

FORTBILDUNG

Stadienabhängige Therapieoptionen

Kombinationstherapien beim Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom bleibt die häufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle weltweit (1). In der Schweiz ist es bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung und verursacht jährlich über 3000 Krebstodesfälle (2). Im vorliegenden Artikel werden stadienabhängig die Therapieempfehlungen der kleinzelligen (SCLC) und nicht-kleinzelligen (NSCLC) Lungenkarzinome zusammengetragen, wobei insbesondere auf den Stellenwert des multimodalen Ansatzes eingegangen werden soll.



Dr. med. Elena
Riggerbach
Bern



Olgun Elicin M.D.
Bern

+ Le cancer du poumon reste la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde (1). En Suisse, c'est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes et le troisième chez les femmes, causant plus de 3000 décès par cancer chaque année (2). Dans cet article, les recommandations thérapeutiques pour les carcinomes pulmonaires à petites cellules (SCLC) et à non petites cellules (NSCLC) sont compilées, selon le stade de la maladie, en insistant particulièrement sur l'importance de l'approche multimodale.

Frühstadium NSCLC (Stadium I/II)

Die chirurgische Behandlung bleibt im Frühstadium gemäss internationalen Guidelines die Therapie der Wahl (3). Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium I bei 55 – 80 % und im Stadium II zwischen 35 – 55 % (4, 5). Weil das postoperative Rezidivrisiko aber selbst nach einer R0-Resektion erheblich ist (6), wurde der Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie bei einer Subgruppe von Hoch-Risiko-Patienten im Verlauf der letzten zwei Dekaden breit untersucht. Ein Überlebensvorteil wurde bei einer Primärtumorgrosse >4 cm (7, 8) und noch deutlicher bei N-Positivität (7, 9-11) gesehen. Diese Risikofaktoren sind allerdings nicht prospektiv validiert. Die adjuvante Chemotherapie führt in dieser Patientenpopulation zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um absolut 5% (12). Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen, wobei für Cisplatin/Vinorelbin über 4 Behandlungszyklen die meisten Daten vorliegen (12).

Bezüglich der neoadjuvanten Chemotherapie finden sich deutlich weniger Studien. Der Vergleich vom Outcome nach neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie zeigte keine wesentlichen Unterschiede im Gesamtüberleben (13, 14).

Die postoperative Radiotherapie (PORT) erbringt im Frühstadium keinen Vorteil (15). Der Bestrahlung muss allerdings als alternative Primärtherapie, zumindest bei Patienten, die sich keiner Operation unterziehen wollen oder deren Komorbidität keine Operation erlaubt, zunehmend Bedeutung eingeräumt werden. Mit der stereotaktischen Bestrahlung können exzellente lokale Kontrollraten bei guter Verträglichkeit erreicht werden (16). Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie nach Bestrahlung zu beurteilen.

Ob der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren, die im fortgeschrittenen Stadium in den vergangenen Jahren zum Standard avancierten, auch im adjuvanten Setting einen Benefit erzielen, wird derzeit geprüft [NCT01405079; NCT03381066]. Zahlreiche weitere neue zielgerichtete Therapieformen werden untersucht (17); für die Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren beispielsweise sind sowohl Studien im adjuvanten [NCT02504372; NCT02273375] als auch neoadjuvanten Setting [NCT02998528] am Laufen.

Operables, lokoregionär fortgeschrittenes NSCLC (Stadium III)

Die Mehrheit der Patienten mit NSCLC wird im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In der neuen UICC-Einteilung wurde eine Reklassifizierung des Stadium III vorgenommen, um dieser bezüglich Tumorgrösse und nodalem Befall heterogenen Subgruppe gerecht zu werden. Die im klinischen Alltag gebräuchlichere Einteilung erfolgt aber nach der Resektabilität.

