

Niet-kleincellig longcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 22-05-2011

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke Werkgroep
Longtumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie	2
Screening	3
Erfelijkheidsonderzoek	4
Diagnostiek	5
Anamnese en lichamelijk onderzoek	5
Beeldvormend onderzoek	5
FDG-PET mediastinum	6
Echo-endoscopische technieken	10
Mediastinale stadiëring	10
Mediastinoscopie	13
Metastasendiagnostiek	14
Laboratoriumonderzoek	16
Criteria voor medische (in)operabiliteit	16
Pathologiediagnostiek	21
Resectabel en lokaal uitgebreid NSCLC	25
Chirurgie behandeling	25
Thoracoscopische chirurgie	25
Intraoperatieve beoordeling van type resectie en irresectabiliteit	26
Tumorstatus	26
Eisen intraoperatieve stadiëring	32
Lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie tav resectie	36
Eisen operatieverslag	39
Stereotactische radiotherapie	40
(neo)adjuvante radiotherapie resectabel NSCLC	42
Adjuvante chemotherapie bij stadium IA_ IIIA NSCLC	43
Stadium III-NSCLC	46
Chemoradiotherapie lokaal uitgebreid NSCLC	46
Behandeling sulcus superior-tumor	48
Concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie	49
Chirurgie na inductiebehandeling	51
Systemische behandeling stadium IV NSCLC	53
Chemotherapie bij asymptomatische patiënten	53
Platinum of niet-platinumhoudende combinatie chemotherapie	54
Cisplatine- of carboplatinehoudende combinatietherapie	54
Standaardbehandeling platinumhoudende combinatie	55
Keuze chemotherapie afhankelijk van de histologie	57
Chemotherapie met een performance score 2	58
Chemotherapie bij oudere patiënt	58
Behandeling met EGFR-TKI	59
Indicatie onderhoudsbehandeling na eerstelijnschemotherapie	62
Indicatie voor tweedelijnsbehandeling	63
Palliatieve zorg	65
Voorlichting en communicatie	67
Diagnostiek	67
Behandeling	67
Lotgenotencontact	68

Inhoudsopgave

<u>Nacontrole en nazorg</u>	69
<u>Organisatie van zorg</u>	72
<u>Maximaal aanvaardbare wachttijden</u>	72
<u>Behandeloverleg en verslaglegging</u>	75
<u>Verwijzing voor chirurgie</u>	76
<u>Criteria verwijzing specialistisch centrum</u>	77
<u>Patiëntendossier</u>	79
<u>Psychosociale zorg</u>	82
<u>Prevalentie</u>	82
<u>Rol van de verpleegkundige</u>	83
<u>Organisatie</u>	85
<u>TNM classificatie</u>	87
<u>Referenties</u>	93
<u>Bijlagen</u>	142
<u>Notities</u>	156
<u>Disclaimer</u>	157

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

In 2004 is de eerste 'evidence based' richtlijn gepubliceerd voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met NSCLC op <http://www.oncoline.nl>. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), het [Integraal Kankercentrum Nederland \(IKNL\)](#) en het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) hebben toen het initiatief genomen om een multidisciplinaire richtlijn te ontwikkelen over zowel de stadiëring als de behandelmogelijkheden van het NSCLC.¹ De herziening van de richtlijn is nodig omdat de afgelopen zes jaar de inzichten in diagnostiek en behandeling op verschillende onderdelen veranderd zijn. Door middel van een enquête onder betrokken medisch specialisten en zorgverleners van patiënten met NSCLC is een inventarisatie gemaakt van de belangrijkste diagnostische en therapeutische knelpunten in de dagelijkse praktijk.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een NSCLC.

De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, de behandeling, de follow-up en vormen van ondersteuning van patiënten met een NSCLC. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie van deze richtlijn.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor NSCLC zijn:

- introductie van de nieuwe [TNM-classificatie](#) 7^e editie van de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC);
- plaatsbepaling van de endo-echodiagnostiek, zoals transbronchiale echografie (EBUS) met naald aspiratie (TBNA), transoesofageale echografie (EUS) met fijne naald aspiratie (FNA) en fluorodesoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET) bij het stadiëren;
- plaatsbepaling van epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutatie-analyse;
- plaatsbepaling van concomitante chemoradiotherapie;
- plaatsbepaling van stereotactische radiotherapie;
- plaatsbepaling van adjuvante chemotherapie;
- plaatsbepaling van systemische therapie bij stadium IV-ziekte.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met NSCLC, zoals longartsen, (thorax)chirurgen, radiotherapeuten, medisch oncologen, huisartsen, nurse practitioners, oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten, pathologen, psychologen, radiologen, nucleair-geneeskundigen, epidemiologen en patiënten(-organisaties).

Werkwijze werkgroep

In 2007 is het eerste initiatief genomen om een inventarisatie te maken van veranderingen in diagnostiek, behandeling en overige zorg rondom de patiënt met NSCLC. Gezien de omvang van het werk is in samenspraak met het IKNL in 2008 een werkgroep samengesteld (zie [\(zie bijlage 1 en bijlage 2\)](#) uit verschillende disciplines die betrokken zijn bij de zorg van de patiënt met NSCLC. De gemandateerde werkgroepleden ([\(zie bijlage 3\)](#)) werden verdeeld in subgroepen voor het beantwoorden van de uitgangsvragen waarbij gezorgd is dat de relevante disciplines vertegenwoordigd waren. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, de procesbegeleider en de secretaresse van het IKNL voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De subgroepen hebben gedurende een periode van meer dan twee jaar gewerkt aan een conceptrichtlijntekst die betrekking heeft op een bepaald deel van het traject. De werkwijze van de werkgroep bestond uit een knelpuntenanalyse ([\(zie bijlage 4\)](#)) waarvoor een enquête werd gehouden onder specialisten die zich met de zorg van patiënten met NSCLC bezighouden en de werkgroep formuleerde vervolgens uitgangsvragen ([\(zie bijlage 5\)](#)). Met behulp van de zogenaamde PICO-methode zijn er door het CBO onafhankelijke literatuursearches gedaan ([\(zie bijlage 6\)](#)). Deze nieuwe literatuur (vanaf 2002) werd inhoudelijk, methodologisch en statistisch beoordeeld om tot een zo goed mogelijke afweging te komen voor de beantwoording van de uitgangsvragen. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking

van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is vier keer bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document, gepubliceerd op [Oncoline](#). Eind 2010 heeft een landelijke commentaarronde plaatsgevonden waarbij alle leden van alle relevante wetenschappelijke verenigingen en patiëntenvereniging werden uitgenodigd, persoonlijk of via een aankondiging in een vaktijdschrift. De commentaren van deze enquête zijn verwerkt in de definitieve richtlijn.

Meer informatie over de totstandkoming en plaats van deze richtlijn kunt u vinden in de bijlagen:

- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 7](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 8](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 9](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 10](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 11](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 12](#))
- Intellectuele eigendomsrechten (zie [bijlage 13](#))
- Onafhankelijkheid werkgroep (zie [bijlage 14](#))

Lijst met afkortingen (zie [bijlage 17](#))

Epidemiologie

Literatuurbespreking:

Per jaar wordt bij ruim 10.000 nieuwe patiënten een longcarcinoom gediagnosticeerd; bij ongeveer 80% van hen gaat het om een NSCLC (gegevens IKNL, <http://www.iknl.nl>, geraadpleegd op 26-08-2010). In 2008 werd bij 6.729 mannen en 4.047 vrouwen longkanker gediagnosticeerd. Het totaal aantal longkankerpatiënten nam tussen 1995 en 2008 met 16% toe van 9.039 naar 10.776. Hoewel de incidentie bij mannen in die periode afneemt met 6%, is het bij hen nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak door kanker. Bij vrouwen nam in dezelfde periode het aantal indrukwekkend toe met 53%. Bij ongeveer 85% van de patiënten met longkanker is er een verband met roken. Het aantal niet of weinig rokende vrouwen met longkanker lijkt meer voor te komen. In 2007 was de 1-jaarsoverleving van patiënten met NSCLC 45%, de 5-jaarsoverleving in 2003 was 14% (bron Nederlandse kankerregistratie: <http://www.iknl.nl>). Bij diagnostiek blijkt het merendeel van de patiënten reeds een gemetastaseerde ziekte te hebben. Slechts 20% van de patiënten komt in aanmerking voor een resectie van de tumor. De overigen komen hiervoor niet in aanmerking, doordat de tumor zich locoregionaal heeft uitgebreid of is gedissemineerd. In het eerste geval is chemoradiotherapie en soms chirurgie mogelijk; in het laatste geval wordt een systemische behandeling gebruikt. Een gedeelte van de potentieel resectabele patiënten komt vanwege comorbiditeit, functionele reserve en slechte performance status niet in aanmerking voor een chirurgische behandeling omdat het risico op overlijden of blijvende invaliditeit te groot wordt geacht. Er zijn slechts kleine verschuivingen in de verdeling over de stadia van ziekte onder andere door diagnostische vooruitgang en de nieuwe stadiumindeling van NSCLC.

Screening

Literatuurbespreking:

De waarde van screening naar longkanker is vooralsnog niet duidelijk. In het kader van een bevolkingsonderzoek naar longkanker worden momenteel gerandomiseerde studies verricht waaronder een Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON). Grote gerandomiseerde studies, onder andere uit de USA, zijn nog niet gepubliceerd. Momenteel wordt screening op longkanker met low-dose CT niet geadviseerd in risicogroepen.

Erfelijkheidsonderzoek

Literatuurbespreking:

Er bestaat geen indicatie voor erfelijkheidsonderzoek bij NSCLC.

Diagnostiek

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.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Literatuurbespreking:

Hierover is geen recente literatuur, derhalve wordt er verwezen naar leerboeken.

Beeldvormend onderzoek

Aanbevelingen:

- Bij iedere patiënt met een verdenking op een longcarcinoom moet een diagnostische CT van de thorax gemaakt worden met een multi-detector CT bestaande uit een acquisitie met een intraveneus contrast, verricht vanaf de supraclaviculaire regio t/m de bijnieren.
- Contra-indicaties voor het geven van intraveneus contrast zijn onder andere een nierinsufficiëntie en metformine gebruik. Iedere radiologieafdeling dient hier een duidelijk protocol voor te hebben.

Literatuurbespreking:

Beeldvormend onderzoek gaat vrijwel altijd vooraf aan verder invasief onderzoek omdat kennis van de anatomische lokalisaties waar afwijkingen worden gedetecteerd en lokalisaties waar een verhoogde metabole activiteit schuilt, een grotere kans geven dat een gerichte biopsie voldoende tumorweefsel oplevert voor pathologisch onderzoek (zie [pathologiediagnostiek](#)). De meest gebruikte beeldvormende onderzoeken zijn een thoraxfoto, computed tomografie (CT) van de thorax en bovenbuik, FDG-PET en endo-echografisch onderzoek. Daarnaast wordt een MRI of CT van de hersenen verricht om metastasen in de hersenen aan te tonen of uit te sluiten. Ander onderzoek zoals skeletscintigrafie en echografie van de bovenbuik, is door de komst van de PET/CT veel minder belangrijk geworden en wordt alleen in specifieke situaties ingezet. Naast de PET/CT wordt de diagnostische CT met intraveneuze contrast toediening als een noodzakelijk onderzoek gebruikt voor de beoordeling van anatomische structuren en afwijkingen behorende bij longkanker. De CT wordt gemaakt van tenminste de supraclaviculaire regio tot en met de bijnieren. De sensitiviteit van CT voor supraclaviculaire en halskliermetastasen is 67-88% en verbetert in combinatie met FDG-PET. Moderne CT-technieken hebben de beoordeling van het T-stadium verbeterd, maar beeldvorming kan niet altijd met zekerheid differentiëren tussen tumoradhesie en tumorinfiltratie.

Diagnostische computed tomografie (CT)

Een diagnostische CT van de thorax is een multi-detector CT bestaande uit een acquisitie met een intraveneus contrast, verricht vanaf de supraclaviculaire regio t/m de bijnieren. Alle patiënten met vermoedelijk of bewezen NSCLC komen hiervoor in aanmerking. Het verdient aanbeveling de diagnostische CT of vóór de bronchoscopie te maken of direct na het PET/CT onderzoek. De diagnostische CT dient te worden verricht met intraveneus contrastmiddel waarbij de supraclaviculaire regio tot en met de bijnieren worden afgebeeld. De bovenbuik dient gescand te worden in de portale fase. Wanneer thorax en bovenbuik in één acquisitie worden gescand, kan worden overwogen om een bifasisch injectieprotocol te gebruiken waarbij zowel de bovenbuik optimaal beoordeeld kan worden als ook om aankleuring van alle centrale vaten te verkrijgen en eventuele infiltratie van de centrale vaten beter te beoordelen.

Supraclaviculaire lymfeklieren met een korte-as-diameter > 5 mm worden als vergroot beschouwd. Eenderde van de patiënten die zich presenteren met NSCLC hebben supraclaviculaire lymfekliermetastasen. De sensitiviteit van CT voor de detectie van halskliermetastasen is 67-88% met een toename van de sensitiviteit wanneer CT wordt gecombineerd met FDG-PET (92%). Het aantonen van

deze N3-klieren levert op relatief eenvoudige wijze een weefseldiagnose. Hoewel het gebruik van intraveneus contrast de detectie van mediastinale lymfeklieren niet verbetert, wordt de detectie van hilaire klieren, de lokale uitbreiding van de primaire tumor, vasculaire ingroei en het verschil tussen tumor en poststenotische atelectase of obstructiepneumonie wel verbeterd.

Op dit moment vindt evaluatie van longtumoren doorgaans plaats op 5 mm axiale reconstructies. Grotere coupediktes zijn niet wenselijk. Weke delen differentiatie en spatiële detail en anatomische resolutie nemen toe met afname van de voxelgrootte en het toedienen van intraveneus contrastmiddel. De acquisitie van een 3D isotrope voxel dataset met dunne collimatie (0.6-1.5 mm) is de standaard voor een adequate diagnostische CT. Aanvullende reconstructies van dikkere (3-5 mm) axiale coupes met betere signaal-ruis verhouding, en coronale en sagitale reconstructies die gebaseerd zijn op een 3D dataset bestaande uit dunne coupes complementeren het CT-onderzoek. Multiplanar reconstructies (MPR) zijn snel en makkelijk beschikbaar op de meeste PACS-werkstations. De implementatie van aanvullende coronale en/of andere MPR's in de routine work-up worden ten eerste aanbevolen. Deze evaluaties in meerdere richtingen en het gebruik van dunnere coupes kunnen echter wel leiden tot andere tumormetingen in vergelijking met de evaluatie op axiale 5 mm coupes. Hiermee dient rekening te worden gehouden in de follow-up.

De grootte van de intrapulmonale tumor wordt bepaald door de grootste dimensie op de CT. De definities van de IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) blijven onduidelijk voor wat betreft het te gebruiken window en meetrichting, de Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria bevelen de grootste diameter aan (www.eortc.be/recist). Wij stellen voor om de maximale diameter van de solide component op een 'long' window (WW = 1200-1500, WL = 50-100) in cm op axiale coupes te meten. Of de matglascomponent erbij betrokken moet worden, is onduidelijk. De lymfeklieren worden in de korste as gemeten. Follow-up-metingen dienen onder dezelfde condities (windowsetting en coupedikte) plaats te vinden.

Het gebruik van multi-detector CT-technieken en MPR's leiden tot een betere beoordeling van de tumoruitbreiding, zoals bijvoorbeeld doorgroei van tumor door de fissuren, de mate van uitbreiding in de viscerale en pariëtale pleura en/of de thoraxwand, een betere differentiatie van vaten die door tumor worden omgroeid en tumorinvasie en een meer accurate meting van de afstand tussen carina en de proximale bronchiale tumorinvasie. Ondanks deze verbeteringen kan de beeldvorming niet met zekerheid differentiëren tussen tumoradhesie (T2 voor de thoraxwand en T3 voor het mediastinum) en tumorinfiltratie (respectievelijk T3 en T4). Patiënten moeten derhalve niet potentiële chirurgie onthouden worden wanneer de beeldvorming geen zekerheid biedt. Het aantal gevallen waarbij MRI wordt gebruikt om tumorinvasie aan te tonen is door de beschikbaarheid van multi-detector CT sterk gereduceerd. In de praktijk wordt MRI vooral gebruikt voor de evaluatie sulcus superior-tumoren ter beoordeling van de betrokkenheid van de plexus brachialis, de vena en arteria subclavia en het spinale kanaal.

FDG-PET mediastinum

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de FDG-PET bij de diagnostiek van het mediastinum?

Aanbevelingen:

- Patiënten met NSCLC die in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling, dienen als eerste keus een gecombineerde FDG-PET/diagnostische CT te ondergaan. Een diagnostische CT en apart een FDG-PET is tweede keus.
- Voor patiënten met een mediastinale klier die FDG-positief is en/of op de CT vergroot is (korte diameter > 1 cm) of waarbij de tumor tegen het mediastinum ligt is weefseldiagnostiek van het mediastinum vereist.
- Bij patiënten met een FDG-positieve primaire tumor zonder FDG opname in hilus en mediastinum en zonder vergrote klieren op de CT kan weefseldiagnostiek naar mediastinale metastasen achterwege worden gelaten.
- Indien een FDG-PET-CT verricht is, bestaat er geen indicatie voor een skeletscintigrafie en echografie van de bovenbuik.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 1 (zie [bijlage 5](#)): Wat is de plaats van de FDG-PET bij de diagnostiek van het mediastinum?

FDG-PET

FDG is een glucoseanalogon, waarvoor maligne cellen een verhoogde affiniteit hebben. De stralenbelasting van een FDG-PET bedraagt ca. 19 microSievert/Megabecquerel. Vanwege toenemende gevoeligheid van de detectoren is de toegediende hoeveelheid FDG de laatste jaren verminderd tot ca. 200-400 MBq en bedraagt de stralenbelasting bij deze dosis 4-7 mSv. Anno 2010 zijn vrijwel alle FDG-PET-apparaten vervangen door gecombineerde PET-CT-apparaten, waarbij in één sessie zowel een PET als CT wordt uitgevoerd. Hierbij wordt in de regel een zogenaamde lage-dosis CT vervaardigd (stralenbelasting ca 1-3 mSv) die wordt gebruikt voor de vereiste verzwakkingscorrectie van de FDG-PET-beelden en voor het vaststellen van de anatomische lokalisaties met verhoogde metabole activiteit. Daarna kan in dezelfde sessie nog een CT van diagnostische kwaliteit worden gemaakt waarbij ook intraveneus röntgencontrast wordt toegediend. De FDG-PET is alleen bruikbaar voor stadiëring als de primaire tumor FDG opneemt.

FDG-PET voor mediastinale metastasen

De literatuur betreffende FDG-PET bij NSCLC is inmiddels ruim 10 jaar oud en bestaat uit een royale hoeveelheid systematische literatuuroverzichten, meta-analyses, diagnostische accuratessestudies, scenario-analysestudies en uitkomstenstudies (waaronder enkele nieuwe gerandomiseerde studies).^{210 312 373 441 519 542 595 635 434 248}. Het beeld dat hieruit naar voren komt bevestigt dat de FDG-PET voor het stadiëren van het mediastinum sensitiever is dan de CT. Kwalitatief hoogstaande meta-analyses uit 1999 van Dwamena¹⁵³ en uit 2003 van Gould²¹³ zijn in 2007 bevestigd door Silvestri⁵¹⁷ en door Ung⁵⁸⁵. De sensitiviteit van FDG-PET voor het detecteren van mediastinale lymfekliermetastasen bedraagt in deze studies 75-85%, en de specificiteit 75-90%. Voor CT van het mediastinum bedraagt de sensitiviteit 50-75% bij een specificiteit van 55-80%.

FDG-PET-CT voor mediastinale metastasen^{83 323 647}

Uit studies wordt duidelijk dat de FDG-PET gelijktijdig gecombineerd met een CT van diagnostische kwaliteit een betere diagnostische accuratesse heeft dan een FDG-PET met enkel een low-dose CT. Veel van de artikelen waarop de genoemde reviews zich baseren zijn nog verricht met FDG-PET alleen en niet met gecombineerde FDG-PET-CT. Een kwalitatief goede primaire diagnostische accuratesse studie met FDG-PET-CT vergeleek de performance van de FDG-PET component van FDG-PET-CT met CT alleen⁶³⁴. Hierbij werd een totale sensitiviteit voor mediastinale metastasen van 92% gemeten bij een specificiteit van 84%, op het niveau van individuele mediastinale lymfeklieren. Voor CT alleen werd respectievelijk 74% en 59% gevonden. Voor het onderscheid tussen N0 of N1 versus N2-ziekte bedraagt de sensitiviteit van FDG-PET-CT 72%, specificiteit 89%. Voor CT alleen is dit 52% en 73%. Met mediastinoscopie en -tomie als gouden standaard, blijkt dat 80% van de patiënten met FDG-PET-CT correct is gestadieerd (CT 56%), 7% is ondergestadieerd (CT 26%) en 13% overgestadieerd (CT 18%).

In zes andere diagnostische accuratessestudies met FDG-PET en FDG-PET-CT waarvan er twee retrospectief en vier prospectief zijn, zijn sensitiviteiten van 40-81% gemeld en specificiteiten van 70-98%. Hieruit blijkt dat de PET-component in de FDG-PET-CT nagenoeg dezelfde sensitiviteit en specificiteit heeft als in de wat oudere literatuur over FDG-PET alleen. Het combineren van de FDG-PET en CT component leidt echter tot betere diagnostische kwaliteit. Cerfolio heeft gevonden dat de FDG-PET-CT een betere predictor is voor stadium I en II dan FDG-PET alleen (stadium I: 52 versus 33% juiste voorspellingen; in stadium II is dit 70 versus 36%)⁸³. Waarschijnlijk voor het T-stadium en zeker voor de N-status verbetert de FDG-PET-CT de diagnostiek ten opzichte van de FDG-PET alleen.

Inmiddels zijn ook in het FDG-PET-CT tijdperk resultaten bekend van drie gerandomiseerde studies waarbij stadiëring met FDG-PET-CT is vergeleken met conventionele stadiëring zonder FDG-PET. In twee van deze gerandomiseerde studies is gebleken dat de FDG-PET-CT het aantal overbodige thoracotomieën doet verminderen^{368 184}, net als dat in een studie uit het alleen FDG-PET tijdperk is gemeld⁵⁹³. In een Australische studie is dit verschil niet gevonden⁵⁹⁶.

Het is hierbij van belang te beseffen dat de CT die in het kader van FDG-PET-CT wordt gemaakt (en waarop bovengenoemde sensitiviteiten en specificiteiten zijn gebaseerd) een zogenaamde lage dosis CT is en bedoeld is voor attenuatie en scattercorrectie en voor anatomische relaties te leggen. De diagnostische kwaliteit van de FDG-PET-CT verbetert verder indien de gegevens van de diagnostische contrast-CT worden gecombineerd met de FDG-PET gegevens. Zoals bekend kan de FDG-PET fout-negatieve

uitkomsten geven bij kleine afmetingen van metastasen (< 6-8 mm) of bij kleine metastatische foci in grotere lymfeklieren. Fout-positieve uitkomsten treden op bij ontsteking of infectie in klieren (sarcoïdose, tuberculose etc.). Hoewel ook de dichtheitsverdeling in tumoren of lymfekliermetastasen bij de CT een rol speelt, is de beoordeling op metastasen toch nog vooral op grootte gebaseerd. De CT kan daarom zowel fout-negatieve uitkomsten geven bij lymfeklieren ≤ 10 mm en fout-positieve bij klieren > 10 mm. In de studie van Yang met FDG-PET-CT werd een uitgebreide analyse van mediastinale klieren verricht waarbij van alle individuele klieren een FDG-PET-CT en histologie beschikbaar was⁶³⁴. De sensitiviteit/specificiteit van de FDG-PET bedroeg respectievelijk 86/85%, en die voor CT 69/71%. De bevindingen van de PET corregeerden hierbij 81% van de fout-negatieve interpretaties van CT en 72% van fout-positieve interpretaties. Omgekeerd corregeerden de bevindingen van de CT 57% van fout-negatieve FDG-PET interpretaties en 45% van fout-positieve interpretaties. Deze gegevens zijn gebaseerd op individuele lymfeklieren en niet op de TNM-gegevens van de patiënt. Uit de gegevens valt te berekenen dat als op de CT geen vergrote mediastinale klieren zijn en de FDG-PET wel positief (metabole activiteit toont) is, 56% van de lymfeklieren een metastase blijkt te bevatten, en indien FDG-PET negatief is dan is er slechts in 3% een metastase. Indien de CT vergrote mediastinale lymfeklieren toont en de FDG-PET ook positief is, dan is de kans op een metastase 75%. Is de FDG-PET negatief bij vergrote mediastinale lymfeklieren op de CT dan is de kans op een metastase 11%.

Deze gegevens komen redelijk overeen met de oudere gegevens uit de meta-analyse van Gould²¹². Bij selectie van patiënten met op CT vergrote mediastinale lymfeklieren is de sensitiviteit van de FDG-PET hoger wanneer alle klieren worden beschouwd en benadert de 100%. De specificiteit van de FDG-PET is dan echter lager (78%), aangezien ook infectieuze klieren vaker vergroot zijn. Dit leidt tot een negatief voorspellende waarde van alle mediastinale klieren - dus van de N2-status - van ongeveer 85%. In een andere studie werd vastgesteld dat bij een negatieve FDG-PET-CT het percentage tumor-positieve klieren met EUS-FNA 3,7% is, met de cervicale mediastinoscopie 2,9% en 4,7% na een thoracotomie mediastinale lymfeklierexploratie⁸⁴.

Samenvattend is de negatief voorspellende waarde van de FDG-PET-CT voor het mediastinum dus 85-95%. Het is noodzakelijk om bij deze percentages weefselbevestiging te krijgen van zowel FDG-PET positieve klieren als van vergrote lymfeklieren. Bij een negatieve FDG-PET en CT zijn aanvullende stadiëringsonderzoeken van het mediastinum niet geïndiceerd.

FDG-PET voor metastasen op afstand

Naast de waarde voor het stadiëren van het mediastinum is de FDG-PET ook geschikt voor het detecteren van afstandsmetastasen⁴³⁵. Nieuwere literatuur bevestigt de eerdere conclusie dat de FDG-PET-CT bij 10-20% van de patiënten onverwachte afstandsmetastasen detecteert⁵¹⁷. Dit percentage is hoger bij patiënten met hogere stadia. Lardinois heeft in 350 patiënten 110 afwijkingen buiten de thorax gevonden³²³. In 21% betreft dit een solitaire afwijking waarvan 54% gerelateerd is aan het longcarcinoom en 46% gerelateerd is aan een andere maligniteit, benigne en premaligne colonpoliepen, Warthin's speekselklier-tumoren, granulomen, hyperplastische schildkliernodi, ontstekingen of benigne aandoeningen.

De nauwkeurigheid van de FDG-PET om bijniemetastasen aan te tonen benadert de 100% maar dit betreft wel afwijkingen > 15 mm⁵¹⁹. De gecombineerde sensitiviteit/specificiteit voor alle intra-abdominale (lever, bijnieren) metastasen bedroeg respectievelijk 85%/56% waarbij vaak de CT met contrasttoediening als referentietest werd gebruikt. Hoewel fout-positiviteit zeldzaam is wordt een biopsie ter bevestiging verricht. Dat geldt overigens voor iedere solitaire metastatische lesie.

Voor het detecteren van hersenmetastasen is de FDG-PET en de FDG-PET-CT onvoldoende geschikt vanwege de hoge achtergrondactiviteit van hersenweefsel; de MRI is hier het onderzoek van keuze. De FDG-PET is wel geschikt voor het detecteren van skeletmetastasen waarbij sensitiviteit, specificiteit, negatief en positief voorspellende waarde en accuratesse allen $> 90\%$ zijn⁵¹⁹. Dit overtreft de diagnostische prestatie van een skeletscintigrafie. Voor het aantonen van hersen- en levermetastasen heeft FDG-PET geen meerwaarde boven de respectievelijke MRI en drie-fasen-CT. Overigens is de MRI gevoeliger dan de CT voor het aantonen van beenmergmetastasen. CT is geschikt om uitbreiding van skeletmetastasen (fractuurdreiging) aan te tonen. In selectieve gevallen kan de MRI ingezet worden ter differentiatie van kleine leverlaesies.

Solitaire long nodus

In de praktijk wordt de FDG-PET-CT ook veel gebruikt voor het beoordelen van een solitaire longhaard (een solitary pulmonary nodule, SPN). De FDG-PET is vooral van waarde indien de vooraf-kans op een maligniteit globaal rond de 50% is. Deze kans kan berekend worden op basis van klinische en

radiologische factoren (Swensen criteria: leeftijd patiënt, roken, grootte, locatie in bovenkwab en spiculatie op CT²⁷⁰). Een stadiëringsindicatie zou kunnen zijn een discordante uitslag van FDG-PET en CT. In het huidige FDG-PET-CT tijdperk leidt de combinatie van de FDG-PET en CT tot een sensitiviteit voor het opsporen van een kleine pulmonale maligniteit van meer dan 95% en een specificiteit van 89%⁴²⁸. Ook in Nederlands onderzoek leidde de combinatie van de Swensen criteria met FDG-PET tot de hoogste diagnostische waarde²⁴⁶. De negatief voorspellende waarde van een FDG-PET is laag als op een CT een kleine solitaire pulmonale nodus (< 1 cm) wordt gezien; de positief voorspellende waarde van een kleine lesie is echter weer groot.

Conclusies:

FDG-PET is gevoeliger voor het detecteren van mediastinale lymfekliermetastasen dan een CT.

Niveau 1: A1 Gould 2003;²¹³ Silvestri 2007;⁵¹⁷ Ung 2007;⁵⁸⁵ Dwamena 1999;¹⁵³ A2 Pieterman 2000.⁴³⁴

De FDG-PET heeft een grotere gevoeligheid voor het aantonen van mediastinale metastasen (>95%) met een lagere specificiteit (ongeveer 78%) als de FDG-PET positieve klieren op de CT tevens vergroot zijn.

Niveau 1: A1 Gould 2003;²¹³ A2 Yang 2008.⁶³⁴

De kans op mediastinale lymfekliermetastaseren is klein (circa 6%) indien zowel de FDG-PET als de CT van de thorax normaal zijn.

Niveau 1: A1 Toloza 2003;⁵⁶⁴ Gould 2003;²¹³ A2 Graeter 2003;²¹⁵ Gdeedo 1997.¹⁹⁷

De FDG-PET-CT stadieert patiënten met een NSCLC nauwkeuriger dan met een FDG-PET alleen.

Niveau 2: B Cerfolio 2004;⁸³ Lardinois 2003.³²³

Toepassing van de FDG-PET-CT leidt tot vermindering van het aantal overbodige thoracotomieën.

Niveau 1: A1 van Tinteren 2002;⁵⁹³ Fischer 2009;¹⁸⁴ Maziak 2009.³⁶⁸

Bij het stadiëren van het mediastinum van patiënten met een NSCLC is de negatief voorspellende waarde van de FDG-PET-CT hoog (85-95%).

Niveau 1: A1 Gould 2003;²¹³ Silvestri 2007;⁵¹⁹ A2 Yang 2008.⁶³⁴

Door beoordeling van een FDG-PET-CT en gebruik van de Swensen criteria kan men de à priori kans op maligniteit berekenen van een solitaire pulmonale nodule.

Niveau 1: A1 Gould 2001;²¹² Wahidi 2007.⁴²⁸

Overwegingen:

Een Franse kosteneffectiviteitsstudie toonde aan dat de FDG-PET met een CT voor de anatomische lokalisatie van mediastinale lymfeklieren een kosteneffectief alternatief is ten opzichte van een CT alleen¹⁴. De levensverwachting is met 0,1 jaar gestegen, terwijl de verwachte kostenbesparing € 61,- bedroeg. Een Amerikaanse studie vindt lagere kosten geassocieerd met een selectief gebruik van FDG-PET bij patiënten met normale mediastinale lymfeklieren en een T1-tumor op CT²⁹⁹. In andere Amerikaanse analyses blijkt dat het aantal patiënten met hogere stadia toegenomen is sinds de introductie van FDG-PET. Ook is er een klein gunstig effect op de overleving van patiënten met stadium III en IV zichtbaar⁸⁶. De vertaling van dergelijke studies naar de Nederlandse context vraagt een systematisch literatuuroverzicht van economische studies en modellering met Nederlandse gegevens, wat buiten het bestek van deze richtlijn valt. Een nieuwe modaliteit bij de stadiëring van NSCLC is 'whole body' MRI met 'diffusion weighting' (MRI-DW). In een publicatie zijn sensitiviteiten en specificiteiten in dezelfde orde als van de FDG-PET gevonden⁴⁰⁵. Er is echter meer onderzoek nodig om de plaats van deze modaliteit bij longkanker te bepalen.

Aangezien er bij patiënten met een NSCLC vaak een indicatie bestaat voor zowel CT als voor FDG-PET is het efficiënt in één sessie een FDG-PET te combineren met een CT met diagnostische kwaliteit. Of dit realiseerbaar is hangt af van lokale omstandigheden, zoals de logistiek rond de toegang tot de FDG-PET-CT, de toegangstijden tot een CT alleen, de kwaliteit van de aanwezige CT in het FDG-PET-CT apparaat, de mogelijkheid tot contrasttoediening en de beschikbaarheid van geïntegreerde radiologische en nucleair-geneeskundige beoordeling. Bij voorkeur dient de FDG-PET met een diagnostische CT in een geïntegreerd nucleair-geneeskundig-radiologisch verslag te resulteren. Omdat beeldvorming voorafgaat aan de invasieve diagnostiek is een goede organisatie met korte toegangstijden belangrijk. Voor in opzet curatieve chirurgie dient tenminste ergens in het traject een FDG-PET (met low-dose CT) te worden

verricht.

Bij NSCLC-patiënten met een negatieve FDG-PET zonder vergrote mediastinale klieren op de CT bedraagt de negatief voorspellende waarde bijna 95%. In die situatie zijn bij twintig patiënten aanvullende procedures nodig (EUS en/of EBUS en/of mediastinoscopie) om bij één patiënt mediastinale metastasen te vinden. Deze ene patiënt zou dan een mogelijke overbodige thoracotomie bespaard blijven. Op basis van deze gegevens vindt de werkgroep het achterwege laten van EUS, EBUS en mediastinoscopie acceptabel.

Echo-endoscopische technieken

Literatuurbespreking:

Inleiding

Onderzoek naar mediastinale metastasering kan plaatsvinden met endoscopieën via de slokdarm, luchtwegen en door mediastinoscopieën. Hierna volgt een overzicht over de waarde en plaatsbepaling van deze technieken bij het aantonen of uitsluiten van mediastinale metastasen bij patiënten met NSCLC naar aanleiding van één van de uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#)).

Transbronchiale naald aspiratie (TBNA) is een veilige methode waarbij tijdens een conventioneel bronchoscopie-onderzoek mediastinale lymfeklieren aangeprikt kunnen worden. Op basis van de CT wordt vooraf de plaats van punctie vastgesteld. Meestal betreft het de subcarinale (station 7; zie figuur bij [TNM classificatie](#)) en rechts paratracheale regio (station 4R). De puncties vinden 'blind' plaats.

Mediastinale lymfeklieren kunnen ook echogeleid aangeprikt worden vanuit de oesofagus (transoesofageale echografie met fijne naald aspiratie, EUS-FNA) of de grote luchtwegen (transbronchiale naald aspiratie, EBUS-TBNA). EUS is voornamelijk geschikt voor analyse van klieren die gelegen zijn in het onderste mediastinum (stations 7, 8 en 9) en de links paratracheale regio (station 4L). Lymfeklieren gelegen in het aortavenster (station 5) kunnen over het algemeen goed in beeld gebracht worden maar niet altijd aangeprikt worden als gevolg van interpositie van bloedvaten. Door middel van een EUS-FNA kan tevens de linker bijnier bereikt worden.

Vanuit de trachea kunnen met EBUS de hoog en laag gelegen paratracheale klieren beiderzijds (station 2L-4L en 2R-4R) gebiopteerd worden. Vanuit de trachea en hoofdbronchi kan het subcarinale station 7 bereikt worden. Met EBUS kan tevens materiaal vanuit hilaire en intrapulmonaal gelegen klieren (stations 10 en 11, N1 stations) verkregen worden.

Zowel de EUS als EBUS kunnen klierstations 4L en 7 bereiken en hebben grotendeels een complementair bereik betreffende mediastinale klieren. In combinatie kan vrijwel het gehele mediastinum onderzocht worden. Naast analyse van mediastinale en hilaire lymfeklieren zijn EUS en EBUS ook geschikt voor het verkrijgen van materiaal uit centraal gelegen tumoren, mits deze direct gelegen zijn naast de slokdarm of grote luchtwegen.

Mediastinale stadiëring

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van transbronchiale naald aspiratie (TBNA) en endoechografische technieken zoals EBUS-TBNA en EUS-FNA voor mediastinale stadiëring?

Aanbevelingen:

- Het is aan te bevelen een 'blinde' TBNA laagdrempelig in te zetten gedurende de initiële bronchoscopie bij patiënten met (een verdenking op) longkanker en vergrote mediastinale lymfeklieren.
- Mediastinale weefselstadiëring (na een eventuele negatieve TBNA) vindt bij voorkeur plaats door middel van endo-echografie (EUS en/of EBUS) boven chirurgische stadiëring.
- Indien bij verdenking op mediastinale lymfekliermetastasen met FDG-PET-CT er bij endo-echografisch onderzoek (EUS/EBUS) geen N2-3 ziekte wordt aangetoond is een cervicale mediastinoscopie of een parasternale mediastinotomie geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 2 (zie [bijlage 5](#)): Wat is de waarde van transbronchiale naald aspiratie (TBNA) en endoechografische technieken zoals EBUS-TBNA en EUS-FNA voor mediastinale stadiëring?

Er zijn achttien studies geëvalueerd; drie studies werden geëxcludeerd vanwege slechte kwaliteit^{327 462 526}. Slechts enkele diagnostische studies verifieerden ook de positieve resultaten van de indextest. Studies die de positieve resultaten van de EUS-FNA toch verifiëerden, bijvoorbeeld door middel van een mediastinoscopie, vonden een klein aantal fout-positieve lymfeklieren. De enige diagnostische uitkomstmaat die bij onvolledige verificatie nog betrouwbaar is, is de negatief voorspellende waarde.

Transbronchiale naald aspiratie (TBNA)

Twee systematische reviews en één diagnostische studie zijn geïdentificeerd^{263 564 603}. Holty et al. hebben dertien studies geïnccludeerd en deze ondergebracht in twee kwaliteitscategorieën. Categorie 1 bestaat uit studies met minstens tien patiënten met en tien patiënten zonder mediastinale lymfeklier aantasting. Hierbij zijn alle resultaten geverifieerd met chirurgie en de resultaten met de patiënt als eenheid gerapporteerd. De gepoolde sensitiviteit in deze studies is 39% (95% BI, 17-61%), de gepoolde specificiteit is 99% (95% BI, 96-100%). Categorie 2 omvat de overige studies. Hiervan is de gepoolde sensitiviteit 78% (95% BI, 71-84%); de specificiteit is niet gepoold. Van alle studies samen is een complicatiepercentage van 0,26% (95% BI; 0,01-4%) gerapporteerd. De resultaten gerapporteerd door Toloza et al. zijn vergelijkbaar met die van de tweede categorie⁵⁶⁴. Tenslotte rapporteert Wallace et al. ook een negatief predictieve waarde van 78% (95% BI, 70-85%); als het gecombineerd wordt met EUS-FNA of EBUS-FNA stijgt die tot >90%⁶⁰³. Recent zijn ook combinaties van endo-echografische ingrepen beschreven^{648 251}.

Endobronchiale echogelegeide transbronchiale naald aspiratie (EBUS-TBNA)

Er werden drie systematische reviews, alle gepubliceerd in 2009 en drie diagnostische studies gevonden. Deze laatste drie zijn al opgenomen in de systematische reviews^{603 250 649}. De meest complete systematische review is die van Adams et al.³ (tien studies). Het is echter onduidelijk bij hoeveel studies een volledige mediastinale verificatie werd uitgevoerd. De gepoolde sensitiviteit is 88% (95% BI, 79-94%), een gepoolde specificiteit van 100% (95% BI, 92-100%). Vergelijkbare resultaten zijn gevonden door Gu et al. met een gepoolde sensitiviteit van 93% (95% BI, 91-94%), een gepoolde specificiteit van 100% (95% BI, 99-100%)²²⁸. De sensitiviteit is lager in die studies die patiënten niet selecteerden op basis van de uitkomst van een CT of FDG-PET.

Transesofageale echogelegeide fijne naald aspiratie (EUS-FNA)

De meest recente systematische review is die van Micames et al.³⁷⁶. Er zijn achttien studies (n=1201) geïnccludeerd, waarvan slechts één ook de positieve resultaten heeft geverifieerd. De referentiestandaard is de histopathologische uitslag van de klierpuncties of klinische follow-up. De gepoolde sensitiviteit voor detectie van N2/N3 metastasen is 83% (95% BI, 78-87%), de gepoolde specificiteit is 97% (95% BI, 96-98%). De sensitiviteit is opvallend lager (met vergelijkbare specificiteit) bij patiënten zonder vergrote mediastinale lymfeklieren op CT: een gepoolde sensitiviteit 58% (95% BI, 39-75%), een gepoolde specificiteit van 98% (95% BI, 96-99%). Ook als enkel histopathologie gebruikt is als referentiestandaard (in plaats van de combinatie van histopathologische uitslagen van lymfeklieren en klinische follow-up), is de sensitiviteit lager: 79% (95% BI, 70-85%). Echter, de gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit is minder betrouwbaar bij onvolledige verificatie van de lymfeklierstations. De enige studie met volledige verificatie in de Micames review is ook geïnccludeerd als diagnostische studie in deze richtlijn¹⁹. In deze studie zijn fout-positieve resultaten gevonden bij 2% van de totale studiepopulatie. Voor N2/N3 is de sensitiviteit 76% (95% BI, 56-90%) en specificiteit 97% (95% BI, 90-99.7%). De likelihood ratio LR+ 27.3 (6.86-109), LR-0.25 (0.13-0.47), positief voorspellende waarde van 92% (95% BI, 73-99%) en negatief voorspellende waarde van 90% (95% BI, 82-96%).

De enige gerandomiseerde studie van goede kwaliteit is een Belgische studie van Tournoy et al.⁵⁶⁶. Er zijn veertig patiënten met NSCLC of een sterke klinische verdenking hierop gerandomiseerd naar een stadiëringstrategie met of zonder EUS-FNA. EUS-FNA vermindert het aantal chirurgische ingrepen met 68% (p<0,001) met een kortere hospitalisatieduur: 0 nachten in de EUS+chirurgiegroep versus 2 nachten in de chirurgiegroep, p<0,0001. Het verschil in complicaties is niet statistisch significant (0% in de EUS+chirurgiegroep versus 5% in de chirurgiegroep, p=1,0), mogelijk te wijten aan de kleine steekproefgrootte. Er is geen informatie over de uiteindelijke klinische uitkomst van de patiënten, en dat is vooral van belang voor die patiënten met een fout-positief resultaat op de EUS-FNA.

Van de zes diagnostische studies zijn er twee in de Micames review opgenomen, welke hier dus niet verder besproken worden^{19, 18}. De overige studies verifieerden alleen de EUS-FNA-resultaten indien er geen tumorcellen zijn gevonden, waardoor alleen de negatieve voorspellende waarde betrouwbaar is^{16, 545, 603, 627}. Deze zijn tussen de 74-88%. Wallace et al. hebben gevonden dat als EUS-FNA gecombineerd wordt met EBUS-FNA of -TBNA, de negatief voorspellende waarde stijgt tot >90%.

Compleet endo-echografisch (EUS + EBUS) onderzoek

EUS en EBUS gecombineerd met FNA levert een hoge opbrengst met een sensitiviteit van 96% en een negatief voorspellende waarde van 95%, hetgeen hoger is dan met iedere methode apart²⁵¹. Tenslotte wordt in een prospectief gerandomiseerde studie mediastinale stadiëring met EUS-FNA en EBUS-TBNA gevolgd door mediastinoscopie (indien endoechografie negatief) vergeleken met mediastinoscopie, mediastinostomie of VATS alleen⁵⁶⁷. Een thoracotomie is verricht indien er in het mediastinum geen metastasen zijn aangetroffen. Bij de 241 gerandomiseerde patiënten was de sensitiviteit voor het vaststellen van klier metastasen voor mediastinoscopie 79% (95% BI., 66-88%), voor endo-echografie 85% (95% BI., 74-92%) [$p=0.47$] en voor endo-echografie gevolgd door mediastinoscopie 94% (95% BI., 85-98%) [$p=0.02$]. Overbodige thoracotomieën kwamen respectievelijk in 7% en 18% voor ($p=0.02$). Het aantal complicaties was niet verschillend tussen beide methoden. Uit beide onderzoeken kan men afleiden dat mediastinale stadiëring allereerst plaats dient te vinden door endo-echografische methoden.

De waarde van de echogelegeide fijne naald aspiratie van mediastinale klieren bij herevaluatie van patiënten na neoadjuvante chemoradiotherapie (bij bewezen N2 metastasen) is beperkt onderzoek voorhanden. Voor mediastinale restadiëring had EUS-FNA een sensitiviteit van 75-92% en een fout-negatieve opbrengst van 8-33%. Voor de EBUS was dit respectievelijk 67-76% en 23-80%.

Conclusies:

TBNA, EBUS-TBNA en EUS-FNA zijn betrouwbare technieken voor het aantonen van mediastinale lymfekliermetastasen, maar hebben beperkingen in het uitsluiten daarvan.

Niveau 1: A1 Holty 2005,²⁶³ Adams 2009,³ Micames 2007.³⁷⁶

Endo-echografie met naald aspiraties (EUS-FNA en EBUS-FNA) vermindert de noodzaak tot het verrichten van mediastinoscopieën met minimaal de helft door het aantonen van mediastinale metastasen.

Niveau 2: A2 Tournay 2008;⁵⁶⁶ C Annema 2005,¹⁸ Talebian 2009.⁵⁴⁵

De combinatie van EUS-FNA en mediastinoscopie detecteert significant meer mediastinale metastasen in vergelijking met een mediastinoscopie alleen.

Niveau 2: C Annema 2005,¹⁹ Witte 2008.⁶²⁷

Een compleet endo-echoscopisch onderzoek gevolgd door mediastinoscopie (bij afwezigheid van mediastinale metastasen bij endoechografie) detecteert significant meer mediastinale metastasen in vergelijking met mediastinoscopie alleen en reduceert het aantal onnodige thoracotomieën met meer dan de helft.

Niveau 2: A2 Annema 2010.¹⁷

Overwegingen:

De optimale (mediastinale) stadiëringstrategie van NSCLC is veranderd door de beschikbaarheid van FDG-PET-CT en endo-echografie. Al eerder zijn deze testen met elkaar vergeleken¹⁰³. De waarde van FDG-PET-CT ligt hoofdzakelijk in het lokaliseren of uitsluiten van mediastinale lymfekliermetastasen en die van endo-echografie in het aantonen ervan. Een potentiële beperking van de EUS-FNA en EBUS-FNA is dat vaak een beperkte hoeveelheid tumormateriaal wordt verkregen.

Eerste keus voor mediastinaal weefsel onderzoek betreft endo-echografie omdat het minimaal even nauwkeurig is als mediastinoscopie, minder invasief is en gepaard gaat met significant minder complicaties. Onderwerp van onderzoek is of er voorspellers zijn voor een fout negatief endo-echografisch onderzoek. De sensitiviteit voor klier metastasen kan door een aanvullende mediastinoscopie na een negatief endo-echo onderzoek van 85 naar 94% worden verhoogd. Hiervoor moeten echter 11 patiënten een mediastinoscopie ondergaan om bij één patiënt N2 ziekte te vinden die door endo-echografie gemist is. Patiënten met een hoge verdenking op mediastinale metastasen op CT-PET en/of EUS/EBUS beelden

komen in aanmerking voor een mediastinoscopie.

Mediastinoscopie

Aanbevelingen:

- Bij een cervicale mediastinoscopie dienen adequate bipten te worden genomen van ten minste vier van de zes bereikbare lymfeklierstations, namelijk van twee ipsilateraal, één contralateraal en klierstation 7.
- Een cervicale mediastinoscopie danwel parasternale mediastinotomie dient te worden verricht bij alle patiënten met (aanwijzingen voor) een primair longcarcinoom bij wie geen metastasen met endo-echografie in het mediastinum en met beeldvorming buiten de thorax zijn gevonden, maar bij wie met FDG-PET-CT, CT of met alleen de FDG-PET aanwijzingen voor mediastinale lymfekliermetastasen bestaan. Criteria voor aanwijzingen voor (mediastinale) lymfekliermetastasen bij beeldvormend onderzoek zijn: (a) op de CT bij ten minste één lymfeklier met een korte-as-diameter > 1 cm; (b) op de FDG-PET bij focaal verhoogde activiteit in de hilus of het mediastinum.
- Bij patiënten met een negatieve mediastinale FDG-PET kan weefsel diagnostiek (mediastinoscopie, EUS-FNA) achterwege worden gelaten indien wordt voldaan aan de volgende vier criteria:
 - ♦ De primaire tumor neemt duidelijk FDG op.
 - ♦ Er zijn geen aanwijzingen voor hilaire metastasen op FDG-PET.
 - ♦ De tumor ligt niet tegen het mediastinum aan.
 - ♦ Op de CT zijn de zichtbare lymfeklieren kleiner dan 1 cm in de korte as gemeten.

Literatuurbespreking:

Mediastinoscopie is een invasieve stadiëringmethode, waarmee een histologische diagnose kan worden verkregen van mediastinale lymfeklieren. De klierstations (zie figuur bij [TNM classificatie](#)) 1, 2R, 2L, 4R, 4L en 7 (volgens International Association for the Study of Lung Cancer [Goldstraw, 2009])²⁰⁸ zijn bereikbaar via cervicale mediastinoscopie. Klierstation 3 wordt via een cervicale mediastinoscopie niet bereikt. Klierstation 3A bevindt zich ventraal van de vena cava superior (ter rechterzijde) of van de arteria carotis sinistra (ter linkerzijde). Klierstation 3P bevindt zich dorsaal van de trachea. Via een parasternale mediastinoscopie of thoracoscopie zijn de klierstations 5 en 6 bereikbaar. De betrouwbaarheid van een goed uitgevoerde cervicale mediastinoscopie is hoog: de sensitiviteit is 76-85% en de negatief voorspellende waarde 82-92%,^{155 235 197 331 2} maar deze waarden zijn afhankelijk van ervaring en uitgebreidheid van klier-'sampling'. In de algemene praktijk ligt de betrouwbaarheid lager⁵⁵⁴. Ten minste vier lymfeklierstations moeten worden gebiopteerd³²⁴. De betrouwbaarheid van parasternale mediastinoscopie in combinatie met cervicale mediastinoscopie is eveneens hoog: de sensitiviteit is 87% en de negatief voorspellende waarde 89-92%^{418 133}. De risico's van beide procedures zijn laag met een sterfte <0,1%^{235 114 445 106}.

Op grond van het lymfogene metastaseringspatroon van longcarcinomen en om onderscheid te maken tussen stadium IIIA en IIIB, zouden bij een tumor in de rechterlong of linkeronderkwab ten minste de stations 2R, 2L, 4R, 4L en 7 moeten worden gebiopteerd. Bij een tumor in de linkerbovenkwab moeten bovendien de stations 5 en 6 worden gebiopteerd, tenzij deze klieren resectabel worden geacht. In dat geval moet wel duidelijk zijn dat de lymfeklieren 4L en 7 negatief zijn²⁴.

Stadiëring van mediastinale lymfeklieren is (meestal) niet zinvol wanneer er met andere methoden metastasen op afstand zijn aangetoond, dan wel lymfekliermetastasen buiten de thorax. Een uitzondering is de solitaire metastase op afstand waarbij chirurgie of stereotactische radiotherapie wordt overwogen.

Bij een negatieve FDG-PET of FDG-PET-CT is mediastinoscopie niet aangewezen mits de primaire tumor FDG-positief is. Bij een positieve FDG-PET voor hilaire of mediastinale klieren (of vergrote mediastinale lymfeklieren op de CT) is weefselverificatie noodzakelijk vanwege de matige positief voorspellende waarde van de FDG-PET. Bij tumoren die tegen het mediastinum aan liggen en bij aanwijzingen voor hilaire lymfekliermetastasen op de FDG-PET, zijn de sensitiviteit en specificiteit van mediastinoscopie

waarschijnlijk hoger dan die van FDG-PET. Daarom bestaat in die gevallen wel een indicatie voor weefselverificatie van mediastinale klieren.

Conclusies:

Mediastinoscopie is een betrouwbaar onderzoek voor het vaststellen van lymfekliermetastasen, mits ten minste vijf lymfeklierstations worden gebiopteerd.

Niveau 1: Ebner 1999,¹⁵⁵ Hammoud 1999,²³⁵ Larsen 2002.³²⁴

Mediastinoscopie bij centrale, tegen het mediastinum gelegen tumoren en/of bij hilaire verhoogde metabole activiteit op een FDG-PET verbetert de opbrengst van het stadiëringsonderzoek.

Niveau 4: D Kernstine 2003,³⁰⁰ Graeter 2003.²¹⁵

Metastasendiagnostiek

Aanbevelingen:

- FDG-PET en MRI van de hersenen dienen bij patiënten met een NSCLC in klinisch stadium III te worden verricht.
- FDG-PET wordt aanbevolen om metastasen op afstand uit te sluiten voorafgaand aan in opzet curatieve behandeling.
- Het verdient de voorkeur om bij de screening naar hersenmetastasen gebruik te maken van een post-contrast MRI. De sensitiviteit van een post-contrast MRI kan worden verhoogd door een dubbele dosis contrast te gebruiken of, indien beschikbaar, door het toepassen van de MTC techniek. Om logistieke redenen kan ook gekozen worden voor een post-contrast-CT, bij voorkeur met een dubbele dosis contrast. De klinische waarde van nieuwere MRI-technieken is nog niet duidelijk, maar wellicht kunnen perfusie en diffusie MRI een bijdrage leveren bij de differentiatie tussen therapie effecten en werkelijke progressie (zie de [Richtlijn hersenmetastasen](#)).

Literatuurbespreking:

Bij presentatie heeft ongeveer eenderde van de patiënten met NSCLC-symptomen afstandsmetastasen. Waar bij orgaanspecifieke klachten en bevindingen het disseminatie-onderzoek zich veelal vanzelf wijst, ligt het anders bij aspecifieke factoren waarvan bekend is dat ze gepaard gaan met een verhoogd risico op afstandsmetastasen, zoals anemie en gewichtsverlies⁵¹⁸.

Disseminatieonderzoek naar extrathoracale metastasen richt zich dan op lokalisaties met een verhoogde kans op metastasen in skelet, lever, bijnieren en hersenen, met behulp van respectievelijk FDG-PET, CT (bijnieren, lever, hersenen) en/of MRI van de hersenen. Indien lever en bijnieren bij de initiële CT zijn onderzocht, gaat het dus om separaat onderzoek naar bot- en hersenmetastasen⁴². De opbrengst daarvan in een populatie zonder risicofactoren is laag (bij plaveiselcelcarcinomen <5%, bij adenocarcinomen iets hoger). Meta-analyses suggereren een negatief voorspellende waarde van het totale disseminatieonderzoek van ten minste 90%^{256 565 484}. De precisie van deze schatting lijdt echter onder de variatie in de kwaliteit van de gouden standaard en de onderzochte patiëntengroepen.

In een Canadees gerandomiseerd onderzoek is bij patiënten zonder enige klinische aanwijzing voor extrathoracale metastasen onderzocht of een algoritme met CT-thorax gevolgd door mediastinoscopie meer overbodige operaties oplevert dan wanneer skeletscintigrafie, CT van hersenen, lever en bijnieren zijn toegevoegd⁵⁵³. Men heeft meer extrathoracale metastasen gevonden in de intensief gescreende groep (7% versus 3%; $p=0,04$), maar geen significant verschil in 'open-dicht'-operaties, incomplete resecties en recidieven na resectie (relatief risico uitgebreid versus beperkte stadiëring: 0,80; 95%-BI: 0,56-1,13; $p=0,20$). Het ligt voor de hand dat de opbrengst van screenen naar afstandsmetastasen afhangt van hoe men 'zonder klinische aanwijzingen voor metastasen' definieert²³⁰.

Verificatie van resultaten van disseminatieonderzoek

Aangezien geen enkele test een voldoende lage fout-positiviteit heeft, is vrijwel steeds aanvullend onderzoek nodig om de aard van gevonden afwijkingen vast te stellen. Daarmee wordt het nadeel van 'routinematig disseminatieonderzoek bij iedere patiënt' duidelijk: behalve kosten genereert dit onvermijdelijk

vertraging en morbiditeit door de aanvullende tests (met relatief veel fout-positiviteit bij een lage voorafkans)²⁴⁷. Ook bij gestratificeerde toepassing van disseminatieonderzoek blijft weefselverificatie van gevonden afwijkingen nodig.

Niettemin is er een aantal basisprincipes. Bij een patiënt waarbij thoracale pathologie wordt vermoed en de diagnose niet duidelijk is zal beeldvorming van de thorax nodig zijn, een CT van de thorax/bovenbuik met contrast (let op contra-indicaties zoals nierfunctiestoornissen). Bij een patiënt die mogelijk voor een chirurgische, chemoradiotherapie of stereotactische behandeling in aanmerking komt is een FDG-PET/diagnostische-CT als eerste beeldvormend onderzoek aangewezen. Nader disseminatieonderzoek richt zich op mogelijke metastatische afwijkingen. Biopsieën zijn nodig voor het aantonen van verdachte afwijkingen; vervolgens wordt vaak onderzoek gedaan ter uitsluiting van metastasen, indien dit behandelconsequenties heeft. Een MRI van de hersenen om hersenmetastasen uit te sluiten bij patiënten met een stadium III heeft duidelijke therapeutische consequenties. Verschillende onderzoeken tonen aan dat er te weinig disseminatieonderzoek bij deze groep wordt verricht, zeker als men combinatiebehandelingen overweegt²⁴⁷. Een skeletscans wordt alleen gemaakt als er een hoge verdenking op botmetastasen is (bijv. hypercalciëmie), omdat een botscan goedkoper is dan een FDG-PET.

Een vergrote bijnier bij standaard CT-onderzoek is vaker benigne dan maligne. Vooral adenomen kunnen door hun hoge vetgehalte typische beelden geven op CT en MRI (aantoonbaar door respectievelijk dichtheidsmeting - zonder intraveneus contrast - en 'chemical shift-imaging'). Deze bevindingen worden kwantitatief uitgedrukt; de criteria voor testpositiviteit variëren echter in de literatuur. Niettemin is vaak toch een puntje of biopsie nodig om zekerheid te bieden. Ditzelfde geldt voor leverafwijkingen waarbij beeldvormend onderzoek niet conclusief wordt geacht⁶¹⁵.

FDG-PET wordt gebruikt om (occulte) metastasen aan te tonen die simpler te benaderen zijn voor pathologische verificatie. Alleen voor afwezigheid van FDG-opname in een vergrote bijnier is tot dusver geen fout-negativiteit beschreven (95%-BI: 0,95-1,0)^{58 167 366 640}. Omgekeerd kan (licht) verhoogde opname voorkomen bij bijnieradenomen, en ook hier is de waarde van een positieve test afhankelijk van het afkappunt (specificiteit: 0,88; 95%-BI: 0,78-0,94)⁶⁴⁰. Voor typering van hersenafwijkingen heeft FDG-PET door de hoge fysiologische FDG-opname in de hersenen geen waarde³²². Er is niet veel direct vergelijkend onderzoek tussen skeletscintigrafie en FDG-PET^{74 102 290}. Meestal betreft het onderzoeken waarin de tests bij een aantal tumortypen zijn onderzocht, met inbegrip van tumoren die notoir slecht FDG kunnen accumuleren (prostaat-, mammacarcinoom). De resultaten suggereren een duidelijk betere specificiteit van FDG-PET bij een wat wisselende sensitiviteit. FDG-PET is in het voordeel bij osteolytische metastasen, de botscaan bij osteoblastische. De literatuur over levermetastasen berust grotendeels op ervaring bij colorectale tumoren, die net als longkanker in het algemeen wel een adequate affiniteit voor FDG hebben. De gegevens suggereren dat FDG-PET geen meerwaarde heeft bij het screenen op levermetastasen (dan met een 'state of the art' CT)¹⁸⁵ en dat licht verhoogde opname ook voorkomt bij goedaardige afwijkingen¹³¹.

