

Kleincellig longcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 10-05-2011

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Nederlandse
Vereniging van Artsen voor Longziekten
en Tuberculose

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie/ Pathogenese	3
Diagnostiek	5
Anamnese, lichamelijk onderzoek en thorax.....	5
Laboratoriumonderzoek.....	6
Cytologische of histologische classificatie.....	6
Aanvullende diagnostiek.....	7
Prognostische factoren.....	9
Stadiëring.....	9
Behandeling - limited disease	11
Chirurgie / chirurgie gecombineerd met chemotherapie en/of radiotherapie.....	11
Alleen chirurgie.....	11
Chirurgie gecombineerd met chemotherapie / radiotherapie.....	11
Inductiechemotherapie gevolgd door chirurgie.....	12
Systemische behandeling en radiotherapie.....	12
Systemische behandeling bij thoracale radiotherapie.....	13
Thoracale bestraling in combinatie met systeemtherapie.....	14
Profylactische hersenbestraling bij SCLC-LD.....	16
Groefactoren en profylactische antibioticagebruik.....	17
Eerstelijnsbehandeling - extensive disease	19
Platina vs niet-platina bevattende chemotherapie.....	19
Carboplatin versus cisplatin.....	19
Toevoegen 2de chemotherapeuticum.....	20
Oraal Etoposide.....	20
Dosisintensiteit.....	21
Onderhoudsbehandeling.....	22
Profylactische hersenbestraling bij SCLC-ED.....	22
Thoracale radiotherapie.....	23
Palliatieve radiotherapie.....	23
Recidief kleincellig longcarcinoom	26
Tweedelijns chemotherapie versus best supportive care.....	26
Reïnductiechemotherapie.....	27
Monotherapie.....	28
Combinatiechemotherapie.....	30
Targeted therapie.....	32
Bijzondere categorieën.....	33
Slechte performance.....	33
Hogere leeftijden.....	33
Derdelijns chemotherapie.....	34
Paraneoplastische syndromen	36
Endocrinologisch paraneoplastische syndromen.....	36
Hematologische manifestaties van kanker.....	38
Gastrointestinale manifestaties.....	39
Cutane paraneoplastische syndromen.....	40
Neurologische manifestaties.....	40
Neurologische PNS gegroepeerd.....	41
Specifieke PNS bij SCLC.....	41
Overige paraneoplastische syndromen.....	45
Nacontrole en nazorg	46

Inhoudsopgave

<u>Organisatie van zorg</u>	47
<u>Psychosociale zorg</u>	48
<u>Palliatieve zorg</u>	49
<u>Implementatie / evaluatie</u>	50
<u>TNM Classificatie</u>	51
<u>Samenvatting van de aanbevelingen</u>	57
<u>Referenties</u>	59
<u>Bijlagen</u>	88
<u>Disclaimer</u>	92

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Het kleincellig longcarcinoom (Small Cell Lung Cancer of SCLC) is het onderwerp van de richtlijn. De richtlijn beschrijft de achtergrond, diagnostiek en behandeling en een aantal specifieke aspecten van de ziekte. Voor een aantal algemene onderwerpen die met deze ziekte samenhangen wordt verwezen naar de richtlijn "diagnostiek en behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom".¹ Voorbeelden hiervan zijn de psychosociale begeleiding van de patiënt en de wachttijden.

De onderwerpen van deze richtlijn zijn aangedragen door de werkgroepleden en aangevuld door perifeer en academisch werkzame longartsen, radiotherapeuten, een algemeen chirurg en een cardiothoracaal chirurg, allen met aandachtsgebied longkanker. Deze specialisten is gevraagd vijf onderwerpen te noemen aangaande kleincellig longcarcinoom, die zij in de richtlijn wilden zien vermeld.

Doelstelling

De richtlijn heeft als doel richting te geven aan de klinisch werkzame arts over hoe om te gaan met het kleincellig longcarcinoom met betrekking tot diagnostiek, therapie en prognose. Het gekozen aantal onderwerpen is niet volledig, maar sluit wel aan op een groot deel van de klinische vragen.

Doel van de richtlijn

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

Doelgroep

De richtlijn richt zich op de klinisch werkzame professional die zich bezig houdt met de diagnostiek, behandeling en begeleiding van het kleincellig longcarcinoom. In de praktijk wordt hiermee voornamelijk de longarts (in opleiding), radiotherapeut (in opleiding), de longoncologisch geïnteresseerd (cardiothoracaal)chirurg (in opleiding) bedoeld, maar ook longoncologie verpleegkundigen, medisch oncologen, andere hulpverleners en patiënten kunnen gebruik maken van de richtlijn.

De patiëntenpopulatie betreft alle patiënten met een kleincellig longcarcinoom. Er bestaat voor dit onderwerp geen georganiseerde patiëntenvereniging. De mening van patiënten over dit onderwerp is niet specifiek gevraagd. Dit heeft onder andere te maken met de slechte prognose van deze patiëntengroep. Getracht is mede uit patiëntenperspectief te denken bij het maken van de richtlijn en aanbevelingen.

Werkwijze werkgroep

De richtlijn is multidisciplinair ontwikkeld en de kennis en kunde van relevante specialismen zijn nadrukkelijk meegenomen. De meest betrokken specialismen hebben geparticipeerd in de richtlijnwerkgroep. De leden van de werkgroep vertegenwoordigen perifere opleidingsklinieken, perifere niet-opleidingsklinieken en academische ziekenhuizen en zijn ook geografisch over Nederland verspreid. De samenstelling van de werkgroep is goedgekeurd door het bestuur van de NVALT en de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO). De chirurg is afgevaardigd door de commissie longchirurgie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en de 3 radiotherapeuten door de NVRO. De interessegebieden van de leden zijn zo veel mogelijk uitgangspunt geweest bij de verdeling van onderwerpen. De gehele tekst is door de werkgroep gezamenlijk beoordeeld. Het bewijsniveau van de conclusies en aanbevelingen is telkens beoordeeld door minimaal twee werkgroepleden.

Op 8 oktober 2010 is de tekst door de ledenvergadering van de NVALT goedgekeurd. De Werkgroepleden hebben de beoordeling van de literatuur gedaan volgens de AGREE criteria voor richtlijnen. De richtlijn als geheel is getoetst aan de AGREE guidelines. Een juridische toetsing is verricht door een longarts met specifieke belangstelling voor de juridische aspecten van de richtlijn.

Meer informatie over

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))
- Betrokken verenigingen (zie [bijlage 4](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 5](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 6](#))
- Houderchap richtlijn (zie [bijlage 7](#))

- Juridische betekenis (zie [bijlage 8](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 9](#))

Epidemiologie/ Pathogenese

Aanbevelingen:

Het is aannemelijk dat stoppen met roken zinvol is, ook op het moment dat de diagnose longkanker (in casu SCLC) wordt gediagnosticeerd en de behandeling is gestart. Dit zou aan de patient meegedeeld moeten worden als dit klinisch relevant lijkt.

Literatuurbespreking:

Epidemiologie

Oudere cijfers midden jaren negentig lieten zien dat mondiaal SCLC bij 10-20% van de mannen met longkanker werd vastgesteld en bij 20-30% van de vrouwen met longkanker. [Khuder 2001]. Voor de Nederlandse situatie is er een duidelijke afname te zien in de totale incidentie van SCLC. Tegelijkertijd neemt het aandeel vrouwen waarbij SCLC wordt vastgesteld toe. Dit heeft te maken met de sterke associatie met roken. De incidentie van SCLC volgt de trend in rookgedrag met een verschil van meer dan 20 jaar.

Incidentiecijfers van de Nederlandse Kanker Registratie (registratie vanaf 1989) laten een totale incidentie van SCLC zien van 11,7/100.000 inwoners in 1990 (20% van alle longkankersoorten) en 10,5/100.000 inwoners in 2008 (15% van alle longkankersoorten). Voor mannen betekende dit een dalende incidentie van 19/100.000 naar 12,3/100.000 inwoners (19% naar 14% van alle longkankersoorten onder mannen). Voor vrouwen een stijging van 4,3/100.000 naar 8,7/100.000 inwoners (24% naar 17% van alle longkankersoorten onder vrouwen). De piekincidentie ligt voor de totale populatie in de leeftijdscategorie 75+. Dit geldt ook voor de mannen maar bij de vrouwen ligt de piekincidentie in de leeftijdscategorie 60-74 jaar (<http://www.ikcnet.nl/>).

Zorgelijk is de stijgende trend van roken onder jonge adolescenten en dan met name onder vrouwen ¹⁸⁴. In Nederland nam het rookgedrag onder mannen af vanaf de zestiger jaren (van 90% in 1958 naar 30% in 2009) met dientengevolge ook een daling in incidentie van longkanker (totale groep) vanaf de zeventiger jaren. Tussen 1989 en 2006 is het incidentiecijfer voor alle longkankersoorten onder mannen met een derde afgenomen. Voor vrouwen steeg het percentage rokers van 28% in 1958 naar 42% in 1970 en vervolgens weer dalen met daardoor ook een stijging in de incidentie van longkanker. Het incidentiecijfer voor mannen was in 2006 nog twee keer hoger dan bij vrouwen, in 1989 was dit verschil nog 6,5 keer zo hoog (<http://www.ikcnet.nl/>); (<http://www.stivoro.nl/>). Het percentage 15 en 16 jarigen dat recentelijk rookte bedraagt 31% en is vergelijkbaar voor jongens en meisjes (<http://www.rivm.nl/>). Voor jongeren tussen 10 en 19 jaar is dit in 2009 21%. Er is een duidelijk verschil in rookgedrag onder jongeren zonder opleiding (52%!) en jongeren op het VWO (19%). (<http://www.stivoro.nl/>)

Pathogenese

Van de histologische typen zijn SCLC en plaveiselcel carcinoom degene die het sterkst geassocieerd zijn met roken ¹⁸⁴. De indruk bestaat dat vrouwen met relatief minder expositie aan toxische stoffen in vergelijking met mannen longkanker ontwikkelen. De verklaring hiervoor is vooralsnog onduidelijk. Vrouwen hebben een hogere klaring van nicotine en cotinine dan mannen ³⁰. Cotinine is een metaboliet en anagram van nicotine. Cotinine wordt hoofdzakelijk gevormd door enzymatische omzetting van nicotine door cytochroom P450 enzym CYP2A6 ⁷⁹. Voor een mogelijke verklaring wordt gedacht aan de oestrogeen spiegels, omdat dit geassocieerd is met a) hogere metabole activiteit van CYP enzymen [Mollerup 2006, ³¹, b) meer DNA adductvorming [Mollerup 2006, ³¹, ³⁷⁰ en c) geringere DNA repair capaciteit, ³⁵⁹ met daardoor grotere kans op ontstaan van mutaties in DNA.

Acetylcholine receptoren (AChR) spelen een rol bij de ontwikkeling en stimulering van longkanker. Genome associatie studies maakten duidelijk dat de chromosoom gebieden 15q24-25. ¹⁶⁷²⁰¹ ⁸, 5q15.33. ²²³ ³⁷⁴ en 6p21.33. ³⁷⁴ genen bevatten die geassocieerd zijn met een hoger risico op longkanker. Het 15q24-25 gebied bevat de AChR genen, die coderen voor de subunits nAChR $\alpha 3$, $\alpha 5$ and $\beta 4$, welke een rol spelen bij de verslaving aan nicotine ²⁰² ³¹⁶ ³⁶⁰.

Nicotine en een andere rook component (NNK) hebben een hogere affiniteit voor de AChR dan het fysiologische acetylcholine ²⁹⁵. Het effect is dat bronchus epitheel cellen, die ook AChR op het oppervlak hebben en SCLC cellijnen in vitro gestimuleerd worden tot proliferatie en minder anoikis (=apoptosis) ³⁶¹ ²¹⁵ ⁶⁹ ¹⁴³. Bovendien synthetiseren NSCLC and SCLC cellijnen acetylcholine en scheiden dit uit ³¹². Nicotine leidt tot een verhoging van acetylcholine productie en meer AChR op de cel membraan ³¹¹. Al deze veranderingen wijzen op een autocrin of paracrien effect, resulterend in endogene proliferatieve stimuli.

In patiënten met roken gerelateerde longkanker, heeft continueren van roken een negatief effect op de overleving [286](#) [328](#) [351](#) [251](#). Al met al is van het bestanddeel nicotine zelf niet duidelijk of dit DNA schade veroorzaakt, maar na initiatie van longkanker leidt dit wel tot progressie van tumor groei.

Bij het SCLC spelen alle 'G-protein coupled' receptoren een rol [253](#). Bij het SCLC worden neuropeptiden gesynthetiseerd op een actieve wijze: 'bombesin-like' peptide, 'gastrin releasing' peptide, neuromedin B, Cholecystokinine Somatostatin, octreotide, neurotensin [67](#) [338](#) [358](#) [229](#) [230](#) [64](#) [281](#) [255](#) [279](#) [254](#) [229](#) [230](#). Prohormoon converterende enzymen, die de verschillende neuropeptides activeren, komen vaak tot coexpressie in SCLC. Ook is er sprake van autocriene en/of paracriene stimulering [255](#) [229](#) [230](#) [287](#) [263](#). Het feit dat alle neurohypofyse peptide 'G-protein coupled' receptoren bij SCLC voorkomen, suggereert dat deze signalering deel uitmaakt van een complex proces van interacties, dat cumuleert in de ontwikkeling van het SCLC.

De meeste SCLC (>95%) hebben mutaties in het p53 en het retinoblastoom (Rb) gen. Deze werden in een muizen model gebruikt, waarbij SCLC voorstadiën en vervolgens (ook) metastaserend SCLC ontstaat [Meuwissen 2003]. Ook wordt behalve p53 en Rb bij het SCLC vaak deregulatie van de expressie van een van de myc oncogenen (c-myc, N-myc, or L-myc) gevonden.

Human Achaete/Scute Homolog (hASH1) expressie komt voor bij foetale ontwikkeling van longepitheel via een neuroendocriene weg en ook bij SCLC. hASH1 is een transcriptie factor die aan de E-box bindt. Dit is een DNA sequentie met de volgorde CACGTG. hASH1, L-myc en N-myc hebben bij SCLC een effect op de anti-tumor immuniteit. Major Histocompatibility Class (MHC) II eiwitten worden geïnduceerd op niet-immuun competente cellen door interferon γ . The class II transactivator eiwit (CIITA) is een transcriptie factor, die noodzakelijk is voor inductie van MHC klasse I en II expressie. De promotor regio van CIITA bevat E-box sequenties. hASH1, L-myc and N-myc binden aan E-box sequenties en onderdrukken CIITA transcriptie activiteit [368](#) [367](#), wat een sterke reductie in MHC expressie tot gevolg heeft, waardoor de anti-tumor-immuunrespons bij SCLC sterk verminderd wordt of afwezig is.

Samenvattend kan gesteld worden dat er nog veel details ontbreken van de ontstaanswijze van SCLC, maar dat sommige gevonden afwijkingen enig inzicht in de pathogenese geven.

Conclusies:

Niveau 2

SCLC is één van de histologische types longkanker die sterk geassocieerd zijn met roken. In patiënten met roken-gerelateerde longkanker heeft continueren van roken een negatief effect op de overleving.

[286](#) [328](#) [351](#) [251](#)

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Diagnostiek wordt verricht om het SCLC vast te stellen en te stadieren. Zie [TNM Classificatie](#) voor de **TNM** classificatie. De termen "limited disease" (LD) en "extensive disease" (ED) worden naast de **TNM** gebruikt vanwege het praktisch nut bij de behandeling en veel studies met deze systematiek gedaan zijn.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Anamnese, lichamelijk onderzoek en thorax

Aanbevelingen:

Vooralsnog wordt standaard bepaling van tumormerkers niet aanbevolen. ProGRP kan mogelijk behulpzaam zijn bij tumoren met onduidelijke histologie.

Literatuurbespreking:

Anamnese

Een beginnend SCLC geeft weinig specifieke klachten. Het is niet voor niets dat 70 tot 80% van de nieuw ontdekte gevallen, op het moment dat de tumor wordt vastgesteld, zich al bevindt in een niet meer in opzet curatief te behandelen stadium. De klachten, waarmee een longtumor zich presenteert, blijken bovendien sterk afhankelijk van de lokalisatie. De over het algemeen meer centraal gelegen kleincellige carcinomen veroorzaken in een vroeger stadium obstructiepneumoniën, dyspnoe, slikklachten of een vena cava superior syndroom.

De volgende symptomen worden bij het SCLC frequent gevonden:

- afwijkingen in hoestpatroon
- bronchitis cq pneumonie die niet reageert op antibiotische therapie
- versterkte sputumproductie
- vermagering
- haemoptoë
- slikklachten en heesheid
- vena cava superior syndroom
- dyspnoe
- stridor
- paraneoplastische verschijnselen (zie [Paraneoplastische syndromen](#))

Lichamelijk onderzoek

Het uitvoeren van een uitgebreid lichamelijk onderzoek zal slechts in bijzondere gevallen een bijdrage leveren aan de vroegdiagnostiek en daarmee een gunstige invloed uitoefenen op de prognose. Toch kan het lichamelijk onderzoek niet achterwege worden gelaten. Het lichamelijk onderzoek kan informatie geven over de uitgebreidheid van het proces en een mogelijkheid bieden voor diagnostiek, zoals bijvoorbeeld het palperen van supraclaviculaire klieren of een vergrote lever.

Bloedonderzoek: tumormerkers

SCLC is een neuroendocriene tumor. Zowel een verhoogd neuron specifieke enolase (NSE) als een verhoogd proGastrin releasing peptide (proGRP) wordt frequent gevonden bij het SCLC. In een prospectieve studie is aangetoond, dat vooral een verhoogd proGRP een goede sensitiviteit-specificiteit verhouding heeft; bij een bepaald afkappunt worden geen vals positieve waarden gevonden bij NSCLC en goedaardige longaandoeningen [189](#), [239](#) [321](#). De rol in het diagnostisch proces is echter niet onderzocht en standaardisatie ontbreekt nog.

Thoraxfoto

In eerste instantie wordt een achter-voorwaartse en dwarse thoraxfoto aangevraagd. Een tumor is op een

foto te herkennen bij een grootte van $> \pm 1$ cm. De sensitiviteit van een CT-scan is hoger.

Conclusies:

ProGRP is een mogelijk tumormerker voor SCLC, maar de aanvullende waarde in het diagnostisch traject is nog niet onderzocht C [189](#) [239](#) [321](#)

Overwegingen:

Bij de meeste patiënten die naar de longarts verwezen worden is er al een thoraxfoto gemaakt. Wanneer er een SCLC reeds vastgesteld is uit bijvoorbeeld een metastase zal er meestal besloten worden om een CT-thorax te maken om het proces in beeld te brengen en te vervolgen.

Laboratoriumonderzoek

Aanbevelingen:

Bepalen van tumormerkers zoals NSE en ProGRP kan overwogen worden om het effect van de therapie te evalueren.

Literatuurbespreking:

Het SCLC geeft soms aanleiding tot een laag serum Na of hoog Ca als uiting van een paraneoplastisch syndroom (zie [Paraneoplastische syndromen](#)). Bepaling van deze waarden kan bijdragen aan de diagnostiek. Bij een bewezen SCLC zal vaak uitgebreid bloedonderzoek verricht worden om eventuele metastasen op het spoor te komen en comorbiditeit uit te sluiten, die van invloed zou kunnen zijn op de prognose en op de eventueel in te stellen behandeling.

In de meeste gevallen zullen hemoglobine, leukocyten, trombocyten, calcium, natrium, kalium, kreatinine, alkalische fosfatase, LDH en albumine worden bepaald. Bepaling van alkalische fosfatase, calcium, gamma GT, LDH en bilirubine geeft een aanwijzing voor het eventuele bestaan van bot- of levermetastasen. Biomarkers (NSE, ProGRP) worden niet standaard afgenomen omdat de waarde als diagnostische marker relatief laag is [189](#). ProGRP wordt gevonden bij 60-90% van de patiënten met SCLC [189](#). Zowel ProGRP als NSE hebben wel een beperkte waarde in de follow-up en het vroeg aantonen van een tumor recidief. Een verhoogd ProGRP is mogelijk sensitiever dan NSE en is minder gevoelig voor hemolyse dan NSE (erytrocyt is rijk aan NSE). Bovendien zijn er aanwijzingen dat zowel NSE als proGRP prognostische waarde hebben [91](#) [227](#) [321](#) [189](#). Prospectieve studies waarin onderzocht is of vervolgen van NSE of ProGRP radiologische follow-up kan vervangen of dat vervolgen additionele waarde heeft ontbreken echter [228](#).

Conclusies:

Niveau 3

Tumormerkers zoals NSE en ProGRP kunnen enige waarde hebben in de follow-up van SCLC. Of dit radiologische follow-up kan vervangen is niet onderzocht.

C [91](#) [321](#) [189](#)

Cytologische of histologische classificatie

Aanbevelingen:

In principe wordt aanbevolen bij alle patiënten met longkanker een cytologische of histologische diagnose te verkrijgen, als er het klinische relevant is. Bij diagnostische twijfel aan de diagnose SCLC is immunohistochemie geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

De bronchoscopie gebeurt met een flexibele scoop onder lokale anesthesie. Bij de bronchoscopie worden zo mogelijk bipten genomen en materiaal verzameld voor cytologisch onderzoek (door borstel en/of spoeling). Er moeten liefst drie à vier bipten uit het gebied van de tumor genomen worden. Het blijkt in

86% van de gevallen mogelijk met deze technieken een histologische dan wel cytologische diagnose te verkrijgen. Bij centrale tumoren is de opbrengst in dit verband hoger dan bij perifeer gelegen tumoren. Transbronchiale naaldaspiratie draagt bij aan de diagnostiek bij submucoseus en peribronchiaal groeiende tumoren (zoals bijvoorbeeld lymfklieren). Een bronchoscopie is in ieder geval geïndiceerd in die gevallen waar het therapeutische consequenties heeft. Als de diagnose op een andere wijze gesteld wordt is niet altijd een bronchoscopie nodig. Transthoracale naaldbiopsieën/aspiraties zijn zinvol bij histologische dan wel cytologische determinatie van perifeer gelegen laesies (perifeer gedefinieerd als bronchoscopisch niet zichtbare longlaesies). In het algemeen worden voor deze transthoracale biopsie/aspiratie dunne naalden (21/23 Gauge) gebruikt, die met weinig complicaties gepaard gaan. Met behulp van echogeleide naaldaspiraties via de bronchiaalboom (EBUS) of via de oesophagus (EUS) kan de diagnose worden gesteld, waarbij vaak voldoende cytologisch materiaal (soms histologisch materiaal) wordt verkregen voor immunologie. In bijzondere gevallen kan sputumcytologie worden gedaan, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie een bronchoscopie om een of andere reden niet mogelijk is. Op tenminste drie momenten kan sputum worden verzameld, dat na kleuring onder de microscoop wordt bekeken. Wanneer het klinisch beeld niet passend is bij de cytologische diagnose SCLC is het geïndiceerd histologie (eventueel meer cytologische materiaal) te verkrijgen en wordt eventueel immunohistochemisch onderzoek verricht.

Pathologie diagnostiek

Bij histopathologisch onderzoek wordt volgens de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) de diagnose op HE gesteld. In circa 10% is onderscheid met niet-kleincellig carcinoom niet goed mogelijk. In zo'n geval is immunohistochemie met CD56 (membraneus positief in 97% bij SCLC en nucleair p63 negatief) behulpzaam [303](#) [376](#). In de differentiaal diagnose hoort I) een kleincellige variant van een plaveiselcelcarcinoom dat nucleair p63 positief is; II) een grootcellig neuroendocrien carcinoom (LCNEC) wat soms overlap vertoont met SCLC. Immunohistochemie helpt weinig tot niet bij het onderscheid (beiden veel proliferatie = hoge ki67 positiviteit, TTF1 vaak positief); III) een carcinoïd aangezien een verknepen bopt met weinig uitgestrekte cellen kan lijken op SCLC. Immunohistochemie met Ki67 is hier behulpzaam: minder positiviteit bij carcinoïd dan bij SCLC en LCNEC. Zelden komen IV) non-Hodgkin lymfoom of V) leukemie voor. Beiden hebben hun specifieke markers, onderscheidend van SCLC: negatief voor keratines, positief voor vimentine en specifieke lymfoïde.

Conclusies:

Niveau 3

In principe dient bij alle patiënten met verdenking op een SCLC een cytologische of histologische diagnose verkregen worden. Bij diagnostische twijfel is immunohistochemie geïndiceerd.

C [303](#) [376](#)

Overwegingen:

Het niveau van bewijs is beperkt, maar dat lijkt vooral gebaseerd op het feit dat er geen onderzoek naar gedaan zal worden. Het is immers meestal volledig aannemelijk dat een diagnose eerst gesteld moet worden alvorens iets over prognose en behandeling te kunnen zeggen. Om die reden is de aanbeveling sterker geformuleerd dan de bewijslast doet vermoeden.

Aanvullende diagnostiek

Aanbevelingen:

Alle patiënten met een SCLC dienen een CT scan van de thorax en bovenbuik te ondergaan, indien dit therapeutische consequenties heeft.

Een FDG-PET scan wordt niet aanbevolen in de standaard work-up van SCLC (dus als de diagnose reeds bekend is). Wanneer reeds een FDG-PET scan verricht is maakt deze een botscan overbodig.

Een crista biopsie behoort niet tot de routinematige stadiering van het SCLC.

Het verdient de voorkeur om bij de screening naar hersenmetastasen gebruik te maken van een post-contrast MRI. Om logistieke redenen kan ook gekozen worden voor een post-contrast CT, bij voorkeur met een dubbele dosis contrast.

Literatuurbespreking:

CT-scan

Zowel bij centrale als bij perifere longtumoren wordt een CT-scan van de thorax en bovenbuik geadviseerd. Bij perifere longtumoren is dit van belang omdat daarbij in 5 à 27% van de gevallen voor metastase verdachte mediastinale lymfklieren worden gevonden en het soms moeilijk te beoordelen is of het om een primaire longkanker dan wel om een metastase van een tumor elders gaat. Met een CT-scan kunnen eventueel kleine haarden worden ontdekt, die op een normale X-thorax verborgen bleven. Met behulp van een CT-scan van de thorax is het mogelijk een beeld te krijgen van de uitbreiding van de tumor in de thorax, mediastinum en thoraxwand. Een CT-scan zonder aanwijzingen voor mediastinale lymfadenopathie sluit niet met zekerheid lymfkliermetastasen uit. De sensitiviteit van een CT-scan van het mediastinum om lymfkliermetastasen aan te tonen bedraagt 50-70%, de specificiteit bedraagt 50-80%. In het algemeen wordt geadviseerd bij het maken van een CT-scan van de thorax ter stadiëring van longkanker ook de bovenbuik mee te scannen tot het niveau onder beide bijnieren en lever. Dit om de aanwezigheid van eventuele lever- en bijniermetastasen op het spoor te komen.

Echografie van de bovenbuik (optioneel)

Echografie is een sensitieve methode om levermetastasen te beoordelen. De bijnieren zijn met deze techniek moeilijker te beoordelen dan met behulp van een CT-scan.

CT-scan cerebrum met contrast of MRI hersenen

Hersenmetastasen komen frequent voor bij het SCLC. Bij SCLC dienen hersenmetastasen uitgesloten te worden indien een in opzet curatieve behandeling wordt overwogen. Alhoewel er geen evidentie is dat het maken van een MRI of CT hersenen invloed heeft op de overleving heeft het wel directe invloed op de correcte stadiëring van het SCLC en dus de behandeling. CT met contrast en MRI hersenen zijn gevoelige onderzoeksmethoden ter beoordeling van de aanwezigheid van hersenmetastasen. De sensitiviteit van een CT-scan met contrast voor de detectie van hersenmetastasen bij symptomatische patiënten is ongeveer 90% ²⁸⁹. De sensitiviteit van CT is beduidend lager wanneer deze wordt vergeleken met de sensitiviteit van MRI [Schellinger 2004].

Ook uit andere studies blijkt dat MRI gevoeliger is voor het opsporen van met name asymptomatische metastasen ^{164 300} alhoewel er weinig goede vergelijkende studies zijn. Wel moet worden opgemerkt dat met het voortschrijden van de techniek de sensitiviteit van CT is toegenomen, maar dat geldt ook voor de MRI. PET-CT zonder intraveneus jodiumhoudend contrast heeft een te lage sensitiviteit hiervoor om als screenings modaliteit gebruikt te kunnen worden ^{39 41}.

Skeletscintigrafie

Bij SCLC wordt een botscan gemaakt, indien ED nog niet is aangetoond. Als er een PETscan is gemaakt is een botscan overbodig.

FDG-PET

De meerwaarde van FDG-PET ten opzichte van conventionele stadiëringsonderzoeken bij SCLC is niet aangetoond in gerandomiseerd onderzoek. De studies waarin het tot nu toe is onderzocht zijn klein, met verschillende referentie standaarden en niet altijd duidelijke omschrijving van de methode en evaluatie van de resultaten. Als gevolg hiervan is het onduidelijk welk percentage patiënten onder invloed van de PET scan een verschuiving van het ziektestadium krijgt.

Er zijn 7 prospectieve studies verricht (n=306) welke suggereren dat middels FDG-PET scan meer metastasen worden ontdekt (uitgezonderd in het brein) dan middels conventionele diagnostiek. Wanneer bij patiënten, die middels conventionele diagnostiek gestadieerd zijn als LD een FDG-PET verricht wordt, verschuift bij een aantal patiënten het stadium naar ED ^{296 59 302 180 32 113}. In een systemic review, gepubliceerd in 2007 ³⁴⁵ werden 3 van deze studies meegenomen ^{39 41 59}. Ook hier werd geconcludeerd dat de referentie waarden tussen de studies variëren en dat niet alle PET positieve laesies histologisch bevestigd worden. De resultaten zijn echter van dien aard dat geconcludeerd wordt dat de FDG-PET scan bruikbaar kan zijn in de stadiëring van SCLC. Als in de work-up van de verdenking op longkanker al een FDG-PETscan is gedaan, dan is deze PETscan een betrouwbare manier om LD van ED te onderscheiden (behoudens hersenmetastasering).

Cristabiopt

Een cristabiopt behoort niet tot de routinematige evaluatie van het SCLC. De kans dat een cristabiopt positief is in afwezigheid van een positieve botscan is < 2% ⁵³. Het is aannemelijk dat dit ook voor de FDG-PETscan geldt. Cristabiopten hebben een hogere opbrengst dan sternumpuncties en worden alleen op indicatie uitgevoerd, bijvoorbeeld bij de verdenking op uitgebreide beenmerginvasie.

Longfunctie

Longfunctietesten worden alleen uitgevoerd als er twijfel is over de mogelijkheid om thoracale radiotherapie toe te dienen, of operabiliteit wordt beoordeeld. Uiteraard kan een longfunctie onderzoek van toegevoegde waarde zijn bij de analyse van dyspnoe klachten bij longkanker.

Conclusies:

Niveau 3

De meerwaarde van een PET scan in het diagnostisch proces is onvoldoende aangetoond. De PET scan kan aanvullende waarde hebben bij het vaststellen van extracraniele metastasen en maakt dan een botscan overbodig.

C 32 39 41 113 180

Niveau 3

De kans dat middels een crista biopie beenmerg invasie vast gesteld wordt wanneer de botscan niet afwijkend is is kleiner dan 2%.

C 53

Niveau 2

Een post-contrast MRI is gevoeliger voor het aantonen van asymptomatische hersenmetastasen dan een CT.

B 289

A2 371

C 300

Overwegingen:

Hoewel er geen bewijs is uit gerandomiseerde studies dat FDG-PET van aanvullende waarde is bij de stadiëring SCLC wordt deze in de praktijk vaak toegepast bij patiënten, die zich presenteren met een ruimte innemend proces waar nog geen diagnose van is. Gezien onder andere de waarde bij het NSCLC lijkt de FDG-PET ook toegevoegde waarde te kunnen hebben bij het SCLC wanneer nog geen ED is aangetoond. Uiteraard blijft de vraag of dit kosteneffectief is.

Prognostische factoren

Aanbevelingen:

Er dient een **TNM** stadiering en een WHO performance status te worden vastgesteld bij patiënten met een SCLC, omdat naast het **TNM** tumor stadium de WHO performance status de belangrijkste prognostische factor is, waar in de praktijk rekening mee moet worden gehouden. Tumormerkers als ProGRP en NSE kunnen enige waarde hebben.

Literatuurbespreking:

Er zijn vele prognostische factoren geïdentificeerd, maar slechts weinigen zijn in onafhankelijke datasets gevalideerd. Naast tumor stadium blijken LDH en performance status de belangrijkste prognostische factoren te zijn 131 56. Ook leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van hersenmetastasen zijn van belang. Daarnaast zijn er enige aanwijzingen dat NSE en/of ProGRP prognostische waarde hebben.

