

- Proximaal: endoscopisch of percutaan
- Distaal: idem of resectie ureter

*High risk tumoren:

- T2: laparoscopische ureterectomie
- T3-T4: open tijd voor de ureter toepassen

5.3.2. Systemische therapie

Neo-adjuvant

*evt bij locally advanced tumoren (cfr. blaascarcinoom)

Adjuvant

*recente data geven winst in DFS (en OS) weer.

*indicatie: (T2)-T3-T4 en N+ tumoren.

*4 cycli adjuvante chemotherapie op basis van (cis)platinum + gemcitabine (cfr. POUT-trial): te starten < 90 dagen post-operatief.

*adjuvante eenmalige blaasinstillatie met mitomycine voor de 10^{de} postop dag vermindert de kans op recidief in de blaas

Palliatief

*cfr. blaascarcinoom

5.3.3. Radiotherapie

*cfr. blaascarcinoom

6. Follow-up

6.1. Follow-up na TUR voor oppervlakkige blaastumoren

Cystoscopie op *3 maand* na TUR. De verdere cystoscopische follow-up is afhankelijk van de prognostische factoren van de tumor.

Bij **low risk** tumoren (Ta G1 < 3 cm) zonder recidief op 3 maand kan de volgende cystoscopie worden uitgesteld tot 9 maand postop en dan jaarlijks gedurende 5 jaar.

Bij **high risk**: jaarlijks urografie en ook telkens urinecytologie. Cystoscopische opvolging:

- > alle 3 maand gedurende 24 maanden
- > alle 6 maand gedurende 36 maanden
- > jaarlijks gedurende 60 maanden

6.2. Follow-up na radicale cystectomie

*Het is noodzakelijk om elke vorm van urinaire derivatie na cystectomie op te volgen en het goed functioneren ervan te documenteren.

*Follow-up onderzoeken met als doel vroegtijdig tumorrecidief of –progressie op te sporen zijn optioneel en afhankelijk van het individuele risicoprofiel en de therapeutische consequenties die een vroege detectie zou hebben.

*Follow-up na urinaire derivatie:

Jaar 1: om de 3-4 maand

- Echo nieren en reservoir.
- Electrolyten, serumcreatinine.
- Base excess.

Jaar 2-3: om de 6 maand

- Echo nieren en reservoir.
- RX overzicht abdomen.
- Electrolyten, serumcreatinine.
- Base excess.

Jaar 4: jaarlijks

- Echo nieren en reservoir.
- RX overzicht abdomen.
- Electrolyten, serumcreatinine.
- Base excess.
- Vitamine B12.

Vanaf 5 jaar idem maar tevens endoscopie van vervangblaas gezien de kans of tumorontwikkeling.

6.3 Follow-up UUTT

- High risk:

- Jaar 1 en 2: alle 3 maand cystoscopie en alle 6 maand urografie en CT thorax
- Nadien jaarlijks idem

- Low risk:

- Jaar 1: cystoscopie op 3 en 12 maanden
- Nadien jaarlijks

- Zo niersparende aanpak:

- Jaar 1: cystoscopie en urografie op 3m en 12 m
- Nadien jaarlijks
- Zo high risk tumor werd teruggevonden: ureteroscopie na 3m en 12 m

7. Referenties

- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349:859.

- Winquist E et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. The journal of urology 2004, volume 171: 561-569.
- Culp et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. J Urol. 2014 Jan;191(1):40-7.
- Svatek RS et al. The effectiveness of off- protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res 2010;16:4461–7.
- Galsky et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer . J Clin Oncol 2016. 34:825-832.
- Sternberg CN et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76–86.
- Von der Maase et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
- Rosenberg et al. *Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial c*
Volume 387, Issue 10031, 7–13 May 2016, Pages 1909–1920
- Seisen T et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):852. Epub 2017 Jan 3.
- Birtle AJ et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer. Presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium

8. Bijlagen

8.1. Nivolumab

- a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO:
- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (monotherapie)
 - behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (in combinatie met ipilimumab)
 - behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen
 - behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen (monotherapie)
 - behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin lymfoom (cHL, classical Hodgkin Lymphoma) na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin
 - behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (monotherapie)
 - behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie)

- Adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (monotherapie)

- eerstelijnsbehandeling in combinatie met ipilimumab van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (ter info: ipilimumab wordt niet vergoed in deze indicatie)

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd

d) Het opstarten van een behandeling met OPDIVO moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van OPDIVO niet toegestaan.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met OPDIVO gebruikt wordt;

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd;

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);

- verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer;

- verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met OPDIVO;

- verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO;

- verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van OPDIVO zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling;

- verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met OPDIVO, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).

i) Gelijktijdige terugbetaling van de specialiteit OPDIVO met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.2 Pembrolizumab

Paragraaf 8090000

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA:

- de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen (monotherapie),

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een tumour proportion score (TPS) > of = 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties (monotherapie),

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS > of = 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie). Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA,

- behandeling van volwassenen met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en brentuximab vedotin (BV) hebben gefaald of die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij wie BV heeft gefaald (monotherapie),

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie),

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor cisplatinebevattende chemotherapie en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een combined positive score (CPS) > of = 10 (monotherapie) (opmerking: voor patiënten wiens behandeling is opgestart vóór 01.08.2018 geldt de bijkomende beperking in verband met PD-L1-expressie niet),

- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC bij volwassenen met tumoren zonder EGFR- of ALK-positieve mutaties, in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie,

- adjuvante behandeling bij volwassenen met stadium III-melanoom waarbij lymfeklieren betrokken zijn en bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd plaveiselcel-NSCLC bij volwassenen in combinatie met carboplatine en ofwel paclitaxel of nab-paclitaxel (ter info: nab-paclitaxel wordt niet vergoed in deze indicatie)

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).

- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.
- d) Het opstarten van een behandeling met KEYTRUDA moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.
- e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.
- f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van KEYTRUDA niet toegestaan.
- g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:
- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met KEYTRUDA gebruikt wordt,
 - bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd,
 - verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld,
 - verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i),
 - verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer,
 - verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen,
 - verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met KEYTRUDA,
 - verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA,
 - verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van KEYTRUDA zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling,
 - verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met KEYTRUDA, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.
- h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).
- i) Gelijktijdige terugbetaling van de specialiteit KEYTRUDA met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.3 Atezolizumab

Paragraaf 9120000

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van TECENTRIQ.

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen (monotherapie)

- behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) na eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie bij volwassenen (monotherapie)

- behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) voor wie cisplatine ongeschikt is en bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben van > of = 5% (monotherapie) (opmerking: voor patiënten wiens behandeling is opgestart vóór 01.08.2018 geldt de bijkomende beperking in verband met PD-L1-expressie niet)

- In combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine, voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC); bij patiënten met EGFR-gemuteerd of ALK-positief NSCLC is de specialiteit in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine, alleen geïndiceerd na falen van geschikte doelgerichte behandelingen (ter info: bevacizumab wordt niet vergoed in deze indicatie)

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van TECENTRIQ wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).

c) De vergoeding kan worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

d) Het opstarten van een behandeling met TECENTRIQ moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van TECENTRIQ zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van TECENTRIQ niet toegestaan.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met TECENTRIQ gebruikt wordt;

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd;

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);
 - verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer;
 - verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met TECENTRIQ;
 - verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van TECENTRIQ;
 - verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van TECENTRIQ zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling;
 - verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met TECENTRIQ, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.
- h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).
- i) Gelijktijdige terugbetaling van de specialiteit TECENTRIQ met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.