

2015



GHID PENTRU MANAGEMENTUL CANCERULUI PULMONAR

Partea a II-a – TRATAMENT

Sub egida

**SECȚIUNII DE CANCER
PULMONAR A SRP**

**SECȚIUNII DE
BRONHOLOGIE A SRP**

**SOCIETĂȚII ROMÂNE DE
PNEUMOLOGIE (SRP)**

**SOCIETĂȚII ROMÂNE DE
CHIRURGIE TORACICĂ
1994**

**SOCIETĂȚII NAȚIONALE
DE ONCOLOGIE
MEDICALĂ**

**SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE RADIOTERAPIE ȘI
ONCOLOGIE MEDICALĂ**



Cuprins

Colectiv de autori	3
Cuvânt introductiv	4
I. Tratamentul cancerului bronhopulmonar	5
1. Tratamentul CBP cu celule mici (SCLC).....	5
1.1. Tratamentul bolii limitate la torace (stadiile I-IIIb)	5
1.2. Tratamentul bolii extinse (stadiul IV).....	6
1.3. Tratamentul bolii recidivate.....	7
2. Tratamentul tumorilor pulmonare neuroendocrine	7
3. Tratamentul CBP fără celule mici (NSCLC)	8
3.1. Tratamentul CBP – NSCLC în stadiu localizat local-avansat	10
3.1.1. Tratamentul chirurgical.....	10
3.2. Chimioterapia.....	14
3.2.1. Chimioterapia adjuvantă.....	14
3.2.2. Chimioterapia neoadjuvantă	14
3.3. Radioterapia	15
3.3.1. Radioterapia definitivă sau SBRT	15
3.3.2. RT adjuvantă/postoperatorie (PORT).....	15
3.4. Chimio-radioterapia neoadjuvantă.....	15
3.5. Chimio-radioterapia definitivă.....	16
3.6. Tratamentul CBP NSCLC metastatic	16
3.6.1. Chimioterapia	16
3.7. Terapii țintite	18
3.7.1. Anticorpii monoclonali anti-VEGF	18
3.7.1.1. Bevacizumab	18
3.7.2. Inhibitorii tirozin-kinazici ai EGFR	18
3.7.2.1. Erlotinib și gefitinib	18
3.7.2.2. Afatinib.....	19
3.7.3. Inhibitorii tirozin kinazici ai ALK.....	19
3.7.3.1. Crizotinib.....	19
3.7.3.2. Ceritinib.....	19
3.8. Terapia de întreținere	20
3.8.1. Terapia de întreținere de continuare (continuation maintenance)	20
3.8.2. Terapia de întreținere secvențială (switch maintenance).....	20
3.9. Tratamentul de linia a doua	21
3.10. Radioterapia paliativă	21
3.11. Rolul bifosfonaților.....	21
3.12. Tratamentul NSCLC oligometastatic.....	22
3.13. Opțiunile terapeutice în NSCLC în funcție de stadiu	22
3.13.1. Tratamentul stadiilor I și II.....	22
3.13.2. Tratamentul stadiului III.....	22
3.13.3. Tratamentul stadiului IV.....	23
3.13.3.1. Tratamentul de primă linie	23
3.13.3.2. Tratamentul de întreținere	24
3.13.3.3. Tratamentul de linia a doua	24
3.13.3.4. Terapii minim-invazive	24
3.13.3.5. Radioterapia	24
3.13.3.6. Bifosfonații.....	24
3.13.3.7. Tratamentul paliativ	24
3.13.3.8. Tratamentul NSCLC oligometastatic	24
Bibliografie	25

GHID PENTRU MANAGEMENTUL CANCERULUI PULMONAR - COLECTIV DE AUTORI -

Partea a II-a – TRATAMENT

COORDONATORI

RUXANDRA ULMEANU
IOAN CORDOȘ
DOINA-ECATERINA TOFOLEAN
LAURA MAZILU

COLECTIV RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ

Coordonatori:

TUDOR-ELIADE CIULEANU
ALEXANDRU GRIGORESCU
XENIA BACINSCHI
ADRIAN MOGA

COLECTIV CHIRURGIE TORACICĂ ȘI ANESTEZIE-TERAPIE INTENSIVĂ

Coordonatori:

TEODOR HORVAT
CRISTIAN PALERU
DAN-IOAN ULMEANU
CIPRIAN BOLCA
RADU STOICA
GENOVEVA CADAR

COLECTIV PNEUMOLOGIE

Coordonatori:

DORIN VANCEA
OANA DELEANU
FLORIN-DUMITRU MIHĂLȚAN
IRINA STRÂMBU
GABRIELA JIMBOREAN
MĂRIOARA SIMON
LAVINIA DAVIDESCU

CUVÂNT INTRODUCATIV

Ghidul pentru managementul cancerului pulmonar, partea a II-a, cuprinde tratamentul cancerului pulmonar și este continuarea firească a primei părți, cea de diagnostic și stadializare.

Acest ghid se dorește a fi un punct de referință al medicului practician care tratează pacienții cu cancer bronho-pulmonar și se situează alături de celelalte ghiduri naționale și internaționale în vigoare.

Pe de altă parte, beneficiul pacientului cu cancer bronhopulmonar constă într-un tratament aplicat conform standardelor internaționale, unitar în toată țara, cu criterii și indicații bine stabilite.

Progresele înregistrate în ultimii ani în tratamentul cancerului bronhopulmonar au adus în lumină noi opțiuni terapeutice pe care atât practicianul, cât și pacientul trebuie să le cunoască.

AUTORII

GHID PENTRU MANAGEMENTUL CANCERULUI PULMONAR

Partea a II-a – TRATAMENT

TRATAMENTUL CANCERULUI BRONHOPULMONAR

Tratamentul cancerului bronhopulmonar (CBP), în special al celui fără celule mici (NSCLC), a înregistrat progrese importante în ultimii ani, ca urmare a cercetării fundamentale ale cărei rezultate s-au reflectat în predicția răspunsului la tratament și în dezvoltarea terapiilor țintite.

Tratamentul CBP se face diferențiat, în funcție de tipul histologic, stadializare, comorbidități.

De reținut!

Evaluarea multidisciplinară ar trebui să concluzioneze decizia terapeutică în maxim 4 săptămâni de la prima evaluare!

1. TRATAMENTUL CBP CU CELULE MICI (SCLC)

Carcinomul bronhopulmonar cu celule mici (SCLC) reprezintă aproximativ 15% din cancerele bronho-pulmonare [1]. Comparativ cu CBP fără celule mici (NSCLC), SCLC prezintă un timp de dedublare mai rapid, o rată de creștere mai mare și o metastazare precoce.

Aproximativ 2/3 din pacienții cu SCLC se prezintă cu boală extinsă, doar 1/3 cu boală limitată [2]. Sensibilitatea SCLC la chimio- și radioterapie este extrem de mare, însă cu toate acestea majoritatea pacienților decedează din cauza recurenței bolii [3, 4]. Chimio- și radioterapia (RT) pot avea viză curativă pentru un număr mic de pacienți cu boală limitată [5, 6]. Chimioterapia are rol paliativ și poate prelungi supraviețuirea pentru majoritatea pacienților cu boală extinsă [7, 8].

1.1. Tratamentul bolii limitate la torace (stadiile I-IIIb)

Pentru toți pacienții cu SCLC, indiferent de stadiu, chimioterapia este un element esențial al planului terapeutic [9, 10]. Chirurgia plus chimioterapia adjuvantă poate fi indicată la cazurile T1-2 N0-1 M0, alternativa fiind chimio-radioterapia concomitentă.

Pentru pacienții cu SCLC în stadiu limitat și cu un status de performanță (PS) bun (0-2), tratamentul constă în chimio-radioterapie (RT) toracică concomitentă [6, 11, 12]. Pacienții cu SCLC stadiu limitat trebuie tratați cu combinații de etoposid/sare de platină (cisplatin sau carboplatin), în combinație cu RT toracică.

Pacienții cu boală limitată sunt potențial curabili. Meta-analizele și studiile randomizate, care au utilizat chimio-RT concomitentă, raportează rate de supraviețuire la 5 ani de 20-25% [13]. La pacienții cu boală în stadiu limitat, EP plus RT toracică determină rate de răspuns de 70-90% [14], cu o supraviețuire medie de 14-20 de luni; rata de supraviețuire la 2 ani este de aproximativ 40% [15]. Radioterapia toracică crește cu 25-30% controlul local la această categorie de pacienți și se asociază, de asemenea, cu o creștere de 5-7% a ratei de supraviețuire la 2 ani [11, 12].