Conclusies:

Niveau 2

De WHO performance status is de belangrijkste prognostische factor na de **TNM**.

131 56

Stadiëring

Aanbevelingen:

Patiënten met een SCLC moeten gestadieerd worden volgens de nieuwe **TNM** classificatie (7^{de} editie).

Literatuurbespreking:

Stadiëring van SCLC gebeurde tot voor 2009 alleen volgens het 2-stadia systeem: limited en extensive disease. In een consensus rapport van de IASLC ³¹⁸ wordt LD beschreven als ziekte die zich beperkt tot één hemithorax inclusief hilaire klieren, ipsilaterale én contralaterale mediastinale klieren en ipsilaterale én contralaterale supraclaviculaire klieren. Diverse klinieken benoemen echter ook de contralateraal supraclaviculaire klieren als ED. Ook ipsilateraal pleuravocht (cytologisch positief of negatief) wordt in dit rapport beschouwd als LD, maar dit wordt in praktijk ook vaak als ED gezien. De indeling was ingegeven door het mogelijk in aanmerking komen voor in opzet curatieve thoracale radiotherapie. Bij pleuritis carcinomatosa is hier echter geen sprake meer van. Alle andere uitbreiding van de ziekte wordt beschouwd als ED.

Tot voor 2009 werd de **TNM** stadiëring weinig toegepast omdat dit geen invloed had op de therapiekeuze, daar slechts een zeer selecte groep van patiënten in aanmerking komt voor chirurgie.

Recent is er een retrospectieve analyse verricht door de IASLC, waarbij aanbevolen wordt om de **TNM** stadiëring ook toe te passen voor SCLC ³⁰³. Achterliggende gedachte was dat voor een precieze radiotherapie planning een nauwkeurige omschrijving van onder andere de N status nodig was. Daarnaast is aangetoond middels de retrospectieve analyse dat stadiëring middels de nieuwe **TNM** classificatie van prognostisch belang is. In de nieuwe **TNM** stadiëring (7de editie) wordt pleuravocht, onafhankelijk van cytologie uitkomst beschouwd als M1 ziekte, wanneer pleuravocht de enige M1 lokalisatie wordt dit geclassificeerd als M1a, indien er meerdere metastasen zijn buiten de long als M1b. Met name patiënten met pleuravocht zonder metastasen op afstand (M1a) hebben een prognose tussen LD en ED in. Het is belangrijk om in studies patiënten te stratificeren op basis van de **TNM** stadiëring. Direct therapeutische consequenties zal het echter niet hebben, ook omdat vooralsnog electieve nodale radiotherapie aanbevolen wordt bij LD (zie hoofdstuk LD).

Conclusies:

Niveau 3

Stadiëring van het SCLC volgens de nieuwe **TNM** classificatie heeft prognostische betekenis en wordt aanbevolen. Daarnaast kunnen de termen limited disease en extensive disease eventueel nog steeds gebruikt worden.

A2 ³⁰³

Behandeling - limited disease

Aanbevelingen:

In dit hoofdstuk wordt de eerstelijns behandeling van kleincellig longcarcinoom-limited disease behandeld. Limited disease is de praktisch bruikbare term, maar de stadiering gebeurt als **TNM** volgens de nieuwe klassifikatie (zie [TNM Classificatie](#)). De behandeling volgens een LD principe hangt vooral af van de mogelijkheden van de radiotherapie af. Er komen achtereenvolgens aan bod: chirurgie met of zonder neo-adjuvante danwel adjuvante behandeling in de vorm van chemotherapie/radiotherapie, systeembehandeling en combinatie met radiotherapie en profylactische schedelbestraling (PCI).

Chirurgie / chirurgie gecombineerd met chemotherapie en/of radiotherapie

Literatuurbespreking:

De bijdrage van chirurgie bij de behandeling van SCLC is beperkt. Dit is het gevolg van het feit, dat het grootste deel van de kleincellige longcarcinomen ten tijde van de diagnose reeds gemetastaseerd is naar de mediastinale lymfeklieren en/of er sprake is van hematogene disseminatie. Alleen bij een geselecteerde subgroep binnen de kleincellige longcarcinomen, SCLC-"very limited disease" (T1-2N0-1M0), zou chirurgische behandeling mogelijk een voordeel kunnen bieden op de overleving. Dit betreft dan vaak de perifere noduli met onbekende preoperatieve diagnose, die na chirurgische verwijdering blijken te berusten op SCLC. Studies betreffende de rol van chirurgie bij SCLC betreffen vaak kleine patiënten groepen die over verschillende decennia zijn verzameld waarbij in de work-up niet altijd een CT thorax werd gedaan en waarbij niet altijd de **TNM** classificatie werd toegepast.

Alleen chirurgie

Aanbevelingen:

Er zijn geen goede studies die alléén het effect van chirurgie op de overleving bij de behandeling van SCLC beschrijven.

Chirurgie gecombineerd met chemotherapie / radiotherapie

Literatuurbespreking:

Er zijn geen goede gerandomiseerde studies gepubliceerd, die de rol van chirurgie binnen multimodality behandeling vergelijkt met de standaard behandeling chemotherapie en radiotherapie. In een aantal retrospectieve en enkele prospectieve, niet-gerandomiseerde studies werden de overlevingsresultaten gepubliceerd van patiënten met SCLC-LD, stadium I tot III, die chirurgische behandeling ondergingen alsmede chemotherapie, hetzij adjuvant, hetzij neo-adjuvant [24](#) [42](#) [71](#) [72](#) [117](#) [135](#) [156](#) [182](#) [211](#) [213](#) [236](#) [277](#) [341](#) [356](#) [147](#). Het ging hierbij steeds om een sterk geselecteerde patiëntengroep, vaak met onbekende preoperatieve diagnose. In enkele studies ondergingen de patiënten met klinische stadium I en II eerst chirurgie, gevolgd door chemotherapie, terwijl stadium III neo-adjuvante chemotherapie kreeg gevolgd door chirurgie [135](#) [236](#) [277](#). Chemotherapie schema's varieerden sterk in deze studies, ook voor wat betreft de behandeling met thoracale radiotherapie en/of PCI was er geen eenduidig beleid tussen de studies. Derhalve kunnen op basis van deze onderzoeken slechts voorzichtige conclusies worden getrokken over de waarde van chirurgische behandeling bij SCLC-LD. Vooral bij stadium I (pT1-2N0M0) patiënten (5-jaarsoverleving variërend van 36-86%) lijkt een gunstigere overleving te kunnen worden bereikt na chirurgie. De 5-jaarsoverleving van patiënten met stadium II (pT1-2N1M0) varieert in dezelfde series van 15-42%. Patiënten met stadium III ziekte hadden de slechtste prognose (5-jaarsoverleving variërend van 0 tot 39%).

Inductiechemotherapie gevolgd door chirurgie

Aanbevelingen:

Voor patiënten met stadium I-II SCLC is chirurgische behandeling te overwegen. Vervolgens wordt adjuvante behandeling met chemotherapie en PCI geadviseerd, maar de bewijsvoering is beperkt.

Literatuurbespreking:

Er zijn geen gerandomiseerde studies die neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie vergelijken met chemotherapie en radiotherapie. In een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie ²⁷⁷ kregen 53 patiënten met klinisch stadium III SCLC inductiechemotherapie, gevolgd door chirurgische resectie. De groep patiënten zonder aantoonbare resttumor in het chirurgisch resectiepreparaat bereikte een plateau met een 5-jaarsoverleving van 41%. De 5-jaarsoverleving van patiënten met pathologisch stadium III was 15%. Hierbij zaten ook de klinisch stadium I-II patiënten die na chirurgie pathologisch stadium III bleken te hebben en vervolgens adjuvante chemotherapie kregen. Deze patiënten met pathologisch stadium III kregen overigens ook nog adjuvante radiotherapie op het mediastinum (40Gy in 20 fracties) en PCI (17 Gy in 2 fracties). Ook ¹³⁵ lieten in een retrospectieve studie zien, dat een gunstigere overleving bij stadium IIIa en IIIb SCLC alleen wordt bereikt, wanneer na neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgisch complete resectie inclusief mediastinale lymfeklierdissectie, er sprake is van volledige tumorregressie in de mediastinale klieren (mediane overleving 31,7 maanden vs 12,4 maanden indien resttumor in de mediastinale klieren). Ook deze patiënten ondergingen adjuvante thoracale radiotherapie (45 Gy) en PCI (30 Gy). ²³⁶ onderzochten 32 patiënten, die na inductiechemotherapie een complete chirurgische resectie ondergingen. De 5-jaarsoverleving van 29 patiënten met klinisch stadium I en 12 patiënten met klinisch stadium II was 49% resp. 33%; van 21 patiënten met klinisch stadium IIIa was deze 20%, terwijl geen van de 7 patiënten met klinisch stadium IIIb 5 jaar overleefden.

Deze onderzoeken suggereren een bijdrage van chirurgische resectie in de overleving van stadium III SCLC patiënten, die goed hebben gerespondeerd op chemotherapeutische (voor)behandeling. Dit kan slechts als hypothese-genererend worden beschouwd. Prospectieve, gerandomiseerde studies naar de waarde van chirurgische behandeling na inductiechemotherapie zijn immers niet verricht. Het voordeel van neoadjuvante chemotherapie boven adjuvante chemotherapie bij chirurgische resectie van SCLC is ook niet duidelijk.

Conclusies:

Niveau 3

Patiënten met stadium I en mogelijk II SCLC kunnen een goede overleving bereiken met chirurgie gevolgd door chemotherapie en PCI. (zie echter ook conclusie [Profylactische hersenbestraling bij SCLC-LD](#))

C ^{24 42 71 72 117 135 156 182 211 213 236 277 341 356}, Lim 2008, ¹⁴⁷

Niveau 3

Er zijn geen goede studies die onderbouwen of chemotherapie neo-adjuvant of adjuvant gegeven zou moeten worden bij een resectie van SCLC. Dit hangt samen met het feit dat patiënten die in het verleden zijn geopereerd voor SCLC veelal een "solitaire pulmonale nodule" hadden en er nog niet op voorhand duidelijk was dat het SCLC betrof. Uiteraard was neo-adjuvante chemotherapie dan niet aan de orde.

C ^{24 42 71 72 117 135 156 182 211 213 236 277 341 356}, Lim 2008, ¹⁴⁷

Overwegingen:

Bij vaststelling van SCLC very limited disease lijkt chirurgie primair aangewezen met in ieder geval adjuvante chemotherapie. Over een rol voor neo-adjuvante chemotherapie is op grond van de beschikbare studies geen uitspraak te doen. Ook over de rol van adjuvante radiotherapie is geen bewijsvoering in de literatuur. Indien er sprake is van een volledige resectie zonder mediastinale lymfekliermetastasen in het resectiepreparaat zou het kunnen dat adjuvante thoracale radiotherapie niet noodzakelijk. Indien er toch sprake is van 'unexpected' N2 metastasen is het verstandig om naast adjuvante chemotherapie ook nog thoracale radiotherapie te adviseren.

Systemische behandeling en radiotherapie

Aanbevelingen:

Indien mogelijk wordt bij een limited disease SCLC een multimodality behandeling uitgevoerd, meestal met radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. Als dat niet kan dan is systemische behandeling de eerste keuze.

Systemische behandeling bij thoracale radiotherapie

Aanbevelingen:

In SCLC-LD wordt de combinatie van 4 kuren cisplatin-etoposide (PE) als de eerste keus behandeling aanbevolen, zowel tegelijk met radiotherapie als daaraan voorafgaand.

Literatuurbespreking:

In SCLC-LD is de combinatie cisplatin-etoposide (PE) de eerste keus. PE werd in een gerandomiseerde studie van de Norwegian Lung Cancer Study Group vergeleken met cyclofosfamide, etoposide and vincristine (CEV) [325](#). In totaal werden 436 patiënten gerandomiseerd tussen chemotherapie met PE (n = 218) of CEV (n = 218). Van deze 436 patiënten hadden er 214 limited disease en 222 extensive disease. De PE groep kreeg eerst 5 cycli etoposide 100 mg/m² IV en cisplatin 75 mg/m² IV op dag 1, gevolgd door orale etoposide 200 mg/m²/d op dag 2 tot 4. De CEV groep kreeg 5 cycli epirubicin 50 mg/m², cyclofosfamide 1000 mg/m², en vincristine 2 mg, alles IV, op dag 1. Patiënten met limited disease werden eveneens behandeld met thoracale bestraling die gelijktijdig met de derde cyclus chemotherapie werd toegediend. Indien een complete remissie werd bereikt, volgde een profylactische hersenbestraling (PCI). De 2- en 5-jaar overleving in de PE arm (14% en 5%) waren significant hoger dan deze in de CEV arm (6% and 2%; p = 0,0004). Voor patiënten met limited disease bedroeg de mediane overleving respectievelijk 14,5 maanden vs. 9,7 maanden in de PE en CEV groepen (p = 0,001). De 2- en 5-jaar overleving bedroegen 25% en 10% in de PE arm vs 8% en 3% in de CEV groep (p = 0,0001). De levenskwaliteit was analoog in beide groepen.

Mascaux analyseerde 36 gerandomiseerde studies waarbij in elke studie in één van de armen cisplatin en/of etoposide is gegeven [219](#). Er bleek sprake te zijn van een significante overall survival benefit voor zowel cisplatin als etoposide bevattende chemotherapie regimes. Pujol toonde in een meta-analyse aan dat cisplatin bevattende chemotherapie schema's een betere overleving toonden dan niet platina bevattende schema's [273](#) [274](#). In een recentere Cochrane meta-analyse van 29 trials met in totaal 5539 patiënten werd dit niet aangetoond bij patiënten met SCLC (LD en ED). Voor platina gebaseerde schema's werd wel een hogere complete pathologische respons gevonden. In deze meta-analyse zijn ook oudere studies meegenomen (vanaf 1981) en met name studies met ED patiënten en slechts twee studies met alleen LD patiënten [6](#) [7](#). De bevindingen van deze meta-analyse zijn daarom moeilijk te interpreteren voor SCLC-LD: de huidige standaard behandeling voor SCLC-LD is immers bij voorkeur concurrent chemoradiotherapie, waarbij de radiotherapie is verbeterd ten opzichte van een aantal jaren geleden. Omdat gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie de eerste keus behandeling is voor SCLC-LD en platina goed te combineren is met radiotherapie, bestaat er voorkeur voor de combinatie cisplatin-etoposide. De vraag is of cisplatin kan worden vervangen door carboplatin. Hiertoe voerde Kosmidis een gerandomiseerde studie uit, die liet zien dat carboplatin/etoposide even effectief is als cisplatin/etoposide (voornamelijk patiënten met SCLC-ED) [187](#). In de Japanse JCOG 9511 werd aangetoond dat cisplatin/irinotecan een betere overleving gaf dan cisplatin/etoposide. [Noda 2002] Dit positieve effect van irinotecan kon echter niet worden aangetoond in een studie met dezelfde opzet die werd uitgevoerd in Amerika, Australië en Canada [153](#). Andere cytostatica zoals topotecan, epirubicine, paclitaxel en ifosfamide tonen geen extra voordeel ten opzichte van etoposide, gecombineerd met cisplatin. Combinatie chemotherapie in patiënten met een slechte performance status geeft overigens een beter resultaat dan behandeling met etoposide per os [132](#). Een studie uit 2008 toonde aan dat high dose ifosfamide/cisplatin/etoposide geen overlevingsvoordeel oplevert ten opzichte van de standaard dosering van deze cytostatica [197](#) [198](#). "Maintenance therapy" met cytostatica levert geen meerwaarde op in termen van langere overleving [128](#) [151](#) [290](#) [291](#). Tot nu toe tonen ook de "targeted therapies" geen voordeel bij de behandeling van SCLC (zoals bv de metallo-proteinasen, C-Kit rec., EGFR antagonisten, angiogenese remmers, anti Bcl 2 inhibitoren, vaccinaties etc).

Geen van de nieuwere combinaties zoals paclitaxel, tamoxifen, topoisomerase I en II (irinotecan en topotecan), ifosfamide samen met cisplatin en thoracale bestraling hebben tot een verbetering van de prognose geleid [102](#) [146](#) [154](#) [155](#) [284](#). Consolidatie therapie na concurrent chemoradiotherapie met paclitaxel/carboplatin leidt niet tot een verbetering van de overleving [96](#). Ook dosis-dense of intensieve chemotherapie met stamcel ondersteuning hebben hierin geen verandering gebracht [14](#) [15](#) [207](#) [208](#) [252](#). Er is geen onderbouwing om meer dan 4 kuren te geven zowel in de sequentiele setting als concurrent. Het is

wel van groot belang op de overleving dat de kuren volledig en op tijd gegeven worden.

Conclusies:

Niveau 3

Cisplatin - etoposide (PE) is superieur aan cyclofosfamide - epirubicine - vincristine (CEV) bij patiënten met limited-disease SCLC

A2 [325](#) [326](#)

Niveau 1

Cisplatin- etoposide gebaseerde chemotherapie is geassocieerd met een betere overall survival bij patiënten met SCLC ten opzichte van andere schema's

A1 [219](#) [273](#) [274](#)

Overwegingen:

Cisplatin - etoposide is goed te combineren met radiotherapie in een concurrent behandelingschema. Op indicatie kan cisplatin worden vervangen door carboplatin.

Thoracale bestraling in combinatie met systeemtherapie

Aanbevelingen:

Thoracale bestraling bij SCLC-LD dient binnen 30 dagen na het begin van de chemotherapie gestart te worden en dient gegeven te worden in een korte behandelingsduur (< 30 dagen).

De beste overlevingscijfers zijn gerapporteerd met een bestralingschema, waarbij gedurende 3 weken tweemaal daags werd behandeld, 30 fracties van 1,5 Gy.

Literatuurbespreking:

Ondanks het gegeven dat SCLC een stralengevoelige tumor is, krijgt nog steeds meer dan 30% van de patiënten met SCLC-LD een lokaal recidief, zelfs na gelijktijdige chemo-radiatie.

Relevante vragen over thoracale bestraling bij SCLC-LD zijn:

1. Wat is de optimale bestralingsdosis, timing en volgorde van thoracale bestraling en chemotherapie, en wat is de beste fractionering?
2. Welke doelgebieden moeten bestraald worden?

Wat is de optimale bestralingsdosis, timing en volgorde tussen thoracale bestraling en chemotherapie en wat is de beste fractionering?

Voor een review van de beschikbare data, zie [78](#). Van oudsher werd sequentieel behandeld: eerst chemotherapie gevolgd door radiotherapie. De meeste studies werden uitgevoerd met één bestralingsfractie per dag, 5 dagen per week.

Met betrekking tot dosis-verhoging in sequentiële setting, bestaat er slechts één gerandomiseerde studie, die in de tachtiger jaren werd uitgevoerd. Ondanks het feit dat lage bestralingsdoses gebruikt werden (25 Gy in 10 fracties in 2 weken vs. 37,5 Gy in 15 fracties in 3 weken), was de incidentie van lokale recidieven na 2 jaar 63% voor de zogenaamd hoge dosis groep vs 80% voor de lage dosis groep ($p < 0,05$).

Data van niet-gerandomiseerde retrospectieve studies en van prospectieve trials suggereren dat er een verbetering is van de lokale tumorcontrole, wanneer de bestralingsdosis verder wordt verhoogd. Bij een verhoging van 35 Gy naar 50 Gy, met een dosis per fractie van 2 tot 3 Gy en chemotherapie sequentieel of alternerend gegeven, was er winst op de lokale tumorcontrole. Met doses van minder dan 40 Gy bedroeg de lokale tumorcontrole 0-31%, bij 40 Gy 57-77%, bij 45 Gy 58-84%, bij 50 Gy 58-75% en boven 60 Gy 53-96%. Deze resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat de studies sterk varieerden met betrekking tot het bestraalde volume, de behandelingsduur en het type en de sequentie van de chemotherapie.

In een fase I studie die werd uitgevoerd door de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 97-12) bedroeg de maximaal tolereerbare bestralingsdosis 61,2 Gy in 5 weken, wanneer dit tegelijk werd toegediend met cisplatin-etoposide [185](#).

Verschillende fase III studies hebben de timing (vroeg vs late thoracale bestraling) en de volgorde van bestraling en chemotherapie (sequentieel vs gelijktijdig) onderzocht [115](#) en [258](#). De Cochrane groep voerde

op basis van gepubliceerde data een meta-analyse en systematische review uit over dit onderwerp [259](#). Wanneer thoracale bestraling vroeg (binnen de 30 dagen) na de start van het eerste keus chemotherapie schema (cisplatin in combinatie met etoposide) wordt gegeven leidt dit tot een hogere 5-jaars overleving dan wanneer de thoracale bestraling later (na 30 dagen) wordt gegeven (20,2% versus 13,8%). In een grote fase III studie [344](#) werd de totale behandelingsduur van de thoracale bestraling verkort van 5 weken (45 Gy in 25 dagelijkse fracties) naar 3 weken (45 Gy in tweemaal daagse fracties van 1,5 Gy). In beide groepen begon de thoracale bestraling tijdens de eerste cyclus cisplatin-etoposide. De 5-jaarsoverleving bedroeg 26% in de versnelde bestralingsgroep vs 16% in de groep die de bestraling in 5 weken toegediend kreeg. Dit is consistent met een meta-analyse op basis van gepubliceerde fase III studies; geaccelereerde groei van tumorcellen wordt zowel door chemotherapie als door radiotherapie geïnduceerd. Reeds 30 dagen na de eerste behandeling (chemo-dan wel radiotherapie) is dit meetbaar, en dit leidt tot een slechtere overleving [76](#).

Vroege geaccelereerde bestraling die tegelijk met chemotherapie wordt gegeven leidt tot een hogere incidentie (30%) ernstige graad 3 oesofagitis, die reversibel is na 3-6 weken. Niet-versnelde, doch vroege radiotherapie heeft een incidentie van circa 15% graad 3 reversibele oesofagitis en sequentiële chemo-radiatie slechts 5%. De longtoxiciteit is echter niet verschillend tussen de verschillende schema's. In alle studies die een versnelde bestraling gaven, werd dit gedaan met een tweemaal daags schema,. Dit om de gezonde weefsels meer te beschermen dan de tumor. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over geaccelereerde bestraling met hoge dosis cisplatin-etoposide met dagelijkse radiotherapie en een hoge dosis per fractie.

Door de leeftijdsverdeling waarop SCLC zich presenteert, en de hoge incidentie van ernstige co-morbiditeit, komt een belangrijke groep patiënten niet in aanmerking voor deze agressieve aanpak [De Ruyscher 2009]. Deze patiënten kunnen behandeld worden met 4 cycli chemotherapie, waarna de tumorrest en de mediastinale lymfeklierregio's bestraald worden. De radiatie dosis is dezelfde als bij gelijktijdige chemo-radiatie.

CDE tijdens radiotherapie wordt afgeraden en in de sequentiële setting is er geen onderbouwing voor in de literatuur. Er is geen onderbouwing om meer dan 4 kuren chemotherapie te geven, maar wel om dosis en tijdschema goed te volgen.

Welke doelgebieden moeten bestraald worden?

Voor een review van de beschikbare data, zie [78](#) en Videtic et al 2008. In slechts één gerandomiseerde studie, met een complex design, van de Southwest Oncology Group (SWOG) uit de tachtiger jaren werden 466 patiënten met SCLC-LD gestratificeerd volgens hun respons na inductie chemotherapie. Patiënten met een complete remissie (CR) werden gerandomiseerd tussen een "groot volume" bestraling (pre-chemotherapie volume plus het mediastinum en "all surrounding abnormal-appearing lung") gevolgd door chemotherapie vs chemotherapie alleen. Patiënten met een partiële remissie (PR) of stabiele ziekte (SD) werden gerandomiseerd tussen "groot volume" bestraling gevolgd door chemotherapie of "gereduceerd volume" radiotherapie (post-chemotherapie tumor met een marge van 2 cm) gevolgd door chemotherapie. Er was geen verschil in percentage patiënten met een lokaal recidief tussen de groepen met "grote" of "kleine" bestraalde volumes (32% vs 28%). Patiënten met een CR na chemotherapie die bestraald werden hadden 50% kans op een recidief. Zonder bestraling bedroeg dit 72% ($p < 0,01$). De mediane overleving van patiënten die na chemotherapie slechts een PR of SD bereikten, doch in CR kwamen na thoracale bestraling, was hetzelfde als van patiënten die direct een CR hadden na inductie chemotherapie (18 vs 18,5 maanden). Verschillende niet-gerandomiseerde studies bevestigen dat bestraling van het post-chemotherapie volume resulteert in een identieke lokale tumor controle als wanneer de pre-chemotherapie volumes worden bestraald.

Er werden slechts drie prospectieve studies verricht waarbij patiënten met SCLC-LD een zogenaamde 'involved-field' bestraling kregen waarbij alleen op de aangedane mediastinale en hilare lymfeklieren werd bestraald. In twee studies werd bestraald op lymfeklieren als ze volgens CT-criteria vergroot waren (korte as > 1 cm) [76](#) De studie van de Ruyscher [77](#) werd na een geplande interim analyse gestopt nadat 27 patiënten werden geïnculdeerd. Drie patiënten kregen een geïsoleerd recidief buiten het bestraalde gebied in de ipsilaterale supraclaviculaire fossa (11%, 95% CI 2,4-29%). Aangetekend moet worden dat dit drie patiënten betrof met primaire tumoren in de bovenkwabben met contralaterale lymfekliermetastasen, en dat dit waarschijnlijk situaties zijn met een hoge a-priori kans op supraclaviculaire metastasen. In de studie van Baas et al. (2006) werd echter slechts in 2 van de 36 patiënten geïsoleerde recidieven gezien buiten het bestralingsveld (in een patient supraclaviculair en in de andere patient contralateraal hilair) [Belderbos 2007].

Een derde prospectieve fase II studie, waarin alleen de aangedane lymfeklieren werden bestraald op basis van een FDG-PET-CT scan vervaardigd voor start van de chemotherapie, werd in 2009 gepubliceerd [van Loon 2009]. Zestig patiënten met SCLC-LD kregen tegelijk met carboplatin en etoposide een thoracale

bestraling tot een dosis van 45 Gy in 30 fracties in 3 weken (2 x 1,5 Gy/ dag). Hierbij werd alleen een bestraling op de primaire tumor en op de FDG-PET positieve klierstations gegeven. Na een mediane follow-up van 29 maanden en een minimale follow-up van 18 maanden, hadden 2 patiënten (3%) een geïsoleerd nodaal recidief. De incidentie van ernstige oesofagitis in deze studie was slechts 12%. Als er electieve lymfeklierbestraling wordt gegeven is de gerapporteerde ernstige oesofagitis incidentie ongeveer 30%. Indien dit onderzoek bevestigd wordt, kan de electieve lymfeklierbestraling bij het SCLC-LD weggelaten worden.

In een in 2008 gepubliceerd literatuur overzicht betreffende de waarde van de electieve lymfklierbestraling bij SCLC [Videtic 2008] werd geconcludeerd dat op basis van de huidige literatuur een advies over het al dan niet weglaten van electieve bestralingsvelden niet kan worden gegeven.

Conclusies:

Niveau 1

Geaccelereerde bestraling die binnen 30 dagen na het begin van de chemotherapie wordt begonnen, leidt tot een hogere 5-jaarsoverleving dan niet-versnelde schema's.

A1 [259](#) [76](#) [77](#)

Niveau 3

De waarde van electieve lymfklier bestraling is onduidelijk bij het SCLC-LD

C Videtic 2008

Niveau 3

Indien er een FDG-PET scan beschikbaar is lijkt involved field bestraling veilig.

C [76](#) [77](#) [348](#)

Niveau 3

De individuele radiotherapeut is altijd bevoegd een selectieve lymfklierbestraling te geven bij twijfel over betrokkenheid van een bepaald lymfklierstation.

C Videtic 2008

Niveau 2

Wanneer gekozen wordt voor sequentiële chemotherapie en radiotherapie, leidt bestraling van enkel het post-chemotherapie volume van de primaire tumor niet tot een hogere incidentie van lokale tumorrecidieven in vergelijking met bestraling van het pre-chemotherapie volume

A2 [78](#) en Videtic 2008

Niveau 3

Niet-gerandomiseerde studies suggereren een verbeterde lokale tumorcontrole bij een verhoging van thoracale radiotherapie van 35 Gy naar 50 Gy, met een dosis per fractie van 2-3 Gy.

C [78](#)

Overwegingen:

Concurrent chemoradiotherapie heeft de voorkeur bij SCLC-LD waarbij de radiotherapie in ieder geval binnen 30 dagen na start van de chemotherapie gestart zou moeten zijn. Het schema waarmee de beste overleving werd bereikt is het zogenaamde Turrisi-schema, waarbij gedurende 3 weken tweemaal daags wordt bestraald [344](#). Tweede keus is concurrent chemoradiotherapie met een conventionele fractionering. Concurrent chemoradiatie is helaas niet voor alle patiënten die zich presenteren met SCLC haalbaar. Indien er contra-indicaties zijn voor concurrente behandeling, bijvoorbeeld door belangrijke co-morbiditeit, is een sequentieel schema met chemotherapie gevolgd door radiotherapie te adviseren. In beide gevallen worden 4 kuren aanbevolen.

Profylactische hersenbestraling bij SCLC-LD

Aanbevelingen:

Patiënten zonder ziekteprogressie en in een goede algemene toestand dienen binnen de 60 dagen na het beëindigen van de chemotherapie een PCI te krijgen. Het voorkeursschema is 25 Gy in 10 dagelijkse fracties van 2.5 Gy, 4-5 keer per week.

Literatuurbespreking:

Hersenmetastasen worden reeds bij de diagnose bij 10-14 % van patiënten zonder andere metastasen gevonden. Zelfs nadat een complete remissie bij patiënten met SCLC-LD werd bereikt, bedraagt de cumulatieve incidentie van hersenmetastasen na 2 jaar meer dan 50 % [Auperin 1999]. Omdat de resultaten van therapeutische hersenbestraling in deze situatie slecht zijn, met een respons kans van 50 % en een mediane overleving van 4,7 maanden ²⁶⁶, werd de rol van profylactische hersenbestraling (PCI) in verschillende studies onderzocht. Uit een meta-analyse die werd uitgevoerd op basis van individuele patiënten data door de Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group, bleek dat PCI het relatieve risico op overlijden significant verminderde t.o.v. geen PCI (relatief risico 0,84 [95%CI 0.73-0.97], p=0,01), met een absolute toename van de 3-jaars overleving met 5.4 % ^{21 22}. Er was een trend dat hogere bestralingsdoses mogelijk het risico op het ontwikkelen van hersenmetastasen verminderde, zonder echter een meetbaar effect op de overleving. Wel significant was een groter effect van PCI op de overleving wanneer PCI snel na het begin van de initiële behandeling werd gegeven. Zestig dagen of later na het einde van de initiële behandeling zijn hogere doses nodig om hetzelfde effect te bereiken. Uit deze meta-analyse kwam als eerste keus fractioneringschema 25 Gy in 10 dagelijkse fracties naar voor. Een recente fase III studie van de EORTC, toonde geen overlevingswinst aan van een hogere dosis PCI (36 Gy in 18 fracties) vs. 25 Gy in 10 fracties ¹⁹⁵. In al deze studies werden vrijwel alleen patiënten opgenomen in een goede algemene conditie (WHO performance status 0-2). Omdat concurrent chemo-radiatie standaard therapie is bij SCLC-LD, kan de remissiestatus met behulp van beeldvorming moeilijk beoordeeld worden. Post-radiotherapie veranderingen zijn immers vaak niet te onderscheiden van persisterende tumor. Gezien de goede overleving ook bij de patiënten met een "rest" na chemotherapie en thoracale bestraling, wordt ook in deze groep PCI aangeraden en maakt het deel uit van de lopende internationale fase III studies.

Neurotoxiciteit na PCI

Slechts in weinig studies werd de neurotoxiciteit van PCI prospectief nauwkeurig onderzocht ¹⁴². Opvallend is de hoge incidentie (47 %) van neuro-cognitieve afwijkingen bij diagnose van LD-SCLC, dus vooraleer een therapie werd gegeven. Data van gerandomiseerde studies tonen geen majeure neurologische problemen aan door PCI op voorwaarde dat hoge bestralingsdoses per fractie (4 Gy of meer) en gelijktijdige toediening van chemotherapie wordt vermeden.

Conclusies:**Niveau 1**

Bij patiënten met een SCLC-LD die geen ziekteprogressie hebben op CT- of X-thorax en in een goede toestand zijn, verhoogt profylactische hersenbestraling (PCI) de overleving significant. PCI wordt best binnen 60 dagen na het beëindigen van de chemotherapie gegeven. De voorkeursdosis is 25 Gy in 10 dagelijkse fracties in 2-3 weken gegeven.

