



Dit rapport is een uitgave van het NIVEL.  
De gegevens mogen worden gebruikt met  
bronvermelding.

**Variatie tussen ziekenhuizen in de behandeling van vijf  
soorten kanker. Een verkennend onderzoek naar  
aanknopingspunten voor verbetering van zorg  
Longcarcinoom**

Marianne Heins (NIVEL)  
Inge Spronk (NIVEL)  
Judith de Jong (NIVEL)  
Vincent Ho (IKNL)  
Mirian Brink (IKNL)  
Joke Korevaar (NIVEL)

U vindt dit rapport en andere publicaties van het NIVEL in PDF-format op: [www.nivel.nl](http://www.nivel.nl)

ISBN 978-94-6122-327-2

<http://www.nivel.nl>

[nivel@nivel.nl](mailto:nivel@nivel.nl)

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2015 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

# Inhoud

<b>1 Aanleiding</b>	<b>4</b>
<b>2 Opzet en methoden</b>	<b>5</b>
<b>3 Leeswijzer</b>	<b>10</b>
<b>4 Longkanker</b>	<b>12</b>
<b>5 Tot slot</b>	<b>35</b>
<b>Referenties</b>	<b>36</b>

# 1 Aanleiding

De Nederlandse gezondheidszorg staat voor een aantal uitdagingen. Eén daarvan is hoe zo efficiënt mogelijk gebruik kan worden gemaakt van de beperkte middelen in de gezondheidszorg. Een andere uitdaging is het bevorderen van kwaliteit. Daarom is het belangrijk dat gepaste zorg wordt verleend. Over- en/of onderbehandeling moeten zoveel mogelijk worden teruggedrongen.

Zorginstituut Nederland heeft als doel de toegang tot ‘goede en zinnige zorg, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk’ te bevorderen. Daarmee zijn zowel de kwaliteit als de betaalbaarheid van de zorg gediend. In het kader van het programma ‘Zinnige zorg’ wordt gezocht naar interventies, zoals tests en behandelingen, waar via meer gepast gebruik van zorg de kwaliteit van zorg kan worden verbeterd en tegelijk onnodige zorgkosten kunnen worden vermeden. Voor het gebied nieuwvormingen zijn de pijlen gericht op de oncologische trajecten volgend op de primaire behandeling van huid-, borst-, long-, darm-, en prostaatcarcinoom.

Een mogelijke aanwijzing voor ongepast gebruik van zorg is het voorkomen van variatie in behandeling gerelateerd aan de aanbevelingen in richtlijnen. Dit rapport laat voor vijf tumorsoorten, voor een aantal patiëntprofielen (bijvoorbeeld hormonale en chemotherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom) de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen binnen Nederland zien over de periode 2007-2012.

De resultaten van dit rapport zullen door het Zorginstituut als een van de bronnen gebruikt worden om onderwerpen te selecteren die in aanmerking komen voor verdere verdieping van mogelijkheden om gepast gebruik van zorg, en daarmee de kwaliteit en betaalbaarheid van de zorg, te bevorderen.

## 2 Opzet en methoden

Het gehele rapport bestaat uit een hoofdrapport waarin de resultaten voor alle tumorsoorten kort worden besproken. Per tumorsoort is er een deelrapport waarin de resultaten in meer detail worden besproken. Dit deelrapport (bijlage 6) bespreekt de resultaten voor longcarcinoom.

Bij elke tumorsoort bestaan verschillende behandelingen en groepen patiënten met verschillende behandeladviezen. Het was niet haalbaar om al deze groepen en behandelingen binnen de gestelde termijnen van dit project te onderzoeken, vandaar dat bij aanvang een keuze gemaakt moest worden om de variatie in beeld te brengen voor een aantal patiëntprofielen. Deze keuze is gemaakt tijdens een bijeenkomst met een aantal medisch specialisten, medewerkers van IKNL en in aanwezigheid van Zorginstituut Nederland. Uiteindelijk zijn dit 14 patiëntprofielen geworden.

### ***Validering***

Om relevante patiëntprofielen te selecteren is een bijeenkomst gehouden met een aantal medisch specialisten die deskundig zijn op het gebied van (één van) de vijf tumorsoorten (zie voor verdere informatie bijlage 1). Hierbij waren ook medewerkers van IKNL aanwezig. De medisch specialisten hebben uit een grote voorselectie een aantal patiëntprofielen (patiëntengroepen en behandelingen) aangewezen waarvan zij dachten dat de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen of volumeverandering in recente jaren groot was. De medewerkers van IKNL hebben aangegeven of het mogelijk was om de gekozen patiëntprofielen in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te identificeren. Ter controle zijn tussentijdse resultaten met twee medewerkers van IKNL besproken. De uiteindelijke resultaten zijn aan een groep medisch specialisten voorgelegd om duiding te geven aan de gevonden variatie (zie voor verdere informatie bijlage 1). Aan de hand van de opmerkingen van de medisch specialisten zijn er aanpassingen gedaan aan het rapport, met name hebben er aanpassingen plaatsgevonden in de beschrijving van de richtlijnen en in de discussie en interpretatie van de resultaten. De auteurs zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor de inhoud van dit rapport.

### ***Data***

Om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor deze patiëntprofielen in kaart te brengen is gebruik gemaakt van data van de NKR. Deze registratie wordt beheerd door IKNL. Speciaal opgeleide registratiemedewerkers verzamelen uit het medisch dossier gegevens over onder andere de diagnose en behandeling van alle patiënten met kanker die in een ziekenhuis zijn opgenomen of waarvan de ziekte door middel van weefselonderzoek is vastgesteld. Sinds 1989 zijn deze gegevens beschikbaar op nationaal niveau (Integraal kankercentrum Nederland) en gegevens van de NKR zijn gebruikt voor verschillende rapporten van het KWF (Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding 2011, Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding

2014).

Voor dit rapport zijn gegevens gebruikt van patiënten die in de jaren 2007 tot en met 2012 zijn gediagnosticeerd met een van de vijf tumorsoorten. De NKR verzamelt data tot gemiddeld 9 maanden na de diagnose. Voor patiënten die eind 2012 zijn gediagnosticeerd zijn dus ook behandelgegevens uit 2013 meegenomen.

### **Richtlijnen**

Het doel van dit rapport is om een indicatie te geven van de huidige variatie tussen ziekenhuizen in oncologische zorg. Om deze variatie te kunnen duiden is gekeken naar de landelijke richtlijnen zoals gepubliceerd op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

Omdat data van patiënten die in 2013 en 2014 zijn gediagnosticeerd nog niet beschikbaar is, is dit rapport gebaseerd op data uit de periode 2007-2012. In deze periode zijn voor alle vijf de tumorsoorten nieuwe richtlijnen uitgekomen. Voor verschillende profielen zijn de aanbevelingen gedurende deze periode veranderd. In dit rapport wordt de meest recente landelijke behandelrichtlijn (Oncoline) gebruikt, dat is de richtlijn die aanbevelingen doet over de zorg die op dit moment wordt gezien als goede zorg. De meest recente richtlijn is soms van recentere datum dan de onderzochte periode. De reden om de meest recente richtlijn als uitgangspunt te nemen is dat dit rapport geen evaluatie is van de richtlijn of van de gegeven zorg in de periode 2007-2012, maar is bedoeld om inzicht te geven in de variatie in oncologische zorg gegeven door Nederlandse ziekenhuizen. Daarmee kan dit rapport dienen als basis voor verdere gesprekken tussen het Zorginstituut Nederland en zorgprofessionals om gepast gebruik van zorg te bevorderen.

Eerdere versies van de richtlijnen, die in de periode 2007-2012 van toepassing waren, zijn per profiel weergegeven. Bij de interpretatie van de resultaten is rekening gehouden met de verschillende versies van de richtlijnen. Daarom wordt bij elk profiel eventuele wijzigingen in de aanbevelingen besproken.

Wanneer de aanbeveling gedurende de periode 2007-2012 is veranderd, kan de gegeven zorg niet met één richtlijn vergeleken worden, maar wordt deze afgezet tegen de verschillende versies van de richtlijn over de tijd. Ook kan er gekeken worden of er een trend is in de richting van de huidige richtlijn. Daarbij blijft ook in deze gevallen van kracht dat het inzicht geeft in de variatie in behandeling tussen de ziekenhuizen in deze periode.

### ***Samenstellen subgroepen***

Per patiëntprofiel is de juiste patiëntenpopulatie geselecteerd. Aan de hand van de meest recente richtlijn is er bekeken of er binnen de vastgestelde profielen subgroepen van patiënten bestonden met verschillende behandeladviezen. Wanneer dit het geval was zijn deze subgroepen apart geanalyseerd.

### ***Niveau van bewijs***

Alle recente richtlijnen zijn daar waar mogelijk ‘evidence based’<sup>1</sup> en per tumorsoort en per behandeling worden er aanbevelingen gedaan. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur.(Oncoline) De mate waarin aanbevelingen door de literatuur onderbouwd worden, verschilt per aanbeveling. Dit is weergegeven door niveaus van de beschikbare evidence aan de conclusies in de richtlijn toe te voegen (zie tabel 1). In dit rapport is het niveau van de beschikbare evidence per richtlijn in een tabel weergegeven.

Tabel 1. Niveau van bewijs van de conclusies (Oncoline)

Niveau	
1	Tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 <sup>2</sup>
2	Tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Tenminste één onderzoek van niveau A2, B <sup>3</sup> of C <sup>4</sup>
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de leden van de werkgroep

### ***Afwijken van de richtlijn***

Het valt te verwachten dat bij een sterker niveau van bewijs de richtlijn vaker gevolgd wordt, maar ook dan zijn er vaak goede en beredeneerde redenen om af te wijken van een richtlijn, zoals de behandelvoorkeur van de patiënt, de fitheid van de patiënt en de mate van comorbiditeit van de patiënt. De arts is degene die inschat of de patiënt een bepaald soort behandeling aan kan.

In de analyses is daarom rekening gehouden met patiëntmerken die samenhangen met de behandelkeuze, zoals leeftijd van de patiënt en tumorgrootte, de zogenoemde case mix. .

### ***Ontbrekende variabelen***

Sommige kenmerken, zoals fitheid en comorbiditeit, worden niet in de NKR geregistreerd. Ondanks dat we niet voor deze variabelen konden corrigeren, is het nog steeds zinnig om naar variatie tussen ziekenhuizen te kijken. Dit omdat verwacht wordt dat de ontbrekende variabele ongeveer gelijk verdeeld zijn over de verschillende ziekenhuizen. Bij bijvoorbeeld twee patiëntprofielen bij longcarcinoom is de performance score van invloed op de keuze van behandeling. Het is onwaarschijnlijk dat in het ene ziekenhuis alleen maar patiënten met een lage performance score komen en in het andere alleen patiënten met een hoge performance score. Zo geldt dat ook voor andere missende variabelen. Deze ontbrekende variabelen kunnen dus mogelijk wel een deel van de variatie verklaren, maar vaak niet alle variatie.