Das optimale Therapiekonzept im operablen Stadium III muss unter Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren und interdisziplinär festgelegt werden, insbesondere weil verschiedene Therapieansätze ein vergleichbares Gesamtüberleben zeigten. Diese

"klinische Equipoise" in der Therapiestrategie beim operablen, lokoregionär fortgeschrittenen Stadium geht im Wesentlichen aus drei grossen, prospektiven Studien hervor (18-20). Verfügbare multimodale Behandlungsoptionen sind die definitive Operation mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie, letztere alleine oder mit PORT sowie die definitive Radio-/Chemotherapie (RCT).

Die zusätzliche Radiotherapie im neoadjuvanen Setting im Sinne eines trimodalen Behandlungskonzeptes, erzielte keinen Vorteil (21, 22).

Während die PORT bei komplett resezierten pN0-1 Tumoren einen klar negativen Effekt auf das Gesamtüberleben zeigte (OS von 53% vs. 58% nach 2 Jahren) (15), ging aus bisher nur retrospektiven Daten ein möglicher Nutzen einer PORT bei pN2-Patienten hervor (23, 24). Dieser muss in prospektiven, randomisierten Studien bestätigt werden [NCT00410683]. Derzeit wird die PORT beim operablen LA-NSCLC trotz Fehlen von Level-I-Evidenz besonders bei Patienten mit multiplem pN2 Befall und/oder extrakapsulärer Ausbreitung und/oder bei positivem Resektionsrand empfohlen (3).

Inoperables, lokoregionär fortgeschrittenes NSCLC (Stadium III)

Wenn ein chirurgisches Vorgehen als nicht möglich oder sinnvoll eingeschätzt wird, ist gemäss internationalen Guidelines (ESMO, NCCN) eine RCT indiziert, wobei eine normofraktionierte Radiotherapie von 60–66 Gy mit 2-4 konkomittierenden Chemotherapiezyklen empfohlen wird. Dieses Vorgehen ist im Stadium IIIB-C unabhängig der Operabilität Therapie der Wahl.

Die konkomittierende RCT erwies sich im Vergleich zur sequentiellen RCT als statistisch überlegen mit einem absoluten Gesamtüberlebensvorteil von 5.7% (von 18.1 % auf 23.8 %) nach 3 Jahren (25). Für Induktions-, sequentielle oder konsolidierende Chemotherapie gibt es weniger Evidenz (26).

Bahnbrechende Neuerung in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC erbrachte eine kürzlich publizierte Phase-3-Studie (27, 28). Im Vergleich zu Placebo verlängerte die Behandlung mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab sowohl das progressionsfreie Überleben (HR: 0.51, 95% CI, 0.41-0.63) als auch das Gesamtüberleben (HR: 0.68, 99.73% CI, 0.47-0.997) signifikant.

Metastasiertes NSCLC (Stadium IV)

Rund ein Drittel aller Patienten mit NSCLC haben eine primär fernmetastasierte Erkrankung, bei welcher die platinhaltige Chemotherapie als Haupttherapiepfiler verwendet wird. Weitere neue zielgerichtete Therapieoptionen, wie Tyrosinkinaseinhibitoren, sind einem weiteren Artikel im Rahmen dieser Fortbildungsreihe gewidmet.

Patienten mit palliativ intendierter thorakaler RT sollten möglichst hypofraktionierten bzw. kurz dauernden Behandlungen unterzogen werden mit dem Ziel der schnellen Symptomlinderung, tieferer Autotoxizitäten und kürzerer Hospitalisationsdauer (29, 30). Eine Kombination mit einer konkomittanten Chemotherapie bringt keinen Nutzen für diese Patienten und erhöht die Nebenwirkungsrate (31).

Der Stellenwert der lokal konsolidierenden Therapie beim oligometastatischen NSCLC (typischerweise definiert als 1-3 oder 1-5 Metastasen) ist unklar. In kleineren Phase-II Studien zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um das Dreifache durch ergänzende konsolidierende Behandlung im Vergleich zur Erhaltungstherapie alleine (32, 33).

Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Sowohl im Frühstadium wie im lokal fortgeschrittenen Stadium Limited Disease (LD) des SCLC bleibt die kombinierte RCT die derzeitige Standardbehandlung, die im Vergleich zur alleinigen RT oder Chemotherapie die Überlebensrate deutlich verbessert (34-36).

Von radiotherapeutischer Seite kann sowohl das normofraktionierte (30x2 Gy, während 6 Wochen) als auch das hyperfraktionierte Konzept (30x1.5=45 Gy, b.i.d. während 3 Wochen) mit vergleichbarem Toxizitätsprofil und onkologischem Outcome als Standard erachtet werden (37, 38). Mit dem radiobiologisch vorteilhaften «Twice-daily»-Schema wurde in der «Landmark-Studie» von Turrisi (37) ein deutlicher Überlebensvorteil gesehen, der allerdings auch mit der zu tiefen Gesamtdosis im Kontrollarm erklärt werden kann. Die im vergangenen Jahr publizierte Phase III-Studie (CONVERT) konnte die Überlegenheit des normofraktionierten gegenüber dem hyperfraktionierten Konzept nicht bestätigen, womit das hyperfraktionierte Konzept als Standard bleibt, die Ent-

Take-Home Message

- ◆ Im Frühstadium des NSCLC kann nach Operation die adjuvante Chemotherapie bei einer Subpopulation mit Primärtumorgrosse > 4 cm oder N-Positivität erwogen werden. Der Stellenwert der Chemotherapie nach stereotaktischer Radiotherapie ist nicht gesichert.
- ◆ Weil verschiedene multimodale Therapieansätze im operablen Stadium III des NSCLC ein vergleichbares Gesamtüberleben zeigten, muss das Behandlungskonzept interdisziplinär festgelegt werden.
- ◆ Im Stadium IIIB-C des NSCLC ist die Radio-/Chemotherapie unabhängig der Operabilität Therapie der Wahl.
- ◆ Die Behandlung mit Durvalumab verlängerte im fortgeschrittenen Stadium III des NSCLC im Vergleich zu Placebo sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben.
- ◆ Patienten mit LD-SCLC sowie ED-SCLC profitieren von konkomittierenden und/oder sequenziellen Kombinationen der Chemo- und Radiotherapie

Messages à retenir

- ◆ Au stade précoce du NSCLC, une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée après une intervention chirurgicale dans une sous-population ayant une taille de tumeur primaire > 4 cm ou N-positivité. L'importance de la chimiothérapie après une radiothérapie stéréotaxique n'est pas assurée.
- ◆ Étant donné que différentes approches thérapeutiques multimodales au stade opérable III du NSCLC ont montré une survie globale comparable, le concept de traitement doit être interdisciplinaire.
- ◆ Au stade IIIB-C du NSCLC, la radio/chimiothérapie est la thérapie de choix indépendante de la thérapie opératoire.
- ◆ Le traitement par le durvalumab a prolongé la survie sans progression et la survie globale au stade III avancé du NSCLC en comparaison au placebo.
- ◆ Les patients atteints de LD-SCLC et ED-SCLC bénéficient de combinaisons concomitantes et/ou séquentielles de chimiothérapie et de radiothérapie.

scheidung allerdings unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und institutioneller Verfügbarkeiten getroffen werden kann. Bezüglich der Systemtherapie bleibt die Platin-Etoposid-Kombinationstherapie über 4-6 Zyklen das weltweite Standardprotokoll (39). Beim metastasierten SCLC (ED-SCLC) kann nach 4-6 Zyklen Chemotherapie (Carboplatin / Etoposid) durch die konsolidierende thorakale RT (CTRT) eine prolongierte Progressions-Freiheit und ein verlängertes Gesamtüberleben erzielt werden (41-43). Hierbei scheint insbesondere die Subgruppe mit partiellem Ansprechen und residuellem intrathorakalem Tumorleiden zu profitieren (41, 42). Die ergänzende prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) reduziert beim LD-SCLC die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hirnmetastasen innerhalb von 3 Jahren um etwa die Hälfte und verbessert das Gesamtüberleben bei Patienten ohne Progression nach initialer Behandlung (44, 45).