A1 ^{21 22 195}

Groefactoren en profylactische antibioticagebruik**Aanbevelingen:**

Erythropoetine stimulerende middelen dienen terughoudend te worden ingezet bij de behandeling van SCLC.

Granulocyt stimulerende middelen dienen niet te worden ingezet tijdens thoraxbestraling. Zij kunnen wel worden ingezet in de eerste cyclus chemotherapie bij patienten ouder dan 60 jaar wanneer de a priori kans op febrile neutropenie 20% of meer is. Er is geen plaats voor G-CSF naast antibiotica toegediend als secundaire profylaxe voor het optreden van febrile neutropenie.

Literatuurbespreking:

In de ESMO richtlijn van 2009 ²⁹⁷, Roila 2009] betreffende erythropoetine stimulerende middelen bij kankerpatienten, wordt geadviseerd het gebruik hiervan te overwegen, indien er een anemie is van ≤ 10 g/dl (tot <12 g/dl). In een meer recente meta-analyse gebaseerd op individuele patiënten gegevens van gerandomiseerde onderzoeken naar de waarde van erythropoetine stimulerende middelen bij de behandeling van kankerpatienten blijkt het geven van deze middelen een verhoogde kans op mortaliteit en een slechtere overleving te geven. In dezelfde meta-analyse was de overleving van kankerpatienten die

alleen met chemotherapie werden behandeld niet significant slechter dan van patienten die naar de controlegroep werden gerandomiseerd. Dit kon ook worden aangetoond wanneer alleen patienten met longkanker in de analyse werden betrokken ³⁵.

Met betrekking tot het geven van GM-CSF bestaat één negatieve studie waaruit blijkt dat het gelijktijdig geven van GM-CSF en thoracale radiotherapie, een verhoogde kans op complicaties door beenmergsuppressie en op overlijden geeft ⁵¹. Er is geen studie naar G-CSF in dit verband, maar terughoudendheid in het voorschrijven in deze setting lijkt verstandig. Indien er een chemotherapieschema wordt gegeven met verhoogde kans op febrile neutropenie (ongeveer 20%) is bij patienten ouder dan 60 jaar aangetoond dat de incidentie van febrile neutropenie significant afneemt wanneer in de 1^e cyclus chemotherapie naast primaire profylaxe met antibiotica hematopoetische groeifactoren (G-CSF) wordt toegediend ³³³. Deze strategie is evenwel niet kosten-effectief ³³¹. In dezelfde studiepopulatie werd bestudeerd wat het effect is van toevoeging van G-CSF aan antibiotica als secundaire profylaxe voor het voorkomen van febrile neutropenie. Toevoeging van ofwel gelijktijdig toegediend G-CSF of sequentieel toegediend G-CSF bleek niet kosten-effectief in de Nederlandse verhoudingen ³³².

Conclusies:

Niveau 1

Het geven van erythropoetine stimulerende middelen voor de behandeling van chemotherapie geïnduceerde anemie bij SCLC kan overwogen worden wanneer de behandeling uit chemotherapie alleen bestaat

A1 ³⁵

Niveau 1

Gedurende de behandeling met thoracale radiotherapie voor SCLC-LD bestaat een contra-indicatie voor toevoeging van GM-CSF.

A1 ⁵¹

Eerstelijnsbehandeling - extensive disease

Literatuurbespreking:

In dit hoofdstuk wordt de behandeling van SCLC-ED besproken. Onderdelen die aanbod komen zijn: cisplatin bevattende chemotherapie versus geen cisplatin bevattende chemotherapie, welk 2de middel moet toegevoegd worden, is er bewijs voor dosis intensieve chemotherapie, de rol van onderhoudsbehandeling en profylactische hersenbestraling (PCI). Voor gebruik van groeifactoren en de rol van profylactische antibiotica gebruik wordt verwezen naar [Groeifactoren en profylactische antibioticagebruik](#). Patiënten met SCLC-ED en performance score 0-3 dienen combinatie chemotherapie aangeboden te krijgen. Omdat , bij voorkeur 4-6 kuren cisplatin of carboplatin gecombineerd met etoposide de algemene wereld standaard is, wordt deze combinatie aanbevolen.

Sinds de eind zestiger jaren is chemotherapie de standaard behandeling voor patiënten met SCLC. Er werd toen voor het eerst in een placebogecontroleerde studie een overlevingswinst door cyclofosfamide aangetoond [138](#). Van diverse cytostatica is de activiteit inmiddels aangetoond [178](#) [101](#). Het is algemeen geaccepteerd dat de behandeling dient te bestaan uit een combinatie van (veelal 2-3) cytostatica, omdat hierdoor de ontwikkeling van resistentie kan worden voorkomen of uitgesteld. In de jaren 70 toonden gerandomiseerde studies inderdaad een betere overleving voor combinatietherapie aan [5](#) [210](#). Tevens bleek dat de simultane toediening van de cytostatica effectiever was dan sequentiële toediening [5](#). Inmiddels is al meer dan 25 jaar combinatie chemotherapie de standaard behandeling voor SCLC-ED. Met palliatieve chemotherapie bedraagt de mediane overleving ongeveer 8 maanden. De respons op chemotherapie is veelal goed met responspercentages van 60-80 %. De prognose van patiënten met SCLC-ED zonder behandeling is slecht met een mediane overleving van 2-4 maanden.

Platina vs niet-platina bevattende chemotherapie

Literatuurbespreking:

In een meta-analyse van gerandomiseerde studies (19 studies, 4054 patiënten) bleek cisplatin-gebaseerde chemotherapie effectiever dan niet-platina-gebaseerde chemotherapie [273](#) [274](#). Echter, van de 19 studies waren er maar 4 (1006 patiënten) met uitsluitend SCLC-ED patiënten waarbij 1 fase II studie. De overige 3 studies betroffen studies met alternerende chemotherapie, waarbij in geen van de studies een voordeel voor de platina bevattende arm werd aangetoond [57](#) [357](#) [282](#). Een meta-analyse van fase III studies verricht in de Verenigde Staten van 1972-1993 toonde een mediane overlevingswinst aan van 2 maanden (9,5 vs 7,1) voor SCLC-ED patiënten, die werden behandeld met cisplatin-bevattende chemotherapieschema's [62](#). Twee gerandomiseerde fase III studies vergeleken platina-bevattende chemotherapie met een niet-platinum bevattend schema in ED patiënten [282](#) [74](#). Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen wat betreft respons (60%) of mediane overleving (6,7-8,8 maanden). De platina-bevattende chemotherapie leidde tot minder graad III-IV neutropenie. In een derde studie, waar 50% van de geïncludeerde patiënten ED had, werd in een geplande subanalyse van ED patiënten evenmin een overlevingsvoordeel voor de platinum-arm aangetoond, hoewel de auteurs concludeerden dat er wel een trend naar een betere overleving bestond voor de platinum-arm (8,4 vs 6,5 maanden) [326](#) [325](#).

In 2008 werd een Cochrane systemische review gepubliceerd, met data van 29 studies met in totaal 5530 patiënten [6](#) [7](#). Hieruit bleek dat platina gebaseerde chemotherapie geen significant voordeel oplevert qua overleving, respons en kwaliteit van leven in vergelijking met niet-platina bevattende schema's. Er werden meer complete responsen gezien bij de platinum-bevattende schema's, ten koste echter van meer toxiciteit.

Carboplatin versus cisplatin

Aanbevelingen:

Patiënten met SCLC-ED en performance score 0-3 dienen combinatie chemotherapie aangeboden te krijgen. Omdat , bij voorkeur 4-6 kuren cisplatin of carboplatin gecombineerd met etoposide de algemene wereld standaard is, wordt deze combinatie aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Slechts 1 gerandomiseerde fase III studie vergeleek carboplatin met cisplatin²⁴⁶. In deze studie bij oudere patiënten (> 70 jaar, PS 0-2) en patiënten met PS > 3 werd carboplatin-etoposide vergeleken met cisplatin-etoposide (cisplatin over 3 dagen gegeven). Beide armen resulteerden in 73% respons en de mediane overleving was respectievelijk 10,6 en 9,9 maanden. In een review concludeerden de auteurs dat de combinatie carboplatin-etoposide even effectief, maar minder toxisch was dan cisplatin-etoposide, echter hun conclusies waren gebaseerd op voornamelijk resultaten van fase II studies⁴⁰.

Conclusies:**Niveau 1**

Bij patiënten met SCLC-ED verbetert chemotherapie de overleving. Het kan bestaan uit een cisplatin of carboplatin-bevattend schema. Cisplatin kan gecombineerd worden met etoposide of irinotecan. Als alternatief kan gekozen worden voor een schema dat cyclofosfamide en adriamycine bevat, gecombineerd met een derde cytostaticum.

A1 7 6**Toevoegen 2de chemotherapeuticum****Literatuurbespreking:**

De vraag welk 2e chemotherapeuticum naast een platinum-derivaat gegeven moet worden is veel uitvoeriger bestudeerd. In 3 fase III studies werd cisplatin-etoposide vergeleken met cisplatin-irinotecan^{241 242 93 152 153}. De Japanse studie werd vroegtijdig gesloten, omdat een interim-analyse (154 patiënten) een significant overlevingsvoordeel (12,8 vs 9,4 maand, p=0,002) voor de irinotecan arm^{241 242} aantoonde.

Een vergelijkbare studie (echter met een ander doseringsschema) uitgevoerd in Noord-Amerika en Australië toonde echter geen overlevingswinst voor de irinotecan arm (9,3 vs 10,2 maand)¹⁵⁰. De berekende dosisintensiteit voor de beide chemotherapeutica was vrijwel identiek in beide studies. Een derde Noord-Amerikaanse gerandomiseerde fase III studie (SWOG S0124) werd het identieke Japanse schema onderzocht en de rol van pharmacogenomics. In deze studie werd geen overlevingsvoordeel aangetoond van het irinotecan/cisplatin schema (5,8 vs 5,2 maanden)¹⁹⁰. Pharmacogenomics toonde aan dat er een correlatie was tussen specifieke DNA polymorfismen en irinotecan/cisplatin gerelateerde diarree en neutropenie.

Een derde studie vergeleek carboplatin-irinotecan met carboplatin-etoposide¹⁶⁰. Patiënten behandeld met irinotecan hadden een betere overleving dan de patiënten in de controle arm (8,5 vs 7,1 maanden, p=0,02). Er werd verder een (niet significante) trend gevonden voor een betere kwaliteit van leven in de experimentele arm.

In een meta-analyse (3 gerandomiseerde studies) werd de toxiciteit van cisplatin-irinotecan met cisplatin-etoposide vergeleken [Jiang 2007]. Patiënten die cisplatin-irinotecan kregen hadden minder beenmergtoxiciteit, maar meer gastrointestinale toxiciteit. In een vierde studie met een topoisomerase-I remmer werd cisplatin-etoposide vergeleken met cisplatin-topotecan oraal [Eckardt 2006]. Ook in deze studie leefden patiënten in de experimentele arm niet langer (39,3 vs 40,3 weken) terwijl er een klein (1 week) maar significant betere progressie vrije overleving in de controle arm werd gevonden.

Tenslotte werd in 2 studies met zowel LD als ED geïnccludeerde patiënten geen voordeel aangetoond van de combinatie cisplatin-paclitaxel en cisplatin-epirubicine in vergelijking met de standaardarm cisplatin-etoposide^{20 84}. Ook de toevoeging van paclitaxel aan cisplatin-etoposide had geen effect op overleving, maar resulteerde wel in een toename van het aantal toxische doden in de experimentele arm²³⁸. Een studie met LD en ED patiënten toonde na 6 jaar follow-up een kleine overlevingswinst aan voor de combinatie taxol-carboplatin-etoposide vergeleken met de combinatie vincristine-carboplatin-etoposide [Reck 2006]. Dit voordeel werd ook gezien in de subgroep van patiënten met SCLC-ED (mediane overleving 10 vs 9,7 maanden, p=0,047). Na 3-jaar follow-up was er nog geen significante overlevingswinst voor de ED patiënten aantoonbaar²⁷⁸.

Oraal Etoposide**Aanbevelingen:**

Etoposide per os (beschikbaar in 50mg en 100mg capsules) is een mogelijk alternatief voor intraveneuze

toediening [Farmacotherapeutisch kompas 2010]. Het klinisch effect is volgens Miller equivalent (ref 70 uit review) Het wordt over het algemeen goed verdragen en is in de thuissetting in te nemen. Er is een belangrijk nadeel aan verbonden. De biologische beschikbaarheid is lager en erg variabel ten opzichte van iv toediening [336](#).

Met de huidige hydrofiële capsules is de biologische beschikbaarheid verbeterd, maar er blijft een risico van onder of overdosering in vergelijking met intraveneuze dosis.

Voor lage doseringen (50-100mg/dag) is er een andere biologische beschikbaarheid dan voor hogere doseringen (>200mg/dag). Lagere dosis hebben een betere beschikbaarheid, maar er is een behoorlijke inter- en intra-patiënt variabiliteit van de biologische beschikbaarheid [306](#). Bij een hogere dosis lijkt er een verzadiging op te treden [Hande 1993]. De gemiddelde biologische beschikbaarheid voor een dosis van 100mg is 76% (range 34-100%) en van 400mg 48% (range 24-78%) [149](#). Hande et al (bevestigd door Wurthwein et al) vonden dat de variabiliteit voor iv etoposide 9,3-28% was en voor oraal etoposide 22-58%. De reden voor dit fenomeen is voor een belangrijk deel onbekend [148](#) [365](#).

Als chemotherapeutikum voor SCLC is de gebruikelijke iv dosis 100 tot 120mg/m² meestal op 3 opeenvolgende dagen. Hierbij wordt meestal carboplatin of cisplatin iv gegeven. De werking afgemeten aan de hematologische toxiciteit [193](#) [49](#) [107](#) [19](#) [240](#) tussen iv en oraal is 40 tot 90% in de meest recente studies [369](#) [85](#) [149](#) [320](#) [58](#) [148](#) [120](#) [313](#) [327](#) [218](#) [337](#) [98](#) [4](#) [175](#) [260](#) [81](#) [66](#) [310](#). De werking in termen van respons lijkt vergelijkbaar met iv toediening [225](#) en door deze auteurs wordt geconcludeerd dat oraal etoposide wel oraal kan worden gegeven. Het wordt aanbevolen om als orale dosis het dubbele van i.v. te geven. [113](#) Toch bestaan over oraal etoposide twijfels op basis van farmacokinetische studies [148](#) [365](#).

In een palliatieve setting is het aannemelijk dat de kwaliteit van leven gunstiger is naarmate er minder ziekenhuisbezoek nodig is.

De werkgroep is van mening dat er op basis van het gebruiksgemak en patiëntvriendelijkheid wel een plaats kan zijn voor het oraal gebruik van etoposide. Gezien de mogelijk lagere biologische beschikbaarheid wordt dit niet aanbevolen bij een behandeling met curatieve intentie.

De werkgroep is van mening dat er op basis van het gebruiksgemak en patiëntvriendelijkheid wel een plaats kan zijn voor het oraal gebruik van etoposide. Gezien de mogelijk lagere biologische beschikbaarheid wordt dit niet aanbevolen bij een behandeling met curatieve intentie.

Conclusies:

Niveau D

Er is in de literatuur onderbouwing te vinden voor het gebruik van oraal etoposide, maar de farmacokinetische studies tonen een groot verschil in inter- en intra-patiënt variabiliteit van de biologische beschikbaarheid. Terughoudendheid in een curatieve setting lijkt verstandig. Het wordt aanbevolen om als orale dosis het dubbele van i.v. te geven.

- B [225](#)
- C [306](#) [148](#) [365](#)
- D [113](#)

Dosisintensiteit

Aanbevelingen:

Er is geen plaats voor dosisintensificatie bij de behandeling van SCLC-ED.

Literatuurbespreking:

Om de resultaten van de behandeling te verbeteren zijn verschillende strategieën gevolgd, waaronder het verhogen van de dosisintensiteit, onderhoudsbehandeling en alternerende behandeling. Er zijn 4 fase III studies gepubliceerd over dosisintensificatie. In de studie van Thatcher [330](#) worden patiënten met SCLC en goede prognose gerandomiseerd tussen standaard behandeling (in 75% van de patiënten is dat cyclofosfamide doxorubicine etoposide CDE) en ifosfamide-carboplatin-etoposide-vincristine (ICE-V). Er is een overlevingsvoordeel voor de patiënten, die behandeld worden met ICE-V. De studie bevat echter slechts 15% patiënten met SCLC-ED. Subgroepanalyse laat zien dat het voordeel er ook is voor patiënten met SCLC-ED met prognostisch gunstige kenmerken. De standaard arm is echter met name non-platinum bevattende chemotherapie.

In een andere fase III studie werden patiënten met een goede prognose SCLC (18% SCLC-ED)

gerandomiseerd tussen standaard chemotherapie (ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE) elke 4 weken) en geïntensifieerde ICE (kuur elke 2 weken, ipv 4 weken) ondersteund door filgastrim en autologe stamcel transplantatie. Er werd geen verschil gevonden in overleving [207](#) [208](#). Dezelfde resultaten werden gevonden met dosis-intensificatie van CDE. Hoewel de patiënten in de experimentele arm inderdaad een 70% hogere totale dosis CDE kregen, werd er geen verschil gevonden in mate van respons en overleving in vergelijking met de standaard CDE arm [14](#). Deze resultaten werden bevestigd in een in 2008 gepubliceerde studie van Leyvraz [197](#) [198](#). Patiënten met zowel LD als ED SCLC (> 2 metastasen) werden gerandomiseerd tussen hoge dosis ICE (met zelfde duur van kuur) en standaard dosis ICE. In de hoge dosis ICE groep werden de patiënten ondersteund middels perifere stamcel transplantatie en filgastrim. De 3 jaarsoverleving en mate van respons waren identiek.

Conclusies:

Niveau 1

Bij patiënten met SCLC-ED wordt geen verbetering van de overleving gezien, wanneer de dosis van de chemotherapie geïntensiveerd wordt.

[330](#) [207](#) [208](#) [14](#) [15](#) [197](#) [198](#)

Onderhoudsbehandeling

Aanbevelingen:

Er is geen indicatie voor een onderhouds- of sequentiele behandeling met chemotherapie bij SCLC-ED

Literatuurbespreking:

Vanaf 2000 zijn er 4 gerandomiseerde fase III studies verricht naar onderhoudsbehandeling bij SCLC. Toevoeging van zowel marimastat [305](#) als thalidomide [272](#) had geen effect op de overleving. Hoewel toevoegen van 4 cycli topotecan na 4 cycli cisplatin-etoposide een verlenging van de progressievrije overleving liet zien werd dit niet vertaald in een verlenging van de overleving [290](#) [291](#). Hetzelfde werd gevonden voor een 3 maanden durende behandeling met orale etoposide bij patiënten, die niet progressief waren na 4 kuren etoposide-ifosfamide-cisplatin [151](#). Ook was er geen significant langere overleving bij de patiënten, die behandeld werden met orale etoposide (12,2 vs 11,2 maanden, p=0,07). De toxiciteit van de behandeling met etoposide was mild. In 2005 werd een meta-analyse gepubliceerd. Veertien gerandomiseerde studies werden meegenomen. Dit betrof met name studies gepubliceerd voor 2000. Er werd een significant voordeel gevonden van onderhoudsbehandeling op de 1 jaars- en 2-jaarsoverleving. Deze resultaten werden met name beïnvloed door studies met verouderde chemotherapie schema's en gepubliceerd voor 1990 [38](#).

Conclusies:

Niveau 1

Een onderhoudsbehandeling of sequentiële chemotherapie leidt niet tot een langere overleving bij SCLC-ED.

[305](#) [272](#) [290](#) [291](#) [151](#)

Profylactische hersenbestraling bij SCLC-ED

Aanbevelingen:

Profylactische hersenbestraling moet aangeboden worden aan alle patiënten met SCLC-ED die een respons of stabiele ziekte hebben na eerstelijns chemotherapie.

Literatuurbespreking:

PCI is al enige tijd standaard behandeling van SCLC-LD (zie [Behandeling kleincellig longcarcinoom - limited disease](#)). Een meta-analyse uit 1999 heeft aangetoond heeft dat PCI de incidentie van hersenmetastasen vermindert [22](#). Dit voordeel was gelijk voor de patiënten met LD en ED, het aantal

patiënten met ED in deze meta-analyse was echter klein (14%, zijnde 140 patiënten). In een fase III trial van de EORTC [Slotman 2007] werd de waarde van PCI bij patiënten met een SCLC-ED onderzocht. In deze trial werden patiënten met een remissie na eerstelijns chemotherapie gerandomiseerd tussen wel of geen PCI. Symptomatische hersenmetastasering trad significant vaker op in de controlegroep (40%) dan in de bestraalde groep (15%). Dit vertaalde zich in een significante overlevingswinst (1 jaars overleving 27% versus 13%). In een analyse van de kwaliteit van leven [Slotman 2009] tussen de patiëntengroep die wel of geen profylactische bestraling van de hersenen kregen, werden echter na 6 weken en 3 maanden statistisch en klinisch significante verschillen gevonden in vermoeidheid ten nadele van de bestraalde groep. Wat betreft achteruitgang in cognitief en emotioneel functioneren werden er wel verschillen gevonden (10 tot 20% hoger in de PCI patiënten tot 3 maanden na de behandeling), echter deze verschillen tussen de bestraalde en niet bestraalde patiënten waren niet significant ($p < 0,1$). Late termijn effecten konden in deze studie niet worden geanalyseerd omdat er te weinig patiënten lang overleefden. Samenvattend kan gezegd worden dat er in de meeste studies geen toename van nadelige effecten met betrekking tot het cognitief functioneren na PCI zijn gerapporteerd.

Conclusies:

Niveau 2

PCI bij patiënten met SCLC-ED, die geen progressie hebben na de eerste lijns chemotherapie, leidt tot vermindering van het optreden van symptomatische hersenmetastasen en een langere overleving.

A1 [22](#)

A2 [Slotman, 2007³⁷⁷; Slotman, 2009³⁷⁸]

Overwegingen:

PCI is nu een standaard behandeling bij alle patiënten met SCLC-ED, die een geen progressie hebben na eerstelijns chemotherapie en een WHO performance 0-2 hebben. De bestralingsbehandeling kan starten 4-6 weken na de chemotherapie. Gelijktijdige chemotherapie en profylactische hersenbestraling kan leiden tot neurotoxiciteit en dient vermeden te worden. In de studies zijn patiënten niet vooraf gescreend op asymptomatische hersenmetastasen.

Thoracale radiotherapie

Aanbevelingen:

Buiten studieverband is er geen indicatie voor consolidatie radiotherapie op de thorax na complete respons buiten de thorax.

Literatuurbespreking:

Er is 1 kleine gerandomiseerde studie verricht waarin een voordeel aangetoond wordt van aanvullende radiotherapie op de primaire tumor na respons op 3 cycli cisplatin-etoposide en een complete respons buiten de thorax. Patiënten werden gerandomiseerd tussen thoracale radiotherapie gecombineerd met dagelijks lage dosis carboplatin/etoposide of 4 additionele cycli cisplatin-etoposide. 109 patiënten werden gerandomiseerd. Er werd een significante winst behaald in de mediane overleving (17 vs 11 maanden) en 5 jaars overleving (9,1% vs 3,7%) [173](#).

Conclusies:

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat aanvullende radiotherapie op de primaire tumor een overlevingswinst geeft.

B [173](#)

Palliatieve radiotherapie

Aanbevelingen:

Bij patiënten met SCLC-ED kan bij symptomen ten gevolge van lokale tumor progressie (zoals hemoptoë,

luchtwegobstructie, thoracale pijn, vena cava superior syndroom), botmetastasen of hersenmetastasen een palliatieve bestralingsbehandeling geadviseerd worden. Bij voorkeur zullen in verband met de beperkte levensverwachting korte bestralingschema's worden gebruikt.

Er zijn aanwijzingen dat bij asymptomatische of symptomatische hersenmetastasering bij patiënten met SCLC-ED systemische therapie samen met bestraling van de hersenen een goede therapie is.

Literatuurbespreking:

Van oudsher heeft radiotherapie een belangrijke plaats in de palliatie van symptomen ten gevolge van lokale intrathoracale tumorgroei of afstandsmetastasen. SCLC is over het algemeen zeer stralengevoelig. Er zijn daarom geen redenen om aan te nemen dat het palliatief effect, zoals dat bij NSCLC is aangetoond, minder zou zijn bij SCLC. Door een eenmalige dosis van 8 Gy te geven op pijnlijke botmetastasen kunnen bijna 25% van de patiënten volledig pijnvrij worden en in nog eens 35% een partiële pijnvermindering optreden. Hemoptoë zal in 80% van de patiënten goed responderen op bestraling, hoest in 50% en thoracale pijnklachten in circa 65%.

De EORTC voerde een fase II studie uit waarbij patiënten met symptomatische hersenmetastasen enkel naast ondersteunende medicatie behandeld werden met een palliatieve bestraling van de hersenen [266](#). De helft van de patiënten had een respons en iets meer dan de helft (54%) had stabiele of minder neurologische klachten.

Vanwege de vraag of hersenmetastasen van een chemo-sensitieve tumor zoals SCLC niet enkel met chemotherapie behandeld zouden kunnen worden, voerde de EORTC een fase III studie uit [268](#). 112 patiënten met SCLC met hersenmetastasen werden gerandomiseerd tussen teniposide of volledige hersenbestraling. De radiotherapie diende binnen de drie weken na het begin van de chemotherapie gestart te worden en werd dus tegelijk met teniposide gegeven. Er waren significant meer responsen in de radiotherapie dan in de chemotherapie groep (57% vs. 22%). Er was een significant langere duur tot progressie van de hersenmetastasen in de radiotherapiegroep dan bij patiënten die enkel chemotherapie kregen. De overleving was echter niet verschillend in beide groepen, mogelijk omdat er geen verschil was in extra-thoracale ziekteprogressie.

Als conclusie kan dan ook gesteld worden dat patiënten met hersenmetastasen van een SCLC bij voorkeur behandeld worden met een volledige hersenbestraling wanneer hun algemene toestand redelijk is (WHO PS £2).

Oudere studies bij patiënten met SCLC-LD toonden een hogere toxiciteit aan wanneer een profylactische hersenbestraling tegelijk met chemotherapie werd toegediend. Hierbij werden naast anthracyclines echter ook hoge bestralingsdoses per fractie gebruikt, met als gevolg dat het extrapoleren van deze resultaten naar de huidige chemotherapie en bestraling niet zomaar mag gebeuren. Zoals eerder al vermeld, werd in de gerandomiseerde studie van de EORTC hersenbestraling gecombineerd met teniposide en dit zonder toename van de neurologische toxiciteit.

In een prospectieve Japanse studie werd hersenbestraling gecombineerd met cisplatin, vindesine en mitomycin-C [121](#). Er werd geen neurologische of andere toxiciteit gevonden, die frequenter of ernstiger was dan wat verwacht werd van hersenbestraling alleen.

In een Franse fase III studie, weliswaar bij patiënten met NSCLC met hersenmetastasen, kreeg een groep gelijktijdig met de derde cyclus cisplatin en vinorelbine volledige hersenbestraling, terwijl de andere groep slechts later werd bestraald [Robinet 2001]. Ook hier werd geen hogere toxiciteit gevonden door het gelijktijdig toedienen van hersenbestraling met chemotherapie.

Profylactische hersenbestraling, tegelijk gegeven met carboplatin, ifosfamide en etoposide leidde in een Engelse studie met 87 patiënten niet tot meer neurologische problemen [271](#). Topotecan werd in een prospectieve studie gecombineerd met volledige hersenbestraling [Neuhaus 2009]. Ook hier was er behalve hematologische toxiciteit geen bewijs voor hersenschade door het gelijktijdig toedienen van topotecan met hersenbestraling. Dit is een bevestiging van andere studies [159](#) [373](#).

In een Japanse prospectieve trial werd irinotecan gecombineerd met hersenbestraling [119](#) [118](#). Er werden naast de klassieke bijwerkingen van de radiotherapie of van de chemotherapie geen bijkomende neveneffecten gerapporteerd.

Conclusies:

Niveau 3

SCLC is een stralengevoelige tumor. In opzet palliatieve radiotherapie geeft vaak vermindering van pijn,

hoest, hemoptoe en dyspnoe klachten.

A2 [Robinet, 2001³⁷⁹]

C [121](#) [271](#) [159](#) [373](#) [118](#) [119](#)

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hersenmetastasen een behandeling met zowel chemotherapie als radiotherapie een betere respons geeft en een langere tijd tot progressie van de hersenmetastasen. Er werd geen extra neurologische toxiciteit gezien.

A2 [267](#)

Overwegingen:

Hoewel de follow-up bij vele van de hoger vermelde studies vrij kort is, zijn er geen argumenten om de courant gebruikte chemotherapie bij SCLC niet tegelijk met een palliatieve volledige hersenbestraling toe te dienen.

Recidief kleincellig longcarcinoom

Literatuurbespreking:

Voor gebruik van groeifactoren en de rol van profylactisch antibiotica gebruik wordt verwezen naar het hoofdstuk [Behandeling kleincellig longcarcinoom - limited disease](#).

Inleiding

Ondanks de hoge response rates op eerstelijns chemotherapie behandeling zal ongeveer 80% van de patiënten met limited disease (LD) en vrijwel alle patiënten met extensive disease (ED) een recidief krijgen. Uit een in 2008 gepubliceerd retrospectief unicenter onderzoek bleek dat slechts 37% van de patiënten met een recidief werd behandeld met tweedelijns chemotherapie ¹¹⁶. Over het algemeen betrof het hier jongere patiënten met een betere performance, die een betere response op eerstelijns behandeling hadden gehad. Deze karakteristieken werden al eerder gerapporteerd in een studie naar derdelijns chemotherapie ⁷⁴. In een andere studie werden slechte performance score, gewichtsverlies en eerdere blootstelling aan chemotherapie geïdentificeerd als ongunstige prognostische factoren ¹³⁰.

Een intensieve follow-up na eerstelijns chemotherapie (onder meer tweemaandelijks CT-scans) bleek, in een retrospectieve studie bij 94 patiënten, eerder een asyptomatisch recidief op te sporen. Hierbij werd een positieve invloed gevonden op response rate van tweedelijns chemotherapie en overleving. De response rate was in de intensief gevolgde groep 62% versus 38% in de groep met een niet-intensieve follow up. De mediane post-relaps overleving was 9 vs 4 maanden ten gunste van de intensieve follow-up groep en de mediane overall overleving 20 vs 13 maanden eveneens ten gunste van de groep die intensieve follow up had ³²⁴.

Veelal is er in de dagelijkse praktijk sprake van gevorderde leeftijd, slechte performance staat, comorbiditeit, tumorgerelateerde symptomen en resterende problemen samenhangende met eerstelijns chemotherapie waardoor een verdere behandeling met chemotherapie niet meer mogelijk is. Hoewel factoren die het effect van tweedelijns chemotherapie voorspellen niet goed gedefinieerd zijn, wordt de responsduur op eerstelijns chemotherapie wel algemeen erkend als belangrijke predictieve factor. Dit berust op kleine retrospectieve studies met name betreffende reïnductie chemotherapie (dit is chemotherapie toegepast bij recidief longkanker met dezelfde samenstelling als de chemotherapie die in de eerstelijns behandeling werd gebruikt) ^{130 27 265 129 352}. Ofschoon deze predictieve factoren nooit prospectief gevalideerd zijn, maakt men in de literatuur onderscheid tussen: "sensitive disease": behandelvrij interval van minstens 90 dagen na eerstelijns chemotherapie. "resistant disease": geen respons op eerstelijns chemotherapie of recidief binnen 90 dagen na eerstelijns chemotherapie. In de literatuur en de hiernavolgende tekst wordt ook geschreven over "sensitive" en "resistent relaps".

Conclusies:

Niveau 3

De lengte van het behandelvrije interval na eerstelijns chemotherapie van het kleincellig longcarcinoom heeft een voorspellende waarde voor het effect van tweedelijns chemotherapie.

C ^{130 27 265 129 352}

Niveau 3

Er wordt in de literatuur onderscheid gemaakt tussen "sensitive disease" en "resistent disease" als predictieve factor voor het effect van tweedelijns chemotherapie bij recidief kleincellig longcarcinoom.

C ¹⁶⁶

Tweedelijns chemotherapie versus best supportive care

Aanbevelingen:

Patiënten die een recidief kleincellig longcarcinoom hebben, dienen een tweedelijns behandeling met chemotherapie aangeboden te krijgen.

Literatuurbespreking:

Twee gerandomiseerde studies werden gepubliceerd, die het effect onderzochten van tweedelijns

chemotherapie versus BSC [243](#) [315](#).