<sup>1</sup> Gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijk onderzoek.

<sup>2</sup> Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.

<sup>3</sup> Gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek).

<sup>4</sup> Niet-vergelijkend onderzoek.

### ***Ziekenhuisselectie***

Het behandelpad voor patiënten kan door verschillende ziekenhuizen lopen. Daarom is per patiëntprofiel op inhoudelijke gronden bepaald aan welk ziekenhuis patiënten toe worden gewezen; namelijk het ziekenhuis waar de beslissing voor het al dan niet uitvoeren van een bepaalde behandeling is gemaakt. Patiënten die behandeld werden in buitenlandse ziekenhuizen, ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten per subgroep behandeld werden of patiënten waarvan het ziekenhuis onbekend was, zijn niet meegenomen in de analyse.

Het op inhoudelijke gronden toewijzen van patiënten aan ziekenhuizen is een arbitraire beslissing. Het is mogelijk dat patiënten zijn toegewezen aan ziekenhuizen waar niet altijd daadwerkelijk de keuze voor een bepaalde behandeling is gemaakt. Dit is met name het geval als de keuze is gemaakt om patiënten toe te wijzen aan het diagnostisch ziekenhuis. Als voor de behandeling naar een ander ziekenhuis is verwezen, zal dat ziekenhuis de keuze voor behandeling nogmaals overwegen en mogelijk een andere beslissing maken. Wanneer in de analyses patiënten echter toegewezen zouden worden aan het ziekenhuis van behandeling, worden de patiënten die niet behandeld zijn, maar wel zijn doorgestuurd voor behandeling vanuit een ander ziekenhuis, niet meegenomen in de analyses. Dit leidt mogelijk tot bias. In het diagnostisch ziekenhuis wordt vaak al een keuze gemaakt voor behandeling (en indien nodig doorsturen) of niet, vandaar dat bij de analyses patiënten worden toegekend aan het diagnostisch ziekenhuis. In veel gevallen is het diagnostisch ziekenhuis hetzelfde ziekenhuis als het ziekenhuis waar de behandeling plaats vindt en is er dus geen sprake van bias of toewijzen aan het ‘verkeerde’ ziekenhuis.

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is het minder van invloed aan welk ziekenhuis patiënten zijn toegewezen. De focus van dit rapport is niet om per ziekenhuis de gegeven zorg te evalueren, maar om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen in Nederland globaal in kaart te brengen.

### ***Case mix: correctie voor patiënt- en tumorkenmerken***

Variatie in behandeling tussen ziekenhuizen kan mogelijk voor een deel verklaard worden door variatie in patiënt- en tumorkenmerken, zoals leeftijd, geslacht of lokalisatie van de tumor. Voor patiënt- en tumorkenmerken (case mix) is in de analyses gecorrigeerd. Variatie die samenhangt met case mix is immers acceptabel en wijst op gepast gebruik van zorg.

### ***Multilevel analyses: variatie in behandeling tussen ziekenhuizen***

Met behulp van multivariabele multilevel analyse is per ziekenhuis het percentage patiënten dat een bepaalde behandeling kreeg berekend. Op deze manier is gecorrigeerd voor ziekenhuisgrootte en voor case mix. In de analyses zijn twee niveaus onderscheiden, het ziekenhuis en de individuele patiënt. Voor verschillen in case mix is gecorrigeerd door op het niveau van de patiënt alle patiënt- en tumorkenmerken die samenhangen met de behandelkeuze (bepaald op basis van medische relevantie en statistische significantie) toe te voegen in de multivariabele multilevel analyses.



### ***Variatie in behandeling tussen ziekenhuistypes***

Ook het ziekenhuistype kan zorgen voor variatie in behandeling. Complexe patiënten zullen immers vaker doorgestuurd worden naar meer gespecialiseerde ziekenhuizen. Naast variatie tussen ziekenhuizen is daarom ook gekeken naar variatie tussen ziekenhuistypes. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen ‘academische’ (n=9, NKI/AVL is hierbij opgenomen), ‘topklinische’ (n=28) en ‘algemene’ ziekenhuizen (n=55). (Integraal kankercentrum Nederland 2014) Voor de geselecteerde zorgactiviteiten is ook het verloop in het aantal behandelde patiënten in Nederland over de periode 2007-2012 bekeken.

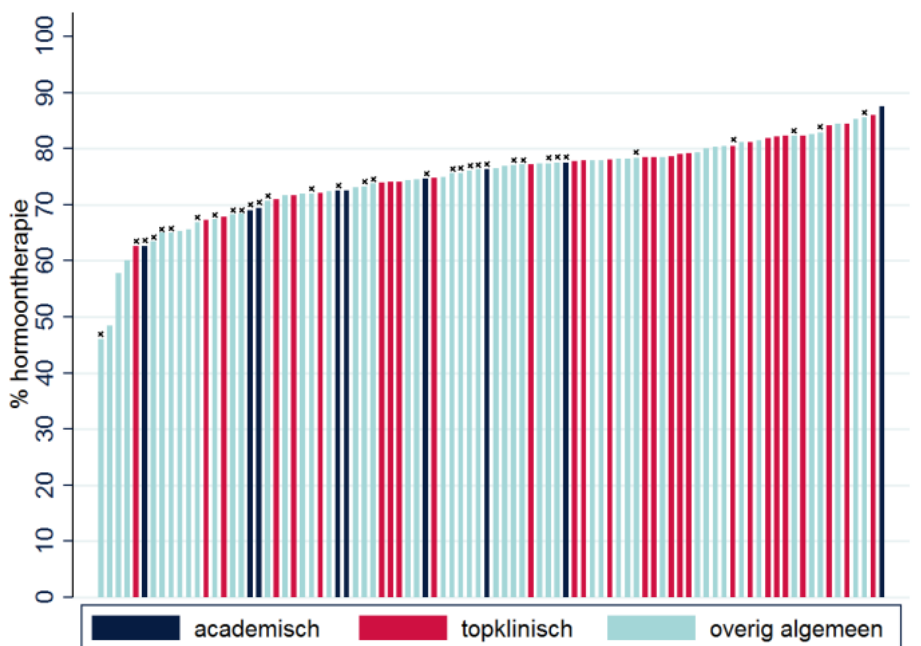
### 3 Leeswijzer

In dit rapport worden verschillende soorten grafieken gebruikt om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor de verschillende profielen inzichtelijk te maken.

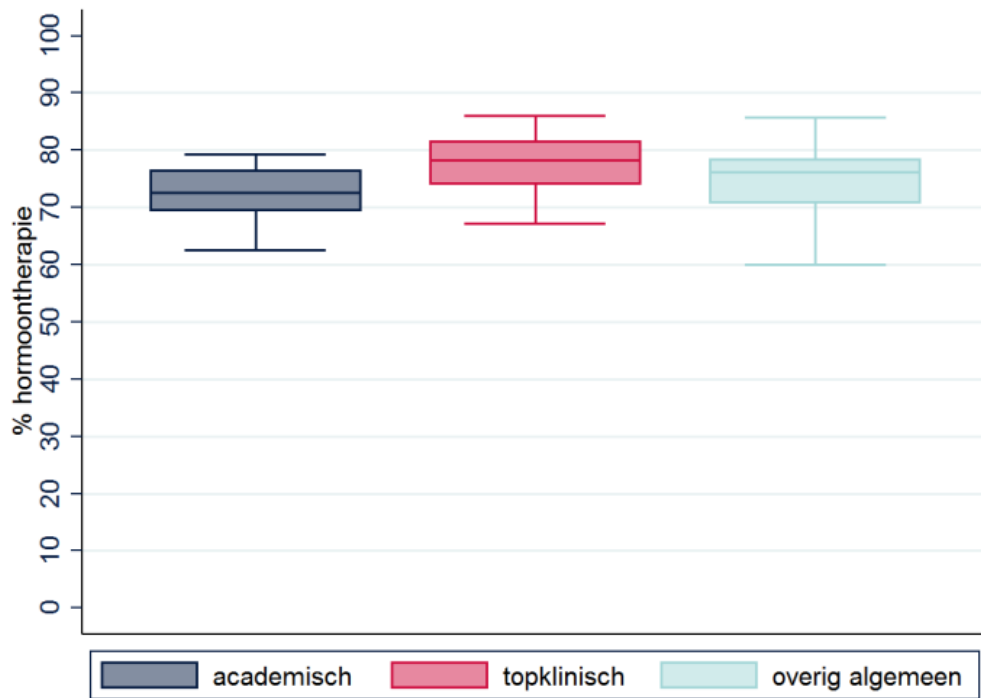
Het eerste type grafiek geeft de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen weer. Hieronder ziet u een voorbeeld. Op de verticale as ziet u over welke therapie het gaat (in dit voorbeeld hormoontherapie).

Elke staaf stelt een ziekenhuis voor. De kleur van de staaf geeft aan wat voor type ziekenhuis het is. Een zwarte staaf staat voor een academisch ziekenhuis/gespecialiseerd centrum, een rode voor een topklinisch ziekenhuis (STZ) en een blauwe voor een algemeen ziekenhuis. Academische ziekenhuizen/gespecialiseerde centra worden vanaf nu academisch genoemd. De hoogte van de staaf geeft het percentage patiënten binnen het ziekenhuis weer dat de therapie heeft gekregen. Dit percentage is gecorrigeerd voor het aantal patiënten met het betreffende patiëntprofiel binnen het ziekenhuis en voor verschillende patiëntkenmerken (in het rapport wordt in de tekst onder de grafiek aangegeven waarvoor gecorrigeerd is).

In dit voorbeeld ziet u dat het percentage patiënten binnen dit patiëntprofiel dat hormoontherapie heeft gekregen varieert tussen ziekenhuizen van 45% tot bijna 90%. Het ziekenhuis met het laagste percentage is in dit voorbeeld een algemeen ziekenhuis. Om een indruk te krijgen hoeveel patiënten in een staafje (in een ziekenhuis) zitten, worden de ziekenhuizen met minder dan 50 patiënten gemarkeerd met een x. Ook wordt in het rapport onder de grafiek het gemiddeld aantal patiënten per ziekenhuis en de standaarddeviatie (SD) weergegeven.



Een tweede type grafiek laat de variatie in behandeling zien voor de verschillende soorten ziekenhuizen (academisch, topklinisch, algemeen). Elk blok stelt een type ziekenhuis voor. De bovenste en onderste horizontale streep geven het ziekenhuis met het hoogste en laagste percentage weer, de middelste horizontale streep het gemiddelde percentage en het vierkant de 25% boven en onder het gemiddelde. In dit voorbeeld ziet u dat er weinig verschillen zijn tussen de drie typen ziekenhuizen.