Conclusies:

Bij patiënten met een NSCLC is de kans op metastasen verhoogd bij specifieke klachten zoals gewichtsverlies >10% en/of WHO-'performance score ≥ 2 , hematocriet <0,4 bij mannen, <0,3 bij vrouwen, heesheid, een vena cava superior syndroom en bij specifieke klachten zoals botpijn, neurologische klachten en symptomen, hepatomegalie en een verhoogd alkalisch fosfatase, calcium, gamma-GT en ASAT.

Niveau 2: A2 Beckles 2003;⁴² B Silvestri 1995;⁵¹⁸ Hillers 1994;²⁵⁶ Toloza 2003;⁵⁶⁴ C Canadian Lung Oncology Group 2001⁵⁵³.

Bij een voorgenomen curatieve behandeling is beeldvormende diagnostiek naar afstandsmetastasen naar skelet, lever, bijnieren of hersenen met FDG-PET en/of MRI van de hersenen noodzakelijk.

Niveau 1: A2 Pietermann 2000.⁴³⁵

Overwegingen:

Er zijn weinig gegevens over de waarde van individuele risicofactoren in relatie met uitgevoerde diagnostische tests. Bovendien variëren de criteria voor testpositiviteit van de diverse onderzoeken in de literatuur. In geval chirurgie of een combinatietherapie in het verschiet ligt, is het uitsluiten van metastasen van belang, omdat hiermee onnodige behandelingen vermeden worden.

Laboratoriumonderzoek

Aanbevelingen:

Bij alle patiënten met aanwijzingen voor longcarcinoom dient een beperkt laboratoriumonderzoek te worden gedaan naar ten minste hemoglobine, calcium, albumine, natrium, lactaat-dehydrogenase en alkalisch fosfatase. Uitgebreider laboratoriumonderzoek wordt uitgevoerd om orgaanfuncties in te schatten alvorens tot behandeling wordt overgegaan.

Literatuurbespreking:

Laboratoriumonderzoek heeft nauwelijks waarde bij de diagnostiek van het longcarcinoom en het bepalen van mogelijke behandelingsmodaliteiten^{42 518}. Alle beschikbare richtlijndocumenten stellen dat de serum-calciumconcentratie en alkalisch fosfatase van belang zijn bij het opsporen van skeletmetastasen. De gevoeligheid lijkt niet hoog: pas bij uitgebreide skeletmetastasering zijn er verhoogde waarden van alkalisch fosfatase en calcium. Voor het bepalen van leverfuncties ter detectie van levermetastasen geldt dit in nog sterkere mate. Alle overige laboratoriumparameters, inclusief tumormarkers, hebben geen waarde. De studies naar verschillende biomarkers zijn van verschillende kwaliteit en vaak niet gevalideerd¹⁴².

Een verhoogde serum-calciumconcentratie kan ook een teken zijn van een paraneoplastisch syndroom. Laboratoriumonderzoek heeft wel zin als therapeutische of prognostische overwegingen een rol spelen. Zo zijn bij chemotherapie de functie van het beenmerg, nieren en lever belangrijk. Verlaagde serumconcentraties van natrium, albumine en hemoglobine en verhoogde lactaatdehydrogenasewaarden hebben een negatieve prognostische betekenis. Het serum CEA is met name verhoogd bij adenocarcinomen en het Cyfra 21.1, een bepaling om de concentratie van fragmenten van keratine 19 in bloed te meten, heeft een hogere sensitiviteit bij plaveiselcelcarcinomen. NSE is een bekende biomarker die verhoogd is al naar gelang er neuro-endocriene kenmerken in het tumorweefsel tot expressie komen. Door het gebrek aan specificiteit en exacte relatie met het ziekte stadium spelen markers geen directe rol in de diagnostiek. Tenslotte is het kenmerk van deze tumormarkers dat de concentratie in serum verandert naarmate het tumorvolume toe- of afneemt. Dat betekent dat een verhoogde waarde voor een R0-resectie een weinig voorspellende waarde heeft, maar een postoperatieve persisterende verhoogde waarde een hoog risico op korte overleving betekent (National Academy Clinical Biochemistry. [Laboratory Practical Guidelines 2003](#)). Kortom, tumormarkers hebben voor de diagnostiek nauwelijks tot geen waarde en in specifieke situaties en voor de follow-up wellicht een beperkte waarde.

Conclusies:

Voor het stadiëren van patiënten met NSCLC hebben bepalingen van hemoglobine, calcium, albumine, natrium, lactaatdehydrogenase en alkalisch fosfatase geen waarde; wel hebben ze enige prognostische waarde.

Niveau 1: A2 Beckles 2003,⁴² Silvestri 1995,⁵¹⁸ Hillers 1994;²⁵⁶ B Alatas 2002.⁵

Overwegingen:

Laboratoriumonderzoek wordt niet vanwege stadiëringsdoeleinden uitgevoerd, maar met name om differentiaal-diagnostische redenen en als voorbereiding voor een behandeling. Vanwege logistieke redenen is het praktisch verschillende bepalingen ineens uit te voeren.

Criteria voor medische (in)operabiliteit

Aanbevelingen:

Leeftijd

Bij patiënten van 70-80 jaar lijkt het verhoogde operatierisico geen reden om longchirurgie vanwege de leeftijd te onthouden. Het advies is deze patiënten te evalueren voor longchirurgie conform onderstaande aanbevelingen met extra aandacht voor comorbiditeit en algemene conditie. Bij rechtszijdige pneumonectomie is echter voorzichtigheid geboden.

Ook bij patiënten boven de 80 jaar zonder belangrijke comorbiditeit en in goede conditie dient een resectie als behandelingsmodaliteit te worden overwogen, indien arts en patiënt het operatierisico acceptabel achten.

Cardiovasculaire risicofactoren

Preoperatief dienen door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en ECG hartziekten zoals coronair lijden, hartfalen, kleplijden en ritmestoornissen te worden opgespoord. Bij voorgenomen longchirurgie en (vermoeden van) een hartziekte dient een cardioloog, een intensive care geneeskundige of een anesthesioloog een inschatting te maken van het perioperatieve risico en te adviseren over het perioperatieve beleid.

Longfunctieonderzoek

Wanneer de geforceerde-expiratievolume in één seconde (FEV_1) en de diffusiecapaciteit (TLCO) beide > 80% zijn en er geen onverwachte dyspnoe d'effort is, is het operatierisico als niet verhoogd te beschouwen. Geadviseerd wordt, indien niet aan deze criteria wordt voldaan, door middel van de calculatiemethode (perfusiescan met links-rechtsverhouding en bij lobectomie aangevuld met de segmentenmethode) de voorspelde postoperatieve longfunctie te berekenen.

Indien wordt getwijfeld aan de operabiliteit op grond van het longfunctieonderzoek en/of de anamnese (onverwachte dyspnoe d'effort), wordt een inspanningstest met bepaling van de maximale zuurstofopname (VO_{2max}) geadviseerd.

Overig

Preoperatief dient te worden besloten welke maximale mate van parenchymresectie functioneel verantwoord lijkt.

Bij patiënten met een verhoogd operatierisico dienen in een multidisciplinaire bespreking alternatieven zoals een beperktere resectie of chemo- en/of radiotherapie of stereotactische radiotherapie te worden afgewogen tegen chirurgie met verhoogd risico.

Literatuurbespreking:

Preoperatief wordt een inschatting gemaakt van het risico op sterfte ten gevolge van longchirurgie (perioperatieve sterfte) en van de kwaliteit van leven na longchirurgie voor NSCLC. Risico op perioperatieve morbiditeit is in het algemeen geen reden om van longchirurgie af te zien en is om deze reden niet in de vraagstelling betrokken. Voor de volgende drie factoren werd geprobeerd een uitspraak te doen:

- A. Leeftijd
- B. Cardiovasculaire risicofactoren
Hiervoor bestaat vrijwel geen specifieke literatuur met betrekking tot longchirurgie. Wel is er literatuur en een internationaal geaccepteerde richtlijn betreffende het inschatten van het cardiale risico voor niet-cardiale chirurgie (inclusief longchirurgie). De werkgroep heeft gemeend op basis van deze richtlijnen aanbevelingen te kunnen doen.
- C. Longfunctieonderzoek
Er waren voldoende data voorhanden voor een risico-inschatting van de perioperatieve sterfte als functie van de leeftijd en de longfunctieparameters geforceerde-expiratievolume in één seconde (FEV_1), diffusiecapaciteit (TLCO) en maximale zuurstofopname (VO_{2max}). Voor andere longfunctieparameters en voor bloedgaswaarden in rust of bij inspanning zijn er in de literatuur geen of onvoldoende aanwijzingen voor een invloed op het operatierisico. Voor andere factoren die mogelijk het operatierisico beïnvloeden, zoals voedingstoestand, 'performance'-status en andere comorbiditeit, werd geen literatuur gevonden specifiek voor longchirurgie. Voor deze factoren is niet gepoogd een extrapolatie te maken vanuit de algemene chirurgische literatuur. De literatuur blijkt slechts sporadisch onderzoeken te bevatten waarbij de kwaliteit van leven na longchirurgie een uitkomstmaat is, waardoor een conclusie hierover onmogelijk is.

A. Leeftijd

Patiënten boven de 70 jaar hebben een verhoogd operatierisico voor longchirurgie: bij meer dan 1.500 longoperaties in de regio van de IKNL locatie Rotterdam werd bij deze leeftijdsgroep een perioperatieve sterfte gevonden van 4%: 8% bij pneumonectomieën en 3% bij kleinere resecties¹²⁰. In andere onderzoeken wordt vaak een iets hogere sterfte gevonden^{125 371}. Recente Nederlandse studies laten een 30 dagen chirurgische mortaliteit van 7,5% zien in patiënten boven de 75 jaar^{421 629}. Dit verhoogde risico bij ouderen is waarschijnlijk vooral toe te schrijven aan een hogere comorbiditeit. Onder andere data van de Vlaamse kankerregistratie laten zien dat vooral bij rechtszijdige pneumonectomie het operatierisico verhoogd is: bij alle leeftijden 10,6% en boven de 70 jaar 17,8% versus respectievelijk 3,9 en 8,1% postoperatieve sterfte voor linkszijdige pneumonectomie³⁷¹. Voor patiënten boven de 80 jaar werd voor

longchirurgie met name lobectomie en kleinere resecties in relatief kleine onderzoeken een perioperatieve sterfte beschreven van 4-15%^{419 521 390}.

B. Cardiovasculaire risicofactoren

Er is geen Nederlandse richtlijn voor preoperatieve cardiovasculaire evaluatie. Er zijn weinig specifieke data voor het inschatten van het cardiovasculaire risico bij longchirurgie. De geschatte postoperatieve ejectiefractie lijkt de beste maat voor inschatting van de cardiale restfunctie. Recente Amerikaanse (ACCP) en Engelse (BTS) richtlijnen voor longcarcinoom verwijzen naar de richtlijn van de American Heart Association en de American College of Cardiology met betrekking tot de preoperatieve cardiovasculaire evaluatie voor niet-cardiale chirurgie^{69 154}. Recentere aanvullende informatie staat beschreven in een Europese richtlijn van de ERS/ESTS⁷¹. Mede op grond van deze laatste richtlijn heeft de commissie de volgende aanbevelingen geformuleerd.

C. Longfunctieonderzoek

Figuur 1: Stroomdiagram voor het bepalen van peroperatief risico voor longchirurgie, door middel van longfunctieonderzoek.

- FEV1 > 80% en - TLCO > 80% en - Geen onverwachte dyspnoe d'effort	Ja →	Normaal risico
↓		
Bereken de voorspelde postoperatieve waarden met de calculatiemethode		
↓		
- FEV1 > 40% en - TLCO > 40% en - Geen onverwachte dyspnoe d'effort	Ja →	Normaal risico
↓		
- FEV1 > 40% en - TLCO > 40%	Ja →	Verhoogd risico
↓		
Inspanningstest met bepalen van VO ₂ max: - Lobectomie VO₂max: > 15 ml/kg/min - Pneumonectomie VO₂max: > 20 ml/kg/min	Ja →	Normaal risico
↓		
VO ₂ max postoperatief: > 10 ml/kg/min	ja →	Matig verhoogd risico
↓		
VO ₂ max postoperatief: kleiner of gelijk 10 ml/kg/min	ja →	Sterk verhoogd risico

FEV = geforceerde expiratievolume in één seconde

TLCO = difussiecapaciteit

VO₂max = maximale zuurstofopname

De calculatiemethode houdt in dat de relatieve functionele bijdragen van de rechter en linker long worden berekend met de perfusiescan, bij lobectomie wordt de functionele bijdrage van de resterende kwab(ben)

van de aangedane long berekend door het aantal resterende segmenten te delen door het totaal aantal segmenten.

Gebruik van het stroomschema wordt aanbevolen ter evaluatie van het perioperatieve risico.

Uit oudere onderzoeken is gebleken dat er geen verhoogd operatierisico is als de FEV₁ voor een pneumonectomie groter is dan 2 l (voor een lobectomie: > 1,5 l)⁶⁴. In recentere onderzoeken wordt daarentegen vaak een FEV₁ boven 80% van de voorspelde waarde en een normale TLCO veilig bevonden⁴⁹.

Bij patiënten met een gestoorde longfunctie is in verschillende onderzoeken gebleken dat met een kwantitatieve longperfusiescan, de FEV₁ en de TLCO een schatting kan worden gemaakt van de restfunctie na een longresectie (FEV₁ 'predicted postoperatief' (ppo) en de TLCO ppo)^{358 60 433}. Ook kan deze ppo-waarde worden uitgerekend door middel van de segmentenmethode^{433 644}, kwantitatieve ventilatiescan^{68 104}, of kwantitatieve CT⁶³⁰. Meestal wordt echter voor de berekening van de FEV₁ ppo en TLCO ppo de calculatiemethode gebruikt: de relatieve functionele bijdrage van de rechter- en linkerlong wordt berekend met de perfusiescan, en bij (bi)lobectomie wordt de functionele bijdrage van de te resterende kwab(ben) van de aangedane long berekend met de segmentenmethode (het aantal resterende segmenten gedeeld door het totale aantal segmenten). Hierbij is uit de meeste onderzoeken gebleken dat als de FEV₁ ppo > 40% is en de TLCO ppo > 40%, er geen verhoogd risico is voor resectie^{358 433 177 178 608 297}.

Indien de FEV₁ ppo < 30% is of indien zowel de FEV₁ ppo als de TLCO ppo < 40% is, is het operatierisico in de meeste onderzoeken verhoogd^{358 433 177 178 609 386 594}. Dat deze waarden niet synoniem zijn met inoperabiliteit, blijkt uit een aantal onderzoeken waarin patiënten met lagere FEV₁-waarden zonder verhoogde sterfte zijn geopereerd. In een serie uit de Mayo Clinic kon geen verhoogd risico worden aangetoond bij patiënten met een slechte longfunctie en een mediane FEV₁ ppo van 34%⁸². Wel hadden patiënten met een FEV₁ onder deze mediane waarde vaker thuis zuurstof nodig. In twee andere onderzoeken met patiënten met een gemiddelde FEV₁ ppo van 31% respectievelijk 24% van de voorspelde waarde, werden goede resultaten beschreven (geen verhoogde perioperatieve sterfte) van lobectomie van een slecht geperfundeerde kwab en van longvolumereductiechirurgie gecombineerd met resectie van verdachte nodules^{134 159}.

Bij patiënten met een FEV₁ ppo < 40%, een TLCO ppo < 40% of onverwachte dyspnoe d'effort kan met behulp van een inspanningstest worden gepoogd het perioperatieve risico in te schatten. Hoewel een aantal onderzoeken laat zien dat het aantal trappen dat een patiënt kan oplopen, samenhangt met het perioperatieve risico, wordt in de meeste onderzoeken gebruikgemaakt van een fietstest waarbij de VO₂max wordt gemeten. Bij een VO₂max > 20 ml/min/kg is er geen verhoogd risico voor een longoperatie (pneumonectomie of kleinere resecties)^{525 40}. Voor een lobectomie geeft een VO₂max > 15 ml/min/kg geen verhoging van het risico^{606 380}. Bij een VO₂max < 10 ml/min/kg wordt in enkele onderzoeken met kleine patiëntenaantallen een hoge perioperatieve sterfte gevonden van 30-100%. Bij een dergelijk lage VO₂max werd ook bij abdominale chirurgie een hoge sterfte gevonden⁴¹². In dat onderzoek overleden perioperatief behalve patiënten met een slechte longfunctie ook twee patiënten met een goede FEV₁ (2,5-3 l) en een dergelijk slechte VO₂max. Bolliger et al. hebben een VO₂max ppo berekend aan de hand van VO₂max en longperfusiescan³⁵⁸. In dat onderzoek was er geen perioperatieve sterfte bij een VO₂max ppo > 10 ml/min/kg en een hoge sterfte bij een VO₂max ppo < 10 ml/min/kg. Niet in alle onderzoeken werd een verband tussen VO₂max en perioperatieve sterfte/morbiditeit gevonden³⁵⁸.

Hoewel in de meeste onderzoeken de VO₂max in ml/min/kg wordt uitgedrukt, wordt er ook wel voor gepleit de voorspelde waarde van de VO₂max in de berekening te betrekken, omdat in de eerstgenoemde geen rekening zou worden gehouden met onder- of overgewicht, geslacht en leeftijd. Hierbij is gesuggereerd een VO₂max ppo van 35% van de voorspelde waarde als grenswaarde aan te houden. De literatuur is echter nog te schaars om conclusies te kunnen trekken.

Overig

De behandelaar en medebehandelaars zullen op grond van bovenstaande gegevens, conclusies en aanbevelingen samen met de overige klinische gegevens en de aard van de voorgenomen operatie het perioperatieve risico moeten inschatten.

Om te anticiperen op onverwachte perioperatieve bevindingen die een uitgebreidere resectie dan verwacht nodig maken, is het verstandig preoperatief te besluiten welke mate van parenchymresectie verantwoord lijkt; is ook een bilobectomie of pneumonectomie functioneel mogelijk? Aan de hoge mortaliteit van een rechts pneumonectomie na voorbehandeling dient nadrukkelijk aandacht te worden besteed bij de

overwegingen.

Indien het risico verhoogd is, moet het team van behandelaars beslissen of dit risico acceptabel wordt geacht, of dat de voorkeur moet worden gegeven aan alternatieven zoals een beperktere resectie of chemo- en/of radiotherapie. Na uitleg over aard en risico van de operatie aan de patiënt, wordt deze gevraagd of hij of zij akkoord gaat met de voorgestelde behandeling.

Conclusies:

Leeftijd

Boven de 70 jaar is het perioperatieve risico voor longchirurgie verhoogd, vooral voor pneumonectomie, met name rechtszijdig. Deze stijging is vooral toe te schrijven aan verhoogde comorbiditeit. Boven de 80 jaar lijkt het perioperatieve risico nog meer verhoogd te zijn.

Niveau 3: C Naunheim 1994,³⁹⁰ Damhuis 1996,¹²⁰ Pagni 1997,⁴¹⁹ Sioris 1999,⁵²¹ De Perrot 1999,¹²⁵ Van Meerbeeck 2002.⁵⁹¹

Longfunctieonderzoek

Er zijn aanwijzingen dat er geen verhoogd operatierisico is indien: de postbronchodilatator- FEV_1 voor lobectomie $> 1,5$ L (voor pneumonectomie: > 2 L) is, of de $FEV_1 > 80\%$; en $TLCO > 80\%$ bij uitsluiting van interstitiële ziekten.

Niveau 3: C Boushy 1971,⁶⁴ Bernard 2000,⁴⁹ Brunelli 2009.⁷¹

Het perioperatieve risico is niet verhoogd als, op basis van een kwantitatieve longperfusiescan /of de segmentenmethode, de na resectie verwachte $FEV_1 > 40\%$ van de referentiewaarde is, de diffusiecapaciteit $TLCO > 40\%$ is en er geen onverwachte dyspnoe d'effort is. Bij $FEV_1 < 40\%$ en $TLCO < 40\%$ is er een verhoogd operatierisico.

Niveau 3: C Markos 1989,³⁵⁸ Pierce 1994,⁴³³ Kearny 1994,²⁹⁷ Ferguson 1995,¹⁷⁸ Wang 1999.⁶⁰⁸

Aan een inspanningstest met bepaling van de VO_{2max} kunnen de volgende aanwijzingen worden ontleend:

- $VO_{2max} > 20$ ml/min/kg: geen verhoogd risico;
- $VO_{2max} > 15$ ml/min/kg: geen verhoogd risico voor lobectomie of kleinere resecties;
- met VO_{2max} en perfusiescan: voorspelde postoperatieve $VO_{2max} < 10$ ml/min/kg: sterk verhoogd operatierisico.

Niveau 3: C Smith 1984,⁵²⁵ Bechard 1987,⁴⁰ Morice 1992,³⁸⁰ Walsh 1994,⁶⁰⁶ Bolliger 1995.⁶⁰

Overwegingen:

Longfunctieonderzoek

In verschillende onderzoeken is er een verband tussen $TLCO$ en perioperatief risico aangetoond. Naast deze bepaling is de FEV_1 als standaardtest opgenomen in de aanbevelingen. In de recentere literatuur is de trend om geen absolute longfunctiewaarden als grenswaarde te gebruiken, maar het percentage van de voorspelde waarde (%pred).

Bij verminderde longfunctie (FEV_1 en/of $TLCO < 80\%$ van voorspeld) dient de voorspelde postoperatieve longfunctie (FEV_1 ppo en $TLCO$ ppo) te worden berekend met de calculatiemethode (kwantitatieve perfusiescan gecombineerd met segmentenmethode). Bij twijfel, als de inspanningstolerantie veel beter of veel slechter lijkt dan op grond van longfunctieonderzoek wordt verwacht, of in andere situaties waarbij een verhoogd risico wordt vermoed, is het aan te bevelen een inspanningstest te doen met bepaling van de VO_{2max} . De theoretische achtergrond van deze aanbeveling is dat de VO_{2max} de meest fysiologische waarde is die de zwakste schakel in hart, longen, vaten of spieren bloot kan leggen.

Pathologiediagnostiek

Uitgangsvraag

Welke pathologische onderzoeken (immunohistochemie van de lymfeklier en het onderzoek van het tumorweefsel) zijn noodzakelijk opdat de behandelaar een gerichte therapie kan geven?

Aanbevelingen:

Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiëring?

- Bij verdenking op een NSCLC dienen lymfeklieren/lymfeklierbiopten in dunne weefselsplakken totaal ingesloten te worden en onderzocht te worden door middel van haematoxyline-eosine-kleuring.

Welk aanvullend onderzoek van het tumorweefsel is van belang bij de behandelingskeuze?

- *Belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze*
 - ♦ Bij de subtypering van NSCLC in biopten is immuunhistochemisch onderzoek waaronder p63, TTF-1, cytokeratine 7 en een slijmkleuring geïndiceerd.
 - ♦ Bij tumoren <3 cm en ligging van de tumor tegen de pleura is een elastinekleuring noodzakelijk voor beoordeling van de pleurale ingroei in verband met adequate stadiering.
- *Welke moleculaire technieken zijn van belang bij de behandelingskeuze?*
EGFR-mutaties zijn de predictieve biomarker van keuze voor een behandelingsadvies met EGFR-TKI.
- *Is EGFR-mutatie-analyse beter geschikt dan klinische parameters voor een behandelingsadvies over EGFR-TKI?*
De klinische parameters ras, geslacht en rookstatus zijn niet geschikt om te selecteren voor EGFR-mutatie-analyse met betrekking tot een behandelingsadvies.
- *In welke histologische subtypen moet EGFR-mutatie-analyse verricht worden?*
Het verrichten van EGFR-mutatie-analyse dient tenminste bij adenocarcinomen en NSCLC-NOS patiënten te worden uitgevoerd die niet in aanmerking komen voor een in opzet curatieve therapie.

Eisen Pathologieverslag

- In de pathologierapportage dienen ten minste alle bevindingen te worden verslagen die conclusies toelaten met betrekking tot:
 - ♦ tumorgrootte
 - ♦ diagnose/histologische subtypering (WHO-classificatie)
 - ♦ pleura in-/doorgroei
 - ♦ volledigheid van resecties (radicaliteit, afstanden resectievlakken)
 - ♦ de aan- of afwezigheid van tumor in lymfeklieren (benoeming van desbetreffende stations) uitgaande van de 7^e TNM editie²⁰⁸.
- Het verdient aanbeveling voor de pathologie verslaglegging een checklist (zie [bijlage 15](#)) te gebruiken die leidt tot een standaardverslaglegging.

Maximaal aanvaardbare wachttijden

PA: de uitslag van het PA-onderzoek dient binnen 1 week bekend te zijn, tenzij speciale bewerkingen dit verhinderen. Zie ook [Maximaal aanvaardbare wachttijden](#).

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 3 (zie [bijlage 5](#)): Welke onderzoeken (immunohistochemie van de lymfeklier en het onderzoek van het tumorweefsel) zijn noodzakelijk opdat de behandelaar een gerichte therapie kan geven? De twee uitgangsvragen met betrekking tot pathologie zijn:

- Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiering?
- Welk aanvullend onderzoek van het tumorweefsel is van belang bij de behandelingskeuze?
 - ♦ *Belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze?*
 - ♦ *Welke moleculaire technieken zijn van belang bij de behandelingskeuze?*
 - ♦ *Welke klinische parameters zijn geschikt voor behandelingsadvies van EGFR-TKI?*

♦ *In welke histologische subtypen moet EGFR-mutatie-analyse verricht worden?*

Verder wordt behandeld: Eisen die gesteld worden aan het pathologieverslag.

Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiëring?

Een belangrijk onderdeel van de hedendaagse stadiëring is gebaseerd op de bepaling van de N-status bij patiënten met NSCLC. Het pathologisch onderzoek gebeurt op zowel regionale als mediastinale lymfeklieren. Routinematig onderzoek van de lymfeklier bestaat uit het in totaal insluiten van de lymfeklieren in dunne plakken teneinde de trefkans op het vinden van lymfekliermetastasen zo groot mogelijk te maken. Het microscopisch onderzoek omvat routinematig een HE (hematoxyline-eosine)-gekleurde coupe. Er dient/dienen voldoende weefsel of tumorcellen te worden ingestuurd voor een adequaat pathologieonderzoek en mutatie-analyse. Stadium I-patiënten, met een N0-status, tonen in 20-40% een lokaal recidief of metastasen in de follow-up; 'under-staging' in deze subgroep lijkt een reëel probleem²²⁷. Met behulp van gevoeligere technieken waaronder aanvullende serie doorsneden gekleurd met HE en aanvullende immunohistochemie en/of (een deel van) de lymfeklier m.b.v. moleculaire technieken, waarbij gekeken wordt naar de expressie van specifiek (epitheliaal) mRNA van gemetastaseerde tumorcellen, worden er meer (occulte) metastasen ontdekt. Belangrijkste onderzoeken waarbij de aanwezigheid van tumorcellen in de hilaire en/of mediastinale lymfeklieren van patiënten met een NSCLC met deze gevoelige technieken zijn onderzocht^{341 227 273 363 295 417 415 88 147 238 520 393 417 356 396 271}, zoals vermeld in de richtlijn 2004, vond er gemiddeld 38,5% (range 0-77,8%) 'up-staging' plaats. In de recente literatuur geldt voor seriedoorsneden met HE in combinatie met immunohistochemie een gemiddelde van 17% (range: 15-22%) en met betrekking tot RT-PCR in 33% (10-89%). De beschreven studies zijn moeilijk met elkaar te vergelijken i.v.m. wisselende detectiemethoden, ontbreken van eenduidige betekenis van metastase, waarbij de termen individuele tumorcellen en micrometastasen door elkaar heen zijn gebruikt. Tevens dient er te worden opgemerkt dat het merendeels kleine studies betrof. In enkele studies wordt een correlatie met een significant effect op recidief danwel overleving beschreven^{396 636}, een deel toont geen correlatie, en een deel toont geen uitkomstgegevens. Hoewel studies aangeven dat aanvullende technieken een bijdrage leveren t.a.v. het detecteren van occulte metastasen, is de klinische betekenis van deze occulte metastasen nog niet geheel uitgekristalliseerd^{396 356 393 417 483 610 160 455 271 483 355}.

Welk aanvullend onderzoek van het tumorweefsel is van belang bij de behandelingskeuze?

• *Belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze*

In het verleden was het onderscheid tussen SCLC en NSCLC in de histopathologische beoordeling voldoende voor een behandelingskeuze met o.a. systemische therapie. Nu zijn er verschillende chemotherapeutica die specifiek toegediend worden bij patiënten afhankelijk van de histologie van de tumor. De WHO-classificatie van longtumoren is gebaseerd op longresecties⁵⁶⁸. Opgemerkt dient te worden dat NSCLC geen WHO-diagnose is, maar een verzamelnaam voor plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinomen en grootcellig longcarcinoom. Omdat er bij bipten op haematoxyline-eosine-kleuring (HE) het lastiger is om een zeker onderscheid tussen adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom te maken, is kans op de diagnose NSCLC 'not otherwise specified' (NOS) groter dan bij resecties (20-40%). Uit een recent Nederlands onderzoek blijkt dat een panel van aanvullende kleuringen op bipten een betere differentiatie mogelijk maakt tussen adeno- en plaveiselcellige differentiatie: slijmkleuring, cytokeratine 7 en TTF1 kleuring helpt voor adenodifferentiatie, en p63 voor plaveiselcellige differentiatie⁵⁶⁰. Een eenduidig kleuringpatroon is in circa 80% van de twijfelgevallen aanwezig en behulpzaam^{392 302}. Bij eenduidige positiviteit met TTF1, cytokeratine 7 en/of slijmkleuring wordt 'NSCLC voorkeur voor adenocarcinoom' en bij p63 positiviteit 'NSCLC voorkeur voor plaveiselcelcarcinoom' geconcludeerd. In 5-20% van de gevallen is dat niet eenduidig (dubbel negatief of dubbel positief) dan wordt NSCLC-NOS (not otherwise specified) in de conclusie vermeld. Door dit aanvullende panel wordt een groep plaveiselcelcarcinomen afgegrensd waarin de kans op een EGFR/K-rasmutatie zeer gering is.

Bij longtumoren kleiner dan 3 cm en ligging van tumor tegen de pleura aan is een elasticakleuring volgens Gieson noodzakelijk om ingroei in pleura visceralis te beoordelen. Als er directe doorgroei van tumorcellen aan de perifere zijde van de pleurale elastica interna liggen, wordt het stadium gewijzigd van T1 in T2^{289 351 513 512 569}.

• *Welke moleculaire technieken zijn van belang bij de behandelingskeuze?*

EGFR-mutaties komen bij longkanker met name voor in exon 18-21. Mutaties met hoge tumorresponskans op EGFR-tyrosinekinase inhibitors (EGFR-TKI) zijn met name deleties in exon

19 en puntmutaties in exon 21; deze worden activerende mutaties genoemd. Zowel een verhoogd EGFR-gen-kopieaantal, hoge EGFR-expressie met immuunhistochemie, EGFR- en KRAS-mutaties hebben een predictieve waarde bij de responskans op EGFR-TKI. In recente meta-analyses met respectievelijk 21 en 59 artikelen, blijkt de positieve likelihood ratio voor kopieaantal 2,1, voor immuunhistochemie 2,4 en voor mutatie-analyse 5,6 te zijn¹¹⁶. In de daarop volgende studies wordt een vergelijkbaar effect gevonden. Bij patiënten die met EGFR-TKI worden behandeld lijkt het een verhoogd aantal EGFR-kopieën geassocieerd te zijn met een verbeterde overleving in het bijzonder bij patiënten van niet-Aziatische afkomst¹¹⁷. EGFR-mutatie-analyse heeft een 'gepoolde' sensitiviteit van 78% (95% BI 74-82%) en specificiteit van 86% (95% BI 82-89%). Uitgaande van een prevalentie van circa 12% van activerende EGFR-mutaties bij NSCLC is bij een positieve test de tumorresponskans op EGFR-TKI voor EGFR-mutatie-analyse 43% en voor EGFR-gen-kopieaantal 22% en bij een negatieve test respectievelijk 3 en 7%. De 12% prevalentie is op arbitraire gronden gecorrigeerd wegens de inclusie-bias in de literatuurstudies⁴⁶⁸. Uitgaande van een prevalentie van circa 20% van KRAS-mutaties is bij een positieve test de kans op afwezigheid van een tumorrespons op EGFR-TKI 88% en bij een negatieve test 21%³³⁷. Uit bovenstaande gegevens en mede omdat KRAS-mutaties complementair zijn aan EGFR-mutaties blijkt, dat het bepalen van de EGFR-mutatie status de voorkeur heeft boven het bepalen van EGFR-expressie, -gen-kopieaantal en/of -KRAS-mutaties.

- *Is EGFR-mutatie-analyse beter geschikt dan klinische parameters voor een behandelingsadvies over EGFR-TKI?*

EGFR-mutaties komen meer voor bij vrouwen dan bij mannen, meer bij niet-rokers dan bij rokers, meer bij mensen van het Aziatische ras dan niet-Aziatische ras, meer bij adenocarcinomen dan bij overige carcinomen. Bij de Spaanse studie van Rosell et al. werden 68% van de EGFR-mutaties gevonden bij niet-rokers, 6% bij huidige rokers en 26% bij ex-rokers⁴⁶⁸. In deze studie waren 98% van de patiënten met EGFR-mutatie van het kaukasische ras, 73% vrouwen en 27% mannen. Zowel rokers als niet-rokers met activerende EGFR-mutaties hebben baat bij EGFR-TKI behandeling^{430 423}.

- *In welke histologische subtypen moet EGFR-mutatie-analyse verricht worden?*

EGFR-mutaties worden gevonden bij de volgende histologische diagnose groepen: adenocarcinoom/bronchioloalveolairceldcarcinoom (10-60%)^{116 81 229 621 505 150}, oncocytair adenocarcinoom⁵³¹ en in mindere mate bij grootcellig carcinoom (10%)⁴⁶⁸, plaveiselceldcarcinoom^{430 150 423 301 326} en komt vrijwel niet voor in mucineuze BAC (0/21 gevallen)⁶²⁶, SCLC⁵¹¹, grootcellig neuroendocrien carcinoom en sarcomatoid carcinoom (respectievelijk 1/1 en 0/20 gevallen)^{586 272} en carcinoïden⁴⁵⁷. In de niet-adenocarcinoom-histologie-subgroep werden aanvankelijk EGFR-mutaties in de Aziatische populatie aangetoond in 3% en in de westerse populatie in 1% van de patiënten⁵¹¹. Het percentage EGFR-mutaties bij plaveiselceld carcinoom varieert van 1- 23%^{301 326}. In zeldzame gevallen worden er activerende EGFR-mutaties gevonden in pulmonale speekselkliertype tumoren^{236 118 119 345 472}, informatie over tumorresponskans ontbreekt echter. Wel zien we bij patiënten met een plaveiselceldcarcinoom en activerende EGFR-mutaties net zoals bij adenocarcinomen tumorresponsen op EGFR-TKI^{423 546}. Ook bij SCLC waarin een adenocomponent zit, komt een enkele keer een EGFR-mutatie voor met (enige) reactie op EGFR-TKI^{642 20 547 410 381 191}.

Eisen die gesteld worden aan het pathologieverslag

Ten behoeve van het pathologieverslag dient de patholoog adequate informatie te ontvangen omtrent de verrichte ingreep. De resectievlakken dienen te worden gemarkeerd, en in geval van aanwezigheid van additionele anatomische structuren en op plaatsen waar mogelijk irradicaliteit bestaat.

Het verslag van de patholoog vermeldt ten minste alle bevindingen die ondubbelzinnige conclusies toelaten met betrekking tot stadiëring (pTNM-stadium) en volledigheid van resecties. Tevens wordt in het definitieve verslag het histologische type van de tumor volgens de WHO-criteria vermeld^{203 27 570 99 647}. Additionele informatie die in het rapport kan worden opgenomen, betreft de correlatie met eerder onderzoek, inclusief eventueel gereviseerd materiaal. Bij de soms ernstig mechanisch beschadigde preparaten is slechts een beperkte pathologische beoordeling mogelijk. Dit dient dan in het pathologieverslag opgenomen te worden. Indien neoadjuvante therapie bijvoorbeeld bij een resectie na chemoradiotherapie heeft plaatsgevonden, is de evaluatie van de tumorrespons relevant, met name de aanwezigheid van necrotische en/of overlevende tumorcellen.

Het gebruik van richtlijnen en invulformulieren (checklist, (zie [bijlage 15](#)) draagt bij tot de volledigheid van

de verslaglegging^{199 67}.

Conclusies:

Welke lymfeklieronderzoeken zijn nodig voor adequate stadiëring?

Het is aannemelijk dat men met aanvullend immuunhistochemisch onderzoek en/of moleculaire technieken een verhoogde detectie kans heeft van (occulte) metastasen. Er zijn geen aanwijzingen dat 'occulte metastasen' samenhangen met verkorting van de ziektevrije en totale overleving.

Niveau 2: B Yasumoto 2003⁶³⁶, Marchevsky 2010³⁵⁵, C Nosotti 2005³⁹⁶.

Welk aanvullend onderzoek van het tumorweefsel is van belang bij de behandelingskeuze?

- *Belang van histologische subtypering bij de behandelingskeuze*

Immuunhistochemisch onderzoek waaronder p63, TTF-1, cytokeratine 7 en een slijmkleuring helpt bij het subtyperen van NSCLC tussen plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom van de long en dient bij alle NSCLC-biopsen te worden gebruikt.

Niveau 3: C Nicholson 2010³⁹².

De werkgroep is van mening dat standaard immunohistochemisch onderzoek van matig en slecht gedifferentieerde longcarcinomen dient plaats te vinden vanwege de grote beoordelingsverschillen in subtypering tussen pathologen.

Niveau 4

Bij tumoren <3 cm en ligging van de tumor tegen de pleura is een elastinekleuring noodzakelijk voor beoordeling van pleurale ingroei in verband met een adequate stadiëring.

Niveau 2: C Manac'h 2001³⁵¹, Kang 2003²⁸⁹, Shimizu 2004⁵¹³, 2005⁵¹².

- *Welke moleculaire technieken zijn van belang bij de behandelingskeuze?*

Zowel EGFR-mutaties, -gen-kopieaantal en -expressie hebben een voorspellende waarde voor behandelingsrespons van EGFR-TKI; EGFR-mutatie-analyse heeft echter de beste testkarakteristieken.

Niveau 2: B Linardou 2008³⁴⁰, Dahabreh 2010¹¹⁷.

- *Is EGFR-mutatie-analyse beter geschikt dan klinische parameters voor een behandelingsadvies over EGFR-TKI?*

EGFR-mutatie-analyse onderscheidt beter dan klinische parameters zoals ras, geslacht en rookstatus patiënten die baat hebben bij EGFR-TKI behandeling.

Niveau 2: B Rosell 2009⁴⁶⁸, Park 2009⁴²³, C Pesek 2009⁴³⁰.

- *In welke histologische subtypen moet EGFR-mutatie-analyse verricht worden?*

EGFR-mutaties komen voor in vrijwel alle histologische subtypen van NSCLC [niveau B] en speekselkliertype carcinomen van de long [niveau C].

Niveau 2: B Pesek 2009⁴³⁰, Park 2009⁴²³, Khambata-Ford 2010³⁰¹, Douillard 2010¹⁵⁰, Lee 2010³²⁶, C Han 2008²³⁶, Macereno 2008³⁴⁵, Dahse 2009¹¹⁸, Rossi 2009⁴⁷².

De meeste EGFR-mutaties worden gevonden in adenocarcinomen.

Niveau 1: A Dahabreh 2010¹¹⁶.

Eisen die gesteld worden aan het pathologieverslag

Het gebruik van richtlijnen en invulformulieren (checklists, zie [bijlage 15](#)) bij de pathologierapportage draagt bij tot de volledigheid van de verslaglegging.

Niveau 2: B Branston 2002⁶⁷, Gephardt 1996¹⁹⁹.

Resectabel en lokaal uitgebreid NSCLC

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.

In dit hoofdstuk worden de volgende onderwerpen besproken:

- Behandeling van het resectabel NSCLC: chirurgie
- Uitgangsvraag 4 (zie [bijlage 5](#)): Is er een plaats voor thoroscopische chirurgie bij het resectabel NSCLC?
- Intraoperatieve beoordeling van het type resectie en irresectabiliteit
- Eisen die gesteld mogen worden aan de intraoperatieve stadiëring
- Uitgangsvraag 5 (zie [bijlage 5](#)): Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie
- Eisen die gesteld mogen worden aan het operatieverslag
- Uitgangsvraag 6 (zie [bijlage 5](#)): wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij NSCLC?
- Behandeling van het resectabel NSCLC: (neo)adjuvante radiotherapie
- Uitgangsvraag 7 (zie [bijlage 5](#)): Welke adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen bij patiënten met stadium IA -IIIA NSCLC

Chirurgie behandeling

Literatuurbespreking:

De standaardbehandeling voor het resectabele NSCLC is de chirurgische verwijdering van de tumor met een systematische mediastinale lymfeklierdissectie. Bij kleinere tumoren is er discussie of een kleinere resectie ook mogelijk is zonder de prognose te verslechteren en welke resectie dan moet worden gedaan^{206 164 515 53}. Opgemerkt moet worden dat longtumoren lymfogene metastaseren en dat derhalve de drainerende lymfevaten ook geresecteerd moeten worden om de kans op lokaal recidieven te minimaliseren. Naast de thoracotomie wordt tegenwoordig ook de video assisted thoroscopische resectie verricht. Hoewel de indicatiecriteria voor een thoroscopische resectie nog niet helemaal zijn uitgekristalliseerd zal bij sommige longtumoren een thoroscopische resectie kunnen plaatsvinden¹³².

Thoroscopische chirurgie

Uitgangsvraag

Is er plaats voor thoroscopische chirurgie bij het resectabele NSCLC?

Aanbevelingen:

VATS-lobectomie is een acceptabele procedure in handen van ervaren chirurgen voor geselecteerde patiënten met een resectabel NSCLC.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 4 (zie [bijlage 5](#)): Is er plaats voor thoroscopische chirurgie bij het resectabele NSCLC?

Thoroscopische chirurgie (video-assisted thoracic surgery of VATS) is een minimaal invasieve procedure die als alternatief voor de standaard thoracotomie wordt gebruikt. De mogelijke voordelen zijn minder postoperatieve pijn, een korter ziekenhuisverblijf, minder kosten, betere chemotherapiecompliance en minder aantal complicaties. In een meta-analyse werden twee gerandomiseerde en 19 niet-gerandomiseerde studies bestudeerd⁶³³. Er bleek geen verschil te zijn tussen VATS en open lobectomieën met betrekking tot postoperatieve lucht lekkage, aritmieën, pneumonieën en mortaliteit. Procedures uitgevoerd met de VATS lieten geen verschillen zien in lokoregionale metastasen, maar

mogelijk wel een verminderd aantal metastasen op afstand ($p=0,03$) en verbeterde 5-jaars mortaliteitscijfers voor de VATS ($P=0,04$). Veertien studies rapporteerden een conversie van VATS naar een open procedure van 0 tot 15,7%. De meta-analyse laat zien dat de VATS-lobectomie een acceptabele procedure is in handen van ervaren chirurgen voor geselecteerde patiënten met een resectabel NSCLC. Een andere studie laat zien dat er minder pulmonale complicaties waren en dat het ziekenhuisverblijf korter was dan met de standaardthoracotomie⁶⁰⁷.

Conclusies:

VATS-lobectomie vergeleken met standaard thoracotomie laten geen verschillen zien in postoperatieve complicaties.

Niveau 1: A1 Yan 2009;⁶³³ A2 Walter 2010.⁶⁰⁷

Intraoperatieve beoordeling van type resectie en irresectabiliteit

Literatuurbespreking:

Hier wordt ingegaan op de vraag op grond waarvan de chirurg tijdens de ingreep besluit of een longresectie kan plaatsvinden en zo ja welke. Het gaat dus om de beslissing die bij 'open thorax' wordt genomen. Van betekenis zijn de kenmerken van de tumor volgens de TNM-classificatie in relatie tot de mogelijkheden en beperkingen van vooral de longfunctie van de patiënt.

Bij de bespreking wordt uitgegaan van de volgende drie premissen:

- Een resectie is slechts zinvol respectievelijk beïnvloedt de overleving in gunstige zin, indien deze compleet is. De voorwaarde voor iedere resectie is daarom dat al het tumorweefsel macroscopisch en microscopisch kan worden verwijderd.
- Iedere resectie wordt gecombineerd met een systematische chirurgische mediastinale lymfeklierdissectie (zie verder de uitwerking van uitgangsvraag 5: [Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie?](#)) In het algemeen wordt uitgegaan van zogenoemde niet-gecompromitteerde patiënten. Dat wil zeggen dat patiënten longfunctioneel en wat betreft algemene conditie alle vormen van resectie tot en met een pneumonectomie kunnen ondergaan.

Tumorstatus

Aanbevelingen:

- Bij operabele patiënten met een NSCLC waarvan de groei beperkt is tot één kwab, is een lobectomie met systematische mediastinale lymfeklierdissectie de behandeling van keuze.
- Patiënten met zodanig beperkte longfunctie dat een lobectomie niet mogelijk is, komen - wanneer chirurgie wordt overwogen - in aanmerking voor een segmentresectie of eventueel wigexcisie, als de tumor daarmee compleet kan worden geresceerd. Stereotactische radiotherapie dient overwogen te worden (voor argumentatie zie verder in de richtlijn).
- Indien een longtumor uitgaande van een kwab doorgroeit in een naastgelegen kwab, wordt in beginsel een lobectomie met een wigresectie uit de naastgelegen kwab uitgevoerd. Indien het om een centrale tumor gaat, wordt gekozen voor een bilobectomie of pneumonectomie.
- Indien ten gevolge van groei van de tumor tot op of voorbij het niveau van het ostium van een bronchus een conventionele lobectomie niet mogelijk is, is een 'sleeve'-lobectomie aan te raden als hiermee een complete resectie mogelijk is, ook als de longfunctie van patiënt een pneumonectomie toelaat.
- Bij groei van een longtumor in de richting van de thoraxwand wordt bij twijfel of de tumor door de pleura parietalis groeit, direct gekozen voor 'en bloc' meenemen van het aangetaste deel van de thoraxwand.
- Indien peroperatief blijkt dat een tumor groeit tot het intrapericardiaal gelegen deel van de arteria pulmonalis, is het vaak mogelijk een pneumonectomie uit te voeren.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor zich uitbreidt tot aan of in de hoofdcarina, waardoor een conventionele pneumonectomie niet mogelijk is, wordt gestreefd naar een 'sleeve'-lobectomie.

Indien dit niet mogelijk is, wordt aan de rechterzijde direct nagegaan of een 'sleeve'-pneumonectomie kan worden uitgevoerd. Links kan een 'sleeve'-pneumonectomie in 2 tempi plaatsvinden. Verwijzing naar een centrum is aangewezen.

- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor groeit tot in de vena cava superior, de adventitia van de aortawand, het pericard of het diafragma, is primaire resectie niet *a priori* uitgesloten.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor tot in de wervelkolom groeit of substantieel tot in het linkeratrium, is deze slechts zelden resectabel.
- Indien peroperatief blijkt dat een longtumor groeit tot in de truncus pulmonalis of door de gehele wand van de aorta of heeft geleid tot pleuritis carcinomatosa, is er sprake van irresectabiliteit. Mogelijk geldt dat ook voor doorgroei in de oesophagus.
- Indien peroperatief blijkt dat er meer tumoren in één kwab voorkomen (T3), wordt een lobectomie uitgevoerd. Indien meerdere tumoren in verschillende kwabben voorkomen (T4), is een primaire resectie een optie.

Literatuurbespreking:

T1-T2-tumoren

In een, inmiddels als klassiek te beschouwen, artikel hebben Ginsberg et al. in 1995 namens de Lung Cancer Study Group een prospectief gerandomiseerd onderzoek beschreven, waarin bij 247 patiënten met een T1N0-tumor de resultaten van een lobectomie worden vergeleken met die van een kleinere resectie²⁰⁶. Een lobectomie bleek 75% minder lokaal recidieven te veroorzaken (6,4% versus 17,2%), en bovendien overleden in de groep met een kleinere resectie er 50% meer patiënten aan het bronchuscarcinoom. De 5-jaarsoverleving was 44% bij een kleine resectie tegen 65% na een lobectomie. Hoewel in 1996 door Rubenstein et al. correcties op dit artikel zijn beschreven waarbij 41% toename in het totale aantal overleden patiënten en 47% toename in het aantal patiënten dat overleed met kanker respectievelijk verminderde naar 26 en 28%. Daardoor was er geen significant verschil meer tussen de gerandomiseerde armen. Hoewel deze correcties zijn doorgevoerd bleek dit geen verschil te maken met hun conclusies. Anderen hadden voorheen in onderzoeken waarin de resultaten van een lobectomie werden vergeleken met een wig- of segmentresectie, soortgelijke bevindingen gedaan^{206 168 549 619 612 360}. Landreneau et al. publiceerden in 1997 een onderzoek waarin 102 patiënten met een T1N0-NSCLC die een wigresectie ondergingen, werden vergeleken met 117 soortgelijke patiënten die een lobectomie ondergingen³¹⁹. De 5-jaarsoverleving van de patiënten met een open wigresectie was 58%, van de patiënten met een VATS-wigresectie 65% en van de patiënten die een lobectomie ondergingen 70%. Hun resultaten bevestigden derhalve de uitkomst van het onderzoek van de Lung Cancer Study Group (LCSG). In Japan werd in de jaren negentig een aantal onderzoeken verricht waarbij tumoren < 2 cm toch werden behandeld met een segmentresectie^{579 638 308}. Hierin werden hoge 5-jaarsoverlevingspercentages gevonden: 82% en 89%. In één van de onderzoeken was de longkankergerelateerde overleving 91%. In een recent overzicht vanuit de LCSG is het voortschrijdend inzicht in de waarde van sublobaire resectie samengevat⁵⁶. Er zijn aanwijzingen dat selectief toepassen van sublobaire resectie qua oncologische uitkomst gelijkwaardig is aan lobectomie. Een aantal factoren blijkt onafhankelijk van elkaar van belang te zijn voor een goede uitkomst; tumorgrootte (< 2 cm), gunstige histologie (adenocarcinoma in situ, vroeger BAC), negatieve hilaire en mediastinale lymfeklieren, een adequate resectiemarge van minimaal 2 cm. en het toepassen van adjuvante behandeling. Anatomische segmentresectie lijkt een adequatere ingreep dan een wigresectie te zijn. In afwachting van de uitkomst van lopende studies (CALGB 140503, JCOG 0804 en JCOG 0802) wordt aanbevolen dat voor iedere individuele patiënt een weloverwogen multidisciplinair advies wordt gegeven, refererend aan bovenstaande overwegingen.

Een beperktere resectie dan een lobectomie kan ook geïndiceerd zijn bij patiënten met een, meestal op basis van een beperkte longfunctie, hoog postoperatief sterfte- of morbiditeitsrisico. De 5-jaarsoverleving van T1-T2-tumoren na een segment- of wigresectie bij patiënten met een gecompromiteerde longfunctie varieert van 42 tot 69%^{168 549 192 426}. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken waarin deze patiëntenpopulatie wordt vergeleken met in opzet curatieve radiotherapie.

Tumordoorgroei naar een andere kwab, bronchusostium of arteria pulmonalis

Indien tumorweefsel doorgroeit van de ene kwab in de andere of er doorgroei bestaat van tumorweefsel ter hoogte van het ostium van de bronchus of ingroeit in de a. pulmonalis, kan een (bi)lobectomie niet voldoende zijn. Dan zal een pneumonectomie worden overwogen. Een pneumonectomie heeft echter een veel hogere morbiditeit en sterfte dan een lobectomie. In een onderzoek uit 1983, waarin door de Lung Cancer Study Group 2200 resecties werden onderzocht, was de sterfte na een pneumonectomie 6,2% en

na een lobectomie 2,9%²⁰⁵. In een recent onderzoek met 485 patiënten werden vergelijkbare percentages gevonden⁸. De postoperatieve sterfte na een pneumonectomie was 8% en na een lobectomie 2,4%.

Er is één klein onderzoek bekend naar de resultaten van een pneumonectomie of een lobectomie met partiële resectie uit de andere kwab bij doorgroei van een tumor van de ene in de andere kwab⁴⁰⁷. Bij 19 patiënten werd geen verschil in 5-jaarsoverleving gevonden.

Ook bij doorgroei centraal van het ostium van de bronchus en/of in de arteria pulmonalis wordt getracht een pneumonectomie te voorkomen. In die gevallen wordt nagegaan of een 'sleeve'-lobectomie kan worden uitgevoerd. Ferguson en Lehman verrichtten een meta-analyse naar de resultaten van een 'sleeve'-lobectomie en pneumonectomie in de Engelstalige literatuur tussen 1990 en 2003⁵⁷⁹. Van de 99 artikelen over 'sleeve'-resecties voldeden er 14 aan gestelde criteria (zie tabel 1)^{614 498 294 328 268 576 171 200 375 550 306 378 175 135}. 'Sleeve'-resecties blijken weliswaar iets vaker een lokaal recidief te geven dan een pneumonectomie, maar de langetermijnresultaten zijn beter. Daarnaast is de kwaliteit van leven beter en zijn 'sleeve'-resecties ook kosteneffectiever. Uit series blijkt dat 5-8% van het totale aantal ingrepen in aanmerking komt voor een 'sleeve'-lobectomie⁵⁴⁸.

Indien doorgroei in de arteria pulmonalis een eenvoudige lobectomie niet mogelijk maakt, kan een 'sleeve'-resectie van deze arterie worden gedaan, al of niet in combinatie met een 'sleeve'-resectie van de bronchus ('dubbele sleeve'). Vogt-Moykopf et al. publiceerden de eerste grote serie met 37 angioplastische ingrepen⁵⁹⁸. Zij meldden een hoge postoperatieve sterfte van 17% bij een 'dubbele sleeve'. Later werden in kleine series goede resultaten gemeld⁴⁵². Recenter werden in publicaties over 'sleeve'-resectie incidenteel 'dubbele sleeves' genoemd, zoals de 21 patiënten in het onderzoek van Okada et al⁴⁰⁹. Zij vonden geen bijzondere complicaties door de reconstructie van de arteria pulmonalis. Er is weinig expliciete literatuur over het onderwerp. In feite is er slechts één groep die er veel over publiceerde⁴⁵⁶. In een serie van 52 patiënten met een reconstructie van de arteria pulmonalis werden geen verhoogde morbiditeit en sterfte gevonden. De 5-jaarsoverleving was 38,3% voor de gehele groep.

Tabel 1 'Sleeve'-resectie en pneumonectomie. Literatuuroverzicht 1990-2003

Eerste auteur	Jaar van publicatie	Aantal patiënten	Aantal patiënten	Aantal post-operatief	5-jaars-overleving (in%)	5-jaars-overleving (in%)	'Recurrence'
		Stadium I	Stadium II		Stadium I	Stadium II	
<i>'Sleeve'-lobectomie</i>							
Watanabe	1990	34	15	1	79	55	-
Van Schil	1991	61	57	6	59	21	16
Kawahara	1994	41	18	3	60,5	31,7	-
Gaissert	1996	29	31	2	42	53	-
Icard	1999	32	57	2	60	30	-
Tronc	2000	83	73	2	63	48	30
Fadel	2002	54	47	3	55	62	-
Ghiribelli	2002	16	10	1	62,5	17,5	-
Mezzetti	2002	34	32	2	61	39	-
Terzi	2002	48	52	11	60	32	-
Kim	2003	18	18	2	88	51	10
<i>Pneumo-nectomie</i>							
Gaissert	1996	9	25	5	-	43	-
Mizushima	1997	8	15	1	58	4	-
Ferguson	2000	12	41	6	68	30	-
Ghiribelli	2002	29	43	25	41	-	-
Deslaurier	2003	164	361	28	50	34	-
Kim	2003	28	11	1	75	36	2

T3-tumoren: tumordoorgroei naar de pleura parietalis of de thoraxwand

Uit diverse onderzoeken blijkt dat in geval van doorgroei van de tumor door de pleura parietalis en ingroei in de thoraxwand de chirurgische behandeling leidt tot een redelijke 5-jaarsoverleving. De getallen schommelen tussen 16% en 56% als de klieren niet zijn aangetast (N0) en de resectie compleet is geweest^{451 369 506 151 348}.

Controversieel is of tumor-'spill' die optreedt bij een gescheiden resectie (longparenchym en thoraxwand), prognostisch van invloed is. De meeste auteurs benadrukken dat bij twijfel over extrapleurale uitbreiding van de tumor er primair moet worden gekozen voor 'en bloc' meenemen van de aangedane thoraxwand^{451 151 163 7}. Vermeende doorgroei met thoraxwandresectie veroorzaakt nauwelijks meer postoperatieve morbiditeit, terwijl een gescheiden resectie van parenchym en thoraxwand bij werkelijke doorgroei de prognose waarschijnlijk verslechtert.

T4-tumoren: doorgroei tumor diafragma, pericard, mediastinum

Doorgroei in het diafragma komt zelden voor: in een serie uit het Memorial Sloan Kettering Cancer Center slechts bij 17 van de 1000 patiënten⁶²⁰. De prognose is beperkt: de 5-jaarsoverleving is 20%. Resectie 'en bloc' is betrekkelijk eenvoudig. Het diafragmadefect wordt primair gesloten of met behulp van een marlex-prothese^{466 463}. Ook een resectie van een deel van het pericard is eenvoudig¹⁹⁰. Doorgroei door het mediastinum is altijd beschouwd als prognostisch slecht, omdat het percentage N2-aantasting hoog is⁷³. Evaluatie in een recent onderzoek toont een prognose die vergelijkbaar is met die van patiënten met tumoren met thoraxwandinvasie⁴⁶³.

T4-tumoren

De prognose van patiënten met T4-tumoren is slecht en behandeling dient in overleg met een centrum te worden uitgevoerd. Een behandeling is chemoradiotherapie met een 5-jaarsoverleving van 9-14%²⁴². Recentere literatuur over sequentiele chemoradiotherapie laten zien dat patiënten met een cT4N0M0 een 2-jaarsoverleving hebben van 74%. Ter illustratie is tabel 5.2 overgenomen uit het supplement van Chest van januari 2003²⁴². Ervaringen in een Nederlands ziekenhuis bevestigen dat zorgvuldige selectie van belang is omdat de postoperatieve ziekenhuissterfte (19,1%) hoog is⁴³⁸. De meeste artikelen over de chirurgische behandeling van T4-tumoren betreffen carinaresecties. De series komen echter uit enkele grote centra^{121 365 581}. Algemeen is geaccepteerd dat de resultaten in ervaren handen goed is, maar tegelijkertijd dat het om een grote ingreep gaat. Een carinaresectie wordt vrijwel uitsluitend aan de rechterzijde uitgevoerd. Links kan de ingreep in twee tempi worden uitgevoerd. Doorgroei van de tumor in de grote vaten betekent niet altijd dat de tumor irresectabel is. Bij de⁴³⁸ resectie van het linkeratrium gaat het veelal om tumoruitbreiding langs de v. pulmonalis. Resectie van de v. cava superior is technisch goed mogelijk met een redelijke 5-jaarsoverleving^{580 123}. De vena cava kan eenvoudig afgeklemd worden en reconstructie vindt plaats met een prothese of, indien een zijdelingse resectie verricht is, met primaire reconstructie. Tijdens het afklemmen moet de arteriële druk op peil worden gehouden. Bij doorgroei in de aorta bestaat in de meeste series het grootste deel uit patiënten bij wie de doorgroei beperkt is tot de adventitia. Er vindt dan een subadventitiële resectie plaats. Bij doorgroei door de gehele wand is theoretisch resectie mogelijk met behulp van cardiopulmonale bypass³⁰⁷. De Meester et al. beschrijven 12 patiënten met wervelaantasting met een 5-jaarsoverleving van 42%³⁷². De laatste jaren is er in dit opzicht ervaring opgedaan bij de chirurgische behandeling van sulcus superior-tumoren²²⁶. Doorgroei van de tumor in de oesophagus wordt algemeen als irresectabel beschouwd. Er bestaat geen literatuur die dit standpunt onderbouwt. Algemeen aanvaard is dat een pleuritis carcinomatosa irresectabel is. Meer tumoren in een kwab worden in de huidige 7e TNM-classificatie tot de T3-tumoren gerekend. Tijdens de ingreep is het vaak niet mogelijk een onderscheid te maken tussen multipel voorkomende synchrone longtumoren en intrapulmonaire metastasen. In beide gevallen is de prognose na een complete resectie met N0-status redelijk tot goed en gelden derhalve, voor de peroperatieve strategie, de principes zoals eerder beschreven voor afzonderlijke tumoren¹³⁶. In geval van atelectase of pneumonie van de gehele long geldt dat er moet worden beoordeeld of een 'sleeve'-resectie mogelijk is teneinde een pneumonectomie te vermijden.