Bij een van deze studies werd eerst gerandomiseerd tussen 4 of 8 kuren eerstelijns chemotherapie bestaande uit cyclofosfamide-vincristine-etoposide. Vervolgens werd bij recidief gerandomiseerd tussen tweedelijns chemotherapie bestaande uit methotrexaat-doxorubicine of BSC [315](#). De patiënten die 4 kuren eerstelijns chemotherapie hadden gehad en vervolgens bij recidief met tweedelijns chemotherapie werden behandeld, hadden een significant betere mediane overleving dan de patiënten die bij recidief slechts met BSC werden behandeld (38 weken versus 30 weken). Overigens werd er geen verschil in overleving gezien tussen de groep die met 8 kuren eerstelijns chemotherapie werd behandeld in vergelijking met de groep die met tweedelijns chemotherapie werd behandeld. Een recenter onderzoek vergeleek orale topotecan met BSC [243](#). De mediane overleving van de patiënten behandeld met BSC bedroeg 13,9 weken; dit was significant minder dan de mediane overleving van 25,9 weken die gezien werd bij de patiënten die met topotecan werden behandeld. Dit gold ook voor patiënten met een kort behandelvrij interval (minder dan 60 dagen). Daarnaast gaf topotecan een significante verbetering van een aantal symptomen (kortademigheid, moeheid en slaapstoornis) en vertraging van de achteruitgang van de kwaliteit van leven. Opmerkelijk is dat dit effect op overleving werd bereikt ondanks een response rate van slechts 7%.

Conclusies:

Niveau 1

Tweedelijns chemotherapie toegepast bij een recidief kleincellig longcarcinoom heeft een gunstig effect op de overleving.

A2 [315](#) [243](#)

Niveau 3

Tweedelijns chemotherapie heeft een gunstig effect op symptomen en kwaliteit van leven bij het kleincellig longcarcinoom.

A2 [243](#)

Reïnductiechemotherapie

Aanbevelingen:

Patiënten met "sensitive disease" SCLC recidief komen in aanmerking voor behandeling met reïnductiechemotherapie.

Literatuurbespreking:

Een klein aantal artikelen die verschenen aan het eind van de jaren '80 beschreven de effectiviteit van reïnductiechemotherapie. Reïnductie chemotherapie wil zeggen dat precies dezelfde chemotherapie die in de eerstelijns behandeling werd gebruikt, opnieuw wordt toegepast in de behandeling van een recidief. Van de 5 artikelen die werden gevonden betreffende dit onderwerp waren er vier waarbij exact hetzelfde chemotherapieschema werd toegepast [265](#) [129](#) [352](#) [63](#).

Een groep van 37 patiënten werd bij recidief opnieuw behandeld met het initiële schema bestaande uit cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide. Het bleek dat de response rates significant beter waren als het recidief optrad na 34 weken vanaf de start van de eerstelijns chemotherapie in vergelijking met de patiënten bij wie het recidief eerder optrad [Postmus 1987]. Tevens toonde deze studie aan dat de patiënten, die een complete remissie hadden op eerstelijns behandeling, een significant betere kans op een hernieuwde response hadden.

Een studie naar de effecten van reïnductiechemotherapie na een behandelvrij interval van minstens 14 weken bij 12 patiënten toonde opnieuw een response aan bij de helft van de patiënten [129](#). Ook bij deze studie werd gezien dat een goede response op eerstelijns chemotherapie geassocieerd was met een betere response op reïnductiechemotherapie.

Een response rate van 67% werd gerapporteerd in een studie bij 15 patiënten, die verschillende chemotherapieschema's als eerstelijnsbehandeling hadden gehad en een behandelvrij interval van minstens 3 maanden [352](#).

Tenslotte toonde een kleine studie van 6 sensitieve patiënten bij allen opnieuw een respons bij reïnductie met een combinatie van carboplatin, etoposide en epirubicine [63](#).

Bij één studie bevatte de reïnductietherapie sommige of alle componenten van de initiële therapie [Batist 1983]. In deze studie werden bij een groep van 5 patiënten (met een behandelvrij interval van minstens 19

maanden) response rates gezien bij 4 patiënten [27](#).

Omtrent de toepassing van reïnductiechemotherapie bij resistent disease is geen informatie in de literatuur voorhanden. In tabel 1 zijn de beschikbare studies weergegeven.

Auteur	Aantal patiënten	chemotherapie	Response rate %
Giaccone 129 ⁷	12	CDE/CAV/PE	50
Postmus 265 ⁶	37	CDE	62
Vincent 352 ⁸	15	Verschillende	67
Collard 63 ¹²	6	Cb+VP16+Epirubicine	100

CDE, cyclofosfamide/doxorubicine/etoposide; CAV, cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine
PE, cisplatin/etoposide; Cb, carboplatin; VP16, etoposide.

Conclusies:

Niveau 3

Reïnductiechemotherapie toegepast ≥ 3 maanden na beëindiging van de eerstelijns chemotherapie heeft een grote kans op respons bij de behandeling van het kleincellig longcarcinoom.

C [265](#) [129](#) [352](#) [63](#)

Niveau 3

De kans op response op reïnductiechemotherapie bij de behandeling van het kleincellig longcarcinoom is hoger bij patiënten, die een goede response hadden op eerstelijns chemotherapie.

C [265](#) [129](#)

Overwegingen:

Het is onbekend of reïnductiechemotherapie effectiever is dan andere chemotherapie regimes (bijvoorbeeld topotecan of de combinatie cyclofosfamide, adriamycine en vincristine (CAV)) voor de behandeling van recidief SCLC (sensitive disease). Zie ook overige overwegingen bij hoofdstuk

[Monotherapie](#).

Monotherapie

Aanbevelingen:

Patiënten met "sensitive" en met "resistant disease" kleincellig longcarcinoom zouden behandeling met topotecan (oraal of intraveneus) aangeboden kunnen krijgen. (zie ook aanbeveling

[Reïnductiechemotherapie](#))

Literatuurbespreking:

Topotecan is het enige middel dat voor de indicatie tweedelijns behandeling van SCLC na recidief, geregistreerd is. Dit is vooral gebaseerd op een drietal fase 3 studies [243](#) [94](#) [354](#).

Eerder werd al de studie genoemd waarbij oraal topotecan werd vergeleken met BSC, waarbij de gunstige effecten op overleving en symptomen van topotecan werden aangetoond [243](#). Hoewel de response rates erg laag waren voor de groep patiënten met resistent disease kon toch ook bij deze subgroep een overlevingsvoordeel worden aangetoond.

Recent werd aangetoond dat oraal topotecan en intraveneus topotecan even effectief zijn en even goed worden verdragen [94](#). Van oudere datum is de vergelijkende studie tussen intraveneus topotecan en het veelgebruikte schema met cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine (CAV) [354](#). Een verschil in effectiviteit kon niet worden aangetoond. Wel werd er vaker graad 4 neutropenie gemeld met het CAV schema en vaker trombopenie en anemie met het topotecan regime.

Tenslotte is recent een gerandomiseerde fase II studie gepubliceerd waarin topotecan intraveneus werd vergeleken met het nieuwe middel amrubicine [170](#). De response rates voor amrubicine lagen hoger dan voor topotecan voor zowel "sensitive disease" als voor "resistant disease" (53% resp. 21% en 17% resp. 0%). Deze betere reponse rates gingen echter gepaard met ernstige hematotoxiciteit bij de patiënten die met amrubicine werden behandeld. Het moet opgemerkt worden dat een vrij lage dosis van topotecan werd

toegepast (1,0 mg/m² gedurende 5 dagen). Dit zou een invloed kunnen hebben op zowel verschil in response als toxiciteit. Een multivariate analyse in deze studie toonde aan dat amrubicine meer invloed op de overleving had dan topotecan.

De toxiciteit van topotecan ligt vooral op het hematologische vlak. In een overzicht van hematotoxiciteit in gepoolde data van studies betreffende behandeling van recidief SCLC en ovariumcarcinoom werd in de eerste behandelcyclus 58% graad 4 neutropenie gezien en 20% graad 4 trombopenie [127](#).

Risicofactoren voor toegenomen kans op myelumsuppressie, zoals geïdentificeerd bij ovariumcarcinoom, zijn: hogere leeftijd, intensieve eerdere behandeling, eerdere platina bevattende therapie, eerdere radiotherapie en nierfunctiestoornissen [18](#). Als de aanbevolen dosis van 1,5 mg/m² wordt verlaagd naar 1,25 mg/m² werd een response rate gezien van 14,1% en 28,8% stabiele ziekte bij de behandeling van recidief SCLC. Deze effectiviteit bevindt zich in dezelfde orde van grootte als de response rates gemeld in andere fase II studies [Tiseo 2007]. De lager gedoseerde topotecan geeft echter duidelijk minder myelosuppressie [165](#).

Bij wekelijks doseren van topotecan is de kans op hematotoxiciteit ook lager hetgeen reeds werd aangetoond bij patiënten met recidief ovariumcarcinoom [165](#) [95](#). Ook bij recidief SCLC is er een gunstige invloed te zien van dit wekelijkse schema op hematotoxiciteit [137](#). Wat de invloed is op de effectiviteit bij recidief SCLC is nog onvoldoende bekend.

Een aantal andere middelen zijn bestudeerd als tweedelijns chemotherapeutica in fase II studies. In tabel 2 staan resultaten vermeld van fase II en III studies van topotecan [243](#) [94](#) [94](#) [353](#) [11](#) [80](#) [95](#) [257](#) [301](#) [353](#) en van fase II studies van een aantal andere middelen.

Vrijwel alle middelen hebben wel een zekere mate van anti-tumoractiviteit behalve pemetrexed [152](#) [141](#), ambamustine [11](#), iproplatin [136](#) gallium nitraat [26](#) en ACNU [262](#). Vergelijkende studies zijn niet beschikbaar zodat er geen uitspraak gedaan kan worden omtrent superioriteit van het ene middel ten opzicht van het andere.

Tabel 2. Monotherapie bij tweedelijns behandeling van kleincellig longcarcinoom				
Middel	Fase van de trial	Gevoeligheid bij eerstelijns behandeling	Totaal aantal patiënten	Response rate* %
topotecan 10 ; 13-15 ; 22-27	II-III	S R	695 256	0-38 0-11
paclitaxel 34-37	II	S R S/R	11 127 11	27 20-29 36
docetaxel 38 ; 39	II	S/R	44	25-30
gemcitabine 40-42	II	S R	41 73	0-12 0-13
vinorelbine 43 ; 44	II	S/R	50	12,5-16
irinotecan 45-48	II	S/R	107	16-47
amrubicin 15 ; 49-51	II	S R	104 46	42-60 17-60
pemetrexed 28 ; 29	II	S R	42 35	4-5 3-4
bendamustine 52	II	S	21	29
ambamustine 30	II	S R	5 12	0 0
GI147211 53	II	S R	34 28	21 10
teniposide 3 ; 54	II	S R S/R	17 16 24	53 12 29
iproplatin 31	II	S/R	18	0
ACNU 33	II	R	24	4
gallium nitraat 32	II	S/R	11	0
carboplatin 55	II	S R	13 7	38 43

ZD0473 ⁵⁶	II	R	25	16
ACNU, 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-(2-chloroethyl)-3-nitrosurea hydrochloride S, sensitive disease; R, resistant disease; S/R, data niet onderverdeeld naar reactie op eerstelijns behandeling. *Range van de gerapporteerde response rates.				

Conclusies:Niveau 1

Behandeling van recidief kleincellig longcarcinoom met topotecan heeft zowel bij "sensitive" als "resistant disease" een verbetering van de overleving en symptomen.

A2 [243](#) [165](#)

Niveau 1

Oraal en intraveneus topotecan zijn even effectief bij de behandeling van recidief kleincellig longcarcinoom.

A2 [94](#) [165](#)

Niveau 3

Een groot aantal andere middelen werd in fase II onderzoek getest met vrijwel altijd wel een zekere mate van effectiviteit bij de behandeling van recidief kleincellig longcarcinoom (uitgedrukt in response rate) behalve voor pemetrexed.

C zie tabel 2 voor referenties

Overwegingen:

Of topotecan effectiever is dan reïnductiechemotherapie bij behandeling van recidief ("sensitive disease") kleincellig longcarcinoom is onbekend. Vergelijkende studies ontbreken tot op heden in de literatuur.

Combinatiechemotherapie

Aanbevelingen:

Betreffende de keuze van het schema voor tweedelijns chemotherapie kan bij "sensitive relaps" geen harde aanbeveling worden gedaan. Men kan kiezen tussen reïnductiechemotherapie, monotherapie of combinatiechemotherapie waarbij pemetrexed monotherapie of combinaties van gemcitabine met docetaxel of vinorelbine vermeden dienen te worden. (zie ook aanbevelingen [Reïnductiechemotherapie](#) en [Monotherapie](#))

Betreffende de keuze van het schema voor tweedelijns chemotherapie bij een "resistant relaps" kan eveneens geen harde aanbeveling worden gedaan.

Literatuurbespreking:

Er is slechts 1 gerandomiseerde studie die de effectiviteit en toxiciteit van het CAV schema vergeleek met topotecan intraveneus [354](#). Zoals in de voorgaande paragraaf reeds aangegeven doet het CAV schema niet onder voor topotecan voor wat betreft effectiviteit maar het toxiciteitsprofiel is ongunstiger.

Verder zijn er nog twee studies gepubliceerd, waarin twee combinaties van chemotherapie met elkaar vergeleken werden [298](#) [244](#). In een fase II studie werden 72 patiënten gerandomiseerd tussen cisplatin met etoposide al dan niet gecombineerd met carboplatin [298](#). De verschillen waren niet significant. Patiënten die ofwel met cisplatin ofwel met etoposide waren behandeld in de eerstelijns werden geëxcludeerd. Aangezien deze middelen tegenwoordig eerste keus in de eerstelijns behandeling zijn, zijn de resultaten minder relevant voor de dagelijkse praktijk, temeer daar de responses met name werden gezien in de groep met "sensitive disease", een groep waarvoor reïnductiechemotherapie een goede optie is.

Een andere fase II studie vergeleek het gebruikelijke cisplatin-etoposide (EP) schema met een combinatie van Bis-chloro-ethylnitrosurea, thiotepa, vincristine, cyclofosfamide (BTOC). Er werd in beide armen een gelijke response rate gezien van 13% voornamelijk door de responses in de "sensitive disease" subgroep. In deze subgroep werd wel een klein en significant verschil in het voordeel van de EP combinatie gezien voor wat betreft de mediane overleving [244](#).

In tabel 3 staat een opsomming van gegevens betreffende combinatiechemotherapie. Voor het overgrote deel gaat het om niet vergelijkend fase II onderzoek bij kleine aantallen patiënten al dan niet verdeeld over

"sensitive" en "resistant disease" [354](#) [298](#) [244](#) [2](#) [3](#) [9](#) [13](#) [55](#) [60](#) [61](#) [86](#) [87](#) [88](#) [89](#) [103](#), [106](#) [124](#) [125](#) [134](#) [140](#) [145](#) [163](#) [168](#) [179](#) [186](#) [196](#) [222](#) [234](#) [245](#) [265](#) [269](#) [276](#) [280](#) [284](#) [294](#) [304](#) [314](#) [319](#) [340](#).

De combinaties met paclitaxel zijn actief met response rates variërend van 29 tot 77% in de groep van sensitive disease en 14 tot 74% in de resistant disease groep [8788](#) [124](#) [125](#) [140](#) [179](#) [186](#) [314](#).

De combinatie irinotecan met gemcitabine is vaak bestudeerd [2](#) [3](#) [55](#) [86](#) [245](#) [280](#) [294](#). De resultaten van deze fase II studies spreken elkaar tegen. Bij twee van de vier studies waarbij onderscheid werd gemaakt op basis van de respons op eerstelijns behandeling, werden zelfs hogere response rates gemeld in de "resistant disease" groep [55](#) [294](#). Het betreft ook hier weer kleine studies. Andere combinaties van irinotecan (met cisplatin, carboplatin, etoposide, ifosfamide) laten vaak veelbelovende response rates zien; ook in de resistant disease groepen [9](#) [134](#) [163](#) [168](#) [222](#) [234](#) [119](#). Combinaties van gemcitabine met docetaxel of vinorelbine laten teleurstellende resultaten zien vooral in de subgroep van resistant disease [2](#) [3](#) [89](#) [145](#) [276](#). Eén studie beschreef goede response rates voor twee verschillende schema's. Het betrof hier combinaties van vincristine, ifosfamide, mesna, carboplatin (VIMP) en cyclofosfamide, doxorubicine, etoposide (CDE) [269](#). Er werd echter geen onderscheid gemaakt tussen "sensitive" en "resistant disease".

Het gebrek aan vergelijkend onderzoek, de kleine aantallen en de vaak ongelijke verdeling tussen "sensitive" en "resistant disease" maken het onmogelijk om op basis van de beschikbare gegevens aan te geven welk van de chemotherapie combinaties beter is.

Tabel 3. Combinatiechemotherapie bij tweedelijns behandeling van kleincellig longcarcinoom

Middelen	Fase van de trial	Gevoeligheid bij eerstelijns behandeling	Totaal aantal patiënten	Response rate* %
cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine ^{14;89}	II en III	S/R	133	18-28
cyclofosfamide, caelyx, vincristine ⁸⁰	II	S/R	30	10
cisplatin, carboplatin, etoposide ⁵⁷	II	S/R	34	47
cisplatin, etoposide ^{57;58;70;84;95}	II en III	S/R	218	12-55
cisplatin, ifosfamide, irinotecan ⁹⁴	II	S/R	18	94
cisplatin, ifosfamide, etoposide ⁹⁶	II	S/R	42	55
carboplatin, vincristine ⁹⁷	II	S R	6 22	33 36
BTOC ⁵⁸	III	S/R	45	13
paclitaxel, carboplatin ^{74;78}	II	R	66	25-74
paclitaxel, doxorubicin ⁹⁰	II	S R	32 14	53 14
paclitaxel, gemcitabine ^{67;68}	II	S R	34 28	29-60 20-40
paclitaxel, topotecan ⁹¹	II	S/R	41	27
paclitaxel, ifosfamide, cisplatin ⁷⁹	II	S R	13 20	77 70
irinotecan, gemcitabine ^{60;63;66;83;86;88}	II	S R S/R	90 82 52	6-31 11-27 37-50
irinotecan, ifosfamide ⁷⁷	II	S R	24 10	63 30
irinotecan, cisplatin, etoposide ⁷³	II	S	40	78
irinotecan, etoposide ⁸¹	II	S R	21 4	67 75
irinotecan, carboplatin ^{76;82}	II	S R S/R	13 11 28	92 27 31
irinotecan, cisplatin ⁶¹	II	S R	9 16	78 81
topotecan, cisplatin ^{62;65}	II	S R	89 55	24-29 8-24
docetaxel, gemcitabine ⁵⁹	II	S R	8 14	0 0
vinorelbine, gemcitabine ^{69;75;85}	II			

		S	27	0-25
		R	36	0-6
		S/R	11	6
VIMP ⁸⁴	II	S/R	25	60
cyclofosfamide, doxorubicine, etoposide ⁸⁴	II	S/R	43	51
oxirubicine, paclitaxel ⁷²	II	S	8	50
		R	8	38
doxorubicine, carboplatin ⁷¹	II	S/R	25	64
topotecan, etoposide ⁶⁴	II	S	11	18
		R	12	17
cisplatin, vincristine, doxorubicine, etoposide ⁸⁷	II	S/R	20	55

S, sensitive disease; R, resistant disease; S/R, data niet onderverdeeld naar reactie op eerstelijns behandeling. *Range van de gerapporteerde response rates.
 BTOC, Bis-chloro-ethylnitrosurea, thiotepa, vincristine, cyclofosfamide
 VIMP, vincristine, ifosfamide, mesna, carboplatin.

Conclusies:Niveau 3

De combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine lijken even effectief als topotecan bij de behandeling van recidief kleincellig longcarcinoom.

A2 [354](#)

Niveau 3

Andere combinaties van chemotherapie, toegepast bij de behandeling van het kleincellig longcarcinoom, tonen activiteit zowel bij "sensitive" als "resistant disease" behalve de combinaties van gemcitabine met doxorubicine of vinorelbine.

C zie tabel 3 voor referenties

Targeted therapie**Aanbevelingen:**

Targeted therapie wordt afgeraden bij (recidief) SCLC.

Literatuurbespreking:

Van deze categorie middelen zijn er enkele toegepast bij recidief SCLC in fase II studies (waaronder een EGFR tyrosine kinase remmer) [161](#) [176](#) [90](#) [188](#) [231](#) [191](#). Tot nu toe zijn er geen middelen waarvan aangetoond is, dat het een effect heeft op recidief SCLC. In tabel 4 zijn de beschikbare studies weergegeven.

middel	werking	fase van de trial	uitkomst
Zarnestra ⁸⁷	farnesyl transferase remmer	II	negatief
Imatinib ^{88 89 103}	c-Kit tyrosine kinase remmer	II	negatief
Gefinitib ¹⁰⁶	EGFR tyrosine kinase remmer	II	negatief
Bortezomib ^{125 124}	proteasoom remmer	II	negatief

Conclusies:Niveau 3

Er zijn geen aanwijzingen dat targeted therapie speelt een rol in de behandeling van een recidief van het kleincellig longcarcinoom

C [161](#) [176](#) [90](#) [188](#) [231](#) [191](#)

Bijzondere categorieën

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Slechte performance

Aanbevelingen:

Voor patiënten met een performance score van 0-2 is bij een "sensitive relaps" van het kleincellig longcarcinoom zeker tweedelijns chemotherapie te overwegen.

Voor patiënten met een "resistant relaps" en een performance score van 2 of meer wordt door de werkgroep aangeraden zeer terughoudend te zijn met tweedelijns chemotherapie aangezien dit prognostisch zeer ongunstig is.

Literatuurbespreking:

In een retrospectieve studie werden de resultaten gesommeerd van 5 studies naar de effecten van topotecan bij de behandeling van recidief SCLC [339](#). Van een totaal van 479 patiënten hadden er 98 een performance score van 2 (PS 2). Er werd geen significant verschil gezien voor wat betreft de incidentie van ernstige hematologische toxiciteit bij deze PS 2 groep in vergelijking met de rest (PS 0 en 1) en ook de niet-hematologische toxiciteitsprofielen waren voor beide groepen vergelijkbaar.

De response rates bij de patiënten met "sensitive disease" was voor de PS 2 groep vergelijkbaar met die van de betere performance groep. Bij de patiënten met "resistant disease" werden zowel in de PS 2 groep als in de PS 0-1 groep zeer lage response rates gezien (3% resp. 4%) [339](#).

Een recentere publicatie betrof een retrospectief onderzoek naar dezelfde 5 studies als in het artikel hierboven genoemd, waaraan nog een zesde studie werd toegevoegd [199](#). Van totaal 152 patiënten met PS 2 werd bij 21% een verbetering gezien van de PS tot PS 0 of 1, die tenminste 2 chemotherapie cycli aanhield.

Van deze patiënten met een PS verbetering werd bij de helft een objectieve tumorresponse gezien. Tevens werd bij deze patiënten een langere mediane overleving waargenomen.

Bij de patiënten die geen PS verbetering hadden, werd slechts bij 8% een response gezien [199](#).

Conclusies:

Niveau 3

Bij vergelijking van patiënten met PS 0-1 en PS 2 worden geen verschillen gezien voor wat betreft toxiciteit en response rate bij de behandeling van een "sensitive relapse" van het kleincellig longcarcinoom met topotecan.

B [339](#)

Hogere leeftijden

Aanbevelingen:

Oudere patiënten (leeftijd boven 65 jaar) met een recidief kleincellig longcarcinoom kunnen even effectief worden behandeld als jongere patiënten zij het dat vaker ondersteuning van de beenmergfunctie nodig zal zijn.

Literatuurbespreking:

Er is 1 studie waarin onderzocht werd of leeftijd een predictieve factor voor toxiciteit en overleving zou kunnen zijn bij de behandeling van recidief SCLC met topotecan [126](#).

Het betreft een retrospectieve analyse van 5 studies met topotecan als monotherapie. Voor het totaal van 480 patiënten werden 2 subgroepen gedefinieerd. Een subgroep van patiënten jonger dan 65 jaar (N=319)

en een subgroep van 65 jaar of ouder. Bij analyse bleek er geen verschil te zijn in optreden, duur en begin van ernstige hematologische bijwerkingen. Opgemerkt moet worden dat een groter aantal ouderen hematologische ondersteuning kreeg in de vorm van bloedproducten en hematopoïetische groeifactoren. Tevens werd bij de ouderen vaker uitstel van chemotherapie of dosisreductie toegepast. Ook wat betreft de andere toxiciteits en overlevingsparameters werden geen verschillen gezien tussen beide leeftijdscategorieën [126](#).

Conclusies:

Niveau 3

Topotecan is even veilig en effectief bij patiënten ouder dan 65 jaar met recidief kleincellig longcarcinoom. B [126](#)

Derdelijns chemotherapie

Aanbevelingen:

Patiënten met een kleincellig longcarcinoom die ziekteprogressie vertonen na tweedelijns chemotherapie kunnen in aanmerking komen voor meerderelijns chemotherapie, waarbij factoren als performance, eerdere reacties op chemotherapie en behandelvrij interval bij de selectie van patiënten moeten worden meegewogen.

Literatuurbespreking:

Het komt regelmatig voor dat patiënten ziekteprogressie vertonen na tweedelijns chemotherapie en nog in een goede algemene conditie verkeren. Omtrent de toepassing van derde (en meerdere) lijnschemotherapie zijn in de literatuur weinig gegevens voorhanden.

Er zijn geen studies verricht waarbij derdelijns chemotherapie vergeleken werd met BSC.

Een tweetal patiënten werd beschreven, die opnieuw een rechallenge kregen met hetzelfde chemotherapie schema, waarmee ze reeds in de eerstelijns en tweedelijns setting waren behandeld [129](#) [352](#). Beide patiënten hadden na de eerste reïnductiechemotherapie opnieuw een behandelvrij interval van minstens 3 maanden.

Een retrospectieve studie bij 191 patiënten behandeld voor SCLC meldde derdelijns chemotherapie bij 18%. Er werd gebruik gemaakt van allerlei verschillende chemotherapieschema's. Bij 26% van deze patiënten werd een tumorresponse gezien. De mediane overleving vanaf start van de derdelijns behandeling bedroeg 5 maanden [74](#).

In een prospectieve studie bij 7 patiënten behandeld met amrubicine als derdelijns chemotherapeutikum werd slechts bij 1 patiënt een partiële remissie gezien en bij 2 patiënten een stabiel ziekte [169](#). De toxiciteit was volgens de auteurs onacceptabel met name door de ernstige neutropenieën.

In een gerandomiseerde fase II studie, waarbij intraveneus topotecan werd vergeleken met amrubicine, kregen patiënten de gelegenheid om van behandeling te switchen als er progressie optrad [170](#). Hierdoor werden 19 patiënten in een derdelijns setting behandeld met amrubicine. De response rate bedroeg 21% oftewel 4 patiënten hadden een partiële remissie. Van de 5 patiënten die topotecan als derdelijns middel kregen toegediend had er geen enkele een response.

De combinatie paclitaxel met ifosfamide werd bestudeerd bij 35 patiënten die al minstens 2 eerdere chemotherapie regimes gehad hadden [250](#). Er werd een response rate gezien van 20% waarbij geen complete remissies gezien werden. De mediane tijd tot progressie was 3,3 maanden en de mediane overleving 7,6 maanden. Vooral de patiënten die nog een response hadden vertoond op hun laatste chemotherapie lieten een significant betere response zien.

Omtrent selectiecriteria van patiënten en de keuze van chemotherapeutica zijn dusdanig weinig gegevens bekend, dat het lastig is om hierover goed gefundeerde adviezen te geven. Amrubicine lijkt voor deze indicatie een potentieel geschikt middel. Momenteel is dit middel echter nog niet geregistreerd in Nederland.

Het lijkt voor de hand te liggen dat goede performance, response op laatste chemotherapie en behandelvrij interval ook in de derdelijns situatie zwaarwegende selectiecriteria zouden kunnen zijn.

Conclusies:

Niveau 3

Voor derde- of meerderelijns chemotherapie bij recidief kleincellig longcarcinoom zijn weinig gegevens

voorhanden. De response kansen liggen over het algemeen lager dan bij tweedelijns chemotherapie.

C 74 169 250

Niveau 4

Patiënten met kleincellig longcarcinoom die in aanmerking komen voor derde- of meerderelijns chemotherapie hebben bij voorkeur een goede performance, een respons op eerdere chemotherapie en een langer behandelvrij interval na de laatste chemotherapie.

D Werkgroepleden

Paraneoplastische syndromen

Aanbevelingen:

Paraneoplastische syndromen (PNS) of verschijnselen zijn verschijnselen, die niet direct door ingroei of massa werking van de tumor worden veroorzaakt, maar die de (benigne of maligne) tumor begeleiden [Harrison 2008]. Bijna elke maligne tumor kan hormonen of cytokines produceren, die een immunologische respons kunnen induceren. Met name neuroendocrine tumoren als carcinoïd en kleincellig longcarcinoom produceren diverse peptide hormonen die dit kunnen veroorzaken, maar wordt in de literatuur lang niet altijd uitgebreid expliciet beschreven. Vaak wordt het samen met andere vormen van kanker beschreven, zonder dat het duidelijk is welke soort kanker het betreft.

Endocrinologisch paraneoplastische syndromen

Literatuurbespreking:

Tabel 5 endocrinologisch PNS

PNS en voorkomen	Kliniek	diagnose	therapie
Ectopische ACTH productie			
10 tot 20% van de Cushing syndromen. SCLC veroorzaakt >50% van de Cushing syndromen geïnduceerd door maligne tumoren ¹⁰⁸ .	Klinische uiting in 3 tot 7% ⁸² . Minder gewichtstoename en centripetaal vet dan bij Cushing syndroom door niet-ectopische ACTH productie, maar meer hypokaliemie, vochtretentie, hypertensie, metabole alkalose, glucose intolerantie en steroid psychose. Voorts kunnen de andere Cushing gerelateerde symptomen voorkomen.	Plasma cortisol en ACTH spiegel om 8.00u 's ochtends en de 24-uurs urine cortisol excretie. Urine vrij-cortisol is in de typische gevallen > 2 tot 4 keer hoger dan normaal en de plasma ACTH niveaus zijn meestal sterk verhoogd (>100pg/ml) Hoge dosis dexamethason (8mg p.o.) onderdrukt de ACTH productie meestal niet.	Behandeling onderliggende tumor meestal niet voldoende. In samenwerking met endocrinoloog kan het cortisol excess behandeld worden, bij voorkeur met een medicament dat de steroidsynthese (partieel) blokkeert (bv ketaconazole). Adrenalectomie is bij goede prognose een optie.
SIADH			
>50% van de patiënten met SCLC (harrison). Klinisch syndroom bij 3-15% van de patiënten met SCLC ⁸² .	Meestal asymptomatisch ondanks verhoogde ADH secretie, maar er is dan toch hyponatriemie. Symptomen zijn algehele malaise, lethargie, misselijkheid, depressie en epileptische insulden. Hyponatriemie ontstaat meestal langzaam (weken tot maanden), maar kan door wijziging in medicatie of door hypotone IV vloeistofoediening snel verslechteren.	Serum Na en osmolaliteit zijn verlaagd, terwijl urine osmolaliteit (te) hoog is. Urine Na is normaal of verhoogd en is altijd > 20 mmol/L. Andere oorzaken van hyponatriemie dienen te worden uitgesloten, (zoals chemotherapeutica).	Correctie van Na dient langzaam te gebeuren (0,5 tot 1 meq/L per uur). Vochtbeperking en NaCl infusie zijn de peilers. Behandeling van de veroorzakende tumor reduceert de ectopische vasopressine productie vaak wel, maar langzaam. IV infusie met NaCl 0.9% of 3.0% goed monitoren. Bij een serum Na < 120 mmol/L is behandeling met NaCl 3% gewenst. Zout tabletten zijn niet behulpzaam, tenzij er ook een zouttekort bestaat. Demeclocycline

			(150-300mg po 3 tot 4dd) kan vasopressine werking op de distale niertubulus verminderen (werkt binnen 1-2 w). Tolvaptan ²⁹³ of Conivaptin ²³² p.o. (20-120mg bid) of I.V. (10-40mg) kan helpen, met name in euvolemische patiënten in combinatie met vochtbeperking.
PNS en voorkomen	kliniek	diagnose	therapie
Hypercalciemie			
geen gepubliceerd onderzoek, alleen case reports. ^{275 37 323 68 158} Leer rapporteren zeer wisselend over het voorkomen bij SCLC (van sterk geassocieerd tot afwezig) ⁸² en Harrison 2008]. De werkgroep meent dat hypercalciemie bij SCLC als PNS substantieel voorkomt.	Symptomen zijn misselijkheid, overgeven, obstipatie, polyurie, spierzwakte, hyporeflexie, verwardheid, psychose, tremor en lethargie. Op ECG verkorte QT tijden te zien.	Ter differentiatie van primaire hyperparathyreoïdie dient altijd het volgende lab gedaan te worden: Totaal Ca, fosfaat, albumine, PTH. De combinatie hypercalciaemie en een onderdrukt PTH sluit de diagnose primaire hyperparathyreoïdie uit.	In acute situatie is hydratatie belangrijk. I.V. kan 3-4L/dag (NaCl 0,9%) gevolgd door diurese met 10-40mg furosemide IV. Voor de diurese dient goed gerehydrateerd te worden. Deze strategie helpt vaak, maar is zelden genoeg. Met bisfosfonaten (APD, zolendronine zuur), soms in combinatie met calcitonine. Dit laatste is vooral geïndiceerd bij ernstige hypercalciaemie.
Hypertrofische osteoarthropathie (Pierre Marie Bamberger)			
De secundaire vorm komt bij longkanker voor bij 0,8% tot 10% van de patiënten ¹⁷ . Tekstboeken noemen het voorkomen bij SCLC zeer wisselend [Harrison ****, ^{82 17 317 1} .	Horlogeglas nagels met trommelstokvingers (clubbing) en / of pijnlijke, vaak warme distale extremiteiten met ook soms licht oedeem, zijn karakteristiek, meestal symmetrisch.	Er kan een radiolucent gebied te zien zijn langs aangedane botten op botscan (soms eerder dan kliniek). Meestal in enkels, polsen en knieën en distale falanx. In synoviale vocht van de aangedane gewrichten zijn <500 leukocyten/ microliter te vinden, voornamelijk mononucleair. Iedereen i.p. met een HPOA verdenking dient minstens een X-thorax te maken op zoek naar een primaire longmaligniteit. ¹⁷	De therapie is onderliggende ziekte behandelen, vaak met goed resultaat, maar zeker niet altijd. Indien pijnverlichting nodig is dan aspirine en NSAID's en bij uitzondering zenuw blokkades.