Pentru SCLC în stadiu limitat, RT trebuie utilizată concomitent cu chimioterapia și trebuie să înceapă precoce (ciclul 1 sau 2 de chimioterapie), la o doză de 1,5 Gy x 2/zi (hiperfracționare), până la doza totală de 45 Gy în 3 săptămâni sau la o doză de 2 Gy/zi

(fracționare standard), până la doza totală de 60-70 Gy [11, 16-22]. La pacienții cu un PS bun (0-2), chimio-RT este superioară terapiei secvențiale [23, 24].

Standardul minim pentru iradierea toracică constă în RT tridimensională (3D) conformațională (RT 3D-conformațională) [1], cu câmpuri multiple (ideal ≥ 4). În cazuri selecționate pot fi utilizate tehnici IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy)/IGRT (Image Guided Radiation Therapy) [25, 26].

Peste 50% din pacienții cu SCLC dezvoltă metastaze cerebrale. Acest fapt a determinat utilizarea iradierii craniene profilactice (PCI). O meta-analiză a tuturor studiilor randomizate PCI a raportat o scădere cu 25% a incidenței la 3 ani a metastazelor cerebrale, de la 58,6%, în grupul de control, la 33,3% în grupul PCI [27]. Astfel, PCI pare să prevină și nu doar să întârzie apariția metastazelor cerebrale. Această meta-analiză a raportat, de asemenea, un plus de 5,4% în supraviețuirea la 3 ani la pacienții tratați cu PCI, de la 15,3% în grupul de control, la 20,7% în grupul PCI [27].

PCI este indicată atât la pacienții cu SCLC stadiu limitat cu remisiune completă, parțială sau boală staționară după chimio-radioterapie. [28, 29]. Regimul recomandat pentru PCI este 25 Gy în 10 fracțiuni (2,5 Gy/fracțiune) [1, 28, 29]. Administrarea PCI nu trebuie făcută în același timp cu chimioterapia sistemică, din cauza riscului crescut de neurotoxicitate.

De reținut!

Cel mai frecvent regim de chimioterapie, utilizat în SCLC în stadiu limitat, este combinația etoposid/ derivat de platină (cisplatin sau carboplatin).

Chimio-RT concomitentă precoce este superioară terapiei secvențiale.

La pacienții cu răspuns obiectiv sau boală stabilă, PCI previne apariția metastazelor cerebrale, cu creșterea supraviețuirii și a calității vieții.

1.2. Tratamentul bolii extinse (stadiul IV)

Două treimi din pacienții cu SCLC au în momentul diagnosticului boală extinsă.

Pentru pacienții cu boală extinsă, tratamentul recomandat constă în chimioterapie (etoposid/cisplatin). RT poate fi utilizată în cazuri selecționate, pentru paliatia simptomelor cauzate de tumori primare și boli metastatice (metastaze cerebrale, epidurale, osoase) [1].

La pacienții cu boală avansată, chimioterapia se asociază cu rate de răspuns de 60-70% [14]. Din păcate, supraviețuirea medie este de 9-11 luni, iar rata de supraviețuire la 2 ani este de sub 5% [15].

Iradierea profilactică craniană este indicată și la pacienții cu boală extinsă, cu remisiune completă sau parțială a bolii sub tratament citostatic [28, 29]. Regimul recomandat pentru PCI este 25 Gy în 10 fracțiuni (2,5 Gy/fracțiune) [1, 28, 29].

Au fost evaluate multiple strategii terapeutice, având ca scop ameliorarea rezultatelor obținute cu tratamentul standard și creșterea supraviețuirii pe termen lung, prin folosirea de triplete de chimioterapie, utilizarea de regimuri intensificate, terapie de menținere, regimuri chimioterapice alternante fără rezistență încrucișată. Niciuna dintre aceste strategii, însă, nu a reușit să aducă avantaje semnificative, comparativ cu abordarea standard [1].

De reținut!

Pentru pacienții cu SCLC în stadiu avansat, tratamentul recomandat constă în chimioterapie (etoposid/cisplatin sau etoposid/carboplatin), urmată de iradiere craniană profilactică la pacienții cu răspuns obiectiv la chimioterapie.