Tabel 2 Resultaten resectie T4-NSCLC

Structuur waar de tumor ingroeit	Aantal onderzoeken	Aantal patiënten	Sterfte in ziekenhuis (in%)	Gemiddelde 5-jaars-overleving (in%, uitersten)
Elke	1	101	13	13 (0-23)
Carina	8	327	18	26 (13-42)
Linkeratrium	5	85	8	8 (0-22)

V. cava superior	3	40	8	23	(15-31)
Wervels	2	29	0	42	(nv)
Aorta	2	27	0		(nv)
Oesophagus	1	7	(nv)	14	(nv)
Truncus pulmonalis	1	7	(nv)	0	(nv)

(nv) = niet vermeld

Lymfeklierstatus

Regionale (N1-)klieren worden altijd bij de resectie van het longparenchym betrokken. Eventuele aantasting van deze klieren wordt meestal ontdekt bij routinematig vriescoupe-onderzoek van het resectievlak. Bij aangetaste klieren kan het noodzakelijk zijn de resectie uit te breiden tot een 'sleeve'-lobectomie. Dit heeft gezien de geringere morbiditeit en sterfte en behoud van meer longfunctie de voorkeur boven een pneumonectomie⁴⁰⁹. Indien N2-klieren peroperatief worden gediagnosticeerd door middel van vriescoupe-onderzoek en tumor bevatten, volgt resectie mits deze compleet kan worden uitgevoerd. Onderdeel van de resectie is dan een in opzet curatieve complete mediastinale lymfeklierdissectie. In geval van aantasting van meerdere stations en/of fixatie respectievelijk 'bulky' respectievelijk extracapsulaire groei, wordt afgezien van resectie en wordt de thorax gesloten. In gevallen waarin het hoogste intrathoracaal gelegen station bij vriescoupeonderzoek geen tumor blijkt te bevatten, kan alsnog tot een parenchymresectie besloten kunnen worden zeker als duidelijk is dat er beperkingen van de niet-chirurgische therapie bestaat.

M-status

De M1-status is bij de peroperatieve beoordeling slechts relevant als er meer tumoren in verschillende kwabben zijn. Bij de operatieve behandeling worden dan de principes zoals eerder beschreven gevolgd. Dat betekent dat er een lobectomie in combinatie met een wigexcisie of een pneumonectomie moet worden uitgevoerd¹³⁶.

Conclusies:

Bij patiënten met een T1N0- of T2N0-NSCLC biedt een lobectomie de beste prognose en de laagste kans op lokaal recidief en is derhalve in die gevallen de resectie van keuze.

Niveau 2: A2 Ginsberg 1995;²⁰⁶ B Jensik 1979;²⁸⁰ Erret 1985;¹⁶⁸ Temeck 1992;⁵⁴⁹ Weissberg 1993;⁶¹⁹ Warren 1994;⁶¹² Martini 1994;³⁶² Landreneau 1997.³¹⁹

Indien comorbiditeit een lobectomie niet mogelijk maakt, is er bij patiënten met een T1N0- of T2N0-NSCLC wel plaats voor bij voorkeur een segmentresectie of eventueel een wigexcisie, op voorwaarde dat de resectie compleet is.

Niveau 2: B Erret 1985;¹⁶⁸ Pastorino 1991;⁴²⁶ Weissberg 1993;⁶¹⁹ Landreneau 1997;³¹⁹ Jeremic 2002.²⁸¹

Bij een longtumor die uitgaat van een kwab en doorgroeit is in een naastgelegen kwab, geeft een lobectomie met een wigexcisie waarschijnlijk dezelfde resultaten als een pneumonectomie. Bij deze afweging zal rekening worden gehouden met de hogere postoperatieve sterfte van een pneumonectomie.

Niveau 3: C Okada 1999;⁴⁰⁸ Ginsberg 1983;²⁰⁵ Alexiou 2003.⁸

De postoperatieve morbiditeit en sterfte van een 'sleeve'-resectie zijn geringer dan van een pneumonectomie, terwijl de 5-jaarsoverleving vergelijkbaar is. Bij iedere centraal groeiende tumor moet derhalve worden nagegaan of een 'sleeve'-lobectomie kan worden uitgevoerd.

Niveau 3: B Ferguson 2003.¹⁷⁶

Er zijn aanwijzingen dat indien een tumor doorgroeit door de arteria pulmonalis, een resectie met reconstructie van de arteria pulmonalis niet tot verhoogde morbiditeit en sterfte leidt. Gegevens over langetermijnresultaten en over een vergelijking met een pneumonectomie ontbreken.

Niveau 3: C Vogt-Moykopf 1983;⁵⁹⁸ Read 1993;⁴⁵² Rendina 1999.⁴⁵⁶

Bij groei van een longtumor door de pleura parietalis wordt de resectie uitgebreid met meenemen van de pleura parietalis (een extrapleurale resectie). Bij groei door de thoraxwand wordt het aangetaste deel van de thoraxwand 'en bloc' bij de longresectie betrokken. Er zijn aanwijzingen dat een gescheiden resectie (eerst extrapleuraal en daarna thoraxwand) de prognose verslechtert. De 5-jaarsoverleving varieert van 16 en 56% indien de resectie compleet is en de lymfeklieren niet zijn aangetast.

Niveau 3: C Ratto 1991,⁴⁵¹ Shah 1994,⁵⁰⁶ Pitz 1996,⁴³⁹ Downey 1999,¹⁵¹ Elia 2001,¹⁶³ Magdeleinat 2001.³⁴⁸

Tumoren die doorgroeien tot in het pericard en diafragma, zijn resectabel met een acceptabele overleving.

Niveau 3: C Weksler 1997,⁶²⁰ Rocco 1999,⁴⁶⁶ Riquet 2000,⁴⁶³ Fujino 2000,¹⁹⁰ Burt 1987.⁷³

Indien meer tumoren in dezelfde kwab (T3) of in verschillende kwabben (T4 aan dezelfde kant, anders M1a) voorkomen en er is geen pleuritis carcinomatosa (M1a) aantoonbaar, is toch vaak een resectie nog mogelijk.

Niveau 3: C Detterbeck 2001,¹³⁶ Battafarno 2002.³⁷

Indien een T4-status peroperatief wordt vastgesteld, op basis van doorgroei in de aortawand, de vena cava superior, het atrium, het intrapericardiaal gelegen deel van de arteria pulmonalis, de wervelkolom, het mediastinum, of tot in de trachea, kan in sterk geselecteerde gevallen een complete resectie worden verricht. De 5-jaarsoverleving varieert in die gevallen tussen 14 en 42%.

Niveau 3: C Tsuchiya 1994,⁵⁸⁰ Mathisen 1991,³⁶⁵ Tsuchiya 1990,⁵⁸¹ Roviato 2001,⁴⁷⁴ Darteville 1997,¹²³ De Meester 1989,³⁷² Detterbeck 2001,¹³⁷ Grunenwald 2002.²²⁶

Indien een T4-status peroperatief wordt vastgesteld, op basis van doorgroei in de truncus pulmonalis, komt patiënt niet in aanmerking voor resectie. Doorgroei door de oesophagus wordt als irresectabel beschouwd, maar er is geen literatuur die dit ondersteunt.

Niveau 3: C Detterbeck 2001.¹³⁶

Overwegingen:

1. T1-T2-tumoren, tot parenchym beperkt

Indien de tumor compleet kan worden geresecteerd door middel van een resectie die beperkter is dan lobectomie bij patiënten die pulmonaal gecompromitteerd zijn, kan de N1-status geen aanleiding vormen de resectie verder uit te breiden.

2. Doorgroei tumor naar andere kwab, bronchusostium of a. pulmonalis

Een lobectomie in combinatie met een wigexcisie uit de andere kwab komt in aanmerking indien de doorgroei beperkt respectievelijk perifeer is. Indien de doorgroei zich centraal in de fissuur bevindt, is vaak een pneumonectomie de behandeling van keuze.

Volgens de werkgroep wisselt het percentage 'sleeve'-resecties dat door chirurgen wordt uitgevoerd, sterk. Dat wijst erop dat niet altijd wordt nagegaan of een 'sleeve'-resectie tot de mogelijkheden behoort.

3. Doorgroei tumor pleura parietalis en thoraxwand

Het dilemma tijdens de ingreep bestaat vaak uit de vraag of de tumorgroei beperkt is tot de pleura parietalis of zich verder uitbreidt tot in de thoraxwand. De strategie kan zijn om altijd met een extrapleurale resectie te beginnen. Indien vriescoupe-onderzoek verdere uitbreiding aantoont, kan alsnog een thoraxwandresectie worden uitgevoerd. Het nadeel van deze procedure is dat het vaak om een groot resectievlak gaat, dat niet in zijn totaliteit met vriescoupe-onderzoek kan worden onderzocht. Verder veroorzaakt men op deze manier 'spill' van tumorcellen. Hoewel niet iedereen aantoont dat deze tumor-'spill' de prognose verslechtert, wordt daar toch algemeen van uitgegaan. Daarom wordt indien technisch uitvoerbaar geadviseerd de resectie 'en bloc' uit te voeren en om bij twijfel of de tumor door de pleura parietalis heengroeit, over te gaan tot een thoraxwandresectie.

4. Doorgroei tumor diafragma, pericard en mediastinum

Er is niet veel expliciete literatuur over deze onderwerpen. Voor de beslissing tijdens de ingreep is dat van weinig belang, omdat in de meeste gevallen er geen technisch probleem bestaat en deze structuren eenvoudig bij de resectie kunnen worden betrokken.

5. T4-tumoren

Voor alle T4-tumoren geldt dat het gaat om grote ingrepen waarbij de deskundigheid en de ervaring van de operateur een belangrijke rol spelen en het begrip irresectabel bepaald wordt door de vaardigheid van de chirurg. Vaak is preoperatief een inschatting mogelijk van de moeilijkheidsgraad. Deze vorm van longchirurgie dient in een centrum plaats te vinden.

Bij open thorax vereist het bij grote en/of in de omgeving doorgegroeide tumoren vaak veel voorbereidende werk voordat goed kan worden beoordeeld of een complete resectie kan worden uitgevoerd. Het is onjuist om een tumor op basis van vluchtige inspectie als irresectabel te kwalificeren.

Eisen intraoperatieve stadiëring

Literatuurbespreking:

Intraoperatieve stadiëring bij patiënten met een NSCLC heeft tot doel de anatomische uitbreiding zo nauwkeurig mogelijk te bepalen. Het TNM-stadium wordt vastgelegd volgens de 7e classificatie van Goldstraw (zie [TNM classificatie](#)). Daarbij wordt ook bepaald of een complete, in opzet curatieve resectie mogelijk is. Juiste informatie omtrent de uitbreiding van het proces optimaliseert de kans op een complete resectie. Tevens is intraoperatieve stadiëring van belang voor het bepalen van de prognose en het instellen van adjuvante therapie. Als de tumor preoperatief irresectabel blijkt, is stadiëring vooral van belang ter bepaling van een nieuw behandelplan. Vergelijking van verschillende behandelingsmodaliteiten is alleen mogelijk bij een juiste stadiëring.

1. Intraoperatieve evaluatie van de T-status

De long wordt intraoperatief volledig geïnspecteerd en gepalpeerd om de T-status te kunnen bepalen. De diagnose NSCLC wordt bij voorkeur preoperatief gesteld. Indien dit niet mogelijk is, dient sneldiagnostiek door middel van vriescoupe-onderzoek tijdens de operatie ter beschikking te staan. Het onderzoek vindt bij voorkeur plaats op een zo beperkt mogelijke longresectie (segment- of wigexcisie). In geval van een centrale tumor kan een naaldbiopsie worden verricht. Bij vaststelling van maligniteit kan vervolgens uitbreiding van de longresectie plaatsvinden tijdens dezelfde ingreep.

Vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlak is van belang voor het intraoperatief vaststellen van residueel tumorweefsel. Verschillend gebruik van termen kan leiden tot verschillen in morfologische interpretatie. Daarom wordt geadviseerd uniforme termen te gebruiken voor tumorlokalisatie in het bronchusresectievlak. Daarbij worden vier lokaties onderscheiden: 'bronchiaal', te weten 'mucosaal' of 'peribronchiaal' (dat wil zeggen: buiten het kraakbeen), en 'extrabronchiaal', dat nader wordt benoemd als 'in de vaten' of 'in de thoraxwand (en de hilus)'^{425 533 527 260 288 316 198 328 201}. Per lokalisatie wordt aangegeven of er invasieve groei is en of de tumor in lymfevaten is gegroeid. Bij een bronchiale, mucosale tumor wordt ook benoemd of er een carcinoma in situ is, die zich ook kan uitbreiden binnen de basale membraan van seromukeuze klieren.

Een microscopische tumorrest ter plaatse van het bronchusresectievlak leidt tot een statistisch significant kleinere overlevingskans en een statistisch significant grotere kans op recidief, zowel lokaal als op afstand^{527 260 332 249 143 291}. In één van de gerefereerde onderzoeken was bij multivariate analyse een positief bronchussneevlak een onafhankelijke prognostische factor ($p=0,04$)⁶³⁷. In sommige onderzoeken werden verschillen in percentages overleving en recidief gevonden die niet statistisch significant waren, waarschijnlijk mede op basis van onvoldoende statistische 'power' en incomplete data³¹⁶. In een groot aantal onderzoeken wordt een verhoogde kans op een bronchopleurale fistel beschreven^{533 527 201 332 143 241 26}. In een retrospectief onderzoek van 1360 patiënten was bij zowel univariate als multivariate analyse residueel tumorweefsel in het bronchussneevlak of rond de bronchusstomp een van de belangrijkste risicofactoren voor een bronchopleurale fistel²⁶. Ook het risico op complicaties van de anastomose bij bronchoplastische procedures is statistisch significant hoger in de aanwezigheid van een positief bronchussneevlak⁶³⁷.

In de meeste onderzoeken wordt op grond van het bovenstaande aanbevolen om intraoperatief vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlak te verrichten en de resectie uit te breiden in geval van een positief sneevlak, zodat een complete resectie kan worden verricht^{260 201 332 143 241 288}. (R0: geen tumorweefsel achtergebleven in de resectievlakken; R1: microscopisch tumorweefsel achtergebleven; R2: macroscopische rest tumorweefsel achtergebleven).

Indien geen vriescoupe-onderzoek is verricht en er bij postoperatief histologisch onderzoek blijkt dat er residueel tumorweefsel is ter plaatse van het bronchusresectievlak, wordt reoperatie aanbevolen bij patiënten in stadium I en II^{527 143 288 201}. Een reïnterventie geeft echter een verhoogde kans op sterfte en complicaties⁵⁷⁵.

Bij een perifere tumor is vriescoupe-onderzoek waarschijnlijk niet geïndiceerd, aangezien de uitbreiding van de tumor buiten de macroscopisch waarneembare tumorgrens beperkt is tot een

maximum van 3 cm^{533 296 520 367}.

Afhankelijk van de uitbreiding van de tumor kunnen ook andere resectievlakken voor vriescoupe-onderzoek in aanmerking komen.

Vriescoupe-onderzoek van een longtumor is aanzienlijk betrouwbaarder gebleken dan peroperatieve macroscopische beoordeling³⁸⁹. In een specifiek op longcarcinoom gericht prospectief onderzoek was de sensitiviteit van vriescoupe-onderzoek 94% bij een specificiteit van 90%³⁸⁹. Uit diverse grote series blijkt dat het percentage fout-positieve uitslagen bij vriescoupe-onderzoek minder dan 1 bedraagt en het percentage fout-negatieve uitslagen minder dan 2,5 (zie tabel 3)^{389 413 350 502 387 261 239 293}. De nauwkeurigheid vermeld in een systematische review van 16 onderzoeken bedraagt ongeveer 95%²¹⁹, en deze blijkt vergroot te worden door gelijktijdig cytologisch onderzoek in de vorm van dep- of schraappreparaten^{394 614}. Deze getallen zijn ook van toepassing op vriescoupe-onderzoek van lymfeklieren. In een recent onderzoek naar de betrouwbaarheid van vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlak werden 1,5% fout-positieve en 1,9% fout-negatieve uitslagen gevonden³⁶⁷. Vriescoupe-onderzoek is wel een minder betrouwbare vorm van weefseldiagnostiek vergeleken met routinematige histologische bewerking (formalinefixatie en paraffine-'inbedding'). Dit kwaliteitsverlies is een gevolg van beperkte bemonstering, andere bewerking en tijdsdruk bij beoordeling.

2. Intraoperatieve evaluatie van de N-status

De N-status is een uitermate belangrijke factor voor de behandeling en de prognose van patiënten met een NSCLC. Klinische stadiëring geeft geen volledig betrouwbare voorspelling van de aanwezigheid van mediastinale lymfekliermetastasen. De uiteindelijke status van de N1-en N2-lymfeklieren moet daarom worden bepaald op basis van histologisch onderzoek van de intrapulmonale, hilaire en mediastinale lymfeklieren die tijdens de operatie zijn verwijderd.

De kans op metastasen in een mediastinaal lymfeklierstation is afhankelijk van de T-status, het histologische type van de tumor, de locatie van de primaire tumor en van het mediastinale lymfeklierstation en tevens van de aanwezigheid en plaats van metastasen in N1-lymfeklieren^{219 394 614 544 408 388}.

Standaardonderdeel van de intraoperatieve evaluatie van de N-status is de dissectie van alle N1-stations waarop een tumor draineert. De lymfeklieren van station 12 (lobair) worden 'en bloc' met het lobectomiepreparaat meegenomen. De lymfeklieren van de stations 11 (interlobair) en 10 (hilaire) worden meestal separaat verwijderd. Tijdens pneumonectomie worden de intrapulmonale en hilaire lymfeklieren bij voorkeur 'en bloc' met het resectiepreparaat verwijderd.

Vriescoupe-onderzoek van deze lymfeklieren vindt plaats indien daar aanleiding toe bestaat (aanwijzingen voor extranodale groei of 'bulky disease') en de uitslag consequenties heeft voor de ingreep. Dit impliceert dat vriescoupe-onderzoek tijdens operatie ook beschikbaar moet zijn voor het bepalen van de lymfeklieren.

Intraoperatieve evaluatie van de N-status door mediastinale lymfeklier-'sampling' of -dissectie is eveneens een standaardonderdeel van de chirurgische behandeling van NSCLC⁴⁶⁵. Het ontbreken van standaardisatie en een uniforme terminologie voor 'sampling', systematische 'sampling', complete mediastinale lymfeklierdissectie en in opzet curatieve mediastinale lymfeklierdissectie belemmert het vergelijken van onderzoeksresultaten. De verschillende opties met betrekking tot intraoperatieve evaluatie van mediastinale lymfeklieren en de definities van deze methoden zijn weergegeven in onderstaande tabel. Bij de beschrijving en vergelijking van de literatuur worden de definities gehanteerd die in tabel 4 staan en afgeleid zijn van de literatuur²⁹⁸. Ondanks deze variatie van intraoperatieve opties in de literatuur is de aanbeveling om een systematische lymfeklier dissectie te verrichten.

Indien geen intraoperatieve evaluatie van mediastinale lymfeklieren plaatsvindt, worden voor tumormetastase positieve N2-lymfeklieren gemist bij ongeveer 10% van de patiënten met NSCLC, ondanks de toepassing van moderne beeldvormende technieken en mediastinoscopie (zie **Diagnostiek**)^{454 564}.

Intraoperatieve inspectie en palpatie zijn geen betrouwbare methoden voor de detectie van lymfekliermetastasen. Dit bleek onder meer uit een onderzoek van 95 patiënten die een longresectie ondergingen wegens NSCLC, waarbij de intraoperatieve visuele en palpatoire bevindingen van 287 mediastinale lymfeklieren werden vergeleken met de histologische

bevindingen. De sensitiviteit van inspectie en palpatie was 71% en de specificiteit 94%. Bij 9 van de 95 patiënten was de beoordeling van lymfeklierstations fout-negatief¹⁹⁴. In een retrospectief vergelijkend onderzoek werd met systematische mediastinale lymfeklier-'sampling' en complete mediastinale lymfeklierdissectie 2,7 maal zoveel (95%-BI: 1,2-6,3) N2-ziekte gediagnosticeerd dan met 'sampling' op basis van abnormale intraoperatieve bevindingen⁵⁹. De afwezigheid van lymfekliermetastasen in N1-stations impliceert niet dat evaluatie van de mediastinale lymfeklieren overbodig is. Bij ongeveer 30% van de patiënten met positieve N2-klieren zijn in de N1-klieren geen metastasen aanwezig ('skip'-metastasen)^{614 388 361 349 25}. 'Sentinel'-lymfeklier-'mapping' met Tc-99m is een techniek die niet veel wordt toegepast en bovendien niet is gestandaardiseerd^{341 343}. De laatste jaren is er meer bekend geworden over de plaats van sampling versus dissectie van mediastinale lymfeklieren. Een van de uitgangsvragen was hierop gericht en hieronder weergegeven.

3. Pleurale lavage

Verschillende onderzoeken tonen aan dat de uitslag van de lavage van de pleuraholte voorafgaand aan het verwijderen van lymfeklieren en longresectie voorspellende waarde heeft voor de prognose van patiënten met NSCLC^{411 310 310 72 152 406 255}. Er zijn twee plausibele verklaringen voor tumorcellen in de pleuraholte beschreven: exfoliatie van tumorcellen bij tumoren met invasie in de pleura visceralis^{411 310 252}, en lymfogene uitzaaiing van tumorcellen^{310 72 152}. Nadat de thorax is geopend, vindt met 300 ml fysiologisch-zoutoplossing lavage van de pleuraholte plaats gedurende één minuut, voordat manipulatie van de long plaatsvindt. Er is geen morbiditeit of sterfte als gevolg van deze diagnostische procedure beschreven.

Een positieve lavage wordt vaker gevonden bij een hoger TNM-stadium en hangt samen met een slechtere prognose^{411 310 252 72 152 406}. Multivariate analyse in één van deze onderzoeken toonde aan dat een positieve cytologie-uitslag van de pleurale lavage een onafhankelijke determinant is voor de prognose⁴⁰⁶. De overleving is echter beter dan bij patiënten met een pleura-effusie op basis van een pleuritis carcinomatosa⁴⁰⁶. In het onderzoek van Hillerdal et al. werd een verschil in 3-jaarsoverleving gevonden, dat niet statistisch significant was: 64% bij een negatieve cytologie-uitslag versus 41% bij een positieve²⁵⁴. Het is denkbaar dat de statistische 'power' van dit onderzoek onvoldoende was om een significant verschil aan te tonen. Een overzicht van de onderzoeken is weergegeven in de bijlage (zie Tabel 5)^{411 310 252 72 152 255 406}.

Vooralsnog leidt een positieve uitslag van de lavage niet tot een stadiëring als M1a en worden er aan deze bevinding geen therapeutische consequenties verbonden. Het verzamelen van deze informatie lijkt momenteel alleen van belang in onderzoeksverband.

Tabel 3 Diagnostiek van longtumoren met behulp van vriescoupe-onderzoek

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal ptn	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Opmerking
Nashef, 1993 ³⁸⁹	Vergelijkend, prospectief	60	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffinecoupe	94	90	
Oneson, 1989 ⁴¹³	Vergelijkend, retrospectief	81*	Vriescoupe, macroscopische beoordeling, en/of cytologisch onderzoek*	HE-gekleurde paraffinecoupe			Nauwkeurigheid: 86,4%; Fout-positief: 1,2%; Fout-negatief 1,2%; Geen uitspraak: 7,4%
Mair, 1991 ³⁵⁰	Vergelijkend, prospectief	15	Vriescoupe en/of cytologisch onderzoek	HE-gekleurde paraffinecoupe	Ntb	Ntb	Nauwkeurigheid: 93% (14/15)
Scucchi, 1997 ⁵⁰²	Vergelijkend, retrospectief	35	Vriescoupe en/of cytologisch	HE-gekleurde paraffine-	100	100	

			onderzoek (depschrap-preparaat tijdens de operatie)	coupe			
Nakazawa, 1968 ³⁸⁷	Vergelijkend retrospectief	82	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffine-coupe	100	100	
Holaday, 1974 ²⁶¹	Vergelijkend retrospectief	1.264***	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffine coupe	Ntb	Ntb	Fout-positief: 0%; fout-negatief: 0,7%; foutieve gradering: 0,6%
Hayes, 1993 ²³⁹	Vergelijkend retrospectief	60***	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffinecoupe	Ntb	Ntb	Fout-positief: 0%; fout-negatief: 1,7%
Kaufman, 1986 ²⁹³	Vergelijkend, prospectief	17	Vriescoupe	HE-gekleurde paraffinecoupe	100	100	
Ntb = niet te bepalen HE = hematoxyline-eosine * = long + thorax; geen onderverdeling macroscopische beoordeling en/of vriescoupe en/of cytologie ** = long + pleura; geen nadere verdeling *** = long + hilaire of mediastinale lymfeklieren; geen nadere onderverdeling							

Tabel 4 Intraoperatieve opties in de literatuur voor evaluatie van mediastinale lymfeklierstations

Intraoperatieve optie	Omschrijving
Geen operatieve evaluatie	
Mediastinale lymfeklier-'sampling':	Verwijderen van lymfeklieren op geleide van abnormale bevindingen bij inspectie en palpatie
'Sentinel'-lymfeklier-'sampling' van mediastinale lymfeklieren	Verwijderen van lymfeklieren die met gebruik van een radioactieve tracer geïdentificeerd zijn als de eerste stations waarin lymfekliermetastasen optreden
Systematische mediastinale lymfeklier-'sampling'	Routinematig verwijderen van lymfeklieren van door de behandelaar aangeduide ipsilaterale mediastinale lymfeklierstations
Complete mediastinale lymfeklierdissectie	Verwijderen van al het ipsilaterale mediastinale weefsel dat lymfeklieren bevat van door de behandelaar aangeduide stations
In opzet curatieve mediastinale lymfeklierdissectie	'En bloc' verwijderen van ipsi- en contralaterale mediastinale lymfeklieren en vetweefsel op de niveaus die door de behandelaar zijn aangeduid

Tabel 5 Prognostische waarde van pleurale lavagecytologie bij NSCLC

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onder zoekstype	Aantal pat.	Onderzoek	Uitkomst positieve lavage (in %)	Resultaat	Opmerkingen	Bewijs-klasse
Okumura 1991 ⁴¹¹	Niet-vergelijkend	164	Pleurale lavage na thoracotomie	14	Stadium I en II met positieve lavage hogere kans op lokaal recidief	Positieve uitslag lavage gecorreleerd met pTNM en pleurale	C

					(pleura/pericard) dan met negatieve uitslag (17,4 versus 0,7%; $p < 0,05$)	uitbreiding	
Kondo 1993 ³¹⁰	Niet-vergelijkend	467	Pleurale lavage na thoracotomie	9	Bij positieve uitslag 3-jaars-overleving 22,9% en bij negatieve uitslag 68,7%	Prognose van patiënten met positieve uitslag even slecht als stadium IIIb of IV	C
Buhr 1997 ⁷²	Niet-vergelijkend	324	Pleurale lavage na thoracotomie bij NSCLC stadium I-IV, cytologie Papanicolaou IV en V positief	38,6	Bij positieve uitslag 4-jaars-overleving 35% en bij negatieve uitslag 69%		C
Hillerdal 1998 ²⁵⁵	Niet-vergelijkend	138	Pleurale lavage na thoracotomie	12,3	Bij positieve uitslag 3-jaars-overleving 41,2% en bij negatieve uitslag 60,2% ($p > 0,05$)		C
Dresler 1999 ¹⁵²	Niet-vergelijkend	130	Pleurale lavage na thoracotomie	13,1	Bij stadium I met positieve uitslag significant slechtere overleving dan met negatieve uitslag		C
Okada 2003 ⁴⁰⁷	Niet-vergelijkend	1000	Pleurale lavage na thoracotomie; Giemsa en Papanicolaou kleuring; Papanicolaou IV en V positief	4,5	5-jaarsoverleving bij positieve uitslag 28% en bij negatieve uitslag 68% ($p < 0,0001$)	Uitslag pleurale lavage cytologie onafhankelijke prognostische factor ($p = 0,029$); metastasen op afstand frequenter dan lokaal recidief 42,2 versus 22,2%	C

Lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie tav resectie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie?

Aanbevelingen:

- Indien er preoperatief geen weefseldiagnose bekend is, wordt intraoperatief vriescoupe-onderzoek van de tumor aanbevolen alvorens tot longresectie over te gaan. De werkgroep is van mening om intraoperatief vriescoupe onderzoek te laten plaatsvinden bij aanwijzingen voor extranodale groei of 'bulky disease'. Dit is van toepassing indien de uitslag van dit onderzoek invloed kan hebben op de chirurgische procedure (longresectie en/of mediastinale lymfeklierdissectie).
- Bij centrale tumoren is intraoperatief vriescoupe-onderzoek van het bronchusresectievlak aanbevolen, tenzij een positieve uitslag geen invloed heeft op de chirurgische procedure.
- Alle intrapulmonaal en hilair gelegen lymfeklieren (N1-lymfeklieren van station 12 (lobair) worden 'en bloc' met het lobectomiepreparaat meegenomen. De lymfeklieren van de stations 11 (interlobair) en 10 (hilair) worden meestal separaat verwijderd) dienen, ongeacht de lokalisatie van de longtumor, zoveel mogelijk te worden verwijderd.
- Een systematische mediastinale lymfeklierdissectie dient bij alle patiënten verricht te worden die een in opzet curatieve resectie ondergaan in verband met NSCLC.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 5 (zie [bijlage 5](#)): Wat is de plaats van lymfekliersampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie?

Er is één systematische review waar mediastinale lymfeklierdissectie en systematische lymfekliersampling worden vergeleken op 11 uitkomsten³⁵². Deze review is van een goede kwaliteit en heeft 3 gerandomiseerde studies geïnccludeerd met respectievelijk 169, 115 en 471 patiënten^{274 537 631}. In deze meta-analyse hadden patiënten met een mediastinale lymfeklierdissectie een hogere 4-jaarsoverleving en minder recidieven dan patiënten met een systematische lymfekliersampling. Er was geen verschil in de 30-dagen postoperatieve sterfte en nauwelijks verschil in de 30-dagen postoperatieve morbiditeit (tabel 6).

Tabel 6 Meta-analyse van drie gerandomiseerde studies (Izbicki, 1998;²⁷⁴ Sugi, 1998;⁵³⁷ Wu, 2002⁶³⁰) die mediastinale resectie vergeleken met lymfekliersampling op 11 uitkomsten (Manser, 2005³⁵²).

Uitkomst	Aantal studies	HR*	95% BI	P
4-jaarsoverleving	3	0,78	0,65 - 0,93	<0,01
Recidief	3	0,79	0,66 - 0,95	0,01
• Lokaal	3	0,80	0,54 - 1,19	0,27
• Op afstand	3	0,78	0,60 - 1,00	0,05
30-dagen chirurgische mortaliteit	3	0,86	0,19 - 3,77	0,84
Bronchiaal secreet waarvoor meer dan 2 bronchoscopiën nodig waren	2	1,59	0,72 - 3,49	0,25
Luchtlekkage > 5 dagen	2	2,94	1,01 - 8,54	<0,05
Laesies nervus laryngeus recurrens	2	2,30	0,23 - 22,88	0,48
Re-thoracotomie	2	1,12	0,29 - 4,24	0,78
Postoperatieve pneumonie	2	1,03	0,33 - 3,18	0,96
Aritmieën	2	1,25	0,71 - 2,21	0,44

* HR is hazard ratio

Sinds de publicatie van deze systematische review zijn de voorlopige resultaten van de ACOSOG Z0030 trial gepubliceerd¹². In deze grote trial (n=1.023) wordt ook weer mediastinale lymfeklierdissectie vergeleken met systematische lymfekliersampling. Randomisatie vindt alleen plaats als de gesampelde klieren intraoperatief negatief zijn. De 30-dagen chirurgische mortaliteit en morbiditeit verschilden niet tussen de groepen. Bij de interpretatie van deze studieresultaten dient rekening te worden gehouden met de periode waarin deze studies zijn verricht. Belangrijk is te constateren dat ze voor de introductie van de pre-operatieve FDG-PET zijn verricht. Bij het bepalen van een standpunt ten aanzien van mediastinale lymfeklierdissectie versus mediastinale lymfekliersampling moet bovendien in overweging worden genomen dat er een definitie 'volledige resectie' is geformuleerd door zowel de IASLC (Rami Porta) als de

European Society for Thoracic Surgery (ESTS) (de Leyn). In de ESTS definitie is een mediastinale lymfeklierdissectie een voorwaarde om van een volledige resectie te kunnen spreken. In de IASLC (Staging Manual in Thoracic Oncology, page 82) wordt van adequate N-stadiëring gesproken indien sampling of dissectie van de lymfeklierstations 2R, 4R, 7, 10R en 11R voor rechtszijdige tumoren en stations 5, 6, 7, 10L, voor linkszijdige tumoren. Station 9 moet meegenomen worden bij onderkwabstumoren. De UICC beveelt aan tenminste 6 lymfeklierstations mee te nemen en na histologische uitsluiting van metastasen te spreken van een N0 status.

De (theoretische) verwachting is dat met een mediastinale lymfeklierdissectie nauwkeuriger kan worden gestadieerd dan met een mediastinale lymfekliersampling. De ACOSOG Z0030 trial is de enige studie waarin de 505 patiënten die een mediastinale lymfeklierdissectie ondergingen ook een mediastinale lymfekliersampling kregen. In 3.8% van de patiënten die een mediastinale lymfeklierdissectie ondergingen na een negatieve mediastinale lymfekliersampling werden positieve klieren gevonden¹². In de overige (retrospectieve) studies werden de bevindingen van lymfekliersampling niet geverifieerd.

Conclusies:

De beschikbaarheid van vriescoupe-onderzoek tijdens oncologische longchirurgie is noodzakelijk.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Vriescoupe-onderzoek van een longhaard zonder zekere weefseldiagnose is betrouwbaar. Dit is ook van toepassing op vriescoupe-onderzoek van lymfeklieren en het bronchusresectievlak.

Niveau 2: B Nakazawa 1968,³⁸⁷ Holaday 1974,²⁶¹ Kaufman 1986,²⁹³ Oneson 1989,⁴¹³ Mair 1991,³⁵⁰ Hayes 1993,²³⁹ Nashef 1993,³⁸⁹ Scucchi 1997,⁵⁰² Maygarden 2004.³⁶⁷

Een microscopische tumorrest ter plaatse van het bronchusresectievlak leidt tot een slechtere overleving en een grotere kans op recidief, zowel lokaal als op afstand.

Niveau 2: B Liewald 1992,³³² Hermanek 1994,²⁴⁹ Dienemann 1997,¹⁴³ Snijder 1998,⁵²⁷ Kara 2002;²⁹¹ C Hofmann 2002.²⁶⁰

Een microscopische tumorrest ter plaatse van het bronchusresectievlak verhoogt het risico op een bronchopleurale fistel. Bij bronchoplastische procedures is er een verhoogde kans op anastomosecomplicaties.

Niveau 2: B Heikkilä 1986,²⁴¹ Asamura 1992,²⁶ Ghiribelli 1999,²⁰¹ Dienemann 1997,¹⁴³ Yatsuyanagi 2000;⁶³⁷ C Soorae 1979,⁵³³ Hofmann 2002,²⁶⁰ Liewald 1992.³³²

Een reoperatie voor uitbreiding van de resectie ('completion pneumonectomy') geeft een verhoogde kans op sterfte en complicaties.

Niveau 3: C Tronc 1999.⁵⁷⁵

De uitbreiding van de tumor buiten de macroscopische tumorgrens is beperkt tot maximaal 3 cm.

Niveau 2: B Kayser 1993,²⁹⁶ Maygarden 2004;³⁶⁷ C Soorae 1979,⁵³³ Kara 2002.²⁹¹

Intraoperatieve evaluatie van mediastinale lymfeklieren resulteert bij 10% van de patiënten in een hoger TNM-stadium ('upstaging') dan preoperatieve stadiëring.

Niveau 1: A1 Toloza 2003;⁵⁶⁴ B Reed 2003.⁴⁵⁴

De kans op metastasen in een mediastinaal lymfeklierstation is afhankelijk van de T-status, het histologische type van de tumor, de locatie van de primaire tumor en van het mediastinale lymfeklierstation, de aanwezigheid en plaats van metastasen in N1-lymfeklieren.

Niveau 3: C Greschuchna 1973,²¹⁹ Nohl-Oser 1983,³⁹⁴ Watanabe 1990,⁶¹³ Takizawa 1997,⁵⁴⁴ Okada 1998,⁴⁰⁸ Naruke 1999.³⁸⁸

De 30-dagen morbiditeit en mortaliteit van een mediastinale lymfeklierdissectie is vergelijkbaar met die van een mediastinale lymfekliersampling.

Niveau 1: B Allen 2006;¹² A Manser 2005.³⁵²

Er zijn aanwijzingen dat een mediastinale lymfeklierdissectie bij een klein deel van de patiënten met negatieve klieren na mediastinale lymfekliersampling alsnog positieve klieren oplevert.

Niveau 2: B Allen.¹²

De 4-jaarsoverleving na een mediastinale lymfeklierdissectie is hoger dan na een mediastinale lymfekliersampling.

Niveau 1: A Manser 2005.³⁵²

Overwegingen:

Een mediastinale lymfeklierdissectie verlengt de operatie duur met gemiddeld 15 minuten en geeft aanleiding tot een gemiddelde extra vochtproductie uit de drain van 125 ml.

Aangezien de uitslag van de pleurale lavage op dit moment geen consequenties heeft voor de behandeling, is dit onderzoek alleen van potentieel belang in onderzoeksverband.

Ter bepaling van de mediastinale lymfeklierstatus (N2-stations) is tevens kennis van de drainerende lymfeklierstations van belang:

- de rechterboven- en middenkwab: de klierstations 2R, 4R en 7;
- de rechteronderkwab: de klierstations 4R, 7, 8 en 9;
- de linkerbovenkwab: de klierstations 5, 6 en 7;
- de linkeronderkwab: de klierstations 7, 8 en 9.

Eisen operatieverslag

Aanbevelingen:

Na een operatie wegens NSCLC dient het operatieverslag informatie te bevatten over:

- chirurgische benadering (thoracotomie, sternotomie, enz.);
- lokalisatie, grootte en uitbreiding van de tumor en de afstand tot de hoofdcarina;
- aan- of afwezigheid van satellithaarden en metastasen in andere kwabben;
- lymfeklierstations (extranodale groei) en gebruikte chirurgische techniek voor evaluatie van mediastinale lymfeklieren;
- aanwezigheid en aspect van pleuravocht; eventuele pleurale lavage (tijdstip en methode);
- uitslag van vriescoupe-onderzoek, indien verricht;
- afstand van de tumor tot de resectievlakken, in het bijzonder het bronchusresectievlak;
- radicaliteit van de resectie (R0, R1 of R2);
- plaats van eventuele clips als markering van resectievlakken;
- peroperatief overleg met andere disciplines;
- eventuele complicaties;
- conclusie: verrichte operatie met intraoperatieve TNM stadiëring.

Literatuurbespreking:

Bij de verslaglegging van een operatie wegens NSCLC is het algemeen gebruik dat bevindingen die voor een accurate bepaling van de TNM-status nodig zijn, worden vermeld. Tevens is het van belang dat de gegevens betreffende de intraoperatieve evaluatie van de N1-en N2-lymfeklieren en de gehanteerde methode van intraoperatieve evaluatie van de N-status, eventuele pleurale lavage (tijdstip en methode) en de verrichte chirurgische procedure eenduidig worden vastgelegd.

In het verslag dient de intraoperatieve TNM classificatie te worden opgenomen. De radicaliteit van de resectie wordt als volgt aangeduid. Indien het bronchusresectievlak door middel van vriescoupe-onderzoek is beoordeeld: R0: geen tumorweefsel achtergebleven in de resectievlakken; R1: microscopisch tumorweefsel achtergebleven; R2: macroscopische rest tumorweefsel achtergebleven. Resectievlakken waar potentieel tumorweefsel is achtergebleven, worden met het oog op postoperatieve radiotherapie gemarkeerd.

Intraoperatief opgetreden complicaties zijn eveneens vermeldenswaardig.

Stereotactische radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij longtumoren?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 6 (zie [bijlage 5](#)): Wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij longtumoren?

Conventionele radiotherapie (60 tot 66 Gy) is een veel gebruikte behandelmodaliteit voor patiënten met een resectabel longcarcinoom die een contra-indicatie hebben voor chirurgie⁶¹⁸. Helaas zijn de resultaten beduidend minder dan die met chirurgie. Bij radiotherapeutische behandeling is de lokale tumorcontrole in de orde van grootte van 40 tot 70% met 5-jaarsoverlevingspercentages van 5 tot 30. Voor chirurgie zijn de cijfers voor lokale tumorcontrole meer dan 80% en een 5-jaarsoverleving van 60-70%^{34 233}.

De laatste jaren zijn de resultaten van de radiotherapie aanzienlijk verbeterd door de ontwikkeling van de stereotactische radiotherapie (stereotactic body radiotherapy, SBRT). De dosis in het gezonde weefsel is bij de radiotherapie de belangrijkste limiterende factor. Bij de SBRT kan door het gebruik van zeer nauwkeurige technieken, betere planningsmethoden met o.a. het gebruik van meerdere, niet-coplanaire bundels een veel hogere dosis worden gegeven met acceptabele belasting van het gezonde weefsel⁵⁶¹. Extreme hypofractionering met zeer hoge dosis per fractie is hiermee mogelijk geworden. Deze behandeltechnieken eisen een grote fysische kennis van de radiotherapeuten en fysici van desbetreffende radiotherapieafdelingen.

Hypofractionering met behulp van SBRT heeft zijn intrede gedaan bij de behandeling van resectabele longtumoren bij inoperabele patiënten. Vaak worden drie tot acht fracties gebruikt. Hoge lokale tumorcontrole werd gerapporteerd. Hypofractionering is patiëntvriendelijk en heeft ook radiobiologische voordelen³⁴.

De gerapporteerde bestralingsschema's die gebruikt worden bij SBRT kunnen niet simpel worden vergeleken met de conventionele fractionering omdat de fractiedosis niet hetzelfde is. Door het berekenen van de BED (biologisch effectieve dosis) kunnen de verschillende fractioneringschema's wel met elkaar worden vergeleken. De BED is gebaseerd op een mathematisch model (het linear quadratic model) dat is afgeleid van experimentele data verkregen bij de bestudering van de radiatierespons van epitheliaal weefsel¹⁸⁹. Ook voor SBRT lijkt dit model op te gaan (tot een fractiedosis van 12 Gy)⁶³. Conventionele schema's hebben een BED tussen de 70-80 Gy. SBRT schema's gebruiken schema's die equivalent zijn met een BED > 100 Gy.

Resultaten en de toxiciteit van SBRT studies tot 2008 waarin op zijn minst veertig patiënten met stadium I NSCLC zijn opgenomen in de tabel (zie hieronder). Lokale tumorcontrole met schema's van een BED > 100 Gy is rond de 90%. Enkele prospectieve studies geven ook zeer goede lokale tumorcontrole na twee jaar van 85%. Lang niet alle studies hadden een pathologische verificatie van de tumor ter beschikking. Een recent systemisch review bevestigt nogmaals deze resultaten⁹¹. De introductie van SBRT in de Amsterdamse regio leidde tot een 16% groter radiotherapie gebruik, meer SBRT voor de oudere NSCLC-patiënten met stadium I en een verbeterde overleving in deze SBRT groep⁴²¹. De beschreven toxiciteit van de behandeling is zeer laag. Zeer lage percentages van radiatiepneumonitis en ribfracturen worden gerapporteerd. Ernstige late toxiciteit wordt gerapporteerd in < 3% van de patiënten. De lokalisatie van de laesie blijkt van belang voor de toxiciteit. Bij centrale tumoren, vooral dicht bij de oesofagus en de hoofdbronchiën, zijn pulmonale complicaties > grade II (late RTOG gradering: pneumonitis en tracheoesofageale fistels) gerapporteerd bij een BED > 180-210 Gy. Bij een 'risk-adapted approach' met een BED van 105 Gy is de toxiciteit minder (Lagerwaard 2008). Voor tumoren groter dan 3 cm is een hogere dosis nodig om een optimale tumorcontrole te bereiken. Acute bijwerkingen zijn ook bij de oudere patiënten (? 75 jaar) ongewoon. Late Radiation Therapy Oncology Group graad 3 of meer toxiciteit kwam bij minder dan 10% van de NSCLC patiënten²³².

Over de keuze tussen chirurgie en SBRT bij operabele patiënten zijn geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar. Een retrospectieve vergelijking van inoperabele stadium I NSCLC-patiënten met een historisch vergelijkbare patiëntengroep die met een wigexcisie waren behandeld liet vergelijkbare resultaten zien in termen van regionale en locoregionale recidieven en metastasen op afstand²²². Andere recente studies geven dezelfde resultaten^{111 480 172}. Tenslotte wordt in een tweetal recente editorials geconcludeerd dat er momenteel nog geen argumenten zijn om op dit moment aan de keuze van chirurgie als eerstekeusbehandeling te tornen^{562 13}. Ook voor de keuze tussen beperkte chirurgie (wigresecties) en SBRT zijn nog onvoldoende data beschikbaar. Welke vorm van lokale behandeling het beste is zal de toekomst moeten uitwijzen.

Om in aanmerking te komen voor SBRT dient de tumor aan een aantal voorwaarden te voldoen. De tumor dient perifeer gelegen te zijn, en kleiner dan 5 cm groot. Er mag geen lymfeklier-metastasering zijn. Over de veiligheid van centraal gelegen tumoren zijn tegenstrijdige artikelen verschenen^{233 562}.

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

Study	N	Schedule	BED	Median follow-up (months)	Actuarial local control	Complications	Remarks
Baumann et al. ³⁹	138	30-48 Gy in 2-4 fractions	60-120 Gy	33	3-year, 85%	Atelectasis grade >2, 2%; Pneumonitis grade >2, 1%; Rib fracture, 4%	Multicenter with variety of dose schedules
Haloyer et al.	40	45 Gy in 3 fractions	112 Gy	30	2-year 85%	Toxicity moderate.	Prospective case study
Lagerwaard et al. ³¹⁷	206	3 x 20 Gy; 5 x 12 Gy 8 x 7.5 Gy	180 Gy 132 Gy 105	12	2-yr, 94%	Pneumonitis grade>2, 3%; Rib fracture, 2%	Review of a prospective database
Nagata et al. ³⁸⁵	45	4 x 12 Gy	106 Gy	30	2-yr. 98%	Pneumonitis grade >2, 0%	Prospective casestudy
Nymann et al. ⁴⁰²	45	3 x 15 Gy	113 Gy	43	80%	Pneumonitis grade >2, 0%; Ribfracture, 4%	Retrospective study
Onisi et al. ⁴¹⁴	257	18-75 Gy in 1-22 fractions	Variety	38	5-yr BED>100, 84%; 5-yr BED < 100, 37%	Pneumonitis grade >2, 5%	Multicenter with variety of dose schedules
Timmerman et al.	70	3 x 20 Gy 3 x 22 Gy	180 Gy 211 Gy	18	2-yr, 96%	Pericardial effusion grade V, 1%; Bleeding grade V, 1% Bacterial pneumonia grade V, 6%	All observed health problems qualified as radiation toxicity
Uematsu et al. ⁵⁸²	50	50-60 Gy in 5-10 fractions	Variety	36	94%	Pneumonitis grade >2, 0%; Rib fracture , 4%	In some patiënts SRT was given after conventional treatment
Xia et al.	43	5 x 10 Gy	100 Gy	27	3-yr, 95%	Pneumonitis grade >2, 2%	25 stage I and 18 Stage II primary lung

Conclusies:

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

Niveau 3: C, Haasbeek 2008²³², C, Fakiris 2009¹⁷², B, Timmerman 2010⁵⁶², Crabtree 2010¹¹¹, Rusthoven 2010⁴⁸⁰, Grills 2010²²².

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

Niveau 3: B, Palma 2010⁴²¹.

Overwegingen:

Helaas zijn de meeste gepubliceerde studies retrospectieve casestudies. Gerandomiseerde fase II- en -III-studies ontbreken. Er zijn geen studies waarin op een gerandomiseerde wijze conventionele radiotherapie vergeleken wordt met SBRT. Ook zijn de verschillende hypofractioneringsschema's niet gerandomiseerd met elkaar vergeleken. Dit heeft aanleiding gegeven tot debat binnen de radiotherapie gemeenschap. Men is het er over eens dat het veilig is en dat een zeer goede lokale tumorcontrole kan worden verkregen (>80%) met dosis van 45-60 Gy in 3 fracties. Het risico op een radiatiepneumonitis lijkt acceptabel te zijn. Er zijn echter nog geen langetermijngegevens over de late toxiciteit van SBRT, speciaal bij T2-tumoren. Ook zijn er onvoldoende kwaliteit van leven-gegevens. De therapie van centraal gelegen tumoren is, gezien de hogere toxiciteit ook nog een bron van discussie. Het resultaat van lopende studies dient nog te worden afgewacht voordat verdergaande uitspraken kunnen worden gedaan.

(neo)adjuvante radiotherapie resectabel NSCLC

Aanbevelingen:

- Postoperatieve radiotherapie wordt aanbevolen in geval van een pathologisch niet-vrij resectievlak. Bij een onverwachte pN2 (mogelijk ook bij pN3) wordt postoperatieve radiotherapie overwogen.
- Bij pN0-1-klieren met R0-resectie bestaat geen indicatie voor postoperatieve radiotherapie.

Literatuurbespreking:

Behandeling van het resectabel NSCLC: (neo)adjuvante radiotherapie

Pre en postoperatieve radiotherapie

Theoretische voordelen van preoperatieve radiotherapie zijn toename van de kans op resectabiliteit en afname van verspreiding van vitale tumorcellen tijdens de operatie. De nadelen zijn uitstel van een chirurgische resectie van de ziekte en risico op een toename van perioperatieve morbiditeit en sterfte. In twee gerandomiseerde onderzoeken met 331 respectievelijk 568 patiënten, uit de jaren zeventig, bij wie voorafgaande aan de operatie al dan niet een bestralingdosis van 40 of 50 Gy werd toegediend, was de overleving niet toegenomen in de radiotherapiearmen^{510 611}. Aangetekend wordt dat er suboptimale diagnostiek was met inclusie van patiënten met een kleincellig longcarcinoom. In een recenter onderzoek met 67 patiënten met N2- en/of T4 tumoren vond randomisatie plaats naar preoperatief chemotherapie of preoperatieve radiotherapie 44 Gy in 22 fracties⁶⁰². Bij 50% was er een respons, onafhankelijk van het type voorbehandeling. De toxiciteit was aanzienlijk met acht perioperatieve doden van 34 patiënten die een chirurgische exploratie ondergingen.

Radiotherapie als postoperatieve behandeling heeft als doel de locoregionale controle te verhogen met daarnaast een verbeterde overleving. Uit een meta-analyse bleek postoperatieve radiotherapie bij de subgroep met bewezen kliermetastasen in het mediastium (pN2) tot 35% reductie van het aantal recidieven te leiden⁶⁵³. Ondanks de betere lokale controle is tot nu toe geen aantoonbare winst in overleving aangetoond. Mogelijk heeft dit te maken met de kleine patiëntenaantallen, de suboptimale patiëntenselectie, de verouderde radiotherapie technieken en de afwezigheid van chemotherapie. Voor

patiënten met pN0-1 leverde postoperatieve radiotherapie geen winst op na complete resectie.

Een retrospectief onderzoek maakt melding van een reductie van het aantal lokale recidieven door postoperatieve radiotherapie bij een positief mediastinaal sneevlak³⁶². Slater gaf 50 Gy postoperatief bij 19 patiënten met microscopische resttumor en negen met macroscopische resttumor⁵²². De 5-jaarsoverleving bedroeg 46%. De radiotherapie lijkt daarmee effectief, aangezien mag worden verwacht dat zonder aanvullende behandeling de recidiefkans hoger en de genezingskans lager zouden zijn geweest.

In het onderzoek van Sadeghi werd bij pN2 dan wel macroscopisch residu gerandomiseerd tussen postoperatieve radiotherapie ('split course' 2 x 20 Gy) al of niet gecombineerd met chemotherapie (CAP)⁴⁸². 656 De recidiefvrije overleving in de gecombineerde behandelingsarm was significant beter. Chemotherapie lijkt te hebben bijgedragen tot een verbeterde werking van de radiotherapie met betere lokale controle.

Conclusies:

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

Niveau 2: B Shields 1972⁵¹⁰, Warram 1975⁶¹¹.

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

Niveau 3: A1 PORT 1998⁶⁵³.

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

Niveau 3: C Martini 1994³⁶², Slater 1991⁵²², Sadeghi 1988⁴⁸².

Adjuvante chemotherapie bij stadium IA -IIIA NSCLC

Uitgangsvraag

Welke adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen bij patiënten met stadium IA -IIIA NSCLC?

Aanbevelingen:

- Patiënten met een postoperatief NSCLC stadium II-IIIa met een goede performance score (0-1) dienen adjuvante behandeling te krijgen met cisplatine bevattende combinatie chemotherapie.
- De aanbevolen dosis cisplatine is minimaal 75 mg/m² per kuur zijn en de intentie moet zijn om 4 kuren te geven.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 7 (zie [bijlage 5](#)): Welke adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen bij patiënten met stadium IA -IIIA NSCLC

Adjuvante chemotherapie na complete resectie van niet-kleincellig bronchuscarcinoom

Ondanks een zogenaamde R0-resectie blijken patiënten met een NSCLC stadium I en II een slechtere 5-jaarsoverleving te hebben dan gemaakte controles (www.iknl.nl, kankerregistratie IKNL, locatie Amsterdam, longkanker). De 5-jaarsoverleving voor patiënten met een stadium I bedraagt in Nederland anno 2005 53-74% en voor stadium II 25-46% na chirurgische behandeling. In de meerderheid van de patiënten is er sprake van een locoregionaal of systemisch recidief welke de oorzaak is van deze slechtere overleving dan die controles. Al sedert de vroege jaren '80 van de vorige eeuw is klinisch onderzoek verricht naar de waarde van adjuvante chemotherapie voor deze patiëntencategorie. De 1995 meta-analyse vindt een overlevingsvoordeel voor patiënten die na een complete resectie cisplatine bevattende chemotherapie kregen⁸⁷. In deze meta-analyse blijkt het absolute overlevingsvoordeel 5% te bedragen. Omdat het overlevingsvoordeel niet significant is (HR 0.87, p=0.08) was dit destijds voor veel onderzoekers onvoldoende om adjuvante chemotherapie in de praktijk toe te passen.

In de afgelopen 5 jaar zijn er vijf grote phase-III-studies gepresenteerd en één meta-analyse gepubliceerd^{493 604 23 625 149 436}. Omdat deze studies van voldoende omvang zijn kunnen er nu aanbevelingen gedaan worden aangaande de toepassing van adjuvante chemotherapie bij patiënten met een compleet geresecteerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

Voor patiënten met een stadium IA die een complete resectie hebben ondergaan is er geen plaats voor adjuvante chemotherapie. In de gepubliceerde fase III studies was stadium IA veelal een uitsluitcriterium. In de LACE meta-analyse was er geen overlevingsvoordeel voor de 347 gerandomiseerde patiënten met stadium IA NSCLC.

Voor patiënten met een stadium IB NSCLC die een complete resectie hebben ondergaan is er evenmin plaats voor adjuvante chemotherapie. De enige prospectieve studie die alleen patiënten met dit stadium van de ziekte includeerde vond bij voldoende follow-up geen overlevingsvoordeel voor behandeling met adjuvante chemotherapie bestaande uit de combinatie carboplatine en paclitaxel⁵³⁶. In subset analyses bleek er wel een overlevingsvoordeel te zijn wanneer de tumor groter dan 4 cm (in de nieuwe IASLC classificatie tenminste T2a (3-5 cm) of T2b (5-7 cm)) doorsnede was. Ook in de LACE meta-analyse was er geen verbeterde overleving onder de 1371 patiënten met stadium IB NSCLC die behandeld werden met adjuvante cisplatine bevattende chemotherapie.

Voor patiënten met een postoperatief stadium II of IIIA compleet geresecteerd NSCLC is er een indicatie voor cisplatine bevattende chemotherapie. De LACE meta-analyse vond een reductie in het risico voor overlijden van 27% (HR 0.83, 95% CI 0.73-0.95).

Wanneer alle studies beschouwd worden dan blijkt er een statistisch significant (HR 0.89, 95% CI 0.82-0.96, $p=0.005$) voordeel te zijn voor behandeling met adjuvante chemotherapie met betrekking tot overleving hetgeen correspondeert met een 11% reductie in het risico op overlijden en absoluut overlevingsvoordeel van 3.9% en 5.4% na respectievelijk 3 en 5 jaar. Behalve performance status 2 waarbij adjuvante chemotherapie mogelijk een schadelijk effect had, is geen klinische kenmerk te identificeren die een negatieve interactie met adjuvante chemotherapie had in de onderzochte patiëntenpopulaties.

De toevoeging van adjuvante chemotherapie na chirurgie of chirurgie plus radiotherapie in patiënten met een operabel NSCLC is recent in een meta-analyse bestudeerd⁴⁰¹. Ongeacht of chemotherapie adjuvant is voor alleen chirurgie of chirurgie plus radiotherapie werd gegeven, in beide gevallen was er een overlevingswinst ten gunste van chemotherapie. Deze meta-analyse vergeleek 34 studies met 8447 patiënten waar bij de toevoeging van chemotherapie aan chirurgie een overlevingsvoordeel opleverde (HR 0,86, 95% BI 0,81-0,92, $p<0.0001$), een absoluut voordeel van 4% (95%, BI 3-6%) na 5 jaar (van 60% to 64%). De tweede meta-analyse vergeleek in 13 studies 2660 patiënten. Het overlevingsvoordeel voor toevoeging van chemotherapie na chirurgie plus radiotherapie (HR 0,88, 95% BI 0,81-0,97, $p=0.009$) betekende een absolute verbetering van 4% (95% BI 1-8%) na 5 jaar (van 29% to 33%). Het soort chemotherapie en speciale subgroepen lieten geen voordeel zien.

Welke adjuvante chemotherapie en hoeveel kuren?

De meeste gerapporteerde ervaring in de adjuvant setting is opgedaan met de combinatie cisplatine en vinorelbine. In 2 van de 5 studies was dit de enig bestudeerde chemotherapie en in nog eens 2 studies was deze combinatie één van de mogelijkheden. De LACE meta-analyse kon geen significant voordeel van de combinatie cisplatine-vinorelbine aantonen wanneer deze vergeleken werd met alle andere vormen van cisplatine bevattende chemotherapie. De meeste auteurs zijn het erover eens dat adjuvante chemotherapie in ieder geval adequaat gedoseerde cisplatine (75 mg/m² per kuur) moet bevatten. De optimale combinatie chemotherapie is niet bekend en is onderwerp van lopend klinisch onderzoek.

De optimale duur van behandeling is niet goed onderzocht. In de gerapporteerde studies was het de intentie 4 kuren cisplatine bevattende chemotherapie toe te dienen maar het mediaan aantal toegediende kuren is drie.

Conclusies:

Cisplatine bevattende chemotherapie geeft een significant overlevingsvoordeel bij patiënten met een postoperatief stadium II-IIIa NSCLC

Niveau 1: A Scagliotti 2003⁴⁹³, Waller 2004⁶⁰⁴, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group 2004²³, Winton 2005⁶²⁵, Douillard 2006¹⁴⁹, Pignon 2008⁴³⁶, Arriagada 2010⁴⁰¹.

Adjuvante chemotherapie geeft een overlevingsvoordeel ongeacht of alleen chirurgie of chirurgie plus radiotherapie werd gegeven.

Niveau 1: A Arriagada 2010⁴⁰¹.

Overwegingen:

Uit de LACE meta-analyse komt dat patiënten die minimaal 75 mg/m² cisplatine per kuur hebben gehad het meeste overlevingsvoordeel hebben, Hoewel uit de meta-analyse geen voordeel is voor patiënten met een stadium Ib lijken patiënten met een tumor > 4 cm wel overlevingsvoordeel te hebben. De studies zijn echter gebaseerd op de TNM 6.0 versie, in de nieuwe 7e TNM versie die sinds januari 2010 van kracht is vallen die tumoren onder stadium IIa. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de nieuwe 7e [TNM classificatie](#).