Afkortingen: ACTH: adrenocorticotrofe hormoon secretie, SIADH: syndroom of inappropriate antidiuretic hormone production, GHRH: growth hormone releasing hormone

Hematologische manifestaties van kanker

Literatuurbespreking:

Tabel 6 overzicht hematologisch paraneoplastische syndromen

PNS	Voorkomen bij SCLC	Diagnostiek	Therapie
Anemie	Frequent bij solide tumoren. SCLC nauwelijks apart beschreven, maar de werkgroep meent dat anemie ook bij SCLC vaak speelt 261 .	Meerdere mechanismen mogelijk; meestal myelosuppressive cytokinen of beenmergverdringing 209 .	Zie flexinorm Transfusiegeneskunde 364
Granulocytose	Bij 40% van longtumoren >8000/uL. Hiervan is de helft PNS. Hoewel niet beschreven, lijkt het ook voor SCLC, aannemelijk 82 .	Anderen oorzaken uitsluiten (infectie, steroïden, tumorinvasie)	Meestal asymptomatisch therapie niet nodig
Eosinofilie	Beschreven bij 3% van de patiënten met longkanker. Hoewel niet beschreven, lijkt het ook voor SCLC, aannemelijk 82 .	Secundaire infiltraten op X-thorax kunnen bv dyspnoe verklaren	Meestal asymptomatisch; dyspnoe eventueel orale of inhalatie steroïden
Trombocytose	Hoewel niet beschreven, lijkt het ook voor SCLC, aannemelijk [Harrison ****, 82 , 100	geen	Geen. Er is geen verhoogde trombose neiging
Tromboflebitis	10-15% van pt met DVT/LE heeft kanker. Hoewel niet beschreven, lijkt het ook voor SCLC, aannemelijk 82 .	50	50
DIC en coagulopathieen	Komt voor bij 7% van de solide tumoren. Hoewel niet beschreven, lijkt het ook voor SCLC, aannemelijk.	geen gouden standaard. Bepaling trombocyten (laag), APTT+PT (verlengd), fibrinogeen (laag), antitrombine (laag), verhoogd D-dimeer kan diagnose aannemelijk maken. In handdifferentiatie komen fragmentocyten voor.	De onderliggende ziekte behandelen Er is geen rol voor antistolling, steroïden etc. 209

In bovengenoemde therapie is behandeling van de tumor zelf niet genoemd maar wel effectief op de PNS

Gastrointestinale manifestaties

Literatuurbespreking:

Algemeen

Kanker cachexie is een gevorderde proteïne en calorie ondervoedingstoestand veroorzaakt door anorexie, onvrijwillige gewichtsverlies, "wasting" van weefsels en slechte performance staat. Het kan ontstaan door mechanische obstructie, toxiciteit van de behandeling, psychologische stress en door het paraneoplastische verschijnsel dat opname en verwerking van voedsel belemmerd en ook de eetlust kan remmen [VIKC 2010; [170](#) [233](#)]

Epidemiologie

Van de patiënten met longkanker heeft 60% een substantieel gewichtsverlies [48](#). Van alle kankerpatienten heeft 15% een gewichtsverlies van meer dan 15%. De ervaring van de werkgroep is dat dit zeker ook voor het kleincellig longcarcinoom kan gelden, maar wordt niet apart beschreven in de literatuur.

Diagnostiek

Er moet aan het kanker anorexie-cachexie syndroom gedacht te worden, als een patiënt in de laatste 6 maanden >5% van het lichaamsgewicht heeft verloren. Bij obese patiënten wordt >10% genoemd. Laboratoriumtesten zijn van zeer beperkte diagnostische waarde (halfwaarde tijden van transferrine en transthyretine en de urine metabolieten als kreatinine). Serum albumine wordt toch wel gebruikt vanwege de lage kosten en gemakkelijke beschikbaarheid. Ook de bioimpedantie meting is een nuttig instrument hierbij.

Therapie

(Therapie met betrekking tot PNS en niet voor bijwerking van de therapie)

Het genezen of bestrijden van de kanker is de hoeksteen van de behandeling. Daarnaast is het ophogen van de voedselinname en het tegengaan van spier en vet "wasting" cruciaal. Hypercalorische voeding en agressieve voedingsmethoden leveren geen goed resultaat en worden niet aanbevolen [33](#) [34](#) [249](#). Voedings-, psychologische- en gedragstherapieën hebben aantoonbaar gunstige effect. Het is van belang een team van ondersteuners bij de behandeling van longkanker te betrekken, afhankelijk van de situatie per patiënt.

Tabel medicatie bij anorexie cachexie

medicamenten	effect
glucocorticosteroiden	Wel symptomatische verbetering op glucocorticoiden 226 45 264 363 , maar beperkt effect op eetlust, voedsel inname, PS en welbeleving 123 104 217 . Een bewezen gunstig resultaat op toegenomen eetlust wordt gezien bij prednisolon 15mg dd po, dexamethason 3-6mg dd po of op de kwaliteit van het leven met methyprednisolon 125mg dd iv. Testperiode op klinisch effect van 1 week is raadzaam.
Progestogenen	Megestrol (40mg 4dd tot totaal max 800mgdd) en Medroxy-progesteron acetaat (500mg 2dd) hebben een bewezen positief effect op eetlust, calorie inname, gewichtstoename (vet), en welbevinden. Cave de bijwerkingen bv toename van de kans op tromboembolische complicaties, 237 123 16 46 104 204 206 205 43 111 329 205 283 .
cyproheptadine e.a. antiserotonerge medicatie	Beperkt, maar gunstig effect gezien op de eetlust door deze middelen. Dit leverde geen afname van het gewichtsverlies op 104 217 181 97 .
"Branched" chain aminozuren	Orale supplementen met hebben met succes de ernst van kanker anorexie kunnen reduceren 54 .
Prokinetica	metoclopramide (10mg 3dd) heeft geeft enige verbetering van anorexie en het gevoel van snelle verzadiging 70 217 256 . Slow release variant (2dd) zou dit nog beter doen 47 .
eicosapentanoic acid (EPA)	Toevoeging van EPA aan andere maatregelen levert een gunstige bijdrage aan gewichtstoename, lean-body mass en PS in oudere studies. B.v. visolie capsules (18% EPA en 12% docosahexaenoic acid), 12 dd po. 362 25 270 110 . Echter EPA is slechter dan andere medicatie 216 172 .

cannabis	Van Dronabinol (synthetische orale vorm van tetrahydrocannabinol) wordt in niet-gerandomiseerde studies een gunstig effect gezien op stemming en eetlust. Gewichtstoename in minder duidelijk. ^{237 123 16 104}
5'deoxy-5-fluorouridine	effect onvoldoende onderzocht voor klinisch gebruik.
melatonine	20mgdd heeft gunstig effect laten zien op gewichtsverlies ¹⁰⁴
Thalidomide	gunstig effect op slapeloosheid, rusteloosheid en misselijkheid, eetlust en verhoogd welbevinden ⁴⁴
restgroep	B2-agonisten: geen gecontroleerde studies bij kanker patiënten, maar na knieoperaties bleek dat clenbuterol de spierfunctie kan verbeteren ²¹⁴ . Voor indomethacine (2dd 50mg) is een bewezen gunstig effect op het stabiliseren van de PS en betere overleving. Pentoxifyllinen en hydazyne sulfaat werken niet. Nandrolon decanoate (anabool steroid) toont gunstig effect op gewichtsverlies bij longkanker. ⁸²

Cutane paraneoplastische syndromen

Literatuurbespreking:

De moeilijkheid van cutane PNS bij longkanker is, dat de afwijkingen relatief veel voorkomen, maar zelden gepaard gaan met maligniteiten. Voorbeelden zijn palmoplantaire keratosen, erythrodermie, verworven ichthyosen, gegeneraliseerde pruritus, vasculitis en syndroom van Leser-Trélat. Daarnaast is er een aantal PNS, die suspect of soms obligaat zijn voor maligniteiten. SCLC wordt zelden apart beschreven. Verworven palmoplantaire puntvormige keratose van handpalmen en voetzolen kunnen spontaan voorkomen, maar worden relatief vaker gezien bij mensen met blaascarcinoom en longcarcinoom (SCLC is onduidelijk)^{10 52 355}. Verruca seborroica vormen een zeer veel voorkomende benigne tumor bij de ouder wordende huid. Indien er sprake is van een plotseling ontstaan van verruceuze tumoren, verruca seborroica met een inflammatoire basis, moet gedacht worden aan het syndroom van Leser-Trélat. Dit wordt vooral geassocieerd met gastro-intestinale maligniteiten, maar ook longcarcinoom (SCLC?) kan een rol spelen. De zelden voorkomende afwijkingen worden niet genoemd.

Tabel 7 cutane paraneoplastische syndromen

PNS	Beschrijving	Voorkomen
Endocrine and metabole lesies	Zie endocriene paraneoplastische syndromen	
Bulleus pemphigoid	blaarziekte	1-2% bij maligniteiten (mogelijk alleen coincidentie?), ook bij longkanker (SCLC?)
Ichthyosis		Niet apart bij SCLC beschreven
Dermatomyositis (en ook wel polimyositis), Patchydermoperiostosis		In 6 tot 50% van de gevallen geassocieerd met maligniteiten, SCLC niet apart beschreven
Hypertrichosis lanuginosa	ongepigmenteerde overmatige (lanugolo) haargroei die voornamelijk in het gelaat	Bij mannen met name geassocieerd met longkanker (alle soorten), in algemeen vaker bij vrouwen ⁸² .
Tromboflebitis migrans		10% bij maligniteiten, voornamelijk maag en darmcarcinoom, ook wel bij longkanker

Neurologische manifestaties

Literatuurbespreking:

Paraneoplastisch neurologische verschijnselen zijn kanker-gerelateerde syndromen, die elk onderdeel van het zenuwstelsel kunnen beïnvloeden. De neurologische symptomen kunnen snel progressief zijn en zijn vaak irreversibel. Snelle tumorcontrole kan de klinische uitkomst van de PNS's verbeteren [Beukelaar 2006; Harrison 2008;³³⁵].

Epidemiologie neurologische PNS

In 60%! van de patiënten komen de neurologische verschijnselen eerder dan de primaire presentatie van de kanker. Klinisch invaliderende paraneoplastische verschijnselen komt voor bij 0,5 tot 1% van alle kanker patiënten en in 2-3% van patiënten met kleincellig longcarcinoom (en bv in 30-50% van de patiënten met thymoom).

Diagnostiek van neurologische PNS

De klinische syndromen zijn nooit pathognomonisch voor een PNS etiologie. Sommige neurologische syndromen zijn relatief vaak met een soort kanker geassocieerd [Beukelaar 2006]. Zie tabel met "klassieke" PNS.

Neurologische PNS gegroepeerd

Literatuurbespreking:

PNS van CZS en dorsale wortel ganglia [Harrison 2008].

De diagnose wordt meestal gesteld op de combinatie van kliniek, radiologie en cerebrospinale vloeistof bevindingen. Meestal is een biopsie niet goed mogelijk (soms nuttig in de DD) en zijn de neuropathologische bevindingen ook niet specifiek voor een bepaalde PNS. Het vinden van antineurale antilichamen (AL) kan nuttig zijn, maar met de volgende beperkingen: 1-het is maar detecteerbaar bij 60-70% van de PNS van het CZS, 2-de AL kunnen in perifeer bloed, in cerebrospinale vloeistof of in beide gevonden worden en 3-een deel van de patiënten zonder klinische verschijnselen heeft ook deze antilichamen (meestal in lage titers). 4-De relatie tussen AL titer en ziekte beloop correleert niet goed. 5-er zijn meerdere AL die met eenzelfde PNS kunnen worden geassocieerd (vaak afhankelijk van de onderliggende tumor en 6-een patiënt kan meerdere AL soorten hebben).

PNS van zenuw en spier [Harrison 2008].

De diagnose wordt vaak gesteld op klinische, elektrofysiologische en pathologische gronden. Bij een PNS waar vaker kleincellig longcarcinoom bij wordt gevonden dient dus een PETscan of CT thorax te worden gemaakt. Indien er niets gevonden wordt dient dit onderzoek periodiek te worden herhaald tot 3 jaar nadien.

PNS van het spinale zenuwstelsel [Harrison 2008].

Voorbeelden zijn subacute motorneuropathie en necrotiserende myelopathy. Hieruit voortvloeiend komen syndromen als "stiff-limb" en "stiff-person" syndroom tot encefalomyelitis met "rigidity". Paraneoplastische myelitis kan zich presenteren met bovenste en onderste motorneuron symptomen, segmentale myoclonus en rigidity. Dit syndroom kan het eerste manifestatie zijn van encefalomyelitis en kan geassocieerd zijn met kleincellig longcarcinoom en serum anti-Hu, anti-CV2, CRMP5 of amphiphysine AL.

PNS perifere neuropathien [Harrison 2008].

Gedurende het hele traject van het tumorbeloop kunnen deze PNS zich ontwikkelen. Guillain-Barré en brachiale plexitis worden niet speciaal bij kleincellig longcarcinoom genoemd. Bij vasculitis van de zenuwen en spieren wordt SCLC wel genoemd. En zo ook bij perifere zenuw hyperexcitabiliteit (neuromyotonie of Isaac's syndroom) en paraneoplastisch autonome neuropathie.

Specifieke PNS bij SCLC

Literatuurbespreking:

Detectie van een aantal onconeurale AL is zeer behulpzaam bij het stellen van de diagnose en de (mogelijk) onderliggende kanker.

Alleen voor SCLC relevante AL worden genoemd.

Tabel 8 antilichamen, paraneoplastisch neurologische syndromen en geassocieerde tumoren

Antilichaam	Klinische syndromen	Geassocieerde tumoren
-------------	---------------------	-----------------------

goed-gekaracteriseerde paraneoplastische antilichamen		
Anti-Hu (ANNA-1)	Encephalomyelitis, limbische encephalitis, sensore neuronopathie, subacuut cerebellaire degeneratie, autonome neuropathie	SCLC, neuroblastoom, prostaat
Anti-CV2 (CRMP5)	Encephalomyelitis, chorea, limbische encephalitis, sensore neuronopathie, sensorimotore neuropathie, neuritis optica, subacuut cerebellaire degeneratie, autonome neuropathie	SCLC, Thymoom
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoclonus-myoclonus, hersenstam encephalitis	borst, SCLC
Anti-Ma2 (Ta) ^a	Limbische/diencephale/hersenstam encephalitis, subacuut cerebellaire degeneratie	Testikel, long
Anti-amphiphysine	"Stiff-person" syndroom, encephalomyelitis, subacuut sensore neuronopathie, sensorimotore neuropathie	borst, SCLC
Anti-recoverin	Kanker-geassocieerde retinopathie	SCLC
deels gekarakteriseerde antilichamen		
ANNA-3	Encephalomyelitis, subacuut sensore neuronopathie	SCLC
PCA-2	Encephalomyelitis, subacuut cerebellaire degeneratie	SCLC
Anti-Zic4	Subacuut cerebellaire degeneratie	SCLC
Antilichamen die met en zonder kanker voorkomen		
Anti-VGCC	Lambert-Eaton myastheneen syndroom, subacuut cerebellaire degeneratie	SCLC
Anti-nAChR	Subacuut autonome neuropathie	SCLC
Anti-VGKC	Limbische encephalitis, neuromyotonie	Thymoom, SCLC

^a hersenstam encephalitis en subacuut cerebellaire degeneratie zijn meestal geassocieerd met tumoren anders dan testistumoren en rerum van deze patienten reageert ook met Ma1 proteïne.

afkortingen: AChR, acetylcholine receptor; ANNA, antineuronale nucleaire antilichamen; mGluR1, metabotropic glutamate receptor type 1; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor; PCA, Purkinje cytoplasmic antilichaam; SCLC, small cell lung carcinoma; VGCC, voltage-gated calcium channels; VGKC, voltage-gated potassium channel [Beukelaar 2006].

Tabel 9 paraneoplastisch neurologische syndromen en hun respons op behandeling

Klinisch syndroom	Auto-Antilichaam	Respons op therapie	Respons op tumortherapie	commentaar
<i>Encephalomyelitis</i>	Hu (ANNA-1)	Geen overtuigend effect	Stabiliseert patiënt in betere conditie	Spontane verbetering zelden beschreven
<i>Limbische encefalitis</i>	Hu (ANNA-1), Ma2	sommige patiënten responderen	Kan verbeteren	Partiele verbetering kan spontaan voorkomen
<i>Subacuut cerebellaire degeneratie</i>	Yo (PCA-1)	Geen overtuigend effect	Geen effect op neurologische uitkomst	Indien geassocieerd met M. Hodgkin kan het spontaan verbeteren
	Tr (PCA-Tr), mGluR1	Kan verbeteren	Kan verbeteren	
<i>Opsoclonus-myoclonus (volwassenen)</i>	Ri (ANNA-2)	Kan verbeteren	Partieel neurologisch herstel	Thiamine, baclofen en clonazepam kunnen effectief zijn
<i>"Stiff-person" syndroom</i>	Amphiphysine	Kan verbeteren	Kan verbeteren	Respondeert op baclofen, diazepam, valproaat, vigabatrine en carbamazepine;

				pijnlijke spasmen kunnen opioïden nodig maken
Kanker geassocieerde retinopathie	Recoverine	Visus kan iets verbeteren	Geen overtuigend effect	
Melanoom-geassocieerd retinopathie	Anti-bipolar cells	Anecdotische visus verbetering	Anecdotische visus verbetering	
Paraneoplastische n. opticus neuropathie	CV2/CRMP5	Anecdotische visus verbetering	Anecdotische visus verbetering	
<i>Subacute sensore neuronopathie</i>	Hu (ANNA-1)	Geen overtuigend effect, zelden partiele respons	Stabiliseert de patient in een betere conditie	Behandeling van neurologische pijn met tricyclische antidepressiva
Chronisch sensorimotore neuropathie met M-proteïne	MAG (IgM)	Kan verbeteren	Kan verbeteren	
Chronisch sensorimotore neuropathie met osteoscleroticsch myeloom	Geen AL	Geen overtuigend effect	Reageert vaak	Radiotherapie, chemotherapie, en Chirurgie effectief
Subacuut autonome neuropathie	Hu	Geen overtuigend effect	Geen overtuigend effect	Symptomatische behandeling van orthostatische hypotension; neostigmine bij pseudo-obstructie
Paraneoplastisch perifere zenuw vasculitis	Hu	Kan verbeteren	Kan verbeteren	
<i>Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS)</i>	P/Q-type VGCC	Reageert vaak	Reageert vaak	2,3 diaminopyridine; cholinesterase inhibitoren kunnen geprobeerd worden (effect onduidelijk)
Myasthenia gravis	AChR	Reageert vaak	Reageert vaak	Cholinesterase inhibitoren
Neuromyotonie	VGKC	Kan verbeteren	Niet bekend	Antiepileptica (carbamazepine, phenytoin)
<i>Dermatomyositis</i>	Mi-2	Respondeert meestal	Kan verbeteren	

afkortingen: AChR, acetylcholine receptor; ANNA, antineuronale nucleaire antilichamen; MAG, myelin-geassocieerde glycoproteïne; mGluR1, metabotropische glutamate receptor type 1; PCA, Purkinje cytoplasmisch antilichaam; VGCC, voltage-gated calcium channels; VGKC, voltage-gated potassium channel.. *Klassieke paraneoplastische neurologische syndromen zijn schuingedrukt. [Beukelaar 2006]

Tabel 10 "klassieke" paraneoplastische syndromen, kliniek, diagnose en therapie

PNS en voorkomen	kliniek	diagnose	therapie
encephalomyelitis, limbische encefalitis en subacuut cerebellaire degeneratie			
Meestal SCLC, maar vele andere tumoren zijn beschreven. Komt	Bij limbische encefalitis horen verwardheid, depressie, agitatie, ernstige korte termijn	Vaak anti-HU AL in serum en cerebrospinale vloeistof. Anti-CV2/CRMP5 AL	Meestal therapie resistent. Soms treedt stabilisatie op van symptomen na

<p>voor bij < 1% van patiënten met SCLC. Limbische encefalitis is zeldzaam. De subacuut cerebellaire degeneratie is een van de meest voorkomende PNS (37% van de AL positieve PNS), maar nog steeds zeldzaam.</p>	<p>geheugenstoornis, epileptische insulten en dementie. Ontstaat in dagen tot maanden.</p> <p>Subacuut cerebellaire degeneratie start acuut met misselijkheid, braken, duizeligheid en lichte coördinatioestoornis bij lopen. Het verergert in weken tot maanden tot progressieve ataxie, dysarthrie, en nystagmus.</p>	<p>komen minder vaak voor. Vaak reeds kliniek voor het zichtbaar worden van de tumor (maanden tot 3 jaar). Er dient dan ook uitgebreid naar de tumor te worden gezocht en het is verstandig te vervolgen als er anti-HU AL worden gevonden.(2-3 jaar?). In 65-80% van de casus met vooral een limbische encefalitis toont de MRI of CT scan van de hersenen temporaalkwab abnormaliteiten. Bij cerebellair syndroom zijn afwijkingen uiteindelijk in cerebellum. Liquor toont in meeste patiënten verhoogd proteïne, milde mononucleaire pleocytose (<200 mononucleaire cellen, vnl lymfocyten), verhoogde IgG index of oligoclonale banden</p>	<p>adequaat bestrijden van de tumor. De rol van plasma "exchange" , I.V. immunoglobulines en immunosuppressie zijn niet duidelijk. van de tumor.</p>
<p>opsoclonus-myoclonus</p>			
<p>Bij SCLC < 1% van de casus voor.</p>	<p>afwijking van de oogbeweging gekarakteriseerd door onvrijwillige, chaotische "saccades" in alle richtingen van het gezichtsveld. Vaak komt er myoclonus en ataxie bij. Zonder succesvolle behandeling volgt encefalopathie, coma en de dood.</p>	<p>MRI imeestal normaal. Het beeld lijkt in eerste instantie vaak op subacuut cerebellaire degeneratie. Zie ook tabel geassocieerde AL.</p>	<p>Naast primaire tumor behandeling kunnen soms symptomen verbeteren door immunotherapie (glucocorticoiden, immunosupresiva, plasma exchange en/of IV immunoglobulines).</p>
<p>PNS en voorkomen</p>	<p>kliniek</p>	<p>diagnose</p>	<p>therapie</p>
<p>neuromuscular junction disorders (LEMS)</p>			
<p>Het komt voor bij 3% van de patiënten met een kleincellig longcarcinoom. 99 157 247</p>	<p>LEMS is een variant van myasthenie. Maar itt myasthenia gravis vooral spierzwakte van de romp, schoudergordel en bekkengordel en lage extremiteiten .Overeenkomstig is dat de spieren verzwakt zijn, maar met name na repeterende inspanning. [Adams 2005]. Uiteindelijk ontwikkelen zich ook autonome verschijnselen in 95% van deze patiënten</p>	<p>Zie kliniek. EMG gaat met name achteruit bij herhaalde stimulans. Er is een beperkte reactie op anitchoolinesterase medicatie zoals neostigmine en pyridostigmine (itt myasthenia gravis) [Adams 2005, Beukelaar 2006]. Tijdens de eerste paar spiercontracties kan de kracht juist tijdelijk toenemen itt myasthenia gravis. Peesreflexen zijn vaak verminderd.</p>	<p>Respons op neostigmine en pyridostigmine is beperkt en onvoorspelbaar. Anaesthesie kan de situatie verergeren. Vaak verbetert de toediening van 3,4 diaminopyridine (3,4 DAP) de situatie in een dosering van 20mg tot 5dd alleen of in combinatie met pyridostigmine 212. Ook levenslang prednison heeft verbetering</p>

	(droge mond, impotentie, ptosis).		getoond [Streib and Rottner 1981] Ook plasmaferese ook in combinatie met prednison (25-60mgdd) en azathioprine 2-3mg/kg dd (evt afwisselend om de dag) is beschreven. IV immunoglobulines zijn ook beschreven. [Adams 2005]
perifere neuropatien (subacuuut sensore neuropatie)			
geassocieerd met longkanker, meestal SCLC, (70%-80%)	Pijnlijke symmetrische of asymmetrische distale sensorimotore neuropathie met variabele proximale spierzwakte.	Vooral bij oudere mannen en geassocieerd met hoge BSE en verhoogde liquor proteïne concentratie. Presenteert zich vaak voor de diagnose kanker gesteld is. Bij electrofysiologisch onderzoek subacute sensore neuropatie een sterke afname in potentiaal. Zie tabel voor de associatie met AL.	Klinische verbetering wordt vaak gezien door glucocorticosteroiden en cyclofosfamide als immunsuppressiva.
Dermatomyositis (zie ook cutane PNS)			
Voorkomen bij SCLC <1%. 162	De klassieke heliotrope rash (paarse verkleuring van de oogleden) gaat vaak aan de proximale spierzwakte vooraf. Andere verschijnselen zijn arthralgien, myocarditis, hartfalen en interstitiele longaandoeningen.	Er is geen verschil in de electrofysiologische kenmerken van patiënten met en zonder kanker. CT of MRI kan behulpzaam zijn voor het vinden van een geschikte biopsyplaats. Er is een relatie met AL (Mi-2) zie tabel. In 35% van de casus zijn er hoge Mi-2 titers.	Zie tabel. Metotrexaat, cyclofosfamide, en azathioprin kunnen worden overwogen maar meestal is er een goede reactie op corticosteroiden.

Overige paraneoplastische syndromen

Literatuurbespreking:

Renale manifestaties van non-renale kanker

Glomerulaire afwijkingen en microvasculaire lesies spelen geen rol bij longkanker

Koorts

Koorts als paraneoplastisch verschijnsel is waarschijnlijk een cytokine gemedieerd proces. SCLC wordt niet genoemd in Harrison en Devita bij de koorts als paraneoplastisch verschijnsel. [PubMed](#) levert ook geen resultaat. Kanker in het algemeen en ook longkanker wordt wel genoemd. De werkgroep heeft sterk de indruk dat ook bij SCLC koorts als paraneoplastisch verschijnsel wel kan plaatsvinden, maar heeft hiervoor geen onderbouwing.

Vermoeidheid

Vermoeidheid is een veel voorkomend verschijnsel bij veel soorten kanker. Er wordt hier niet apart op ingegaan.

Nacontrole en nazorg

Aanbevelingen:
Zie richtlijn [NSCLC](#)

Organisatie van zorg

Aanbevelingen:
Zie richtlijn [NSCLC](#)

Psychosociale zorg

Aanbevelingen:

Zie richtlijn [NSCLC](#)

Palliatieve zorg

Aanbevelingen:
Zie richtlijn [NSCLC](#)

Implementatie / evaluatie

Aanbevelingen:

Uit de tekst van de richtlijn zijn onderbouwde conclusies voortgekomen, resulterend in aanbevelingen. De indicatoren die voor de richtlijn zijn ontwikkeld sluiten aan bij de richtlijnen voor het niet-kleincellig longcarcinoom. Om deze reden zijn de richtlijnen van toepassing die in het kader van "zichtbare zorg" zijn gemaakt. De implementatie wordt gestimuleerd door verspreiding van het richtlijnconcept ter beoordeling, waarmee betrokkenheid van de leden wordt bevorderd. De conceptrichtlijn is ter beoordeling aan alle NVALT leden en NVRO leden voorgelegd. De laatste wijzigingen zijn nog zes weken inzichtelijk geweest op het besloten gedeelte van de NVALT-website. Ook de meningen van andere wetenschappelijke verenigingen zijn in de concepttekst meegenomen. Na accordering is de richtlijn beschikbaar gekomen op het publieke gedeelte van de NVALT-website (<http://www.nvalt.nl/>). Tevens krijgen alle leden het boekje thuisgestuurd. De Commissie Richtlijnen van de NVALT heeft een voorstel gedaan voor richtlijnimplementatie in het algemeen. Tevens is de richtlijn beschikbaar op www.oncoline.nl/, de site van de verenigde integrale kankercentra (VIKC)

TNM Classificatie

Aanbevelingen:

De nieuwe 7de editie van de **TNM** classificatie dient gebruikt te worden bij iedere stadiëring van een patiënt met NSCLC en SCLC.

Literatuurbespreking:

De nieuwe 7de **TNM** stadiëring van de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) is in Nederland van kracht sinds januari 2010 en dient gebruikt te worden bij de classificatie van longkanker. Bij de revisie van de **TNM** Classificatie van maligne long tumoren (IASLC, Staging Manual in Thoracic Oncology, 2009) is gebruik gemaakt van 46 databases uit 20 landen, waaronder Nederland. Het nieuwe **TNM** systeem is uitvoerig beschreven en geeft een handleiding voor een zo nauwkeurig mogelijke klinische beschrijving van longkanker. De doelstellingen van de classificatie is om de clinicus te voorzien van een hulpmiddel bij de planning van behandelingen, om hem een prognostisch systeem te geven en om de resultaten van behandelingen te evalueren. Daarnaast vormt het een hulpmiddel om informatie over behandelingen tussen centra te faciliteren en een bijdrage te leveren aan het continue onderzoek naar longkanker. De IASLC aanbevelingen zijn verwerkt in de 7de editie van de **TNM** classificatie en geaccepteerd door de UICC en AJCC in 2009.

Mountain heeft in 1986 de prognostische waarde van het 'tumour nodes metastases' (**TNM**)-stadiëringssysteem gepubliceerd voor een grote groep patiënten met NSCLC. Deze **TNM**-classificatie wordt internationaal voor maligne tumoren gebruikt en is geaccepteerd door het American Joint Committee on Cancer (**AJCC**) en de Union Internationale Contre le Cancer (**UICC**). De International Staging Committee (ISC) van de International Association for the study of Lung Cancer (**IASLC**) heeft in de periode van 1990 tot 2000 gegevens verzameld van ongeveer 68.000 NSCLC patiënten en van 13.000 SCLC patiënten. Van deze patiënten zijn de **TNM** data geanalyseerd, waarbij de verschillen in overleving zijn gebruikt voor de aanbevelingen voor de veranderingen in de 7e editie van de **TNM** Staging System for Lung Cancer. Deze editie is in het najaar van 2009 gepubliceerd en dient ook in Nederland algemeen gebruikt te worden vanaf januari 2010.

