

SMJERNICE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PLUĆA MALIH STANICA

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH SMALL CELL LUNG CANCER

MIROSLAV SAMARŽIJA, MARKO JAKOPOVIĆ, MARIJO BOBAN, LIDIJA BOŠKOVIĆ,
INGRID BELAC LOVASIĆ, ANTONIO JURETIĆ, DAMIR GUGIĆ, JASNA RADIĆ, SVEN SEIWERTH,
SNJEŽANA TOMIĆ, KSENIJA LUČIN, SANJA PLEŠTINA, MIHOVIL ROGLIĆ, JOŠKO JURČIĆ,
SILVANA SMOJVER JEŽEK, DINKO STANČIĆ-ROKOTOV, IVICA MAŽURANIĆ, SUZANA KUKULJ,
KREŠIMIR DOLIĆ, DRAGAN ARAR, MELITA KUKULJAN, EDUARD VRDOLJAK*

Deskriptori: Karcinom pluća malih stanica – dijagnoza, liječenje, patologija; Tumorski stadij; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak pluća najučestalija je zloćudna bolest u muškaraca, a pri vrhu je učestalosti i u žena. Među oboljelima 15% čine bolesnici s rakom pluća malih stanica. S obzirom na agresivnu prirodu ove bolesti i lošu prognozu, vrlo je važno

* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (akademik Miroslav Samaržija, dr. med.; prof. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Pleština, dr. med.; prim. Mihovil Roglić, dr. med.; prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.; prof. dr. sc. Ivica Mažuranić, dr. med.; doc. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.), **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; mr. sc. Lidija Bošković, dr. med.; prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.), **Odjel za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Jasna Radić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Sven Seiwerth, dr. med.; doc. dr. sc. Silvana Smojver Ježek, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, sudsku**

medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.), **Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Ksenija Lučin, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Joško Juričić, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Krešimir Dolić, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Dragan Arar, dr. med.), **Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Melita Kukuljan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spiničeva 1, 21000 Split; e-mail: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 24. srpnja 2017., prihvaćeno 30. listopada 2017.

definirati i implementirati standardizirani pristup dijagnostičkoj obradi, liječenju, kao i praćenju ovih bolesnika. Metode liječenja uključuju kemoterapiju, radioterapiju i, rijetko, kirurgiju ovisno o stadiju bolesti i općem stanju bolesnika.

Descriptors: Small cell lung carcinoma – diagnosis, pathology, therapy; Neoplasm staging; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Lung cancer is the most common male cancer, and one of the most common female cancers. Small cell lung cancers account for 15% of lung cancers. Due to the aggressiveness of the disease and bad prognosis, it is important to define and implement standardized approach for diagnostics, treatment and monitoring of these patients. Treatment modalities include chemotherapy, radiotherapy, and, rarely, surgery according to the stage of the disease and patient condition.

Liječ Vjesn 2017;139:371–374

Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća malih stanica napravilo je Hrvatsko onkološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, a rezultat su angažmana i suradnje vodećih stručnjaka u Hrvatskoj na područjima onkologije, pulmologije, kirurgije, patologije, radiologije i citologije. Izrada uputa nije financijski potpomognuta. Osnovni ciljevi ovih smjernica jesu poboljšanje kvalitete i standardizacija postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od karcinoma pluća malih stanica. Sve preporuke u smjernicama razine su I ili IIA.

Inicijalni plan liječenja bolesnika oboljelih od raka pluća mora donijeti multidisciplinarni tim u čijem sastavu trebaju biti: radiolog, patolog, pulmolog, onkolog i torakalni kirurg.

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima, te sukladno organizaciji pojedinih klinika, a uz poštovanje pravila dobre kliničke prakse.

Incidenca

Rak pluća najučestalija je zloćudna bolest u muškaraca, a pri vrhu je učestalosti i u žena. Istodobno je i vodeći uzrok smrti među svim zloćudnim bolestima. U Hrvatskoj se na godinu dijagnosticira više od 2900 novih bolesnika s rakom pluća, od kojih oko 15% čine bolesnici s rakom pluća malih stanica. Incidenca raka pluća u Hrvatskoj jest 68/100.000 stanovnika (M 103, Ž 35,5).¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovi patohistološke (ako je moguće) i/citološke potvrde bolesti. Histološka dijagnoza najčešće se postavlja analizom uzorka tkiva dobivenog bronhoskopijom, rjeđe transtorakalnom biopsijom pod kontrolom CT-a ili UZ-a. Dijagnoza se često postavlja i iz citoloških uzoraka, najčešće analizom iskašljaja, bronhoskopijom (ispirak, otisak, bronhoalveolarna lavaža, obrisak četkicom), transtorakalnom punkcijom, pleuralnom punkcijom te punkcijom limfnih čvorova ili potkožnih metastaza (rasadnica).