## 4 Longkanker

### Achtergrondinformatie

#### *Wat is longkanker en hoe vaak komt het voor*

Er bestaan verschillende vormen van longkanker, afhankelijk van de soort cellen waaruit de tumor bestaat: kleincellige longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom en borstvlieskanker. Deze laatste vorm is in dit rapport niet meegenomen.

Longkanker is de vierde meest voorkomende kankersoort in Nederland, met bijna 12.000 nieuwe gevallen per jaar. (Integraal kankercentrum Nederland) Hoewel longkanker nog steeds vaker bij mannen voorkomt, is vooral bij vrouwen een duidelijke stijging in het aantal nieuwe gevallen te zien van 3.946 in 2007 tot 4.924 in 2012; een stijging van 25%. Bij mannen is het aantal nieuwe gevallen vrij stabiel rond de 7.000 per jaar. De prognose van patiënten met longkanker is slecht, de 5-jaars overleving is 17%. (Integraal kankercentrum Nederland)

#### *Stadierung*

##### *Tumorstadium*

Op grond van de grootte en uitgebreidheid van de tumor kan longkanker in stadia ingedeeld worden. Deze lopen van pT1 tot pT4. Op grond van het pT-stadium en de aan/afwezigheid van uitzaaiingen in de lymfeklieren en op afstand, kan longkanker verder ingedeeld worden in stadium I/IV. Bij stadium I zijn geen uitzaaiingen aanwezig, bij stadium II en III is de tumor groter dan 5 cm of zijn er tumorcellen in de lymfeklieren aanwezig en bij stadium IV zijn er uitzaaiingen op afstand. (UICC 2009)

#### *Behandeling longkanker*

De behandeling van longkanker hangt af van het type longkanker. Kleincellige longkanker, ongeveer 15%, groeit snel en is daardoor bij diagnose vaak al uitgezaaid. (Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose 2011) Operatie is dan vaak niet meer mogelijk, maar deze tumoren kunnen dan nog worden behandeld met chemotherapie om de groei van de tumor te remmen. (O'Brien et al. 2006)

Niet-kleincellig longcarcinoom, ongeveer 80% van de tumoren, groeit langzamer en zaait minder snel uit. Wanneer er geen uitzaaiingen zijn, wordt de tumor vaak via een operatie verwijderd. (El-Sherif et al. 2006) Als de tumor niet kan worden verwijderd, of als de conditie van een patiënt slecht is, kan voor bestraling worden gekozen. Chemotherapie kan voorafgaand aan de operatie of bestraling (preoperatief) worden gegeven om de tumor te verkleinen. Ook wordt chemotherapie soms gelijktijdig met bestraling gegeven om bestraling effectiever te maken. Een andere mogelijkheid is om chemotherapie na een operatie te geven. (Haasbeek et al. 2008)

### ***Patiëntprofielen***

De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:

- Gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III<sup>5</sup>
- Chirurgie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II
- Adjuvante chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II

### **Gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III**

Een recente meta-analyse uit 2010 heeft aangetoond dat het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie bij patiënten met stadium III tot betere overleving leidt dan het na elkaar geven van deze behandelingen. Dit leidt echter ook tot een verhoogde kans op ernstige acute slokdarmtoxiciteit.(Aupérin et al. 2010)

### ***Richtlijn***

De landelijke richtlijn uit 2004 raadde aan om patiënten binnen dit patiëntprofiel met een performance score van 0 en van 1 te behandelen met chemotherapie met daaropvolgend radiotherapie.(Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2004)

De meest recente landelijke richtlijn uit 2011 raadt aan om degene met een performance score van 0 en van 1 te behandelen met gelijktijdige chemo- en radiotherapie.(Landelijke Werkgroep Longtumoren 2011) Dus de timing van de behandeling is veranderd tussen de twee richtlijnen.

### ***Subgroepen***

Door het ontbreken van de performance score in de gegevens van de NKR, zijn er op basis van de richtlijnen uit 2004 en 2011 geen subgroepen te maken binnen de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium III	Gemengd* wat betreft het aanraden gelijktijdige chemo- en radiotherapie	2011	Niveau 1

\*De performansescore van patiënten is niet opgenomen in de NKR database en daardoor is het niet mogelijk een subgroep te identificeren van patiënten met een performance score van 0 of 1.

### ***Selectie ziekenhuizen***

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld. In dit ziekenhuis wordt namelijk in de meeste gevallen de beslissing gemaakt of er chemo- en radiotherapie wordt gegeven.

<sup>5</sup> Gelijktijdig= startdatum minder dan 30 dagen uit elkaar. Bij stadium III is sprake van een tumor die uitgebreid is naar de structuren rondom de long of waarbij lymfeklieren in de borstholte zijn aangedaan.

## Resultaten

### *Patiëntselectie*

- 13.747 patiënten in NKR met niet-kleincellige longkanker stadium III in de periode 2007-2012
- 2 patiënten niet meegenomen omdat het ziekenhuis diagnose onbekend of buitenlands was
- Er waren geen ziekenhuizen met minder dan 10 patiënten met dit specifieke profiel
- Analyses uitgevoerd op 13.745 patiënten uit 89 ziekenhuizen

In de NKR waren 13.747 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2007-2012. Twee patiënten konden niet opgenomen worden in de analyses omdat bij hen het ziekenhuis van diagnose onbekend was of een buitenlands ziekenhuis was. Er waren geen ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten met dit profiel werden behandeld. De analyses werden uitgevoerd op 13.745 patiënten uit 89 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch (STZ) en 52 algemeen. Van deze patiënten werden er 1.425 patiënten (10%) toegewezen aan een academisch ziekenhuis, 6.338 (46%) aan een topklinisch ziekenhuis en 5.982 (44%) aan een algemeen ziekenhuis.

Tabel 1. Achtergrondgegevens geïnccludeerde patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2007-2012 (n=13.745, 89 ziekenhuizen)

		N	%
<b>Jaar</b>	<i>2007</i>	2.383	17,3%
	<i>2008</i>	2.446	17,8%
	<i>2009</i>	2.373	17,3%
	<i>2010</i>	2.264	16,5%
	<i>2011</i>	2.206	16,1%
	<i>2012</i>	2.073	15,1%
<b>Geslacht</b>	<i>Man</i>	8.972	65,3%
	<i>Vrouw</i>	4.773	34,7%
<b>Leeftijd</b>	<i>18-49</i>	758	5,5%
	<i>50-59</i>	2.415	17,6%
	<i>60-69</i>	4.379	31,9%
	<i>70-79</i>	4.477	32,6%
	<i>≥80</i>	1.716	12,5%
<b>SES*</b>	<i>Hoog</i>	3.461	25,2%
	<i>Midden</i>	5.400	39,3%
	<i>Laag</i>	4.884	35,5%
<b>Klinisch stadium</b>	<i>IIIA</i>	6.417	46,7%
	<i>IIIB</i>	7.328	53,3%
<b>Morfologie</b>	<i>Plaveiselcel</i>	5.246	38,2%
	<i>Adeno</i>	4.461	32,5%
	<i>Grootcellig</i>	3.901	28,4%
	<i>Overig</i>	137	1,0%

\*SES=sociaal economische status

Tabel 2. Ontvangen behandeling door patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2007-2012 (n=13.745, 89 ziekenhuizen)

		<b>Chemo- en radiotherapie</b>	<b>Geen chemo- en radiotherapie*</b>	<b>P</b>
<b>Jaar</b>	<i>2007</i>	863 (36,2%)	1.520 (63,8%)	<0,001
	<i>2008</i>	920 (37,6%)	1.526 (62,4%)	
	<i>2009</i>	907 (38,2%)	1.466 (61,8%)	
	<i>2010</i>	1.080 (47,7%)	1.184 (52,3%)	
	<i>2011</i>	1.026 (46,5%)	1.180 (53,5%)	
	<i>2012</i>	1.021 (49,3%)	1.052 (50,8%)	
<b>Geslacht</b>	<i>Man</i>	3.757 (41,9%)	5.215 (58,1%)	0,15
	<i>Vrouw</i>	2.060 (43,2%)	2.713 (56,8%)	
<b>Leeftijd</b>	<i>18-49</i>	496 (65,4%)	262 (34,6%)	<0,001
	<i>50-59</i>	1.414 (58,6%)	1.001 (41,5%)	
	<i>60-69</i>	2.213 (50,5%)	2.166 (49,5%)	
	<i>70-79</i>	1.525 (34,1%)	2.952 (65,9%)	
	<i>≥80</i>	169 (9,9%)	1.547 (90,2%)	
<b>SES**</b>	<i>Hoog</i>	1.484 (42,9%)	1.977 (57,1%)	0,73
	<i>Midden</i>	2.281 (42,2%)	3.119 (57,8%)	
	<i>Laag</i>	2.052 (42,0%)	2.832 (58,0%)	
<b>Stadium</b>	<i>IIIA</i>	3.074 (47,9%)	3.343 (52,1%)	<0,001
	<i>IIIB</i>	2.743 (37,4%)	4.585 (62,6%)	
<b>Morfologie</b>	<i>Plaveiselcel</i>	2.167 (41,3%)	3.079 (58,7%)	<0,001
	<i>Adeno</i>	1.855 (41,6%)	2.606 (58,4%)	
	<i>Grootcellig</i>	1.756 (45,0%)	2.145 (55,0%)	
	<i>Overig</i>	39 (28,5%)	98 (71,5%)	

Tabel 3. Invloed van patiëntkenmerken op behandeling van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2007-2012 (n=13.745, 89 ziekenhuizen)

		<b>Chemo- en radiotherapie</b>	<b>Geen chemo- en radiotherapie*</b>	<b>P</b>
<b>Jaar</b>	2007	863 (36,2%)	1.520 (63,8%)	<0,001
	2008	920 (37,6%)	1.526 (62,4%)	
	2009	907 (38,2%)	1.466 (61,8%)	
	2010	1.080 (47,7%)	1.184 (52,3%)	
	2011	1.026 (46,5%)	1.180 (53,5%)	
	2012	1.021 (49,3%)	1.052 (50,8%)	
<b>Geslacht</b>	Man	3.757 (41,9%)	5.215 (58,1%)	0,15
	Vrouw	2.060 (43,2%)	2.713 (56,8%)	
<b>Leeftijd</b>	18-49	496 (65,4%)	262 (34,6%)	<0,001
	50-59	1.414 (58,6%)	1.001 (41,5%)	
	60-69	2.213 (50,5%)	2.166 (49,5%)	
	70-79	1.525 (34,1%)	2.952 (65,9%)	
	≥80	169 (9,9%)	1.547 (90,2%)	
<b>SES**</b>	Hoog	1.484 (42,9%)	1.977 (57,1%)	0,73
	Midden	2.281 (42,2%)	3.119 (57,8%)	
	Laag	2.052 (42,0%)	2.832 (58,0%)	
<b>Stadium</b>	IIIA	3.074 (47,9%)	3.343 (52,1%)	<0,001
	IIIB	2.743 (37,4%)	4.585 (62,6%)	
<b>Morfologie</b>	Plaveiselcel	2.167 (41,3%)	3.079 (58,7%)	<0,001
	Adeno	1.855 (41,6%)	2.606 (58,4%)	
	Grootcellig	1.756 (45,0%)	2.145 (55,0%)	
	Overig	39 (28,5%)	98 (71,5%)	

\*Dit is alleen chemotherapie, alleen radiotherapie of geen van beiden

\*\* SES=sociaal economische status

### **Verloop over de jaren**

In totaal kregen 5.817 patiënten (42%) zowel chemotherapie als radiotherapie in de periode 2007-2012. Dit aantal lag in de periode 2007-2009 rond de 900 patiënten per jaar (38%). In 2010 steeg dit naar 1.080 (48%). In de jaren daarna bleef het aantal patiënten dat chemo- en radiotherapie kreeg stabiel (tabel 3).