De **TNM**-classificatie beschrijft de anatomische uitbreiding van longkanker op een bepaald moment van het ziekteproces. Deze rubricering van tumoruitbreiding is een belangrijke factor in de selectieprocedure voor een bepaalde behandeling. Het vormt tevens de uitgangswaarde voor het bepalen van de effectiviteit van een behandeling. Het definiëren van consistente reproduceerbare patiëntengroepen is hiervoor van grote waarde om een zinvolle interpretatie van de behandelresultaten te kunnen geven. Belangrijk is te beseffen dat het systeem primair een prognostisch systeem is. Om het classificatiesysteem ook in de toekomst te verbeteren en aan te passen zijn steeds nieuwe gegevens van centra over de wereld nodig.

Algemene regels van het **TNM**-systeem

De betekenis van de diverse **TNM**-stadia staat vermeld in onderstaande tabel 12:

T - uitbreiding van de primaire tumor;

N - het aan- of afwezig zijn van lymfekliermetastasen en de uitgebreidheid hiervan;

M - het aan- of afwezig zijn van metastasen op afstand.

De klinische classificatie '**cTNM**' is gebaseerd op alle informatie die verkregen is voor aanvang van een behandeling (of de beslissing niet te behandelen). Dit **cTNM**-stadium moet voor iedere patiënt worden bepaald aan de hand van het lichamelijk onderzoek, bronchoscopie, radiologisch onderzoek, mediastinoscopie en eventueel ander onderzoek.

De pathologische classificatie '**pTNM**' wordt bepaald naar aanleiding van het pathologisch onderzoek van gereceerde specimina (behalve voor mediastinoscopie). De **cTNM**- en **pTNM**-stadiumindeling moeten na vaststelling voor een patiënt in de medische status worden genoteerd.

Het 'y'-voorvoegsel wordt gebruikt indien de **TNM**-classificatie gedaan wordt tijdens of na initiële multimodaliteittherapie. De **cTNM**- of **pTNM**-classificatie wordt dan voorafgegaan door het voorvoegsel 'y'. Het **ycTNM**- of **ypTNM**-stadium classificeert de tumor op het moment van dat onderzoek. De '**rTNM**'-classificatie beschrijft een recidieftumor na een ziektevrij interval. Indien er twijfel is over een bepaalde **T**-, **N**- of **M**-categorie, moet de lagere categorie (minder uitgebreide ziekte) worden aangehouden (IASLC handboek, pagina 37).

Regionale lymfeklierclassificatie bij SCLC

De aan- of afwezigheid van regionale lymfekliermetastasen bij het SCLC is een belangrijk prognostisch gegeven en van essentieel belang voor het maken van een behandelplan. Het regionale lymfekliersysteem is ontstaan uit een combinatie van daarvoor bestaande lymfeklierclassificaties van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) en de American Thoracic Society (ATS). Het huidige systeem biedt de mogelijkheid om op consequente en reproduceerbare wijze lymfeklieren te classificeren en is geschikt voor zowel klinische als chirurgisch-pathologische stadiëring (tabel 12).

Uitgangspunt voor de onderverdeling in N1-, N2- en N3-stations is de anatomische lokalisatie van de lymfeklieren ten opzichte van de mediastinale pleura. In het systeem zijn de anatomische grenzen aangegeven voor 14 hilaire, intrapulmonale en mediastinale lymfeklierstations (zie figuur 2).

Afwezigheid van regionale lymfekliermetastasen wordt aangegeven als N0. N1-lymfekliermetastasen zijn peribronchiaal of ipsilateraal hilar gelegen (distaal van de mediastinale omslagplooï en binnen de viscerale pleura). N2-metastasen bevinden zich tussen de mediastinale pleurabladen in ipsilaterale mediastinale en subcarinale klieren. Supraclaviculair en contralateraal mediastinaal of hilar gelegen lymfekliermetastasen worden geclassificeerd als N3-lymfekliermetastasen.

De klinische regionale lymfeklierstadiëring wordt weergegeven als 'cN' en is gedefinieerd als de status van de lymfeklieren op basis van alle beschikbare diagnostische gegevens voorafgaande aan de behandeling of het besluit geen behandeling in te stellen. Bij het classificeren van de regionale lymfeklierstatus verdient het de voorkeur aan te geven op grond van welk diagnostisch onderzoek de classificatie tot stand gekomen is (bijvoorbeeld CT-thorax, mediastinoscopie, PET-scan of endoscopische echografie met fijne-naaldaspiratie). De pathologische lymfeklierstadiëring (pN) geeft de status van de lymfeklieren weer aan de hand van de chirurgisch-pathologische gegevens na thoracotomie.

Sulcus superior-tumoren worden op dezelfde wijze gestadieerd als NSCLC-tumoren die elders in de long zijn gelokaliseerd. Het betreft meestal T3- of T4-tumoren afhankelijk van de lokale tumoruitbreiding in de thoraxwand (T3), de plexus brachialis (T3), het mediastinum (T4) en de wervels (T4). Voor een accurate beoordeling van de T-status, en dus de stadiëring, kan een MRI behulpzaam zijn. Afhankelijk van de aan- of afwezigheid van regionale lymfekliermetastasen worden deze tumoren gestadieerd als IIB (T3N0), IIIA (T3N1-2) of IIIB (T4).

Bij een tumor die direct ingroeit in een klierstation in het mediastinum, mag men uitgaan van lokaal uitgezaaide ziekte. Als bijvoorbeeld een tumor uitgaande van de linkeronderkwab ingroeit in de subcarinale klier (station 7), moet men dit duiden als N2-ziekte.

Op basis van zowel de klinische als de pathologische **T**-, **N**- en **M**-classificatie wordt de tumor ingedeeld in verschillende stadia (tabel 13). De laatste revisie (2009) is veranderd ten opzichte van die uit 2002.

Belangrijkste veranderingen in de **TNM** 7e editie t.o.v. de 6e editie zijn hieronder aangegeven (zie ook tabel 14 en 15).

1. Upstaging T2bN0M0 van stadium IB naar IIA
2. Downstaging T2aN1M0 van stadium IIB naar IIA, en
3. Downstaging T4N0-N1M0 van stadium IIIB naar IIIA.

T-component:

De tumor grootte heeft prognostische waarde, waarbij de T1 tumoren nu worden onderverdeeld in T1a (≤ 2 cm) en T1b ($> 2-3$ cm). De T2 tumoren worden onderverdeeld in T2a ($> 3-5$ cm) en T2b ($> 5-7$ cm), waarbij de tumoren > 7 cm in de T3 categorie vallen. Daarnaast worden additionele noduli in dezelfde kwab als de primaire tumor, eerder geclassificeerd als T4, nu als T3 geclassificeerd. Additionele tumornoduli in een andere ipsilaterale kwab worden in plaats van M1 nu als T4 geclassificeerd en pleurale disseminatie wordt nu als M1 geclassificeerd. Hoe pleurale uitbreiding met tumor wordt beoordeeld, is aangegeven in het nieuwe stadiëringssysteem.

N-component:

Geen veranderingen t.o.v 6e editie

1. Lymfekliermetastasen worden gedefinieerd als lokalisatie van tumorcellen in lymfeklierweefsel:

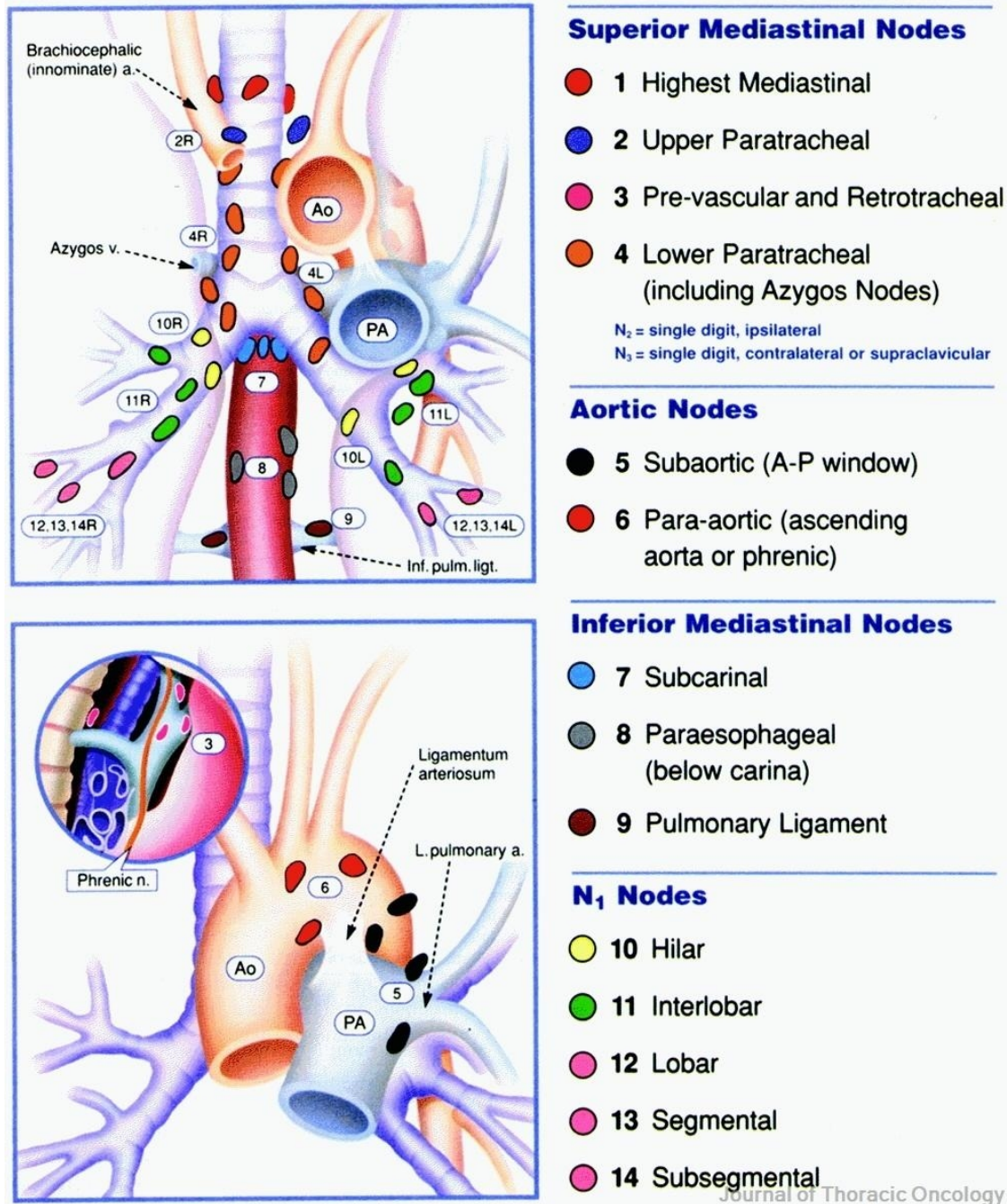
2. Micrometastasen: 0.2 mm - 2mm
3. Metastasen: > 2mm
4. Isolated tumour cells (ITC) worden niet geduid als metastasen: geïsoleerde tumorcellen of kleine clusters tumorcellen (<0.2 mm) gedetecteerd met HE en/of aanvullende immunohistochemische of moleculaire technieken, voor nomenclatuur (IASLC handboek, pagina 79)).

M-component:

1. Pleurale en pericardiale effusies of nodules worden geclassificeerd als M1a, tenzij klinische gegevens duiden dat de effusie niet tumor gerelateerd is.
2. Tumor noduli met de dezelfde histologie in de contralaterale long is M1a.
3. Metastasen op afstand is M1b.

Tabel 11 TNM-classificatie volgens de 7^{de} editie IASLC

Primaire tumor	
TX	primaire tumor niet te beoordelen, óf tumor alleen aangetoond door aanwezigheid van maligne cellen in sputum of bronchusspoeling zonder dat de tumor röntgenologisch of bronchoscopisch zichtbaar is
T0	primaire tumor niet aangetoond
Tis	carcinoma <i>in situ</i>
T1	tumor < 3 cm, omgeven door long of viscerale pleura en bij bronchoscopisch onderzoek geen aanwijzingen voor ingroei proximaal van de lobaire bronchus T1a: ≤ 2cm T1b: > 2 en ≤ 3 cm
T2	tumor > 3 cm en ≤ 7 cm, of tumor van elke grootte met één of meer van de volgende kenmerken: - infiltratie in pleura visceralis - in hoofdbronchus groeiend, echter > 2 cm distaal van de hoofdcarina - atelectase of obstructiepneumonie tot in de hilus, maar beperkt tot minder dan de gehele long, zonder pleuravocht T2a: > 3 en ≤ 5 cm T2b: >5 en ≤ 7 cm
T3	tumor > 7cm of tumor van elke grootte met directe uitbreiding naar thoraxwand (inclusief sup. sulcus tumoren) inclusief aanliggende rib(ben), diafragma, n. phrenicus, mediastinale pleura, pariëtaal pericard, óf tumor in hoofdbronchus < 2 cm distaal van de carina; óf tumor samenhangend met atelectase of obstructiepneumonie van de gehele long, of separate tumornoduli in dezelfde kwab als de primaire laesie
T4	tumor van elke grootte met uitbreiding naar: mediastinum, hart, grote vaten, trachea, n. laryng. recurrens, carina, oesophagus, wervellichaam; of separate tumornoduli in dezelfde kwab als de primaire tumor
Regionale lymfeklieren	
NX	lymfeklierstatus niet te beoordelen
N0	geen regionale lymfekliermetastase aangetoond
N1	metastase ipsilaterale peribronchiale en/of ipsilaterale hilaire lymfeklieren, inclusief directe doorgroei
N2	metastase ipsilaterale mediastinale en/of subcarinale lymfeklieren
N3	metastase in contralaterale mediastinale, contralaterale hilaire óf ipsi- en/of contralaterale lymfeklieren van de m. scalenus, of supraclaviculaire lymfeklieren
Metastasen op afstand	
MX	metastasen op afstand niet vast te stellen
M0	geen metastasen op afstand
M1	metastasen op afstand M1a: separate tumornodus of nodi in contralaterale longkwab, tumor met pleurale nodi, of maligne pleurale of pericardiale effusie. M1b: metastasen op afstand



Figuur 1: Regionale klierstations, benaming ten behoeve van longkankerstadiëring

Tabel 12 Regionale lymfeklierstations bij longkankerstadiëring (zie figuur 2)

Hoog-mediastinale klieren

- 1. hoog mediastinaal
- 2. hoog paratracheaal
- 3. prevasculair en retrotracheaal
- 4. laag paratracheaal (inclusief azygosklieren)

Aortale klieren

- 5. subaortaal (aortopulmonale venster)
- 6. para-aortaal (ascenderende aorta of n. phrenicus)

Laag-mediastinale klieren

- 7. subcarinaal
- 8. para-oesofagaal (onder carina)
- 9. ligamentum pulmonale

N1-klieren

- 10. hilair
- 11. interlobair
- 12. lobair
- 13. segmenteel
- 14. subsegmenteel

N2-ipsilaterale klier (station 1-9)

N3-contralaterale of supraclaviculaire klier

Figuur 1: Regionale klierstations, benaming ten behoeve van longkankerstadiering

Tabel 13 Stadiumindeling op basis van TNM-classificatie 7DE editie IASLC

Occult carcinoom	TX	N0	M0
stadium 0	Tis	N0	M0
stadium IA	T1	N0	M0
stadium IB	T2	N0	M0
stadium IIA	T1	N1	M0
stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
stadium IIIB	elke T	N3	M0
	T4	elke N	M0
stadium IV	elke T	elke N	M1

Tabel 14: Deze tabel geeft aan hoe de 6^{de} TNM classificatie kan worden omgezet in de 7^{de} TNM

TABLE 4. Descriptors, Proposed T and M Categories, and Proposed Stage Groupings

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Cells in bold indicate a change from the sixth edition for a particular TNM category.

classificatie.**Tabel 15: Veranderingen in rood aangegeven tussen 6^{de} en 7^{de} editie van de TNM classificatie.**

TX	Positive cytology only
T1	≥ 3 cm
T1a	≥ 2 cm
T1b	>2-3 cm
T2	Main bronchus ≥ 2 cm from carina, invades visceral pleura, partial atelectasis
T2a	>3-5 cm
T2b	>5-7 cm
T3	>7 cm, separate tumour nodule(s) in same lobe Chest wall, diaphragm, pericardium, mediastinal pleura, main bronchus >2cm from carina, total atelectasis
T4	Separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe Mediastinum, heart, great vessels, carina, trachea, oesophagus, vertebra
N1	Ipsilateral peribronchial, ipsilateral hilar
N2	Subcarinal, ipsilateral mediastinal
N3	Contralateralmediastinal or hilar, scalene or supraclavicular
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

Conclusies:**Niveau 1**

De 7de editie van de **TNM** classificatie is een prognostisch systeem en geeft een verbeterde stadia indeling ten opzichte van de vorige versie.

A, [133](#), Groome 2007 , Rami-Porta 2007 , Rusch 2007 , Postmus 2007

Samenvatting van de aanbevelingen

Aanbevelingen:

1. Het is aannemelijk dat stoppen met roken zinvol is, ook op het moment dat de diagnose longkanker (in casu SCLC) wordt gediagnosticeerd en de behandeling is gestart. Dit zou aan de patient meegedeeld moeten worden als dit klinisch relevant lijkt.
2. Vooralsnog wordt standaard bepaling van tumormerkers niet aanbevolen. ProGRP kan mogelijk behulpzaam zijn bij tumoren met onduidelijke histologie.
3. Bepalen van tumormerkers zoals NSE en ProGRP kan overwogen worden om het effect van de therapie te evalueren.
4. In principe wordt aanbevolen bij alle patiënten met longkanker een cytologische of histologische diagnose te verkrijgen, als er het klinische relevant is. Bij diagnostische twijfel aan de diagnose SCLC is immunohistochemie geïndiceerd
5. Alle patiënten met een SCLC dienen een CT scan van de thorax en bovenbuik te ondergaan, indien dit therapeutische consequenties heeft.
6. Een FDG-PET scan wordt niet aanbevolen in de standaard work-up van SCLC (dus als de diagnose reeds bekend is). Wanneer reeds een FDG-PET scan verricht is maakt deze een botscan overbodig.
7. Een cristabiopt behoort niet tot de routinematige stadiering van het SCLC.
8. Het verdient de voorkeur om bij de screening naar hersenmetastasen gebruik te maken van een post-contrast MRI. Om logistieke redenen kan ook gekozen worden voor een post-contrast CT, bij voorkeur met een dubbele dosis contrast.
9. Er dient een **TNM** stadiering en een WHO performance status te worden vastgesteld bij patiënten met een SCLC, omdat naast het **TNM** tumor stadium de WHO performance status de belangrijkste prognostische factor is, waar in de praktijk rekening mee moet worden gehouden. Tumormerkers als ProGRP en NSE kunnen enige waarde hebben
10. Patiënten met een SCLC moeten gestadieerd worden volgens de nieuwe **TNM** classificatie (7^{de} editie).
11. Voor patiënten met stadium I-II SCLC is chirurgische behandeling te overwegen. Vervolgens wordt adjuvante behandeling met chemotherapie en PCI geadviseerd, maar de bewijsvoering is beperkt.
12. In SCLC-LD wordt de combinatie van 4 kuren cisplatin-etoposide (PE) als de eerste keus behandeling aanbevolen, zowel tegelijk met radiotherapie als daaraan voorafgaand.
13. Thoracale bestraling bij SCLC-LD dient binnen 30 dagen na het begin van de chemotherapie gestart te worden en dient gegeven te worden in een korte behandelingsduur (< 30 dagen)..
14. De beste overlevingscijfers zijn gerapporteerd met een bestralingsschema, waarbij gedurende 3 weken tweemaal daags werd behandeld, 30 fracties van 1,5 Gy..
15. Patiënten zonder ziekteprogressie en in een goede algemene toestand dienen binnen de 60 dagen na het beëindigen van de chemotherapie een PCI te krijgen. Het voorkeursschema is 25 Gy in 10 dagelijkse fracties van 2.5 Gy, 4-5 keer per week.
16. Erythropoetine stimulerende middelen dienen terughoudend te worden ingezet bij de behandeling van SCLC
17. Granulocyt stimulerende middelen dienen niet te worden ingezet tijdens thoraxbestraling. Zij kunnen wel worden ingezet in de eerste cyclus chemotherapie bij patienten ouder dan 60 jaar wanneer de a priori kans op febrile neutropenie 20% of meer is. Er is geen plaats voor G-CSF naast antibiotica toegediend als secundaire profylaxe voor het optreden van febrile neutropenie.
18. Patiënten met SCLC-ED en performance score 0-3 dienen combinatie chemotherapie aangeboden te krijgen. Omdat , bij voorkeur 4-6 kuren cisplatin of carboplatin gecombineerd met etoposide de algemene wereld standaard is, wordt deze combinatie aanbevolen.
19. De werkgroep is van mening dat er op basis van het gebruiksgemak en patiëntvriendelijkheid wel een plaats kan zijn voor het oraal gebruik van etoposide. Gezien de mogelijk lagere biologische beschikbaarheid wordt dit niet aanbevolen bij een behandeling met curatieve intentie.
20. Er is geen plaats voor dosisintensificatie bij de behandeling van SCLC-ED.
21. Er is geen indicatie voor een onderhouds- of sequentiele behandeling met chemotherapie bij SCLC-ED
22. Profylactische hersenbestraling moet aangeboden worden aan alle patiënten met SCLC-ED die een respons of stabiele ziekte hebben na eerstelijns chemotherapie..
23. Buiten studieverband is er geen indicatie voor consolidatie radiotherapie op de thorax na complete respons buiten de thorax.
24. Bij patiënten met SCLC-ED kan bij symptomen ten gevolge van lokale tumor progressie (zoals hemoptoë, luchtwegobstructie, thoracale pijn, vena cava superior syndroom), botmetastasen of hersenmetastasen een palliatieve bestralingsbehandeling geadviseerd worden. Bij voorkeur zullen in verband met de beperkte levensverwachting korte bestralingschema's worden gebruikt..

25. Er zijn aanwijzingen dat bij asymptomatische of symptomatische hersenmetastasering bij patiënten met SCLC-ED systemische therapie samen met bestraling van de hersenen een goede therapie is.
26. Patiënten die een recidief kleincellig longcarcinoom hebben, dienen een tweedelijns behandeling met chemotherapie aangeboden te krijgen.
27. Patiënten met "sensitive disease" SCLC recidief komen in aanmerking voor behandeling met reïnductiechemotherapie.
28. Patiënten met "sensitive" en met "resistant disease" kleincellig longcarcinoom zouden behandeling met topotecan (oraal of intraveneus) aangeboden kunnen krijgen. (zie ook aanbeveling [Reïnductiechemotherapie](#)).
29. Betreffende de keuze van het schema voor tweedelijns chemotherapie kan bij "sensitive relaps" geen harde aanbeveling worden gedaan. Men kan kiezen tussen reïnductiechemotherapie, monotherapie of combinatiechemotherapie waarbij pemetrexed monotherapie of combinaties van gemcitabine met docetaxel of vinorelbine vermeden dienen te worden (zie ook aanbevelingen [Reïnductiechemotherapie](#) en [Monotherapie](#)).
30. Betreffende de keuze van het schema voor tweedelijns chemotherapie bij een "resistant relaps" kan eveneens geen harde aanbeveling worden gedaan
31. Targeted therapie wordt afgeraden bij (recidief) SCLC.
32. Voor patiënten met een performance score van 0-2 is bij een "sensitive relaps" van het kleincellig longcarcinoom zeker tweedelijns chemotherapie te overwegen.
33. Voor patiënten met een "resistant relaps" en een performance score van 2 of meer wordt door de werkgroep aangeraden zeer terughoudend te zijn met tweedelijns chemotherapie aangezien dit prognostisch zeer ongunstig is.
34. Oudere patiënten (leeftijd boven 65 jaar) met een recidief kleincellig longcarcinoom kunnen even effectief worden behandeld als jongere patiënten zij het dat vaker ondersteuning van de beenmergfunctie nodig zal zijn.
35. Patiënten met een kleincellig longcarcinoom die ziekteprogressie vertonen na tweedelijns chemotherapie kunnen in aanmerking komen voor meerderelijns chemotherapie, waarbij factoren als performance, eerdere reacties op chemotherapie en behandelvrij interval bij de selectie van patiënten moeten worden meegewogen.

Referenties

1 - Abelhoff

Abelhoff MA, Armitage JO, Niederhuber, JE, Kastan, MB, McKenna, WG. Abelhoff's Clinical Oncology, 4th edition, part II section D, 2008, Churchill Livingstone, Elsevier Inc. Adams and Victor's Neurology part 4 Major categories of neurologic disease, ch 31. Intracranial Neoplasm and paraneoplastic disorders. 8th edition NY:McGraw-Hill 2005

2 - Agelaki S

Agelaki S, Syrigos K, Christophylakis C et al. A multicenter phase II study of the combination of irinotecan and gemcitabine in previously treated patients with small-cell lung cancer. [Oncology 2004; 66\(3\):192-196.](#)

3 - Agelaki S

Agelaki S, Veslemes M, Syrigos K et al. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. [Lung Cancer 2004; 43\(3\):329-333.](#)

4 - Aita P

Aita P, Robieux I, Sorio R, et al. Pharmacokinetics of oral etoposide in patients with hepatocellular carcinoma. [Cancer Chemother Pharmacol 1995; 43 \(4\): 287-94](#)

5 - Alberto P

Alberto P, Brunner KW, et al. (1976). "Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine." [Cancer 38\(6\): 2208-16.](#)

6 - Amarasena IU

Amarasena IU, Walters JA, et al. (2008). "Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer." [Cochrane Database Syst Rev\(4\): CD006849.](#)

7 - Amarasena IU

Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2008;\(4\):CD006849.](#)

8 - Amos CI

Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. [Nat. Genet. 2008 May;40\(5\):616-622.](#)

9 - Ando M

Ando M, Kobayashi K, Yoshimura A et al. Weekly administration of irinotecan (CPT-11) plus cisplatin for refractory or relapsed small cell lung cancer. [Lung Cancer 2004; 44\(1\):121-127.](#)

10 - Anthony S. Fauci

Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. New York. Mc Graw Hill. 2008

11 - Ardizzoni A

Ardizzoni A, Antonelli G, Ricci S et al. Ambamustine in the second-line treatment of patients with small-cell lung cancer: a phase II Fonicap study. [Am J Clin Oncol 2000; 23\(1\):22-25.](#)

12 - Ardizzoni A

Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. [J Clin Oncol 1997; 15\(5\):2090-2096.](#)

13 - Ardizzoni A

Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 08957 Phase II Study of Topotecan in Combination with Cisplatin as Second-Line Treatment of Refractory and Sensitive Small Cell Lung Cancer. [Clin Cancer Res 2003; 9\(1\):143-150.](#)

14 - Ardizzoni A

Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, et al. (2002). "Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923." [J Clin Oncol 20\(19\): 3947-55.](#)

15 - Ardizzoni A

Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Buchholz E, Biesma B, Karnicka-Mlodkowska H, Dziadziuszko R, Burghouts J, Van Meerbeeck JP, Gans S, Legrand C, Debruyne C, Giaccone G, Manegold C: Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. [J Clin Oncol 2002; 20\(19\):3947-3955.](#)

16 - Argiles JM

Argiles JM, Meijnsing SH, Pallares-Trujillo J, et al. Cancer cachexia: A therapeutic approach. [Med Res Rev 2001;21:83-101.](#)

17 - Armstrong DJ

Armstrong DJ, McCausland EM, Wright GD. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie-Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. [Description and review of the literature Rheumatol Int. 2007 Feb;27\(4\):399-402](#)

18 - Armstrong DK

Armstrong DK. Topotecan Dosing Guidelines in Ovarian Cancer: Reduction and Management of Hematologic Toxicity. [Oncologist 2004; 9\(1\):33-42.](#)

19 - Arnold AM

Arnold AM, Whitehouse JM. Etoposide: a new anti-cancer agent. [Lancet 1981; II \(8252\) 912-5](#)

20 - Artal-Cortes A

Artal-Cortes A, Gomez-Codina J, et al. (2004). "Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer." [Clin Lung Cancer 6\(3\): 175-83.](#)

21 - Auperin A

Auperin A, Arriagada R, et al. (1999). "Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group." [N Engl J Med 341\(7\): 476-84.](#)

22 - Aupérin A

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. [N Engl J Med. 1999;341:476-484](#)

23 - Baas P

Baas P, Belderbos JS, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. [Br J Cancer. 2006 Mar 13;94\(5\):625-30.](#)

24 - Badzio A

Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J: A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26\(1\):183-188.](#)

25 - Barber MD

Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. [Br J Cancer 1999 ;81\(1\):80-6.](#)

26 - Baselga J

Baselga J, Kris MG, Scher HI et al. Phase II trial of gallium nitrate in previously treated patients with small cell lung cancer. [Invest New Drugs 1993; 11\(1\):85-86](#).

27 - [Batist G](#)

Batist G, Ihde DC, Zabel A et al. Small-cell carcinoma of lung: reinduction therapy after late relapse. [Ann Intern Med 1983; 98\(4\):472-474](#).

28 - [Beckles MA](#)

Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. [Chest. 2003 January; 123\(1 Suppl\):97S-104S](#)

29 - [Belderbos JS](#)

Belderbos JS, P Baas, Senan S. Patterns of nodal recurrence after omission of elective nodal irradiation for limited-stage small-cell lung cancer . [Br J Cancer. Br J Cancer. 2007 Jul 16;97\(2\):276; author reply.](#)

30 - [Benowitz NL](#)

Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P, III. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. [Clin. Pharmacol. Ther. 2006 May;79\(5\):480-488](#).

31 - [Ben-Zaken CS](#)

Ben-Zaken CS, Pare PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. [Am. J. Respir. Crit Care Med. 2007 Jul 15;176\(2\):113-120](#).

32 - [Blum](#)

Blum R, MacManus MP, et al. (2004). "Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience." [Am J Clin Oncol 27\(2\): 164-71](#).

33 - [Body JJ](#)

Body JJ. Methabolic sequelae of cancers (excluding bone marrow transplantations). [Curr Clin Nutr Metab Care 1999;2:339-344](#)

34 - [Body JJ](#)

Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. [Clin Opin Oncol 1999;11:255-260](#)

35 - [Bohlius J](#)

Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. [Lancet 2009 May 2; 373: 1532-42](#).

36 - [Bonomi P](#)

Bonomi P, Modiano M, Cornett P et al. Phase II Trial to Assess the Activity of ZD0473 in Patients with Small-Cell Lung Cancer Who Have Failed One Prior Platinum-Based Chemotherapy Regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:322a.

37 - [Botea V](#)

Botea V, Edelson GW, Munasinghe RL . Hyperparathyroidism, hypercalcemia, and calcified brain metastatic lesions in a patient with small cell carcinoma demonstrating positive immunostain for parathyroid hormone. [Endocr Pract. 2003 Jan-Feb;9\(1\)](#)

38 - [Bozcuk H](#)

Bozcuk H, Artac M, et al. (2005). "Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials." [Cancer 104\(12\): 2650-7](#).

39 - [Bradley JD](#)

Bradley JD, Dehdashti F, et al. (2004). "Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study." [J Clin Oncol 22\(16\): 3248-54](#).

40 - [Brahmer JR](#)

Brahmer JR, Ettinger DS (1998). "Carboplatin in the Treatment of Small Cell Lung Cancer." [Oncologist](#)

[3\(3\): 143-154.](#)

41 - [Brink I](#)

Brink I, Schumacher T, et al. (2004). "Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer." [Eur J Nucl Med Mol Imaging 31\(12\): 1614-20.](#)

42 - [Brock MV](#)

Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, Westra W, Xu L, Alberg AJ, Mason D, Baylin SB, Herman JG, Yung RC, Brahmer J, Rudin CM, Ettinger DS, Yang SC: Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. [J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129\(1\):64-72.](#)

43 - [Bruera E](#)

Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, et al. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. [Cancer 1990;66:1279-1282.](#)

44 - [Bruera E](#)

Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, et al. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: Preliminary report. [Ann Oncol 1999;10:857-859.](#)

45 - [Bruera E](#)

Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. [Cancer Treat Rep 1985;69:751-754.](#)

46 - [Bruera E](#)

Bruera E. Pharmacological treatment of cachexia: Any progress? [Support Care Cancer 1998;6:109-113.](#)

47 - [Bruera ED](#)

Bruera ED, MacEachern TJ, Spachynski KA, et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. [Cancer 1994;74:3204-3211.](#)

48 - [Bruera E.](#)

Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. [B Med J 1997;315:1219-1222.](#)

49 - [Brunner KW](#)

Brunner KW, Sonntag RW, Ryssel HJ, et al. Comparison of the biologic activity of VP-16-213 given iv and orally in capsules or drink ampules. [Cancer treat Rep 1976; 60 \(9\): 1377-9](#)

50 - [Buller HR](#)

Buller HR, Crijns JHGM, Huisman, MV, Kamphuisen PW, Leebeek FWG, Levi MM, Meer, J van der, Oudijk M, Verheijen CCPM. Richtlijn veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriele trombose 2009. CBO, van Zuiden Communications b.v.