Dijagnostički postupci u bolesnika s rakom pluća malih stanica

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze: anamneza i fizikalni pregled, KKS, DKS, SE, koagulacijski testovi, kompletna biokemija, rendgenska snimka pluća (PA i profilna snimka), CT torakalnih organa i gornjeg dijela trbuha, citološka analiza iskašljaja, bronhoskopija s aspiracijom, obriskom četkicom i biopsijom te dodatne pretrage; transtorakalna biopsija ili punkcija promjena u plućima, punkcija pleuralnog izljeva, punkcija ili biopsija povećanih limfnih čvorova, videoasistirana torakoskopija (VATS) ili torakotomija i biopsija (rijetko).

Dijagnostički postupci za procjenu proširenosti bolesti: CT torakalnih organa i gornjeg dijela trbuha, CT (ili MR) mozga, PET (samo kod potencijalno operabilnih bolesnika), scintigrafija ili rendgenogram kostiju ako se sumnja na postojanje koštanih rasadnica (metastaza) (ako nije napravljen PET), aspiracija/biopsija koštane srži (samo ako nalaz krvne slike upućuje na mogućnost njezina zahvaćanja bolešću), punkcija i citološka analiza pleuralnog izljeva, punkcija ili biopsija povećanih limfnih čvorova, medijastinoskopija, endobronhalni ultrazvuk (EBUS), transezofagealni ultrazvuk.

Stadiji bolesti

Pri određivanju stadija bolesti savjetuje se kombinirani pristup koji rabi i klasifikaciju VALSG-a (*Veterans Administration Lung Study Group*), kao i 8. izdanje TNM-klasifikacije AJCC/IASLC-a (*American Joint Committee on Cancer/International Association for the Study of Lung Cancer*).^{2,3}

Dvostupanjska klasifikacija VALSG-a razlikuje:

- *ograničenu bolest:* u polovici prsišta koja se može obuhvatiti poljem zračenja. Ona uključuje i nasuprotnu medijastinalnu te istostranu supraklavikularnu limfadenopatiju. Pri zahvaćanju nasuprotnih hilarnih i supraklavikularnih limfnih čvorova klasifikacija je kontroverzna te je nuždan individualni terapijski pristup;
- *proširenu bolest:* izvan jedne strane prsišta, uključuje maligni pleuralni ili perikardijalni izljev ili hematogenu diseminaciju.

U kombiniranom pristupu pri određivanju stadija bolesti *ograničena bolest* definirana je kao stadij bolesti I do III (bilo koji T, bilo koji N, M0) koja se može liječiti kemoradioterapijom. Izuzetak su bolest T3 – 4 zbog multiplih rasadnica u plućima te bolest čiji je volumen prevelik da bi se obuhvatio radioterapijskim poljem.

Preporučeno liječenje bolesnika s ograničenom bolešću

Kirurško liječenje indicirano je samo u odabranih bolesnika s kliničkim stadijem bolesti I (T1 – 2, N0).⁴ Nakon kirurškog zahvata treba provesti liječenje adjuvantnom kemoterapijom temeljenom na platinu (4 ciklusa), a kod bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima adjuvantnom konkomitantnom kemoradioterapijom.⁵ Kod svih bolesnika treba provesti i profilaktičku radioterapiju mozga (*prophylactic cranial irradiation* – PCI).⁶ Standardni način liječenja inoperabilnih bolesnika dobrog općeg stanja (PS 0 – 2) s ograničenom bolešću jest konkomitantna kemoradioterapija temeljena na cisplatinu i etopozidu praćena konolidacijskom kemoterapijom (ukupno 4 – 6 ciklusa kemoterapije).^{7,8} Rana primjena konkomitantne radioterapije.

pije, već uz prvi ili drugi ciklus kemoterapije, rezultira boljim preživljenjem u usporedbi s kasnom konkomitantnom radioterapijom.^{9,10} Tijekom konkomitantne kemoradioterapije ne preporučuje se rutinska primjena čimbenika stimulacije granulocitnih-makrofagnih kolonija.¹¹ Najučinkovitiji načini ordiniranja radioterapije jesu hiperfracionirana akcelerirana radioterapija u tumorskoj dozi (TD) do 45 Gy tijekom 3 tjedna (1,5 Gy dva puta na dan) ili klasično fracioniranje (2 Gy jedanput na dan) u TD 60 – 70 Gy.^{12,13}