Na het verrichtte literatuuronderzoek voor deze richtlijn zijn van twee van deze studies (JBR-10 en IALT) lange termijn overlevingsresultaten gepubliceerd^{680, 681}. In de JBR10 studie persisteert het significante overlevingsvoordeel ook na een mediane follow-up van 9,3 jaren (HR 0,78; 95% CI 0,61-0,99, p=0.04). In de IALT studie wordt na een mediane follow-up van 7,5 jaren geen significant voordeel gezien van adjuvante chemotherapie (HR 0,91, 95% CI 0,81-1,02; P=0,10).

Stadium III-NSCLC

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.

Behandeling voor stadium III-NSCLC

In dit hoofdstuk worden behandelingen van het lokaal irresectabele NSCLC besproken. De volgende onderwerpen zijn:

Behandeling van het lokaal uitgebreid NSCLC met chemoradiotherapie

Behandeling van patiënten met een sulcus superior-tumor

Verder zullen hier twee uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#)) zoals geformuleerd in de praktijk besproken worden.

Deze vragen zijn:

Uitgangsvraag 8: Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Uitgangsvraag 9: Is er een plaats voor chirurgie na inductiebehandeling bij stadium IIIA met N2+ NSCL?

Chemoradiotherapie lokaal uitgebreid NSCLC

Aanbevelingen:

Patiënten met PS 0,1 met stadium III NSCLC moeten worden behandeld met concomitant chemoradiotherapie.

Literatuurbespreking:

Behandeling van het lokaal uitgebreid NSCLC met chemoradiotherapie

Radiotherapie

Locoregionale radiotherapie leidt in vele gevallen (65%) tot afname in de grootte van de tumor met symptoomafname tot gevolg¹⁰⁸. De vraag of radiotherapie (gericht op locoregionale tumorcontrole) ook tot levensverlenging c.q. genezing leidt, is in een beperkt aantal onderzoeken bestudeerd, waarbij veelal een dosis en een techniek zijn gebruikt die tegenwoordig als onvoldoende worden beschouwd¹⁰⁸.

Radiotherapie met 40-50 Gy liet bij patiënten met lokaal uitgebreid NSCLC een overlevingswinst na één jaar zien ten opzichte van geen radiotherapie (18% versus 14%; $p = 0,05$)⁴⁷³. In een klein driearmig onderzoek waarin 118 patiënten werden gerandomiseerd naar radiotherapie met 50 Gy, of dezelfde radiotherapie met neoadjuvante chemotherapie, of goede ondersteunende zorg, steeg de mediane overleving in de actief behandelde groepen: 53 en 52 weken versus 34 weken, maar de verschillen waren niet statistisch significant²¹⁸. Naarmate de bestralingsdosis hoger is (50 tot 60 Gy), neemt de kans op een locoregionale controle toe^{108 597 107 76 148 514 281}. Bij locoregionale controle kan een 5-jaarsoverleving van circa 15% worden bereikt¹. Dosis-escalatieonderzoeken met doseringen > 60 Gy laten wel aanwijzingen voor betere overleving zien, maar er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken²⁴⁰. Dosisescalatie wordt vaak gecombineerd met het geven van een lagere fractiedosis (hyperfractioneren) toegediend in een kortere totaaltijd (versnelde fractionering). Onderzoeken waarbij conventionele radiotherapie werd vergeleken met hyperfractioneringsonderzoeken met geringe dosisescalatie, lieten vrijwel geen winst zien^{490 538 32 61}. Alleen bij toepassing van een combinatie van hyperfractionering en versnelde fractionering ('continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy'; CHART) is er een toename van 3-jaars lokale controle van 17% versus 13% en van 3-jaarsoverleving van 20% versus 13% ($p = 0,008$)⁴⁸⁹. Ondanks deze winst heeft deze behandeling niet op grote schaal navolging gekregen, omdat de behandeling een aantal pragmatische bezwaren heeft: driemaal daags behandelen met zes uur tijdsinterval gedurende een aaneengesloten periode van 12 dagen. De vraag doet zich voor of we uit praktische overwegingen een schema moeten geven dat een lagere overleving geeft. Recentere onderzoeken laten immers een hogere 5-jaarsoverleving zien voor geaccelereerde schemas. Momenteel is onder radiotherapeuten consensus dat het standaard-radiotherapieschema bij lokaal uitgebreid NSCLC bestaat uit een biologische totaaldosis van minimaal 60 Gy.

Momenteel staat electieve bestraling van niet-aangedane klierstations steeds meer ter discussie.

Argumenten vóór bestraling van uitsluitend pathologische bevindingen op PET-CT of bij EUS, EBUS of mediastinoscopie zijn: er is zelden een geïsoleerd klierrecidief, de combinatie met chemotherapie is

toxischer naarmate het bestralingsveld groter wordt, en een geïsoleerd recidief in niet bestraald gebied wordt zelden gezien. In een recente evaluatie van vier RTOG-onderzoeken werd bij 1.705 patiënten beoordeeld of er recidieven waren binnen of buiten het radiotherapieveld. Bij analyse werden er geen verschillen in recidieven, noch in mediane en 2-jaarsoverleving, gevonden, waarna is geconcludeerd dat electieve bestraling van het mediastinum onnodig is^{165 126}.

Soms wordt beoordeeld dat een bestralingsveld te groot is voor een radicaal bestralingsschema aan de hand van een diagnostische PET/CT. Het is echter pas na het maken van een plannings-CT mogelijk om te bekijken of de normale weefselbelasting (long, oesofagus, ruggenmerg) te hoog is, bijv. aan de hand van een dosis-volume histogram. Voor longweefsel wordt de gemiddelde longdosis (Mean Lung Dose) of het percentage van het longvolume dat >20 Gy krijgt (V20) gebruikt om de kans op een radiatie pneumonitis in te schatten. Met moderne beeldgestuurde radiotherapietechnieken zoals IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) ofwel intensiteits-gemoduleerde radiotherapie is een betere afscherming van de gezonde weefsels mogelijk, en wordt een scherper dosisafval bereikt dan met 3D conformatie-radiotherapie. Hierdoor is het mogelijk ook grotere longtumoren een radicaal bestralingsschema te geven (of voor eenzelfde kans op long toxiciteit tot een aanzienlijk hogere dosis te bestralen). Patiënten met grote tumoren hebben een reële kans op lokale controle met daarbij geen echte verdere verslechtering bij diameters van meer dan 5 cm. De controle is niet significant verschillend tussen tumoren met een diameter van 5 of 8 cm, maar wel veel slechter dan tussen 1 en 5 cm^{128 33}.

Radiotherapie plus chemotherapie

Met name in de jaren negentig zijn belangrijke onderzoeken gepubliceerd met betrekking tot de toegevoegde waarde van chemotherapie aan radiotherapie bij patiënten met NSCLC-stadium III. Er zijn in 1995 en 1996 hierover drie meta-analysen (circa 3.000 patiënten) gepubliceerd^{398 444 357}. In ongeveer de helft van de onderzoeken had men cisplatinebevattende chemotherapie voorgeschreven, met een dosis variërend van 40 tot 120 mg/m². De beoogde bestralingsdosis varieerde van 50 Gy in 20 fracties tot 65 Gy in 30 fracties. Deze meta-analysen lieten met cisplatine bevattende chemotherapie een absolute winst in 2-jaarsoverleving van 4% en in mediane overleving van twee maanden zien. Er werd geen bewijs gevonden dat enige groep van patiënten gespecificeerd naar leeftijd, geslacht, histologie, 'performance'-score of stadium meer of minder profijt zou hebben van toevoeging van chemotherapie³⁹⁸. Overigens had het merendeel van de patiënten een WHO-'performance'-score van 0 of 1, en werd een analyse van stadium IIIA versus IIIB niet verricht. In deze meta-analysen zijn onderzoeken met sequentiële chemo- en radiotherapie en chemotherapie gelijktijdig gegeven met radiotherapie als één geheel beoordeeld.

De effectiviteit van neoadjuvante chemotherapie werd in 1990 aangetoond¹⁴⁵. Patiënten met een stadium IIIA (en enkelen met stadium IIB) werden gerandomiseerd voor een behandeling met twee kuren cisplatine-vindesine voorafgaand aan 60 Gy radiotherapie of met alleen radiotherapie. De mediane overleving bedroeg 13,8 maanden versus 9,7 maanden met een 3-jaarsoverleving van 23% versus 11% (p = 0,0066) in het voordeel van de gecombineerde behandelarm. Na 7 jaar follow-up was het overlevingsvoordeel nog steeds aanwezig¹⁴⁴. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in twee andere onderzoeken^{491 89}. Le Chevalier et al. toonden bovendien aan dat de verbeterde overleving niet gepaard ging met betere lokale controle, maar alleen met minder metastasen op afstand (70% versus 49%)⁸⁹. Bij gelijktijdige toediening van chemoradiotherapie werd conventionele chemotherapie elke 3 tot 4 weken in standaarddosering toegediend of dagelijks/wekelijks in een lage dosering als 'radiosensitizer'^{496 534 577 55 282 283 94}. In deze onderzoeken varieerde de radiotherapiedosis van 45 Gy tot 69,9 Gy.

De EORTC publiceerde een belangrijke positief driearmig fase III-onderzoek⁴⁹⁶. In de controlearm werd alleen radiotherapie gegeven (week 1, 2, 5 en 6), in de tweede arm werd tevens dagelijks cisplatine 6 mg/m² en in de derde arm wekelijks cisplatine 30 mg/m² toegediend. De 3-jaarsoverleving bedroeg 2%, 16% respectievelijk 13% (p = 0,009). Deze resultaten zijn in meerdere gerandomiseerde onderzoeken bevestigd^{282 283}. Uit het EORTC-onderzoek bleek bovendien dat deze verbeterde overleving met cisplatine direct het gevolg was van betere lokale controle, zonder invloed op optreden van metastasen op afstand⁴⁹⁶. In de meta-analyse van Auperin et al. was er een groter effect van combinatie chemotherapie dan van monotherapie op de ziektevrije overleving (HR 0,83, 95% BI., 0,72-0,95 versus 1,15, 95% BI., 0,90-1,48; p=0,02). Er was echter geen verschil in overleving en lokoregionale controle. Sequentiële en gelijktijdige chemoradiotherapie worden verderop besproken, zie [cisplatine- of carboplatinehoudende combinatietherapie](#)

Conclusies:

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid NSCLC en WHO-'performance'-score 0-1 resulteert hogedosis-radiotherapie, radiobiologisch equivalent aan ten minste 60 Gy in 2 Gy/fractie, in een totale behandelingsdosis van 6 weken, in een langdurige locoregionale controle en 5-jaarsoverleving van 5-10%.

Niveau 1: A2 Sause 2000⁴⁹¹, Sun 2000⁵³⁸, Ball 1999³², Bonner 1998⁶¹, Saunders 1997⁴⁸⁹

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid NSCLC en WHO-'performance'-score 0-1 laat beperkte verhoging van de bestralingsdosis door hyperfractionering geen verbetering van overleving of lokale controle zien. Beperkte reductie van de totale behandelingsdosis levert evenmin verbetering in overleving of lokale controle op, sterke reductie daarentegen wel.

Niveau 3: A2 Sause 2000⁴⁹¹, Sun 2000⁵³⁸, Ball 1999³², Bonner 1998⁶¹, Saunders 1997⁴⁸⁹

Electieve bestraling van mediastinale lymfeklieren dient niet meer verricht te worden.

Niveau 3: B de Ruyscher 2010¹²⁶

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid NSCLC en WHO-'performance'-score 0-1 verbetert toevoeging van platinabevattende chemotherapie aan hogedosis-radiotherapie de overleving met 5-10%. Er is geen bewijs dat leeftijd, geslacht of histologie van de tumor van invloed is op effectiviteit.

Niveau 1: A1 NSCLC Collaborative Group 1995³⁹⁸, Pritchard 1996⁴⁴⁴, Marino 1995³⁵⁷, A2 Sause 2000⁴⁹⁰, Le Chevalier 1991⁸⁹, Dillman 1990¹⁴⁵, Schaake-Koning 1992⁴⁹⁶, Jeremic 1995²⁸².

Behandeling sulcus superior-tumor

Aanbevelingen:

- Bij patiënten bij wie de sulcus superior-tumor niet primair resectabel lijkt te zijn, wordt gelijktijdige chemoradiotherapie geadviseerd, conform de aanbeveling bij andere NSCLC-tumoren in stadium III. Mocht de tumor zodanig kleiner zijn geworden dat resectie in tweede instantie toch mogelijk lijkt, dan kan dit bij geselecteerde patiënten worden overwogen.
- Patiënten met een lokaal uitgebreid sulcus superior-NSCLC dat resectabel lijkt te zijn, worden behandeld met chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie.
- Behandeling van patiënten met een sulcus superior-tumor vindt plaats in een gespecialiseerd centrum.

Literatuurbespreking:

Behandeling van patiënten met een sulcus superior-tumor

De sulcus superior-tumor wordt geassocieerd met een symptomencomplex of een syndroom waarbij het in 95% van de gevallen gaat om een NSCLC. Het betreft een in de apex van de long gelokaliseerde tumor die in de anatomische structuren van de bovenste thoraxapertuur ingroeit. De ligging ten opzichte van de scalene halsmusculatuur bepaalt of het een anterieur, mediaal of posterieur gelegen tumor is en de eventuele chirurgische benadering ervan. In principe dient de sulcus superior-tumor als elk ander NSCLC benaderd en gestadieerd te worden, zij het dat de anatomische ligging het tot een speciaal item maakt. Om de extrapulmonale ingroei of doorgroei te beoordelen is vaak een MRI nodig.

Resectabiliteit dient door de chirurg te worden beoordeeld. Ingroei in het wervellichaam is een ongunstige factor. Chirurgische resectie wordt dan ontraden. Ingroei in de sympathische zenuwstreng is prognostisch ongunstig, maar sluit een resectie niet uit. Positieve ipsilaterale supraclaviculaire N3-klieren zijn prognostisch gunstiger dan mediastinale N2-klieren en hoeven geen contra-indicatie voor chirurgie te zijn⁴⁰⁷. Bij de resectie dient een lobectomie 'en bloc' met de thoraxwand te worden uitgevoerd. Bij een anterieur gelegen tumor (met ingroei in de subclaviculaire vaten) verdient de transcervicale-thoracale benadering de voorkeur¹²², en bij medioposterieur gelegen tumoren een dorsale benadering. Alleen indien een complete resectie kan worden uitgevoerd (R0), dient chirurgie te geschieden. Achterblijven van tumor (R1) is prognostisch ongunstig.

Radiotherapie voorafgaand aan chirurgie, vaak genoemd als de standaard bij sulcus superior-tumoren, is grotendeels gebaseerd op oude literatuur. Een argument vóór preoperatieve radiotherapie is dat de uit te voeren chirurgische ingreep een dusdanige morbiditeit met zich meebrengt dat succes van deze ingreep

op voorhand verzekerd dient te zijn. Daarentegen geeft preoperatieve radiotherapie geen verbetering in overleving bij andere groepen patiënten met een NSCLC^{510 611 602}. Met een radiotherapiedosis tussen 55 en 65 Gy na niet-complete resectie neemt de kans op lokale controle en overleving toe ten opzichte van de kans na een dosis tussen 45 en 55 Gy³⁰⁹.

Uit verschillende studies komt naar voren dat met gelijktijdige chemoradiotherapie een overlevingsvoordeel kan worden bereikt bij sulcus superior-tumoren in stadium III^{362 590 10 315}. Een onderzoek waarbij gelijktijdige bestraling (45 Gy) en 2 cycli met cisplatine en etoposide werd gevolgd door chirurgie bereikte een 76% complete resectie en een 44% 5-jaarsoverleving in 110 patiënten met een T3-4, N0-1 NSCLC⁴⁷⁹. In deze groep ondergingen 88 van de 95 patiënten die operabel werden geacht na de chemoradiatie een thoracotomie. Er was in 61% van de geopereerde patiënten sprake van een pathologisch complete remissie. De 5-jaarsoverleving in de groep die een complete resectie onderging was 54% tegenover 44% voor de gehele patiënten groep. In een retrospectieve analyse van patiënten behandeld tussen 1994 en 2004 in het NKI-AVL werden totaal 52 patiënten behandeld waarvan 12 met chemoradiatie, ook een resectie ondergingen. Er waren 27% stadium IIB, 8% stadium IIIA, 42% stadium IIIB and 23% stadium IV patiënten. De 5-jaarsoverleving voor patiënten die geopereerd werden was 39%. In 8 van de 12 patiënten (66%) was er een pathologisch complete remissie. In geen van de geopereerde patiënten was er een lokaal recidief. Dit pathologische complete remissie-percentages is vergelijkbaar met dat van de eerder genoemde studie.

Voor bepaling van de optimale combinatiebehandeling van deze tumor zijn geen prospectief gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Enerzijds kunnen we ervan uitgaan dat een sulcus superior-tumor te beschouwen is als elk ander NSCLC. Anderzijds lijkt een agressievere aanpak te rechtvaardigen, gezien de lokalisatie met vaak moeilijk behandelbare klachten indien er geen lokale controle wordt bereikt. Een multimodale aanpak met concomitant chemoradiotherapie en/of chirurgie lijkt op basis van de huidige gegevens de beste resultaten te geven. Bij patiënten bij wie de primaire sulcus superior-tumor niet primair resectabel lijkt te zijn (klinisch stadium III), wordt concomitant chemoradiotherapie geadviseerd. Nadien is monitoring van de respons belangrijk. Mocht de tumor aanzienlijk kleiner zijn geworden en/of downstaging zijn bereikt en lijkt resectie in tweede instantie toch mogelijk, dan dient dit geadviseerd te worden. Gezien de complexiteit vindt de behandeling van een sulcus superior-tumor bij voorkeur in een [centrum](#) plaats.

Conclusies:

Het standaardbeleid bij sulcus superior-NSCLC bestaat uit gelijktijdige chemoradiotherapie en/of chirurgie.

Niveau 1: A1, NSCLC Collaborative Group 1995³⁹⁸, A1, Pritchard 1996⁴⁴⁴, A1, Marino 1995³⁵⁷; C, Komaki 1993, Martinez-Monge 1994³⁵⁹; C, Kwong 2005³¹⁵; C, Rusch 2007⁴⁷⁹.

Overwegingen:

Enerzijds is een sulcus superior-tumor te beschouwen als elk ander NSCLC. Anderzijds lijkt een agressievere aanpak te rechtvaardigen, gezien de lokalisatie met vaak moeilijk behandelbare klachten indien er geen lokale controle wordt bereikt. Bij deze tumor wordt de supraclaviculaire kliermetastase vaak als N1 beschouwd.

Concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie

Uitgangsvraag

Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 8 (zie [bijlage 5](#)): Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met een stadium III NSCLC?

Chemoradiotherapie bij stadium IIIA-IIIB niet-kleincellige longcarcinomen

In 1995 werd in een meta-analyse aangetoond dat de combinatie van chemotherapie met radiotherapie de behandelingsresultaten verbetert ten opzichte van radiotherapie alleen bij inoperabele NSCLC-patiënten⁵⁵⁶. Platinum houdende chemotherapie (meestal gegeven voorafgaand aan de radiotherapie) verbeterde de 5-jaarsoverleving van 2% naar 4%. In een meer recente meta-analyse werd dit resultaat bevestigd²⁸.

In verschillende onderzoeken werden sequentiële en gelijktijdige gegeven chemoradiotherapie bij stadium IIIA/IIIB NSCLC met elkaar vergeleken (Zie tabel hieronder)^{193 113 643 188 47 584 95}. Recent zijn de uitkomsten van een meta-analyse, van gepubliceerde en ongepubliceerde trials gebaseerd op individuele patiënten gegevens, gepubliceerd die de vraag betreffende superioriteit van sequentiële of gelijktijdig gegeven chemoradiotherapie beantwoord¹. Er werden trials geïnccludeerd die het insluiten van patiënten hadden beëindigd in 2003. Zeven studies werden geïdentificeerd. Van één studie waren de patiëntengegevens niet opvraagbaar⁶⁴³, wel waren de individuele patiëntengegevens van zes studies beschikbaar (1205 patiënten, 92 % van het totaal aantal gerandomiseerde patiënten). De mediane follow-up was 6 jaar en niet verschillend in beide armen. Het merendeel van de patiënten had een WHO-'performance'-score van 0 of 1 (98% van de patiënten). Er werd een significant voordeel gevonden voor de concomitante chemoradiotherapie wat betreft de overleving (HR=0,84, 95% BI., 0,74-0,95, p = 0,004) met een absoluut 3-jaarsoverlevingsvoordeel van 5.7% (18.1% in de sequentiële arm en 23.8% in de gelijktijdig gegeven chemo-radiotherapie arm) en een overlevingsvoordeel van 4,5% op 5 jaar. Dit overlevingsvoordeel werd bereikt door een betere locale controle bij de concomitante chemoradiotherapie behandelde patiënten groep. (HR=0.77, BI., 0.62-0.95, p=0.01). Er was tussen sequentiële of gelijktijdig gegeven chemoradiotherapie geen verschil in de kans op metastasering op afstand. Wel leidde gelijktijdige chemoradiotherapie tot een verhoogde kans op ernstige acute slokdarmtoxiciteit (graad 3-4) (18%) ten opzichte van de sequentiële behandeling (4%) met een relatief risico van 4.9% (95% BI., 3.1-7,8; p <0,0001). Er werd geen significant verschil in acute pulmonale toxiciteit tussen beide behandelarmen gevonden.

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

Keuze van chemotherapie en optimale combinatie

Bij combinatie van lage doseringen platinumhoudende chemotherapie met één dagelijkse fractie bestraling hebben alleen studies met cisplatine een voordeel aangetoond. Dit radiosensitizerend effect wordt veroorzaakt door een verminderd herstel van sublethale bestralingsschade in de tumorcellen. In het onderzoek van Schaake et al. werd het grootste numerieke effect gezien bij combinatie van radiotherapie met dagelijks cisplatine, het verschil met de wekelijkse toediening was niet significant⁴⁹⁶. De frequentie van toediening van chemotherapie bleek niet van invloed op de uitkomsten van de meta-analyses van Rowell et al. en van Aupérin et al.^{475 28}. In twee studies uit de meta-analyse werd de gelijktijdige dagelijkse cisplatine gegeven in een dosis van 6 mg/m². In twee andere onderzoeken werd cisplatine gegeven op dag 1 en 29 in een dosis van 80 of 100 mg/m². In het onderzoek van Furuse et al. werd cisplatine gecombineerd met vindesine en mitomycine, in het onderzoek van Curran et al. werd cisplatine met vinblastine gecombineerd^{193 113}. Docetaxel en cisplatine doen beter qua respons percentage, tijd tot progressie, 2-jaarsoverleving en totale overleving dan mitomycine, vinblastine en cisplatine beide schemas met gelijktijdig met radiotherapie⁵⁰⁴. In de Franse trial werd dagelijks cisplatine gegeven 20 mg/m² in week 1 en week 5, gecombineerd met dagelijks etoposide in week 1 en week 5¹⁸⁸. De combinatie radiotherapie met concomitant dagelijks cisplatin 6 mg/m² gaf weliswaar 18% kans op ernstige acute oesofagitis, maar het risico op ernstige hematologische of renale toxiciteit was laag (< 5%). Hierdoor is dit schema ook toepasbaar bij oudere patiënten met co-morbiditeit⁵⁸³. Het dagelijkse schema met cisplatine heeft niet veel navolging gekregen in de dagelijkse (inter)nationale praktijk. Onderzoek vindt plaats welke soort chemotherapie het beste gecombineerd kan worden met cisplatine.

Tabel Gepubliceerde fase-III-studies en een meta-analyse, waarbij gelijktijdige (c) chemo-radiotherapie vergeleken wordt met sequentiële (s) chemo-radiotherapie

Auteur	Aantal patiënten	1-jaarsoverleving (%)		2-jaarsoverleving (%)		3-jaarsoverleving (%)	
		C	S	C	S	C	S
Furuse 1999 ¹⁹³	314	65	56	37	29		

Curran 2003 ¹¹³	407	63	57	37	31		
Clamon 1994 ⁹⁵	91						
Fournel 2005 ¹⁸⁸	205	56	56	35	23		
Belderbos 2007 ⁴⁷	158	56	69	39	34	29	22
Meta-analyse Aupérin 2010 ¹	1205			36	30	24	18

Conclusies:

Bij patiënten met stadium IIIA/IIIB NSCLC en 'performance'-score 0-1 is een combinatie van gelijktijdig toegediende cisplatine bevattende chemotherapie en radiotherapie de keuze van behandeling.

Niveau 1: A1 Auperin 2010¹.

Overwegingen:

Er is geen landelijke consensus over het chemotherapieschema van voorkeur en het optimale radiotherapieschema.

Chirurgie na inductiebehandeling

Uitgangsvraag

Is er plaats voor chirurgie na inductiebehandeling bij stadium IIIA met N2+ NSCLC?

Aanbevelingen:

Voor de behandeling van patiënten met stadium IIIA NSCLC met tumor-positieve N2 klieren is gelijktijdige chemoradiotherapie de standaardbehandeling. Voor iedere individuele patiënt moet door een multidisciplinair team een afweging gemaakt worden of na bewezen 'downstaging' met een lobectomie een complete resectie kan worden verkregen. Deze behandeling dient in een gespecialiseerd [centrum](#) plaats te vinden.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 9 (zie [bijlage 5](#)): Is er plaats voor chirurgie na inductiebehandeling bij stadium IIIA met N2+ NSCLC?

Over de vraag of er een plaats is voor chirurgie bij patiënten met stadium IIIA NSCLC met bewezen cN2 positieve lymfeklieren bestond in 2004 verschil van mening. Sindsdien zijn de resultaten van twee gerandomiseerde studies gepubliceerd die chirurgie vergeleken met chemo- en radiotherapie bij deze patiëntengroep.

In de EORTC 08941 studie (inclusie tussen 1994 en 2002) werden patiënten behandeld met inductie chemotherapie (CT⁵⁹¹). Patiënten met een radiologische tumorrespons werden daarna gerandomiseerd tussen chirurgische resectie of radiotherapie. Er was tussen de groepen geen verschil in totale overleving of progressievrije overleving. Wel was de mortaliteit in de chirurgische arm hoger, evenals de morbiditeit⁵⁹².

In de tweede studie van Albain et al., met de inclusieperiode tussen 1994 en 2001, ondergingen resectabele (opgemerkt moet worden dat bij 75% van patiënten slechts één lymfeklierstation tumor bevatte) patiënten inductiebehandeling met concomitant chemoradiotherapie (CRT) tot 45 Gy⁶. In afwezigheid van progressie van ziekte, werden patiënten gerandomiseerd tussen chirurgie gevolgd door consolidatie chemotherapie of het continueren van chemoradiotherapie tot een maximale dosis van 61 Gy. Ook deze studie toonde geen verschil in de totale overleving in beide patiëntengroepen, wel was er verschil in de progressievrije overleving. In de chirurgie-arm was de mortaliteit echter veel hoger dan in de chemoradiotherapie-arm (8% versus 2%) waarbij wel aangetekend moet worden dat het merendeel van deze mortaliteit optrad tijdens de adjuvante chemotherapie. In een niet vooraf geplande subanalyse was de overleving van de patiëntengroep die een lobectomie had ondergaan beter dan de overleving in de chemoradiotherapie groep. Opgemerkt moet worden dat deze studie aantoont dat een pneumonectomie na chemoradiotherapie een te hoge mortaliteit geeft.

Conclusies:

Chirurgie heeft geen meerwaarde na chemoradiotherapie bij stadium IIIA NSCLC met cN2 positieve lymfeklieren.

Niveau 1: A van Meerbeeck 2007⁵⁹¹, A Albain 2009⁶.

Als er bij resectabele tumoren na concomitante chemoradiotherapie een mediastinale 'downstaging' wordt bereikt en er door middel van een lobectomie een complete resectie verkregen kan worden bij stadium IIIA NSCLC, dan lijkt de overleving beter t.o.v. chemoradiotherapie alleen.

Niveau 3: B (subgroepanalyse) Albain 2009⁶.

Overwegingen:

De beide gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd in een tijd (1994-2001 resp. 2002) waarin voor de klinische stadiëring niet de mogelijkheden beschikbaar waren die thans ter beschikking staan^{591 6}. FDG-PET, FDG-PET/diagnostische CT en vele echogeïde endoscopische technieken zoals EUS-FNA en EBUS-FNA zijn nieuwe technologieën om een nauwkeurige mediastinale restadiëring mogelijk te maken (zie ook [FDG-PET mediastinum](#) en [mediastinale stadiëring](#)).

Voor beide studies geldt dat de looptijd lang was (7-8 jaar) en dat veel deelnemende ziekenhuizen nauwelijks patiënten includeerden. 46% van de patiënten in de EORTC-studie kwam uit zes deelnemende klinieken, de overige 34 klinieken leverden de resterende patiënten.

Op basis van de huidige inzichten en mogelijkheden waren de dosis en fractionering en techniek van de radiotherapie in beide studies suboptimaal. In de EORTC-studie werd in de standaard-arm sequentiële chemoradiotherapie gebruikt. Op basis van de meta-analyse van Auperin et al (2010) is gelijktijdig gegeven chemo- en radiotherapie de standaardbehandeling¹.

Ook de chirurgische resultaten in beide studies worden tegenwoordig als inferieur beschouwd. In de EORTC-studie werden 14% proefthoracotomieën, 47% pneumonectomieën, slechts 50% complete resecties (gedefinieerd als snijranden en hoogste mediastinale klier vrij van tumor) en in totaal slechts 42% mediastinale 'downstaging' gezien. Van de geopereerde patiënten kreeg 40% adjuvant radiotherapie i.v.m. irradicale resectie hetgeen de resultaten in de chirurgische arm beïnvloed kan hebben. Vijf van de zes postoperatief overleden patiënten hadden een pneumonectomie ondergaan. In de Intergroup-trial onderging 35% van de patiënten een pneumonectomie en sterfte werd vrijwel uitsluitend bij deze groep gezien. In de chirurgie-arm werd uiteindelijk 81% van de patiënten geopereerd en voltooide 55% de consolidatie-chemotherapie. In de niet-chirurgische-arm voltooide 92% de chemoradiotherapie en 74% de consolidatiechemotherapie. De publicatie van een coöperatieve Duitse studie (inclusieperiode 1995-2003) laat eveneens zien dat pneumonectomie na inductie chemo- en radiotherapie een hoge mortaliteit laat zien in vergelijking met de groep die werd geopereerd na inductiechemotherapie en die vervolgens adjuvant radiotherapie kreeg (resp. 14% en 6% mortaliteit). Een Amerikaanse studie toonde aan dat gelijktijdige chemoradiotherapie met vervolgens chirurgie mogelijk is¹⁵⁸.

Een meer recente Duitse studie van Thomas et al., 2008 (inclusieperiode 2000-2004) laat echter weer geen operatiesterfte zien bij een kleine groep van 29 patiënten (stadium IIIA en IIIB) die werden geopereerd na inductie chemo-radiotherapie (tot 69,9 Gy/1,2 Gy 2 x dd)⁵⁵⁷. Verricht werden 1 proefthoracotomie, 2 wigresecties, 24 lobectomieën en 4 pneumonectomieën. Bij 10 van de 28 patiënten werden complicaties gezien.

Systemische behandeling stadium IV NSCLC

Literatuurbespreking:

Dit hele hoofdstuk wordt gewijd aan de uitwerking van uitgangsvraag 10 (zie [bijlage 5](#)): Welke systemische behandeling is het meest aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium IIIB/IV?

Hier worden de nieuwe ontwikkelingen besproken met betrekking tot de behandelingsmogelijkheden van patiënten met stadium IV NSCLC die niet in aanmerking komen voor een in opzet curatieve therapie. Het eerste gedeelte is een samenvatting van wat eerder in de Richtlijn van 2004 staat beschreven met aanvullende literatuur. Daarna wordt aan de hand van een aantal vragen de belangrijkste problemen uit de praktijk behandeld.

De meta-analyse van de Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group uit 1995, maakte voor het eerst aannemelijk dat behandeling met chemotherapie de overleving van patiënten met stadium IV kan verlengen⁵⁵⁶. In deze meta-analyse, waarin 778 patiënten werden ingesloten, was de mediane overleving zeventien weken bij goede ondersteunende zorg en 24 weken bij goede ondersteunende zorg en chemotherapie; de 1-jaarsoverleving was 10% hoger. De resultaten van de Big Lung Trial werden negen jaar later gepubliceerd en bevestigden niet alleen de uitkomsten van de bovengenoemde meta-analyse, maar ook de kosteneffectiviteit en behoud van kwaliteit van leven in de chemotherapie-arm⁵³⁵. Een recentere meta-analyse uit 2008 met 2714 individuele patiëntengegevens van 16 gerandomiseerde studies laat zien dat chemotherapie toegevoegd aan ondersteunende zorg een relatieve toename in overleving van 23% geeft (HR=0,77; 95% BI 0,71-0,83, p<0,0001). Dat betekent een absolute verbetering in overleving van 9% in 12 maanden⁴⁰⁰. De performance score in deze studies is steeds 0-2.

Studies met platinumhoudende chemotherapie laten betere resultaten zien in vergelijking met single-agent chemotherapie en best supportive care. Met dit gegeven voorhanden dient ook de duur van behandeling te worden afgewogen tegen de bijwerkingen. Er zijn vijf gerandomiseerde fase III-onderzoeken waarin de optimale duur van behandeling werd bestudeerd^{221 523 422 530 600}. Hieruit blijkt dat de optimale duur van eerstelijns-platinumhoudende chemotherapie voor patiënten met een gemetastaseerd NSCLC (stadium IV) 4 cycli met chemotherapie is.

Conclusies:

De standaardbehandeling van patiënten met stadium IV PS 0-2 NSCLC die niet in aanmerking komen voor een in opzet curatieve therapie bestaat uit 4 cycli platinumhoudende chemotherapie.

Niveau 1: A1, NSCLC Collaborative Group 1995³⁹⁸; Spiro 2004⁵³⁴; NSCLC Meta-analyses Collaborative Group 2008⁴⁰⁰

Chemotherapie bij asymptomatische patiënten

Uitgangsvraag

Moet chemotherapie direct aangeboden worden aan asymptomatische patiënten met stadium IV NSCLC of kan er gewacht worden tot er klachten ontstaan c.q. progressie van ziekte optreedt?

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een stadium IV NSCLC en performance status 0-2 dient behandeling met chemotherapie zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose aan te vangen.

Literatuurbespreking:

Moet chemotherapie direct aangeboden worden aan asymptomatische patiënten met stadium IV NSCLC of kan er gewacht worden tot er klachten ontstaan c.q. progressie van ziekte optreedt?

Er zijn geen gerandomiseerde studies voorhanden die het effect van uitstellen van eerstelijns-chemotherapie tot (symptomatische) progressie van ziekte bestuderen. Performance score is naast het stadium van de ziekte de belangrijkste prognostische factor. De kwaliteit van leven is in tenminste acht studies niet slechter of beter bij die patiënten die chemotherapie kregen^{652 181} ten opzichte van patiënten die nog geen chemotherapie hebben gehad. Hoewel performance score een belangrijke prognostische factor is, blijkt het overlevingsvoordeel van chemotherapie voor patiënten met performance

score 2 ongeveer 6% te zijn en dit voordeel is kleiner - doch niet significant verschillend - voor patiënten met performance score 0 en 1 (8%)⁴⁰⁰. Het uitstellen van tweedelijns-chemotherapie totdat er sprake is van symptomatische progressie kan leiden tot afstel van behandeling, geeft een kortere tijd tot symptomatische progressie, geeft een verslechtering van de kwaliteit van leven en minder expositie aan effectieve middelen welke allen kunnen leiden tot een potentieel slechtere uitkomst¹⁸¹.

Conclusies:

Performance status is een belangrijke prognostische factor voor uitkomsten van behandeling met chemotherapie.

Niveau 1: A1 NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008⁴⁰⁰.

Het overlevingsvoordeel voor patiënten met een ECOG PS 0-1 is bijna even groot als voor patiënten met een ECOG PS 2.

Niveau 1: A1 NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008⁴⁰⁰.

Chemotherapie leidt niet tot een verslechtering van de kwaliteit van leven.

Niveau 1: A1 Spiro 2004⁵³⁵, NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008⁴⁰⁰.

Platinum of niet-platinumhoudende combinatie chemotherapie

Uitgangsvraag

Moeten we een platinumhoudende of een niet-platinumhoudende combinatie chemotherapie gebruiken bij stadium IV NSCLC?

Aanbevelingen:

Bij het ontbreken van contra-indicaties heeft een platinumhoudende combinatiechemotherapie de voorkeur boven een niet-platinumhoudende combinatie bij patiënten met stadium IV NSCLC.

Literatuurbespreking:

Moeten we een platinumhoudende of een niet-platinumhoudende combinatie chemotherapie gebruiken bij stadium IV NSCLC?

De vraag naar de meest effectieve chemotherapie is nader onderzocht in tenminste zeventien gerandomiseerde studies en vijf meta-analyses en ten minste twee subgroepanalyses. Vergelijkingen tussen platinum en niet-platinumhoudende combinaties lieten een significant betere tumorrespons (OR 1,62, 95% BI 1,46-1,80, $p < 0,0001$) en een 5% betere overleving (1-jaarsoverleving 34% versus 29%, OR 1,21, 95% BI 1,09-1,35, $p = 0,0003$) zien in het voordeel van platinum combinaties¹¹⁵. Platinumcombinaties werden ook vergeleken met derdegradatie middelen en dan was geen verschil aantoonbaar (OR 1,11, 95% BI 0,96-1,28, $p = 0,17$)¹¹⁵. De verbeterde overleving moet afgewogen worden tegen de bijwerkingen van de chemotherapie³⁶. Gezien deze gegevens is het acceptabel om patiënten met contra-indicaties voor platinum een niet-platinumhoudende combinaties van twee derdegradatie cytostatica te geven.

Conclusies:

Voor patiënten met stadium IV NSCLC leidt behandeling met platinum in combinatie met een derdegradatie cytostaticum tot een bescheiden langere overleving dan behandeling met combinaties waarin geen platinumbevattende chemotherapie wordt toegediend.

Niveau 1: A1 D'Addario 2005¹¹⁵, Barlési 2005³⁶.

Cisplatine- of carboplatinehoudende combinatietherapie

Uitgangsvraag

Moeten we een cisplatine- of carboplatinehoudende combinatietherapie geven stadium IIB?IV NSCLC?

Aanbevelingen:

Patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom dienen behandeld te worden met cisplatine in combinatie met een derdegradatie cytostaticummiddel. Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom danwel contra-indicatie voor cisplatine kan cisplatine desgewenst vervangen worden door carboplatine.

Literatuurbespreking:Moeten we een cisplatine- of carboplatinehoudende combinatietherapie geven?

De vraag of de effectiviteit van cisplatine vergelijkbaar is met carboplatine werd beantwoord in tenminste drie meta-analyses en negen gerandomiseerde studies en een systematische review^{447 284 265}. De CISCA meta-analyse bevatte 2968 individuele patiënten gegevens. De tumorrespons was beter voor cisplatine (30% vs 24%, OR=1,37, 95% BI=1,16-1,61, $p<0.001$). Voor de totale groep was er geen verschil in overleving; voor patiënten behandeld met cisplatine 9,1 en voor carboplatine 8,4 maanden. De HR voor overlijden was 1,07 (95% BI 0,99-1,15, $p=0.10$). Alleen bij patiënten met een niet-plaveiselcel histologie en degene die met een derdegeneratie cytostaticum waren behandeld, was er een grotere mortaliteit als ze behandeld werden met carboplatine in vergelijking met cisplatine (HR=1,12, 95% BI 1,01-1,23 en HR=1,11, 95% BI 1,01-1,21)²². In dezelfde meta-analyse werd het verschil in bijwerkingen bestudeerd. Er was geen significant verschil in ernstige (NCIC Common Toxicity Criteria graad 3-4) toxiciteit. Behandeling met carboplatine was wel geassocieerd met significant meer trombocytopenie en behandeling met cisplatine met meer misselijkheid, braken en nefrotoxiciteit. Opgemerkt dient te worden dat de in de meta-analyse ingesloten studies allen dateerden van voor de introductie van moderne anti-emetica (5-HT3 antagonisten en NK-1 antagonisten).

Conclusies:

Voor patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom leidt behandeling met cisplatine in combinatie met een derdegeneratie cytostaticum tot een langere overleving dan behandeling welke carboplatine bevat. Alleen voor plaveiselcelcarcinoom geeft behandeling met carboplatine en cisplatine combinaties een vergelijkbare overleving met verschillende toxiciteit.

Niveau 1: A1 Hotta 2004²⁶⁵, A1 D 'Addario 2005¹¹⁵; Jiang 2007²⁸⁴, A1 Ardizzoni 2007²², A1 NSCLC meta-analysis Collaborative Group 2008⁴⁰⁰; Rajeswaran 2008⁴⁴⁷

Overwegingen:

De keuze voor carboplatine of cisplatine wordt vaak ingegeven door een ander bijwerkingenpatroon en eenvoudige toediening van carboplatine zonder hydratienoodzaak. (Relatieve) contra-indicaties voor cisplatine zijn een allergie, gehoorverlies, nierinsufficiëntie, ernstige misselijkheid ondanks optimale behandeling en intolerantie voor corticosteroiden; relatieve contra-indicaties voor carboplatine zijn allergie en verminderde beenmergreserve.

Standaardbehandeling platinumhoudende combinatie

Uitgangsvraag

Bestaat er een platinumhoudende combinatie die als standaardbehandeling voor stadium IV NSCLC kan worden beschouwd?

Aanbevelingen:

Platinumhoudende behandelingen moeten gecombineerd worden met het minst toxische effectieve tweede middel bij patiënten met stadium IV NSCLC. De keuze wordt bepaald door patiënt- en tumorgerelateerde factoren.

Literatuurbespreking:Bestaat er een platinumhoudende combinatie die als standaardbehandeling voor stadium IV NSCLC kan worden beschouwd?

Voor een standaardbehandeling moet allereerst de vraag beantwoord worden of we één, twee of drie verschillende cytostatica moeten combineren. Deze vraag werd beantwoord in een Cochrane-analyse van 65 studies met 13601 patiënten¹²⁹. Toevoeging van een tweede cytostatica verbeterde de tumorrespons (OR 0,42, 95% BI 0,37-0,47, $p<0,001$) en de 1-jaarsoverleving (0,80, 95% BI 0,70-0,91, $p<0,001$). Toevoeging van een derde cytostaticum had een geringer effect op de tumorrespons en geen effect op de overleving. Drie middelen geven meer kans op toxiciteit. Kijkt men naar het type cytostatica dan blijkt dat derdegeneratie middelen beter zijn dan tweedegeneratie middelen. Derdegeneratie middelen zijn middelen zoals paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine, irinotecan die vanaf ongeveer 1990 werden geïntroduceerd. Ze hebben als monochemotherapie een tumorrespons tussen 10 en 20%. De 1-jaarsoverleving van derdegeneratie middelen is 6% (95% BI., 2-10%) beter dan met de oudere middelen³¹. De 2010 Cochrane analyse laat zien dat er geen speciaal chemotherapie schema bestaat dat beter is dan andere³⁹⁸.

In specifieke patiëntenpopulaties afkomstig uit individuele klinische studies of subgroepanalyses geven sommige cisplatinecombinaties een betere overleving dan andere cisplatinecombinaties⁴⁹⁴. Docetaxel/cisplatine geeft een nagenoeg vergelijkbare overleving dan vinorelbine/cisplatine in een algemene NSCLC-populatie¹⁸⁶, pemetrexed/cisplatine is beter dan gemcitabine/cisplatine voor patiënten met een niet-plaveiselcel NSCLC, en tenslotte is gemcitabine/cisplatine beter dan pemetrexed/cisplatine in plaveiselcelcarcinomen.

Toepassing in een minder streng geselecteerde NSCLC-populatie met PS 0-2 van een relatief lagere dosering van carboplatine (AUC 5) naast de standaarddosering met pemetrexed blijkt geen overlevingsvoordeel op te leveren ten opzichte van carboplatine en gemcitabine en geeft een lagere overleving dan in patiënten die behandeld werden met cisplatine combinaties²²⁴. Verder werd in een meta-analyse gemcitabine vergeleken met andere platinumhoudende combinaties waarbij een absoluut 1-jaarsoverlevingsvoordeel van 3,9% voor de gemcitabine combinaties werd gevonden³²⁵. Met docetaxel combinatie chemotherapie werd eveneens een iets groter overlevingsvoordeel ten opzichte van andere vormen van chemotherapie gevonden (HR 0,69, 95% BI., 0,53-0,86)³²⁹. Deze gegevens laten echter niet toe om één doublet te kiezen op alleen effectiviteit, de clinicus moet ook de bijwerkingen in zijn keuze verdisconteren.

Er zijn twee gerandomiseerde studies met bevacizumab gepubliceerd in geselecteerde patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom. In een fase III ECOG 4599-studie werden 842 patiënten gerandomiseerd voor bevacizumab met paclitaxel en carboplatine of alleen paclitaxel en carboplatine^{485 285}. De mediane overleving was 12,3 maanden in de carboplatine/paclitaxel/ bevacizumab-arm en 10,3 maanden in de carboplatine/paclitaxel-arm (HR 0,79; 95% BI, 0,67-0,92; p=0.003). De mediane progressie-vrije overleving was respectievelijk 6,2 en 4,5 maanden (HR 0,66; 95% BI, 0,57-0,77; p<0.001), terwijl de tumorrespons respectievelijk 35% and 15% (P<0.001) was. Opgemerkt dient te worden dat de positieve resultaten van de ECOG 4599 studie behaald werden in een populatie waarin patiënten met hersenmetastasen uitgesloten waren van deelname aan het onderzoek. In de Johnson et al studie toonde de bevacizumab arm eveneens een hogere tumorrespons (27% versus 10%, p, <0.0001), een langere progressievrije (HR 0,66, 6,4 versus 4,5 maanden, p<0.0001) en mediane overleving (HR 0,79, 12,5 versus 10,2 maanden, p=0.0075) in vergelijking met paclitaxel en carboplatine-arm. De 1- en 2-jaarsoverleving was 51,5% versus 43,7% en 22,1% versus 16,9% in het voordeel van de bevacizumab-arm. Aanvankelijk werden patiënten met hersenmetastasen uitgesloten van behandeling met bevacizumab, later niet meer⁵²⁹. Later bleek dat bij patiënten met hersenmetastasen die behandeld werden met bevacizumab niet meer bloedingen voorkwamen. In de gerandomiseerde fase III studie waarin bevacizumab al dan niet werd gecombineerd met cisplatine en gemcitabine (AVAIL) verbeterde de progressievrije overleving (HR 0,75, 95% BI., 0,62-0,91, p =0,003), maar werd geen verbetering van de overleving gevonden^{453 21}.

Er zijn twee gerandomiseerde studies met cetuximab gepubliceerd^{437 344}. In de FLEX studie werden 1125 patiënten met NSCLC en een positieve EGFR eiwit expressie bepaald met immunohistochemie behandeld met cetuximab en vinorelbine en cisplatine of met vinorelbine en cisplatine alleen. De tumorrespons verbeterde door toevoeging van cetuximab (36% versus 29%, p=0,012), maar er was geen verbetering van de progressievrije overleving. Wel werd een marginale, maar statistisch significante verbetering van de overleving van 1,2 maand gezien (11,3 versus 10,1 maanden, p=0,04). In een andere fase III studie met 676 patiënten met stadium IV NSCLC werden patiënten behandeld met cetuximab gecombineerd met een taxaan (docetaxel of paclitaxel) en carboplatine. Er waren geen restricties bij de inclusiecriteria met betrekking tot histologie of EGFR-expressie. Het primaire eindpunt progressievrije overleving was niet verschillend tussen beide armen evenals de totale overleving. Cetuximab is niet geregistreerd of toegelaten tot de markt voor behandeling van longkanker door de regulerende overheidsorganen zoals de EMEA. Door het ontbreken van vergelijkende studies tussen de verschillende platinumbevattende schema's en alle bovenstaande gegevens overziend zijn er onvoldoende gegevens voorhanden om een voorkeur uit te spreken voor een specifiek platinumbevattend chemotherapieschema.

Conclusies:

Toevoeging van een derde cytostaticum aan een platinumbevattend doublet leidt niet tot een langere overleving.

Niveau 1: A1 Delbaldo 2009¹²⁹.

Toevoeging van bevacizumab aan carboplatine-paclitaxel bij geselecteerde patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom verlengt de overleving.

Niveau 2: A2 Johnson 2004²⁸⁵, Sandler 2006⁴⁸⁵.

Derdegeneratie cytostatica geven betere therapeutische resultaten dan eerdere generatie cytostatica.

Niveau 1: A1 Baggstrom 2007³¹; Delbaldo 2009¹²⁹.

Er is geen voorkeur-standaard platinumbevattend chemotherapieschema voor patiënten met stadium IV NSCLC.

Niveau 1: A1 Baggstrom 2007³¹; A1 Delbaldo 2009¹²⁹; A1 NSCLC Meta-analysis Collaborative Group 2010³⁹⁸.

Overwegingen:

Voor de keuze van chemotherapie dienen patiënt- en tumorgerelateerde factoren evenals de te verwachten bijwerkingen van chemotherapie in overweging te worden genomen.

Keuze chemotherapie afhankelijk van de histologie

Uitgangsvraag

Is de keuze van chemotherapie afhankelijk van de histologie van het longcarcinoom?

Aanbevelingen:

- Bij patiënten met een stadium IV NSCLC waar een indicatie bestaat voor systemische behandeling moet de histologie van de tumor mede de keuze van de chemotherapie bepalen.
- Bij patiënten met een stadium IV-plaveiselcelcarcinoom waar een indicatie bestaat voor systemische behandeling moeten niet behandeld worden met cisplatine en pemetrexed.
- Bij patiënten met een stadium IV-niet-plaveiselcelcarcinoom waar een indicatie bestaat voor systemische behandeling worden bij voorkeur behandeld met cisplatine en een derdegeneratie cytostaticum uitgezonderd gemcitabine. Ook kan een behandeling met carboplatine, paclitaxel en bevacizumab overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Is de keuze van chemotherapie afhankelijk van de histologie van het longcarcinoom?

Een recente 'non-inferiority'-studie in 1745 patiënten met gemetastaseerd NSCLC waarbij het merendeel van de patiënten stadium IV hadden en een klein deel stadium IIIB (6e TNM classificatie) met louter PS 0 en 1 werden behandeld met cisplatine en pemetrexed of met cisplatine en gemcitabine⁴⁹⁴. Er was geen verschil in overleving tussen beide behandelingen, maar in een vooraf geplande subanalyse werd bij patiënten met een adenocarcinoom of grootcellig longcarcinoom (gezamenlijk niet-plaveiselcellige longcarcinomen genoemd) een langere overleving met pemetrexed t.o.v. gemcitabine gevonden (voor adenocarcinoom: 12,6 versus 10,9 maanden; voor grootcellige carcinomen 10,4 versus 6,7 maanden). Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom hadden een betere overleving met cisplatine en gemcitabine (10,8 maanden versus 9,4 maanden). Met het cisplatine en pemetrexed regime werden minder bijwerkingen gezien zoals CTC graad 3 of 4 neutropenie, anaemie en trombocytopenie ($p < 0,001$), febriele neutropenie ($p = 0,002$) en alopecia ($p < 0,001$). Negen (1,0%) patiënten overleden aan de behandeling in de pemetrexed-arm en zes (0,7%) in de gemcitabine-arm, hetgeen statistisch niet verschillend is. Ook van de E4599 studie werden subgroepanalyses gepubliceerd: voor patiënten met een adenocarcinoom was de mediane overleving met carboplatine, paclitaxel, en bevacizumab 14,2 maanden in vergelijking met 10,3 maanden in de carboplatine, paclitaxel controle groep (HR 0,69; 95% BI, 0,58-0,83). Dit was een niet vooraf gespecificeerde analyse⁴⁸⁶.

Recent zijn 11 manuscripten verschenen die een prognostische associatie vermelden tussen histologie en klinische uitkomsten, zeven beschreven dat het histologische subtype een betere uitkomst voorspelde als patiënten met een specifieke chemotherapie werden behandeld²⁵⁷.

Conclusies:

Histologie is een belangrijke prognostische en predictieve factor en bepaalt mede de keuze van chemotherapie.

Niveau 1: A1 Hirsch 2008²⁵⁷; A2 Scagliotti 2008⁴⁹⁴.

Overwegingen:

Docetaxel en paclitaxel geven in combinatie met platinum een histologie onafhankelijk overlevingseffect bij patiënten met stadium IV NSCLC. Bij patiënten met een stadium IV-plaveiselcelcarcinoom leidt een combinatiebehandeling met pemetrexed tot een kortere overleving dan behandeling met gemcitabine. Bij patiënten met een stadium IV-niet-plaveiselcelcarcinoom heeft cisplatine en pemetrexed een groter overlevingsvoordeel dan cisplatine en gemcitabine. Voor de andere middelen is de invloed van de interactie van histologie en behandeling op de overleving niet onderzocht. Vergelijkende studies tussen cisplatine houdende combinaties en bevacizumab/carboplatine/paclitaxel combinaties zijn er niet.

Chemotherapie met een performance score 2

Uitgangsvraag

Welke chemotherapie moet er gebruikt worden voor patiënten met stadium IV NSCLC met een performance score (PS) 2?

Aanbevelingen:

Patiënten met een stadium IV NSCLC waar een indicatie bestaat voor systemische behandeling en performance score 2 hebben, dienen te worden behandeld met platinumbevattende combinatiechemotherapie. Indien er een zwaarwegende contra-indicatie is voor behandeling met platinum, kan behandeling met monochemotherapie overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Welke chemotherapie moet er gebruikt worden voor patiënten met stadium IV NSCLC met een performance score (PS) 2?

Literatuurgegevens ondersteunen het gebruik van chemotherapie bij patiënten met PS 2^{220 398}. Er bestaat een absolute verbetering in overleving van 9% in 12 maanden bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC. In de meta-analyse was dit overlevingsvoordeel ook voor patiënten met PS 2 aanwezig, hoewel dit voordeel niet significant verschilde voor patiënten met PS 0 en 1⁴⁰⁰. Monochemotherapie met gemcitabine, vinorelbine of taxanen is een historische optie voor palliatie. Geen enkele studie rechtvaardigt het gebruik van een niet-platinum of hoge dosis platinum (>100 mg/m²) combinatie chemotherapie bij patiënten met PS 2. Een gerandomiseerde studie (platinum-doublet versus platinum-doublet³²¹) en een studie met subgroepenanalyse (non-platinum-doublet versus monochemotherapie²³⁴) lieten geen overlevingsvoordeel voor de soort doublet en ten opzichte van docetaxel zien. Een gerandomiseerde studie en in een subgroepenanalyse van een andere studie lieten wel een overlevingsvoordeel zien van een doublet over monochemotherapie^{335 334}.

Conclusies:

Een platinum combinatie chemotherapie of monochemotherapie zijn behandelopties voor patiënten met een ECOG performance score 2.

Niveau 1: A2 Hainsworth 2007²³⁴; B Lillenbaum 2005, 2008^{335 334}; B Langer 2008³²¹.

Chemotherapie bij oudere patiënt

Uitgangsvraag

Welke chemotherapie wordt gegeven aan de oudere patiënt met stadium IV NSCLC?

Aanbevelingen:

Een platinumhoudende combinatie chemotherapie wordt aanbevolen bij oudere patiënten met een performance score van 0-2.

Literatuurbespreking:

Welke chemotherapie wordt gegeven aan de oudere patiënt met stadium IV NSCLC?

Sinds de CBO richtlijn van 2004 zijn er drie gerandomiseerde studies gepubliceerd en meerdere subgroepenanalyses^{335 617 46 243 420}, die specifiek het effect van chemotherapie bij de oudere patiënt (ouder dan 65 tot 70 jaar) hebben onderzocht. Geen enkel chemotherapeutikum bleek duidelijk beter dan het andere, ook niet in de recente Nederlandse NVALT-3 studie waarbij carboplatine met gemcitabine versus carboplatine en paclitaxel werden vergeleken⁵¹. Twee van de vier vergelijkende studies rapporteren meer bijwerkingen voor doublets versus single-agent therapie. Oudere patiënten hebben in het algemeen meer

bijwerkingen, maar de effectiviteit van chemotherapie is niet afhankelijk van de leeftijd. Een recente prospectief gerandomiseerde studie vergeleek maandelijks carboplatine met wekelijks paclitaxel versus single-agent vinorelbine of gemcitabine⁴⁴⁶. Hierbij werd een verdubbeling van de progressievrije overleving en een verbetering van de totale overleving gezien met meer bijwerkingen mn. neutropenie en febrile neutropenie voor doubletten. Een populatiestudie bij 21.285 ouderen waarvan er slechts 25,8% eerstelijnschemotherapie kregen, laat zowel een toegenomen 1-jaarsoverleving zien voor chemotherapie versus supportive care als voor monochemotherapie versus platinumdoublet van respectievelijk 11,6% (95% BI, 11,1-12,0) naar 27,0% (95% BI, 26,4-27,6%) en van 19,4% (95% BI, 18,3-20,4%) naar 30,1% (95% BI, 28,9-31,4%)²⁹.

Conclusies:

Bij patiënten met met een stadium IV NSCLC waar een indicatie bestaat voor systemische behandeling is leeftijd niet leidend voor de keuze van het type chemotherapie.

Niveau 1: A1 Davidoff 2010²⁹; B Hensing 2003²⁴³; A2 Lillenbaum 2005³³⁵; B Belani 2005⁴⁶; B Weiss 2006⁶¹⁸; A1 Pallis 2008⁴²⁰.

Overwegingen:

Er is geen eenduidige definitie van de oudere patiënt; in de gerefereerde studies was de mediane leeftijd altijd tussen de 70-75 jaar. Het staat vast dat bij patiënten boven de 75 jaar in het algemeen een dusdanige afname van belangrijke orgaanfuncties heeft plaatsgevonden dat er relatieve contra-indicaties ontstaan voor met name (cis)platinum bevattende chemotherapie schema's. Gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met een PS 2 ondersteunt zowel behandeling met platinum doubletten als monochemotherapie. Zeker bij de oudere patiënt zal de behandelaar de individuele patiënt- en tumorkarakteristieken moeten meewegen in de behandelkeuze.

Behandeling met EGFR-TKI

Uitgangsvraag

Wat is de rol van behandeling met epidermale groeifactor receptor tyrosine kinase remmers (EGFR-TKI) bij patiënten met stadium IV NSCLC?

Aanbevelingen:

- Bij patiënten met stadium IV NSCLC dient een histologische of een cytologische diagnose gesteld te worden op adequate hoeveelheid tumorweefsel met aanvullend EGFR-mutatie-analyse om een optimale eerstelijnsbehandeling te kunnen instellen.
- Bij patiënten met stadium IV NSCLC dienen EGFR-TKI's niet gelijktijdig gecombineerd te worden met chemotherapie.
- Patiënten met een activerende EGFR-mutatie worden bij voorkeur behandeld met een EGFR-TKI als initiële behandeling. Wanneer gegevens over de EGFR-mutatie-analyse pas later bekend worden dient de behandeling in tweede of latere lijn te bestaan uit een EGFR-TKI.
- Bij patiënten zonder activerende EGFR-mutaties kan in tweede en derde lijn gekozen worden voor behandeling met een EGFR-TKI.
- Er is geen plaats voor een eerstelijnsbehandeling met een EGFR-TKI bij patiënten die geen EGFR-mutatie hebben of waarvan de mutatiestatus niet bekend is. Dit geldt ook voor patiënten die vanwege conditie of co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor systemische chemotherapie.

Literatuurbespreking:

Wat is de rol van behandeling met epidermale groeifactor receptor tyrosine kinase remmers (EGFR-TKI) bij patiënten met stadium IV NSCLC?