51 - [Bunn PA Jr](#)

Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. [J Clin Oncol. 1995 Jul;13\(7\):1632-41.](#)

52 - [Burns T](#)

Burns T, S Breathnach, N Cox, C Griffens. Rook's Textbook of Dermatology 7th ed, Blackwell Publishing ISBN 0-632-06429-3, 2009

53 - [Campling B](#)

Campling B, Quirt I, DeBoer G, Feld R, Shepherd FA, Evans WK. Is bone marrow examination in small-cell lung cancer really necessary? [Ann Intern Med. 1986 Oct;105\(4\):508-12](#)

54 - [Cangiano C](#)

Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. [J Natl Cancer Inst 1996;88: 550-552.](#)

55 - Castellano DE

Castellano DE, Ciruelos E, Garcia-Giron C et al. Phase II trial of biweekly irinotecan plus gemcitabine combination in refractory or relapsed small cell lung cancer (SCLC) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 21:2710.

56 - Cerry T

Cerry T, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. [International Journal of Cancer 1987; 39 \(2\): 146-9](#)

57 - Chahinian AP

Chahinian AP, Probert KJ, et al. (1989). "A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B." [J Clin Oncol 7\(8\): 993-1002](#).

58 - Chen CL

Chen CL, Rawwas J, Sorrel A, et al. Bioavailability and pharmacokinetic features of etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Leuk lymphoma 2001; 42 (3): 317-27

59 - Chin R Jr

Chin R Jr, McCain TW, et al. (2002). "Whole body FDG-PET for the evaluation and staging of small cell lung cancer: a preliminary study." [Lung Cancer 37\(1\): 1-6](#).

60 - Choi HJ

Choi HJ, Cho BC, Shin SJ et al. Combination of topotecan and etoposide as a salvage treatment for patients with recurrent small cell lung cancer following irinotecan and platinum first-line chemotherapy. [Cancer Chemother Pharmacol 2008; 61\(2\):309-313](#).

61 - Christodoulou C

Christodoulou C, Kalofonos HP, Briasoulis E et al. Combination of topotecan and cisplatin in relapsed patients with small cell lung cancer: a phase II study of the hellenic cooperative oncology group (HeCOG). [Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57\(2\):207-212](#).

62 - Chute JP

Chute JP, Chen T, et al. (1999). "Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress." [J Clin Oncol 17\(6\): 1794-801](#).

63 - Collard P

Collard P, Weynants P, Francis C et al. Treatment of relapse of small cell lung cancer in selected patients with the initial combination chemotherapy carboplatin, etoposide, and epirubicin. [Thorax 1992; 47\(5\):369-371](#).

64 - Cong B

Cong B, Li SJ, Ling YL, et al. Expression and cell-specific localization of cholecystokinin receptors in rat lung. World J. Gastroenterol. [2003 Jun;9\(6\):1273-1277](#).

65 - Crawford J

Crawford J, Caserta C, Roila F. [Hematopoietic growth factors: ESMO Recommendations for the applications](#). Annals of oncology 20 (Supplement 4):iv 162-iv165, 2009.

66 - Cunningham D

Cunningham D, Mc Taggart L, Soukop M, et al. Etoposide: a pharmacokinetic profile including an assessment of bioavailability. [Med Oncol Tumor Pharmacother 1986; 3 \(2\): 95-9](#)

67 - Cuttitta F

Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, et al. Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer. [Nature 1985 Aug 29;316\(6031\):823-826](#).

68 - Dainer PM

Dainer PM. Octreotide acetate therapy for hypercalcemia complicating small cell carcinoma of the lung.

[South Med J. 1991 Oct;84\(10\):1250-4.](#) (Comment in:South Med J. 1992 May;85(5):561)

69 - [Dasgupta P](#)

Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. [Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 2006 Apr 18;103\(16\):6332-6337.](#)

70 - [Davis MP](#)

Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: Cancer's covert killer. [Support Care Cancer 2000;8:180-187.](#)

71 - [Davis S](#)

Davis S, Crino L, Tonato M, Darwish S, Pelicci PG, Grignani F: A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1993; 16(2):93-95.

72 - [de Antonio DG](#)

de Antonio DG, Alfageme F, Gamez P, Cordoba M, Varela A: Results of surgery in small cell carcinoma of the lung. [Lung Cancer 2006; 52\(3\):299-304.](#)

73 - [de Beukelaar JW](#)

de Beukelaar JW, Sillevius Smitt PA. Managing Paraneoplastic Neurological Disorders. [Oncologist 2006;11:292-305](#)

74 - [de Jong WK](#)

de Jong WK, ten Hacken NH, Groen HJ. Third-line chemotherapy for small cell lung cancer. [Lung Cancer 2006; 52\(3\):339-342.](#)

75 - [De Ruysscher D](#)

De Ruysscher D, Botterweck A, Dirx M, Pijls-Johannesma M, Wanders R, Hochstenbag M, Dingemans AM, Bootsma G, Geraedts W, Simons J, Pitz C, Lambin P. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. [Ann Oncol. 2008 Aug 20.](#) [Epub ahead of print]

76 - [De Ruysscher D](#)

De Ruysscher D, Bremer RH, Koppe F, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Pitz C, Simons J, ten Velde G, Dohmen J, Snoep G, Boersma L, Verschueren T, van Baardwijk A, Dehing C, Pijls M, Minken A, Lambin P. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. [Radiother Oncol. 2006;80:307-31.](#)

77 - [De Ruysscher D](#)

De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, Hochstenbag M, Boersma L, Wouters B, Lammering G, Vansteenkiste J, Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. [J Clin Oncol. 2006;24:1057-1063](#)

78 - [De Ruysscher D](#)

De Ruysscher D, Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects. [Radiother Oncol. 2000;55:1-9.](#)

79 - [Dempsey D](#)

Dempsey D, Tutka P, Jacob P, III, et al. Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. [Clin. Pharmacol. Ther. 2004 Jul;76\(1\):64-72.](#)

80 - [Depierre A](#)

Depierre A, von Pawel J, Hans K et al. Evaluation of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer (SCLC). A multicentre phase II study [abstract]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl 1):35.

81 - [Desoize B](#)

Desoize B, Woirin V, Legros M, et al. Reduced oral etoposide bioavailability in patients with advanced cancer of the head and neck. [J Natl Cancer Inst 1992; 84 \(5\): 348-50](#)

82 - DeVita VT

DeVita VT, Hellman TS, Rosenberg SA, Cancer; principles and practice of oncology, 8th edition, 2008 Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkens. H 55, paraneoplastic syndromes, p 2346-7.

83 - DeVore R

DeVore R, Blanke C, Denham C et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC) (Meeting abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;(17).

84 - Dimitroulis J

Dimitroulis J, Rapti A, et al. (2008). "Comparison of cisplatin-paclitaxel combination versus cisplatin-etoposide in patients with small-cell lung cancer: a Phase III study." [Oncol Rep 20\(4\): 879-84.](#)

85 - D'Incalci M

D'Incalci M, Farina P, Sessa C, et al. Pharmacokinetics of VP16-213 given by different administration methods. [Cancer Chemother Pharmacol 1982; 7 \(2-3\): 141-5](#)

86 - Domine M

Domine M, Gonzalea Larriba JL, Garcia Gomez R et al. CPT-11-gemcitabine for refractory or relapsed small cell lung cancer (SCLC). A Spanish multicentric phase II study [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:2819.

87 - Domine M

Domine M, Larriba JL, Morales S et al. Gemcitabine and paclitaxel as second line treatment in small cell lung cancer (SCLC) A multicentric phase II study. [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20.

88 - Dongiovanni V

Dongiovanni V, Buffoni L, Berruti A et al. Second-line chemotherapy with weekly paclitaxel and gemcitabine in patients with small-cell lung cancer pretreated with platinum and etoposide: a single institution phase II trial. [Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58\(2\):203-209.](#)

89 - Dudek AZ

Dudek AZ, Lesniewski-Kmak K, Bliss RL et al. Pilot phase II study of gemcitabine and vinorelbine in patients with recurrent or refractory small cell lung cancer. [Lung 2005; 183\(1\):43-52.](#)

90 - Dy GK

Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ et al. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. [Ann Oncol 2005; 16\(11\):1811-1816.](#)

91 - Ebert W

Ebert W, Muley T, Trainer C, Dienemann H, Drings P. Comparison of changes in the NSE levels with clinical assessment in the therapy monitoring of patients with SCLC. [Anticancer Res 2002 March;22\(2B\):1083-9.](#)

92 - Eckardt JR

Eckardt JR, Gralla R, Palmer MC et al. Topotecan (T) as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC): a phase II study [abstract]. Ann Oncol 1996; 7(suppl 5):107.

93 - Eckardt JR

Eckardt JR, von Pawel J, et al. (2006). "Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer." [J Clin Oncol 24\(13\): 2044-51.](#)

94 - Eckardt JR

Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III Study of Oral Compared With Intravenous Topotecan As Second-Line Therapy in Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 2007; 25\(15\):2086-2092.](#)

95 - Eckardt JR

Eckardt JR. Emerging Role of Weekly Topotecan in Recurrent Small Cell Lung Cancer. [Oncologist 2004; 9\(suppl 6\):25-32.](#)

96 - Edelman MJ

Edelman MJ, Chansky K, Gaspar LE, Leigh B, Weiss GR, Taylor SA, Crowley J, Livingston R, Gandara DR: Phase II trial of cisplatin/etoposide and concurrent radiotherapy followed by paclitaxel/carboplatin consolidation for limited small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group 9713. [J Clin Oncol 2004; 22\(1\):127-132.](#)

97 - Edelman MJ

Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, et al. Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. [Cancer 1999;86:684-688.](#)

98 - el_Yazigi A

el_Yazigi A, Ezzat A, Berry J, et al. Optimization of oral etoposide dosage in elderly patients with non Hodgkin's lymphoma using the fraction of dose absorbed measured for each patient. [J Clin Pharmacol: 40 \(2\): 153-60](#)

99 - Elrington GM

Elrington GM, Murray NM, Spiro SG et al. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:764-767](#)

100 - Estrow Z

Estrow Z, Talpas M, Mavligit G, et al. Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer-related thrombocytosis. [Am J Med 1995;98:551](#)

101 - Ettinger DS(1995)

Ettinger DS(1995). "New drugs for treating small cell lung cancer." [Lung Cancer 12 Suppl 3: S53-61.](#)

102 - Ettinger DS

Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, Fontanesi J, Machtay M, Duncan PJ, Curran WJ, Jr., Movsas B, Byhardt RW: Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. [J Clin Oncol 2005; 23\(22\):4991-4998.](#)

103 - Evans WK

Evans WK, Osoba D, Feld R et al. Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 1985; 3\(1\):65-71.](#)

104 - Fainsinger R

Fainsinger R. Pharmacological approach to cancer anorexia and cachexia. In: Bruera E, Higginson I, eds. Cachexia-anorexia in cancer patients. Oxford, England: Oxford University Press;1996:128-140

105 - Fairchild et al

Fairchild et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. [J Clin Oncol 2008;26\(24\):4001-4011.](#)

106 - Falk SJ

Falk SJ, Maughan TS, Laurence VM et al. Phase II study of carboplatin and adriamycin as second line chemotherapy in small cell lung cancer. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 1993; 5\(2\):85-88.](#)

107 - Falkson G

Falkson G, van Dyk JJ, van Eden EB, et al. A clinical trial of the oral form of 4'-demethyl-epipodophyllotoxin-beta-D ethylidene glucoside (NSC 141540) VP 16-213. [Cancer 1975;35\(4\): 1141-4](#)

108 - Fauci

Fauci, AS, Braunwald E, Kasper, DL, Hauser SL, Longo, DL, Jameson L, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine (on line), 17th edition, part 6, H 96

109 - Faylona EA

Faylona EA, Loehrer PJ, Ansari R et al. Phase II study of daily oral etoposide plus ifosfamide plus cisplatin

for previously treated recurrent small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. [J Clin Oncol 1995; 13\(5\):1209-1214.](#)

110 - Fearon KC

Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. [Gut. 2003;52:1479-86.](#)

111 - Feliu J

Feliu J, Gonzalez-Baron M, Berrocal A, et al. Treatment of cancer anorexia with megestrol acetate: Which is the optimal dose? [J Natl Cancer Inst 1991;83:449-450.](#)

112 - Figoli F

Figoli F, Veronesi A, Ardizzoni A et al. Cisplatin and etoposide as second-line chemotherapy in patients with small cell lung cancer. [Cancer Invest 1988; 6\(1\):1-5.](#)

113 - Fischer BM

Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Peterse BL, Daugaar G, Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ, Beaulieu NJ, The Cancer Chemotherapy Handbook. N.Y. 2003. ELSEVIER NORTH-HOLLAND, INC.

115 - Fried DB

Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, Hensing TA, Socinski MA. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. [J Clin Oncol. 2004;22:4837-4845.](#)

116 - Froeschl S

Froeschl S, Nicholas G, Gallant V et al. Outcomes of second-line chemotherapy in patients with relapsed extensive small cell lung cancer. [J Thorac Oncol 2008; 3\(2\):163-169.](#)

117 - Fujimori K

Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, Terashima M: A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to III A small cell lung cancer. [Chest 1997; 111\(4\):1089-1093.](#)

118 - Fujita A

Fujita A, Takabatake H, Tagaki S et al. Combination of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. [Oncology 2000; 59\(2\):105-109.](#)

119 - Fujita

Fujita, A, Fukuoka S, et al. (2000). "Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer." [Oncology 59\(4\): 291-5.](#)

120 - Fujiwara Y

Fujiwara Y, Ohune T, Okusaki K, et al. Bioavailability of 50- and 75-mg oral etoposide in lung cancer patients. [Cancer Chemother Pharmacol 1996;37 \(4\): 327-31](#)

121 - Furuse K

Furuse K, Kamimori T, et al. (1997). "A pilot study of concurrent whole-brain radiotherapy and chemotherapy combined with cisplatin, vindesine and mitomycin in non-small-cell lung cancer with brain metastasis." [Br J Cancer 75\(4\): 614-8.](#)

122 - Furuse K

Furuse K, Kubota K, Kawahara M et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. [Oncology 1996; 53\(2\):169-172](#)

123 - Gagnon B

Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. [Drugs 1998;55:675-688.](#)

124 - Garcia-Garcia Y

Garcia-Garcia Y, Eeal MJD. Doxorubicin (D) and paclitaxel (P) as second-line chemotherapy (Ch) of small cell lung cancer (SCLC) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:1263.

125 - Garcia-Garcia Y

Garcia-Garcia Y, Montesinos J, Dalmau E et al. Oxoxrubicin (D) and paclitaxel (P) as second-line chemotherapy (Ch) of small cell lung cancer (SCLC)[abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003.

126 - Garst J

Garst J, Buller R, Lane S et al. Topotecan in the treatment of elderly patients with relapsed small-cell lung cancer. [Clin Lung Cancer 2005; 7\(3\):190-196.](#)

127 - Garst J

Garst J. Safety of topotecan in the treatment of recurrent small-cell lung cancer and ovarian cancer. [Expert Opin Drug Saf 2007; 6\(1\):53-62.](#)

128 - Giaccone G

Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, Kirkpatrick A, Postmus PE, Burghouts JT, Bakker W, Koolen MG, Vendrik CP, Roozendaal KJ, .: Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. [J Clin Oncol 1993; 11\(7\):1230-1240.](#)

129 - Giaccone G

Giaccone G, Ferrati P, Donadio M et al. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. [Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23\(11\):1697-1699.](#)

130 - Giaccone G

Giaccone G, Donadio M, Bonardi G et al. Teniposide in the treatment of small-cell lung cancer: the influence of prior chemotherapy. [J Clin Oncol 1988; 6\(8\):1264-1270.](#)

131 - Gillenwater HH

Gillenwater HH, Socinski MA. Extensive stage small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician, 25, 2001. Pp 360-75. Philadelphia: W.B. Saunders Company.

132 - Girling DJ

Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. [Lancet 1996; 348\(9027\):563-566.](#)

133 - Goldshaw P

Goldshaw P, Asamura H, Bunn P, Crowley J, Jett J, Rami-Porta R. Staging Handbook in Thoracic Oncology. Denver: International Association for the Study of Lung Cancer; 2009

134 - Goto K

Goto K, Sekine I, Nishiwaki Y et al. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. [Br J Cancer 2004; 91\(4\):659-665.](#)

135 - Granetzny A

Granetzny A, Boseila A, Wagner W, Krukemeyer G, Vogt U, Hecker E, Koch OM, Klinke F: Surgery in the tri-modality treatment of small cell lung cancer. Stage-dependent survival. [Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30\(2\):212-216.](#)

136 - Granfortuna JM

Granfortuna JM, Newman N, Ginsberg SJ et al. Phase II study of iproplatin (CHIP) in previously treated small-cell lung cancer. [Am J Clin Oncol 1989; 12\(4\):355-357.](#)

137 - Greco FA

Greco FA, Burris HA, III, Yardly DA et al. Phase II trial of weekly topotecan in the second-line treatment of

small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 2):237.

138 - Green RA

Green RA, Humphrey E, et al. (1969). "Alkylating agents in bronchogenic carcinoma." *Am J Med* 46(4): 516-25.

139 - Groen HJ

Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H et al. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(12):1696-1699.

140 - Groen HJM

Groen HJM, Fokkema E, Biesma B et al. Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: A Non-Cross-Resistant Schedule. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):927.

141 - Gronberg BH

Gronberg BH, Sundstrom S, Bremnes R et al. A phase II study by the Norwegian Lung Cancer Group: Pemetrexed as second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer [abstract]. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl 9):ix233.

142 - Grosshans DR

Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer – Effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008;112:589-59.

143 - Grozio A

Grozio A, Paleari L, Catassi A, et al. Natural agents targeting the alpha7-nicotinic-receptor in NSCLC: a promising prospective in anti-cancer drug development. *Int. J. Cancer* 2008 Apr 15;122(8):1911-1915.

145 - Hainsworth JD

Hainsworth JD, Burris HA, III, Erland JB et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of patients with relapsed or refractory small cell lung cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest* 2003; 21(2):193-199.

146 - Han JY

Han JY, Cho KH, Lee DH, Kim HY, Kim EA, Lee SY, Lee JS: Phase II study of irinotecan plus cisplatin induction followed by concurrent twice-daily thoracic irradiation with etoposide plus cisplatin chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3488-3494.

147 - Hanagiri T

Hanagiri T, Sugio K, Baba T, Ichiki Y, Yasuda M, Uramoto H, Ohga T, Takenoyama M, Yasumoto K: Results of surgical treatment for patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(8):964-968

148 - Hande K

Hande K, Messenger M, Wagner J, et al. Inter- and inpatient variability in etoposide kinetics with oral and intravenous drug administration. *Clin Cancer res* 1999; 5 (10): 2742-7

149 - Hande KR

Hande KR, Krozely MG, Greco FA, et al. Bioavailability of low-dose oral etoposide. *J Clin Oncol* 1993; 11 (2) 374-7

150 - Hanna N

Hanna N, Ansari R, Bhatia S et al. Pemetrexed in patients with relapsed small cell lung cancer: a phase II study from the Hoosier Oncology Group [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:7063.

151 - Hanna N

Hanna N, Ansari R, Fisher W, Shen J, Jung SH, Sandler A: Etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) plus concurrent radiation therapy for previously untreated limited small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study. *Lung Cancer* 2002; 35(3):293-297.

152 - Hanna N

Hanna N, Bunn PA Jr., et al. (2006). "Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer." [J Clin Oncol 24\(13\): 2038-43.](#)

153 - Hanna N

Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Jr., Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B, Sandler A: Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 2006; 24\(13\):2038-2043.](#)

154 - Hanna NH

Hanna NH, Sandier AB, et al. (2002). "Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study." [Ann Oncol 13\(1\): 95-102.](#)

155 - Hanna NH

Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ, Sr., Ansari R, Jung SH, Lane K, Einhorn LH: Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. [Ann Oncol 2002; 13\(1\):95-102.](#)

156 - Hara N

Hara N, Ichinose Y, Kuda T, Asoh H, Yano T, Kawasaki M, Ohta M: Long-term survivors in resected and nonresected small cell lung cancer. [Oncology 1991; 48\(6\):441-447.](#) Harrison's Online > Part Six: Oncology and Hematology > Section 1: Neoplastic Disorders > Chapter 97. Paraneoplastic Neurologic Syndromes > Specific Paraneoplastic Neurologic Syndromes >+LEMS H 381

157 - Hawley RJ

Hawley RJ, Cohen MH, Saini N, Armbrustmacher VW. The carcinomatous neuromyopathy of oat cell lung cancer. [Ann Neurol 1980;7:65-72](#)

158 - Hayward ML Jr

Hayward ML Jr, Howell DA, O'Donnell JF, Maurer LH. Hypercalcemia complicating small-cell carcinoma. [Cancer. 1981 Oct 1;48\(7\):1643-6 ref PMB/HPAQ](#)

159 - Hedde JP

Hedde JP, Neuhaus T, et al. (2007). "A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for brain metastases in patients with solid tumors." [Int J Radiat Oncol Biol Phys 68\(3\): 839-44.](#)

160 - Hermes A

Hermes A, Bergman B, et al. (2008). "Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial." [J Clin Oncol 26\(26\): 4261-7.](#)

161 - Heymach JV

Heymach JV, Johnson DH, Khuri FR et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with sensitive relapse small-cell lung cancer. [Ann Oncol 2004; 15\(8\):1187-1193.](#)

162 - Hill CL

Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. [Lancet 2001;357:96-100.](#)

163 - Hirose T

Hirose T, Horichi N, Ohmori T et al. Phase II study of irinotecan and carboplatin in patients with the refractory or relapsed small cell lung cancer. [Lung Cancer 2003; 40\(3\):333-338.](#)

164 - Hochstenbag MM

Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EF, ten Velde GP. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? [Lung Cancer. 2003 Nov;42\(2\):189-93.](#)

165 - Huber RM

Huber RM, Reck M, Gosse H et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. [Eur Respir J 2006; 27\(6\):1183-1189.](#)

166 - Huisman C

Huisman C, Postmus PE, Giaccone G et al. Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. [Cancer Treat Rev 1999; 25\(4\):199-206.](#)

167 - Hung RJ

Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. [Nature 2008 Apr 3;452\(7187\):633-637.](#)

168 - Ichiki M

Ichiki M, Gohara R, Rikimaru T et al. Combination chemotherapy with irinotecan and ifosfamide as second-line treatment of refractory or sensitive relapsed small cell lung cancer: a phase II study. [Chemotherapy 2003; 49\(4\):200-205.](#)

169 - Igawa S

Igawa S, Yamamoto N, Ueda S et al. Evaluation of the recommended dose and efficacy of amrubicin as second- and third-line chemotherapy for small cell lung cancer. [J Thorac Oncol 2007; 2\(8\):741-744.](#)

170 - Inoue A

Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K et al. Randomized Phase II Trial Comparing Amrubicin With Topotecan in Patients With Previously Treated Small-Cell Lung Cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. [J Clin Oncol 2008; 26\(33\):5401-5406.](#)

171 - Inui A

Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management CA [Cancer J Clin 2002;52:72-91 \(update 2008\).](#)

172 - Jatoi A

Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, Gagnon B, Novotny PJ, Mailliard JA, Bushey TI, Nair S, Christensen B; North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. [J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22\(12\):2469-76.](#)

173 - Jeremic

Jeremic B, Y. Shibamoto, et al. (1999). "Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study." [J Clin Oncol 17\(7\): 2092-9.](#)

174 - Jiang

Jiang L, Yang KH, et al. (2007). "Safety of irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a metaanalysis." [Clin Lung Cancer 8\(8\): 497-501.](#)

175 - Joel SP

Joel SP, Clark PI, Heap L, et al. Pharmacological attempts to improve the bioavailability of oral etoposide. [Cancer Chemother Pharmacol 1995; 37 \(1-2\): 125-33](#)

176 - Johnson BE

Johnson BE, Fischer T, Fischer B et al. Phase II Study of Imatinib in Patients with Small Cell Lung Cancer. [Clin Cancer Res 2003; 9\(16\):5880-5887.](#)

177 - Joos G

Joos G, Scallier D, Pinson P et al. Paclitaxel (PTX) as second line treatment in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) refractory to carboplatin-etoposide: a multicenter phase II study [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22:7211.

178 - Joss RA

Joss RA, Cavalli F, et al. (1986). "New drugs in small-cell lung cancer." [Cancer Treat Rev 13\(3\): 157-76.](#)

179 - Kakolyris A

Kakolyris A, Mavroudis D, Tsavaris N et al. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): A multicenter phase II study. [Ann Oncol 2001; 12\(2\):193-198.](#)

180 - Kamel EM

Kamel EM, Zwahlen D, et al. (2003). "Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer." [J Nucl Med 44\(12\): 1911-7.](#)

181 - Kardinal CG

Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. [Cancer 1990;65:2657-2662.](#)

182 - Karrer K

Karrer K, Ulsperger E: Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. For the ISC-Lung Cancer Study Group. [Acta Oncol 1995; 34\(7\):899-906.](#)

183 - Kato T

Kato T, Nokihara H, Ohe N et al. Phase II trial of amrubicin in patients with previously treated small cell lung cancer (SCLC)[abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:7061. 2006: 7061.

184 - Khuder SA

Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. [Lung Cancer 2001 Feb;31\(2-3\):139-148.](#)

185 - Komaki R

Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, Glisson BS, Sandler AB, Movsas B, Suh J, Byhardt RW. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jun;62:342-350.](#)

186 - Kosmas C

Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA et al. Phase II Study of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin as Second-Line Treatment in Relapsed Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 2001; 19\(1\):119-126.](#)

187 - Kosmidis PA

Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D: Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. [Semin Oncol 1994; 21\(3 Suppl 6\):23-30](#)

188 - Krug LM

Krug LM, Crapanzano JP, Azzoli CG et al. Imatinib mesylate lacks activity in small cell lung carcinoma expressing c-kit protein: a phase II clinical trial. [Cancer 2005; 103\(10\):2128-2131.](#)

189 - Lamy PJ

Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. [Lung Cancer 2000 September;29\(3\):197-203.](#)

190 - Lara PN Jr

Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. [J Clin Oncol. 2009 May 27\(15\):2530-5. Epub 2009 Apr 6.](#)

191 - Lara PN

Lara PN, Jr., Chansky K, Davies AM et al. Bortezomib (PS-341) in relapsed or refractory extensive stage small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0327). [J Thorac Oncol 2006;](#)

[1\(9\):996-1001.](#)

192 - [Lassen U](#)

Lassen U, Hansen HH (2007). A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. [Annals of Oncology 18: 338–345.](#)

193 - [Lau ME](#)

Lau ME, Hansen HH, Nissen NI, et al. Phase I trial of a new form of an oral administration of VP-16-213. [Cancer treat Rep 1979; 63 \(3\): 485-7](#)

194 - [Le Chevalier T](#)

Le Chevalier T, Ibrahim N, Chomy P et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) progressing after initial response to first-line chemotherapy (CT) (Meeting abstract). 1997: 450a.

195 - [Le Pécoux C](#)

Le Pécoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R, Lerouge D, Laplanche A; Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. [Lancet Oncol. 2009;10:467-474](#)

196 - [Leighl NB](#)

Leighl NB, Goss GD, Lopez PG et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin HCl (Caelyx) in combination with cyclophosphamide and vincristine as second-line treatment of patients with small cell lung cancer. [Lung Cancer 2006; 52\(3\):327-332.](#)

197 - [Leyvraz S](#)

Leyvraz S, Pampallona S, et al. (2008). "A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial." [J Natl Cancer Inst 100\(8\): 533-41.](#)

198 - [Leyvraz S](#)

Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G, Ploner F, Perey L, Aversa S, Peters S, Brunsvig P, Montes A, Lange A, Yilmaz U, Rosti G: A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial. [J Natl Cancer Inst 2008; 100\(8\):533-541.](#)

199 - [Lilenbaum RC](#)

Lilenbaum RC, Huber RM, Treat J et al. Topotecan therapy in patients with relapsed small-cell lung cancer and poor performance status. [Clin Lung Cancer 2006; 8\(2\):130-134.](#)

200 - [Lissoni P](#)

Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? [Eur J Cancer 1996;32:1340–1343.](#)

201 - [Liu P](#)

Liu P, Vikis HG, Wang D, et al. Familial aggregation of common sequence variants on 15q24-25.1 in lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* [2008 Sep 17;100\(18\):1326-1330.](#)

202 - [Liu Y](#)

Liu Y, Liu P, Wen W, et al. Haplotype and cell proliferation analyses of candidate lung cancer susceptibility genes on chromosome 15q24-25.1. [Cancer Res. 2009 Oct 1;69\(19\):7844-7850.](#)

203 - [Loenen AC van](#)

Loenen AC van, Sitsen JMA Farmacotherapeutisch Kompas: medisch farmaceutische voorlichting. Amstelveen 2010. College voor Zorgverzekeringen.

204 - [Loprinzi CL](#)

Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. [J Natl Cancer Inst 1990;82:1127-1132.](#)

205 - Loprinzi CL

Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. [J Clin Oncol 1993;11:762-767.](#)

206 - Loprinzi CL

Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. [J Clin Oncol 1993;11:152-154.](#)

207 - Lorigan P

Lorigan P, Woll PJ, et al. (2005). "Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer." [J Natl Cancer Inst 97\(9\): 666-74.](#)

208 - Lorigan P

Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N: Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. [J Natl Cancer Inst 2005; 97\(9\):666-674.](#)

209 - Löwenberg B

Löwenberg B, Ossenkoppele G, Witte, T de. Handboek Hematologie Fig 39.1 p553 2008. ISBN 9789058981325

210 - Lowenbraun S

Lowenbraun S, Bartolucci A, et al. (1979). "The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma." [Cancer 44\(2\): 406-13.](#)

211 - Lucchi M

Lucchi M, Mussi A, Chella A, Janni A, Ribechini A, Menconi GF, Angeletti CA: Surgery in the management of small cell lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12\(5\):689-693.](#)

212 - Lundh H

Lundh H, Nilsson O. and Rosén I. Improvement in Neuromuscular transmission in Myasthenia Gravis by 3,4-Diaminopyridine. [European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 1984; 234; 6: 374-377.](#)
[DOI: 10.1007/BF00386054](#)

213 - Macchiarini P

Macchiarini P, Hardin M, Basolo F, Bruno J, Chella A, Angeletti CA: Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. [Am J Clin Oncol 1991; 14\(3\):218-224.](#)

214 - Maltin CA

Maltin CA, Delday MI, Watson JS, et al. Clenbuterol, a beta-adrenoceptor agonist, increases relative muscle strength in orthopaedic patients. [Clin Sci 1993;84:651-654.](#)

215 - Maneckjee R

Maneckjee R, Minna JD. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. [Cell Growth Differ. 1994 Oct;5\(10\):1033-1040.](#)

216 - Mantovani G

Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, Dessì M, Tanca FM, Sanna E, Deiana L, Panzone F, Contu P, Floris C. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. [Nutrition. 2008;24:305-13.](#)

217 - Mantovani G

Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Managing cancer-related anorexia / cachexia. [Drugs 2001;61:499-514.](#)

218 - Marzola M

Marzola M, Zucchetti M, Colombo N, et al. Low-dose oral etoposide in epithelial cancer of the ovary. [Ann Oncol 1993; 4 \(6\) 517-9](#)

219 - Mascaux C

Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermylen P, Sculier JP: A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. [Lung Cancer 2000; 30\(1\):23-36.](#)

220 - Masters GA

Masters GA, Declerck L, Blanke C et al. Phase II Trial of Gemcitabine in Refractory or Relapsed Small-Cell Lung Cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. [J Clin Oncol 2003; 21\(8\):1550-1555.](#)

221 - Masuda N

Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 1992; 10\(8\):1225-1229.](#)

222 - Masuda N

Masuda N, Matsui K, Negoro S et al. Combination of irinotecan and etoposide for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 1998; 16\(10\):3329-3334.](#)

223 - McKay JD

McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. [Nat. Genet. 2008 Nov 2.](#)

224 - Meuwissen R

Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, Zevenhoven J, Mooi WJ, Berns A. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. [Cancer Cell 2003 Sep;4\(3\):181-189.](#)

225 - Miller AA

Miller AA, Herndon JE, Hollis DR, et al. Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. [J Clin Oncol 1995; 13 \(8\): 1871-9](#)

226 - Moertel CG

Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. [Cancer 1974;33:1607-1609.](#)

227 - Molina R

Molina R. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. [Eur J Clin Med Oncol 2010 February;2\(1\):1-8.](#)

228 - Molina R

Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. [Clin Biochem. 2004 Jul;37\(7\):505-11.](#)

229 - Moody TW

Moody TW, Chiles J, Casibang M, Moody E, Chan D, Davis TP. SR48692 is a neurotensin receptor antagonist which inhibits the growth of small cell lung cancer cells. [Peptides 2001 Jan;22\(1\):109-115.](#)

230 - Moody TW

Moody TW, Jensen RT. CI-988 inhibits growth of small cell lung cancer cells. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001 Dec;299\(3\):1154-1160.](#)

231 - Moore AM

Moore AM, Einhorn LH, Estes D et al. Gefitinib in patients with chemo-sensitive and chemo-refractory relapsed small cell cancers: a Hoosier Oncology Group phase II trial. [Lung Cancer 2006; 52\(1\):93-97.](#)

232 - Munger MA

Munger MA. New agents for managing hyponatremia in hospitalized patients. [Am J Health Syst Pharm.](#)

2007 Feb 1;64(3):253-65

233 - Muscaritoli M

Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachectia: new insights into an old problem. [Eur J Cancer 2006;42:31-41.](#)

234 - Naka N

Naka N, Kawahara M, Okishio K et al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. [Lung Cancer 2002; 37\(3\):319-323.](#)

235 - Nakamura H AMMKTSea

Nakamura H AMMKT Sea. A Pilot Study of Docetaxel (TXT) as Salvage Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer (SCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20.