### **Variatie tussen ziekenhuizen**

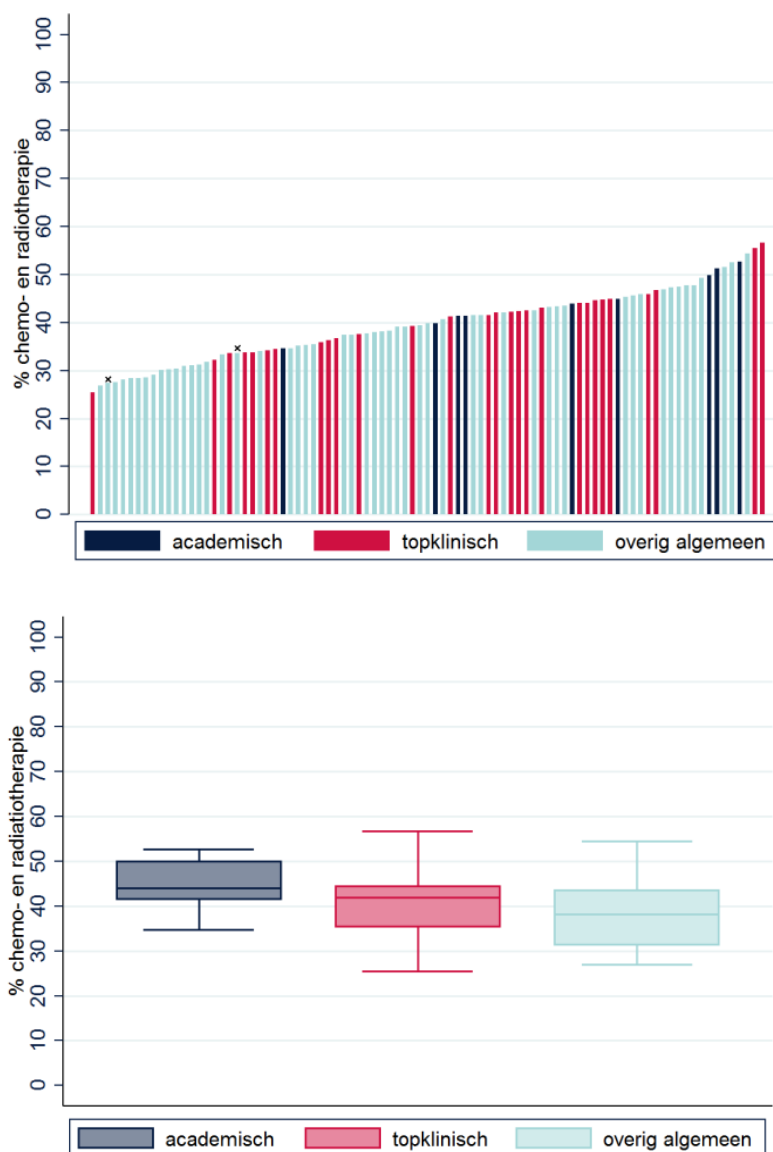
Het percentage dat chemo- en radiotherapie kreeg varieerde tussen ziekenhuizen van 25% tot 56% (mediaan 40%) na correctie voor het aantal patiënten in het patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd, stadium en morfologie (figuur 1a).



### Variatie tussen soorten ziekenhuizen

In academische ziekenhuizen werd significant vaker chemo- en radiotherapie gegeven vergeleken met algemene ziekenhuizen ( $p=0,01$ ) (figuur 1b).

Figuur 1a en 1b. Het percentage patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III dat chemo- en radiotherapie kreeg per ziekenhuis en per ziekenhuis type in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten in het patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd, stadium en morfologie ( $n=13.745$ , 89 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 189 (SD: 78) patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



Naast het wel of niet geven van chemo- en radiotherapie is ook de timing, dat wil zeggen het gelijktijdig of opeenvolgend geven van chemo- en radiotherapie, bekeken. Voor 2010 is in de NKR de startdatum van chemotherapie en radiotherapie minder goed geregistreerd, waardoor niet is vast te stellen of deze gelijktijdig of opeenvolgend is gegeven. Daarom zijn de nu volgende analyses alleen uitgevoerd op data van 2010-2012 en ziekenhuizen waarbij voor minimaal 90% van de patiënten de startdatum geregistreerd was. Patiënten waarbij niet bepaald kon worden of chemoradiatie gelijktijdig of opeenvolgend gegeven werd zijn uit de analyses gelaten.

Tabel 4. Invloed van patiëntkenmerken op gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2010-2012 (n=2.306, 69 ziekenhuizen)

		Gelijktijdige chemo- en radiotherapie*	Opeenvolgende chemo- en radiotherapie	P
<b>Jaar</b>	<i>2010</i>	456 (56,0%)	358 (44,0%)	0,39
	<i>2011</i>	429 (58,5%)	305 (41,6%)	
	<i>2012</i>	417 (55,0%)	341 (45,0%)	
<b>Geslacht</b>	<i>Man</i>	809 (54,7%)	669 (45,3%)	0,03
	<i>Vrouw</i>	493 (59,5%)	335 (40,5%)	
<b>Leeftijd</b>	<i>18-49</i>	121 (62,4%)	73 (37,6%)	<0,001
	<i>50-59</i>	334 (60,5%)	218 (39,9%)	
	<i>60-69</i>	516 (59,2%)	356 (40,8%)	
	<i>70-79</i>	302 (49,7%)	306 (50,3%)	
	<i>≥80</i>	29 (36,3%)	51 (63,8%)	
<b>SES**</b>	<i>Hoog</i>	341 (56,6%)	262 (43,5%)	0,10
	<i>Midden</i>	475 (53,9%)	406 (46,1%)	
	<i>Laag</i>	486 (59,1%)	336 (49,9%)	
<b>Klinisch stadium</b>	<i>IIIA</i>	842 (60,7%)	545 (39,3%)	<0,001
	<i>IIIB</i>	460 (50,1%)	459 (50,0%)	
<b>Morfologie</b>	<i>Plaveiselcel</i>	491 (54,2%)	415 (45,8%)	0,23
	<i>Adeno</i>	523 (57,6%)	385 (42,4%)	
	<i>Grootcellig</i>	276 (58,1%)	199 (41,9%)	
	<i>Overig</i>	12 (70,6%)	5 (29,4%)	

\*Chemo- en radiotherapie werd als gelijktijdig gezien als de start van beide therapieën minder dan 30 dagen uit elkaar lag.

\*\*SES=sociaal economische status

### ***Verloop over de jaren in timing van chemo- en radiotherapie***

Tussen 2010 en 2012 kregen 1.302 patiënten gelijktijdige<sup>6</sup> chemo- en radiotherapie, dit was 56% van het totale aantal patiënten dat chemo- en radiotherapie kreeg. Het aantal patiënten dat chemo- en radiotherapie gelijktijdig kreeg bleef redelijk constant tussen 2010 en 2012 (tabel 4).

### ***Invloed van patiëntkenmerken op timing van chemo- en radiotherapie***

Vrouwen kregen iets vaker gelijktijdige chemo- en radiotherapie dan mannen (tabel 4). Oudere patiënten kregen minder vaak gelijktijdige chemo- en radiotherapie. Ook patiënten met stadium IIIA krijgen vaker gelijktijdige chemo- en radiotherapie dan patiënten met stadium IIIB.

### ***Variatie tussen ziekenhuizen in timing van chemo- en radiotherapie***

Het aantal patiënten dat chemo- en radiotherapie gelijktijdig kreeg verschilde tussen de ziekenhuizen, van 22% tot 90% (mediaan 55%) na correctie voor het aantal patiënten in het patiëntprofiel per ziekenhuis, en voor case mix, te weten: leeftijd en stadium (figuur 2a). Bij 33 van de 69 ziekenhuizen kan dit een lichte onder- of overschatting zijn omdat bij een gedeelte van de patiënten (minder dan 10%) de startdatum van chemo- en/of radiotherapie ontbrak en dus niet bepaald kon worden of chemo- en radiotherapie gelijktijdig of opeenvolgend gegeven werden. Deze patiënten zijn in de analyses niet meegenomen.

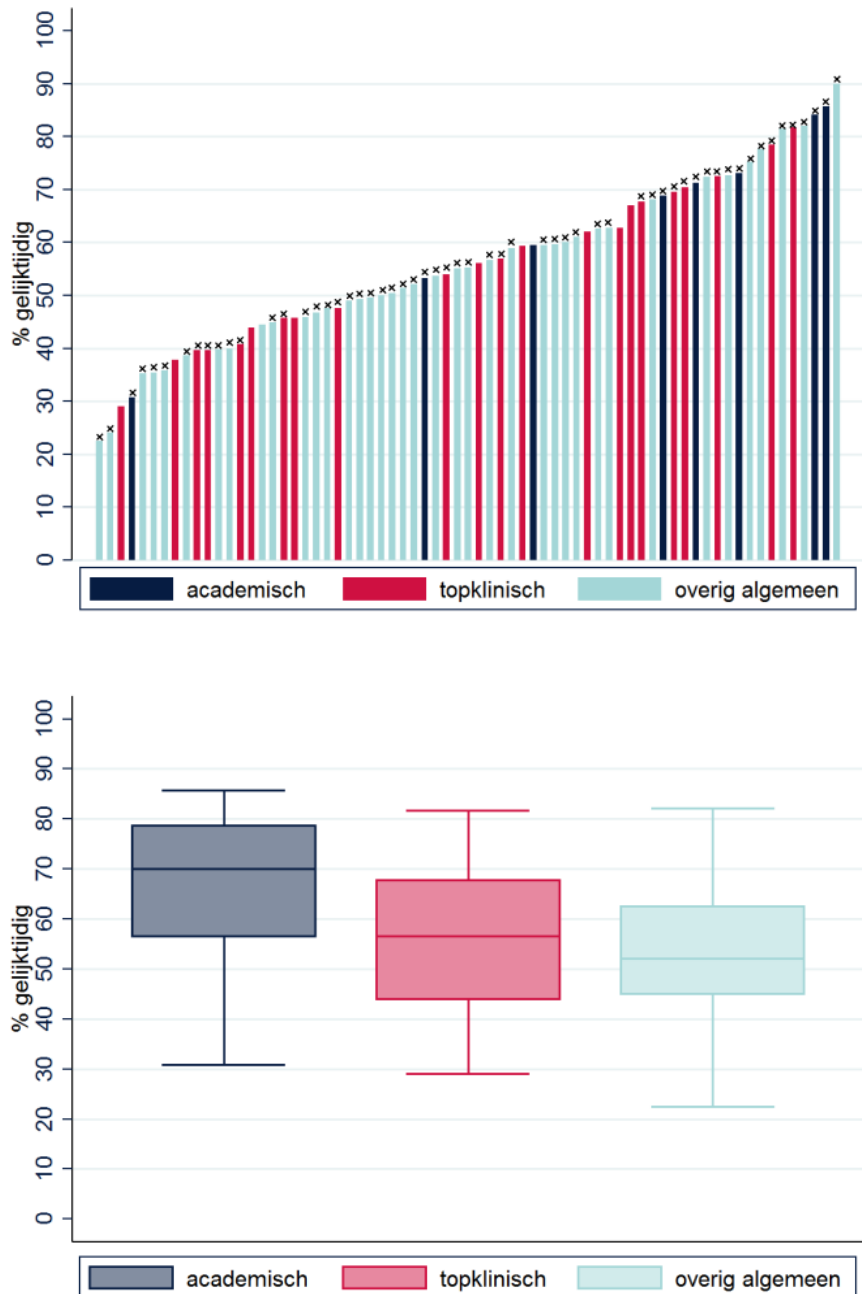
### ***Variatie tussen soorten ziekenhuizen in timing van chemo- en radiotherapie***