Orale tyrosine-kinase remmers (TKI) verbeteren het klinische beloop van verschillende maligne ziekten met activerende mutaties, translokaties of fusies in dominante oncogenen. Het doelgericht behandelen van patiënten met deze mutaties is in verschillende klinische omstandigheden een uitdaging omdat complete responders zeldzaam zijn, de-novo resistentie optreedt en geïnduceerde resistentie universeel is. Onder deze omstandigheden heeft ongeveer 70% van de NSCLC-patiënten met een EGFR-mutatie een objectieve tumorrespons na behandeling met een EGFR-TKI terwijl dat minder dan 10% is in de NSCLC-patiënten met een 'wild-type' EGFR-gen; 20% van de NSCLC-patiënten met een EGFR-mutatie

hebben een geringe tumorrespons op EGFR-TKI's en tenslotte vertoont 10% geen tumorrespons. De mediane progressievrije overleving voor patiënten die behandeld worden met een EGFR-TKI is 12 tot 18 maanden. De meeste patiënten hebben tumor progressie binnen 2 jaar. Voor het verkrijgen van een juiste diagnose en adequate mutatie-analyse is het aanleveren van voldoende hoeveelheden tumorcellen aan het pathologisch laboratorium van belang (zie [Eisen gesteld aan het pathologieverslag](#) en [Wat is de plaats van FDG-PET bij de diagnostiek van het mediastinum?](#)). Op basis van valide uitslagen kan een optimale gerichte behandeling ingesteld worden. Het verdient de voorkeur om bij een recidief NSCLC opnieuw een biopsie te verrichten voor mutatie-analyse vanwege de tumor-heterogeniteit.

EGFR-TKI's in combinatie met chemotherapie

Er zijn de laatste jaren vier gerandomiseerde fase III studies verricht waarbij erlotinib of gefitinib werden gegeven in combinatie met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling^{202 245 244 196}. Deze studies welke werden uitgevoerd in ongeselecteerde patiëntenpopulaties laten geen voordeel in tumorrespons, progressievrije en totale overleving zien. Bij ongeselecteerde patiënten met PS2 werd in een fase 2 studie gevonden dat carboplatine en paclitaxel beter was dan erlotinib in termen van totale overleving, maar niet als progressievrije overleving of tumorrespons³³³.

EGFR-TKI's bij patiënten die niet geselecteerd zijn voor EGFR-mutaties

In de eerstelijnsstudie waarbij vooraf niet geselecteerd is op EGFR-mutaties maar wel op klinische gegevens, die voorspellen voor het aanwezig zijn van een activerende EGFR-mutatie, is de progressievrije overleving langer met gefitinib dan met chemotherapie³⁷⁹. In een gerandomiseerde fase II studie waarin alleen patiënten met een PS 2 en 3 of patiënten die niet geschikt waren voor behandeling met chemotherapie werden ingesloten, bleek behandeling met gefitinib niet tot een overlevingswinst te leiden in vergelijking met best supportive care²¹¹. Er zijn 3 gerandomiseerde fase III studies verricht naar de plaats van een EGFR-TKI in de 2de of 3de lijns behandeling van patiënten met stadium IV NSCLC. Deze patiënten waren niet geselecteerd voor een EGFR-mutatie. In de ISEL studie werd gefitinib vergeleken met placebo. Er werd geen overlevingsvoordeel gevonden. In de BR21 studie werd een significant langere progressievrije en algehele overleving gevonden wanneer patiënten in de 2de of 3de lijn werden behandeld met erlotinib in plaats van placebo; 2de lijnsbehandeling met gefitinib was in een gerandomiseerde fase III studie niet verschillend van een behandeling met docetaxel.

EGFR-TKI's bij patiënten met een activerende EGFR-mutatie

A. Als eerstelijnsbehandeling

Patiënten met een activerende EGFR-mutatie in de IPASS studie hadden een hogere tumorresponspercentage en een langere progressievrije overleving door behandeling met gefitinib ten opzichte van chemotherapie (9,5 versus 6,3 maanden; HR=0,348, P<0,001). Een opvallend biologisch effect van gefitinib gemeten als progressievrije overleving werd waargenomen in patiënten met versus zonder een activerende EGFR-mutatie (9,5 versus 1,5 maanden). Daarentegen was in patiënten zonder activerende EGFR-mutatie de progressievrije overleving langer als ze behandeld werden met chemotherapie (HR=2,85, 95% BI 2,05-3,98; p<0,001). De totale overleving was hetzelfde in beide armen mogelijk omdat alle patiënten uiteindelijk evenveel EGFR-TKI en chemotherapie kreeg, zij het in een andere volgorde. De hematologische bijwerkingen, alopecia, neuropathie, en misselijkheid waren ernstiger in de chemotherapie-arm, terwijl diarree en huidafwijkingen ernstiger waren in de gefitinib-arm. Twee gerandomiseerde Japanse fase III-studies vergeleken eerstelijnsbehandeling gefitinib met chemotherapie bij NSCLC-patiënten met een activerende EGFR-mutatie. Beide studies werden voortijdig gesloten vanwege significante langere progressie vrije overleving wanneer patiënten behandeld werden met een EGFR-TKI^{377 347}.

Er zijn vier meta-analyses^{632 105 259 382} reviews^{336 337 96} en naast bovenstaande studies nog vijf klinische studies^{276 78 539 540} en de eerder genoemde IPASS studie³⁷⁹ gepubliceerd die de status van de activerende EGFR-mutatie-analyse en het gebruik van EGFR-TKI bestudeerden. De belangrijkste redenen om EGFR-TKI's als eerstelijnsbehandeling aan te bevelen bij patiënten met een activerende EGFR-mutatie in hun tumor is gebaseerd op de verbeterde progressievrije overleving, minder (bij goed bijwerkingenmanagement) en andere toxiciteit van EGFR-TKI's in vergelijking met chemotherapie, en een verbeterde kwaliteit van leven in vergelijking met carboplatine en paclitaxel. In een fase II-studie werd aangetoond dat patiënten met een activerende EGFR-mutatie en een slechte performance status een duidelijke en snelle verbetering van hun performance status laten zien bij behandeling met een EGFR-TKI²⁶⁹.

B. Als tweedelijsbehandeling

De BR21 met erlotinib en een subgroep analyse van niet-rokende patiënten van de ISEL (gefitinib)-studie laten een overlevingsvoordeel zien van tweedelijsbehandeling met een EGFR-TKI^{508 552}. Gefitinib vergeleken met docetaxel in 1433 NSCLC-patiënten laat zien dat de overleving met beide middelen niet verschillend is³⁰³. Een retrospectieve studie in patiënten met een tweedelijsbehandeling toont geen verschil in tumorrespons en overleving tussen gefitinib en erlotinib³⁰⁵. Bij progressie van ziekte komen in de tumor van ongeveer 50% van de patiënten meer resistentie mutaties voor, speciaal in exon 20 (T790M). De hybride tumorcondities van partiële gevoeligheid en resistentie leiden tot een snelle opleving van de ziekte ('disease flare') en residuale gevoeligheid verklaart waarom het opnieuw toedienen van hetzelfde of een ander EGFR-TKI tot symptomatische verbeteringen leidt^{461 195}. Deze overwegingen leiden in de praktijk vaak tot het doorgeven van EGFR-TKI's - ondanks progressie van ziekte - om verdergaande groei van tumoren af te remmen, hoewel geen klinische studie deze praktijk ondersteunt!

C. Als derdelijsbehandeling

Het enige middel dat voor derdelijsbehandeling en voor patiënten met PS=3 kan worden aanbevolen is erlotinib, hetgeen gebaseerd is op een gerandomiseerde studie⁵⁰⁸. In deze placebo gecontroleerd Canadese studie werden 731 patiënten met stadium IIIB/IV en PS =0-3 gerandomiseerd (2:1) voor erlotinib of placebo, nadat patiënten op de eerste of tweedelijsbehandeling faalden⁵⁰⁸. De tumorrespons was 8,9% versus <1% in de placebogroep (p<0,001). De overleving was 6,7 versus 4,7 maanden (HR=0,70, p<0,001). De progressievrije overleving is 2,2 versus 1,8 maanden (HR=0,61, gecorrigeerd voor de stratificatiecategorieën, p<0,001). Opgemerkt moet worden dat 5% van de patiënten stopten met erlotinib vanwege bijwerkingen.

D. Invloed van de controle-arm op de uitkomst van studies: vergelijkende EGFR-TKI studies met placebo of chemotherapie

Patiënten met een EGFR-mutatie in exon 19 of 21 hebben een significant hogere tumorrespons dan patiënten met wild type EGFR-tumoren. Zowel patiënten met als zonder een activerende EGFR-mutatie hebben een overlevingswinst met behandeling met een EGFR-TKI of chemotherapie, maar de grootte van het effect van behandeling is verschillend. In subgroepanalyses van placebo-gecontroleerde studies met EGFR-TKI hebben patiënten met een groot aantal EGFR-gen-kopieën een significante hogere tumorrespons en een significant langere overleving^{578 645 258}. Patiënten met een laag aantal EGFR-gen-kopieën hebben echter een kortere overleving als ze behandeld worden met gefitinib in vergelijking met degenen die met placebo worden behandeld zoals duidelijk werd in de ISEL studie. Dat betekent dat het resultaat van de behandeling met EGFR-TKI afhankelijk is van de subgroep: het behandeldeffect is tegengesteld. De behandeldeffecten zijn moeilijker te interpreteren als EGFR-TKI worden vergeleken met chemotherapie. Bij patiënten met activerende EGFR-mutaties is de tumorrespons (42,1% versus 21,1%; P=0,04) en progressievrije overleving (HR=0,16, 95% BI, 0,05-0,49; p=0,001) beter met gefitinib dan met docetaxel evenals voor patiënten met een groot aantal EGFR-gen-kopieën (voor tumorrespons met gefitinib versus docetaxel 13,0% versus 7,4%; p=0,04), maar docetaxel geeft daarentegen een langere progressievrije overleving in patiënten met een laag aantal EGFR-gen-kopieën of wild-type EGFR tumoren. De verschillen zijn echter kleiner dan in de placebo gecontroleerde studies en de statistische interactie tussen behandeling en welke biomarker subgroep dan ook is niet significant¹⁵⁰. Het is bovendien bekend dat patiënten met een hoog aantal EGFR-gen-kopieën een slechtere prognose zonder behandeling hebben⁷⁹.

Conclusies:

Toevoeging van EGFR-TKI's aan combinatie chemotherapie verbetert de overleving niet.

Niveau 1: A1 Giaccone 2004²⁰²; A1 Herbst 2004²⁴⁴, 2005²⁴⁵; A1 Gatzemeier 2007¹⁹⁶.

Bij patiënten met stadium IV NSCLC en een activerende EGFR-mutatie leidt behandeling met EGFR-TKI's ongeacht de mate van voorbehandeling tot betere therapeutische resultaten dan behandeling met chemotherapie.

Niveau 1: A1 Linardou 2008³³⁷, 2009³³⁶; Costa 2007¹⁰⁵; A1 Coate 2009⁹⁶; A2 Mok 2009³⁷⁹; B Costa 2007¹⁰⁵; Morita 2009³⁸².

Eerstelijsbehandeling met een EGFR-TKI bij NSCLC-patiënten met een activerende EGFR-mutatie resulteert in een significant langere progressievrije overleving dan behandeling met platinum bevattende chemotherapie.

Niveau 2: A2 Mok 2009³⁷⁹, A2 Mitsudomi 2010³⁷⁷, A2 Inoue 2009²⁶⁹.

Bij NSCLC-patiënten zonder activerende EGFR-mutatie leidt eerstelijnsbehandeling met EGFR-TKI's tot slechtere therapeutische resultaten in vergelijking met combinatie chemotherapie.

Niveau 2: A2 Mok 2009³⁷⁹.

Bij NSCLC-patiënten zonder activerende EGFR-mutaties leidt tweede- of derdelijnsbehandeling met een EGFR-TKI tot een overlevingswinst ten opzichte van placebo (erlotinib) en is equivalent aan behandeling met chemotherapie (gefitinib).

Niveau 1: A1 Shepherd 2005⁵⁰⁸, Kim 2008³⁰⁴, Douillard 2010¹⁵⁰.

Indicatie onderhoudsbehandeling na eerstelijnschemotherapie

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor onderhoudsbehandeling na eerstelijnschemotherapie bij patiënten met stadium IV NSCLC?

Aanbevelingen:

- Onderhoudsbehandeling met erlotinib of pemetrexed kan overwogen worden bij patiënten die geen progressie hebben op de eerstelijnschemotherapie. Belangrijke factoren bij de behandeloverwegingen zijn de histologie, de tumorrespons na eerstelijnsbehandeling, de residuale toxiciteit en de voorkeur van de patiënt.
- Patiënten met een activerende EGFR-mutatie dienen behandeld te worden met EGFR-TKI's als onderhoudsbehandeling als zij dit al niet als eerstelijnsbehandeling hebben gekregen.

Literatuurbespreking:

Is er een indicatie voor onderhoudsbehandeling na eerstelijnschemotherapie bij patiënten met stadium IV NSCLC?

Na eerstelijnsbehandeling resulterend in stabilisatie of tumorrespons in 80-90% van de patiënten volgt in de huidige praktijk een observationeel beleid totdat er progressie van ziekte optreedt, waarna ongeveer 50% van de patiënten tweedelijnsbehandeling ondergaat. Onderhoudsbehandeling is de doorlopende behandeling met anti-tumormiddelen na de eerstelijns chemotherapie. De behandeling gaat door tot progressieve ziekte of tot teveel bijwerkingen optreden. De behandeling kan bestaan uit middelen die gebruikt werden bij de eerstelijnsbehandeling of uit niet-kruisresistente middelen, ook wel vroege tweedelijns genoemd.

Het inzetten van middelen na de inductiebehandeling gebeurt verschillend. Studies gaan over continuering van chemotherapie⁹³, doorgaan met een van de inductiemiddelen⁷⁰, of het overgaan op andere soort chemotherapie¹⁸¹. In een meta-analyse van Soon et al. werden 13 gerandomiseerde studies met 3027 patiënten geanalyseerd⁵³². Meer chemotherapiekuren leidde tot een verbetering van de progressievrije overleving (HR=0,75; 95% BI, 0.69-0.81; p< 0,0001) en een marginale verbetering van de totale overleving (HR 0,92; 95% BI, 0.86-0.99; p=0,03). Subgroepanalyse laat een groter overlevingseffect zien voor het doorgeven van chemotherapie met een derdegeneratie middel dan met oudere middelen (HR 0,70 versus 0,92; p=0,003). Langer chemotherapie geven ging daarentegen gepaard met meer bijwerkingen in alle studies en een verslechtering van de kwaliteit van leven in twee van de zeven studies. Na deze meta-analyse zijn er nog gerandomiseerde fase III studies gepubliceerd, welke hier kort worden besproken.

In 2 gerandomiseerde fase III-studies werd onderhoudsbehandeling met een EGFR-TKI onderzocht. Sequentiële behandeling met gefitinib na 3 kuren platinumhoudende chemotherapie bij 604 patiënten met PS 0 en 1 en een gevorderd NSCLC liet geen betere totale overleving zien dan behandeling met 6 kuren chemotherapie. De progressievrije overleving in de experimentele arm verbeterde wel in deze Japanse populatie (HR=0,68, 95% BI, 0,57-0,80; p<0,001)⁵⁴³. In een subgroepanalyse overleefden patiënten met een adenocarcinoom langer in de gefitinib-arm dan in de chemotherapie-arm.

In de erlotinib-studie was de progressie-vrije overleving significant verbeterd met erlotinib versus placebo bij alle behandelde patiënten (HR 0.71, 95% BI 0.62-0.82; p < 0.0001). Ook de overleving was verbeterd (mediane overleving 12 versus 11 maanden, HR 0.81; 95% BI 0.70-0.95; p = 0.0088). Subgroepanalyse liet een statisch significant voordeel zien voor erlotinib bij patiënten met stabiele ziekte na

inductiechemotherapie en een zeer groot voordeel bij patiënten met een tumor met een activerende EGFR-mutatie⁷⁷. Het voordeel van onderhoudsbehandeling gold echter niet voor patiënten met een tumorrespons.

In gerandomiseerde fase III studie met 663 patiënten met een gemetastaseerd NSCLC werd het effect van BSC met een onderhoudsbehandeling met pemetrexed versus BSC vergeleken. Deze patiënten waren vooraf behandeld met een platinumhoudende chemotherapie (zonder pemetrexed) en hadden geen progressie van ziekte laten zien tijdens die behandeling. De tumorrespons ($p < 0,001$) en progressievrije overleving (4,3 maanden versus 2,6 maanden, $HR = 0,50$; $p < 0,0001$) waren beter in de pemetrexed onderhoudsarm, in het bijzonder in de niet-plaveiselcelcarcinomen. De overleving is opvallend beter in de pemetrexed-arm (13,4 maanden versus 10,6 maanden, $HR = 0,79$; $p < 0,012$)⁹³. Het grootste overlevingsvoordeel werd gevonden bij de patiënten die stabiele ziekte hadden na de eerstelijns chemotherapie. Minder patiënten in de pemetrexed-arm kregen na progressie van ziekte tweedelijnsbehandeling (51% versus 67% in de placebo-arm; $p = 0,0001$). Slechts een klein deel van de (controle)patiënten werd in de tweede lijn behandeld met pemetrexed. In een subgroepanalyse wordt het grootste overlevingseffect gezien bij patiënten met een adenocarcinoom.

Conclusies:

Onderhoudsbehandeling met erlotinib of pemetrexed verlengt de progressievrije en totale overleving bij patiënten die geen progressie hebben op eerste lijnschemotherapie. Het voordeel wordt met name gevonden bij patiënten die stabiele ziekte hebben.

Niveau 2: A2 Ciuleanu 2009⁹³, A2 Cappuzzo 2010⁷⁷.

Overwegingen:

Het is niet onderzocht of een onderhoudsbehandeling met erlotinib of pemetrexed beter is dan deze middelen pas starten als tweedelijnsbehandeling bij aangetoonde progressie. Ongeveer 50% van de patiënten die progressie hebben worden behandeld met tweedelijnschemotherapie.

Wanneer chemotherapie met bevacizumab gegeven wordt, wordt aanbevolen om na de chemotherapie door te gaan met de bevacizumab. Of deze onderhoudsbehandeling van invloed is op de overleving is niet onderzocht.

Indicatie voor tweedelijnsbehandeling

Aanbevelingen:

- Patiënten met een progressief NSCLC PS 0-2 dienen een tweedelijnsbehandeling aangeboden te krijgen. Er zijn echter onvoldoende gegevens voorhanden om een voorkeur uit te spreken voor een specifieke vorm van chemotherapie.
- Bij patiënten met een tweede of derde progressie van NSCLC en PS 3 kan behandeling met erlotinib overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Is er een indicatie voor tweedelijnsbehandeling bij patiënten met stadium IV NSCLC?

Door de fase III-studies gepubliceerd aan het begin van deze eeuw^{508 187}, waarin duidelijk is geworden dat behandeling met chemotherapie de overleving van patiënten met een recidief na platinumbevattende chemotherapie verbetert, is monotherapie met docetaxel de standaard van behandeling geworden voor deze patiëntengroep. Van de verschillende recent gerandomiseerde studies voor tweedelijnsbehandelingen is er één studie, die een overlevingsvoordeel laat zien voor erlotinib⁵⁰⁸ ten opzichte van placebo, drie studies met gefitinib, pemetrexed, en topotecan laten een 'non-inferiority' voor het experimentele middel zien ten opzichte van docetaxel^{303 237 552}. Een studie laat zien dat een standaard dosis pemetrexed even goed is als een hogere dosis¹¹². Een gerandomiseerde fase III-studie met 829 patiënten toonde aan dat orale topotecan niet inferieur is aan docetaxel⁴⁴⁹. Evenals in de eerstelijnssetting is het door het ontbreken van voldoende onderzoeksgegevens niet mogelijk om tot een standaard van behandeling te komen. De tumorrespons van de tweedelijnschemotherapie is lager dan 10%. Bij patiënten met een ECOG-performance score 0-2 bleek docetaxel in vergelijking met pemetrexed dezelfde mediane

overleving te geven voor de gehele groep patiënten, maar dit ging ten koste van meer bijwerkingen²³⁷. In een secundaire analyse bleek behandeling met pemetrexed - analoog aan de situatie in de eerstelijnssetting - een betere overleving te geven bij patiënten met adenocarcinomen en grootcellig carcinomen maar niet bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom. In tegenstelling tot de eerstelijnssetting bleek in een meta-analyse een behandeling met combinatie chemotherapie niet tot betere klinische uitkomsten te leiden dan behandeling met monochemotherapie¹³⁹. Behoudens een significant verschil in respons rate (15 versus 7%) was er geen verschil in tijd tot progressie en totale overleving, terwijl de combinatietherapie meer bijwerkingen te zien gaf.

Uit verschillende studies is duidelijk geworden dat het interval tussen het einde van de eerstelijnschemotherapie en het optreden van progressie een belangrijke prognostische en predictieve factor is¹⁴⁰. Het opnieuw toedienen van de eerstelijnschemotherapie bij patiënten die een lang (> 6 maand) therapievrij interval hebben gehad is niet goed onderzocht, maar blijkt in de praktijk vaak te worden toegepast. Behoudens de gerandomiseerde NVALT7-studie waarin monochemotherapie pemetrexed werd vergeleken met de combinatie carboplatin-pemetrexed bestaan hier geen gegevens over. De resultaten van deze studie laten een significante verbetering van de progressievrije- maar niet van de totale overleving zien voor carboplatin en pemetrexed.

Conclusies:

Docetaxel, pemetrexed, topotecan en EGFR-TKI's verbeteren de overleving van patiënten met progressieve ziekte na platinum bevattende chemotherapie.

Niveau 1: A2 Fossella 2000¹⁸⁷, A2 Hanna 2004²³⁷, A2 Shepherd 2005⁵⁰⁸, A2 Thatcher 2005⁵⁵², A2 Ramlou 2006⁴⁴⁹, A2 Kim 2008³⁰⁴, A1 Di Maio 2009¹³⁹, Di Maio 2010¹⁴⁰.

Er is geen plaats voor combinatie chemotherapie bij patiënten met progressieve ziekte na platinum bevattende chemotherapie.

Niveau 1: A1 Di Maio 2009¹³⁹.

Er is geen standaard monochemotherapie schema voor patiënten met progressieve ziekte na platinum bevattende chemotherapie behoudens erlotinib voor patiënten met een PS 3 en/of in de derdelijnssetting.

Niveau 1: A1 Di Maio 2009¹³⁹.

Overwegingen:

De keuze van de tweedelijnsbehandeling wordt bepaald door een groot aantal factoren waaronder patiëntgerelateerde factoren (PS, residuale toxiciteit van voorafgaande chemotherapie, aard toegediende chemotherapie, therapievrij interval en het belang van tumorcontrole), tumorgerelateerde karakteristieken (histologie en EGFR-mutatie), en de te verwachten toxiciteit van behandeling.

Palliatieve zorg

Literatuurbespreking:

De overgrote meerderheid van patiënten met een gemetastaseerd NSCLC heeft symptomen die een duidelijke negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven, bij presentatie danwel in het beloop van de aandoening. Symptomen kunnen het gevolg zijn van de primaire tumor (kortademigheid en haemoptoe), intrathoracale metastasering (vena cava superior-syndroom, tracheo-oesofageale fistelvorming en pleurale effusie), dan wel metastasering op afstand (hersenen, ruggenmerg, bot). In het onderstaande wordt ingegaan op de diverse behandelingsmodaliteiten die palliatie kunnen bewerkstelligen in deze situaties. In 2005 werden de resultaten gepubliceerd van een grote gerandomiseerde Nederlandse studie waarbij 297 NSCLC-patiënten met stadium IIIA/B en IV werden bestraald met twee verschillende bestralingsschema's: 10 fracties van 3 Gy of 2 fracties van 8 Gy³¹¹. In deze studie werden ook patiënten in een matige conditie en met fors gewichtsverlies geïnccludeerd. Voor de patiënten die met tien fracties werden bestraald was de palliatie beter en bleek er een betere overleving, De 1-jaarsoverleving was voor de patiënten die 10 keer werden bestraald 19,6% (95% BI., 14,1%-27,3%) versus 10,9% (95% BI., 6,9% 7,3%) voor de patiënten die twee bestralingen ondergingen. Sindsdien is het bestralingsschema van tien fracties van drie Gy het In voorkeursschema.

Aanbevelingen voor de medicamenteuze behandeling van pijn komen hier niet ter sprake. De lezer wordt hiervoor verwezen naar enkele overzichtsartikelen en de [richtlijn pijn bij kanker](#) voor de praktijk^{628 277 141 313 443}. Voor de behandeling van patiënten met hersenmetastasen is een 'evidence-based' [richtlijn](#) van IKNL beschikbaar, en voor behandeling van patiënten met maligne pleurale effusies is een soortgelijke richtlijn beschikbaar, opgesteld door de [Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose](#)⁵⁸⁷.

In de palliatieve fase wordt voor het detecteren van psychosociale zorgbehoefte de Lastmeter aanbevolen. Dit kan eens in de drie maanden plaats te vinden. Zie verder richtlijn [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#). Om te bepalen of oncologische revalidatie een geschikte interventie is voor de patiënt met klachten kan de Lastmeter aangevuld worden met de VAS vermoeidheidslijst en de Patiënt Specifieke Klachtenlijst. Er zijn speciale oncologische revalidatieprogramma's die gericht zijn op de ziektegerichte- en symptoomgerichte fasen van palliatie. Zie verder de [richtlijn Oncologische revalidatie](#), (IKNL 2010).

Palliatie anders dan door chemotherapie bij patiënten met stadium IV NSCLC

Botmetastasen

De initiële behandeling van patiënten met pijnlijke botmetastasen is, naast medicamenteuze pijnbestrijding en het uitblijven van een symptomatische respons op een eerder ingestelde systeembehandeling, radiotherapie. In verscheidene onderzoeken is aangetoond dat behandeling met een fractie van 8 Gy een even kosteneffectieve vorm van behandeling is als multiële fracties tot 24 Gy (bijvoorbeeld 6 x 4 Gy) ²⁶⁶. In de meeste series heeft tot 90% van de patiënten die worden behandeld met radiotherapie voor botmetastasen, een goede symptomatische respons. In een gerandomiseerd onderzoek resulteerde de toevoeging van methylprednisolon aan radiotherapie in een snellere en langduriger afname van de pijnklachten⁵⁵¹. Ondersteunende therapie met bifosfonaten reduceert morbiditeit gerelateerd aan skeletmetastasen, hoewel er geen specifieke trials met bifosfonaten bij patiënten met NSCLC zijn³²⁰. Een gerandomiseerde studie met zoledroninezuur bij patiënten met solide tumoren liet ook minder skelet gerelateerde bijwerkingen zien, maar in een subgroep analyse bij longkanker patiënten was het effect marginaal als hypercalcaemie buiten beschouwing wordt gelaten^{470 469}. Meer recente studies met een ander middel laten bij longcarcinomen voortsnog kleine verschillen zien³⁴². Late complicaties van bisfosfonaten zijn onder andere mandibulaire necrosis⁵⁸⁸. In een meta-analyse was er een reductie in fracturen, in de behoefte aan additionele radiotherapie en chirurgie bij patiënten die behandeld werden met bifosfonaten⁴⁷¹. Profylactische chirurgische interventie gevolgd door radiotherapie wordt aanbevolen wanneer de lange pijpbeenderen van het dragende skelet (met name de femur) dan wel tibia, heup of humerus zijn aangedaan. Indicaties voor chirurgische interventie door middel van interne fixatie (bijvoorbeeld intramedullaire pen) zijn persisterende of toenemende pijn na behandeling met radiotherapie, een solitaire lytische haard waarbij > 50% van de cortex is onderbroken, een laesie in het proximale femur gerelateerd aan een trochanterfractuur, diffuse metastasering in het femur of wanneer de axiale corticale afwijking > 30 mm is⁵⁸⁹. Contra-indicaties zijn: een levensverwachting minder dan vier weken en een zodanig slechte algehele conditie dat een operatie niet veilig kan worden uitgevoerd. In een prospectief gerandomiseerd onderzoek is aangetoond dat voor symptomatische patiënten met compressie van het ruggenmerg als gevolg van wervelmetastasen, primaire chirurgische interventie gevolgd door radiotherapie beter is dan alleen radiotherapie voor met name het vermogen om na de operatie te lopen en langer in

staat te zijn om nadien te blijven lopen⁴²⁷. Ook de duur van de palliatie was in deze groep langer. Van de 101 gerandomiseerde personen had 30% longkanker.

Concluderend is naast medicamenteuze pijnbestrijding radiotherapie de belangrijkste behandelingsmodaliteit voor pijnlijke botmetastasen. Eenmalige radiotherapie (8 Gy) is even kosteneffectief als meerdaagse schema's. Chirurgische interventie is aangewezen bij geselecteerde patiënten, met name wanneer de lange pijpbeenderen zijn aangedaan en bij sommige patiënten met compressie van het centraal zenuwstelsel als gevolg van wervelmetastasen. Behandeling met bisfosfonaten reduceert bij longkanker de aan skeletmetastasen gerelateerde morbiditeit slechts marginaal.

Haemoptoe

Haemoptoe is het initiële symptoom bij 7-10% van de patiënten met NSCLC. In het beloop van de ziekte komt haemoptoe voor bij 20% en bij ongeveer 3% treedt een ernstige, soms dodelijke, bloeding op. Wanneer de tumor resectabel is, heeft chirurgische behandeling de voorkeur. Soms wordt een palliatieve resectie aangewend om de haemoptoe te bestrijden. Indien de bron van haemoptoe een niet-resectabele vorm van NSCLC betreft, zijn diverse behandelingsmogelijkheden voorhanden, waaronder externe radiotherapie, brachytherapie, chemotherapie, embolisatie van de betreffende arteria bronchialis of laserbehandeling. Van elk van deze modaliteiten zijn 'case'-series voorhanden met wisselend gerapporteerd succes, veelal tussen 60 en 100%. In de literatuur zijn geen vergelijkende onderzoeken gerapporteerd. De behandeling van keuze hangt af van onder meer lokale factoren, zoals de beschikbaarheid (in geval van laserbehandeling), de deskundigheid (embolisatie) en de ernst van de haemoptoe. In het geval van ernstige haemoptoe, gedefinieerd als het ophoesten van bloed van ten minste 100-600 ml/24 uur, is het vrijhouden van de ademweg vaak de eerste zorg. Daartoe is in vele gevallen starre bronchoscopie aangewezen met verwijderen van stolsels en het tot staan brengen van de bloeding (medicamenteus, laserbehandeling, elektrocauterisatie, ballontamponnade), hoewel tegenwoordig ook met de flexibele bronchoscoop bloedingen tot staan worden gebracht.

Tracheo-oesofageale fistel

Een tracheo-oesofageale fistel is een ernstige complicatie van het longcarcinoom en, vaker, van een oesophaguscarcinoom. Een tracheo-oesofageale fistel kan ook optreden als een complicatie van een (chemo)radiotherapie behandeling. De levensverwachting voor deze patiënten met een tracheo-oesofageale fistel bedraagt niet meer dan enkele weken. Palliatie is desalniettemin aangewezen omdat patiënten vaak ernstige symptomen hebben als gevolg van continue aspiratie van voedsel, saliva en maaginhoud. De beste behandeling lijkt te zijn stenting van de oesophagus te zijn, gevolgd door stenting van de trachea en/of bronchus, waarna de voeding niet meer via een maagsonde hoeft te worden gegeven. In de literatuur zijn slechts enkele casuïstische publicatiesmededelingen voorhanden over de behandeling van deze patiëntencategorie.

Vena cava superior-syndroom

Het vena cava superior-syndroom komt voor bij 10% van de patiënten met een longcarcinoom in de rechterbovenkwab. Dit syndroom is zelden een spoedeisend oncologisch probleem bij afwezigheid van tracheale compressie of ernstige luchtwegobstructie. Behandeling hangt af van de oorzaak van de compressie. Het stellen van een juiste histologische diagnose is van primair belang. In het geval van NSCLC is externe radiotherapie een effectieve behandeling. In kleine series worden succespercentages tot 80 gerapporteerd waar het gaat om vermindering van symptomen. Intravasculaire 'stentsing' van de v. cava superior (met 'expandable stents') kunnen een snelle vermindering van symptomen geven, maar dienen gevolgd te worden door een bestralings- of chemotherapiebehandeling afhankelijk van het tumorstadium en de conditie van de patiënt. In niet-gerandomiseerd onderzoek worden identieke succespercentages gemeld tussen vasculaire stents en radiotherapie. Mogelijk is de tijd tot vermindering van symptomen korter met de intravasculaire 'stenting' dan met externe radiotherapie. Ook hier bepalen lokale factoren, dat wil zeggen het ziekenhuis of de arts, welke van de twee technieken wordt toegepast.

Voorlichting en communicatie

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.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Patiënten dienen voldoende op de hoogte te zijn van diagnostisch tests bij een verdenking op een longcarcinoom. Voorlichtingsmateriaal dient in het ziekenhuis en/of op de polikliniek aanwezig te zijn. Het zou wenselijk zijn als er op de website van het ziekenhuis nadere informatie over complicaties van diagnostische ingrepen of tests staan vermeld. Complicatiekansen onder de 1% hoeven niet nader gespecificeerd te worden. Voor patiënteninformatie is hier de [KWF-kankerbestrijding folder 'longkanker'](#) te downloaden.

In de informatie naar de patiënt vertelt de behandelaar welke tests, beeldvorming en invasieve ingrepen nodig zijn om tot een diagnose te komen. De toegankelijkheid van longtumoren wil wel eens moeilijk zijn zodat meerdere tests of ingrepen nodig zijn om voldoende informatie te krijgen voor een zo rationeel mogelijke behandeling. Hoe het diagnostisch traject is georganiseerd wordt elders behandeld. Aan de huisarts wordt een brief gestuurd met nader medische informatie over de patiënt. Ook zal vaak de uitkomst van het multidisciplinair overleg verteld worden aan de patiënt, zijn naasten en huisarts. Deze informatie kan door een arts, verpleegkundige of nurse-practitioner gegeven worden.

Behandeling

Literatuurbespreking:

Patiënten dienen voldoende op de hoogte te zijn van de behandeling en/of behandeltraject nadat hen de diagnose is medegedeeld, tenzij de patiënt zelf aangeeft per se niet over de aard van de afwijking ingelicht te willen worden. Met de patiënt dienen de diagnose en de uitbreiding van de ziekte te worden besproken. De verschillende therapeutische mogelijkheden met de te verwachten resultaten en mogelijke bijwerkingen worden uitgelegd. De gevolgtrekkingen van het multidisciplinair overleg met de thoraxchirurg, radiotherapeut en andere specialisten dienen besproken te worden, zodat ook voorafgaand aan een ingezette behandeling voor een ieder duidelijk is wat het vervolgtraject is en tot waar behandeling eventueel kan en mag strekken. Ook veel voorkomende complicaties dienen besproken te worden of via voorlichtingsformulieren bekend te worden gemaakt.

Over de informatie die aan de patiënt is verstrekt, dienen de volgende items vastgelegd te worden in het medisch dossier:

- diagnose en stadium van ziekte;
- voorkeursbehandeling volgend op MDO en eventuele alternatieven;

Mondeling wordt altijd toestemming van de patiënt gevraagd voor de behandeling en wordt er overlegd over eventuele bezwaren of wensen van de patiënt en/of diens familie.

Bijzondere afspraken, zoals een niet-reanimatiebeleid worden schriftelijk vastgelegd.

Soms zijn verschillende disciplines betrokken bij het behandeltraject en zal duidelijk gemaakt moeten worden hoe dit behandeltraject eruit ziet en wie verantwoordelijk is voor een bepaald trajectdeel. Aan de huisarts wordt een brief gestuurd met nader medische informatie (diagnose en behandelplan) over de patiënt. Ook zal vaak de uitkomst van het multidisciplinair overleg verteld worden aan de patiënt, zijn naasten en huisarts. Deze informatie kan door een arts, physician assistant, verpleegkundige of nurse-practitioner verteld worden.

Lotgenotencontact

Literatuurbespreking:

Lotgenotencontact kan voor patiënten een belangrijke bron van informatie en steun betekenen. Bij diverse groepsinterventies voor patiënten met kanker wordt het contact met medepatiënten als ondersteunend ervaren, vooral door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen^{223 601 62}.

Niet alle patiënten hebben behoefte aan lotgenotencontact. Sommige patiënten ontlopen de ontmoeting met medepatiënten om niet te worden geconfronteerd met het leed van anderen. Ook het grote verloop in de vereniging voor patiënten met longkanker, voortkomend uit de beperkte levensverwachting, kan (te) confronterend zijn. Patiënten met longkanker kunnen via de [Stichting Longkanker](http://www.longkanker.nfk.nl/) (<http://www.longkanker.nfk.nl/>) in contact komen met lotgenoten.

Nacontrole en nazorg

Aanbevelingen:

- De routinematige follow-up na chirurgische behandeling van een patiënt met NSCLC bestaat uit een anamnese, een lichamelijk onderzoek en eventueel een thoraxfoto.
- Follow-up door middel van beeldvorming, waarmee progressie van ziekte kan worden vastgesteld is zinvol als er een actieve tweede- of derdelijnsbehandeling kan volgen en voor het opsporen van late bijwerkingen.
- De werkgroep adviseert als follow-up frequentie na chirurgische behandeling:
 - ♦ het eerste jaar: eens per 3 maanden;
 - ♦ het tweede jaar: eens per 6 maanden;
 - ♦ daarna: eens per jaar, gedurende minimaal 5 jaar.

Literatuurbespreking:

Follow-up van een patiënt die is behandeld wegens NSCLC, is gebaseerd op een aantal motieven: het detecteren van recidief van ziekteactiviteit of een tweede primaire longtumor vaak door middel van opnieuw bioteren van de afwijking voor histologisch onderzoek en mutatie-analyse, het vaststellen van vroege en late bijwerkingen van de behandeling, en het bieden van medische en psychosociale zorg aan de patiënt. Naast deze patiëntgerichte activiteiten kunnen ook andere belangen een rol spelen: het toetsen van het handelen door de behandelend specialist, het doen van wetenschappelijk onderzoek, het opleiden van medisch specialisten en het onderwijzen van studenten.

Idealiter zou voor elk van bovengenoemde motieven een onderbouwing moeten worden gegeven, resulterend in een rechtvaardiging voor inhoud, frequentie en duur van de follow-up. Dit is niet eenvoudig, want er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar de follow-up bij patiënten met longkanker verricht, terwijl de beschikbare aanwijzingen niet consistent zijn⁵²⁴.

Detectie van recidief van ziekteactiviteit

De behandeling van resectabele patiënten met NSCLC bestaat primair uit chirurgie in de vorm van een lobectomie, sleeve-resectie of pneumonectomie, met een systematische mediastinale lymfeklier dissectie, in incidentele gevallen gecombineerd met een thoraxwandresectie gevolgd door adjuvante chemotherapie. Stereotactische radiotherapie is voor een tumor zonder lymfkliermetastasen een goede optie, maar uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek ontbreken vooralsnog. Meer dan 50% van de NSCLC-patiënten die een 'complete resectie' ondergingen, overlijdt aan een recidief van de ziekte, meestal binnen drie tot vijf jaar na operatie^{161 157}. Gelijktijdige chemoradiotherapie is de behandeling van keuze voor stadium III NSCLC; chemotherapie of een EGFR-TKI worden gebruikt voor stadium IV. Vervolgens worden patiënten gevolgd om nieuwe ziekte activiteit vast te stellen.

Bij het detecteren van recidief van ziekteactiviteit dient onderscheid te worden gemaakt tussen een lokaal of regionaal recidief, metastasering op afstand of een combinatie van beide. Dit is van belang voor de verdere behandeling. Deze kan bij een lokaal recidief na een eerdere lobectomie bestaan uit een curatieve pneumonectomie, met een 5-jaarsoverlevingskans van 25-30%^{205 8}. Meestal is een operatie echter niet meer mogelijk, maar wel chemoradiotherapie, alleen palliatieve radiotherapie, chemotherapie, of het geven van één van de nieuwere biologische of zogenaamde doelgerichte middelen zoals EGFR-TKIs^{318 508 552}. Een recidief van de ziekte leidt in een ongeselcteerde populatie NSCLC patiënten vrijwel altijd tot overlijden binnen twee jaar^{157 639}. Er worden geen betere resultaten gemeld bij een uitgebreide en intensieve follow-up dan bij een eenvoudige, minder frequente follow-up^{639 354 646 330}. Tevens blijkt het merendeel (60%) van recidief-ziekteactiviteit zich te presenteren buiten de follow-up bezoeken. Dergelijke bevindingen hoeven echter niet te leiden tot het onthouden van actieve behandelingen bij een patiënt met een behandelwens.

Wanneer tijdens een controle een metastasering op afstand als uiting van recidief-ziekteactiviteit wordt vastgesteld, zijn er vaak geen curatieve behandelingsmogelijkheden meer^{639 500}. Palliatie door chemotherapie, EGFR-TKIs, radiotherapie of symptoombestrijding en psychosociale ondersteuning dienen dan het therapeutisch uitgangspunt te zijn. Hierbij wordt verwezen naar [Palliatieve zorg](#).

Detectie van een tweede primaire longtumor

Een tweede primaire tumor komt weinig voor, en de kosten die moeten worden gemaakt ten behoeve van

de opsporing daarvan zijn relatief hoog^{161 157 15 605 599}. Bij de patiënten bij wie als primaire behandeling een kleinere resectie is verricht, kan een tweede chirurgische interventie tot de mogelijkheden horen^{404 15 599 370}. Hierbij moet worden gedacht aan patiënten die primair behandeld zijn met een wig- of segmentresectie of een lobectomie en bij wie een lobectomie of pneumonectomie uitgevoerd kan worden. Wanneer in het verleden een pneumonectomie is verricht, zijn er geen curatieve chirurgische opties meer en zijn (stereotactische) radiotherapie, chemoradiotherapie of chemotherapie de enige behandelingsmogelijkheden. In het algemeen moet worden geconcludeerd dat voor deze categorie patiënten het vaststellen van het tumortype en somatische mutaties een leidraad kunnen vormen voor verdere behandeling.

Vaststellen van vroege of late bijwerkingen van behandeling en de zorg voor de patiënt

Wanneer combinatiebehandelingen zijn uitgevoerd in de vorm van chirurgie en radiotherapie, of chemoradiotherapie, eventueel gevolgd door chirurgie, kunnen zich problemen voordoen, zoals bestralingspneumonitis en -fibrose, slokdarmstenose, thoracale pijn of longfunctieverlies. Vaak zoekt de patiënt in eerste instantie contact met de huisarts, doch ook tijdens een follow-up-bezoek kan op de problemen worden ingegaan en zo mogelijk een behandeling worden gestart. Naast de medisch-inhoudelijke aspecten is bij de follow-up begeleiding en voorlichting belangrijk. Patiënten kunnen klachten hebben zoals pijn en benauwdheid, die op zichzelf angst kunnen veroorzaken. In de literatuur is voor patiënten met longkanker geen specifieke informatie voorhanden over de zin van deze vorm van begeleiding. Wel wordt in onderzoeken aangegeven dat in algemene zin psychologische problemen afnemen, de stemming van patiënten verbetert en de kwaliteit van leven toeneemt wanneer er tijdens de follow-up aandacht is voor psychosociale aspecten^{138 374}. Deze onderzoeken geven ook een aanzienlijke verbetering in emotioneel welbevinden, dagelijks functioneren en lichamelijke symptomen. Follow-up door de specialist kan dus wellicht leiden tot een betere kwaliteit van leven, hoewel in de eerste lijn ook een groot deel kan worden opgevangen. Een goede communicatie en afstemming met de huisarts komt de zorg voor de patiënt ten goede^{4 204}. Voor de psychosociale aspecten van de zorg, zie [Psychosociale zorg](#).

Organisatie van de nacontrole

Het bovenstaande betekent dat de nacontrole het best kan geschieden in een eenvoudige vorm, door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek. Hieraan kan desgewenst een thoraxfoto of low-dose CT worden toegevoegd^{524 161 639 15 492}. Gericht onderzoek naar aanleiding van klachten om metastasen op te sporen is normaal medisch handelen en wordt hier niet verder beschreven.

Een uitgebreide nacontrole met onder andere CT (van longen en hersenen), PET, bronchoscopie met cytologisch sputumonderzoek en tumormarkers is niet zinvol^{524 161 639 204 156}, tenzij de patiënt klachten heeft of de behandelend specialist volgens een onderzoeksprotocol de uitkomst van zijn of haar handelen door specifieke extra onderzoeken wil toetsen. Afhankelijk van de gegeven behandeling zal de nacontrole door de longarts geschieden, maar ook kan de huisarts de patiënt controleren, indien geen specialistische behandeling meer mogelijk is of als de patiënt een dergelijke behandeling niet meer wenst^{639 204}.

Over de gewenste frequentie en duur van de nacontrole wordt wisselend geoordeeld. Aangezien de meeste recidieven en bijwerkingen in de eerste twee jaar na behandeling optreden, wordt meestal in deze periode intensiever gecontroleerd, bijvoorbeeld elke 3 tot 6 maanden⁴⁹². Na 2 jaar is vooral detectie van een tweede primaire longtumor de reden om jaarlijks te blijven controleren, meestal gedurende 5 jaar^{492 639 97}.

Conclusies:

De chirurgische behandeling van een locoregionaal recidief bij een patiënt met NSCLC is zelden curatief. Een intensieve follow-up voor aanvullende resecties leidt waarschijnlijk niet tot betere uitkomsten.

Niveau 3: C Edelman 2002¹⁵⁷, Younes 1999⁶³⁹, Westeel 2000⁶²².

Actieve systemische behandelingen en (stereotactische) radiotherapie behoren tot de behandelingsmogelijkheden voor tweede en eventueel derde lijnsbehandelingen.

Niveau 2: A2 Fossella 2000¹⁸⁷, A2 Hanna 2004²³⁷, A2 Shepherd 2005⁵⁰⁸, A2 Thatcher 2005⁵⁵², A2 Ramlou 2006⁴⁴⁹, A2 Kim 2008³⁰⁴, A1 Di Maio 2009¹³⁹, Di Maio 2010¹⁴⁰.

Overwegingen:

De follow-up van de longkankerpatiënt wordt meestal verricht door de longarts als hoofdbehandelaar. Andere behandelaren zoals de radiotherapeut, neuroloog of chirurg zullen de patiënt begeleiden bij actieve

behandeling van hun kant en op indicatie.

Nazorg behelst ook het systematisch signaleren van klachten. Bij elke patiënt wordt door de medisch specialist een basisset van klachtensignalering (alarmsymptomen, zoals bloed ophoesten , veranderd hoestpatroon enzovoort) toegepast. Er is een richtlijn voor klachtensignalering beschikbaar waarin de Lastmeter als signaleringsinstrument wordt aanbevolen ([Richtlijn Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg](#)). Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten (bijvoorbeeld kortademigheid, moeheid en anorexie).

Organisatie van zorg

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.

Maximaal aanvaardbare wachttijden

Aanbevelingen:

- De werkgroep beveelt de volgende maximaal aanvaardbare wachttijden aan:
 - ♦ huisarts: 80% binnen 2 werkdagen, maximaal 3 werkdagen;
 - ♦ longarts: 80% binnen 5 werkdagen bij aanwijzingen voor een longtumor of afwijkende thoraxfoto;
 - ♦ diagnostiek (CT-scan, bronchoscopie met PA, PET, mediastinoscopie): 80% binnen 3 weken;
 - ♦ PA: de uitslag van het PA-onderzoek dient binnen 1 week bekend te zijn, tenzij speciale bewerkingen dit verhinderen;
 - ♦ curatieve therapie: 80% binnen 2 weken na afsluiting diagnostiek;
 - ♦ palliatieve therapie: 80% binnen 1 week.
- Tachtig procent van de patiënten dient het diagnostische traject binnen 3 weken te doorlopen. Indien een mediastinoscopie dient te geschieden, is binnen 5 weken acceptabel.
- Tachtig procent van de patiënten dient binnen 2 weken na afloop van het diagnostische traject, indien geïndiceerd, te worden geopereerd of met (de voorbereidingen) van de radiotherapie en/of met de chemotherapie te beginnen.

Literatuurbespreking:

In de huidige praktijk bestaan er vaak lange wachttijden bij de diverse diagnostische fasen voor patiënten met een NSCLC. Ook zijn er vaak wachttijden tussen het stellen van de diagnose en het starten van de (in opzet curatieve) therapie. Deze zijn vanuit het patiëntenperspectief onaanvaardbaar. Ook artsen wensen minder wachttijd vanuit het streven naar optimale zorg voor patiënten met longkanker. Een veelgehanteerde onderverdeling van de verschillende wachttijden, toegespitst op patiënten met longkanker, is de volgende:

- tussen de aanmelding van de huisarts en het eerste bezoek bij de longarts;
- tussen het eerste bezoek aan de longarts en het tweede bezoek waarbij de uitslagen van het onderzoek en het behandelingsvoorstel worden besproken;
- tussen het tweede bezoek aan de longarts en het intakegesprek bij chirurg of de radiotherapeut of het derde gesprek met de longarts (of internist-oncoloog);
- tussen het tweede bezoek aan de longarts en het starten van de behandeling.

In dit hoofdstuk komen vooral de wachttijd tussen het tweede bezoek aan de longarts en het intakegesprek bij de behandelend specialist en de wachttijd tussen het tweede bezoek en het starten van de behandeling aan de orde.

Bekende normen

Vanuit diverse gremia in eigen land zijn streefnormen voor de maximale wachttijden voorgesteld. In het zogenoemde Treek Overleg (afstemmingsorgaan waarin Orde van Medische Specialisten, Vereniging van Nederlandse Ziekenhuizen, Ziekenfonds Nederland, ministerie van VWS, enzovoort, samenwerken) zijn wachttijden voor niet-acute zorg voorgesteld (zie onderstaande tabel)⁵⁷³.

Tabel: Streefnormen en maximale toegangs- en wachttijden voor niet-acute zorg⁵⁷⁴

Toegangstijd

huisarts	80% binnen 2 werkdagen, maximaal 3 werkdagen
apotheek	100% binnen 1 werkdag
paramedische zorg	100% binnen 1 week
ziekenhuizen, specialist en RIAGG	80% binnen 3 weken, maximaal 4 weken
<i>Wachttijd</i>	
diagnostiek/indicatiestelling	80% binnen 3 weken, maximaal 4 weken
poliklinische behandeling	80% binnen 4 weken, maximaal 6 weken
klinische behandeling	80% binnen 5 weken, maximaal 7 weken

Hieruit kan men afleiden dat de diagnostiek van het NSCLC na verwijzing door de huisarts maximaal 6 tot 8 weken mag duren en dat de behandeling vervolgens binnen 5 tot 7 weken moet starten.

Meer toegespitst op maligne aandoeningen zijn er binnen diverse beroepsgroepen ook normen voorgesteld. Een voorbeeld hiervan zijn de streefnormen en maximale wachttijden zoals geformuleerd door de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (zie onderstaande tabel)¹⁰⁰. Hieruit kan men afleiden dat een patiënt die voor radiotherapie van zijn NSCLC verwezen is, binnen 3 tot 4 weken na aanmelding met de radiotherapie zou moeten beginnen.

Tabel: Streefnormen en maximale wachttijden voor behandeling in de oncologie¹⁰⁰

acute patiënten (bijvoorbeeld: dreigende dwarslaesie)	100% binnen 1 dag
subacute patiënten (bijvoorbeeld: botmetastasen met ernstige pijnlachten)	80% binnen 7 dagen; maximaal 10 dagen
overige indicaties	80% binnen 21 dagen; maximaal 28 dagen

Elders heeft men geformuleerd dat het interval tussen verwijzing en eerste consult radiotherapeut niet langer dient te zijn dan twee weken. In Canada houdt de Committee on Standards of the Canadian Association of Radiation Oncologists dezelfde termijn aan voor het interval tussen het eerste consult van de radiotherapeut en de start van de radiotherapie³⁴⁶. In Groot-Brittannië hanteert de Standing Medical Advisory Committee als richtlijn dat het interval tussen bezoek aan de huisarts en chirurgie niet langer dan zes tot acht weken mag zijn⁶²³.

In Schotland wordt het volgende aangehouden:

- (a) Alle patiënten bij wie er aanwijzingen zijn voor longcarcinoom, dienen binnen 2 weken gezien te worden door een longarts.
- (b) Er dient binnen 2 weken een histologische bevestiging van de diagnose te zijn.
- (c) Chirurgie dient binnen 4 weken na verwijzing en binnen 8 weken na diagnose te geschieden.
- (d) Acute radiotherapie moet binnen 24 uur beginnen (maximaal 48 uur is acceptabel).
- (e) Palliatieve radiotherapie moet binnen 48 uur beginnen (maximaal 2 weken is acceptabel, afhankelijk van de ernst van de symptomen).
- (f) In opzet curatieve radiotherapie begint binnen 2 weken (maximaal 4 weken is acceptabel).
- (g) In opzet curatieve chemotherapie moet binnen 1 week beginnen (maximaal 3 weken is acceptabel)⁵⁰¹.

Wetenschappelijke onderbouwing

De gegevens in de literatuur over de medische gevolgen van een lange wachttijd bij de diagnostiek en de behandeling van het NSCLC in termen van overleving en recidief staan in de tabel (zie [bijlage 16](#))^{279 416 66 52 173 431}. Dat uitstel van behandeling een verslechtering van de lokale controle en de overleving inhoudt bij patiënten met longkanker, kan met de huidige spaarzame literatuur niet worden onderbouwd. Een literatuuroverzicht over dit onderwerp werd gepubliceerd door een Deense groep in 2002²⁷⁹. Deze review omvatte 16 onderzoeken gepubliceerd tussen 1966 en 2001, met 2595 patiënten uit negen landen. De bestudeerde populaties waren uit verschillende databases afkomstig (variërend van huisartspraktijken tot diverse oncologische klinieken). Een periode van 40 jaar wordt bestreken, een periode waarin de diverse behandelingsmodaliteiten en protocollen grondig zijn veranderd. Dit maakt vergelijking van de verschillende onderzoeken in het overzicht moeilijk. Opvallend is dat de overleving gedurende de onderzoeksperiode weinig verbeterd is. In dit overzicht wordt geconcludeerd dat er goede psychosociale redenen zijn om de wachttijden tussen consult van de longarts en het starten van de therapie bij patiënten met een NSCLC zo kort mogelijk te houden, maar dat het twijfelachtig is of de

overleving erdoor zal verbeteren.

In een prospectief monocentrisch onderzoek wordt aangegeven dat een wachttijd tussen het voltooien van de diagnostiek en het starten van de radiotherapie een slecht effect kan hebben op de prognose bij patiënten met een NSCLC die in aanmerking komen voor hooggedoseerde radiotherapie⁴⁰³. De tijd tussen het eerste artsbezoek en de start van de radiotherapie bedroeg 35-87 dagen (mediaan: 64). De tijd tussen het eerste consult van de radiotherapeut en de start van de behandeling bedroeg 23-61 dagen (mediaan: 44). CT-vergelijkingen gaven een tumorvergroting aan van 0-373% (mediaan: 56) in de wachtperiode. Bij 21% van de patiënten kon een in opzet curatieve bestraling niet meer worden uitgevoerd. De relatie met de overleving werd in dit onderzoek niet bestudeerd. Een significante correlatie tussen de duur van het uitstel en een toename in tumorgrootte kon in dit onderzoek echter niet worden aangetoond. Een onderzoek in Nederland toonde echter aan dat de wachttijd tussen chemotherapie en radiotherapie tot een significante tumorgroei leidt¹⁶².

Elders werd in een retrospectief onderzoek gevonden dat de tijdsduur tot behandeling (gedefinieerd als tijd tussen verwijzing en eerste behandeling) de overleving niet beïnvloedde⁶⁶. Tevens is er nader onderzoek gedaan naar de invloed van het interval tussen het stellen van de diagnose en het tijdstip van opereren⁵². De lengte van het interval correleert niet met het tumorstadium op het tijdstip van opereren. Ook in andere onderzoeken kon geen significante relatie worden aangetoond tussen de tijd benodigd voor diagnostiek en het tumorstadium ten tijde van de chirurgie^{346 52 173}.

Wat de chemotherapie van patiënten met NSCLC betreft, zijn geen gegevens bekend waaruit blijkt dat uitstel van de start van de chemotherapie de prognose nadelig beïnvloedt. Wel is uit tweedelijns chemotherapiestudies bekend dat wanneer chemotherapie uitgesteld wordt de performance status van patiënten zodanig verslechtert dat er uiteindelijk geen chemotherapie meer gegeven kan worden^{532 181}. In de ASCO-richtlijnen is een advies opgenomen dat bij patiënten met NSCLC-stadium III de chemotherapie zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose moet worden gestart, omdat uitstel de overlevingswinst door de behandeling negatief beïnvloedt doordat de 'performance'-score verslechtert of gewichtsverlies optreedt⁴³¹. De indicatiestelling van chemotherapie voor NSCLC blijft in dit hoofdstuk buiten beschouwing. Geconcludeerd kan worden dat er geen duidelijk verband is aangetoond tussen wachttijden in de diagnostische en therapeutische fase van het NSCLC en de prognose. Enkele onderzoeken geven aan dat wachttijden kunnen leiden tot tumorvergroting, waardoor bij een aantal patiënten in opzet curatieve behandeling (bijvoorbeeld hooggedoseerde bestraling) niet meer kan worden uitgevoerd. Het is echter niet aangetoond dat hierdoor de prognose verslechtert. De literatuur over dit onderwerp is schaars en niet overtuigend. Deze conclusie is overigens tegengesteld aan wat gevonden is bij patiënten met hoofd-halstumoren na chirurgie. In deze patiëntengroep is aangetoond dat postoperatieve uitstel van radiotherapie een nadelig effect heeft op het lokaal recidief percentage²⁶⁷.

Psychosociale belasting

Uitstel in het diagnostische of therapie traject veroorzaakt psychosociale stress bij patiënten met kanker. Deze bevinding is onderzocht bij patiënten met een mammacarcinoom of een hoofd-halstumor^{48 464 286 216 287 450 616}. Het is waarschijnlijk dat uitstel van diagnostiek en behandeling ook bij patiënten met longkanker veel psychosociale stress veroorzaakt. Opmerkelijk is wel in dit verband dat in een prospectief gerandomiseerd Engels onderzoek is aangetoond dat het in termen van symptoomcontrole, kwaliteit van leven of overleving niet van belang is om meteen te bestralen bij patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC met weinig klachten⁴⁸. Ook in mate van angst, depressie en psychologische belasting werd geen indicatie gevonden om niet te wachten totdat klachten radiotherapie noodzakelijk maakten.

Multidisciplinaire benadering van de patiënt is een belangrijk instrument in het terugdringen van wachttijden¹²⁷.

Conclusies:

Een nadelig effect van wachttijden op de prognose tijdens de diagnostiek en de therapie van het NSCLC is niet aangetoond. Gedeeltelijk komt dit doordat het niet adequaat is onderzocht.

Niveau 3: B Jensen 2002²⁷⁹

Het bekorten van de wachttijden bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een NSCLC is van belang uit psychosociaal oogpunt.

Niveau 2: B Jensen 2002²⁷⁹, Jones 1994²⁸⁶, Rapoport 1993⁴⁵⁰, C Weisman 1976-77⁶¹⁶

Er is geen relatie aangetoond tussen wachttijden in de diagnostische fase en voor de chirurgie enerzijds en het tumorstadium ten tijde van de chirurgie anderzijds.

Niveau 2: B Mackillop 1994³⁴⁶, Bozcuk 2001⁶⁶, Billing 1996⁵²

In de wachttijd kan de tumor groeien, waardoor bij een aantal patiënten een in opzet curatieve behandeling (bijvoorbeeld hooggedoseerde bestraling) niet kan worden uitgevoerd.

Niveau 3: C O'Rourke 2000⁴¹⁶

Multidisciplinaire benadering van de patiënt is een belangrijk instrument bij het terugdringen van wachttijden.

Niveau 3: C Deegan 1998¹²⁷

Het is van groot belang dat er bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een NSCLC afspraken worden gemaakt over maximale aanvaardbare wachttijden.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Behandeloverleg en verslaglegging

Aanbevelingen:

Alle patiënten met stadium I, II, III NSCLC dienen tijdig in een multidisciplinair overleg besproken te worden.

Literatuurbespreking:

Eisen aan het behandeloverleg en de verslaglegging

Ziekenhuizen hebben een aparte multidisciplinaire bespreking voor nieuwe patiënten met een longtumor óf patiënten worden ingebracht op de algemene oncologiebespreking. Deze bespreking vindt bij voorkeur eenmaal per week plaats en minimaal 1 maal per 2 weken.

Deze multidisciplinaire bespreking betreft de definitieve stadiëring, de keuze van behandeling alsook beslissingen die dienen te worden genomen ten aanzien van een (eventuele) vervolgbehandeling. Overleg met een longoncologisch centrum verdient de voorkeur bij complexe behandelingen. De huisarts van de patiënt kan uitgenodigd worden om bij de bespreking aanwezig te zijn.