236 - Nakamura H

Nakamura H, Kato Y, Kato H: Outcome of surgery for small cell lung cancer -- response to induction chemotherapy predicts survival. Thorac [Cardiovasc Surg 2004; 52\(4\):206-210.](#)

237 - Nelson KA

Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. [Semin Oncol 2000;27:64-68.](#)

238 - Niell HB

Niell HB, Herndon JE, 2nd, et al. (2005). "Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732." [J Clin Oncol 23\(16\): 3752-9.](#)

239 - Nisman B

Nisman B, Biran H, Ramu N, Heching N, Barak V, Peretz T. The diagnostic and prognostic value of ProGRP in lung cancer. [Anticancer Res. 2009 Nov;29\(11\):4827-32.](#)

240 - Nissen NI

Nissen NI, Dombernowsky P, Hansen HH et al. PHASE I clinical trial of an oral solution of VP -16-213. [Cancer Treat Rep 1976; 60 \(7\): 943-5](#)

241 - Noda K

Noda K, Nishiwaki Y, et al. (2002). "Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer." [N Engl J Med 346\(2\): 85-91.](#)

242 - Noda K

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. [N Engl J Med 2002; 346\(2\):85-91.](#)

243 - O'Brien MER

O'Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III Trial Comparing Supportive Care Alone With Supportive Care With Oral Topotecan in Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 2006; 24\(34\):5441-5447.](#)

244 - O'Bryan RM

O'Bryan RM, Crowley JJ, Kim PN et al. Comparison of etoposide and cisplatin with bis-chloro-ethylnitrosourea, thiotepa, vincristine, and cyclophosphamide for salvage treatment in small cell lung cancer. [A Southwest Oncology Group Study. Cancer 1990; 65\(4\):856-860.](#)

245 - Ohyanagi F

Ohyanagi F, Horriike A, Okano Y et al. Phase II trial of gemcitabine and irinotecan in previously treated patients with small-cell lung cancer. [Cancer Chemother Pharmacol 2008; 61\(3\):503-508.](#)

246 - Okamoto H

Okamoto H, Watanabe K, et al. (2007). "Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung

cancer: JCOG 9702." [Br J Cancer 97\(2\): 162-9.](#)

247 - O'Neill

O'Neill, Murray NM, Newsom-Davis J, The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. [Brain 1988;111:577-596](#)

248 - Onoda S

Onoda S, Masuda N, Seto T et al. Phase II Trial of Amrubicin for Treatment of Refractory or Relapsed Small-Cell Lung Cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. [J Clin Oncol 2006; 24\(34\):5448-5453.](#)

249 - Ovesen L

Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. [J Clin oncol 1993;11:2043-9.](#)

250 - Park S

Park S, Ahn MJ, Ahn JS et al. Combination chemotherapy with paclitaxel and ifosfamide as the third-line regimen in patients with heavily pretreated small cell lung cancer. [Lung Cancer 2007; 58\(1\):116-122.](#)

251 - Parsons A

Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. [BMJ 2010;340:b5569.](#)

252 - Pedrazzoli P

Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G, Champion KM, Secondino S, Selle F, Ketterer N, Grignani G, Siena S, Demirer T: High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. [Ann Oncol 2006; 17\(10\):1479-1488.](#)

253 - Pelosi G

Pelosi G, Volante M, Papotti M, Sonzogni A, Masullo M, Viale G. Peptide receptors in neuroendocrine tumors of the lung as potential tools for radionuclide diagnosis and therapy. Q. J. Nucl. Med. Mol. [Imaging 2006 Dec;50\(4\):272-287.](#)

254 - Pequeux C

Pequeux C, Breton C, Hendrick JC, et al. Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression by cell lines of human small cell carcinoma of the lung stimulate tumor growth through autocrine/paracrine signaling. [Cancer Res. 2002 Aug 15;62\(16\):4623-4629.](#)

255 - Pequeux C

Pequeux C, Keegan BP, Hagelstein MT, Geenen V, Legros JJ, North WG. Oxytocin- and vasopressin-induced growth of human small-cell lung cancer is mediated by the mitogen-activated protein kinase pathway. Endocr. [Relat Cancer 2004 Dec;11\(4\):871-885.](#)

256 - Pereira J

Pereira J, Bruera E. Chronic nausea. In: Bruera E, Higginson I, eds. Cachexia-anorexia in cancer patients. Oxford, England: Oxford University Press;1996:23-37.

257 - Perez-Soler R

Perez-Soler R, Glisson BS, Lee JS et al. Treatment of patients with small-cell lung cancer refractory to etoposide and cisplatin with the topoisomerase I poison topotecan. [J Clin Oncol 1996; 14\(10\):2785-2790.](#)

258 - Pijls-Johannesma M

Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. [Cancer Treat Rev. 2007;33:461-473.](#)

259 - Pijls-Johannesma MCG

Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher DKM, Rutten I, Vansteenkiste JF, Lambin P. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. [In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005.](#)

[Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.](#)

260 - Pinkerton CR

Pinkerton CR, Dick, Aherne GW. 24-hour plasma etoposide profile after oral and intravenous administration in children. [Eur J Cancer 1993; 29A \(10\): 1479-81](#)

261 - Pirker R

Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, Zatloukal P, Ferreira I, Lillie T, Vansteenkiste JF. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. [J Clin Oncol. 2008 10;26\(14\):2342-9](#)

262 - Planting AS

Planting AS, Splinter TA, Ardizzoni A et al. Phase II study of ACNU as second-line treatment in small-cell lung cancer. EORTC Lung Cancer Cooperative Group. [Cancer Chemother Pharmacol 1992; 29\(5\):409-411.](#)

263 - Poinot-Chazel C

Poinot-Chazel C, Portier M, Bouaboula M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase couples neurotensin receptor stimulation to induction of the primary response gene Krox-24. [Biochem. J. 1996 Nov 15;320 \(Pt 1\):145-151.](#)

264 - Popiera T

Popiera T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. [Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1823-1829.](#)

265 - Postmus PE

Postmus PE, Berendsen HH, van ZN et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. [Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23\(9\):1409-1411.](#)

266 - Postmus PE

Postmus PE, Haaxma-Reiche H, et al. (1998). "Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study." [Radiother Oncol 46\(1\): 29-32.](#)

267 - Postmus PE

Postmus PE, Haaxma-Reiche H, et al. (2000). "Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group." [J Clin Oncol 18\(19\): 3400-8.](#)

268 - Postmus PE

Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, Groen HJ, Lewinski T, Scolard T, Kirkpatrick A, Curran D, Sahmoud T, Giaccone G. Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. [Radiother Oncol. 1998;46:29-32.](#)

269 - Postmus PE

Postmus PE, Smit EF, Kirkpatrick A et al. Testing the possible non-cross resistance of two equipotent combination chemotherapy regimens against small-cell lung cancer: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. [Eur J Cancer 1993; 29A\(2\):204-207.](#)

270 - Pratt VC

Pratt VC, Watanabe S, Bruera E, Mackey J, Clandinin MT, Baracos VE, Field CJ. Plasma and neutrophil fatty acid composition in advanced cancer patients and response to fish oil supplementation. [Br J Cancer. 2002 Dec 2;87\(12\):1370-8.](#)

271 - Prendiville J

Prendiville J, Lorigan P, et al. (1994). "Therapy for small cell lung cancer using carboplatin, ifosfamide, etoposide (without dose reduction), mid-cycle vincristine with thoracic and cranial irradiation." [Eur J Cancer 30A\(14\): 2085-90.](#)

272 - Pujol JL

Pujol JL, Breton JL, et al. (2007). "Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01." [J Clin Oncol 25\(25\): 3945-51.](#)

273 - Pujol JL

Pujol JL, Carestia L, Daures JP: Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. [Br J Cancer 2000; 83\(1\):8-15.](#)

274 - Pujol JL

Pujol JL, Carestia L, et al. (2000). "Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent." [Br J Cancer 83\(1\): 8-15.](#)

275 - Radulescu D

Radulescu D, Pripon S, Bunea D, Ciuleanu TE, Radulescu LI. Endocrine paraneoplastic syndromes in small cell lung carcinoma. Two case reports. [J BUON. 2007 Jul-Sep;12\(3\):411-4](#)

276 - Rapti A

Rapti A, Agelidou A, Stergiou I et al. Combination of vinorelbine plus gemcitabine in previously treated patients with small cell lung cancer: a multicentre phase II study. [Lung Cancer 2005; 49\(2\):241-244.](#)

277 - Rea F

Rea F, Callegaro D, Favaretto A, Loy M, Paccagnella A, Fantoni U, Festi G, Sartori F: Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 1998; 14\(4\):398-402.](#)

278 - Reck M

Reck M, von Pawel J, et al. (2006). "Efficient palliation in patients with small-cell lung cancer by a combination of paclitaxel, etoposide and carboplatin: quality of life and 6-years'-follow-up results from a randomised phase III trial." [Lung Cancer 53\(1\): 67-75.](#)

279 - Reisinger I

Reisinger I, Bohuslavitzki KH, Brenner W, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in small-cell lung cancer: results of a multicenter study. [J. Nucl. Med. 1998 Feb;39\(2\):224-227.](#)

280 - Rocha-Lima CM

Rocha-Lima CM, Herndon JE, II, Lee ME et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902. [Ann Oncol 2007; 18\(2\):331-337.](#)

281 - Rohrer L

Rohrer L, Raulf F, Bruns C, Buettner R, Hofstaedter F, Schule R. Cloning and characterization of a fourth human somatostatin receptor. [Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 1993 May 1;90\(9\):4196-4200.](#)

282 - Roth BJ

Roth BJ, Johnson DH, et al. (1992). "Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group." [J Clin Oncol 10\(2\): 282-91.](#)

283 - Rowland KM Jr

Rowland KM Jr, Loprinzi CL, Shaw EG, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: A North Central Cancer Treatment Group study. [J Clin Oncol 1996;14:135-141.](#)

284 - Saito H

Saito H, Takada Y, Ichinose Y, Eguchi K, Kudoh S, Matsui K, Nakagawa K, Takada M, Negoro S, Tamura K, Ando M, Tada T, Fukuoka M: Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. [J Clin Oncol 2006; 24\(33\):5247-5252.](#)

285 - Sandler A

Sandler A. Irinotecan therapy for small-cell lung cancer. [Oncology \(Williston Park\) 2002; 16\(4\):419-25, 428, 433.](#)

286 - Sardari NP

Sardari NP, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van ME, Van SP. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. [Lung Cancer 2005 Mar;47\(3\):351-359.](#)

287 - Rounseville MP

Rounseville MP, Davis TP. Prohormone convertase and autocrine growth factor mRNAs are coexpressed in small cell lung carcinoma. [J. Mol. Endocrinol. 2000 Aug;25\(1\):121-128.](#)

288 - Sato K

Sato K, Tsuchiya S, Minato K et al. Weekly CODE chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for relapsed or refractory small cell lung cancer. [Oncol Rep 2000; 7\(5\):1135-1139.](#)

289 - Schellinger PD

Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. [J Neurooncol. 1999;44\(3\):275-81.](#)

290 - Schiller JH

Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF, III, Johnson DH: Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. [J Clin Oncol 2001; 19\(8\):2114-2122.](#)

291 - Schiller JH

Schiller JH, Adak S, et al. (2001). "Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group." [J Clin Oncol 19\(8\): 2114-22.](#)

292 - Schmittel A

Schmittel A, Knodler M, Hortig P et al. Phase II trial of second-line bendamustine chemotherapy in relapsed small cell lung cancer patients. [Lung Cancer 2007; 55\(1\):109-113.](#)

293 - Schrier RW

Schrier RW, Gross P, Gheorghiu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. [N Engl J Med. 2006 Nov 16;355\(20\):2099-112. Epub 2006 Nov 14](#)

294 - Schuetz W

Schuetz W, Nagel S, Juergens S et al. Phase II trial of gemcitabine/irinotecan in refractory or relapsed small-cell lung cancer. [Clin Lung Cancer 2005; 7\(2\):133-137.](#)

295 - Schuller HM

Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands. [Life Sci. 2007 May 30;80\(24-25\):2274-2280.](#)

296 - Schumacher T

Schumacher T, Brink I, et al. (2001). "FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer." [Eur J Nucl Med 28\(4\): 483-8.](#)

297 - Scrijvers D

Scrijvers D, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO Recommendation for use. [Annals of oncology 20 \(Supplement 4\):iv159-iv161,2009](#)

298 - Sculier JP

Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J et al. A phase II randomised trial comparing the cisplatin-etoposide combination chemotherapy with or without carboplatin as second-line therapy for small-cell lung cancer. [Ann Oncol 2002; 13\(9\):1454-1459.](#)

299 - Sessa C

Sessa C, Wanders J, Roelvink M et al. Second-line treatment of small-cell lung cancer with the camptothecin-derivative GI147211: a study of the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). [Ann Oncol 2000; 11\(2\):207-210.](#)

300 - Seute T

Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). [Cancer. 2008 Apr 15;112\(8\):1827-34](#)

301 - Shah C

Shah C, Ready N, Perry M et al. A multi-center phase II study of weekly topotecan as second-line therapy for small cell lung cancer. [Lung Cancer 2007; 57\(1\):84-88.](#)

302 - Shen YY

Shen YY, Shiau YC, et al. (2002). "Whole-body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in primary staging small cell lung cancer." [Anticancer Res 22\(2B\): 1257-64.](#)

303 - Shepherd FA

Shepherd FA, Crowley J, et al. (2007). "The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer." [J Thorac Oncol 2\(12\): 1067-77.](#)

304 - Shepherd FA

Shepherd FA, Evans WK, MacCormick R et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in etoposide- and cisplatin-resistant small cell lung cancer. [Cancer Treat Rep 1987; 71\(10\):941-944.](#)

305 - Shepherd FA

Shepherd FA, Giaccone G, et al. (2002). "Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer." [J Clin Oncol 20\(22\): 4434-9.](#)

306 - Slevin ML

Slevin ML, Joel SP, Whomsley R, et al. The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide: confirmation of a clinically relevant observation. [Cancer Chemother Pharmacol 1989; 24 \(5\) 329-31](#)

307 - Smit EF

Smit EF, Berendsen HH, de Vries EG et al. A phase II study of carboplatin and vincristine in previously treated patients with small-cell lung cancer. [Cancer Chemother Pharmacol 1989; 25\(3\):202-204.](#)

308 - Smit EF

Smit EF, Fokkema E, Biesma B et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. [Br J Cancer 1998; 77\(2\):347-351.](#)

309 - Smyth JF

Smyth JF, Smith IE, Sessa C et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. [Eur J Cancer 1994; 30A\(8\):1058-1060.](#)

310 - Smyth RD

Smyth RD, Pfeffer M, Scalzo A, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of etoposide (VP-160). [Semin Oncol 1985; 12 \(Suppl.2\): 48-51](#)

311 - Song P

Song P, Sekhon HS, Fu XW, et al. Activated cholinergic signaling provides a target in squamous cell lung carcinoma. [Cancer Res. 2008 Jun 15;68\(12\):4693-4700.](#)

312 - Song P

Song P, Sekhon HS, Jia Y, et al. Acetylcholine is synthesized by and acts as an autocrine growth factor for small cell lung carcinoma. [Cancer Res. 2003 Jan 1;63\(1\):214-221.](#)

313 - Sonnichsen DS

Sonnichsen DS, Ribeiro RC, Luo X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 21-day continuous oral etoposide in pediatric patients with solid tumors. [Clin Pharmacol Ther 1995;58 \(1\): 99-107](#)

314 - Sonpavde G

Sonpavde G, Ansari R, Walker P et al. Phase II study of doxorubicin and paclitaxel as second-line chemotherapy of small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. [Am J Clin Oncol 2000; 23\(1\):68-70.](#)

315 - Spiro SG

Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. [Br J Cancer 1989; 59\(4\):578-583.](#)

316 - Spitz MR

Spitz MR, Amos CI, Dong Q, Lin J, Wu X. The CHRNA5-A3 region on chromosome 15q24-25.1 is a risk factor both for nicotine dependence and for lung cancer. [J. Natl. Cancer Inst. 2008 Nov 5;100\(21\):1552-1556.](#)

317 - Sridhar KS

Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. [Chest 1998;114:1535-1537](#)

318 - Stahel RA

Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Hide DC, Jassem J. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119-126

319 - Stathopoulos GP

Stathopoulos GP, Christodoulou C, Stathopoulos J et al. Second-line chemotherapy in small cell lung cancer in a modified administration of topotecan combined with paclitaxel: a phase II study. [Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57\(6\):796-800.](#)

320 - Stewart DJ

Stewart DJ, Nundy D, Maroun JA, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and clinical effects of an oral preparation of etoposide. [Cancer treat Rep 1985; 69 \(3\): 269-73](#)

321 - Stieber P

Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, Schmitt UM, Reinmiedl J, Hofmann K, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)--a useful marker in small cell lung carcinomas. [Anticancer Res 1999 July;19\(4A\):2673-8.](#)

322 - Streib EW

Streib EW, Rothner AD, Lambert E. Myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. [Ann Neurol: 1981;10:448-53](#)

323 - Stuart-Harris R

Stuart-Harris R, Ahern V, Danks JA, Gurney H, Martin TJ. Hypercalcaemia in small cell lung cancer: report of a case associated with parathyroid hormone-related protein (PTHrP) [Eur J Cancer. 1993;29A\(11\):1601-4](#)

324 - Sugiyama T

Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T et al. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. [Lung Cancer 2008; 59\(2\):255-261.](#)

325 - Sundstrom S

Sundstrom S, Bremnes RM, et al. (2002). "Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up." [J Clin Oncol 20\(24\): 4665-72.](#)

326 - Sundstrom S

Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer:

results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. [J Clin Oncol 2002; 20\(24\):4665-4672.](#)

327 - Taal BG

Taal BG, Beijnen JH, Teller FG, et al. Bioavailability of oral etoposide in gastric cancer. [Eur J cancer 1994; 30A \(3\): 420-1](#)

328 - Tammemagi CM

Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. [Chest 2004 Jan;125\(1\):27-37.](#)

329 - Tchekmedyian NS

Tchekmedyian NS, Hickman M, Siau J, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. [Cancer 1992;69:1268-1274.](#)

330 - Thatcher N

Thatcher N, Qian W, et al. (2005). "Ifosfamide, carboplatin, and etoposide with midcycle vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial." [J Clin Oncol 23\(33\): 8371-9.](#)

331 - Timmer-Bonte JN

Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Bootsma GP, et al. . Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. [J Clin Oncol. 2006 Jul 1;24\(19\):2991-7. Epub 2006 May 8.](#)

332 - Timmer-Bonte JN

Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, Severens JL, Tjan-Heijnen VC. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. [J Clin Oncol. 2008 Jan 10;26\(2\):290-6.](#)

333 - Timmer-Bonte JN

Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. [J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23\(31\):7974-84.](#)

334 - Tiseo M

Tiseo M, Ardizoni A. Current status of second-line treatment and novel therapies for small cell lung cancer. [J Thorac Oncol 2007; 2\(8\):764-772.](#)

335 - Titulaer MJ

Titulaer MJ, PW Wirtz, Willems, LNA, Kralingen van KW, Sillevius Smitt PAE, Verschuuren JGM. Screening for Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol. 2008;26:4276-4281](#)

336 - Toffoli G

Toffoli G, Corona G, Basso B, Boiocchi M. Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide. [Clin Pharmacokinet 2004;47 \(7\):441-466](#)

337 - Toffoli G

Toffoli G, Corona G, Sorio R, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. [Br J Clin pharmacol 2001; 52 \(50\): 511-9](#)

338 - Toi-Scott M

Toi-Scott M, Jones CL, Kane MA. Clinical correlates of bombesin-like peptide receptor subtype expression in human lung cancer cells. [Lung Cancer 1996 Nov;15\(3\):341-354.](#)

339 - Treat J

Treat J, Huang CH, Lane SR et al. Topotecan in the Treatment of Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients with Poor Performance Status. [Oncologist 2004; 9\(2\):173-181.](#)

340 - Trillet-Lenoir V

Trillet-Lenoir V, Lasset C, Arpin D et al. [Comparison of 2 cisplatin and etoposide dosages in relapsing small cell lung cancer]. [Bull Cancer 1992; 79\(12\):1173-1181.](#)

341 - Tsuchiya R

Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, Kato H: Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). [J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129\(5\):977-983.](#)

342 - Tukiyama S

Tukiyama S, Yamamoto N, Uezima H et al. Phase II Study of Weekly Paclitaxel in Platinum-Treated Patient with Small Cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;(20):281b.

343 - Tummarello D

Tummarello D, Guidi F, Torresi U et al. Teniposide (VM26) as second-line treatment for small cell lung cancer. [Anticancer Res 1990; 10\(2A\):397-399.](#)

344 - Turrisi AT 3rd

Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. [N Engl J Med. 1999;340:265-371.](#)

345 - Ung

Ung YC, Maziak DE, et al. (2007). "18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review." [J Natl Cancer Inst 99\(23\): 1753-67.](#)

346 - Van den Hout et al

Van den Hout et al. Single- versus multiplefraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. [J Natl Cancer Inst 2003;95:222-9](#)

347 - van der Lee I

van der Lee I, Smit EF, van Putten JWG et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. [Ann Oncol 2001; 12\(4\):557-561.](#)

348 - van Loon J

van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, Dingemans AM, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Teule J, Rhami A, Thimister W, Snoep G, Lambin P. Selective nodal irradiation on basis of 18FDG-PET scans in limited disease small cell lung cancer: A phase II trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 \[Accepted for publication\]](#)

349 - Varveris H

Varveris H, Petinelli E, et al. (2008). "Phase I study of weekly topotecan combined to concurrent external cranial irradiation in adults with glioblastoma multiforme of the brain." [Oncol Rep 19\(2\): 447-55.](#)

350 - Videtic GM

Videtic GM, Belderbos JS, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Oct 1;72\(2\):327-34.](#)

351 - Videtic GM

Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. [J. Clin. Oncol. 2003 Apr 15;21\(8\):1544-1549.](#)

352 - Vincent M

Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. [Cancer Chemother Pharmacol 1988; 21\(1\):45-48.](#)

353 - von Pawel J

von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL et al. Phase II Comparator Study of Oral Versus Intravenous Topotecan in Patients With Chemosensitive Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 2001; 19\(6\):1743-1749.](#)

354 - von Pawel J

von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 1999; 17\(2\):658-667.](#)

355 - Waal RIF

Waal RIF, Slee PHTJ, Eland IA, Schagen van Leeuwen JH, Timmer R, Schramel FMNH, Goedkoop AY, Veersema S, Los M, Jong PC. Ned Tijdschrift Dermatologie en venereologie v19, nr 1, 2009

356 - Wada H

Wada H, Yokomise H, Tanaka F, Hirata T, Fukuse T, Bando T, Inui K, Ike O, Mizuno H, Hitomi S: Surgical treatment of small cell carcinoma of the lung: advantage of preoperative chemotherapy. [Lung Cancer 1995; 13\(1\):45-56.](#)

357 - Wampler GL

Wampler GL, Heim WJ, et al. (1991). "Comparison of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with an alternating regimen of methotrexate, etoposide, and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in the treatment of extensive-disease small-cell lung carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program study." [J Clin Oncol 9\(8\): 1438-45.](#)

358 - Wang YY

Wang YY, Cutz E Localization of cholecystokinin-like peptide in neuroendocrine cells of mammalian lungs: a light and electron microscopic immunohistochemical study. [Anat. Rec. 1993 May;236\(1\):198-205.](#)

359 - Wei Q

Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. [J. Natl. Cancer Inst. 2000 Nov 1;92\(21\):1764-1772.](#)

360 - Weiss RB

Weiss RB, Baker TB, Cannon DS, et al. A candidate gene approach identifies the CHR5A5-A3-B4 region as a risk factor for age-dependent nicotine addiction. [PLoS. Genet. 2008 Jul;4\(7\):e1000125.](#)

361 - West KA

West KA, Brognard J, Clark AS, et al. Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. [J. Clin. Invest 2003 Jan;111\(1\):81-90.](#)

362 - Wigmore SJ

Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. [Nutrition 1996;12:27-30.](#)

363 - Willox JC

Willox JC, Corr J, Shaw J, et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. [Br Med J 1984;288:27.](#)

364 - Wolf de

Wolf de, JTM en Eindhoven GB. Transfusiegeneeskunde; Een praktische handleiding. Read Business 2008, blz. 64

365 - Wurtheim G

Wurtheim G, Krumpelmann S, Tillmann B, et al. Population pharmacokinetic approach to compare oral and i.v. administration of etoposide. [Anticancer Drugs 1999; 10 \(9\): 807-14](#)

366 - Yamamoto N

Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. [Anticancer Res 2006; 26\(1B\):777-781.](#)

367 - Yazawa T

Yazawa T, Ito T, Kamma H, et al. Complicated mechanisms of class II transactivator transcription deficiency in small cell lung cancer and neuroblastoma. [Am. J. Pathol. 2002 Jul;161\(1\):291-300.](#)

368 - [Yazawa T](#)

Yazawa T, Kamma H, Fujiwara M, et al. Lack of class II transactivator causes severe deficiency of HLA-DR expression in small cell lung cancer. *J. Pathol.* [1999 Jan;187\(2\):191-199.](#)

369 - [Zuccheti M](#)

Zuccheti M, Pagani O, Torri V, et al. Clinical pharmacology of chronic oral etoposide in patients with small cell and non-small cell lung cancer. [Clin Cancer Res 1995; 1 \(12\): 1517-24](#)

370 - [Lim E](#)

Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P: The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. [J Thorac Oncol 2008; 3\(11\):1267-1271.](#)

370 - [Kure EH](#)

Kure EH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. [Carcinogenesis 1996 Oct;17\(10\):2201-2205.](#)

371 - [Suzuki K](#)

Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. [Lung Cancer. 2004 Dec;46\(3\):357-60.](#)

372 - [Chow et al](#)

Chow et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. [J Clin Oncol 2007;25\(11\):1423-1436.](#)

373 - [Varveris H](#)

Varveris H, Petinelli E, et al. (2008). "Phase I study of weekly topotecan combined to concurrent external cranial irradiation in adults with glioblastoma multiforme of the brain." [Oncol Rep 19\(2\): 447-55.](#)

374 - [Wang Y](#)

Wang Y, Broderick P, Webb E, et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. [Nat. Genet. 2008 Nov 2.](#)

375 - [de Jong WK](#)

de Jong WK, Groen HJ, et al. (2007). "Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease small-cell lung cancer." [Eur J Cancer 43\(16\): 2345-50.](#)

376 - [Rivera MP](#)

Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest 2007; 132\(3 Suppl\): 131S-148S.](#)

377 - [Slotman B](#)

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. SourceDepartment of Radiation Oncology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. [N Engl J Med. 2007 Aug 16;357\(7\):664-72.](#)

378 - [Slotman BJ](#)

Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, Faivre-Finn C, Kramer GW, Rankin EM, Snee M, Hatton M, Postmus PE, Collette L, Senan S. SourceDepartment of Radiation Oncology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer:

short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. [J Clin Oncol. 2009 Jan 1;27\(1\):78-84](#). Epub 2008 Dec 1.

379 - [Robinet G](#)

Robinet G, Thomas P, Breton JL, Léna H, Gouva S, Dabouis G, Bennouna J, Souquet PJ, Balmes P, Thiberville L, Fournel P, Quoix E, Riou R, Rebattu P, Pérol M, Paillot D, Mornex F. SourceOncologie Thoracique, Fédération de Cancérologie, Centre Hospitalier Universitaire Morvan, Brest, France. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. [Ann Oncol. 2001 Jan;12\(1\):59-67](#).

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. De richtlijn is in conceptvorm toegezonden aan 8 longartsen, 4 radiotherapeuten, een patholoog, een algemeen chirurg en een cardiothoracaal chirurg met specifieke kennis van en belangstelling voor het onderwerp. Na het verwerken van het commentaar is de richtlijn aan alle NVALT-leden en leden van de NVRO toegezonden voor beoordeling. Daarnaast is de mening van diverse wetenschappelijke verenigingen gevraagd (pathologie, chirurgie, radiotherapie, medische oncologie). De vereniging voor integrale kankercentra (VIKC) is gevraagd de concept tekst mee te herschrijven naar het format van de VIKC. De NVALT is houder van de richtlijn, maar de VIKC draagt mede de zorg voor actualisatie, beheer en ontsluiting van de richtlijn.

2. Leden van de werkgroep

Werkgroepleden:

- Prof Dr. E.F. Smit, longarts Vrije Universiteit Ziekenhuis, Amsterdam, voorzitter van de werkgroep
- Dr J.S. Belderbos, radiotherapeute Antonie van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam
- Dr B. Biesma, longarts Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
- Dr A.C. Dingemans, longarts Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Dr T.C. van Engelenburg, chirurg, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem
- Dr R.J. van Klaveren, longarts Erasmus MC Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam
- Prof. Dr D. de Ruyscher, radiotherapeut Academisch Ziekenhuis Maarstricht, Maastricht
- Dr F.M.N.H. Schramel, longarts Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Drs O.C.J. Schuurbijs, longarts Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Drs J.A. Stigt, longarts Isala Klinieken, locatie de Weezenlanden, Zwolle
- Dr F.B. Thunnissen, patholoog, Vrije Uiversiteits Ziekenhuis, Amsterdam
- Drs F.J. Ubbels, radiotherapeut UMC Groningen, Groningen
- Dr H.J.M. Smit, qq commissie richtlijnen Nederlandse Vereniging voor Artsen Longziekten en Tuberculose, longarts Alysis Zorggroep, locatie Rijnstate, Arnhem

Eindredactie:

- Dr H.J.M. Smit, qq commissie richtlijnen Nederlandse Vereniging voor Artsen Longziekten en Tuberculose, longarts Alysis Zorggroep, locatie Rijnstate, Arnhem
- Drs H.J. van Doorne-Nagtegaal, Vereniging van Integrale Kankercentra (omzetten naar Oncoline)

3. Onafhankelijkheid van de werkgroep

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

De richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie (Orde van Medisch Specialisten), die een onkostenvergoeding heeft gegeven voor deze richtlijn. Binnen de werkgroep ad-hoc zijn geen conflicterende belangen geconstateerd.

4. Betrokken verenigingen

Initiatief

- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Mandaterende verenigingen:

- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Betrokken verenigingen:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP)

Autoriserende vereniging: NVALT en NVRO

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en geclassificeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies	
1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

6. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal 5 jaar na vaststelling) wordt bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

7. Houder van de richtlijn

De houder van de richtlijn (NVALT) moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. De VIKC draagt zorg voor de ontsluiting van de richtlijn.

8. Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. Dit kan per patient of bij het maken van een lokaal protocol.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

9. Verantwoording

De NVALT richt zich in dit kader op de longoncologie en de patiënten die hieraan lijden. De richtlijnontwikkeling, ook binnen de longoncologie is een van de kwaliteitsinstrumenten die NVALT aandraagt en stumuleert onder haar leden. Waar mogelijk wordt gestreeft naar multidisciplinaire aanpak zoals in deze richtlijn.

De leidraad voor de ontwikkeling van de is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen.

Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

***Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

***Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

***Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.

***Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.

***Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

***Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

10. Lijst met afkortingen

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
PCI	Profilactic Cradial Irradiation
NSCLC	Non Small Cel Lung Cancer
SCLC-LD	Small Cel Lung Cancer - limited disease
SCLC-ED	Small Cell Lung Cancer - extended disease
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVRO	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

NVVH	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
NVVP	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
VIKC	Vereniging van Integrale Kankercentra

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. De VIKC stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de VIKC middels e-mail: oncoline@vikc.nl.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

De VIKC draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij de VIKC en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de VIKC en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan de VIKC, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht. De VIKC behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan de VIKC worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. De VIKC heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van [http://www.oncoline.nl/](http://www.oncoline.nl) zullen door de VIKC vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.