1.3. Tratamentul bolii recidivate

Pacienții cu recădere au indicație de chimioterapie de linia a doua. Candidații ar trebui selectați pe baza răspunsului la terapia de primă linie, intervalului de timp de la încheierea primei linii de tratament, toxicității reziduale a terapiei de primă linie și PS, deoarece probabilitatea de răspuns la linia a doua de chimioterapie depinde de toți acești factori [13].

Deși SCLC este extrem de responsabil la tratamentul inițial, majoritatea pacienților cu recădere sunt relativ rezistenți la terapie [30]. Acești pacienți au o supraviețuire medie sub chimioterapia de linia a doua de numai 4-5 luni. Probabilitatea de răspuns la chimioterapia de linia a doua depinde de intervalul de timp dintre tratamentul inițial și recidivă: dacă acest interval este sub 3 luni (boală refractară sau rezistentă), răspunsul la majoritatea agenților citostatici sau regimurilor de chimioterapie este slab ($\leq 10\%$); în cazul în care acest interval este de peste 3 luni (boală sensibilă), sunt așteptate rate de răspuns de aproximativ 25% [1]. Cu cât intervalul până la recădere este mai lung, șansele de a obține o nouă remisiune utilizând același regim care a fost utilizat în linia întâi (etoposid/cisplatin sau etoposid/carboplatin) sunt mai mari. Topotecanul oral a ameliorat supraviețuirea, calitatea vieții și controlul simptomelor față de placebo într-un studiu randomizat de faza a III-a, în care jumătate din pacienți aveau boală rezistentă la chimioterapia de linia întâi [31]. Într-un studiu randomizat mai vechi, topotecan i.v. a fost echivalent în termenii ratei de răspuns, ai timpului până la progresia bolii și ai supraviețuirii globale cu protocolul CAV (ciclofosamidă + doxorubicină + vincristin), monoterapia având însă o toleranță mai bună. Topotecanul oral și intravenos s-au dovedit la fel de eficiente, într-un studiu randomizat, dar cu un profil de toxicitate întrucâtva diferit. În consecință, la pacienții cu reșută sensibilă sau rezistentă, tratamentul recomandat este topotecanul fie oral, fie i.v., iar protocolul CAV constituie o alternativă. Cazurile cu reșută chimio-sensibilă pot beneficia și de reintroducerea tratamentului utilizat în linia întâi (etoposid/platină). Alegerea chimioterapiei de linia a doua trebuie să țină seama de preferințele și confortul pacientului, precum și de toxicitate [13].

Alți agenți cu activitate moderată în studiile de fază II includ docetaxel, paclitaxel, irinotecan, vinorelbină, gemcitabină, ifosfamidă și etoposid oral, care pot constitui opțiuni pentru o terapie ulterioară la pacienții cu status de performanță care se menține bun [1].

Chimioterapia de linia a doua trebuie efectuată până la două cicluri după obținerea celui mai bun răspuns, până la progresia bolii sau dezvoltarea unor toxicități inacceptabile.

De reținut!

Pacienții cu recădere au indicație de chimioterapie de linia a doua.

Majoritatea pacienților cu recădere sunt relativ rezistenți la terapie.

Topotecanul oral s-a dovedit superior față de placebo și echivalent cu topotecanul intravenos, în studii randomizate.

Topotecanul i.v. s-a dovedit la fel de eficient, dar mai bine tolerat decât regimul CAV.

2. TRATAMENTUL TUMORILOR PULMONARE NEUROENDOCRINE

Carcinoamele pulmonare neuroendocrine (LNT) se clasifică în: 1) carcinoame neuroendocrine cu grad înalt de malignitate (SCLC și carcinoame neuroendocrine cu celulă mare [LCNEC]); 2) carcinoame neuroendocrine cu grad intermediar de malignitate (tumori carcinoide atipice); 3) carcinoame neuroendocrine cu grad scăzut de malignitate (tumori carcinoide tipice) [1, 32, 33].

Majoritatea LNT aparțin histotipului SCLC și sunt tratate ca atare. LCNEC este tratat ca și NSCLC [1, 34].