Patiënten voor het multidisciplinair overleg

Wanneer de aanbeveling van 2004 wordt gehanteerd dat alle nieuwe patiënten worden besproken dan betekent dat minder dan 69% daadwerkelijk wordt besproken²⁶². Met een implementatieprogramma van IKNL kon dit percentage verhoogd worden naar 77%. Met het CBO-doorbraakproject verbeterde het percentage dat in het MDO besproken werd van 82% naar boven de 90%. Zowel in het CBO-doorbraakproject (21 ziekenhuizen met 2043 patiënten met NSCLC) als in het IKNL-project (52 ziekenhuizen met 3645 patiënten met NSCLC) blijkt dat het niet lukt om uiteindelijk alle patiënten te bespreken. Voor de kwaliteit van zorg is van belang dat met name zogenaamde complexe patiënten, patiënten met uitgebreide comorbiditeit en patiënten die door meerdere disciplines worden behandeld ("multimodality treatment") besproken worden. Dat betreffen vrijwel altijd patiënten met stadium I, II of III. In een aantal situaties kan al voor de bespreking met de behandeling begonnen zijn.

Deelnemers aan multidisciplinaire bespreking

Aanwezig zijn een huisarts op uitnodiging, longarts (indien deze geen chemotherapie geeft, dan ook de medisch oncoloog), chirurg, radiotherapeut, radioloog, nucleair-geneeskundige, patholoog, en indien van toepassing een oncologieverpleegkundige en een medewerker van het psychosociaal team. Wanneer er onvoldoende expertise aanwezig is dan kan een IKNL-consulententeam gevraagd worden (chirurg, medisch oncoloog, radiotherapeut, longarts en/of speciële consultant). In de huidige tijd zal meestal gebruikgemaakt worden van een videoconferentiesysteem. Er is een vaste voorzitter en een notulist.

Multidisciplinaire bespreking

De gegevens worden duidelijk gepresenteerd, bij voorkeur geprojecteerd. Aan de orde komen:

- algemene anamnese, speciële anamnese, lichamelijk onderzoek; aanvullend onderzoek: radiologie, laboratorium, bronchoscopie, longfunctie, pathologie, eventueel FDG-PET, FDG-PET-CT en ander isotopenonderzoek;
- beoordeling of nadere diagnostiek noodzakelijk is, indien dat van belang is voor de beslissing over de behandeling;

- aangeven wat het klinische stadium is (geeft alleen prognostische informatie) en wat de aanbevolen behandeling is, nadat de argumenten over de beste behandeling in het overleg zijn gewisseld.

Verslaglegging

De bovenstaande gegevens die tijdens het overleg dienen te worden gepresenteerd, komen in het verslag evenals de reeds bekende of te verwachten reactie van de patiënt op de diagnose en het behandelingsvoorstel, de naam van de verantwoordelijke specialist/hoofdbehandelaar, de aanwezige stafspecialisten, en eventueel benodigde psychosociale ondersteuning.

Het verslag wordt gedateerd, geaccordeerd door de voorzitter van het multidisciplinair overleg en - binnen bij voorkeur 2 en maximaal 5 werkdagen - verstuurd naar de huisarts, de betrokken specialisten en de andere specialisten bij wie de patiënt bekend is. Indien mogelijk, wordt het verslag elektronisch beschikbaar gesteld.

De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor de uitvoering van de MDO beslissing.

Terugkoppeling van bijvoorbeeld jaarlijkse behandelresultaten en de opbrengst van diagnostische ingrepen zal het inzicht in eigen kunnen en de kwaliteit van zorg vergroten.

Verwijzing voor chirurgie

Literatuurbespreking:

Longkanker is de meest frequente oorzaak van kankersterfte. Van de meer dan 10.000 patiënten bij wie jaarlijks NSCLC wordt gediagnosticeerd, wordt circa 25% voor in opzet curatieve chirurgie aangeboden. Longresecties worden in Nederland door zowel algemene chirurgen als thoraxchirurgen verricht. Een pulmonologisch geïnteresseerde (thorax)chirurg is een algemeen chirurg met expertise in de longchirurgie of een cardiothoracaal chirurg met interesse en ervaring op het gebied van longresecties.

Kwaliteitseisen die betrekking hebben op het aantal longresecties per jaar en de pre- en postoperatieve zorg, zijn voorhanden (Richtlijn Interdisciplinaire Commissie Longchirurgie). Hierbij wordt uitgegaan van de minimale eisen om de ervaring op peil te houden voor de 'standaard'resecties. Er zijn verschillende onderzoeken die laten zien dat de ziekenhuismortaliteit in de USA daalde indien het aantal ingrepen toenam. Zo blijkt er een mortaliteitsverschil van meer dan 5% te zijn voor pneumonectomieën en minder dan 2% voor lobectomieën tussen ziekenhuizen die veel versus weinig patiënten opereren⁵⁴. Lagere mortaliteitscijfers in 'hoog-volume' ziekenhuizen kan slechts deels verklaard worden door een lager aantal complicaties¹¹. Overigens wordt niet in alle studies een effect op de mortaliteit na pneumonectomieën gezien⁴³. Er bestaat in de literatuur overigens een grote variatie in de definitie van hoog- en laag-volume. In een meta-analyse van de literatuur uitgevoerd door de signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding (juni 2010) blijkt dat er een significant lagere postoperatieve sterfte (odds ratio 0,73 (95% BI., 0,64 - 0,84, $p < 0,001$) is in hoogvolume ziekenhuizen, maar dat er geen relatie is met de langetermijn overleving (odds ratio 0,93 (95% BI., 0,84-1,03; $p = 0,16$)³¹⁴. Ook het aantal operaties verricht per chirurg had geen effect op de postoperatieve sterfte (odds ratio 0,68 (95% BI., 0,42-1,08, $p = 0,10$). Blijkbaar is de kwaliteit van het behandelteam van longkanker belangrijker dan de frequentie van uitgevoerde operaties door de chirurg. Er dienen wel enige kanttekeningen te worden geplaatst bij de interpretatie van de resultaten uit de literatuur. Vaak is er namelijk sprake van observationeel onderzoek, niet prospectief of gerandomiseerd. Er kan sprake zijn van selectie of publicatie "bias". Er is vaak geen correctie doorgevoerd voor de "casemix". En het is de vraag of de buitenlandse situatie volledig te extrapoleren is naar de Nederlandse situatie: in ons land met "laag-volume" ziekenhuizen zijn de mortaliteitscijfers vergelijkbaar met "hoog-volume" ziekenhuizen in het buitenland, maar onderling verschillen de mortaliteitscijfers in Nederland wel. Kennelijk is er nog ruimte voor verbetering.

De resultaten uit deze meta-analyse laten ook zien dat er ook nog andere variabelen een rol spelen bij de beslissing welke behandeling wordt gegeven, bijvoorbeeld de kans op resectie bij stadium I of II NSCLC of de kans op chemoradiatie bij stadium III NSCLC. Van belang zijn onder andere de leeftijd van de patiënt, de grootte van de longtumor, het aantal gestelde diagnosen longkanker in de instelling en het al of niet hebben van een opleiding thorax/longchirurgie. Ook in de Nederlandse situatie blijkt er sprake te zijn van aanzienlijke variatie tussen ziekenhuizen in de behandeling van NSCLC (periode 2001-2006). In deze periode werden significante verschillen gevonden in aantal en type resecties en in de toepassing van chemoradiatie. Ook in de overleving werden verschillen aangetoond. Hoewel er een significante correlatie werd gevonden met het diagnostisch volume en de beschikbaarheid van radiotherapie was de variatie tussen de onderzochte ziekenhuizen groter⁶²⁹.

Om een optimale en continue zorg te waarborgen, dienen er eisen te worden gesteld aan het aantal

ingrepen dat jaarlijks wordt uitgevoerd en aan het minimale aantal specialisten en verpleegkundigen³⁰. Voor de behandeling van het testis-, mamma-, ovarium- en oesophaguscarcinoom en voor uitgebreide chirurgische ingrepen is aangetoond dat de resultaten minder goed zijn in centra waar jaarlijks een klein aantal ingrepen wordt verricht (5-10/jaar)^{30 179 467 146 44 651}.

Het geven van verschillende therapieën ("multimodality") bij een patiënt met NSCLC in een verdergevoerd stadium heeft als doel de best mogelijke resultaten te verkrijgen. Bij deze benadering worden speciale eisen gesteld aan de betrokken groepen en de wijze waarop zij onderling functioneren. Concentratie van complexe oncologische zorg voor longtumoren is noodzakelijk en zou moeten gebeuren op basis van criteria betreffende de infrastructuur, het volume en de specialisatiegraad van het ziekenhuis en aantoonbaar goede uitkomsten van zorg. De wetenschappelijke verenigingen zullen in toenemende mate verantwoordelijkheid moeten nemen voor de toetsing van kwaliteit van de oncologische zorg die door medisch specialisten geleverd wordt (horizontaal toezicht). Betrouwbare kwaliteitsinformatie moet gerapporteerd worden aan het publiek. Zie verder [Criteria verwijzing specialistisch centrum](#).

Criteria verwijzing specialistisch centrum

Aanbevelingen:

- Longchirurgie dient alleen verricht te worden in een kliniek waar tenminste 20 anatomische resecties per jaar plaatsvinden.
- In de volgende situaties dient overleg plaats te vinden met een centrum:
 - ◆ cT3 of cT4;
 - ◆ hoge pulmonale of cardiale comorbiditeit.
- In een centrum dient minimaal ondersteuning te zijn van longartsen, radiotherapeuten, (thorax)chirurgen, klinisch pathologen, radiologen, nucleair geneeskundigen en gespecialiseerde verpleegkundigen, conform de eisen die hieraan worden gesteld door de betreffende vakgroepen.
- In een centrum dienen per discipline minimaal twee specialisten aanwezig te zijn om de continuïteit te waarborgen.
- Een centrum dient consulten aan te bieden aan behandelaars in andere ziekenhuizen.

Literatuurbespreking:

Een expertisecentrum bundelt de kennis over longkanker in (een netwerk van) centra. Deze kennis dient vertaald te worden in een hoge kwaliteit van multidisciplinaire ketenzorg. Daarom is de combinatie van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek een belangrijk aspect van een centrum. De volgende criteria kunnen worden gesteld aan een centrum:

1. In een centrum wordt om kennis en ervaring te vergroten een minimum van 25 patiënten behandeld passend bij de prevalentie van longkanker en bij de benodigde mate van multidisciplinaire zorg.
2. Het centrum is in staat tot het leveren van hoog gespecialiseerde complexe patiëntenzorg met een multidisciplinair thorax-oncologisch team.
3. Het centrum is in staat tot gespecialiseerde diagnostiek: nucleair onderzoek, endo-oesofageale en endobronchiale echoscopie, MRI en FDG-PET (zie [Diagnostiek](#)).
4. Het centrum is in staat tot behandeling: hierbij kan gebruikgemaakt worden van bepaalde faciliteiten van een ander ziekenhuis of een andere instelling met als doel de behandeling optimaal te laten verlopen. Voorbeelden zijn: gezamenlijke behandeling met een radiotherapieafdeling, gebruikmaken van specifieke operatietechnieken, (adjuvante) behandelingen of specifieke postoperatieve zorg of een behandeling in onderzoeksverband.
5. Binnen een centrum is men op de hoogte van recente wetenschappelijke ontwikkelingen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van longkanker, van preventiemaatregelen en van psychosociale begeleiding van deze patiëntengroep.
6. Kennis en ervaring is gedurende jarenlange ervaring met onderzoek en patiëntenzorg opgebouwd.
7. Het centrum is een kenniscentrum en fungeert als informatieloket en vraagbaak voor beroepsbeoefenaren, patiënten en hun familie.

8. Wetenschappelijk onderzoek doen op het gebied van longkanker is een speerpunt van het centrum. De kwaliteit van onderzoek blijkt uit publicaties.
9. Het centrum draagt zorg voor overdracht van kennis, na- en bijscholing en opleiding van nieuwe experts.
10. Een centrum dient patiëntbehandelingen te registreren en de resultaten openbaar te maken.
11. Het centrum is bereid tot visitatie.
12. Het centrum garandeert continue bereikbaarheid (telefoon of email).
13. Het centrum heeft de steun van de Raad van Bestuur van de instelling(en).

Conclusies:

Voor een aantal oncologische ingrepen is er een verband tussen het aantal ingrepen per ziekenhuis c.q. specialist en de kwaliteit van de behandeling.

Niveau 3: C Birkmeyer 2002⁵⁴, Bach 2001³⁰, Feuer 1999¹⁸⁰, Roohan 1998⁴⁶⁷, Dimick 2003¹⁴⁶, Begg 1998⁴³, KWF rapport 2010³¹⁴

Een expertisecentrum is een ziekenhuis of een groep ziekenhuizen waar geavanceerde diagnostiek en behandeling van patiënten met een longtumor plaatsvindt en waarbij de verworven kennis en ervaring verspreid wordt door onderwijs, onderzoek en in kwalitatief steeds betere patiëntenzorg. Daarnaast is een centrum in staat complexe patiënten met een sterk verhoogd behandelingsrisico te behandelen.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep.

Overwegingen:

Overwegingen over spreiding, concentratie en infrastructuur

De minimale infrastructuur voor een optimale diagnostiek van patiënten met verdenking op NSCLC bestaat uit laboratoriumfaciliteiten, endoscopische technieken, pathologische expertise voor cytologie/histologie en mutatie-analyses, longfunctieonderzoek, cardiologische expertise, beeldvormende technieken zoals CT, MRI, FDG-PET, FDG-PET-CT en perfusiescan. Sommige faciliteiten waarvoor speciale expertise nodig is zoals moleculair biologische kennis voor mutatieanalyse of speciale vaardigheden zoals EUS of EBUS kunnen geconcentreerd worden in regio.

Onderlinge afstemming is noodzakelijk zoals uit de volgende twee voorbeelden over EUS/EBUS en mediastinoscopie mag blijken. Regionaal dient bijvoorbeeld endoechografie (EUS en/ of EBUS) beschikbaar te zijn voor de diagnostiek en stadiëring van longkanker vanwege het minimaal invasieve karakter, het feit dat de inzet van endoechografie de mediastinale stadiëring verbetert en het aantal onnodige thoracotomieën vermindert. Onderlinge afspraken tussen longartsen, chirurgen evenals (cyto)pathologen worden sterk aanbevolen voor het regionaal realiseren van een optimale stadiëring van het NSCLC. Het heeft de voorkeur dat endoechografie-onderzoeken worden uitgevoerd door longartsen die daarvoor een speciale opleiding genoten hebben. Eén ander voorbeeld is de mediastinoscopie. Vanwege de invloed van ervaring in het uitvoeren van een mediastinoscopie op het resultaat ervan is een ruime expertise bij de chirurg noodzakelijk. Het verdient daarom aanbeveling mediastinoscopie te verrichten in de kliniek waar ook de eventuele thoracotomie zal worden uitgevoerd. Een van de voorwaarden voor een eventuele spreiding van diagnostiek en/of behandeling is een zodanige infrastructuur dat de snelheid van diagnostiek niet in gevaar komt (zie [Maximaal aanvaardbare wachttijden](#)).

Vanuit het patiëntenperspectief gezien is concentratie van de longchirurgie van het grootste belang op basis van criteria die bovenstaand al waren besproken. Waar de behandeling uit een breed spectrum van mogelijkheden bestaat dient in het MDO kennis en kunde van al die mogelijkheden voor handen te zijn. Uiteindelijk zijn de Nederlandse patiënten gebaat bij de meest weloverwogen beslissing en vervolgens de beste behandeling. Dat kan alleen maar via concentratie van zorg. Voor de radiotherapie is daarin voorzien door een beperkt aantal bestralingscentra en voor de chirurgie is dat even wenselijk. De nu vigerende eisen houden geen rekening met de grotere chirurgische aantallen nodig voor optimale minimaal invasieve chirurgie (VATS) aan de ene kant en technisch zeer uitgebreide en ingewikkelde resecties anderzijds.

Patiëntendossier

Literatuurbespreking:

Over de meest adequate dossiervoering bij patiënten met NSCLC is geen wetenschappelijk onderzoek gedaan. Wel staat in tekstboeken aangegeven wat men aan informatie kan verzamelen en welke mogelijkere relevant zijn voor het medisch denken, waaronder het opstellen van een differentiaal diagnose. Daarnaast kan de informatie van het patiëntendossier gebruikt worden voor nationale databestanden. Privacy-aspecten dienen goed in ogenschouw te worden genomen, maar ook de relevantie voor wetenschappelijk onderzoek en voor toetsing van het medisch handelen.

Het papieren of digitale medisch dossier behoort alle relevante gegevens te bevatten die voor adequate medische zorg nodig zijn. Het gaat om gegevens die verkregen zijn bij anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek, gegevens van andere medische gebeurtenissen, gegevens over het te voeren beleid en wat daarover met de patiënt is besproken, de behandeling en de follow-up. Het dossier is niet alleen van belang voor de behandelaar tijdens het patiëntencontact, maar het vormt ook het uitgangspunt bij het overleg met andere specialismen en bij waarneming in diensttijd. Gaat het om een patiënt met een nieuw ontdekt longcarcinoom of een vermoeden daarvan, dan is er in essentie onderscheid te maken in gegevens die de tumor betreffen, zoals type en stadium.

Ook de bevindingen die de patiënt zelf betreffen en onder meer aangeven welke behandeling hij of zij kan (functioneel onderzoek) en wil ondergaan. Over hoe het dossier er exact uit moet zien, zijn geen wetenschappelijke gegevens voorhanden, maar bovenstaande overwegingen zijn wel gemeengoed in de medische opleiding en praktijk.

In dit hoofdstuk is geïnventariseerd wat geregistreerd kan worden in het dossier van patiënten met longkanker, uitgaande van wat in de praktijk nodig is voor een onderbouwde beslissing betreffende behandelingen. Daarnaast zijn er enkele terzake relevante protocollen (onder andere de Society of Thoracic Surgeons database) beschikbaar. Vooral voor ouderen is niet duidelijk of alle onderstaande gegevens geregistreerd moeten worden. Veel van onderstaande informatie kan irrelevant zijn voor de individuele patiënt, maar de meeste tekstboeken sommen wisselende gegevens op die van belang zijn voor de longkankerpatiënt in het algemeen.

Anamnese

De anamnese is gericht op klachten die wijzen op uitbreiding en metastasering van de tumor, en op gegevens over de operabiliteit van de patiënt. Frequentie klachten bij presentatie zijn hoesten, thoracale pijn, kortademigheid of haemoptoe. Bij aanwezigheid van gewichtsverlies, botpijnen, zwellingen, klachten in bovenbuik en flanken, en neurologische symptomen dient aanvullend onderzoek naar metastasering te gebeuren. Bij aanwijzingen voor longkanker dient naar roken te worden geïnformeerd, de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een longmaligniteit en COPD⁵⁵⁹. Het aantal 'packyears' wordt vaak berekend en genoteerd in de status. Tevens dient men zich een beeld te vormen van de algemene conditie van de patiënt en de aanwezigheid van comorbiditeit. In Amerikaanse onderzoeken werd gevonden dat comorbiditeit een onafhankelijke prognostische factor is^{38 182 183 432}. Gewichtsverlies en een slechte 'performance'-score hangen samen met uitgebreidere ziekte en een slechtere prognose^{169 174}. De volgende onderwerpen kunnen vastgelegd worden in het medisch dossier:

- leeftijd;
- geslacht;
- klachten van de tumor (hoest, veranderd hoestpatroon, haemoptoe, pijn, dyspnoe);
- klachten die kunnen duiden op lymfeklierzwellingen;
- klachten die kunnen duiden op metastasen (pijn in de leverstreek, botpijnen, hoofdpijn, neurologische symptomen);
- klachten die kunnen duiden op een paraneoplastisch syndroom, en daarmee een aanduiding kunnen vormen voor het type carcinoom, of speciale behandeling behoeven ('inappropriate' ADH-secretie, hypercalciëmie door verhoogd parathormoon activiteit, hypertrofe osteoarthropathie en andere syndromen);
- klachten die een aanwijzing zijn voor een slechtere prognose (moeheid, slechte eetlust, gewichtsverlies in de voorafgaande drie maanden);
- duur van de klachten;
- roken (aantal 'packyears');
- comorbiditeit;
- sociaal netwerk.

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek wordt speciale aandacht geschonken aan eventueel vergrote lymfeklieren in hals, supraclaviculair en oksels, aan asymmetrische percussie en auscultatie van de longen, en aan vergroting van de lever. Het meten van bloeddruk, ausculteren van het hart en beoordelen van de vasculaire status zijn belangrijk in verband met het inschatten van het operatierisico. De volgende onderwerpen dienen vastgelegd te worden in het medisch dossier:

- lengte (in cm);
- gewicht (in kg);
- algemene indruk, klinische conditie, 'performance'-score (Karnofsky/WHO), zie tabel [292](#) [101](#)
- circulatie: pols, bloeddruk, abnormale venetekening (vena cava superior syndroom)
- lymfeklierstations;
- afwijkende bevindingen van longen en lever;
- oriënterend neurologisch onderzoek (syndroom van Horner);
- aanwezigheid van een eventueel paraneoplastisch syndroom (zie boven).

Tabel Niveau van functioneren volgens overeenkomende 'performance'- score volgens de WHO en volgens Karnofsky

WHO-score	Betekenis	Karnofsky-score
0	Volledig actief, in staat tot normale activiteit zonder beperkingen	90-100
1	Beperkt in uitvoeren van zware activiteit, maar in staat tot uitvoeren van lichte arbeid	70-80
2	In staat tot verzorging van zichzelf, maar niet in staat tot werken, meer dan 50% van de tijd dat de persoon wakker is, is deze mobiel	50-60
3	In staat tot beperkte verzorging van zichzelf; aan bed of stoel gebonden voor meer dan 50% van de tijd dat de persoon wakker is	30-40
4	Volledig afhankelijk, kan zichzelf niet meer verzorgen; volledig aangewezen op bed of stoel	10-20

Aanvullend onderzoek

Bij alle patiënten met aanwijzingen voor longkanker dient een röntgenthoraxfoto te worden gemaakt. Of deze in de naaste toekomst vervangen gaat worden door een 'low-dose' CT is nog onduidelijk. In veel gevallen is deze al gemaakt (deze was de reden voor het vermoeden van longkanker). In principe wordt zowel een voor-achterwaartse als een laterale opname aanbevolen in de meeste richtlijnen. Aanbevelingen in verband met het stadiëringsonderzoek staan bij [Diagnostiek](#). Pathologisch onderzoek is geïndiceerd voor het bevestigen van de diagnose, het vaststellen van het histologisch subtype en om de verschillende mutaties in verschillende 'driver' eiwitten vast te stellen. De longfunctie dient in kaart te worden gebracht om het eventuele operatie- en/of bestralingsrisico in te schatten. Over de waarde van laboratoriumonderzoek is weinig bekend. Elektrolytbepalingen zijn van belang voor eventuele paraneoplastische syndromen, leverenzymwaarden wegens mogelijke aanwijzingen voor levermetastasen en een verhoogde activiteit van alkalisch fosfatase kan wijzen op botmetastasen.

Van de volgende onderzoeken dient te worden vastgelegd of ze uitgevoerd werden en de originele uitslag dient in het elektronisch (of papieren) dossier te worden opgenomen:

- Röntgenthoraxfoto;
- Bronchoscopie;
- CT;
- mediastinoscopie (ook het aantal klieren dat onderzocht is en de lokalisatie van deze klieren);
- FDG-PET of FDG-PET-CT;
- MRI;
- PA-onderzoek;
- Laboratoriumonderzoek;
- Onderzoek naar een eventueel paraneoplastisch syndroom (zie boven);
- Longfunctieonderzoek (geforceerde expiratoire 1-secondewaarde (FEV₁), totale longcapaciteit (TLCO), vitale capaciteit (VC));
- Onderzoek naar afstandsmetastasen.

Behandeling

Over de behandeling die de patiënt heeft gekregen, dienen de volgende items vastgelegd te worden in het medisch dossier:

- datum van de operatie;
- type operatie;
- begin- en einddatum van de radiotherapie;
- dosis (in Gy) en aantal fracties radiotherapie;
- dosisaanpassing van de radiotherapie en reden voor de dosisaanpassing;
- begin- en einddatum van de chemotherapie;
- soort chemotherapie;
- dosis en interval van de chemotherapie;
- dosisaanpassing van de chemotherapie en reden voor de dosisaanpassing;
- bijwerkingen;
- resultaat van de behandeling.

Follow-up

Wat betreft follow-up dienen de volgende items in het dossier te worden vastgelegd:

- datum en plaats van recidief of progressie;
- overlijdensdatum;
- doodsoorzaak.

Psychosociale zorg

Literatuurbespreking:

Het krijgen van longkanker kan het leven ingrijpend verstoren in lichamelijk, emotioneel, sociaal en levensbeschouwelijk opzicht. Voor details wordt verwezen naar de [Richtlijn detecteren behoeften Psychosociale Zorg](#).

Vergeleken met andere typen kanker kunnen bij patiënten met longkanker drie specifieke aspecten worden onderscheiden die de kwetsbaarheid voor psychische klachten vergroten:

- het eigen aandeel in het krijgen van longkanker door roken; de meeste patiënten zijn zich hiervan bewust; dit besef kan resulteren in schuld- en/of schaamtegevoelens;
- kortademigheid, met als gevolg beperkingen in functioneren en de angst om te stikken;
- de slechte prognose; de gemiddelde 5-jaarsoverleving bij patiënten met longkanker is < 15%.

De lichamelijke klachten kunnen gerelateerd zijn aan het onderliggend lijden, aan de bijwerkingen of aan de complicaties van de behandeling(en). Lichamelijke klachten zijn vaak geassocieerd met emotionele stress, afname van kwaliteit van leven en functieverlies. Patiënten met longkanker ervaren vaak veel lichamelijke klachten van dyspnoe, vermoeidheid, pijn, hoesten, anorexie/ cachexie, emotionele distress^{339 109}. Vaak is behandeling gericht op symptoomverlichting en is verbeteren of handhaven van de kwaliteit van leven de belangrijkste focus.

Prevalentie

Aanbevelingen:

Op basis van de prevalentie van psychosociale problemen bij patiënten met longkanker dienen de betrokken zorgverleners bij iedere patiënt met longkanker te vragen naar angst en depressie.

Literatuurbespreking:

In een literatuuroverzicht over psychosociale morbiditeit bij patiënten met longkanker (1998) waren er hoge prevalenties van angst (17-33%) en depressieve stemming (11-33%)⁴⁸⁸. In een onderzoek uit 2000 had 21% van de patiënten met NSCLC angst en 25% depressie²⁶⁴. Uit een vergelijking van 14 verschillende patiëntengroepen uit 2001 kwam naar voren dat psychosociale problemen het vaakst (43,4%) voorkwamen bij patiënten met longkanker⁶⁴¹. In een onderzoek uit 1992 bij 188 patiënten met kanker in Nederland, van wie 14 patiënten met longkanker, had 37% van de respondenten behoefte aan extra hulp bij één of meer problemen⁴⁹⁹. Volgens het genoemde literatuuroverzicht uit 1998 gaat psychosociale morbiditeit bij longkanker vaak samen met fysieke symptomen, zoals hoesten, pijn in borst en schouder, kortademigheid, moeheid en anorexie⁴⁸⁸.

Conclusies:

Ongeveer een derde van de patiënten met longkanker heeft psychosociale problemen.

[Niveau 3](#): C Schrameijer 1992⁴⁹⁹, Sarna 1998⁴⁸⁸, Zabora 2001⁶⁴¹, Hopwood 2000²⁶⁴

Lichamelijke symptomen, zoals kortademigheid, hoesten, pijn, vermoeidheid en anorexie, zijn een belangrijke oorzaak van psychosociale problemen bij patiënten met longkanker.

[Niveau 3](#): C Sarna 1998⁴⁸⁸

Overwegingen:

De genoemde onderzoeken naar de prevalentie van psychosociale problemen zijn beschrijvend en alleen verricht bij patiënten met kanker zonder vergelijking met bevolkingsonderzoeken. De verschillen in percentages kunnen worden verklaard met het gebruik van verschillende meetinstrumenten en de selectie van de onderzoeksgroep.

Rol van de verpleegkundige

Uitgangsvraag

Wat is de rol van de verpleegkundige bij de begeleiding van de patiënt tijdens de behandeling?

Aanbevelingen:

- Psychosociale problemen moeten tijdig gedetecteerd worden om de kwaliteit van leven van patiënten met NSCLC te optimaliseren. Verpleegkundigen spelen hierbij een belangrijke ondersteunende rol.
- De verpleegkundige begeleiding tijdens behandeling zal gericht moeten zijn op het monitoren en managen van emotionele en fysieke problemen.
- Gezondheidszorgmedewerkers moeten bekend zijn met het meten van kwaliteit van leven en bereid zijn om meetinstrumenten te gebruiken.
- Het regelmatig meten van de kwaliteit van leven door een oncologieverpleegkundige of nurse practitioner kan aanvullende informatie geven om de keuze van behandeling vast te stellen.
- Oncologieverpleegkundigen zouden meer aandacht kunnen schenken bij het in kaart brengen van de kwaliteit van leven bij longkankerpatiënten die chemotherapie ondergaan.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag 11 (zie [bijlage 5](#)): Wat is de rol van de verpleegkundige bij de begeleiding van de patiënt tijdens de behandeling?

Rol van de verpleegkundige bij signaleren van psychosociale problemen

Ziekte en behandeling geven niet alleen lichamelijke klachten, maar ook onder meer angst, onzekerheid, somberheid, wanhoop en aantasting van het gevoel van eigenwaarde en controle, schaamte en schuld, vooral wanneer de patiënt rookt. Daarnaast zijn er vele sociale gevolgen bijvoorbeeld wanneer de patiënt eenzaam en/of afhankelijk raakt. De confrontatie met kanker kan leiden tot een existentiële crisis. Het roept vragen op met betrekking tot wat voor de patiënt zinvol en van betekenis is⁴⁶⁰.

Onderzoek van Hill in 2003 toont aan dat longkankerpatiënten (n=80) vinden dat minder dan de helft van hun zorgen (43%) in het behandelteam wordt besproken, kort nadat de diagnose gesteld is (14-28 dagen)²⁵³. Patiënten met longkanker maken zich meer zorgen over de psychosociale gevolgen van de ziekte dan over de lichamelijke problemen. De belangrijkste zorgen die patiënten bespreken zijn: zorgen over de ziekte zelf, zorgen over de toekomst met betrekking tot de ziekte en zorgen over het welzijn van hun familie. Bij 70% van de patiënten werden lichamelijke klachten besproken, maar emotionele, psychologische of sociale zorgen werden niet voldoende besproken²⁵⁴.

Patiënten met longkanker hebben grote moeite om kwaliteit van leven vast te houden. Bij vrouwen met NSCLC, zijn jonge leeftijd, depressieve stemming, aantal comorbide ziekten en een negatieve betekenis geven aan de ziekte, gerelateerd aan een lagere kwaliteit van leven⁴⁸⁷.

Naast het feit dat chemotherapie bij NSCLC geassocieerd is met verbetering van kwaliteit van leven en palliatie van symptomen zijn er een aantal andere factoren die de kwaliteit van leven ook beïnvloeden. Zo beschrijft Bozcuk bij 50 patiënten dat de kwaliteit van leven voorafgaand aan een chemotherapiebehandeling, het soort chemotherapie, en de leeftijd van de patiënt de omvang van de kwaliteit van leven bepalen tijdens behandeling met chemotherapie⁶⁵⁰. Vooral ouderen en patiënten met een goede kwaliteit van leven voorafgaand aan de chemotherapie behandeling, die niet reageren op die behandeling, lopen het grootste risico op een grote afname van hun kwaliteit van leven⁵⁰.

Emotionele ondersteuning is nodig bij het bespreken van seksuele gevoelens. In een prospectieve, beschrijvende studie (n=59) is onderzocht dat veelal het seksueel functioneren verminderd is bij aanvang van de behandeling en dat kan tijdens behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie verder afnemen⁵⁰⁷.

Het tijdig herkennen van problemen tijdens het ziekteverloop ten gevolge van de confrontatie met kanker en

daardoor tijdig verwijzen naar de juiste psychosociale en/of (para) medische hulpverlener, zou de kwaliteit van leven van deze patiënten, de tevredenheid met de (medische) zorg en de communicatie met de primaire zorgverleners kunnen verhogen. Voor het signaleren van psychische spanning bij kankerpatiënten wordt sterk aanbevolen gebruik te maken van de lastmeter. Deze bestaat uit de thermometer en de probleemlijst zoals beschreven in de [richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg](#).

Rol van de verpleegkundige bij symptoom management

Oncologieverpleegkundigen kunnen symptomen herkennen en managen, patiënten informeren en ondersteunende zorg bieden. Dit kan plaatsvinden in samenwerking met andere disciplines die betrokken zijn in de zorg en behandeling bij de meest voorkomende klachten bij patiënten met longkanker⁵⁵⁸. Ondersteunende zorg kan effect hebben op de emotionele en psychologische toestand van de patiënt, maar ook op lichamelijke symptomen, zoals dyspnoe management. De ondersteunende zorg in de studie van Thompson was gericht op het inzicht van patiënten in hun ziekte, het uitdrukken van hun gevoelens over symptomen, diagnose en toekomst en het uitbreiden van zelfmanagement⁵⁵⁸.

Patiënten kunnen baat hebben bij kortdurende interventies gericht op managen van de kortademigheid, voeding, beweging, vergroten van gevoel van ontspanning en behouden van gezins-/familierelaties^{429 481}. Ryan beschrijft in haar review artikel de bewezen effecten van gedragsinterventies van verschillende fysieke klachten bij patiënten met kanker zoals pijn, dyspnoe, misselijkheid en braken bij chemotherapie⁴⁸¹.

Symptoommanagement door verpleegkundigen vraagt ook om tijd en ruimte. Sikorskii beschrijft in een gerandomiseerde studie (n=471) de waarde van automatisch telefonisch symptoommanagement in vergelijking met telefonisch symptoommanagement door een verpleegkundige⁵¹⁶. Beide interventies laten een klinisch significante vermindering van de ernst van symptomen zien. Opvallend was dat patiënten met longkanker die ernstigere bijwerkingen hebben, zich terugtrokken van de automatische telefonische contacten, waarschijnlijk omdat telefonische interventie niet voldoende voorziet in adequaat symptoommanagement. Niettemin beschrijft Cox dat telefonisch symptoommanagement een goede aanvulling zou kunnen zijn op poliklinische follow-up bij patiënten¹⁰⁹.

Rol van de verpleegkundige bij de follow-up

Hoewel er weinig onderzoek beschikbaar is lijkt de follow-up bij longkankerpatiënten belangrijk, ongeacht de fase en de behandeling die de patiënt ondergaat. Voorlichting en begeleiding vergen een systematisch aanpak van nacontroleren, voor elke patiënt zou er tevens een persoonlijk nazorgplan moeten zijn. Voor patiënten met een gevorderde ziekte, waarbij de behandelopties beperkt zijn, zijn er minder duidelijke follow-up-richtlijnen.

Voorals symptoomcontrole (medische controle) en psychische ondersteuning is belangrijk. In een studie van Cox werd in een geselecteerde groep van 54 patiënten die een longkankerkliniek bezochten gevraagd welke follow-up de patiënten wensten. Hierbij gaf een deel van de patiënten aan dat zij hun emotionele en psychologische problemen beter met een verpleegkundige konden bespreken, dan met de specialist, huisarts of telefonisch.

Hoewel werk voor veel kankerpatiënten een belangrijke bron van emotionele steun en financiële zelfstandigheid kan betekenen, ondervinden veel kankerpatiënten problemen met werkhervatting. De [richtlijn Kanker en Werk uit 2009](#) geeft hierover nadere informatie⁵⁷. Voor longkankerpatiënten behandeld in een curatieve opzet kunnen zich problemen voordoen langere tijd na afloop van de behandeling en daarom lijkt een programmatische aanpak in de nazorg zoals de [richtlijn over herstel na kanker](#) aangeeft, gewenst⁴⁵⁹.

Rol van de verpleegkundige bij de coördinatie van zorg

Tijdens hun behandeling krijgen patiënten te maken met veel hulpverleners. De complexiteit van de zorg neemt toe en derhalve is een loket of een aanspreekpunt essentieel om als patiënt niet te verdwalen in het doolhof van zorgverleners. Een casemanager is nodig om de continuïteit te waarborgen. De (oncologie)verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten of 'nurse-practitioners' kunnen deze rol van casemanager vervullen. Zij coördineren de logistiek rondom het behandelplan, zijn contactpersoon voor multidisciplinaire teams en/of begeleiden klinisch wetenschappelijk onderzoek. Continuïteit van zorg kan mogelijk beter geleverd worden door verpleegkundigen dan door artsen, vanwege de vaak kleinere groep verpleegkundigen met minder wisselingen in de teamsamenstelling.

Conclusies:

Er is behoefte aan professionals in de gezondheidszorg die emotionele steun bieden en die reageren op de psychosociale behoefte van patiënten, door patiënten uit te nodigen te praten over hun zorgen en proberen de zorgen aan te pakken in een vroeg ziekte-stadium.

Niveau 3: C Hill 2003²⁵³

De leeftijd van de patiënt en kwaliteit van leven vóór behandeling voorspellen de mate van verbetering in kwaliteit van leven na chemotherapie bij patiënten met gevorderd NSCLC.

Niveau 3: C Bozcuk 2006⁶⁵⁰; B Biesma 2011⁵¹

Verpleegkundigen kunnen een actieve rol in ondersteuning bieden bij het aanleren van nieuwe vaardigheden (coping skills) aan patiënten en familieleden, die het gevoel van competentie, controle en ondersteuning bevorderen en leiden tot vermindering van fysieke en emotionele nood.

Niveau 4: C Ryan 1996⁴⁸¹

Vroegtijdig beoordelen van symptomen en symptoommanagement door (oncologie)verpleegkundigen kunnen een belangrijke component zijn om de kwaliteit van leven en functionele status te verbeteren bij patiënten met longkanker.

Niveau 4: C Joyce 2008³³⁹

Follow-up door verpleegkundigen waarbij de focus is gericht op informatievoorziening, ondersteuning en coördinatie van zorg, kan leiden tot dezelfde of betere patiënttevredenheid en symptoomcontrole in vergelijking met follow-up door een arts.

Niveau 3: C Thompson 2005⁵⁵⁸

Overwegingen:

Betrokkenheid en emotionele ondersteuning zijn onderdeel van de basale zorgverlening door medische en verpleegkundige hulpverleners. Deze ondersteuning verzacht problematiek zoals angst en depressie, verbetert de samenwerking tussen arts en patiënt en bevordert de informatieverwerking van de patiënt. Aandacht voor emoties en welbevinden vergemakkelijkt het verwerkingsproces van de ziekte en de behandeling. Verpleegkundigen kunnen emotionele en psychologische problemen laagdrempelig en adequaat bespreken met patiënten; Bovenstaande literatuur beschrijft echter summier en beperkt om welke zorgen het gaat (angst en verdriet).

Roken is de grootste risicofactor voor longkanker. Bij patiënten die roken kunnen schuldgevoelens ontstaan. De diagnose longkanker kan een sterke motivatie zijn om te stoppen met roken. Stoppen met roken kan zelfs voor patiënten met uitgebreide ziekte, lichamelijke en psychologische voordelen opleveren. Voor ondersteuning bij stoppen met roken kan verwezen worden naar de richtlijn behandeling van tabaksverslaving van het CBO uit 2004⁴⁵⁸.

Organisatie

Aanbevelingen:

- Huisarts, medisch specialist en (oncologie)verpleegkundige dienen zich ervan bewust te zijn dat basale psychosociale zorg al vanaf de beginfase van diagnostiek en behandeling van NSCLC moet worden aangeboden. Deze zorg bestaat uit voorlichting op maat, adequate bejegening en, indien nodig, tijdige verwijzing.
- Voor goede psychosociale zorg dienen adequate verwijzingsmogelijkheden beschikbaar te zijn naar psychosociaal oncologisch geschoolde zorgverleners zoals verpleegkundig specialisten, (aan het ziekenhuis verbonden) maatschappelijk werkenden, psychologen en psychiaters, en/of naar specifieke patiëntenprogramma's (gespreksgroepen, ontspanningsgroepen, revalidatieprogramma's, patiëntenvereniging).

Literatuurbespreking:

Voor een adequate begeleiding is een goede afstemming tussen de verschillende betrokken behandelaars

vanaf het moment van diagnose tot het moment van overlijden van groot belang. Goede communicatie, multidisciplinair overleg en overdrachten, zowel tijdens ziekenhuisopname alsook overdrachten van de tweede naar de eerste lijn, zijn in alle fasen van diagnostiek en behandeling onontbeerlijk. Psychosociaal-oncologische zorg wordt verstrekt door alle professionele hulpverleners met wie de patiënt in het oncologische behandeltraject te maken krijgt. Veel disciplines zijn betrokken bij de psychosociale zorg voor patiënten met kanker, en hun taken hangen af van de expertise en de plaats in het zorgproces^{499 624 391}. Voor de organisatie van de psychosociale begeleiding kan een trechtermodel worden gehanteerd, waarbij een onderscheid wordt gemaakt naar basale, gespecialiseerde en professionele zorg.

Basale psychosociale begeleiding

De medische behandelaars, zoals huisarts, longarts, oncoloog, (cardiothoracaal) chirurg, radiotherapeut en (oncologisch)verpleegkundige, bieden begeleiding en emotionele steun tijdens de contacten in het kader van de primaire medische behandeling. Voorlichting op maat over de ziekte en de behandeling en een adequate bejegening zijn de pijlers van deze begeleiding. Bij voorlichting op maat gaat het er om de patiënt te helpen bij de besluitvorming, te adviseren over leefregels en gerust te stellen door het wegnemen van misverstanden; dit heeft betere zelfzorg, meer acceptatie van de ziekte en minder angst en onzekerheid tot gevolg⁶²⁴. Wanneer de patiënt behoefte heeft aan algemene voorlichting over longkanker, kan worden verwezen naar de website van het Longkanker Informatiecentrum (www.longkanker.info).

Bij bejegening gaat het er om op een heldere en respectvolle manier te informeren, aandacht te schenken aan de verwerkingsstrategieën van de patiënt en aan risicovolle omstandigheden, verborgen problemen en knelpunten bij de patiënt te expliciteren, en de patiënt op het juiste moment te behandelen of te verwijzen⁶²⁴.

Gespecialiseerde psychosociale zorg

Bij blijvende psychosociale klachten en/of psychosociaal disfunctioneren kunnen huisarts, longarts, wijkverpleegkundige en oncologieverpleegkundige gespecialiseerde psychosociale zorg aanbieden of, na inventarisatie van de aard van de problematiek, verwijzen^{499 624}.

Professionele psychosociale hulpverlening

Ten slotte zijn er de professionals die zich vanuit hun vakgebied primair bezighouden met psychosociale hulpverlening, zoals (medisch) maatschappelijk werkenden, psychologen, psychiaters, maar ook geestelijk verzorgers. Begeleiding op dit niveau wordt aangeboden als de ziekte en de behandeling een te zware belasting voor de patiënt dreigen te worden. Deze zorg kan bestaan uit counseling, psycho-educatie, psychotherapie en/of medicamenteuze therapie⁶²⁴.

Conclusies:

Artsen en verpleegkundigen vervullen een belangrijke rol bij de psychosociale zorg voor patiënten, door goede voorlichting over ziekte en behandeling te geven, adequate bejegening en signalering van ernstige problemen.

Niveau 3: C Schrameijer 1992⁴⁹⁹

Gespecialiseerde psychosociale zorgverleners (maatschappelijk werk, psychologen, psychiaters, geestelijk verzorgers) hebben een rol wanneer de basale psychosociale zorg van medische zorgverleners niet toereikend is.

Niveau 3: C Schrameijer⁴⁹⁹

Overwegingen:

'Evidence-based'-onderzoeken over de organisatie van de zorg ontbreken. De organisatie van de psychosociale oncologische zorg in Nederland valt binnen de kaders van de algemene gezondheidszorg en is gebonden aan de financiële keuzen van de zorgverzekeraars. Goed georganiseerde psychosociale oncologische zorg hangt veelal af van initiatieven van betrokken behandelaars, wordt veelal niet door beleidsmakers gestuurd en voor de financiering bestaan geen eenduidige regels. Het is wenselijk dat een heldere structuur met een goede samenwerking en een duidelijke financiering op korte termijn tot stand komen.

TNM classificatie

Aanbevelingen:

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

Literatuurbespreking:

De nieuwe 7^e 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^{209 225 440 476 448}. De doelstellingen van de classificatie zijn 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 7^e 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 NSCLC³⁸³. 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)^{217 528}. De International Staging Committee (ISC) van de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) verzamelde in de periode van 1990 tot 2000 gegevens van ongeveer 68.000 NSCLC-patiënten en van 13.000 SCLC patiënten⁵⁰⁹. Van deze patiënten werden de TNM gegevens geanalyseerd, waarbij de verschillen in overleving werden gebruikt voor de aanbevelingen in de 7^e editie van de TNM Staging System for Lung Cancer²⁰⁹. Deze editie werd in het najaar van 2009 gepubliceerd en dient ook in Nederland algemeen gebruikt te worden vanaf januari 2010²⁰⁸.

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^{503 85}. Om het classificatiesysteem ook in de toekomst te verbeteren en aan te passen zijn steeds nieuwe gegevens van centra over de wereld nodig²⁰⁷.

Overige opmerkingen

Algemene regels van het TNM-systeem

De betekenis van de diverse TNM-stadia staat vermeld in onderstaande tabel 1:

- 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 geresecteerde specimen (behalve voor mediastinoscopie). De cTNM- en pTNM-stadiumindeling moeten na vaststelling voor een patiënt in de medische status worden genoteerd²⁰⁹.

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 ziektevrije 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)²⁰⁸.

Regionale lymfeklierclassificatie bij NSCLC

De aan- of afwezigheid van regionale lymfekliermetastasen bij het NSCLC 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)²¹⁷ en de American Thoracic Society (ATS)⁵²⁸. Het huidige systeem biedt de mogelijkheid op consequente en reproduceerbare wijze lymfeklieren te classificeren en is geschikt voor zowel klinische als chirurgisch-pathologische stadiëring (tabel 2).

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 1).

Afwezigheid van regionale lymfekliermetastasen wordt aangegeven als N0.

N1-lymfekliermetastasen zijn peribronchiaal of ipsilateraal hilair gelegen (distaal van de mediastinale omslagplooi en binnen de viscerale pleura). N2-metastasen bevinden zich tussen de mediastinale pleurabladen in ipsilaterale mediastinale en subcarinale klieren. Supraclaviculair en contralateraal mediastinaal of hilair 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 voorafgaand 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, FDG-PET 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 thoracotomie⁴⁷⁸.

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 (zie tabel 3). 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 3 en 4).

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

T-component:

De tumorgrootte heeft prognostische waarde waarbij de T1-tumoren nu worden onderverdeeld in T1a (?2cm) en T1b (>2-3 cm), en de T2- tumoren worden onderverdeeld in T2a (>3-5 cm) en T2b (>5-7 cm), en 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 i.p.v. 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 stadiëringsysteem^{571 208}.

N-component:

Geen veranderingen t.o.v 6e editie.

1. Lymfekliermetastasen worden gedefinieerd als lokalisatie van tumorcellen in lymfeklierweefsel;
2. Micrometastasen: 0.2 mm-2 mm;
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 immuunhistochemische of moleculaire technieken, voor nomenclatuur (IASLC handboek, pagina 79)^{208 209}.

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 1: TNM-classificatie volgens de 7^e 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 pariëtale 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 andere 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

Tabel 2: Stadiumindeling op basis van TNM-classificatie 7^e editie IASLC^{217 528 384}

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 T3	N1 N0	M0 M0
stadium IIIA	T1 T2 T3	N2 N2 N1,N2	M0 M0 M0
stadium IIIB	elke T T4	N3 elke N	M0 M0
stadium IV	elke T	elke N	M1

Tabel 3: Hulpmiddel voor het omzetten van de 6^e naar de 7^e TNM classificatie^{209 208}

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 (≥ 3-≤ 5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIB	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

Tabel 4: Veranderingen in **vetgedrukt** aangegeven tussen 6^e en 7^e 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

Figuur 1: Regionale klierstations, benaming ten behoeve van longkankerstadiëring volgens de 7^e editie IASLC

Conform het voorstel van de IASLC schuift de grens tussen niveau 2 en 4 links en rechts van de arbitraire anatomische middenlijn van de trachea (ATS systeem) naar de linker laterale wand van de trachea aangezien deze beter overeenkomt met het lymfedrainage patroon.

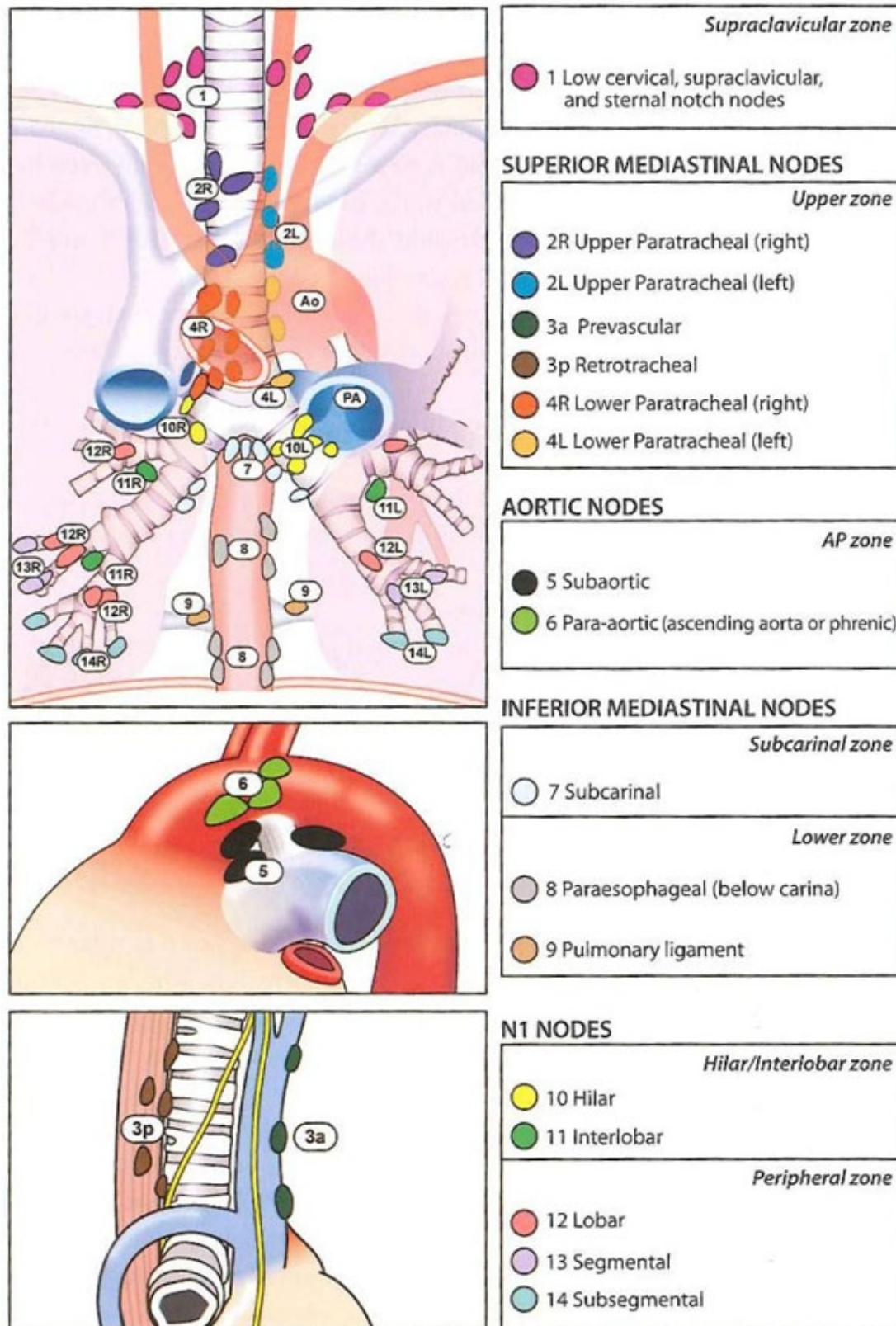


Figure 5.2 International Association for the Study of Lung Cancer Nodal Chart with Stations and Zones. Copyright ©2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Conclusies:

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

Niveau 1: A, Goldstraw 2007²⁰⁹, Groome 2007²²⁵, Rami-Porta 2007⁴⁴⁸, Rusch 2007⁴⁷⁹, Postmus 2007⁴⁴⁰.

Referenties

1 - Aupérin A

A. Aupérin, C. Le Péchoux, E. Rolland, W.J. Curran, K. Furuse, P. Fournel, J. Belderbos, G. Clamon, H.C. Ulutin, R. Paulus, T. Yamanaka, MC. Bozonnat, L. Uitterhoeve, X.F. Wang, L. Stewart, R. Arriagada, S. Burdett, JP. Pignon, on behalf of the NSCLC Collaborative Group. Concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of individual data of 1205 patients. [J Clin Oncol 2010; 28\(13\):2181-90.](#)

2 - Aaby C

Aaby C, Kristensen S, Nielsen SM. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: computed tomography and cervical mediastinoscopy. [J Otorhinolaryngol Relat Spec:57:279-285. 1995.](#)

3 - Adams K

Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. [Thorax 64:757-762. 2009.](#)

4 - Adlard JW

Adlard JW, Joseph J, Brammer CV, Gerrard GE. Open access follow-up for lung cancer: patient and staff satisfaction. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 13:404-408. 2001.](#)

5 - Alatas F

Alatas F, Alatas O, Metintas M, Colak O, Erginel S, Harmanci E. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. [Clin Biochem 35:293-296, 2002.](#)

6 - Albain KS

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, III, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. [Lancet 374:379-386; 2009.](#)

7 - Albertucci M

Albertucci M, Meester T de, Rothberg M, Hagen J, Santoscoy R, Smyrk T. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. [J Thorac Cardiovasc Surg 103:8-12, 1992.](#)

8 - Alexiou C

Alexiou C, Beggs D, Onyeaka P, Kotidis K, Ghosh S, Beggs L, et al. Pneumonectomy for Stage I (T1N0 and T2N0) Non-small Cell lung Cancer Has Potent, Adverse Impact on Survival. [Ann Thorac Surg 76:1023-1028, 2003](#)

9 - Alexiou C

Alexiou C, Beggs D, Onyeaka P, Kotidis K, Ghosh S, Beggs L, et al. Pneumonectomy for Stage I (T1N0 and T2N0) Non-small Cell lung Cancer Has Potent, Adverse Impact on Survival. [Ann Thorac Surg 76:1023-1028, 2003.](#)

10 - Alifano M

Alifano M, D'Aiuto M, Magdeleinat P, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors: Results and prognostic factors. [Chest 124:996-1003, 2003.](#)

11 - Allareddy V

Allareddy V, Ward, MM, Allareddy V, et al. Effect of meeting Leapfrog volume thresholds on complication rates following complex surgical procedures. [Annals of Surgery 251. 377-383, 2010.](#)

12 - Allen MS

Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. [Ann Thorac Surg :81:1013-1019, 2006.](#)

13 - Altorki NK

Altorki NK. Stereotactic body radiation therapy versus wedge resection for medically inoperable stage I lung

cancer: tailored therapy or one size fits all? [J Clin Oncol 28:905-907](#), 2010.

14 - Alzahouri K

Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective. [Clin Radiol 60:479-492](#), 2005.

15 - Angeletti CA

Angeletti CA, Mussi A, Janni A, Lucchi M, Ribechini A, Chella A, et al. Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up. [Eur J Cardiothorac Surg 9:607-611](#), 1995.

16 - Annema JT

Annema JT, Bohoslavsky R, Burgers S, Smits M, Taal B, Venmans B, et al. Implementation of endoscopic ultrasound for lung cancer staging. [Gastrointest Endosc 2009 Nov 9](#).

17 - Annema JT

Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, et al Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial. [JAMA 304:2245-2252](#), 2010.

18 - Annema JT

Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. [J Clin Oncol :23:8357-8361](#), 2005.

19 - Annema JT

Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Welker L, Mauad T, Sont JK, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. [JAMA :294:931-936](#), 2005.

20 - Araki J

Araki J, Okamoto I, Suto R, Ichikawa Y, Sasaki Ji. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer. [Lung Cancer 48:141-144](#), 2005.

21 - Reck M

Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Overall survival with cisplatin–gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). [Ann Oncol 21:1804-1809](#), 2010.

22 - Ardizzoni A

Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. [J Natl Cancer Inst 99:847-857](#), 2007.

23 - Arriagada JCO

Arriagada JCO, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, Kozlowski M, Le Pécoux C, Pirker R, Pinel MI, Tarayre M, Le Chevalier T. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. [J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28\(1\):35-42.](#)

24 - Asamura H

Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. [J Thorac Cardiovasc Surg 117:1102-1111](#) 1999.

25 - Asamura H

Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? [J Thorac Cardiovasc Surg 111:1125-1134](#), 1996.

26 - Asamura H

Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management and outcome. [J Thorac Cardiovasc Surg 104:1456-464](#), 1992.

27 - Association of directors of anatomic and surgical pathology

Association of directors of anatomic and surgical pathology. No authors listed. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas. [Am J Clin Pathol 269:937-939](#), 1995.

28 - Aupérin A

Aupérin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. [Ann Oncol 17: 473-483](#), 2006.

29 - Davidoff AJ

Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 28:2191-2197](#), 2010.

30 - Bach PB

Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Seand Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. [N Engl J Med 345:181-188](#), 2001.

31 - Baggstrom MQ

Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. [J Thorac Oncol 2007;2:845-853](#).

32 - Ball D

Ball D, Bishop J, Smith J, O'Brien P. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concomitant carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multicentre trial. [Radiother Oncol 52:129-136](#), 1999.

33 - Ball D

Ball D. et al. The complex relationship of lung tumor volume to survival in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy: Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 9905. J Thor Oncol S2009.

34 - Ball D

Ball D. Extracranial stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: still investigational or standard of care? [J Thorac Oncol 3:1209-1210](#), 2008.

35 - Ball D

Ball D. Stereotactic radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. Current Opinion in Pulmonary Medicine. In Neoplasms of the lung: Edited by Alan M. Fein and David Ost, [Curr Opin Pulm Med. 2008 Jul;14\(4\):297-302](#).

36 - Barlési F

Barlési F, Pugh J-L. Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. [Lung Cancer 2005;49:289-298](#).

37 - Battafarano R

Battafarano R, Meyers B, Guthrie T, Cooper J, Patterson A. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. [Ann Thorac Surg 74:988-994](#), 2002.

38 - Battafarano RJ

Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 123:280-287](#), 2002.

39 - Baumann P

Baumann P, Nyman P, Lax I, Friesland S, Hoyer M, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. [Acta Oncologica 45:787-795](#), 2006.

40 - Bechard D

Bechard D. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 44(4):344-349, oct.1987

41 - Bechard D

Bechard D. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. [Ann Thorac Surg 44\(4\):344-9](#), Oct. 1978

42 - 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 123:97S-104S](#), 2003.

43 - Begg CB

Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. [JAMA 280:1747-1751](#), 1998.

44 - Begg CB

Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. [JAMA 280:1747-1751](#), 1998.

45 - Thompson E

Thompson E. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer: A systematic review of the evidence. [Lung Cancer 2005. vol 50. 163-176](#).

46 - Belani CP

Belani CP, Fossella F: Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (TAX 326). [Cancer 104: 2766-2774. 2005](#).

47 - Belderbos J

Belderbos J, Uitterhoeve L, Zandwijk N van, et al. Randomised trial of sequential versus concomitant chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). [Eur J Cancer 43: 114-121](#), 2007.

48 - Benedict S

Benedict S, Williams RD, Baron PL. Recalled anxiety: from discovery to diagnosis of a benign breast mass. [Oncol Nurs Forum 21:1723-1727](#), 1994.

49 - Bernard A

Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. [Ann Thorac Surg :70:1161-1167](#), 2000.

50 - Biesma B

Biesma B, Wymenga M, Groen HJM et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. [Ann Oncology 2011; ANNONC-2010-0749](#).R1.

51 - Biesma B

Biesma B, Wymenga M, Groen HJM et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. [Ann Oncology 2011; ANNONC-2010-0749](#).R1.

52 - Billing JS

Billing JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. [Thorax 51:903-906](#), 1996.

53 - Birdas TJ

Birdas TJ, Koehler RP, Colonias A, et al. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage Ib nonsmall cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 81:434-438, discussion 438-439](#), 2006.

54 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. [New Engl J Med 346:1128-1137](#), 2002.

55 - Blanke C

Blanke C, Ansar R, Mantravadi R, Gonin R. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. [J Clin Oncol 13:1425-1429](#), 1995.