Auch bei Patienten mit ED-SCLC und Ansprechen auf die Chemotherapie, kann mittels PCI die Inzidenz symptomatischer Hirnmetastasen reduziert werden, wobei der Effekt auf das Gesamtüberleben

nach zwei Phase-III-Studien unklar bleibt (46, 47). Während die EORTC-Studie eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben nach einem Jahr zeigte (27 vs. 13%, HR 0.68 95% CI, 0.52-0.88), konnte dieser Vorteil in der japanischen Studie nicht bestätigt werden. Die Diskrepanz der Resultate kann durch die systematische Anwendung von MRI und/oder genetischen Unterschieden in letztgenannter Studie erklärt werden.

**Dr. med. Elena Riggbach
Olgun Elicin M.D.**

Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital/Universität Bern
Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
olgun.elicin@insel.ch

Interessenskonflikt: OE hat Beratungshonorare von Merck Group, MSD und AstraZeneca im Rahmen von Verwaltungsratssitzungen erhalten. ER hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Literatur

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Bundesamt für Statistik (BFS) NfKu-rN-C, Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR) (2016). Schweizerischer Krebsbericht 2015: Stand und Entwicklungen. *Stat Schweiz*. 2017;2:1-139.
3. P. E. Postmus KMK, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escrui and S. Peters. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2017(28 (suppl 4): iv1-iv21).
4. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9722):1267-77.
5. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9804):1727-40.
6. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer*. 2009;115(22):5218-27.
7. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(31):5043-51.
8. Cuffe S, Bourredjem A, Graziano S, Pignon JP, Domerg C, Ezzalfani M, et al. A pooled exploratory analysis of the effect of tumor size and KRAS mutations on survival benefit from adjuvant platinum-based chemotherapy in node-negative non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2012;7(6):963-72.
9. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):29-34.
10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(25):2589-97.
11. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-9.
12. Artal Cortes A, Calera Urquiza L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Translational lung cancer research*. 2015;4(2):191-7.
13. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(11):1380-8.
14. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9928):1561-71.
15. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, et al. Post-operative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10:Cd002142.
16. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Kallskog V, Hoyer M, Lund JA, Lax I, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT - the Nordic experience. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2015;54(8):1096-104.
17. Simon GR, Somaiah N. A tabulated summary of targeted and biologic therapies for non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2014;15(1):21-51.
18. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(6):442-50.
19. Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4194-201.
20. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, 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 (London, England)*. 2009;374(9687):379-86.
21. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9998):1049-56.
22. 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. *The Lancet Oncology*. 2008;9(7):636-48.
23. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurlteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(3):695-701.
24. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, Nori D, Chao KS, Parashar B. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;84(2):156-60.
25. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2181-90.
26. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1698-704.
27. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1919-29.

28. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018.
29. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, Bezjak A, Bradley J, Hahn CA, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Practical radiation oncology*. 2011;1(2):60-71.
30. Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):Cd002143.
31. Ball D, Smith J, Bishop J, Olver I, Davis S, O'Brien P, et al. A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*. 1997;75(5):690-7.
32. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(1):e173501.
33. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1672-82.
34. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 1992;327(23):1618-24.
35. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(6):890-5.
36. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *British journal of cancer*. 2000;83(1):8-15.
37. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England journal of medicine*. 1999;340(4):265-71.
38. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):1116-25.
39. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
40. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Heyerdahl Strom E, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;26(4):782-6.
41. Zhang X, Yu J, Zhu H, Meng X, Li M, Jiang L, et al. Consolidative thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(13):22251-61.
42. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9962):36-42.
43. Palma DA, Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B, Rodrigues GB. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clinical lung cancer*. 2016;17(4):239-44.
44. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group*. *The New England journal of medicine*. 1999;341(7):476-84.
45. Zhang W, Jiang W, Luan L, Wang L, Zheng X, Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC cancer*. 2014;14:793.
46. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):663-71.
47. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;357(7):664-72.