LNT cu grad intermediar și scăzut de malignitate reprezintă 1-2% din CBP și, în general, sunt diagnosticate în stadii precoce (stadiul I). Metastazele în ganglionii limfatici regionali (stadiile II, III) sunt întâlnite mai frecvent în cazul tumorilor cu grad intermediar.

Comparativ cu alte tipuri histologice de carcinoame pulmonare, prognosticul este excelent pentru mulți pacienți diagnosticați cu tumori carcinoide atipice/tipice. Pentru pacienții diagnosticați cu LNT cu grad intermediar/scăzut în stadiile I, II, IIIA este recomandată intervenția chirurgicală.

În cazul carcinoidelor tipice fără extensie în parenchimul pulmonar, limitate la axul bronșic, sunt de ales rezecțiile bronho-anastomoză. Rezecțiile de bronșie primitivă sau chiar de carină, cu reconstrucția continuității aeriene prin diverse procedee, au un prognostic foarte bun pe termen lung. Chiar și când extensia tumorii vizează parenchimul pulmonar, intervenția chirurgicală trebuie să evite pe cât posibil pneumonectomia, mai ales atunci când afecțiunea este situată pe partea dreaptă.

Ratele de supraviețuire la 5 și 10 ani sunt de peste 90% pentru pacienții cu carcinoide tipice și de 50-70% pentru pacienții cu carcinoide atipice [1, 35-37]. Interesarea ganglionilor limfatici scade supraviețuirea pe termen lung [1, 35-37].

Dacă chirurgia nu este fezabilă, pentru LNT cu grad scăzut stadiul III este indicată RT externă, iar pentru LNT cu grad intermediar stadiul III este recomandată chimio-RT.

Terapia sistemică (cisplatin/etoposid, temozolomidă, sunitinib sau everolimus) este recomandată pacienților cu boală nerezecabilă sau cu stadii avansate, dar ratele de răspuns sunt modeste [1, 28-43].

Terapia cu octreotide este indicată în cazuri selecționate, pentru pacienții cu octreoscan pozitiv sau simptome datorată sindromului carcinoid [1].

De reținut!

Majoritatea LNT aparțin histotipului SCLC și sunt tratate ca atare.

LCNEC este tratat ca și NSCLC.

LNT cu grad intermediar și scăzut de malignitate în stadiile I, II, IIIA beneficiază de intervenție chirurgicală, iar pacienții cu boală nerezecabilă sau în stadii avansate beneficiază de terapie sistemică.

3. TRATAMENTUL CBP FĂRĂ CELULE MICI (NSCLC)

CBP prezintă cea mai mare rată de mortalitate dintre toate neoplaziile și constituie a doua localizare neoplazică ca frecvență la ambele sexe (după cancerul mamar la sexul feminin și după cancerul de prostată la sexul masculin). CBP este agresiv, iar tratamentul constituie o provocare.

Descoperirea și dezvoltarea în ultima decadă a terapiilor țintă moleculare au avut un impact major asupra tratamentului CBP fără celule mici (NSCLC) avansate, în prezent existând o paletă de terapii personalizate incluse în tratamentul acestei neoplazii.

Toți pacienții diagnosticați cu NSCLC avansat sunt potențial candidați pentru studiile care evaluează noi terapii [44, 45].

NSCLC reprezintă 80-85% din formele de CBP și include ca și principale tipuri histologice carcinomul scuamos și carcinoamele non-scuamoase (adenocarcinomul și carcinomul cu celule mari). Carcinomul epidermoid (scuamos) este mai strâns corelat cu fumatul și este frecvent localizat la nivelul bronhiilor mari. Incidența acestui tip histologic este în scădere (în România el ocupă încă primul loc cu circa 40% din cazuri). Adenocarcinomul este responsabil de circa 35% din toate cazurile de CBP, are o incidență în creștere și este cel mai frecvent tip de CBP la nefumători. Carcinoamele cu celule mari (5-10%), reprezintă un grup heterogen de tumori maligne nediferențiate cu origine în celulele epiteliale [45].

NSCLC este o boală heterogenă, evoluția sa fiind specifică pentru fiecare pacient în ceea ce privește caracteristicile clinice, prognosticul, răspunsul și toleranța la tratament.

Identificarea mutațiilor în NSCLC a condus la dezvoltarea de terapii moleculare țintite, în special în adenocarcinoame [44].