56 - Blasberg J

Blasberg J, Pass HI, Donington JS. Sublobar resection, a movement from the Lung Cancer Study Group. [J Thor Oncol 5:10. 1583-1593](#), 2010.

57 - Blauwdruk kanker en werk

Blauwdruk kanker en werk. <http://www.oncoline.nl/kanker-en-werk>, 2009

58 - Boland GW

Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: Evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. [Radiology 194:131-134](#), 1995.

59 - Bollen ECM

Bollen ECM, Duin CJ van, Theunissen PHMH, Hof-Grootenboer BP van 't, Blijham GH. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. [Ann Thorac Surg 55:961-966](#), 1993.

60 - Bolliger CT

Bolliger CT. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. [Am J Respir Crit Care Med 151:1472-1480](#), 1995.

61 - Bonner JA

Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, Marschke R-FJ, Sloan JA, Shaw EG, et al. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. [Cancer 82:1037-1048](#), 1998.

62 - Borne HW van den

[Borne HW van den](#), Pruyn JFA. Achtergronden en betekenis van lotgenotencontact bij kankerpatienten. Tilburg: IVA, 1983.

63 - Borst GR

Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Onimaru R, van den Heuvel MM, Belderbos J, Lebesque JV, Sonke JJ. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. [Radiother Oncol 91:307-313](#), 2009.

64 - Boushy SF

Boushy SF, Billig DM, North LB, Helgason AH. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. [Chest 59:383-391](#), 1971.

65 - Boyer MJ

Boyer MJ, Viney R, Fulham M, King M, McCaughan B, Kenny P, et al. A randomised trial of conventional staging (CS) with or without positron emission tomography (PET) in patients (Pts) with stage 1 or 2 non-small cell lung cancer (NSCLC). [ASCO . abstract 1233](#), 2001.

66 - Bozcuk H

Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. [Lung Cancer 34:243-452](#), 2001.

67 - Branston LK

Branston LK, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F, et al. Implementation of guidelines and computerized forms improves completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a

randomized controlled trial in pathology. [Eur J Cancer 38:764-772](#), 2002.

68 - [Bria WF](#)

Bria WF, Kanarek DJ, Kazemi H. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations. Value of ventilation-perfusion scanning. *Thorac Cardiovasc Surg* 86:186-192, 1983.

69 - [British Thoracic Society](#)

British Thoracic Society. Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. [Thorax 56:89-108](#), 2001.

70 - [Brodowicz T](#)

Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial. [Lung Cancer 52:155-163](#), 2006.

71 - [Brunelli A.](#)

Brunelli A., Charloux A, Bollinger CT, Rocco CT, Sculier JP, Varela G, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. [Eur Respir J 34:17-41](#); 2009.

72 - [Buhr J](#)

Buhr J, Berghauser KH, Gonner S, Kelm C, Burkhardt EA, Padberg WM. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 113:683-690](#), 1997.

73 - [Burt ME](#)

Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, Mc Cormack PM, Kaiser LR, Hilaris BS, Martini N. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. [Surg Clin North Am 67:987-1000](#), 1987.

74 - [Bury T](#)

Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. [Eur J Nucl Med 25:1244-1247](#), 1998.

75 - [Butts](#)

Butts CA, et al., Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. [J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28\(1\):29-34](#)

76 - [Byhardt RW](#)

Byhardt RW. The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for nonsmall cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1513-1525](#), 1995.

77 - [Cappuzzo F](#)

Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Szczesna A, Juhász E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezínek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G., and on behalf of the SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. [The Lancet Oncology 11:521-529](#); 2010.

78 - [Cappuzzo F](#)

Cappuzzo F, Ligorio C, Janne PA, et al. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization- positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: The ONCOBELL trial. [J Clin Oncol 25:2248-2255](#), 2007.

79 - [Cappuzzo F](#)

Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. [J Clin Oncol 27:1667-1674](#);2009.

80 - [Jiang J](#)

Jiang J, Liang X, Zhou X, et al: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. [Lung Cancer 57:348-358](#), 2007.

81 - Carlson JJ

Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. [J Cancer Res Clin Oncol 135:1483-1493](#), 2009.

82 - Cerfolio RJ

Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, Scanlon PD, Pairolero PC. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. [Ann Thorac Surg 62:348-351](#), 1996

83 - Cerfolio RJ

Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 78:1017-1023](#), 2004.

84 - Cerfolio RJ

Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. [Chest.130:1791-1795](#),2006.

85 - Chansky

Chansky, Kari; Sculier, Jean-Paul; Crowley, John J.; Giroux, Dori; Van Meerbeeck, Jan; Goldstraw, Peter; on behalf of the International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. [J Thor Oncol 4\(7\):792-801](#), 2009.

86 - Chee KG

Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN., Jr Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer: the Will Rogers phenomenon revisited. [Arch Intern Med 168:1541-1549](#), 2008.

87 - Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. No authors listed. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. [BMJ ;311: 899-909](#),1995.

88 - Chen ZL

Chen ZL, Perez S, Holmes EC, Wang HJ, Coulson WF, Wen DR, et al. Frequency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients with non-small-cell lung carcinoma. [J Natl Cancer Inst 85:493-498](#), 1993.

89 - Chevalier T le

Chevalier T le, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small-cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. [J Natl Cancer Inst 83:417-423](#), 1991.

90 - Chevalier T le

Chevalier T le, Brisingand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola W, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine plus cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. [J Clin Oncol 12:360-367](#), 1994.

91 - Chi A

Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. [Radiother Oncol 94:1-11](#), 2010.

92 - Hotta K

Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin

in patiënts with advanced non–small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 22:3852-3859](#), 2004.

93 - Ciuleanu T

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. [The Lancet 374:1432-1440](#); 2009.

94 - Clamon G

Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patiënts with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. [J Clin Oncol 1999](#);17:4-11, 1999.

95 - Clamon G

Clamon G, Herndon J, Eaton W et al. A feasibility study of extended chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. [Can Inv 12:273-282](#), 1994.

96 - Coate LE

Coate LE, John TH, Tsao M-S, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. [the Lancet Oncology 10:1001 - 1010](#), 2009.

97 - Colice GL

Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and surveillance of the lung cancer patiënt following curative-intent therapy. [Chest 123:272283](#), 2003.

98 - Begg C.B.

Begg C.B., PhD; Laura D. Cramer, ScM; William J. Hoskins, MD; Murray F. Brennan, MD. Impact of Hospital Volume on Operative Mortality for Major Cancer Surgery. [JAMA 280:1747-1751](#), 1998.

99 - Commissie Beroeps Uitoefening

Commissie Beroeps Uitoefening CBU. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. [Protocol Longcarcinoom](#).

100 - NVRO

Commissie voor beroepsaangelegenheden van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie NVRO. Algemene normstelling voor wachttijden in de radiotherapie die uitgaande van de 'ideale situatie' in alle afdelingen voor radiotherapie in Nederland van toepassing zou moeten zijn. Utrecht: [NVRO](#), 2002.

101 - Common Therapy Evaluation Program CTEP

Common Therapy Evaluation Program CTEP. Common Toxicity Criteria. [Version 2.0](#). DCTD, NCI, NIH, DHHS, 1998.

102 - Cook GJ

Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. [J Clin Oncol 16:3375-3379](#), 1998.

103 - Sause W

Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. [Chest 117:358-364](#), 2000.

104 - Corris PA

Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative evaluation of pulmonary function after pneumonectomy. [Thorax 42:285-291](#), 1987.

105 - Costa DB

Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, et al: Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. [Lung Cancer 58:95-103](#), 2007.

106 - Coughlin M

Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piraux M, Rouleau J, et al. Role of mediastinoscopy in pre-treatment staging of patiënts with primary lung cancer. [Ann Thorac Surg 40:556-560](#) 1985.

107 - Cox JD

Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomised phase I-II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with > 69.6 Gy in favourable patients with radiation therapy oncology group stage III non-small cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. [J Clin Oncol 8:543-555](#), 1990.

108 - Cox JD

Cox JD. Patterns of failure following treatment of apparently localized carcinoma of the lung. In: Muggia FM, Rozencweig M (eds). Lung cancer; progress in therapeutic research. Vol 11. New York: Raven, 279-328, 1979.

109 - Cox K

Cox K, Wilson E, Heath L, Collier J, Jones L, Johnston I. Preferences for follow-up after treatment for lung cancer: Assessing the nurse-led option. [Cancer Nursing 2006, vol 29, no3, 176-187](#).

111 - Crabtree TD

Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, Bradley JD. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 140:377-386](#), 2010.

112 - Cullen MH

Cullen MH, Zatloukal P, Sorenson S, et al: A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer. [Ann Oncol 19:939-945](#), 2008.

113 - Curran WJ

Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concomitant chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 621-621, 2003.

114 - Cybulsky IJ

Cybulsky IJ, Bennet WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. [Ann Thorac Surg 58:176-178](#), 1994.

115 - D'Addario G

D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. [J Clin Oncol 2005;23:2926-2936](#).

116 - Dahabreh IJ

Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. Somatic EGFR mutation and gene copy gain as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. [Clin. Cancer Res 16:291-303](#), 2010.

117 - Dahabreh J

Dahabreh J, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. Ann of Oncol sept 8, 2010.

118 - Dahse R

Dahse R, Driemel O, Schwarz S, et al. Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations are rare in salivary gland carcinomas. [Br. J. Cancer 100:623-625](#), 2009.

119 - Dahse R

Dahse R, Kosmehl H. Detection of drug-sensitizing EGFR exon 19 deletion mutations in salivary gland carcinoma. [Br J Cancer 99:90-92](#), 2008.

120 - Damhuis RA

Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. [Eur Respir J 9:97-100](#), 1996.

121 - Dartevelle P

Dartevelle P, Macchiarini P, Chapelier A. Tracheal 'sleeve'-pneumonectomy. [Ann Thorac Surg 60:1854-5](#) 1995.

122 - Dartevelle PG

Dartevelle PG, Chapellier AR, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Ladurie FL, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lungtumors invading the thoracic inlet. [J Thorac Cardiovasc Surg 105:1025-1034](#), 1993.

123 - Dartevelle PG

Dartevelle PG. Herbert Sloan Lecture: Extended operations for the treatment of lung cancer. [Ann Thorac Surg 63:2-19](#), 1997.

124 - Davidoff AJ

Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patiënts with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 28:2191-2197](#), 2010.

125 - de Perrot M

de Perrot M, Licker M, Reymond MA, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and longterm survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. [Eur Respir J 14:419-422](#), 1999.

126 - De Ruyscher D

De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Coen W, et al. European organization for Rearch and treatment of cancer recommendations for planning and delivary of high-dose, hgh precision radiotherapy for lung cancer. [J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28\(36\):5301-10](#).

127 - Deegan PC

Deegan PC, Heath L, Brunskill J, Kinnear WJ, Morgan SA, Johnston IDA. Reducing waiting times in lung cancer. [Journal of the Royal College of Physicans of London 32:339-343](#), 1998.

128 - Dehing-Oberije C

Dehing-Oberije C, Yu S, de Ruyscher D et al. Development and external validation of prognostic model for 2-year survival of non-small-cell lung cancer patiënts treated with chemoradiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:355-362](#); 2009.

129 - Delbaldo C

Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second and third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patiënts with advanced disease (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;3:1-71.

131 - Delbeke D

Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. [Arch Surg 133:510-515](#), 1998.

132 - Demmy

Demmy, TL, Wagner-Mann, CC, James, MA, et al Feasibility of mathematical models to predict success in video-assisted thoracic surgery lung nodule excision. [Am J Surg :174.20-23](#),1997.

133 - Deneffe G

Deneffe G, Lacquet LM, Gyselen A. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in patiënts with lung cancer and radiologically normal mediastinum. [Eur J Respir Dis 64:613-619](#), 1983.

134 - DeRose-JJ Jr

DeRose-JJ Jr, Argenziano M, El Amir N, Jellen PA, Gorenstein LA, Steinglass KM, et al. Lung reduction operation and resection of pulmonary nodules in patiënts with severe emphysema. [Ann Thorac Surg 65:314-318](#), 1998

135 - Deslauriers J

Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. 'sleeve'-lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. [Ann Thorac Surg 77:1152-1156; discussion 1156](#), 2004.

136 - Detterbeck FC

Detterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WK Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman J (eds). *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practising clinician*. Philadelphia: Saunders, 437-449, 2001

137 - Detterbeck FC

Detterbeck FC, Jones DR. Surgery for stage IIIB non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman J (eds). *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: Saunders 283-289, 2001.

138 - Devine EC

Devine EC, Westlake SK. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. [Ann Behav Med 21:171-179](#), 1995.

139 - Di Maio M

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 27:1836-1843](#), 2009.

140 - Di Maio M

Di Maio M, Lama N, Morabito A, et al. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: A prognostic score from individual data of nine randomised trials. [Eur J Cancer 46: 735-743](#), 2010.

141 - Di Maio M

Di Maio M, Perrone F, Gallo C, Iaffaioli RV, Manzione L, Piantedosi FV, Cigolari S, Illiano A, Barbera S, Robbiati SF, Piazza E, Ianniello GP, Frontini L, Veltri E, Castiglione F, Rosetti F, De Maio E, Maione P, Gridelli C. Supportive care in patients with advanced non-small-cell lung cancer. [Br J Cancer 89: 1013-1021](#), 2003.

142 - Diamandis EP

Diamandis EP. Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success? [J Natl Cancer Inst 102:1-6](#), 2010.

143 - Dienemann H

Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck, Muley T, Kayser K, et al. Inkomplette Resektionen bei Bronchialcarcinom: Morbiditat und Prognose. [Chirurg 68:1014-1019](#), 1997.

144 - Dillman RO

Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton W-LJ, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. [J Natl Cancer Inst 88:1210-1215](#), 1996.

145 - Dillman RO

Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. [N Engl J Med 323:940-945](#), 1990.

146 - Dimick JB

Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan Ja, Lipsett PA. Surgical volume and quality of care for esophageal resection: high volume hospitals have fewer complications. [Ann Thorac Surg 75:337-341](#), 2003.

147 - Dobashi K

Dobashi K, Sugio K, Osaki T, Oka T, Yasumoto K. Micrometastatic P53-positive cells in the lymph nodes of nonsmall-cell lung cancer: prognostic significance. [J Thorac Cardiovasc Surg 114:339-346](#), 1997.

148 - Dosoretz DE

Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, Katin MJ, Blitzer PH, Salenius SA, et al. Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:507-516](#), 1993.

149 - Douillard JY

Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patiënts with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. [Lancet Oncol. 7:719-727](#), 2006.

150 - Douillard JY

Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial. [J. Clin. Oncol 28:744-752](#), 2010.

151 - Downey R

Downey R, Martini N, Rusch V, Bains M, Korst R, Ginsberg R. Extent of chest wall invasion and survival in patiënts with lung cancer. [Ann Thorac Surg 68:188-193](#), 1999.

152 - Dresler CM

Dresler CM, Fratelli C, Babb J. Prognostic value of positive pleural lavage in patiënts with lung cancer resection. [Ann Thorac Surg 67:1435-439](#), 1999.

153 - Dwamena BA

Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. [Radiology 213:530-536](#), 1999.

154 - Eagle KA

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – executive summary. [Circulation 105:1257-1267](#), 2002.

155 - Ebner H

Ebner H, Marra A, Butturini E, Santis F de. Clinical value of cervical mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma. [Ann Ital Chir 70:873-879](#), 1999

156 - Edelman MJ

Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. [J Gen Intern Med 12:318-331](#), 1997.

157 - Edelman MJ

Edelman MJ, Schuetz J. Follow-up of local (stage I and stage II) non-small-cell lung cancer after surgical resection. [Curr Treat Options Oncol 3:67-73](#), 2002.

158 - Edelman MJ

Edelman MJ, Suntharalingam M, Burrows W, Kwong KF, Mitra N, Gamliel Z, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated radiation and chemotherapy followed by surgery in stage III lung cancer. [Ann Thorac Surg 86:903-910](#); 2008.

159 - Edwards JG

Edwards JG, Duthie DJ, Waller DA. Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patiënts with emphysema. [Thorax 56:791-795](#), 2001

160 - Effenberger KE

Effenberger KE, Sienel W, Pantel K. Lymph node micrometastases in lung cancer. [Cancer Treat Res 135:167-175](#), 2007.

161 - Egermann U

Egermann U, Jaeggi K, Habicht JM, Perruchoud AP, Dalquen P, Soler M. Regular follow-up after curative resection of nonsmall lung cancer: a real benefit for patiënt? [Eur Respir J 19:464-468](#), 2002.

162 - El Sharouni SY

El Sharouni SY, Schramel FMNH, Vonk EJA, De Ruysscher DKM, Senan S, Aerts JGJV, Paul MA, Smit EF, Groen HJM, Verhagen AF. Longkanker: Uitstel van bestraling - radiotherapie na chemo leidt tot significant kortere

levensduur en vroegtijdige sterfte aan niet-klein-cellige longkanker en meer ongeneeslijke longkankerpatiënten. [Ned. Tijdschrift Geneeskunde 152:2714-2717](#), 2008.

163 - Elia S

Elia S, Griffo S, Gentile M, Costabile R, Ferrante G. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: a retrospective analysis of 110 patiënts. [Eur J Cardiothorac Surg 20:356-60](#), 2001.

164 - El-Sherif A

El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: A 13-year analysis. [Ann Thorac Surg 82:408-415, discussion 415-416](#), 2006.

165 - Emami B

Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. [Lung Cancer 41:207-214](#), 2003.

166 - Sutani A

Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patiënts with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. [Br J Cancer 95:1483-1489](#), 2006.

167 - Erasmus JJ

Erasmus JJ, Patz E-FJ, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patiënts with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. [Am J Roentgenol 168:1357-1360](#), 1997.

168 - Errett LE

Errett LE, Wilson J, Chiu RC, Munro D. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patiënts. [Thorac Cardiovasc Surg 90:656-661](#), 1985.

169 - Extermann M

Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patiënts. [J Clin Oncol 16:1582-587](#), 1998.

170 - Cappuzzo F

Cappuzzo F, Ligorio C, Janne PA, et al. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization– positive/phospho-Akt–positive or never smoker patiënts with advanced non–small-cell lung cancer: The ONCOBELL trial. [J Clin Oncol 25:2248-2255](#), 2007.

171 - Fadel E

Fadel E, Yildizeli B, Chapelier A, Dicenta I, Mussot S, Darteville P. ‘Sleeve’-lobectomy for bronchogenic cancers: factors affecting survival. [Ann Thor Surg 74:851-858](#), 2002.

172 - Fakiris AJ

Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:677-682](#), 2009.

173 - Falk SJ

Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W, et al, on behalf of the Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patiënts with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. [BMJ 325:465-468](#), 2002.

174 - Feld R

Feld R, Arriagada R, Ball DL, Mattson K, Sorensen JB. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 7:3-5, 1991.

175 - Ferguson MK

Ferguson MK, Karrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? [J](#)

[Thorac Cardiovasc Surg 119:440-8](#), 2000.

176 - Ferguson MK

Ferguson MK, Lehman AG. 'sleeve'-lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. [Ann Thorac Surg 76:1782-1788](#), 2003.

177 - Ferguson MK

Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. [J Thorac Cardiovasc Surg 96:894-900](#), 1988.

178 - Ferguson MK

Ferguson MK. Optimizing selection of patients for major lung resection. [J Thorac Cardiovasc Surg 109:275-281; discussion 281-3](#), 1995.

179 - Feuer EJ

Feuer EJ, Sheinfeld J, Bosl GJ. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. [J Natl Cancer Inst 91:816-818](#), 1999.

180 - Feuer EJ

Feuer EJ, Sheinfeld J, Bosl GJ. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. [J Natl Cancer Inst 91:816-818](#), 1999.

181 - Fidias PM

Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 27:591-598](#), 2009.

182 - Firat S

Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I nonsmall-cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1047-1057](#), 2002.

183 - Firat S

Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:357-364](#), 2002.

184 - Fischer B

Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Høgholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Højgaard L. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. [N Engl J Med 361:32-39](#), 2009.

185 - Fong Y

Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. [Am J Surg 178:282-287](#), 1999.

186 - Fossella F

Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. [J Clin Oncol 21:3016-3024](#), 2003.

187 - Fossella FV

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small-Cell-Lung Cancer Study Group. [J Clin Oncol 18:2354-2362](#), 2000.

188 - Fournel P

Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concomitant chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne

d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. [J Clin Oncol 223:5910-5917](#), 2005

189 - Fowler JF

Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:242-249](#), 2004.

190 - Fujino S

Fujino S, Inoue S, Tezuka N, Kontani K, Sawai S, Hanaoka. Results of combined resection of adjacent organs in lung cancer. [Thorac Cardiovasc Surg 48:130-133](#), 2000.

191 - Fukui T

Fukui T, Tsuta K, Furuta K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. [Cancer Sci 98:1714-1719](#), 2007.

192 - Funkhouser WK Jr

Funkhouser WK Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman J (eds). Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practising clinician. Philadelphia: Saunders, 437-449, 2001.

193 - Furuse K

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concomitant versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 17:2692-2699](#), 1999.

194 - Gaer JAR

Gaer JAR, Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. [Eur J Cardiothorac Surg 4:207-210](#), 1990.

195 - Garfiels DH

Garfiels DH. Modern treatment of lung cancer: response to erlotinib after failure of gefitinib in a patient with advanced non-small cell lung carcinoma. [J Clin Oncol 23:7738-7740](#), 2005.

196 - Gatzemeier U

Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Eckhard Kaukel E, et al. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation [Trial. J Clin Oncol 25:1545-1552](#), 2007.

197 - Gdeedo A

Gdeedo A, Schil P van, Corthouts B, Mieghem F van, Meerbeeck J van, Marck E van, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. [Eur Respir J 10:1547-1551](#) 1997.

198 - Gebitekin C

Gebitekin C, Gupta NK, Satur CM, Olgac G, Martin PG, Saunders NR, et al. Fate of patients with residual tumour at the bronchial resection margin. [Eur J Cardiothorac Surg 8:339-342](#); discussion 342-4, 1994.

199 - Gephardt GN

Gephardt GN, Baker PB. Lung carcinoma surgical pathology rapport adequacy. [Arch Path Lab Med 120:922-927](#), 1996.

200 - Ghiribelli C

Ghiribelli C, Voltolini L, Luzzi L, Paladini P, campione A, Gotti G. Survival after bronchoplastic lobectomy for non small cell lung cancer compared with pneumonectomy according to nodal status. [J cardiovasc Surg \(Torino\) 43:103-108](#), 2002.

201 - Ghiribelli C

Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Bisceglie M di, Gotti G. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. [Eur J Cardiothorac Surg 16:555-559](#), 1999.

202 - Giaccone G

Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 1. [J Clin Oncol 22:777-784](#), 2004.

203 - Gibbs AR

Gibbs AR, Nicholson AG on behalf of the RCPATH Cancer Services Working Group. The Royal College of Pathologists. Standards and Datasets for Reporting Cancers. [Dataset for lung cancer histopathology reports. \(2nd edition\). September 2007](#); Minimum data set for lung cancer. Checklist. Second Revision. September 2010.

204 - Gilbert S

Gilbert S, Reid KR, Lam MY, Petsikas D. Who should follow-up lung cancer patients after operation? [Ann Thorac Surg 69:1696-1700](#), 2000.

205 - Ginsberg R

Ginsberg R, Lucius D, Eagan R, Thomas P, Mountain C, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 86:654-658](#), 1983.

206 - Ginsberg RJ

Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. [Ann Thorac Surg 60:615-622](#), discussion 622-623, 1995.

207 - Giroux

Giroux, Dorothy J.; Rami-Porta, Ramón; Chansky, Kari; Crowley, John J.; Groome, Patti A.; Postmus, Pieter E.; Rusch, Valerie; Sculier, Jean-Paul; Shepherd, Frances A.; Sobin, Leslie; Goldstraw, Peter; On behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Data Elements for the Prospective Project. [J Thor Oncol 4\(6\):679-683](#), 2009.

208 - Goldstraw P

Goldstraw P. Staging Manual in Thoracic Oncology. [International Association for the Study of Lung Cancer](#). Editorial Rx Press, Orange Park, Florida, USA, 2009.

209 - Goldstraw

Goldstraw, Peter; Crowley, John; Chansky, Kari; Giroux, Dorothy J.; Groome, Patti A.; Rami-Porta, Ramon; Postmus, Pieter E.; Rusch, Valerie; Sobin, Leslie; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. [J Thor Oncol 2\(8\):706-714](#), 2007.

210 - Gonzalez Stawinski GV

Gonzalez Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 126:1900-1905](#), 2003.

211 - Goss G

Goss G, Ferry D, Wierzbicki R, Laurie SA, Thompson J, Biesma B, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Duffield E, Ataman OU, Zarenda M, Armour AA. Randomized Phase II Study of Gefitinib Compared With Placebo in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Poor Performance Status [J Clin Oncol 27:2253-2260](#), 2009.

212 - Gould MK

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. [JAMA 285:914-924](#), 2001

213 - Gould MK

Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. [Ann Intern Med 139:879-892](#), 2003.

214 - Gould MK

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. [Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis](#). JAMA 285:914-924, 2001

215 - Graeter TP

Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. [Ann Thorac Surg 75:231-235](#), 2003.

216 - Gray RE

Gray RE, Fitch MI, Phillips C, Labrecque M, Klotz L. Presurgery experiences of prostate patients and their spouses. [Cancer Pract 7:130-135](#), 1997.

217 - Greene FL

Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al (eds). [AJCC Cancer Staging manual](#). 6th edition. New York: Springer-Verlag, 167-77, 2002.

218 - Gregor A

Gregor A, Macbeth FR, Paul J, Cram L. Radical radiotherapy and chemotherapy in localized inoperable non-smallcell lung cancer: a randomised trial. [J Natl Cancer Inst 85:997-999](#), 1993.

219 - Greschuchna D

Greschuchna D, Maassen W. Die Lymphogenen Absiedlungswege des Bronchialkarzinoms. Stuttgart: Thieme, 1973.

220 - Gridelli C

Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chavalier T, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. [Ann Oncol 2004;15:419-426](#).

221 - Gridelli C

Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial. [J Natl Cancer Inst 95:362-372](#), 2003.

222 - Grills IS

Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J Clin Oncol 28:928-935](#), 2010.

223 - Grol BMF

Grol BMF, Bennebroek FTC, Vos D. Psycho-educatief programma voor kankerpatienten: Cursus 'Omgaan met kanker'. In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderma R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. [Assen: Van Gorcum, 154-160](#), 2001.

224 - Grønberg BH

Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten Ø, et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 2009;27:3217-3224](#).

225 - Groome

Groome, Patti A.; Bolejack, Vanessa; Crowley, John J.; Kennedy, Catherine; Krasnik, Mark; Sobin, Leslie H.; Goldstraw, Peter; on Behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thor Oncol 2(8):694-705, 2007.

226 - Grunenwald D

Grunenwald D, Mazel C, Girard P, Veronesi G, Spaggiari L, Gossot D, et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. [J Thorac Cardiovasc Surg 123:271-279](#), 2002.

227 - Gu CD

Gu CD, Osaki T, Oyama T, Inoue M, Kodate M, Dobashi K, et al. Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected nonsmall cell lung cancer: impact on recurrence and Survival. [Ann Surg 235:133-139](#), 2002.

228 - Gu P

Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. [Eur J Cancer ;45:1389-1396](#), 2009.

229 - Gupta R

Gupta R, Dastane AM, Forozan F, Riley-Portuguez A, Chung F, Lopategui J, Marchevsky AM. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms with more than one method. [Mod Pathol 22:128-133](#), 2009.

230 - Guyatt GH

Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, Miller JD, Todd TR, Johnston MR, et al. Surgeons' assessment of symptoms suggesting extrathoracic metastases in patients with lung cancer. [Ann Thorac Surg 68:309-15](#), 1999.

231 - H

H, Sun Q, Wang Y, Fan N, Yu Y, Li P, Chang JY. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:117-125](#), 2006.

232 - Haasbeek CJ

Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. [Cancer 116:406-4014](#), 2010.

233 - Haasbeek CJ

Haasbeek CJ, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. [Oncologist 13:309-319](#), 2008.

234 - Hainsworth JD

Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. [Cancer 110:2027-2034](#), 2007.

235 - Hammoud

Hammoud, ZT, Anderson, RC, Meyers, BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. [Thorac Cardiovasc Surg;118:894-899](#), 1999

236 - Han SW

Han SW, Kim HP, Jeon YK, et al. Mucoepidermoid carcinoma of lung: potential target of EGFR-directed treatment. [Lung Cancer 61:30-34](#), 2008.

237 - Hanna N

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. [J Clin Oncol 22:1589-1597](#), 2004.

238 - Hashimoto T

Hashimoto T, Kobayashi Y, Ishikawa Y, Tsuchiya S, Okumura S, Nakagawa K, et al. Prognostic value of genetically diagnosed lymph node micrometastasis in non-small cell lung carcinoma cases. [Cancer Res 60:6472-6478](#), 2000.

239 - Hayes MM

Hayes MM, Jones EA, Zhang DY. Diagnoses made by frozen-section examination of surgical specimens in a small Canadian hospital. [Can J Surg 36:236-240](#), 1993.

240 - Hayman JA

Hayman JA, Martel MK, Haken RK ten, Normolle DP, Todd RF 3rd, Littles JF, et al. Dose escalation in non-smallcell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. [J Clin](#)

[Oncol 19:127-136](#), 2001.

241 - Heikkilä L

Heikkilä L, Harjula A, Suomalainen RJ, Mattila P, Mattila S. Residual carcinoma in bronchial resection line. [Ann Chir Gynaecol 75:151-154](#), 1986.

242 - Hensing T

Hensing T, Halle J, Socinski M. Chemoradiotherapy for stage IIIa, b non-small cell lung cancer. In: Detterbeck F, Rivera M, Socinski M, Rosenman J (eds). Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia: Saunders, 291-303, 2001.

243 - Hensing TA

Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, stage IIIB or IV non-small cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. [Cancer 98:779-788](#), 2003.

244 - Herbst RS

Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 2. [J Clin Oncol 22:785-794](#), 2004.

245 - Herbst RS

Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 23:5892-5899](#), 2005.

246 - Herder GJ

Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. [Chest 128:2490-2496](#), 2005

247 - Herder GJ

Herder GJ, Verboom P, Smit EF, Velthoven PC van, Bergh JH van den, Colder CD, et al. Practice, efficacy and cost of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study in two Dutch hospitals. [Thorax 57:11-4](#), 2002.

248 - Herder GJ

Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H, Comans EF, Verboom P, Uyl-de Groot CA, Welling A, Paul MA, Boers M, Postmus PE, Teule GJ, Groen HJ; POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. [J Clin Oncol 24:1800-1806](#), 2006

249 - Hermanek P

Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. [Semin Surg Oncol 10:12-20](#), 1994.

250 - Herth FJ

Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. [Thorax 61:795-798](#), 2006.

251 - Herth FJ

Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined Endoesophageal-Endobronchial Ultrasound-Guided, Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes through a Single Bronchoscope in 150 Patients with Suspected Lung Cancer. [Chest 2010 Oct;138\(4\):790-4](#).

252 - Higashiyama M

Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tatcishi R, Horai T, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. [Ann Surg Oncol 4:409-415](#), 1997.

253 - Hill KM

Hill KM, Amir Z, Muers MF, Connolly CK, Round CE. Do newly diagnosed lung cancer patients feel their

concerns are being met? [Eur J of Cancer Care 2003. 12: 35-45.](#)

254 - Hill KM

Hill KM. Do newly diagnosed lung cancer patients feel their concerns are being met? [Eur J of Cancer Care 2003 Mar;12\(1\):35-45.](#)

255 - Hillerdal G

Hillerdal G, Dervnik L, Almgren S, Kling P, Gustafsson G. Prognostic value of malignant cells in pleural lavage at thoracotomy for bronchial carcinoma. [Lung Cancer 21:47-52](#), 1998.

256 - Hillers TK

Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. [Thorax 49:14-19](#), 1994.

257 - Hirsch FR

Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: A literature review. [J Thorac Oncol 3:1468-1481](#), 2008.

258 - Hirsch FR

Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 24:5034-5042](#), 2006.

259 - Hirsch FR

Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F, et al. Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. [Ann Oncol 18:752-760](#), 2007.

260 - Hofmann HS

Hofmann HS, Taege C, Lautenschlager C, Neef H, Silber RE. Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 21:606-610](#), 2002.

261 - Holaday WJ

Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. [Am J Clin Pathol 61:769-777](#), 1974.

262 - Holtkamp C

Holtkamp C. et al. Guideline implementation for patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in the Netherlands. Towards improvements of quality of care. Abstract [GIN](#), 2010.

263 - Holty JE

Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. [Thorax :60:949-955](#), 2005.

264 - Hopwood P

Hopwood P, Stevens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality of life data. [J Clin Oncol 18:893-903](#), 2000.

265 - Hotta K

Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 22:3852-3859](#), 2004.

266 - Hout WB van den

Hout WB van den, Linden YM van der, Steenland E, Wiggeraad RG, Kievit J, Haes H de, et al. Single- versus multiple fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. [J Natl Cancer Inst 95:222-229](#), 2003.

267 - Huang J

Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. [J Clin Oncol :21:555-563](#), 2003.

268 - Icard P

Icard P, Regnard J, Guibert L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P. Survival and prognostic factors in patients undergoing parenchymal saving bronchoplastic operation for primary lung cancer: a series of 110 consecutive cases. [Eur J Cardiothorac Surg 15:426-432](#), 1999.

269 - Inoue A

Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, et al. First-line gefitinib for patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. [J Clin Oncol 27:1394-1400](#), 2009.

270 - Swensen SJ

Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. [Arch Intern Med 157:849-855](#), 1997.

271 - Melfi FM

Melfi FM, Lucchi M, Davini F, Viti A, Fontanini G, Boldrini L, Boni G, Mussi A. Intraoperative sentinel lymph node mapping in stage I non-small cell lung cancer: detection of micrometastases by polymerase chain reaction. [Eur J Cardiothorac Surg 34:181-186](#), 2008.

272 - Italiano A

Italiano A, Cortot AB, Ilie M, et al. EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. [Int J Cancer 125:2479-2482](#), 2009.

273 - Izbicki JR

Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, Kubuschock B, Schneider C, Busch C, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. [J Thorac Cardiovasc Surg 112:623-630](#), 1996.

274 - Izbicki JR

Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. [Ann Surg 227:138-144](#), 1998.

275 - Landreneau R

Landreneau R, Sugarbaker D, Mack M, Hazelrigge S, Luketich J, Fetterman L, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) non-small-cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 113:691-700](#), 1997.

276 - Jackman DM

Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 25:760-766](#), 2007.

277 - Jacox A

Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. [N Engl J Med 330: 651-655](#), 1994.

278 - Janssen-Heijnen ML

Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. [Lung Cancer 21:105-113](#), 1998.

279 - Jensen AR

Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. [Acta Oncologica 41:146-152](#), 2002.

280 - Jensik RJ

Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Segmental resection for bronchogenic carcinoma. [Ann Thorac Surg 8:475-483](#), 1979.

281 - Jeremic B

Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:119-130](#), 2002.

282 - Jeremic B

Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concomitant chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 13:452-458](#), 1995.

283 - Jeremic B

Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concomitant low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. [J Clin Oncol 14:1065-1070](#), 1996.

284 - Jiang J

Jiang J, Liang X, Zhou X, et al: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. [Lung Cancer 57:348-358](#), 2007.

285 - Johnson DH

Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase III trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced and metastatic non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 2004;22:2184-2191](#).

286 - Jones RV

Jones RV, Greenwood B. Breast cancer: causes of patient distress identified by qualitative analysis. [Br J Gen Pract 44:370-371](#), 1994.

287 - Julian-Reynier C

Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F, Aurran Y, Bignon YJ, Nogues C. Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics. [Oncol Rep 5:885-888](#), 1998.

288 - Kaiser LR

Kaiser LR, Fleshner P, Keller S, Martini N. Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. [Ann Thorac Surg 47:265-269](#), 1989.

289 - Kang JH

Kang JH, Kim KD, Chung KY. Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 23:865-869](#), 2003.

290 - Kao CH

Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. [Anticancer Res 20:2189-2192](#), 2000.

291 - Kara M

Kara M, Dikmen E, Kilic D, Dizbay Sack S, Orhan D, Kenan Kose S, et al. Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 74:348-54](#), 2002.

292 - Karnofsky DA

Karnofsky DA, Abelmann WH, Kraver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustard in palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1:634-669, 1948

293 - Kaufman Z

Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. [Cancer 57:377-379](#), 1986.

294 - Kawahara K

Kawahara K, Akamine S, Tsuji H, et al. Bronchoplastic procedures for lung cancer: clinical study in 136 patients. [World J Surg 18:822-825](#), 1994.

295 - Kawano R

Kawano R, Hata E, Ikeda S, Sakaguchi H. Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients. [Ann Thorac Surg 73:1558-562](#), 2002.

296 - Kayser K

Kayser K, Anyanwu E, Bauer H-G, Vogt-Moykopf I. Tumor presence at the resection boundaries and lymph-node metastasis in bronchial carcinoma patients. [Thorac Cardiovasc Surg 41:308-311](#), 1993.

297 - Kearney DJ

Kearney DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. [Chest 105:753-759](#), 1994.

298 - Keller SM

Keller SM. Complete mediastinal lymph node dissection-does it make a difference? [Lung Cancer 2002;36:7-8](#), 2002

299 - Kelly RF

Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, Murar J, Segurolo RJ, Jr. Accuracy and cost-effectiveness of [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. [Chest 125:1413-1423](#), 2004.

300 - Kernstine KH

Kernstine KH. Positron emission tomography with 2-[18f]fluoro-2-deoxy-D-glucose: can it be used to accurately stage the mediastinum in non-small cell lung cancer as an alternative to mediastinoscopy? [J Thorac Cardiovasc Surg 126:1700-1703](#), 2003.

301 - Khambata-Ford S

Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, et al. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 28:918-927](#), 2010.

302 - Khayyata S

Khayyata S, Yun S, Pasha T, et al. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. [Diagn Cytopathol 37:178-183](#), 2009.

303 - Kim ES

Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. [Lancet 372:1809-1818](#), 2008.

304 - Kim ES

Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. [Lancet. 372:1809-1818](#), 2008.

305 - Kim ST

Kim ST, Lee J, Kim JH, Won YW, Sun JM, Yun J, Park YH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy. [Cancer 116:3025-3033](#), 2010.

306 - Kim YT

Kim YT, Sung SW, Kim JH. Local control of disease related to lymph node involvement in non-small cell lung cancer after 'sleeve'-lobectomy compared with pneumonectomy. [Ann Thorac Surg Apr 79: 1153 - 1161](#), 2005.

307 - Klepetko W

Klepetko W, Wissner W, Birsan T. T4 tumors with infiltration of the thoracic aorta: is an operation reasonable? [Ann Thorac Surg 67:340-44](#), 1999.

308 - Koike T

Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 125:924-928](#), 2003

309 - Komaki R

Komaki R, Roth JA, Walsh GL, Putnam JB, Vaporciyan A, Lee JS, et al. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:347-354](#), 2000.

310 - Kondo H

Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuciya R, Naruke T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 106:1092-1097](#), 1993.

311 - Kramer GWPM

Kramer GWPM, Wanders SL, Noordijk EM, Vonk EJA, van Houwelingen HC, van den Hout WB, Geskus RB, Scholten M, Leer JWH. Results of the Dutch National Study of the Palliative Effect of Irradiation Using Two Different Treatment Schemes for Non-Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 5:2962-2970](#), 2005.

312 - Kramer H

Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. [Ann Surg 238:180-188](#), 2003.

313 - Kvale PA

Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. Palliative Care. [Chest 123:S284S-311](#), 2003.

314 - Kwaliteit van kankerzorg in Nederland

Kwaliteit van kankerzorg in Nederland. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding KWF. [VandenBoogaard Print& Mediamanagement, Oisterwijk, 55-66, 2010](#).

315 - Kwong KF

Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. [J Thorac Cardiovasc Surg 129:1250-1257](#), 2005

316 - Lacasse Y

Lacasse Y, Bucher HC, Wong E, Griffith L, Walter S, Ginsberg RJ, et al, for the Canadian Lung Oncology Group. 'Incomplete resection' in non-small cell lung cancer: need for a new definition. [Ann Thorac Surg 65:220-226](#), 1998.

317 - Lagerwaard FJ

Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:685-692](#), 2008.

318 - Lamont JP

Lamont JP, Kakuda JT, Smith D, Wagman LD, Grannis F-WJ. Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. [Arch Surg 137:935-938](#), 2002.

319 - Landreneau R

Landreneau R, Sugarbaker D, Mack M, Hazelrigge S, Luketich J, Fetterman L, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) non-small-cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 113:691-700](#), 1997.

320 - Langer C

Langer C, Hirsch V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: Demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. [Lung Cancer 67: 4-11](#), 2010.

321 - Langer CJ

Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in

combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patiënts with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. [J Thorac Oncol 3:623-630](#), 2008.

322 - Larcos G

Larcos G, Maisey MN. FDG-PET screening for cerebral metastases in patiënts with suspected malignancy. [Nucl Med Commun 17:197-198](#), 1996.

323 - Lardinois D

Lardinois D, Walter Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. [New Engl J Med 348:2500-2507](#), 2003.

324 - Larsen SS

Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patiënt management. [Thorax 57:95-96](#), 2002

325 - LeChevalier T

LeChevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. [Lung Cancer 2005;47:69-80](#).

326 - Lee YJ

Lee YJ, Cho BC, Jee SH, et al. Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patiënts with non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 28:487-492](#), 2010.

327 - Lemaire A

Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH, Jr., et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. [Ann Thorac Surg ;82:1185-1189](#), 2006.

328 - Lequaglie C

Lequaglie C, Conti B, Brega Massone PP, Giudice G. Unsuspected residual disease at the resection margin after surgery for lung cancer: fate of patiënts after long-term follow-up. [Eur J Cardiothorac Surg 23:229-232](#), 2003.

329 - Lerma B

Lerma B.S. et al. Med Clin 122; 281, 2004.

330 - Lesser T

Lesser T, Brenner A, Bartel M. [Recurrence after curative operation of non-small-cell bronchial carcinoma]. [Zentralbl Chir 122:642-648](#), 1997.

331 - Leyn P de

Leyn P de, Schoonoghe P, Deneffe, G, Raemdonck D van, Coosemans W, Vansteenkiste J, et al. Surgery for nonsmall cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). [Eur J Cardiothorac Surg .10:649-54](#), discussion 654-655, 1996

332 - Liewald F

Liewald F, Hatz RA, Dienemann H, Sunder-Plassmann L. Importance of microscopic residual disease at the bronchial resection margin after resection for non-small cell carcinoma of the lung. [J Thorac Cardiovasc Surg 104:408-412](#), 1992.

333 - Lilenbaum R

Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patiënts with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2. [J Clin Oncol 26:863-869](#), 2008.

334 - Lilenbaum R

Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in

patiënten with advanced non–small cell lung cancer and a performance status of 2. [J Clin Oncol 26:863-869](#), 2008.

335 - [Lilenbaum RC](#)

Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et.al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non–small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). [J Clin Oncol 23:190-196](#), 2005.

336 - [Linardou H](#)

Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, Kosmidis P, Murray S. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. [Nature Reviews Clinical Oncology 6, 352-366](#), 2009.

337 - [Linardou H](#)

Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. [Lancet Oncol 9:962-972](#), 2008.

338 - [Linardou H](#)

Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. [The Lancet Oncology, 9, 962 - 972](#), 2008.

339 - [Joyce M](#)

Joyce M. Supportive care in lung cancer. [Semin Oncol Nurs. 2008 Feb;24\(1\):57-67](#).

340 - [Linardou H](#)

Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. [The Lancet Oncology, 9, 962 - 972](#), 2008.

341 - [Liptay MJ](#)

Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of lymph node metastases. [J Clin Oncol 20:1984-988](#), 2002.

342 - [Lipton A](#)

Lipton A, Stopeck A, von Moos R et al. A meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. [ASCO MEETING abstracts 9015, 2010](#).

343 - [Little AG](#)

Little AG. Sentinel lymph node biopsy for staging of lung cancer. [Surg Clin North Am 82:561-572](#), 2002.

344 - [Lynch TJ](#)

Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non–small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. [J Clin Oncol 2010; 28: 911-917](#).

345 - [Macarenco RS](#)

Macarenco RS, Uphoff TS, Gilmer HF, et al. Salivary gland-type lung carcinomas: an EGFR immunohistochemical, molecular genetic, and mutational analysis study. [Mod Pathol 21:1168-1175](#), 2008.

346 - [Mackillop WJ](#)

Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF, Dixon P, Brundage M, Yunzheng Zhou. Waiting for radiotherapy in Ontario. [Int J Radiation Oncology Biol Phys 30:221-228](#), 1994.

347 - [Maemondo M](#)

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, et al. Gefitinib or chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with mutated EGFR. [N Engl J Med 362:2380-2388](#), 2010.

348 - [Magdeleinat P](#)

Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim C, Spaggiari L, Porrello C, Puyo P, Levasseur P, Regnard J. Surgical

treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. [Ann Thorac Surg 71:1094-1099](#), 2001.

349 - Maggi G

Maggi G, Casadio C, Manusco M, Oliaro A, Cianci R, Ruffini E. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. [Int Surg 75:17-21](#), 1990.

350 - Mair S

Mair S, Lash RH, Suskin D, Mendelsohn G. Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. [Am J Clin Pathol 96:8-14](#), 1991.

351 - Manac'h D

Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. [Ann Thorac Surg 71:1088-1093](#), 2001.

352 - Manser R

Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2005;\(1\):CD004699](#).

353 - Manser R

Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. [Cochrane Database Systemic Reviews 1:CD004699](#), 2005.

354 - Marcus PM

Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. [J Natl Cancer Inst 92:1308-1316](#), 2000.

355 - Marchevsky AM

Marchevsky AM, Gupta R, Ksuanco D, Mirocha J, McKenna RJ Jr. The presence of isolated tumor cells and micrometastases in the intrathoracic lymph nodes of patients with lung cancer is not associated with decreased survival. [Hum Pathol 41:1536-1543](#), 2010.

356 - Marchevsky AM

Marchevsky AM, Qiao JH, Krajisnik S, Mirocha JM, McKenna RJ. The prognostic significance of intranodal isolated tumor cells and micrometastases in patients with non-small cell carcinoma of the lung. [J Thorac Cardiovasc Surg 126:551-557](#), 2003.

357 - Marino P

Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. [Cancer 76:593-601](#), 1995.

358 - Markos J

Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. [Am Rev Respir Dis 139:902-910](#), 1989

359 - Martínez-Monge R

Martínez-Monge R, Herreros J, Aristu JJ, et al: Combined treatment in superior sulcus tumors. [Am J Clin Oncol 17:317-322](#), 1994.

360 - Martini N

Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowwski M, McCormack P, Rusch V, et al. Incidence of local recurrence in second primary tumors in resected stage I lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 89:836-41](#), 1995.

361 - Martini N

Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. [Surg Clin North Am 67:1037-1049](#), 1987.

362 - Martini N

Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. [Ann Thorac Surg 58:1447-1451](#), 1994.

363 - Maruyama R

Maruyama R, Sugio K, Fukuyama Y, Hamatake M, Sakada T, Saitoh G, et al. Evaluation of p53 alterations in occult lymph node metastases. [J Surg Oncol 73:143-147](#), 2000.

364 - Massard G

Massard G, Doddoli C, Gasser B, Ducrocq X, Kessler R, Schumacher C, et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. [Eur J Cardiothorac Surg 17:557-565](#), 2000.

365 - Mathisen DJ

Mathisen DJ, Grillo HC. Carinal resection for bronchogenic carcinoma. [J Thorac Cardiovasc Surg 102:16-22](#), 1991.

366 - Maurea S

Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imperato C, Alfano B, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. [Am J Roentgenol 173:25-9](#), 1999.

367 - Maygarden S

Maygarden S, Detterbeck FC, Funkhouser WK. Bronchial margins in lung cancer resection specimens: utility of frozen section and gross evaluation. [Mod Pathol 1-7](#), 2004.

368 - Maziak DE

Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. [Ann Intern Med 151:221-228](#), 2009.

369 - McCaughan

McCaughan, Martini N, Bains M, McCormack M. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. [J Thorac Cardiovasc Surg 89:836-841](#), 1985.

370 - Meerbeek J van

Meerbeek J van, Weyler J, Thibaut A, Vansteenkiste J, Aumann J, Deneffe G, et al. Second primary lung cancer in Flanders: frequency, clinical presentation, treatment and prognosis. [Lung Cancer 15:281-295](#), 1996.

371 - Meerbeek JP van

Meerbeek JP van, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. [Eur Respir J 19:141-5](#), 2002.

372 - Meester T de

Meester T de, Albertucci M, Dawson P, Montner S. Management of tumor adherent to the vertebral column. [J Thorac Cardiovasc Surg :97:373-378](#) 1989.

373 - Melek H

Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Medetoglu B, Kara HV, et al. The role of positron emission tomography (PET) in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. [Tuberk Toraks 56:56-63](#), 2008.

374 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. [Health psychology 14:101-108](#), 1995.

375 - Mezzetti M

Mezzetti M, Panigalli T, Giuliani L, Raveglia F, Giudice F lo, Meda S. Personal experience in lung cancer 'sleeve'-lobectomy and 'sleeve'-pneumonectomy. [Ann Thorac Surg 73:1736-1739](#), 2002

376 - Micames CG

Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. [Chest :131:539-548](#), 2007.

377 - Mitsudomi T

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients

with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. [The Lancet Oncology](#). 11, 121 - 128, 2010.

378 - Mizushima Y

Mizushima Y, Noto H, Kusajima Y, Yamashita R, Sugiyama S, Kashii T, Kobayashi M. Results of pneumonectomy for non-small cell lung cancer. [Acta Oncol](#) 36:493-497, 1997.

379 - Mok TS

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. [N Engl J Med](#) 361:947-957, 2009.

380 - Morice RC

Morice RC. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. [Chest](#) 101:356-361, 1992.

381 - Morinaga R

Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. [Lung Cancer](#) 58:411-413, 2007.

382 - Morita S

Morita S, Okamoto I. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. [Clin Cancer Res](#) 15:4493-4498, 2009.

383 - Mountain CF

Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. [Chest](#) 89(Suppl):S225-33, 1986.

384 - Mountain CF

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. [Chest](#) 111:1710-1717, 1997.

385 - Nagata Y

Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. [Int J Radiat Oncol Biol Phys](#) 63:1427-1431, 2005.

386 - Nakahara K

Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matsumura A, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. [Ann Thorac Surg](#) 46:549-552, 1988.

387 - Nakazawa H

Nakazawa H, Rosen P, Lane N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations, and value in residency training. [Am J Clin Pathol](#) 49:41-51, 1968.

388 - Naruke T

Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling: how should it be done? [Eur J Cardio-thorac Surg](#) 16(Suppl 1):S17-24, 1999.

389 - Nashef SA

Nashef SA, Kakadellis JG, Hasleton PS, Whittaker JS, Gregory CM, Jones MT. Histological examination of preoperative frozen sections in suspected lung cancer. [Thorax](#) 48:388-389, 1993.

390 - Naunheim KS

Naunheim KS, Kesler KA, D'Orazio SA, Fiore AC, Judd DR. Lung cancer surgery in the octogenarian. [Eur J Cardiothorac Surg](#) 8:453-456, 1994.

391 - Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren NWHHT

Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren NWHHT (2003). [Richtlijn Mondholte/Oropharynxcarcinoom](#) (concept).

392 - Nicholson A

Nicholson A, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the Diagnosis and EGFR Status of Non-small Cell Lung

Carcinoma in Biopsy and Cytologic Material, Using a Panel of Mucin Staining, TTF-1, Cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR Mutation Analysis. [J Thorac Oncol 5:436-41](#), 2010.

393 - Nicholson AG

Nicholson AG, Graham AN, Pezzella F, Agneta G, Goldstraw P, Pastorino U. Does the use of immunohistochemistry to identify micrometastases provide useful information in the staging of node-negative non-small cell lung carcinomas? [Lung Cancer 18:231-40](#), 1997.

394 - Nohl-Ohser HC

Nohl-Ohser HC. Lymphatics of the lung. In: Shields TW (ed). General Thoracic Surgery. 2nd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 72-81, 1983.

395 - Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group NSCLCCG

[Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group NSCLCCG](#). Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 5:CD007309](#), 2010.

396 - Nosotti M

Nosotti M, Falleni M, Palleschi A, Pellegrini C, Alessi F, Bosari S, Santambrogio L. Quantitative real-time polymerase chain reaction detection of lymph node lung cancer micrometastasis using carcinoembryonic antigen marker. [Chest 128:1539-1544](#), 2005.

397 - Inoue A

Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, et al. First-line gefitinib for patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. [J Clin Oncol 27:1394-1400](#), 2009.

398 - NSCLC Collaborative Group

NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. [BMJ 311:899-909](#), 1995.

400 - NSCLC Meta-Analyses Collaborate Group

NSCLC Meta-Analyses Collaborate Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. [J Clin Oncol 26:4617-4625](#), 2008.

401 - NSCLC Meta-analyses Collaborative Group

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. [Lancet 375:1267-1277](#), 2010.

402 - Nyman J

Nyman J, Johansson KA, Hultén U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. [Lung Cancer 51:97-103](#), 2006.

403 - O'Rourke N

O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 12:141-144](#), 2000.

404 - Ohkubo T

Ohkubo T, Okayasu T, Hashimoto M, Shiiya N, Konishi K, Motohara T, et al. [Surgery for intrathoracic recurrence of non-small cell lung cancer]. [Kyobu Geka 53:127-131](#), 2000.

405 - Ohno Y

Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Takenaka D, Nogami M, Yoshikawa T, Matsumoto S, Kotani Y, Sugimura K. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. [Radiology. 2008 248:643-654](#), 2008.

406 - Okada M

Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsuboshima K, Tsubota N. Pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer: Lessons from 1000 consecutive resections. [J Thorac Cardiovasc Surg 126:1911-1915](#), 2003.

407 - Okada M

Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. How should interlobar pleural invasion be classified? Prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 68:2049-2052](#), 1999.

408 - Okada M

Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. [J Thorac Cardiovasc Surg 116:949-953](#), 1998.

409 - Okada M

Okada M, Yamagishi H, Satake S, Matsuoka H, Miyamoto Y, Yoshimura M, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after 'sleeve'-lobectomy compared with pneumonectomy. [J Thorac Cardiovasc Surg 119:814-819](#), 2000.

410 - Okamoto I

Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. [Ann Oncol 17:1028-1029](#), 2006.

411 - Okumura M

Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikui M, Yasumitsi T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. [Ann Thorac Surg 51:599-604](#), 1991.

412 - Older P

Older P. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. [Chest 104:701-704](#), 1993

413 - Oneson RH

Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG. Intraoperative pathologic consultation. An audit of 1,000 recent consecutive cases. [Am J Surg Pathol 13:237-243](#), 1989.

414 - Onishi H

Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. [J Thorac Oncol 2:s94-s100](#), 2007.

415 - Oosterhuis JW

Oosterhuis JW, Theunissen PH, Bollen EC. Improved pre-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer by serial sectioning and immunohistochemical staining of lymph-node biopsies. [Eur J Cardiothorac Surg 20:335-338](#), 2001.

416 - O'Rourke N

O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 12:141-144](#), 2000.

417 - Osaki T

Osaki T, Oyama T, Gu C-D, Yamashita T, So T, Takenoyama M, Sugio K, Yasumoto K. Prognostic Impact of Micrometastatic Tumor Cells in the Lymph Nodes and Bone Marrow of Patients With Completely Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol 20:2930-2936](#), 2002.

418 - Page A

Page A, Nakhle G, Mercier C, Verdant A, Page P, Dontigny L, et al. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: the importance of staging in evaluating late survival. [Can J Surg 30:96-99](#), 1987.

419 - Pagni S

Pagni S, Frederico JA, Ponn RB. Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. [Ann Thorac Surg 63:785-789](#), 1997.

420 - Pallis AG

Pallis AG, Polyzos A, Boukovinas I, et al. Pooled analysis of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with front line docetaxel/gemcitabine regimen: The Hellenic Oncology Research Group experience. [J Thorac Oncol 3:505-510](#), 2008.

421 - Palma D

Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. [J Clin Oncol 28:5153-5159](#); 2010.

422 - Park JO

Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 25:5233-5239](#), 2007.

423 - Park S

Park S, Holmes-Tisch AJ, Cho EY, et al. Discordance of molecular biomarkers associated with epidermal growth factor receptor pathway between primary tumors and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. [J Thorac. Oncol 4:809-815](#), 2009.

424 - Park SH

Park SH, Ha SY, Lee JI, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and the clinical outcome in male smokers with squamous cell carcinoma of lung. [J. Korean Med. Sci 24:448-452](#), 2009.

425 - Passlick B

Passlick B, Sitar I, Sienel W, Thetter O, Morresi-Hauf A. Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 72:1160-1164](#), 2001.

426 - Pastorino U

Pastorino U, Valente M, Bedini V, Infante M, Tavecchio L, Ravasi G. Limited resection for stage I lung cancer. [Eur J Surg 17:42-46](#), 1991.

427 - Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PhA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. [The Lancet. 366:643-648](#), 2005.

428 - Wahidi MM

Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). [Chest 132:94S-107S](#), 2007.

429 - Pearman T

Pearman T. Psychosocial factors in lung cancer: Quality of life, economic impact, and survivorship implications. [J of Psychosocial Oncol 2008, vol 26\(1\) 69-80](#).

430 - Pesek M

Pesek M, Benesova L, Belsanova B, Mukensnabl P, Bruha F, Minarik M. Dominance of EGFR and insignificant KRAS mutations in prediction of tyrosine-kinase therapy for NSCLC patients stratified by tumor subtype and smoking status. [Anticancer Res 29:2767-2773](#), 2009.

431 - Pfister DG

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology Guideline; update 2003. [J Clin Oncol 22:1-24](#), 2004.

432 - Piccirillo JF

Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. [Laryngoscope 110:593-602](#), 2000.

433 - Pierce RJ

Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: Predicted

postoperative product as a predictor of surgical mortality. [Am J Respir Crit Care Med 150:947-955](#), 1994.

434 - Pieterman RM

Pieterman RM, John W.G. van Putten JWG, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJM. Preoperative Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. [N Engl J Med 343:254-261](#), 2000.

435 - Pieterman RM

Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. [N Engl J Med 2000;343:254-261](#), 2000.

436 - Pignon

Pignon, J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. [J Clin Oncol 26:3552-3559](#), 2008.

437 - Pirker R

Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patient with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomized phase III trial. [Lancet 373:1525-1531](#), 2009.

438 - Pitz C

Pitz C, Brutel de la Riviere A, Swieten H van, Westermann C, Lammers JW, Bosch J van den. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 24:1013-1018](#), 2003.

439 - Pitz CC

Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers H, Westermann C, Bosch J van den. Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. [Thorax 51:846-850](#), 1996.

440 - Postmus

Postmus, Pieter E.; Brambilla, Elisabeth; Chansky, Kari; Crowley, John; Goldstraw, Peter; Patz, Edward F. Jr; Yokomise, Hiroyasu; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, a Cancer Research and Biostatistics, b Observer. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. [J Thor Oncol 2\(8\):686-693](#), 2007.

441 - Pozo-Rodriguez F

Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, Garcia de BS, Calero-Garcia R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 23:8348-8356](#), 2005.

442 - Wahidi MM

Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). [Chest 132:94S-107S](#), 2007.

443 - Practice guidelines for cancer pain management

Practice guidelines for cancer pain management. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Cancer Pain Section. [Anesthesiology 84:1243-1257](#), 1996.

444 - Pritchard RS

Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. [Ann Intern Med 125:723-29](#), 1996.

445 - Puhakka HJ

Puhakka HJ. Complications of mediastinoscopy. [J Laryngol Otol 103:312-315](#), 1989

446 - Quoix EA

, Oster J, Pichon E et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients aged 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

J Clin Oncol 2010; 28(15S):5s (abstract 2).

447 - Rajeswaran A

Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. [Lung Cancer 59:1-11](#), 2008.

448 - Rami-Porta

Rami-Porta, Ramón; Ball, David; Crowley, John; Giroux, Dorothy J.; Jett, James; Travis, William D.; Tsuboi, Masahiro; Vallières, Eric; Goldstraw, Peter; on behalf of the International Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the T Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. [J Thor Oncol 2\(7\):593-602](#), 2007.

449 - Ramlou R

Ramlou R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 24:2800-2807](#), 2006.

450 - Rapoport Y

Rapoport Y, Kretler S, Chaitchik S, Algor R, K. Wiessler K. Psychosocial problems in head-and-neck cancer patients and their change with time since diagnosis. [Ann Oncol 4:69-73](#), 1993.

451 - Ratto G

Ratto G, Piacenza G, Musante F, Serrano I, Giua R, Salio M, et al. Chest wall involvement by lung cancer: Computed tomographic detection and results of operation. [Ann Thorac Surg 51:182-188](#), 1991

452 - Read R

Read R, Ziomek S, Ranval T, Eidt J, Gocio J, Schaefer R. Pulmonary artery 'sleeve'-resection for abutting left upper lobe lesions. [Ann Thorac Surg 55:850-854](#), 1993.