Bolesnicima koji dobro odgovore na kemoradioterapiju (kompletan ili vrlo dobar odgovor) treba provesti profilaktičku radioterapiju mozga (PCI) koja rezultira smanjenjem pojavnosti moždanih rasadnica te poboljšanjem ukupnog preživljenja.¹⁴ Preporučene doze zračenja jesu 25 Gy u 10 frakcija, 30 Gy u 10 – 15 frakcija ili 24 Gy u 8 frakcija.¹⁵

Preporučeno liječenje bolesnika s proširenom bolešću

Standardni način liječenja bolesnika dobrog općeg stanja (*Performance Status* – PS 0 – 2) s proširenom bolešću jest kemoterapija s platinom i etopozidom (4 – 6 ciklusa).^{16,17} Kemoterapijski protokoli temeljeni na cisplatinu i karboplatini pokazuju podjednaku učinkovitost.¹⁸ Klinička istraživanja koja su uspoređivala protokole s platinom i irinotekanom naspram kombinaciji platine i etopozida pokazuju kontradiktorne rezultate. Veća učinkovitost i manja toksičnost irinotekana uočena je u istraživanjima na azijskoj populaciji.^{19–23} Uzevši u obzir toksični profil protokola s irinotekanom, prednost se u zapadnoj populaciji daje protokolima s platinom i etopozidom.²⁴ Bolesnicima dobrog/zadovoljavajućeg općeg stanja koji odgovore na kemoterapiju preporučuje se provesti PCI, što dovodi do smanjenja pojavnosti moždanih rasadnica te poboljšanja ukupnog preživljenja.²⁵ Treba razmotriti provođenje konsolidacijske radioterapije na ležište primarnog tumora u svih bolesnika s dobrim odgovorom na kemoterapiju, osobito u onih s predominantno intratorakalnom bolešću budući da uz pravilnu selekciju radioterapija može dovesti do poboljšanja ukupnog preživljenja.^{26,27} Starije bolesnike dobrog općeg stanja, bez znatnijeg komorbiditeta treba liječiti standardnom polikemoterapijom s obzirom na to da je ona učinkovitija od monoterapije.²⁸ S obzirom na viši rizik od toksičnosti, nužno je intenzivno praćenje.

Kombinacijska imunoterapija pokazuje dobre, obećavajuće rezultate u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica, stoga se preporučuje njihovo uključivanje u takva klinička ispitivanja.

Druga linija liječenja

Učinak liječenja kod refraktornih bolesnika (progresija bolesti tijekom ili u 90 dana od prvotinskog liječenja) jest znatno skromniji (stopa odgovora 17,9%, OS 5,4 mj.) nego kod senzitivnih (progresija nakon više od 90 dana od prvotinskog liječenja, stopa odgovora 27,7%, OS 7,7 mj.).²⁹ U bolesnika koji progrediraju tijekom 6 mjeseci od prve linije liječenja indicirana je kemoterapija topotekanom koji je u studijama faze III pokazao poboljšanje preživljenja u usporedbi sa suportivnom terapijom te jednaku učinkovitost uz prihvatljiviji toksični profil od polikemoterapije s ciklofosfamidom, doksorubicinom i vinkristinom (protokol CAV). Peroralni i intravenski topotekan imaju jednaku učinkovitost uz djelomično različit toksični profil.³² U bolesnika koji progrediraju više od 6 mjeseci nakon završetka prve linije liječenja savjetuje se ponavljanje istog protokola (cisplatin ili karboplatina uz etopozid).^{33,34}

Treća linija liječenja

Nema dovoljno podataka o učinkovitosti koje bi opravdalo rutinsko liječenje u ovoj fazi.

U odabranih bolesnika (dobrog općeg stanja, bez znatnije toksičnosti prethodnih kemoterapija) može se pokušati kemoterapijskim protokolima koji nisu prije primjenjivani (monoterapija irinotekanom, paklitakselom, docetakselom, vinorelbinom, gemcitabinom, CAV).^{30,35–39}

Palijativna radioterapija

Palijativna radioterapija je komplementarna metoda liječenja, izuzetno važna za smanjenje simptoma bolesti te poboljšanje kvalitete života bolesnika s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolesti.

Ukupna tumorska doza/doza po frakciji ovise o sijelu ciljne lezije(a), uznapredovalosti te stupnju kontrole bolesti, općem stanju i očekivanom preživljenju bolesnika.

Palijativna radioterapija najčešće se provodi zbog:

- *moždanih rasadnica*: radioterapija cijelog mozga (TD 30 Gy/10 frakcija ili 20 Gy/5 frakcija) ili stereotaksijska radiokirurgija;
- *koštanih rasadnica* (TD najčešće 8 Gy jednokratno, mogu se primijeniti i protrahirane sheme fracioniranja; 14 Gy/2 frakcije, 20 Gy/4 frakcije, do 30 – 36 Gy/10 – 12 frakcija);
- *sindroma gornje šuplje vene* (TD 30 – 45 Gy/10 – 15 frakcija).