Als er chemo- en radiotherapie werd gegeven, dan leek dit iets vaker gelijktijdig te worden gegeven in academische ziekenhuizen dan in algemene ziekenhuizen ( $p=0,05$ ) (figuur 2b).

---

<sup>6</sup> Chemo- en radiotherapie werd als gelijktijdig gezien als de start van beide therapieën minder dan 30 dagen uit elkaar lag.

Figuur 2a en 2b. Het percentage patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III dat chemo- en radiotherapie gelijktijdig kreeg, in tegenstelling tot opeenvolgend, per ziekenhuis en per ziekenhuis type in de periode 2010-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten in het patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: leeftijd en stadium (n=2.306, 69 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 44 (SD: 20) patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III die behandeld waren met chemo- en radiotherapie in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



### ***Conclusie en beschouwing***

Het aantal patiënten dat behandeld werd met chemo- en radiotherapie is toegenomen; vooral in 2010 was een stijging te zien (van 37% naar 48%). In dit jaar werd de inhoud van de nieuwe richtlijn, die gelijktijdige chemo- en radiotherapie voor dit patiëntprofiel aanraadt, bekend. Daarnaast kwam de 7e versie van de TNM classificatie uit. Het percentage patiënten uit dit profiel dat chemo- en radiotherapie krijgt varieert tussen de ziekenhuizen van 25% tot 56%. Het percentage patiënten dat chemo- en radiotherapie gelijktijdig kreeg varieert tussen de ziekenhuizen van 22% tot 90%. Doordat aangetoond is dat het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie bij patiënten met stadium III tot betere overleving leidt, wordt een verdere toename in het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie verwacht. Mogelijk speelt het al dan niet hebben van een radiotherapiefaciliteit hierbij een rol. Indien de radiotherapiefaciliteit zich niet in de nabijheid bevindt van het ziekenhuis waar chemotherapie gegeven wordt kan het soms niet haalbaar zijn om beide therapieën gelijktijdig aan te bieden.

In academische ziekenhuizen worden patiënten vaker met chemo- en radiotherapie behandeld en worden deze behandelingen bovendien vaker gelijktijdig gegeven. Een mogelijke verklaring is dat de medisch specialisten in academische centra vaker bereid zijn verder te gaan in de behandeling dan de medisch specialisten in algemene ziekenhuizen. Ook hebben deze centra waarschijnlijk een betere opvang voor het behandelen van ernstige bijwerkingen.

### **Chirurgie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II**

Door de ontwikkeling van stereotactische radiotherapie<sup>7</sup> is de laatste jaren de effectiviteit van radiotherapie bij longkanker flink verbeterd. Bij patiënten met een kleine tumor die moeilijk te opereren is kan er daarom voor gekozen worden om af te zien van operatie en in plaats daarvan te bestralen. (Timmerman et al. 2006)

### ***Richtlijn***

Voor dit patiëntprofiel wordt in zowel de richtlijn uit 2004 als in de meest recente richtlijn uit 2011 de voorkeur gegeven aan operatie. In de richtlijn uit 2004 wordt radiotherapie als alternatief genoemd. In de richtlijn van 2014 wordt stereotactische radiotherapie aangeraden voor patiënten met perifeer gelegen tumoren zonder positieve lymfeklieren<sup>8</sup> die geen operatie kunnen ondergaan. (Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2004, Landelijke Werkgroep Longtumoren 2011)

---

<sup>7</sup> Nauwkeurige bestraling vanuit verschillende richtingen waardoor een hoge bestralingsdosis gegeven kan worden, terwijl het omliggende weefsel wordt gespaard

<sup>8</sup> Lymfeklieren waarin tumorcellen aanwezig zijn

### ***Subgroepen***

Op grond van de richtlijn uit 2004 (idem aan 2011) zijn de volgende subgroepen zijn onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Operatie mogelijk	Operatie aangeraden	2004 2011	Geen niveau Geen niveau
Geen operatie mogelijk	Radiotherapie aangeraden	2004 2011	Niveau 2 Geen niveau

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

### ***Selectie ziekenhuizen***

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld. In dit ziekenhuis wordt in de meeste gevallen de beslissing gemaakt of er geopereerd wordt en als daarvan wordt afgezien, of de patiënt bestraald wordt.

## **Resultaten**

### ***Patiëntselectie***

- 12.728 patiënten in NKR met niet-kleincellige longkanker stadium I/II in de periode 2007-2012
- Geen patiënten waarbij ziekenhuis van diagnose onbekend of buitenlands was
- Geen ziekenhuizen met minder dan 10 patiënten uit dit patiëntprofiel
- Analyses uitgevoerd op 12.728 patiënten uit 89 ziekenhuizen

In de NKR waren 12.728 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012. Er waren geen patiënten van wie het ziekenhuis van diagnose onbekend was of een buitenlands ziekenhuis was. Er waren ook geen ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten werden behandeld. De analyses werden dus uitgevoerd op 12.728 patiënten uit 89 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch en 52 algemeen. 1.730 patiënten (14%) werden toegewezen aan een academisch ziekenhuis, 6.152 (48%) aan een topklinisch ziekenhuis en 4.846 (38%) aan een algemeen ziekenhuis.

### ***Patiëntkenmerken***

In tabel 5 zijn de achtergrondgegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. Het aantal patiënten stijgt licht van 2.038 in 2007 tot 2.255 in 2012. Het merendeel van de patiënten is man en tussen de 60 en de 80 jaar. Ruim twee derde van de patiënten in dit profiel heeft stadium I.

Tabel 5. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012 (n=12.728, 89 ziekenhuizen)

		N	%
<b>Jaar</b>	<i>2007</i>	2.038	16,0%
	<i>2008</i>	1.974	15,5%
	<i>2009</i>	2.047	16,1%
	<i>2010</i>	2.117	16,6%
	<i>2011</i>	2.297	18,1%
	<i>2012</i>	2.255	17,7%
<b>Geslacht</b>	<i>Man</i>	8.069	63,4%
	<i>Vrouw</i>	4.659	36,6%
<b>Leeftijd</b>	<i>18-49</i>	482	3,8%
	<i>50-59</i>	1.970	15,5%
	<i>60-69</i>	4.264	33,5%
	<i>70-79</i>	4.632	36,4%
	<i>≥80</i>	1.380	10,8%
<b>SES*</b>	<i>Hoog</i>	3.321	26,1%
	<i>Midden</i>	4.921	38,7%
	<i>Laag</i>	4.486	35,3%
<b>Stadium</b>	<i>I</i>	8.791	69,1%
	<i>II</i>	3.937	30,9%

\*SES= sociaaleconomische status

### ***Ontvangen behandeling***

Bij het merendeel van de patiënten is de diagnose gesteld in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (tabel 6). Bijna twee derde van de patiënten onderging een operatie en een kwart van de patiënten kreeg radiotherapie. In 84% van de gevallen vond de operatie in het ziekenhuis van diagnose plaats.

Tabel 6. Ontvangen behandeling door patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012 (n=12.728, 89 ziekenhuizen)

		N	%
<b>Diagnostisch ziekenhuis</b>	<i>Academisch</i>	1.730	13,6%
	<i>STZ</i>	6.152	48,3%
	<i>Algemeen</i>	4.846	38,1%
<b>Operatie</b>	<i>Ja</i>	8.354	65,6%
	<i>Nee</i>	4.374	34,4%
<b>Radiotherapie</b>	<i>Ja</i>	3.166	24,9%
	<i>Nee</i>	9.562	75,1%

Tabel 7. Invloed van patiëntkenmerken op het wel of niet opereren bij patiënten met niet-keleucellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012 (n=12.728, 89 ziekenhuizen)

		Operatie		Geen operatie		P
		N	%	N	%	
<b>Jaar</b>	2007	1.346	66,1%	692	34,0%	0,61
	2008	1.314	66,6%	660	33,4%	
	2009	1.351	66,0%	696	34,0%	
	2010	1.399	66,1%	718	33,9%	
	2011	1.497	65,2%	800	34,8%	
	2012	1.447	64,2%	808	35,8%	
<b>Geslacht</b>	Man	5.136	63,7%	2.933	36,4%	<0,001
	Vrouw	3.218	69,1%	1.441	30,9%	
<b>Leeftijd</b>	18-49	417	86,7%	64	13,3%	<0,001
	50-59	1.598	81,1%	372	18,9%	
	60-69	3.241	76,0%	1.023	24,0%	
	70-79	2.787	60,2%	1.845	39,8%	
	≥80	310	22,5%	1.070	77,5%	
<b>SES*</b>	Hoog	2.244	67,6%	1.077	32,4%	0,005
	Midden	3.236	65,8%	1.685	34,2%	
	Laag	2.874	64,1%	1.612	35,9%	
<b>Stadium</b>	I	5.785	65,8%	3.006	34,2%	0,54
	II	2.569	65,3%	1.368	34,8%	

\*SES=sociaaleconomische status

### ***Verloop over de jaren in operatie***

In de periode 2007 en 2012 werden 8.354 patiënten (66%) geopereerd. Dit percentage bleef nagenoeg gelijk gedurende deze periode.