Utilizarea terapiilor moleculare țintite a dus la creșterea supraviețuirii la pacienții cu boală metastatică [46]. Trei modificări genetice au fost identificate relativ frecvent în adenocarcinoamele pulmonare: mutații ale KRAS (la 20-25% din cazuri), mutații activatoare ale EGFR (epidermal growth factor receptor, la 10%, cel mai frecvent în exonii 19 și 21), și rearanjări ale genei ALK (anaplastic lymphoma kinase, la 4%). Inhibitorii de tirozin-kinaze anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) și inhibitorii ALK (crizotinib, ceritinib) sunt intrați în terapia clinică. Până în prezent nu există niciun medicament înregistrat pentru pacienții cu mutații KRAS [44].

Intervenția chirurgicală, RT și chimioterapia (inclusiv terapia moleculară țintită) sunt cele trei modalități terapeutice utilizate frecvent în tratamentul NSCLC și pot fi utilizate în monoterapie sau în combinație, în funcție de stadiul bolii [47].

Un număr mic de pacienți cu NSCLC sunt diagnosticați în stadii precoce, beneficiind, în consecință, de tratament cu potențial curativ (chirurgie, RT). Intervenția chirurgicală rămâne opțiunea terapeutică cu cel mai mare potențial curativ în boala localizată. Chimioterapia adjuvantă postoperatorie poate aduce beneficii suplimentare pentru pacienții cu NSCLC rezecat (stadiile II-III). radioterapia adjuvantă are beneficii limitate la cazurile pN2. Majoritatea pacienților se prezintă în stadiul III local-avansat (30-40%) și au indicație de chimio-radioterapie combinată și respectiv în stadiul IV (40%) având indicație de chimioterapie/ terapie moleculară.

La pacienții cu boală în stadiu avansat, chimioterapia sau inhibitorii tirozin-kinazici (TKI) ai receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) se asociază cu o ameliorare modestă a supraviețuirii medii, supraviețuirea generală (OS) fiind în general scăzută [45, 48, 49]. Ratele de supraviețuire la un an pentru NSCLC avansat sunt în creștere (mediană ~12-18 luni), însă ratele de supraviețuire la 5 ani au rămas în jur de 15% [45, 50].

De reținut!

Intervenția chirurgicală, RT și chimioterapia/terapia moleculară țintită sunt cele trei modalități terapeutice utilizate frecvent în tratamentul NSCLC.

Intervenția chirurgicală rămâne singura opțiune terapeutică cu potențial curativ în boala localizată. Chimioterapia adjuvantă ameliorează supraviețuirea față de chirurgia singură în stadiile II-III operate radical.

Beneficiul radioterapiei adjuvante este limitat la categoria pN2.

Pentru boala avansată loco-regional (stadiile III) chimio-radioterapia concomitentă reprezintă tratamentul standard.

NSCLC în stadiu avansat (stadiul IV) beneficiază de chimioterapie și terapie moleculară.

În momentul diagnosticului, pacienții cu NSCLC pot fi împărțiți în trei grupe, care reflectă extensia bolii și modalitățile terapeutice [45]:

- a) cu tumori rezecabile (stadiile I și II și categorii selectate de pacienți cu stadiul III – T3N1):
 - acest grup prezintă cel mai bun prognostic;
 - pacienții cu boală rezecabilă, dar la care intervenția chirurgicală este contraindicată, sunt candidați pentru radioterapie cu intenție curativă;
 - combinațiile citostatice adjuvante pe bază de cisplatin oferă un avantaj în supraviețuire pentru pacienții cu stadiile II și IIIA rezecate.
- b) cu tumori avansate local (T3/T4) și/sau regional (N2/N3):
 - tratamentul standard este chimio-radioterapia asociată (asocierea concomitentă superioară celei secvențiale);