Palijativna specifična terapija

Endoskopske minimalno invazivne metode mogu biti korisne kod opstrukcije dišnih putova (terapija laserom, postavljanje stenta, krioterapija, brahiterapija). Postavljanje stenta katkad se rabi kod sindroma gornje šuplje vene, a pleurodeza ili postavljanje torakalnog drena kod recidivirajućih pleuralnih izljeva.

Supportivna terapija

Kod svih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća savjetuje se što prije započeti primjenom suportivne terapije.⁴⁰

Klinička istraživanja

Savjetuje se uključivanje što većeg broja bolesnika s karcinomom pluća u klinička istraživanja.

Preporuke za kontrolu i praćenje

*Nakon radikalnog liječenja (kirurški zahvat s adjuvantnom kemoradioterapijom ili radikalna kemoradioterapija):*⁴¹ klinički pregled, KKS, DKS, biokemijske pretrage krvi, CT (rendgensko snimanje) torakalnih organa i CT (UZ) trbuha napraviti svaka 3 mjeseca prve 2 godine, svakih 6 mjeseci od 3. do 5. godine, potom 1x na godinu. Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET samo prema preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest – faza aktivnog liječenja: kontrola učinka liječenja svakih 6 – 8 tjedana (rendgenska snimka/CT torakalnih organa, UZ/CT trbuha). Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET nije indiciran, iznimno prema preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest – iscrpljene sve mogućnosti sistemskog onkološkog liječenja: klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske

pretrage krvi svakih 8 – 12 tjedana. Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET nije indiciran).

Dodatak 1 – Razine dokaza

- IA – Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB – Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA – Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB – Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
- III – Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika
- IV – Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili obojega

LITERATURA

1. *Incidenca raka u Hrvatskoj 2014*. Bilten br. 39. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
2. *Goldstraw P, Chansky K, Crowley J i sur*. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39–51.
3. *Kalemkerian GP, Gadgeel SM*. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:99–104.
4. *Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ*. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(10):1132–9.
5. *Yang CF, Chan DY, Speicher PJ i sur*. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1057–64.
6. *Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M*. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009;115(4):842–50.
7. *Warde P, Payne D*. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890–5.
8. *Takada M, Fukuoka M, Kawahara M i sur*. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054–60.
9. *Fried DB, Morris DE, Poole C i sur*. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837–45.
10. *De Ruysscher D, Lueza B, Le Pêcheux C i sur*. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(10):1818–28.
11. *Bunn PA, Crowley J, Kelly K i sur*. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632–41.
12. *Turtisi AT, Kim K, Blum R i sur*. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265–71.
13. *Roof KS, Fidias P, Lynch TJ i sur*. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:701–8.
14. *Aupérin A, Arriagada R, Pignon J i sur*. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
15. *Le Pêcheux C, Dumant A, Senan S i sur*. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467–74.
16. *Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S i sur*. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665–72.
17. *Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T i sur*. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30:23–6.
18. *Rossi A, Di Maio M, Chiodini P i sur*. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692–8.
19. *Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M i sur*. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85–91.
20. *Lara PN Jr, Natale R, Crowley J i sur*. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530–5.
21. *Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C i sur*. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038–43.
22. *Hermes A, Bergman B, Bremnes R i sur*. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4261–7.
23. *Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC i sur*. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:1986–93.
24. *Früh M, De Ruysscher D, Popat S i sur*. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:99–105.
25. *Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer GW i sur*. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664–72.
26. *Jeremic B, Shibamoto J, Nikolic N i sur*. Role of Radiation therapy in the Combined-Modality Treatment of Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092–9.
27. *Slotman B, van Tinteren H, Praag JO*. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36–42.
28. *Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM i sur*. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:557–80.
29. *Owoinikoko TK, Behera M, Chen Z i sur*. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:866–72.
30. *Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA i sur*. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658–67.
31. *O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H i sur*. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441–7.
32. *Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL i sur*. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086–92.
33. *Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk i sur*. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1409–11.
34. *Giaccone G, Ferrati P, Donadio M i sur*. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1697–9.
35. *Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y i sur*. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1225–9.
36. *Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N i sur*. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006;26:777–81.
37. *Smyth JF, Smith IE, Sessa C i sur*. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:1058–60.
38. *Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C i sur*. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:1720–2.
39. *van der Lee I, Smit EF, van Putten JW i sur*. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:557–61.
40. *Temel JS, Greer JA, Muzikansky A i sur*. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–42.
41. *Früh M, De Ruysscher D, Popat S i sur*. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:99–105.