### ***Invloed van patiëntkenmerken in operatie***

Vrouwen werden iets minder vaak geopereerd dan mannen. Patiënten boven de 80 jaar werden veel minder vaak geopereerd. Patiënten met een hogere sociaaleconomische status worden iets vaker geopereerd (tabel 7).

### ***Variatie tussen de ziekenhuizen in operatie***

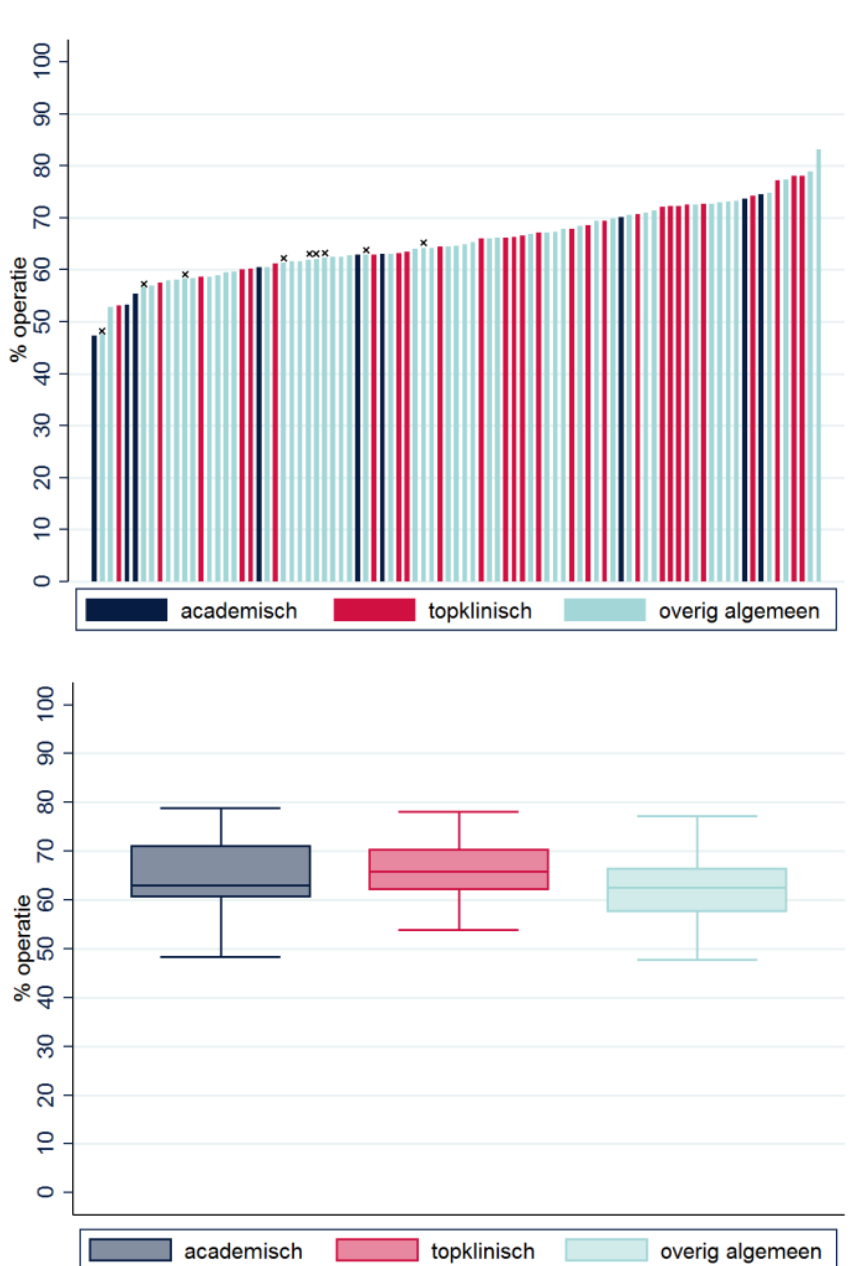
Het percentage patiënten dat een operatie krijgt verschilt tussen de ziekenhuizen en loopt van 47% tot 83% (mediaan 65%), na correctie voor het aantal patiënten in dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: leeftijd en sociaal economische status (figuur 3a).



### Variatie tussen soorten ziekenhuizen in operatie

Het percentage patiënten dat geopereerd wordt, verschilt niet significant tussen de drie ziekenhuistypes (figuur 3b).

Figuur 3a en 3b. Het percentage dat geopereerd wordt bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II per ziekenhuis en ziekenhuistype in de periode 2007-2012, na correctie voor het aantal patiënten in dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: leeftijd en sociaal economische status (n=12.728, 89 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 190 (SD: 87) patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



Tabel 8. Invloed van patiëntkenmerken op het wel of niet geven van radiotherapie bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II zonder operatie in de periode 2007-2012 (n=4.365, 88 ziekenhuizen)

		<b>Radiotherapie</b>	<b>Geen radiotherapie</b>	<b>P</b>
<b>Jaar</b>	2007	405 (58,7%)	285 (41,3%)	<0,001
	2008	412 (62,5%)	247 (37,5%)	
	2009	422 (60,8%)	272 (39,2%)	
	2010	472 (65,9%)	244 (34,1%)	
	2011	531 (66,4%)	269 (33,6%)	
	2012	565 (70,1%)	241 (29,9%)	
	<b>Geslacht</b>	Man	1.905 (65,0%)	
Vrouw		902 (62,9%)	533 (37,1%)	
<b>Leeftijd</b>	18-49	32 (50,8%)	31 (49,2%)	0,003
	50-59	215 (57,8%)	157 (42,2%)	
	60-69	643 (63,0%)	377 (37,0%)	
	70-79	1.224 (66,4%)	620 (33,6%)	
	≥80	693 (65,0%)	373 (35,0%)	
<b>SES*</b>	Hoog	713 (66,5%)	359 (33,5%)	0,16
	Midden	1.059 (62,9%)	624 (37,1%)	
	Laag	1.0357 (64,3%)	575 (35,7%)	
<b>Stadium</b>	I	1.935 (65,5%)	1.066 (35,5%)	0,73
	II	872 (63,9%)	492 (36,1%)	

\*SES=sociaal economische status

### ***Verloop over de jaren in radiotherapie bij patiënten zonder operatie***

Van alle patiënten die in de periode 2007-2012 geen operatie ondergingen (4.365 patiënten), werden er 2.807 (64%) behandeld met radiotherapie. Het aantal patiënten dat radiotherapie kreeg steeg van 405 patiënten (59%) in 2007 tot 565 patiënten (70%) in 2012 (tabel 8).

### ***Invloed van patiëntkenmerken op radiotherapie bij patiënten zonder operatie***

Vrouwen werden iets minder vaak bestraald dan mannen. Oudere patiënten worden vaker bestraald dan jongere patiënten (tabel 8).

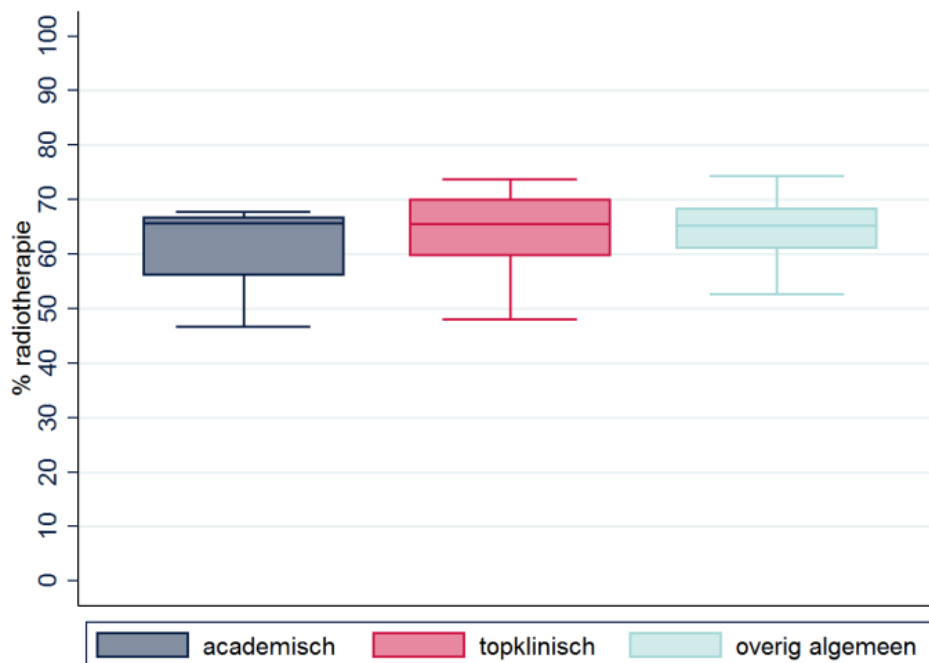
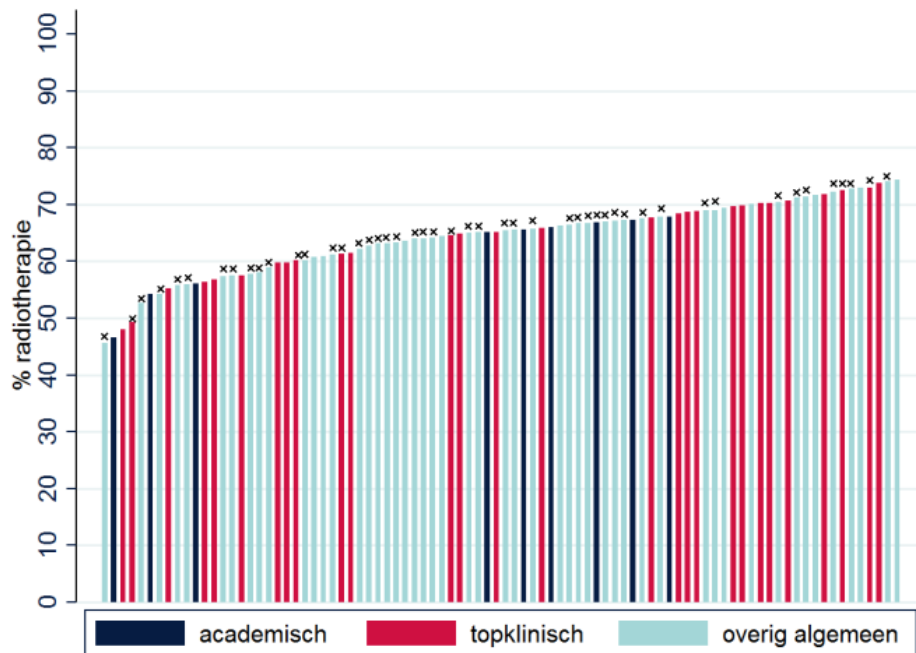
### ***Variatie tussen ziekenhuizen***

Het percentage patiënten dat radiotherapie kreeg van het totaal aantal patiënten zonder operatie, varieert tussen de ziekenhuizen van 46% tot 74% (mediaan 65%) na correctie voor het aantal patiënten in dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: leeftijd en sociaal economische status (figuur 4a).