- pacienții selectați cu T3 sau N2 (găsit intraoperator) beneficiază de intervenție chirurgicală și chimioterapie preoperatorie sau postoperatorie, fie chimio-RT.
- c) cu boală metastatică (M1):
- statusul de performanță bun (PS), sexul feminin și un singur sediu de boală metastatică se asociază cu un avantaj în supraviețuire [50, 51];
 - combinațiile citostatice (dublete pe bază de sare de platină cu o moleculă de generația a III-a în linia întâi de tratament) se asociază cu un avantaj în supraviețuire și paliatia simptomatologiei cu ameliorarea calității vieții;
 - pentru carcinoamele non-scuamoase, dubletul cisplatin + pemetrexed confer o supraviețuire mai lungă decât cisplatin + gemcitabină și, respectiv, asocierea bevacizumab la dubletul paclitaxel + carboplatin este superioară combinației fără bevacizumab.
 - terapia cu EGFR-TKI, la cazurile cu mutații activatoare ale EGFR, ameliorează supraviețuirea fără progresia bolii față de chimioterapia pe bază de cisplatin.
 - terapia de întreținere cu pemetrexed sau erlotinib ameliorează supraviețuirea față de strategia de urmărire fără tratament de întreținere.
 - pacienții cu progresie, tratați anterior cu combinații citostatice pe bază de sare de platină pot beneficia de controlul simptomelor și ameliorarea supraviețuirii prin terapia de linia a doua/ a treia cu docetaxel, pemetrexed (exclusiv carcinoame non-scuamoase) sau inhibitorii EGFR.
 - pacienții cu boală metastatică pot beneficia de radioterapie paliativă în cazuri individuale (ex. iradierea metastazelor cerebrale, a metastazelor osoase dureroase sau iradierea decompresivă pentru sindroamele de compresiune a venei cave superioare sau compresiune medulară).

3.1. Tratamentul CBP-NSCLC în stadiu localizat/local-avansat

3.1.1. Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală este opțiunea terapeutică cu cel mai mare potențial curativ în NSCLC.

Intervenția chirurgicală este precedată de evaluarea funcțională respiratorie, care are ca scopuri [52]:

- predicția complicațiilor post-operatorii: *se poate opera?*;
- planificarea îngrijirilor peri-operatorii;
- estimarea funcției pulmonare în postoperator, pentru a permite o calitate rezonabilă a vieții (QoL): *cât se poate rezeca?*

Evaluarea funcțională include:

a) spirometrie, curbe flux-volum:

- capacitatea vitală forțată (FCV):
 - <50% din prezis sau <1,5 l asociată cu risc operator crescut;
- VEMS (volumul expirator maxim pe secundă):
 - VEMS postoperator se calculează după următoarea formulă:

$$\text{VEMS postoperator} = \text{VEMS preoperator} \times (1 - y/19),$$
 unde y reprezintă numărul segmentelor care vor fi rezecate, iar 19 reprezintă numărul total de segmente; se pierde 5,5-6% pentru fiecare segment rezecat;
- MEF₅₀ (debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV);
- FEF₂₅₋₇₅ (debitul expirator maxim pentru jumătatea CV forțate);
- MVV (ventilația voluntară maximă):

- testează parenchimul pulmonar, căile aeriene, musculatura respiratorie, cooperarea voluntară și este un predictor mai bun pentru complicațiile postoperatorii comparativ cu debitele expiratorii;
 - măsurare indirectă: VEMS x 35 (sau 40);
 - măsurare directă: inspir + expir;
- b) test bronhodilatator – risc mai mic dacă există reversibilitate a obstrucției;
- c) analiza gazelor sangvine:
- $PaO_2 < 50$ mmHg și $PaCO_2 > 45$ mmHg se asociază cu creșterea morbidității și mortalității operatorii;
 - $PaCO_2 > 45$ mmHg este cel mai bun indicator gazometric pentru riscul postoperator;
- d) factorul de transfer (capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon – D_LCO) – nu ameliorează predicția privind complicațiile postoperatorii, dar este obligatorie efectuarea sa pentru stabilirea rezecabilității;
- e) testele de efort:
- prezic cu acuratețe mai bună riscul postoperator, comparativ cu testarea de repaus, cu care nu se corelează;
 - VO_2 max (nivelul maxim de O_2 în ml/kg pe care o persoană îl poate folosi într-un minut):
 - > 20 ml/kg/min: risc postoperator mic;
 - < 15 ml/kg/min: complicații întotdeauna;
 - < 10 ml/kg/min: inoperabil;
 - $< 40\%$ prezis: deces în 50% din cazuri;
- f) scintigrafia pulmonară:
- permite, alături de spirometrie, estimarea funcției pulmonare postoperatorii:
 - $VEMS_{postoperator} = VEMS_{preoperator} \times \% \text{ din perfuzia zonelor nerezecate}$;
 - nu se rezecă dacă $VEMS_{postoperator} < 800$ ml;
 - scintigrafia de perfuzie (Q): se realizează cu I^{131} sau agregate de albumină serică marcată cu Tc^{99} ; defectele de perfuzie se traduc prin aspecte lacunare unice sau multiple;
 - scintigrafia de ventilație (V): permite studii cantitative ale ventilației, global pe cei doi plămâni, diferențiat stânga/dreapta sau regional (baze, vârfuri);
- g) presiunea de ocluzie în artera pulmonară:
- pneumectomia determină redirecționarea întregului debit cardiac din VD într-o singură arteră pulmonară; se cateterizează artera pulmonară, care se va rezeca, iar ocluzia fluxului sangvin cu balon determină creșterea presiunii în cealaltă arteră;
 - se poate face pneumectomie dacă presiunea de ocluzie este < 35 mmHg.
- Evaluarea preoperatorie a funcției pulmonare, a riscului operator și indicația de pneumectomie sunt redată în tabelele 1 și 2.