453 - Reck M

Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. [J Clin Oncol 2009;27:1227-1234](#).

454 - Reed CE

Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 126:1943-1951](#), 2003.

455 - Rena O

Rena O, Carsana L, Cristina S, Papalia E, Massera F, Errico L, Bozzola C, Casadio C. Lymph node isolated tumor cells and micrometastases in pathological stage I non-small cell lung cancer: prognostic significance. [Eur J Cardiothorac Surg 32:863-867](#), 2007.

456 - Rendina E

Rendina E, Venuta F, Giacomo T de, Ciccone AM, Moretti M, Ruvolo G, et al. 'sleeve'-resection and prosthetic reconstruction of the pulmonary artery for lung cancer. [Ann Thorac Surg 68:995-1002](#), 1999.

457 - Rickman OB

Rickman OB, Vohra PK, Sanyal B, et al. Analysis of ErbB receptors in pulmonary carcinoid tumors. [Clin Cancer Res 15:3315-3324](#), 2009.

458 - Richtlijn behandeling van tabaksverslaving

Richtlijn behandeling van tabaksverslaving, CBO, 2004, http://www.stivoro.nl/Voor_professionals/Setting/Zorg/Richtlijn_Behandeling_van_tabaksverslaving/Default.aspx

459 - Richtlijn Herstel na Kanker

Richtlijn Herstel na Kanker, 2010, <http://www.oncoline.nl/>

460 - Richtlijn spirituele zorg

Richtlijn spirituele zorg, <http://www.oncoline.nl/> 2010

461 - Riely GJ

Riely GJ, Kris M, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by addition of everolimus. [Clin Cancer Res 13:5150-5155](#), 2007.

462 - Rintoul RC

Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. [Eur Respir J ;25:416-421](#), 2005.

463 - Riquet M

Riquet M, Porte H, Chapelier A, Brichon PY, Bernard A, Dujon A, et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. [J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:417-418](#), 2000

464 - Risberg T

Risberg T, Sorbye SW, Norum J, Wist EA. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male breast cancer patients. [Anticancer Res 16:995-999](#), 1996.

465 - Robinson LA

Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. [Chest 123:S202-220](#), 2003.

466 - Rocco G

Rocco G, Rendina E, Meroni A, Venuta F, Della Pona C, Giacomo T de, et al. Prognostic factors after surgical treatment of lung cancer invading the diaphragm. [Ann Thorac Surg 68:2065-2068](#), 1999.

467 - Roohan PJ

Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Theriault GD, Ferrara EP, Siu AL. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. [Am J Public Health 88:454-457](#), 1998.

468 - Rosell R

Rosell R, Viteri S, Molina MA, Benlloch S, Taron M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer. [Curr Opin Oncol 22:112-120](#), 2010.

469 - Rosen LS

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase II, double-blind, placebo-controlled trial. [Cancer 100:2613-2621](#), 2004.

470 - Rosen LS

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase II, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. [J Clin Oncol 21:3150-3157](#), 2003.

471 - Ross JR

Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review on the role of bisphosphonates in skeletal morbidity in metastatic cancer. [BMJ 327:469](#), 2003.

472 - Rossi G

Rossi G, Sartori G, Cavazza A, Tamberi S. Mucoepidermoid carcinoma of the lung, response to EGFR inhibitors, EGFR and K-RAS mutations, and differential diagnosis. [Lung Cancer 63:159-160](#), 2009.

473 - Roswit B

Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: A large scale randomized study of radiation therapy versus placebo. [Radiology 90:688-697](#), 1968.

474 - Roviaro G

Roviaro G, Varoli F, Romanelli A, Vergani C, Maciocco M. Complications of tracheal 'sleeve'-pneumonectomy: personal experience and overview of the literature. [J Thorac Cardiovasc Surg ;121:234-240](#), 2001.

475 - Rowell NP

Rowell NP, O'Rourke NP. Concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2004; CD002140](#).

476 - Rusch V

Rusch V, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) [J Clin Oncol 25:313-318](#), 2007.

477 - Kwong KF

Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. [J Thorac Cardiovasc Surg 129:1250-1257](#), 2005

478 - Rusch

Rusch, Valerie W.; Asamura, Hisao; Watanabe, Hirokazu; Giroux, Dorothy J.; Rami-Porta, Ramon; Goldstraw, Peter; on Behalf of the Members of the IASLC Staging Committee The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. [J Thor Oncol 4\(5\):568-577](#), 2009.

479 - Rusch

Rusch, Valerie W.; Crowley, John; Giroux, Dorothy J.; Goldstraw, Peter; Im, Jung-Gi; Tsuboi, Masahiro; Tsuchiya, Ryosuke; Vansteenkiste, Johan; on behalf of the International Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. [J Thor Oncol 2\(7\):603-612](#), 2007.

480 - Rusthoven KE

Rusthoven KE, Pugh TJ. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Lung Cancer. [JAMA 303:2354-2355](#), 2010.

481 - Ryan LS

Ryan LS. Psychosocial issues and lung cancer: A behavioral approach. [Seminars in Oncology Nursing 1996; 318-323](#).

482 - Sadeghi A

Sadeghi A, Payne D, Rubinstein L, Lad T. Combined modality treatment for resected advanced non-small cell lung cancer: local control and local recurrence. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:89-97](#), 1988.

483 - Saintigny P

Saintigny P, Coulon S, Kambouchner M, Ricci S, Martinot E, Danel C, Breau JL, Bernaudin JF. Real-time RT-PCR detection of CK19, CK7 and MUC1 mRNA for diagnosis of lymph node micrometastases in non small cell lung carcinoma. [Int J Cancer 115:777-782](#), 2005.

484 - Salvatierra A

Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. [Chest 97:1052-1058](#), 1990.

485 - Sandler A

Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. [N Engl J Med 355:2542-2550](#), 2006.

486 - Sandler A

Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, Schiller J, Johnson DH. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. [J Thorac Oncol 9:1416-1423](#), 2010.

487 - Sarna L

Sarna L, Brown JK, Cooley ME, Williams RD, Chernecky C, Padilla G, Danao LL . Quality of life and meaning of illness of women with lung cancer. [Oncology Nursing Forum 2005, vol 32 no1, 9-19.](#)

488 - Sarna L

Sarna L. Lung cancer. In: Holland JC (ed). Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press, 340-348, 1998.

489 - Saunders M

Saunders M, Dische S, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: A randomised multicenter trial. [Lancet 1997;350:161-165](#), 1997.

490 - Sause W

Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. [Chest 117:358-364](#), 2000.

491 - Sause W

Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. [Chest 117:358-364](#), 2000.

492 - Sause WT

Sause WT, Byhardt RW, Curran WJ, Fuller D, Graham MV, Ko B, et al. Follow-up of non-small cell lung cancer. ACR Appropriateness Criteria. [Radiol 215\(Suppl\):1363-1372](#), 2000.

493 - Scagliotti GV

Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. For the Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer–Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer. [J Nat Cancer Inst 95:1453-1461](#), 2003.

494 - Scagliotti GV

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced-stage non–small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 26:3543-3551](#), 2008.

495 - Scagliotti GV

Scagliotti GV. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. [J Clin Oncol 26: 3543-3551](#);2008.

496 - Schaake-Koning C

Schaake-Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. [N Engl J Med 326: 524-530](#), 1992.

497 - Schaake-Koning C

Schaake-Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Houtte P van, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. [N Engl J Med 326:524-530](#), 1992.

498 - Schil P van

Schil P van, Riviere A, Knaepen P, Swieten H, Reher S, Goossens D, et al. Long-term survival after bronchial 'sleeve'-resection: univariate en multivariate analyses. [Ann Thorac Surg 61:1087-1091](#), 1996.

499 - Schrameijer F

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. NcGv-reeks: 92-22. Utrecht: Nederlands centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992

500 - Schwegler N

Schwegler N. Lungenkrebs-Hoffnungslosigkeit bei Inoperabilität? 10 Jahre danach. [Strahlenther Onkol 173:352-361](#), 1997.

501 - Scottish Cancer Therapy Network. Lung cancer

Scottish Cancer Therapy Network. Lung cancer. Edinburgh: [Scottish Intercollegiate Guidelines Network](#), 1998

502 - Scucchi LF

Scucchi LF, Stefano D di, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. [Acta Cytol 41:1489-496](#), 1997.

503 - Sculier JP

Sculier JP, Chansky K; Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P on behalf of the International Staging Committee and Participating Institutions. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. [J Thor Oncol 3\(5\):457-466](#), 2008.

504 - Segawa Y

Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concomitant thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. [J Clin Oncol 28:3299-3306](#), 2010.

505 - Sequist LV

Sequist LV. First-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation: positive non-small cell lung cancer patients. [J Thorac Oncol 3\(6 Suppl 2\):S143-145](#), 2008.

506 - Shah S

Shah S, Goldstraw P. Combined pulmonary and thoracic wall resection for stage III lung cancer. [Thorax 50:782-784](#), 1995.

507 - Shell JA

Shell JA, Carolan M, Zhang Y, Meneses KD. The longitudinal effects of cancer treatment on sexuality in individuals with lung cancer. [Oncology Nursing 2008, vol 35, no1, 73-79..](#)

508 - Shepherd FA

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. [N Engl J Med 353:123-132](#), 2005.

509 - Shepherd

Shepherd, Frances A.; Crowley, John; Van Houtte, Paul; Postmus, Pieter E.; Carney, Desmond; Chansky, Kari; Shaikh, Zeba; Goldstraw, Peter; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. 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 Thor Oncol 2\(12\):1067-1077](#), 2007.

510 - Shields TW

Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. [Cancer 30:1388-1394](#), 1972.

511 - Shigematsu H

Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. [J Natl Cancer Inst 97:339-346](#), 2005.

512 - Shimizu K

Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 130:160-165](#), 2005.

513 - Shimizu K

Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Yokose T, Ishii G, et al. Visceral pleural invasion classification in

non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. [J Thorac Cardiovasc Surg 127:1574-1578](#), 2004.

514 - Sibley GS

Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:149-154](#), 1998.

515 - Sienel W

Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: Segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. [Eur J Cardiothorac Surg 33:728-734](#), 2008.

516 - Sikorskii A

Sikorskii A, Given CW, Given B, Jeon S, Decker V, Becker B, Champion V, McCorkle R. Symptom management for cancer patients: A trial comparing two multimodal interventions. [J of Pain and Symptom Management 2007, vol 34, no3, 253-264.](#)

517 - Silvestri GA

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest 132:178S-201S](#), 2007.

518 - Silvestri GA

Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. [Am J Respir Care Med 152:225-230](#), 1995.

519 - Silvestri GA

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest 132:178S-201S](#), 2007.

520 - Sioris T

Sioris T, Helin H, Jarvenpaa R, Lahdensuo A, Tarkka M. Immuno-staining for detecting lymph node metastases in non-small cell lung cancer. [Scand Cardiovasc J 34:536-540](#), 2000.

521 - Sioris T

Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, Mattila S. Surgery for lung cancer in the elderly. [Scand Cardiovasc J 33:222-227](#), 1999

522 - Slater JD

Slater JD, Ellersbroek NA, Barkley HT Jr, Mountain C, Oswald MJ, Roth JA, et al. Radiation therapy following resection of non-small cell bronchogenic carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:945-951](#), 1991.

523 - Smith IE

Smith IE, O'Brian ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. [J Clin Oncol 19:1336-1341](#), 2001.

524 - Smith TJ

Smith TJ. Evidence-based follow-up of lung cancer patients. [Semin Oncol 30:361-368](#), 2003.

525 - Smith TP

Smith TP. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. [Am Rev Respir Dis 129:730-734](#), 1984

526 - Smulders SA

Smulders SA, Smeenk FW, Janssen-Heijnen ML, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. [Lung Cancer :47:243-251](#), 2005.

527 - Snijder RJ

Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HJJ, Bosch JMM van den. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. [Ann Thorac Surg 65:212-216](#), 1998.

528 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind CH (eds). International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th edition. [New York: Wiley-Liss, 2002.](#)

529 - Socinski MA

Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. [J Clin Oncol 2009;27:5255-5261.](#)

530 - Socinski MA

Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 20:1335-1343, 2002.](#)

531 - Solis LM

Solis LM, Raso MG, Kalhor N, Behrens C, Wistuba II, Moran CA. Primary oncocyctic adenocarcinomas of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biologic analysis of 16 cases. [Am J Clin Pathol 133:133-140, 2010.](#)

532 - Soon YY

Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. [J Clin Oncol 2009;27: 3277-3283.](#)

533 - Soorae AS

Soorae AS, Stevenson HM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. [J Thorac Cardiovasc Surg 78:175-180, 1979.](#)

534 - Soresi E

Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, et al. A randomized clinical trial comparing radiation therapy v radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. [Semin Oncol 15\(Suppl 7\):20-25, 1988](#)

535 - Spiro SG

Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown RL, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MKB, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P, on behalf of all the Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. [Thorax 59:828-836, 2004.](#)

536 - Strauss GM

Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA, Johnstone DW, et al. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. [J Clin Oncol 26:5043-5051, 2008.](#)

537 - Sugi K

Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. [World J Surg ;22:290-294, 1998.](#)

538 - Sun LM

Sun LM, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang EY, et al. Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer: preliminary report of a prospective randomized study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:41341-8, 2000.](#)

539 - Sunaga N

Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, et al. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. [Lung Cancer 56:383-389, 2007.](#)

540 - Sutani A

Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. [Br J Cancer 95:1483-1489](#), 2006.

541 - Swensen SJ

Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. [Arch Intern Med. 1997 Apr 28;157\(8\):849-55](#).

542 - Takamochi K

Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. [Lung Cancer 47:235-242](#), 2005.

543 - Takeda K

Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). [J Clin Oncol 28:753-760](#);2010.

544 - Takizawa T

Takizawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokoyama A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small cell lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 113:248-252](#), 1997.

545 - Talebian M

Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, Versteegh MI, Dekkers OM, Rabe KF, et al. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. [Lung Cancer 2009 Sep 14](#).

546 - Tamura K

Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). [Br. J. Cancer 98:907-914](#), 2008.

547 - Tatematsu A

Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. [Clin Cancer Res 14:6092-6096](#), 2008.

548 - Tedder M

Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. [Ann Thorac Surg 54:387-391](#), 1992.

549 - Temeck BK

Temeck BK, Schafer PW, Saini N. Wedge resection for bronchogenic carcinoma in high-risk patients. [South Med J 85:1-10](#), 1992.

550 - Terzi A

Terzi A, Lonardoni A, Falezza G, et al. 'sleeve'-lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. [Eur J Cardiothorac Surg 21:888-893](#), 2002.

551 - Teshima T

Teshima T, Inoue T, Inoue T, Ikeda H, Marayama S, Yamazaki H, et al. Symptomatic relief for patients with osseous metastases treated with radiation and methylprednisolone: a prospective randomised study. [Radiat Med 17:411-416](#), 1996.

552 - Thatcher N

Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). [Lancet 366: 1527-1537](#), 2005.

553 - The Canadian Lung Oncology Group

The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently

operable lung cancer. [Ann Thorac Surg 71:425-434](#), 2001.

554 - The Canadian Lung Oncology Group

The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. [Ann Thorac Surg 60:1382-1389](#), 1995.

555 - Arriagada R

Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. The international adjuvant lung cancer trial collaborative group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy improves survival among patients with completely resected non-small-cell lung cancer. [New Eng J Med 350:351-360](#), 2004.

556 - The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group

The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. [BMJ 311:899-909](#), 1995.

557 - Thomas M

Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. [Lancet Oncol 9:636-648](#), 2008.

558 - Thompson E

Thompson E, Sola I, Subirana M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer: A systematic review of the evidence. [Lung Cancer 2005, vol 50, 163-176](#).

559 - Thun MJ

Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in histopathology of lung cancer. [J Natl Cancer Inst 89:1580-1586](#), 1997.

560 - Thunnissen E

Thunnissen E, Boers E, Heideman AM, et al. Distinction between pulmonary adenocarcinoma and squamous carcinoma on biopsies. A molecular pathologic analysis. Submitted for publication, 2011.

561 - Timmerman R

Timmerman R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Ibbott G, Martin E, Abdulrahman R, Swann S, Fowler J, Choy H. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer. [Acta Oncol 45:779-786](#), 2006.

562 - Timmerman R

Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. [JAMA 303:1070-1076](#), 2010.

563 - Timmerman

Timmerman, RD. Surgery Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Lung Cancer: Who's Down for the Count? [J Clin Oncol 28: 907-909](#), 2010.

564 - Toloza EM

Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. [Chest 123:S157-S166](#), 2003.

565 - Toloza EM

Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. [Chest 123:S137-146](#). 2003.

566 - Tournoy KG

Tournoy KG, De RF, Vanwalleghem LR, Vermassen F, Praet M, Aerts JG, et al. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: a randomized trial. [Am J Respir Crit Care Med ;177:531-535](#), 2008.

567 - Tournoy KG

Tournoy KG, Doooms CA, Rintoul RC, et al. A randomized trial comparing endosonography followed by surgical staging versus surgical mediastinal staging alone in non-small cell lung cancer: The ASTER study. J Clin Oncol 28, suppl 15, 2010 [Abstract ASCO Annual Meeting Proceedings \(Post-Meeting Edition\) abstract 7000](#).

568 - Travis WD

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. WHO classification of tumours: Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and the heart. [Lyon, IARC Press](#), 2004.

569 - Travis WD

Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. [J Thorac Oncol 3:1384-1390](#), 2008.

570 - Travis WD

Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumors. 3rd edition. [New York: Springer Verlag](#), 1999.

571 - Travis

Travis, William D.; Brambilla, Elisabeth; Rami-Porta, Ramon; Vallières, Eric; Tsuboi, Masahiro; Rusch, Valerie; Goldstraw, Peter; on behalf of the International Staging Committee. Visceral Pleural Invasion: Pathologic Criteria and Use of Elastic Stains: Proposal for the 7th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. [J Thor Oncol 3\(12\):1384-1390](#), 2008.

572 - Thatcher N

Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). [Lancet 366:1527-1537](#), 2005.

573 - Treekoverleg TR-039

Treekoverleg TR-039. Notitie 'Streefnormstelling wachttijden curatieve zorg'. Zeist: [Zorgverzekeraars Nederland](#), 2000.

574 - Treekoverleg TR-039

Treekoverleg TR-039. Notitie 'Streefnormstelling wachttijden curatieve zorg'. Zeist: [Zorgverzekeraars Nederland](#), 2000.

575 - Tronc F

Tronc F, Gregoire J, Rouleau J, Deslauriers J. Techniques of pneumonectomy. Completion pneumonectomy. [Chest Surg Clin N Am 9:393-405](#), 1999.

576 - Tronc P

Tronc P, Gregoire J, Rouleau J, Deslauriers J. Long term results of 'sleeve'-lobectomy for lung cancer. [Eur J Cardiothorac Surg 17:550-556](#), 2000.

577 - Trovo MG

Trovo MG, Minatel E, Franchin G, Boccieri MG, Nascimben O, Bolzicco G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:11-5](#), 1992.

578 - Tsao MS

Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer: Molecular and clinical predictors of outcome. [N Engl J Med 353:133-144](#), 2005.

579 - Tsubota N

Tsubota N, Ayabe K, Doi O, Mori T, Namikawa S, Taki T, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. [Ann Thorac Surg 66:1787-1790](#), 1998.

580 - Tsuchiya R

Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, Goya T, Naruke T. Extended resection of the left atrium, great vessels, or

both for lung cancer. [Ann Thorac Surg 57:960-965](#), 1994.

581 - Tsuchiya R

Tsuchiya R, Goya T, Naruke T, Suemasu K. Resection of tracheal carcinoma for lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 99:779-87](#), 1990.

582 - Uematsu M

Uematsu M. CT-guided stereotactic radiotherapy for early stage lung cancer. [Nippon Rinsho 60 Suppl 5:408-410](#), 2002.

583 - Uitterhoeve AL

Uitterhoeve AL, Koolen MG, van Os RM et al. Accelerated high-dose radiotherapy alone or combined with either concomitant or sequential chemotherapy; treatments of choice in patiënts with Non-Small Cell Lung Cancer. [Radiot Oncol 2007 2:27-..](#), 2007.

584 - Ulutin HC

Ulutin HC, Güden M, Oysul K, Sürenkök S, Pak Y. Split-course radiotherapy with or without concomitant or sequential chemotherapy in non-small cell lung cancer. [Radiation Medicine ;18:93-96](#), 2000.

585 - Ung YC

Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. [J Natl Cancer Inst 99:1753-1767](#), 2007.

586 - Ushiki A

Ushiki A, Koizumi T, Kobayashi N, et al. Genetic heterogeneity of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung: response to gefitinib and clinical outcome. [Jpn J Clin Oncol 39:267-270](#), 2009.

587 - Groen HJ

Groen HJ, Meerbeeck JP van. Richtlijn maligne pleurale effusies. [Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose](#), 2003

588 - Van den WT

Van den WT, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? [Ann Oncol 17:1197-1204](#), 2006.

589 - Van der Linden YM

Van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, Lok JJ, PhD, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. [J Bone and Joint Surg86-B:566-573](#), 2004.

590 - van Geel AN

van Geel AN, Jansen PP, van Klaveren RJ, et al. High relapse-free survival after preoperative and intraoperative radiotherapy and resection for sulcus superior-tumors. [Chest 124:1841-1846](#), 2003.

591 - Van Meerbeeck JP

Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. [J Natl Cancer Inst 99:442-450](#); 2007.

592 - Van SP

Van SP, van MJ, Kramer G, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. [Eur Respir J 26:192-197](#); 2005.

593 - van Tinteren H

van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patiënts with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. [The Lancet 359:1388-1392](#), 2002.

594 - Varela G

Varela G, Cordovilla R, Jimenez MF, Novoa N. Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. [Eur J Cardio Thorac Surg 2001;19:351-4](#) .

595 - Verhagen AF

Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? [Lung Cancer 44:175-181](#), 2004.

596 - Viney RC

Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughan BC, Fulham MJ. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 22:2357-2362](#), 2004.

597 - Vijayakumar S

Vijayakumar S, Myrianthopoulos LC, Rosenberg I, Halpern HJ, Low N, Chen GT. Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:779-788](#), 1991.

598 - Vogt-Moykopf I

Vogt-Moykopf I, Fritz T, Meyer G, Bulzerbruck H, Daskos G. Bronchoplastic and angioplastic operation in bronchial carcinoma: long term results of a retrospective analysis from 1973 to 1983. [Intern Surg 71:211-220](#), 1986.

599 - Voltolini L

Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Ghiribelli C, Bisceglie M di, Gotti G. Iterative surgical resections for local recurrent and second primary bronchogenic carcinoma. [Eur J Cardiothorac Surg 18:529-534](#), 2000.

600 - von Plessen C

von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al: Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. [Br J Cancer 95:966-973](#), 2006.

601 - Vos PJ

Vos PJ, Remie ME. Psychotherapeutische groepsbegeleiding voor vrouwen met borstkanker. In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderma R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patientenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. [Assen: Van Gorcum, 175-179](#), 2001.

602 - Wagner J jr

Wagner J jr, Lad T, Piantadosi S, Ruckdeschel JC. Randomized phase 2 evaluation of preoperative radiation therapy and preoperative chemotherapy with mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with technically unresectable stage IIIA and IIIB non-small cell cancer of the lung LCSG 881. [Chest 106\(Suppl 6\):S348-354](#), 1994.

603 - Wallace MB

Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. [JAMA :299:540-546](#), 2008.

604 - Waller D

Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, Rudd RM, Spiro SG. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. [Eur J Cardiothor Surg 26:173-182](#), 2004.

605 - Walsh GL

Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, Milas M, Wong RS, Nesbitt JC, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? [Ann Thor Surg 60:1563-570](#), 1995.

606 - Walsh GL

Walsh GL. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. [Ann Thorac Surg 58:704-710; discussion 711](#), 1994.

607 - Walter J. Scott WJ

Walter J. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial [J Thorac Cardiovasc Surg ;139:976-983](#), 2010.

608 - Wang J

Wang J. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 117:581-586](#); discussion 586-7, 1999

609 - Wang J

Wang J. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. [J Thorac Cardiovasc Surg 117:581-6; discussion 586-587](#), 1999.

610 - Wang XT

Wang XT, Sienel W, Eggeling S, Ludwig C, Stoelben E, Mueller J, Klein CA, Passlick B. Detection of disseminated tumor cells in mediastinoscopic lymph node biopsies and lymphadenectomy specimens of patients with NSCLC by quantitative RT-PCR. [Eur J Cardiothorac Surg 28:26-32](#), 2005.

611 - Warram J

Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. [Cancer 36:914-925](#), 1975.

612 - Warren WH

Warren WH, Faber LP. Segmentectomy vs lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. [J Thorac Cardiovasc Surg 107:1087-1094](#), 1994.

613 - Watanabe Y

Watanabe Y, Shimizu J, Oda M. Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions. [Ann Thorac Surg 50:607-614](#), 1990

614 - Watanabe Y

Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastasis in lung cancer. [Chest 1990:1059-1065](#), 1990.

615 - Webb WR

Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging nonsmall cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. [Radiology 178:705-713](#), 1991.

616 - Weisman AD

Weisman AD, Worden JW. The existential plight in cancer: significance of the first 100 days. [Int J Psychiatry Med 77:7\(1\):1-15](#), 1976.

617 - Weiss GJ

Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 24:4405-4411](#), 2006.

618 - Weiss GJ

Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 24:4405-4411](#), 2006.

619 - Weissberg D

Weissberg D, Straehley CJ, Scully NM, Margulies D. Less than lobar resections for bronchogenic carcinoma. [Scand Thorac Cardiovasc Surg 27:121-6](#), 1993.

620 - Weksler B

Weksler B, Bains M, Burt M, Downey R, Martini N, Rusch V, Ginsberg R. Resection of lung cancer invading the diaphragm. [J Thorac Cardiovasc Surg 114:500-501](#), 1997.

621 - West HL

West HL, Franklin WA, McCoy J, Gumerlock PH, Vance R, Lau DH, Chansky K, Crowley JJ, Gandara DR. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. [J Clin Oncol 24:1807-1813](#), 2006.

622 - Westeel V

Westeel V, Choma D, Clement F, Woronoff-Lemsi MC, Pugin JF, Dubiez A, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 70:1185-1190](#), 2000.

623 - Whitehouse JMA

Whitehouse JMA. Management of lung cancer – current clinical practices: report of a working group. London: Standing Medical Advisory Committee, 1994.

624 - Wiel HBM van der

Wiel HBM van der, Kooij A, Garssen B, Gualtherie van Weezel LM. Verwerken, is erbij te helpen? In: Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderma R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. [Assen: Van Gorcum. 92-102](#), 2001.

625 - Winton T

Winton T, Rigas J, Cormier Y, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected Non-Small-Cell Lung Cancer. [New Eng J Med 352:2589-2597](#), 2005.

626 - Wislez M

Wislez M, Antoine M, Baudrin L, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. [Lung Cancer 68:185-191](#), 2010.

627 - Witte B

Witte B, Neumeister W, Huertgen M. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? [Eur J Cardiothorac Surg :33:1124-1128](#), 2008.

628 - World Health Organization WHO

World Health Organization WHO. Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability, (2nd edn) Geneva, Switzerland: [World Health Organization. 1996](#).

629 - Wouters MW

Wouters MW, Siesling S, Jansen-Landheer ML, Elferink MA, Belderbos J, Coebergh JW, Schramel FM. Variation in treatment and outcome in patients with non-small cell lung cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. [Eur. J. Surg. Oncol Suppl1: s83-92](#), 2010.

630 - Wu MT

Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. [Am J Roentgenol 178:667-672](#), 2002.

631 - Wu Y

Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. [Lung Cancer :36:1-6](#), 2002.

632 - Wu YL

Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al: Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. [J Thorac Oncol 2:430-439](#), 2007.

633 - Yan TD

Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials on Safety and Efficacy of Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol. 2553-2562](#), 2009.

634 - Yang W

Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. [Lung Cancer 61:35-43](#), 2008.

635 - Yasufuku K

Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. [Chest ;130:710-718](#), 2006.

636 - Yasumoto K

Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y, Kato H, Yoshimura T. Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. [Ann Thorac Surg 76:194-201](#), 2003; discussion 202.

637 - Yatsuyanagi E

Yatsuyanagi E, Hirata S, Yamazaki K, Sasajima T, Kubo Y. Anastomotic complications after bronchoplastic procedures for nonsmall cell lung cancer. [Ann Thorac Surg 70:396-400](#), 2000.

638 - Yoshikawa K

Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T and Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. [Ann Thorac Surg 73:1055-1059](#), 2002.

639 - Younes RN

Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? [Chest 115:1494-499](#), 1999.

640 - Yun M

Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. [J Nucl Med 42:1795-1799](#), 2001.

641 - Zabora J

Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. [Psycho-oncology 10:19-28](#), 2001.

642 - Zakowski MF

Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked [letter]. [N Engl J Med 355:213-215](#), 2006.

643 - Zatloukal P

Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Concomitant versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. [Lung Cancer 46: 87-98](#), 2004.

644 - Zeiher BG

Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. [Chest 108:68-72](#), 1995.

645 - Zhu CQ

Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR. 21. [J Clin Oncol 26:4268-4275](#), 2008.

646 - Zieren HU

Zieren HU, Muller JM, Petermann D, Pichlmaier H. [The effectiveness of standardized follow-up studies after resection of non-small cell bronchial carcinoma]. [Langenbecks Arch Chir 379:299-306](#), 1994.

647 - Gibbs A.R.

Gibbs AR, Attanoos RL. Examination of lung specimens. [J Clin Path 53:507-512](#), 2000.

647 - Antoch G

Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Simone Marnitz S, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. [Radiology 229:526-533](#), 2003.

648 - [Szlubowski et al.](#)

Szlubowski et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum NSCLC staging - a prospective trial. [Eur J Cardiothoracic Surg 2009, dec 18, epub](#).

649 - [Herth FJ](#)

Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. [Eur Respir J ;28:910-914](#), 2006.

650 - [Bozcuk H](#)

Bozcuk H, Dalmis B, Samur M, Ozdoagan M, Artac M, Savas B. Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. [Cancer Nursing, 2006, vol 29, no2 104-110](#).

651 - [Kwaliteitskader organisatie oncologische zorg](#)

[Kwaliteitskader organisatie oncologische zorg. Utrecht:](#)

652 - [Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study](#)

Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. [J Natl Cancer Inst 91:66-72](#), 1999.

653 - [PORT Meta-analysis Trialists Group](#)

PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. [Lancet 352:257-63](#), 1998.

Bijlagen

1. Betrokken verenigingen

Initiatief

Werkgroep Thoracale Oncologie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland

Betrokken verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie ([NVMO](#))
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose ([NVALT](#))
- Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie ([NVT](#))
- Nederlandse Vereniging Voor Heelkunde (NVVH), subvereniging Nederlandse Vereniging Voor Longchirurgie ([NVVL](#))
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie ([NVVR](#))
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde ([NVNG](#))
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie ([NVVP](#))
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie ([NVRO](#))
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen ([NEK](#))
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland ([V&VN](#))
- Stichting Longkanker Info ([longkankerinfo](#))

Autoriserende verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Internisten ([NIV](#))
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose ([NVALT](#))
- Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie ([NVT](#))
- Nederlandse Vereniging Voor Heelkunde ([NVVH](#))
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde ([NVNG](#))
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie ([NVVP](#))
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie ([NVRO](#))
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie ([NVVR](#))
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland ([V&VN](#))

De volgende vereniging stemt in met de inhoud

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen ([NEK](#))

2. Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van NSCLC te maken hebben. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en zijn gemandateerd door hun vereniging voor hun inbreng.

3. Leden van de werkgroep

Naam	Functie	Instelling
Hr. dr. J.T. Annema	Longarts	Leids Universitair Medisch Centrum
Mw. dr. J.S.A. Belderbos	Radiotherapeut	Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Mw. T.T.M. Bluemink-Holkenborg	Secretariële ondersteuning namens	Integraal Kankercentrum Nederland - locatie

	Integraal Kankercentrum Nederland	Groningen/Enschede
Mw. dr. A.M.C. Dingemans	Longarts	Maastricht Universitair Medisch Centrum
Hr. dr. J.P. Eerenberg	Chirurg	Tergooiziekenhuizen
Mw. drs. M.M. van Gameren	Radiotherapeut	Universitair Medisch Centrum Groningen
Hr. prof. dr. H.J.M. Groen	Longarts, voorzitter werkgroep	Universitair Medisch Centrum Groningen
Mw. dr. I.J.C. Hartmann	Radioloog	Erasmus MC
Hr. dr. P.A. Helle	Radiotherapeut	Medisch Spectrum Twente
Hr. prof. dr. O.S. Hoekstra	Nucleair Geneeskundige	VU medisch centrum
Mw. dr. C.C.M. Holtkamp	Procesbegeleider namens Integraal Kankercentrum Nederland	Integraal Kankercentrum Nederland - locatie Groningen/Enschede
Mw. D. van den Hurk	Verpleegkundig specialist oncologie	Universitair Centrum voor Chronische Ziekten
Hr. prof.dr. P.L. Jager	Nucleair Geneeskundige	Isala klinieken
Hr. drs. T.J. Klinkenberg	Cardiothoracaal chirurg	Universitair Medisch Centrum Groningen
Mw. prof. dr. C.C.E. Koning	Radiotherapeut	Academisch Medisch Centrum
Hr. dr. E. Lammers	Longarts, voorzitter van het Longkanker Informatiecentrum	Gelre ziekenhuizen
Hr. drs. A.P.W.M. Maat	Cardiothoracaal chirurg	Erasmus MC
Hr. dr. M.A. Paul	Chirurg	VU medisch centrum
Mw. J.P. Salomé	Verpleegkundig specialist oncologie	Sint Franciscus Gasthuis
Mw. dr. C. Schaefer-Prokop	Radioloog	Academisch Medisch Centrum
Mw. dr. J. Sietsma	Patholoog	Universitair Medisch Centrum Groningen
Hr. prof. dr. E.F. Smit	Longarts	VU medisch centrum
Hr. dr. W.H. Steup	Chirurg	Haga Ziekenhuis
Hr. dr. F.B.J.M. Thunnissen	Patholoog	VU medisch centrum
Mw. dr. J.N.H. Timmer-Bonte	Internist	Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Mw. dr. A.L.J. Uitterhoeve	Radiotherapeut	Academisch Medisch Centrum
Hr. drs. A.F.T.M. Verhagen	Cardiothoracaal chirurg	Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Mw. drs. N.M. Verheijen	Longarts i.o.	Catharina Ziekenhuis

Hieronder staat een aanvullende lijst van werkgroepleden genoemd die (alleen) betrokken waren bij de ontwikkeling van de eerste versie van deze richtlijn in 2004:

- Hr. prof. dr. J.P. van Meerbeeck, longarts, voorzitter
- Mw. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, medisch oncoloog, vice-voorzitter
- Mw. drs. J. Wittenberg, epidemioloog, adviseur (tot oktober 2003)
- Mw. dr. C.J.E. Kaandorp, arts, adviseur (vanaf oktober 2003)
- Hr. dr. J.S. Burgers, huisarts, senior-adviseur (vanaf oktober 2003)
- Hr. drs. A.G. Boekema, sociaal geneeskundige, procesbegeleider
- Hr. drs. V.K.Y. Ho, methodoloog, beleidsmedewerker landelijke richtlijnen
- Hr. dr. P. Baas, longarts
- Hr. dr. M. den Bakker, klinisch patholoog
- Mw. dr. P.F.A. Bakker, cardiothoracaal chirurg
- Hr. dr. B. Biesma, longarts
- Hr. dr. E.C.M. Bollen, chirurg
- Hr. dr. J. Bussink, radiotherapeut

- Hr. drs. H.E. Codrington, longarts
- Mw. drs. C.E. van Die, thorax-radioloog
- Hr. dr. J.M.W. van Haarst, longarts
- Hr. drs. A.G. Hensens, cardiopulmonaal chirurg
- Hr. dr. F.M.J. Heijstraten, radioloog
- Mw. dr. M.L.G. Janssen-Heijnen, epidemioloog
- Mw. dr. M.J.A. de Jonge, internist-oncoloog
- Hr. dr. G.W.P.M. Kramer, radiotherapeut
- Hr. dr. H.B. Kwa, longarts
- Hr. dr. W.B. Lastdrager, chirurg
- Hr. dr. H.J. Mulder, chirurg
- Hr. prof. dr. E.M. Noordijk, radiotherapeut
- Hr. dr. B.P. Ponsioen, huisarts
- Hr. dr. J.W.G. van Putten, longarts
- Mw. drs. A.M.C. Raat, huisarts
- Hr. drs. P.T.R. Rodrigus, radiotherapeut
- Hr. dr. W.J.G. Ros, sociaal psycholoog
- Hr. drs. N.J.J. Schlösser, longarts
- Hr. dr. J.H. Schouwink, longarts
- Mw. N.A.W.P. Schrama, verpleegkundig specialist oncologie
- Hr. dr. F.M.H.H. Schramel, longarts
- Hr. drs. A.H.M. van Straten, cardiothoracaal chirurg
- Hr. dr. J.R.M. van der Sijp, chirurg
- Hr. drs. E.F. Ullmann, longarts
- Hr. dr. G.P.M. ten Velde, longarts
- Hr. drs. B.A. Verheij, huisarts
- Hr. dr. M.I.M. Versteegh, cardiothoracaal chirurg
- Mw. drs. M.S. Vos, psychiater
- Hr. drs. S.L. Wanders, radiotherapeut
- Hr. dr. L.N.A. Willems, longarts

4. Resultaten knelpuntanalyse

De richtlijnwerkgroep heeft voor vier domeinen van zorg knelpunten benoemd, die als leidraad voor de herziening van de Nederlandse richtlijn dienden. In het voorjaar van 2009 is een multidisciplinaire knelpunteninventarisatie uitgevoerd. Gevraagd werd om deze knelpunten te prioriteren (zie tabel 1) en tevens andere knelpunten aan te geven die rondom dit onderwerp in Nederland leven. Prioritering van de knelpunten door de respondenten gebeurde door de mate van belang van het knelpunt als 'hoog', 'gemiddeld', 'laag' of 'geen mening' te markeren.

Tabellen: Knelpunten in de zorg voor patiënten met NSCLC zoals gepercipieerd door behandelaren van deze patiënten en door patiënten zelf.

Diagnostiek					
vragen van knelpunten	hoog	gemiddeld	laag	geen mening	totaal aantal respondenten
Wat is de plaats van de FDG-PET, EUS-FNA, EBUS-FNA en carinapuncties bij de diagnostiek van het mediastinum?	124 (56%)	29 (13%)	4	63	220
Wat is de	87 (40%)	59 (27%)	13	61	220

plaats van de mediastinoscopie met lymfekliersampling, bipteren of dissectie?					
Wat is de waarde van restadiëring na voorbehandeling: respons evaluatie?	90 (41%)	52 (24%)	7	71	220
Wat is de waarde van het uitvoeren van diagnostiek bij Coin Lesions?	54 (25%)	67 (31%)	12	87	220

Pathologie					
vragen tav knelpunten	hoog	gemiddeld	laag	geen mening	totaal aantal respondenten
Welke onderzoeken zijn noodzakelijk (IHC lymfeklier onderzoek en het onderzoek van het tumorweefsel) opdat de behandelaar een gerichte therapie kan geven?	119 (56%)	43 (20%)	3	49	214
				Beantwoorde vragen	214

Behandeling:					
vragen tav knelpunten	hoog	gemiddeld	laag	geen mening	totaal aantal respondenten
Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd?	82 (43%)	39 (20%)	2	70	193
Welke adjuvante chemotherapie is het meest aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium I t/m IIIa?	80 (42%)	44 (23%)	7	62	193
Welke systemische behandeling is het meest aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium IIIb/IV?	70 (36%)	46 (24%)	12	65	193
Welke palliatieve chemotherapie wordt	57 (30%)	55 (29%)	17	64	193

aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium IIIb?IV?					
Wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij hersenen longtumoren?	81 (42%)	44 (23%)	4	64	193
Wat is de rol van FDG-PET bij het bepalen van doelgebieden bij bestraling voor 'treatment planning'?	60 (31%)	44 (23%)	11	78	193
Moet er iets veranderen in de behandeling van Sulcus superior-tumoren?	37 (19%)	52 (27%)	15	89	193
Wat is de plaats van chirurgie bij parenchymateuze metastasen?	49 (25%)	47 (24%)	23	74	193
				Beantwoorde vragen	193

Psychosociale zorg en kwaliteitseisen:

vragen tav knelpunten	hoog	gemiddeld	laag	geen mening	totaal aantal respondenten
Wat is de rol van de verpleegkundige bij de voorlichting en begeleiding van patiënten bij de behandeling?	95 (50%)	60 (32%)	16	19	190
Welke eisen moeten gesteld worden aan het volume per chirurg en per instelling met betrekking tot het uitvoeren van longresecties?	68 (36%)	52 (27%)	16	54	190
Wat is de waarde van het bespreken van alle NSCLC-patiënten in het multidisciplinair overleg?	127 (67%)	41 (22%)	10	12	190
Kunnen monodisciplinaire behandelingen binnen één beroepsgroep besloten worden?	70 (37%)	56 (30%)	28	36	190

De vragenlijst is via een web-based vragenlijst (survey monkey) verstuurd naar leden van de regionale tumorwerkgroepen longtumoren van IKNL en naar de Stichting Longkanker. Er werden 220 vragenlijsten geretourneerd. Op basis van de resultaten werden de uitgangsvragen geprioriteerd en werd een definitieve lijst met 9 uitgangsvragen opgesteld. Deze vragen concentreren zich op prangende knelpunten in de dagelijkse zorg in Nederland. De uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#)) vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Daarnaast zijn enkele richtinggevendende hoofdstukken opgenomen.

5. Uitgangsvragen verkregen door een enquête onder betrokken medisch specialisten en zorgverleners van patiënten met NSCLC

Diagnostiek

1. [Wat is de plaats van de FDG-PET-CT bij de diagnostiek van het mediastinum?](#)
2. [Wat is de waarde van trans bronchiale naald aspiratie \(TBNA\) en endoechografische technieken zoals EBUS-TBNA en EUS-FNA voor mediastinale stadiëring?](#)

3. Welke onderzoeken (immunohistochemie van de lymfeklier en het onderzoek van het tumorweefsel) zijn noodzakelijk opdat de behandelaar een gerichte therapie kan geven?

Behandeling

4. Is er een plaats voor thoracoscopische chirurgie bij het resectabel NSCLC?

5. Wat is de plaats van lymfeklier sampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie. Mag dit achterwege gelaten worden of niet?

6. Wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij longtumoren?

7. Welke adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium I t/m IIIA NSCLC?

8. Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd bij patiënten met stadium IA-IIIa NSCLC

9. Is er plaats voor chirurgie na inductiebehandeling bij stadium IIIA met N2+ NSCLC?

10. Welke systemische behandeling is het meest aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium IIIB/IV?

Psychosociale Zorg

11. Wat is de rol van de verpleegkundige bij de begeleiding van de patiënt tijdens de behandeling?

6. Literatuursearches en evidentietabellen

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de [Cochrane Library](#), [Medline](#) en [Embase](#). Daarnaast zijn ook handmatige zoekacties verricht. Ook zijn andere internationale richtlijnen over longcarcinoom geraadpleegd. De periode waarover de literatuur is geraadpleegd, beslaat voor de opgenomen uitgangsvragen tenminste de afgelopen vijf jaar. De artikelen zijn geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engels- of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. De kwaliteit van deze artikelen is door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsinstrumenten. Een aantal beoordelingsinstrumenten zijn overgenomen uit een Europees Project, het zogeheten CO-Can CPG project. Hierin participeerden elf landen om te komen tot een gezamenlijke standaard voor richtlijnontwikkeling in de oncologische zorg en waar mogelijk, delen van richtlijnen samen te ontwikkelen. Zo is er een instructie voor het zoeken van de literatuur via de Patiënt Intervention Comparison Outcome (PICO)-methode. Het beoordelen van publicaties heeft plaats gevonden door middel van een vragenlijst - de critical appraisal - en tenslotte het beoordelen van de bewijskracht door middel van de evidence-tabel.

Artikelen van matige of slechte kwaliteit zijn uitgesloten. Na deze selectie zijn de artikelen overgebleven die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. Gegevens ontleend aan 'abstracts' die (nog) niet als volledig artikel zijn gepubliceerd, zijn ter kennisneming genomen, maar hebben geen doorslaggevend gewicht gehad in de formulering van conclusies en aanbevelingen.

Zoekstrategie

Er is gezocht in Medline en Embase vanaf 2003.

Via de filenamen is beknopt de zoekstrategie te zien.

Med=medline

Emb=embase

Er zijn studietypefilters gebruikt. Zo betekent systrev= systematische reviews en observat =observationale studies

Voor meer informatie over de zoektermen en de evidence tabellen kunt u contact opnemen met het [IKNL](#).

Uitgangsvraag	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
Wat is de plaats van de FDG-PET, mediastinoscopie, EUS-FNA, EBUS-FNA en carinapunties bij de diagnostiek van het mediastinum?		
med 090318 vr1 diagnostiek PET etc systrev	16	Vanaf 2003

med 090318 vr1 diagnostiek PET etc trial comp	87	
med 090318 vr1 diagnostiek PET etc observat	87	
emb 090318 vr1 diagnostiek PET etc systrev	48	
emb 090318 vr1 diagnostiek PET etc trial comp	56	
emb 090318 vr1 diagnostiek PET etc prospective	32	
emb 090318 vr1 diagnostiek PET etc disease management	33	

Uitgangsvraag Wat is de waarde van restadiëring na voorbehandeling: respons evaluatie?	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
med 090916 vr2 induction before surgery systrev fase 3	15	Vanaf 1996
med 090916 vr2 induction before surgery systrev fase 3 aanvulling	14	
emb 090916 vr2 induction before surgery systrev fase 3	27	

Uitgangsvraag Welke pathologische onderzoeken zijn noodzakelijk (IHC lymfeklier onderzoek en het onderzoek van het tumorweefsel) opdat de behandelaar een gerichte therapie kan geven?	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
med 090320 pathology systrev	4	Vanaf 1996
med 090320 pathology staining IHC	56	Vanaf 2003
med 090320 pathology prognose en sensitiviteit	66	
med 090320 pathology PCR	69	Vanaf 2003
med 090320 pathology intraoperative mapping	29	
med 090320 pathology biopsy lymph nodes	34	
emb 090320 vr3 pathologie lymph nodes systrev	6	
emb 090320 vr3 pathologie lymph nodes staning pcr immunohisto	89	
emb 090320 vr3 pathologie lymph nodes prognose	124	Vanaf 2003
emb 090320 vr3 pathologie lymph nodes diagnose	65	Vanaf 2003
med 090818 vr3 extra pathology systrev	58	Vanaf 2007
emb 090818 vr3 extra pathology systrev	13	Vanaf 2007

Uitgangsvraag Wanneer is concomitant versus sequentiële chemoradiotherapie geïndiceerd?	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
med 090323 vr4 lung concomitant sequentieel systrev	12	Vanaf 1996
med 090323 vr4 lung concomitant sequentieel rct.	56	Vanaf 2003
med 090323 vr4 lung concomitant sequentieel patiënt selection	27	Vanaf 2003
med 090323 vr4 lung concomitant sequentieel radiation dose	31	Vanaf 2003
emb 090323 vr4 lung concomitant sequentieel systrev	29	Vanaf 2003
emb 090323 vr4 lung concomitant sequentieel major clinical study	51	Vanaf 2003
emb 090323 vr4 lung concomitant sequentieel patiënt selection	40	Vanaf 2003
emb 090323 vr4 lung concomitant sequentieel radiation dose	35	Vanaf 2003

Uitgangsvraag Welke adjuvante chemotherapie is het meest aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium I t/m IIIa?	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
med 090324 vr5 adjuvante chemotherapy systrev	34	Vanaf 2003
med 090324 vr5 adjuvante chemotherapy phase 3 of rct	25	Vanaf 2003
emb 090324 vr5 adjuvante chemotherapy systrev	154	Vanaf 2003
emb 090324 vr5 adjuvante chemotherapy phase 3 of rct	28	Vanaf 2003

Uitgangsvraag	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
Welke systemische behandeling is het meest aanbevolen bij NSCLC-patiënten, stadium IIIb/IV?		
med 090317 vr6 systemische behandeling systrev	85	Vanaf 2003
med 090317 vr6 systemische behandeling systrev aanvulling	41	Vanaf 2003
med 090317 vr6 systemische behandeling phase III trials rct 2007-2009	156	Vanaf 2007
med 090317 vr6 biologicals phase III trials rct	8	Vanaf 2003
med 090317 vr6 second line chemotherapie phase III trials rct	40	Vanaf 2003
emb 090317 vr6 systemische behandeling systrev	274	Vanaf 2003
emb 090317 vr6 systemische behandeling phase III trials rct 2007-2009	123	Vanaf 2007
emb 090317 vr6 biologicals .	21	Vanaf 2003
emb 090317 vr6 second line chemotherapie systrev	12	Vanaf 2003
emb 090317 vr6 second line chemotherapie phase III trials rct	45	Vanaf 2003

Uitgangsvraag	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
Wat is de plaats van stereotactische radiotherapie bij hersenen longtumoren?		
med 090325 stereotactic radiosurgery systrev clinical trial.	38	Vanaf 1950
med 090325 stereotactic radiosurgery dose observat	51	Vanaf 1950
med 090325 stereotactic radiosurgery radiation dose	15	Vanaf 1950
emb 090325 stereotactic radiosurgery systrev major clinical study	29	Vanaf 1996
emb 090325 stereotactic radiosurgery radiation dose	45	Vanaf 1996

Uitgangsvraag	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
Wat is de plaats van lymfeklier sampling/mediastinale dissectie/biopsie ten aanzien van het bepalen van de volledigheid van een resectie. Mag dit achterwege gelaten worden of niet?		
med 090325 lymph node sampling systrev	15	1996
med 090325 lymph node sampling observat	46	Vanaf 1996
med 090325 lymph node sampling surgical margins	39	Vanaf 1996
med 090325 lymph node sampling preoperative	37	Vanaf 1996
emb 090325 lymph node sampling systrev	19	Vanaf 1996
emb 090325 lymph node sampling numbers	49	Vanaf 1996
emb 090325 lymph node sampling surgical margins	23	Vanaf 1996
emb 090325 lymph node sampling preoperative	34	Vanaf 1996

Uitgangsvraag	Aantal gevonden artikelen	Zoekperiode
Wat is de rol van de verpleegkundige bij de begeleiding van de patiënt tijdens de behandeling?		
cin 090325 psychosocial nursing care	40	Vanaf 1996
med 090325 psychosocial care systrev	10	Vanaf 1996
med 090325 psychosocial care nursing	11	Vanaf 1996
med 090325 nurse specialist care	2	Vanaf 1996
emb 090325 psychosocial care systrev	3	Vanaf 1996
emb 090325 psychosocial care nursing	2	Vanaf 1996
psy 090325 psychosocial care nursing	15	Vanaf 2002

7. 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 gegradueerd 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 gevolgde 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'. Formele kosten-effectiviteitsanalyses zijn niet in de huidige richtlijn opgenomen.

Aanbevelingen

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

8. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn

voor de richtlijn (maximaal 5 jaar na vaststelling) wordt vanuit het programma bureau IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

9. Houderchap 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 wetenschappelijke verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

10. Juridische betekenis

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 en gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

11. Verantwoording

Het IKNL bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. Het Integraal kankercentrum Nederland is erop gericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast hebben zij een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg 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.

12. Implementatie en evaluatie van de richtlijn

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de locaties van het Integraal Kankercentrum Nederland. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op <http://www.oncoline.nl/> (de website van IKNL). De vraag of de richtlijn wordt opgevolgd zal beantwoord worden door metingen in het veld te doen naar de implementatie van de richtlijn. Op basis van indicatoren zal getoetst worden in hoeverre dit gebeurt. De uitwerking hiervan ligt bij IKNL.

13. Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten van de richtlijn berusten bij de NVALT. De inhoud van de Richtlijn komt te staan op de site <http://www.oncoline.nl/> en eventueel op de sites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen. Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website <http://www.oncoline.nl/> of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie over deze richtlijn van deze internetsite worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

14. Onafhankelijkheid leden van de werkgroep

Aan alle werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische en andere industrie aangeven bij de start en opnieuw bij het eind van het richtlijntraject.

15. Voorbeeld van een invulformulier bij de pathologierapportage

(Zie [Eisen die gesteld worden aan het pathologieverslag](#))

CHECKLIST

Procedure

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ wigexcisie/segmentectomie | ☐ VATS-excisie | ☐ lobectomie |
| ☐ bilobectomie | ☐ pneumonectomie (R/L) | ☐ 'sleeve'-resectie |
| ☐ thoraxwandexcisie | ☐ overig | |

Locatie tumor

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ rechterbovenkwab | ☐ middenkwab | ☐ rechteronderkwab |
| ☐ linkerbovenkwab | ☐ linkeronderkwab | |

Tumorenmerken

- ☐ grootte:cm
- ☐ afstand tumor tot bronchusresectievlak: cm
- ☐ afstand tumor overig (long)resectievlak: cm
- ☐ atelectase/obstructiepnemonie: ☐ ja ☐ nee hele kwab/long: ☐ ja ☐ nee deel kwab/long: ☐ ja ☐ nee

Histologisch type (volgens WHO en differentiatiegraad)

- | | | |
|--|---|---|
| ☐ plaveiselcelcarcinoom (specificeer) | ☐ adenocarcinoom (specificeer) | ☐ Oadenosquamous |
| ☐ kleincellig | ☐ grootcellig (specificeer) | ☐ O sarcomatoid carcinoom (specificeer) |
| ☐ O gemengd (specificeer) | ☐ O carcinoid (specificeer) | ☐ O speekselklier type tumor (specificeer) |

Lokale uitbreiding

- | | | |
|---|--|--------------------------------------|
| ☐ O pleura visceralis | ☐ O pleura parietalis/thoraxwand | |
| ☐ O mediastinale pleura | ☐ O pericard | ☐ O diafragma |
| ☐ O grote vaten (aorta, a. en v. pulmonalis) | ☐ O atrium, hart | |
| ☐ O maligne pleura-effusie | ☐ O separate tumornodi in dezelfde long | |

Lymfekliermetastasen (definitie zie 7^e editie TNM, zie ook hoofdstuk [TNM classificatie](#))

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ O ipsilaterale peribronchiale, hilaire en/of intrapulmonale klieren (stations 10-14) | ☐ O aanwezig; aantal: ... | ☐ O aantal met metastase (N1): ... |
| ☐ O ipsilaterale mediastinale en/of subcarinale klieren (stations 2-9) | ☐ O aanwezig; aantal: ... | ☐ O aantal met metastase (N2): ... |
| ☐ O contralaterale mediastinale/hilaire klieren; ipsilaterale of contralaterale halsklieren of supraclaviculaire klieren | ☐ O aanwezig; aantal: ... | ☐ O aantal met metastase (N3): ... |

Marges (in mm)

- | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| ☐ O bronchiaal | ☐ O vrij | ☐ O niet vrij |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|

O bloedvaten	O vrij	O niet vrij
O longresectievlak	O vrij	O niet vrij
O mediastinaal	O vrij	O niet vrij
O thoraxwand	O vrij	O niet vrij

Overige afwijkingen

- O emfyseem (gering, matig, ernstig)
 O interstitiële fibrose
 O overig (specificeer: oude tbc, littekens, pleurale plaques, asbest, etc)

WHO-classificatie

- O plaveiselcelcarcinoom (varianten: papillair, 'clear cell', 'small cell', basaloïd)
 O adenocarcinoom (varianten: acinair, papillair, bronchio-alveolair, solide, fetal, mucineus, zegelring, 'clear cell')
 O grootcellig carcinoom (variant: grootcellig neuro-endocrien carcinoom, basaloïd, lymphoepithelioma, 'clear cell', rhabdoid phenotype)
 O adenosquameus carcinoom
 O sarcomatoïd carcinoom (pleiomorf, spoelcellig, reuscellen, carcinosarcoom, pulmonaal blastoom)
 O speekselkliertype carcinoom (mucoepidermoid, adenoid cystisch, epithelial-myoepithelial)
 O carcinoid (typisch, atypisch)

Additionele informatie die in het rapport kan worden opgenomen

- O correlatie met eerder onderzoek, inclusief eventueel gereviseerd materiaal

16. Samenhang tussen wachttijd en prognose bij patiënten met longkanker

Zie [Organisatie van zorg](#)

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoekstype	Inclusie criterium/ beschrijving onderzoeksgroep	Ptn: aantal; geslacht; leeftijd	Interventie/ variabele en controle	Uitkomst-maatstaf en resultaten	Conclusie	Be-wijs
Jensen 2002 ²⁷⁹	systematisch literatuur-overzicht: 16 onderzoeken uit 1966-2001: niet-vergelijkende onderzoeken en patiënt-controle onderzoeken	onderzoeken die enige vorm van vertraging kwantificeren bij de behandeling wegens primaire longkanker	2.595	wachttijden: symptoom tot diagnose, dokter tot behandeling	twijfelachtig of vermindering van de wachttijden de overleving verbetert	geen verbetering overleving aangetoond	B
O'Rourke 2000 ⁴⁰³	niet-vergelijkend, prospectief	NSCLC-patiënten geïndiceerd voor hoog-gedoseerde radiotherapie	29: 21 M + 8 V; 45-83 jaar	tumorgroei op CT tijdens wachttijd tussen longarts en start radiotherapie	wachttijd varieerde tussen 18-131 dagen (mediaan 54 dagen); 21% van patiënten viel af	geen correlatie gevonden tussen duur van het uitstel en toename tumor-grootte	C
Bozcuk 2001 ⁶⁶	niet-vergelijkend, retrospectief	alle in 1998 geziene NSCLC-patiënten in een Engels centrum	189: 135 M + 54 V; 37-89 jaar	tijd tussen verwijzing door huisarts - eerste behandeling en tijd tussen	tijd tussen verwijzing-eerste behandeling heeft geen invloed op	overleving niet beïnvloed	C

				verwijzing door huisarts en eerste consult	overleving		
Billing 1996 ⁵²	niet-vergelijkend, retrospectief	alle in 1993 verwezen patiënten voor longchirurgie wegens NSCLC, in een Engels centrum	38: 29 M + 8 V	wachttijden tijdens de diagnostische fase en de tijd tussen stellen van de diagnose en het tijdstip van opereren	wachttijd presentatie tot chirurgie: 109 (92-127) dagen; wachttijd voor longarts: 32 (21-42); longarts tot chirurg 58 (45-71) dagen; de lengte van de wachttijden correleerde niet met het tumor-stadium ten tijde van de operatie	lengte van interval correleert niet met tumor-stadium ten tijde van operatie	B
Mackillop 1994 ³⁴⁶	vergelijkend (tussen tumor-groepen), retrospectief	alle radiot-herapeutische patiënten (1982-1991) van 7 Canadese centra verwezen voor larynx-, cervix-, prostaatkanker of NSCLC	5.445	wachttijd: diagnose> verwijzing; verwijzing> eerste consult radio-therapeut; eerste consult radio-therapeut> start radiotherapie; diagnose> start radiotherapie	wachttijd diagnose start radio-therapie: 27,3 dagen	bij NSLSC overleving niet beïnvloed	B
Falk 2002 ¹⁷³	gerando-miseerd	lokaal uitgebreid NSCLC; minimale klachten, slechte prognostische kenmerken, behandeling in opzet palliatief	230	direct bestralen versus bestraling bij klachten (dosering: 1 x 10 of 2 x 8,5 1 x per week)	geen verschil in termen van activiteiten-niveau, angst, depressie en psychische 'distress'; geen overlevings-winst 8,3 versus 7,9 maanden	geen verschil in symptomen; angst, somberheid of psychisch onwel bevinden; overleving	A2

17. Lijst met afkortingen

Afkorting	betekenis
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
CT	Computer tomografie
FDG-PET	18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography
KWF Kankerbestrijding	Koningin Wilhelmina Fonds Kankerbestrijding
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
MRI	Magnetische Resonantie Imaging
M-stadium	Metastase-Stadium
N-Stadium	Lymfeklier-Stadium
OR	Odds Ratio
PET	Positron emissie tomografie
RCT	Randomized Controlled Trials (Gerandomiseerd gecontroleerde studies)
RR	Relatief Risico
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM classificatie	Tumor (lymph) Nodes Metastasis classificatie
T-Stadium	Tumor-Stadium

Notities

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van 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 gevolgde, 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 gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, 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

Niveau van bewijs van de conclusies

1	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) 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. Het IKNL 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 IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.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. Het IKNL 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 het IKNL 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 het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL 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 het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL 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/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.