### ***Variatie tussen soorten ziekenhuizen***

Het percentage patiënten dat radiotherapie kreeg van het totaal aantal patiënten zonder operatie, verschilt niet significant tussen de drie ziekenhuistypes (figuur 4b).

Figuur 4a en 4b: Het percentage patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zonder operatie dat radiotherapie kreeg in de periode 2007-2012 per ziekenhuis en ziekenhuistype, gecorrigeerd voor het aantal patiënten in dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: leeftijd en sociaal economische status (n=4.365, 88 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 63 (SD: 27) patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



### ***Conclusie en beschouwing***

De richtlijnen van 2004 en 2011 raden aan om patiënten met perifeer gelegen tumoren zonder lymfekliermetastasen in principe te opereren, maar als zij geen operatie kunnen ondergaan te behandelen met radiotherapie. Het percentage patiënten dat een operatie krijgt varieert tussen de ziekenhuizen van 47% tot 83%. Van de patiënten zonder operatie werd het grootste deel (64%) behandeld met radiotherapie, maar er is behoorlijke variatie tussen de ziekenhuizen (van 46% tot 74%).

De variatie tussen ziekenhuizen kan verklaard worden doordat de aanbeveling van de richtlijnen uit 2004 en 2011 geen hoog bewijsniveau heeft. In de literatuur zijn er geen aanwijzingen dat een van beide behandelingen beter zou zijn. Voorheen werd gedacht dat opereren de beste behandeling was voor dit patiëntprofiel, maar tegenwoordig zijn de meningen hierover verdeeld. Met de ontwikkeling van stereotactische bestraling zijn namelijk de effecten van radiotherapie verbeterd en de bijwerkingen afgenomen. In de keuze voor bestraling kan de longfunctiestatus meegenomen worden. Dit zou mogelijk een deel van de variatie tussen de ziekenhuizen kunnen verklaren. De longfunctiestatus wordt niet geregistreerd in de NKR en is daardoor niet meegenomen in de analyses.

### **Adjuvante chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II**

Patiënten met stadium I/II niet-kleincellig longcarcinoom waarbij de tumor geheel verwijderd is hebben een grote kans op terugkeer van de tumor in de long of op uitzaaiingen. (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995) Chemotherapie zou deze kans kunnen verkleinen. De laatste jaren zijn grote onderzoeken verschenen waaruit gebleken is dat bij patiënten met stadium II het geven van chemotherapie de overleving verbetert. (Scagliotti et al. 2003, Waller et al. 2004, Winton et al. 2005, Douillard et al. 2006, Pignon et al. 2008, Arriagada et al. 2010) Bij patiënten met stadium I gaf chemotherapie geen toename in overleving. (Strauss et al. 2008)

### ***Richtlijn***

De richtlijn uit 2004 gaf geen advies over het behandelen van patiënten binnen dit patiëntprofiel met adjuvante chemotherapie. Wel werd aangegeven dat adjuvante chemotherapie geen of geringe absolute toename in 5-jaarsoverleving tot gevolg had. (Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2004)

De meest recente landelijke richtlijn uit 2011 raadt aan om patiënten binnen dit patiëntprofiel met stadium II en een goede performance score (0-1) adjuvante chemotherapie te geven. Bij stadium I wordt deze vorm van therapie niet aanbevolen. (Landelijke Werkgroep Longtumoren 2011)

### **Subgroepen**

Op grond van de richtlijn uit 2011 zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium I	Adjuvante chemotherapie afgeraden	2011	Niveau 1
Stadium II	Gemengd* wat betreft het aanraden van adjuvante chemotherapie	2011	Niveau 1

\* De performansescore van patiënten is niet opgenomen in de NKR database en daardoor is het niet mogelijk een subgroep te identificeren van patiënten met stadium II en een performance score van 0 of 1.

Deze groepen zijn apart geanalyseerd.

### **Selectie ziekenhuizen**

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. In dit ziekenhuis wordt namelijk in de meeste gevallen de beslissing gemaakt of er adjuvante chemotherapie gegeven wordt

## **Resultaten**

### **Patiëntselectie**

- 8.354 patiënten in NKR met niet-kleincellige longkanker stadium I/II en operatie in de periode 2007-2012
- 108 patiënten met ziekenhuis van operatie onbekend of buitenland
- 75 patiënten uit 16 ziekenhuizen met minder dan 10 patiënten uit dit patiëntprofiel
- Analyses uitgevoerd op 8.171 patiënten uit 71 ziekenhuizen

In de NKR waren 8.354 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III in de periode 2007-2012 en die geopereerd waren. Bij 108 patiënten was het ziekenhuis van operatie onbekend of was dit een buitenlands ziekenhuis. Er waren 75 patiënten uit 16 ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten per subgroep werden behandeld. De analyses werden dus uitgevoerd op 8.171 patiënten uit 71 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch, en 34 algemeen. 812 patiënten (14%) werden toegewezen aan een academisch ziekenhuis, 2.879 (51%) aan een topklinisch ziekenhuis en 2.006 (35%) aan een algemeen ziekenhuis.

### **Patiëntkenmerken**

In tabel 9 zijn de demografische gegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. Het aantal patiënten met stadium I daalt vanaf 2009 licht van 1.016 tot 870 in 2012. Het aantal patiënten met stadium II neemt toe, van 301 in 2007 tot 527 in 2012. Dit is waarschijnlijk mede door de verandering in tumorstadiëring in 2010. Bij beide stadia is het merendeel van de patiënten man en tussen de 60 en de 80 jaar.

Tabel 9. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012 (n=8.171, 71 ziekenhuizen)

		Stadium I		Stadium II	
		N	%	N	%
<b>Jaar</b>	<i>2007</i>	1.005	17,6%	310	12,5%
	<i>2008</i>	975	17,1%	308	12,5%
	<i>2009</i>	1.016	17,8%	306	12,4%
	<i>2010</i>	897	15,8%	477	19,3%
	<i>2011</i>	934	16,4%	546	22,1%
	<i>2012</i>	870	15,3%	527	21,3%
<b>Geslacht</b>	<i>Man</i>	3.374	59,2%	1.651	66,7%
	<i>Vrouw</i>	2.323	40,8%	823	33,3%
<b>Leeftijd</b>	<i>18-49</i>	280	4,9%	133	5,4%
	<i>50-59</i>	1.044	18,3%	511	20,7%
	<i>60-69</i>	2.186	38,4%	980	39,6%
	<i>70-79</i>	1.980	34,8%	757	30,6%
	<i>≥80</i>	207	3,6%	93	3,8%
<b>SES*</b>	<i>Hoog</i>	1.527	26,8%	655	26,5%
	<i>Midden</i>	2.119	38,6%	971	39,3%
	<i>Laag</i>	1.971	34,6%	848	34,3%

\*SES=sociaal economische status

### ***Ontvangen behandeling***

Bij het merendeel van de patiënten is de diagnose gesteld in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (tabel 10). Patiënten met stadium I ontvangen nauwelijks chemotherapie (5%). Wanneer chemotherapie wel wordt gegeven, is het meestal adjuvant. Patiënten met stadium II worden veel vaker behandeld met chemotherapie (46%), waarvan ook het overgrote deel adjuvant. Bij 82% van de patiënten was het ziekenhuis van de operatie ook het ziekenhuis waar de chemotherapie gegeven werd.

Tabel 10. Ontvangen behandeling door patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012 (n=8.171, 71 ziekenhuizen)

		Stadium I		Stadium II	
		N	%	N	%
<b>Diagnostisch ziekenhuis</b>	<i>Academisch</i>	812	14,3%	314	12,7%
	<i>STZ</i>	2.879	50,5%	1.246	50,4%
	<i>Algemeen</i>	2.006	35,2%	914	36,9%
<b>Ziekenhuis resectie</b>	<i>Academisch</i>	1.095	19,2%	582	23,5%
	<i>STZ</i>	3.013	52,9%	1.330	53,8%
	<i>Algemeen</i>	1.589	27,9%	562	22,7%
<b>Chemotherapie</b>	<i>Nee</i>	5.381	94,5%	1.326	53,6%
	<i>Adjuvant</i>	281	4,9%	1.001	40,5%
	<i>Preoperatief</i>	35	0,6%	145	5,7%
	<i>Preoperatief en adjuvant</i>	0	0,0%	2	0,1%

Tabel 11. Invloed van patiëntkenmerken op het wel of niet geven van adjuvante chemotherapie bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II in de periode 2007-2012 (n=8.171, 71 ziekenhuizen)

		Stadium I			Stadium II		
		Chemo therapie	Geen chemotherapie	P	Chemo therapie	Geen chemotherapie	P
<b>Jaar</b>	<i>2007</i>	49 (4,9%)	956 (95,1%)	<0,001	111 (35,8%)	199 (64,2%)	0,03
	<i>2008</i>	47 (4,8%)	928 (95,2%)		135 (43,8%)	173 (56,2%)	
	<i>2009</i>	81 (8,0%)	935 (92,0%)		117 (38,2%)	189 (61,8%)	
	<i>2010</i>	38 (4,2%)	859 (95,8%)		174 (36,5%)	303 (63,5%)	
	<i>2011</i>	39 (4,2%)	895 (95,8%)		242 (44,3%)	304 (55,7%)	
	<i>2012</i>	27 (3,1%)	843 (96,9%)		224 (42,5%)	303 (57,5%)	
<b>Geslacht</b>	<i>Man</i>	179 (5,3%)	3.195 (94,7%)	0,12	633 (38,7%)	1.018 (61,7%)	0,002
	<i>Vrouw</i>	102 (4,4%)	2.221 (95,6%)		370 (45,0%)	453 (55,0%)	
<b>Leeftijd</b>	<i>18-49</i>	24 (8,6%)	256 (91,4%)	<0,001	71 (53,4%)	62 (46,6%)	<0,001
	<i>50-59</i>	86 (8,2%)	958 (91,8%)		270 (52,8%)	241 (47,2%)	
	<i>60-69</i>	107 (4,9%)	2.079 (95,1%)		454 (46,3%)	526 (53,7%)	
	<i>70-79</i>	62 (3,1%)	1.918 (96,9%)		205 (27,1%)	552 (72,9%)	
	<i>≥80</i>	2 (1,0%)	205 (99,0%)		3 (3,2%)	90 (96,8%)	
<b>SES*</b>	<i>Hoog</i>	84 (5,5%)	1.443 (94,5%)	0,14	285 (43,5%)	370 (56,5%)	0,20
	<i>Midden</i>	93 (4,2%)	2.106 (95,8%)		382 (39,3%)	589 (60,7%)	
	<i>Laag</i>	104 (5,3%)	1.867 (94,7%)		336 (39,6%)	512 (60,4%)	

\*SES=sociaal economische status

### ***Verloop over de jaren***

In de periode 2007-2012 werden 281 patiënten (5%) met stadium I en 1.003 patiënten (41%) met stadium II behandeld met adjuvante chemotherapie. Het aantal patiënten met stadium I dat deze behandeling kreeg was laag in deze periode, 49 (5%) in 2007 en 27 (3%) in 2012. Bij patiënten met stadium II schommelde het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg over de jaren, van 36% in 2007 en tot 44% in 2011. In absolute aantallen steeg het aantal patiënten van 111 patiënten in 2007 tot 224 patiënten in 2012 (tabel 11).

### ***Invloed van patiëntkenmerken op adjuvante chemotherapie***

Bij patiënten met stadium II krijgen mannen minder vaak adjuvante chemotherapie dan vrouwen, bij stadium I is er geen verschil tussen mannen en vrouwen. Bij beide stadia wordt minder chemotherapie gegeven naarmate patiënten ouder worden (tabel 11).

### ***Variatie tussen de ziekenhuizen***

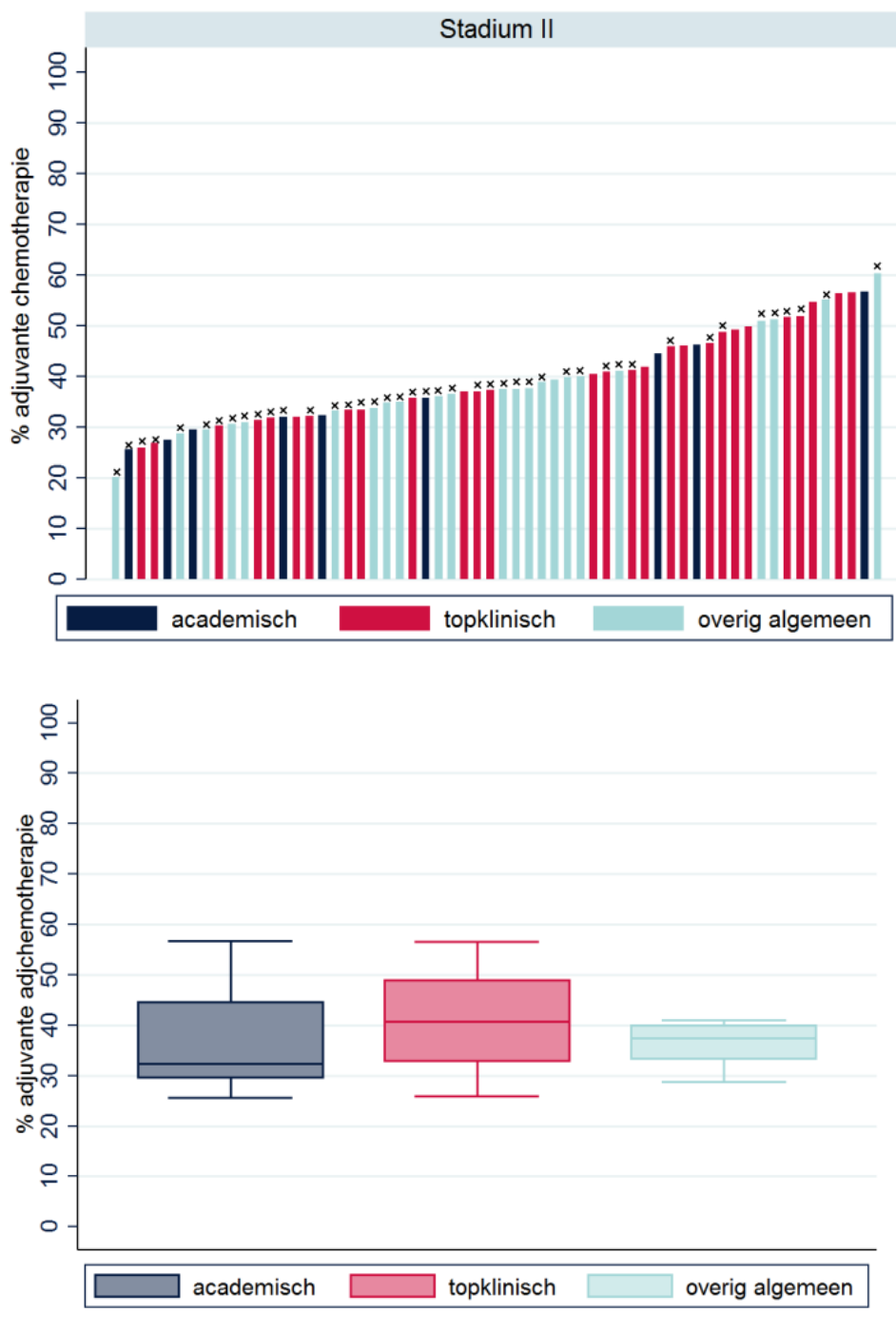
Vanwege het lage aantal patiënten met stadium I dat adjuvante chemotherapie kreeg, zijn verdere analyses op ziekenhuisniveau niet mogelijk. In de subgroep met patiënten met stadium II varieert het aantal patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg per ziekenhuis van 20% tot 60% (mediaan 37%) na correctie voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen het patiëntprofiel en voor case mix, te weten: kalenderjaar en leeftijd (figuur 5a).

### ***Verskil tussen soorten ziekenhuizen***

Het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie krijgt verschilt niet significant tussen de drie ziekenhuistypes (figuur 5b).



Figuur 5a en 5b: Het percentage dat adjuvante chemotherapie krijgt bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium II in de periode 2007-2012, per ziekenhuis en ziekenhuistype, na correctie voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen het patiëntprofiel en voor case mix: kalenderjaar en leeftijd (n=2.474, 60 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 56 (SD: 27) patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium II in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



### ***Conclusie en beschouwing***

Gemiddeld kreeg 40% van de patiënten met stadium II niet-kleincellig longcarcinoom adjuvante chemotherapie. Het percentage varieert tussen de ziekenhuizen van 20% tot 60%. Mogelijk komt dit doordat het mede afhankelijk van de uitgevoerde operatie is of postoperatief chemotherapie gegeven kan worden. Wanneer een patiënt pneumectomie heeft ondergaan, leidt chemotherapie tot meer complicaties. Het is mede afhankelijk van de chirurg of een pneumectomie<sup>9</sup> uitgevoerd wordt. Daarnaast verschilt het per ziekenhuis of er na een pneumectomie nog chemotherapie gegeven wordt. Doordat aangetoond is dat het geven van adjuvante chemotherapie leidt tot een betere overleving, wordt er verwacht dat het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie krijgt zal stijgen. Bij patiënten met stadium I, waar door de richtlijn uit 2011 geen adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen, wordt dit goed nageleefd. Gemiddeld werd 5% van deze patiënten met deze therapie behandeld.

---

<sup>9</sup> Verwijdering van een totale long.

## 5 Tot slot

In deze bijlage heeft u de uitgebreide resultaten van drie patiëntprofielen op het gebied van longcarcinoom kunnen vernemen. De gehele studie betreft 14 patiëntprofielen voor vijf verschillende tumorsoorten. De uitgebreide algemene bevindingen en de conclusie kunt u lezen in het hoofdrapport. In het kort betreffen deze bevindingen dat er variatie is tussen ziekenhuizen in oncologische zorg bij bijna alle profielen van de vijf onderzochte tumorsoorten. Dit was deels ook te verwachten omdat er profielen zijn geselecteerd waar medisch specialisten veel variatie voorspelden. Verder zijn door het verschijnen van nieuwe richtlijnen de aanbevelingen voor veel profielen tijdens de periode 2007-2012 veranderd. Oncologie is een veld dat sterk in beweging is en er zullen waarschijnlijk ziekenhuizen zijn die vooruitlopend op een nieuwe richtlijn al hun behandelbeleid aanpassen en ziekenhuizen die daar langer mee wachten. Dit zou een deel van de gevonden variatie kunnen verklaren. Wanneer de aanbevelingen in de periode 2007-2012 niet zijn veranderd en richtlijnen duidelijke aanbevelingen deden met een hoog bewijsniveau, is er meestal weinig variatie tussen ziekenhuizen te zien.

## Referenties

Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, Kozlowski M, Le Péchoux C, Pirker R, Pinel MIS (2010). "Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28(1): 35-42.

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R (2010). "Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28(13): 2181-2190.

Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V (2006). "Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial." *The Lancet Oncology* 7(9): 719-727.

El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, Urda SJ, Luketich JD, Landreneau RJ (2006). "Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis." *The Annals of Thoracic Surgery* 82(2): 408-416.

Haasbeek CJ, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ (2008). "Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer." *The Oncologist* 13(3): 309-319.

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie long- en luchtpijpkanker." beschikbaar op:  
[http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie\\_long\\_en\\_luchtpijpkanker/img534e81e8a02fd](http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_long_en_luchtpijpkanker/img534e81e8a02fd) .

Integraal kankercentrum Nederland. "Over cijfers." beschikbaar op:  
<https://www.iknl.nl/cijfers-en-onderzoek/over-cijfers> .

Integraal kankercentrum Nederland. "Overleving long- en luchtpijpkanker." beschikbaar op:  
[http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Overleving\\_long\\_en\\_luchtpijpkanker/img511a3e4bb7938](http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Overleving_long_en_luchtpijpkanker/img511a3e4bb7938) .

Integraal kankercentrum Nederland (2014). *Kankerzorg in beeld*. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht.

Landelijke Werkgroep Longtumoren (2011). *Landelijke richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom*.

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (2011). *Landelijke richtlijn Kleincellig longcarcinoom*.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995). "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.

O'Brien ME, Ciuleanu T-E, Tsekov H, Shparyk Y, Čučević B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T (2006). "Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer." *Journal of Clinical Oncology* 24(34): 5441-5447.

Oncoline. "Richtlijnen voor oncologische zorg." beschikbaar op:  
<http://www.oncoline.nl/index.php> .

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L (2008). "Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group." *Journal of Clinical Oncology* 26(21): 3552-3559.

Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M (2003). "Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 95(19): 1453-1461.

Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding (2011). *Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*.

Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding (2014). *Kwaliteit van kankerzorg in Nederland: voortgang en blik op de toekomst*.

Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL (2008). "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* 26(31): 5043-5051.

Timmerman R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Ibbott G, Martin E, Abdulrahman R, Swann S, Fowler J, Choy H (2006). "Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer." *Acta Oncologica* 45(7): 779-786.

UICC (2009). *TNM Classification of malignant tumors, seventh edition*. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. Sussex.

Vereniging van Integrale Kankercentra, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2004). *Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling*.

Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, Rudd R, Spiro S (2004). "Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial." *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 26(1): 173-182.

Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculet R, Vallieres E (2005). "Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 352(25): 2589-2597.