Tabelul 1. Evaluarea preoperatorie a funcției pulmonare și a riscului operator:

Test	Risc operator crescut	Risc operator mare
FVC	<50% din valoarea predicționată	< 1,5 l
VEMS	<50% din valoarea predicționată sau 2 l/s <40% din valoarea predicționată sau 1,6 l/s	< 1 l
FEF ₂₅₋₇₅	<50% din valoarea predicționată	
MVV		<50% din valoarea predicționată sau <50 l/min
PaCO ₂		>45 mmHg
VO ₂ max	15-20 ml/kg/min	<15 ml/kg/min

Tabelul 2. Evaluarea preoperatorie a funcției pulmonare și indicația de pneumectomie:

Test	Poate face pneumectomie
VEMS	>2 l
MVV	<50% din valoarea predicționată
VO ₂ max	>20 ml/kg/min
VEMS postop	>800 ml/s sau >700 ml/s
Presiunea de ocluzie în artera pulmonară	<35 mmHg

Tipul intervenției chirurgicale (pneumectomie, lobectomie, rezecții limitate) depinde de extensia bolii și rezervele cardiovasculare ale pacienților [47]; la pacienții cu funcție pulmonară compromisă, vârstă avansată, comorbidități asociate sunt indicate rezecțiile limitate [53]. Trialurile clinice au semnalat faptul că rata de recidivă locală este mai mică în cazul lobectomiei, comparativ cu rezecțiile mai limitate [54-56].

În ceea ce privește managementul ganglionilor limfatici loco-regionali, trialurile randomizate nu au reușit să rezolve controversele legate de tratamentul optim și anume sampling ganglionar versus disecție ganglionară sistematică, cele două opțiuni nefiind diferite în ceea ce privește rata complicațiilor, dar datele sunt contradictorii în ceea ce privește supraviețuirea generală (OS) [57, 58].

Gradul disecției ganglionare este, prin urmare, dictat în principal de obținerea unui status de rezecție "R0"; acest status este definit de IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) ca un minim de șase stații, dintre care trei trebuie să fie mediastinale, inclusiv stația sub-carinală [47].

Intervenția chirurgicală rămâne principala modalitate terapeutică în NSCLC în stadii precoce (I și II) și la pacienți selectați cu std. IIIA (T3N1) [53]. Lobectomia, inclusiv rezecția și mapping-ul N1 și N2 (sampling a cel puțin 3 stații N2 sau disecție ganglionară completă), este considerată standard în NSCLC stadiile I și II, rezultând într-o supraviețuire la 5 ani care variază de la 69% la 89% pentru pIA, de la 52% la 75% pentru pIB, de la 45% la 52% pentru pIIA și de 33% pentru pIIB [47, 58]. Disecția ganglionară mediastinală ipsilaterală formală este indicată în stadiul IIIA (N2).

Intervențiile chirurgicale variază ca indicație și extensie în funcție de stadiul bolii, statusul de performanță generală al pacientului (PS), precum și de rezerva funcțională respiratorie. Rezecțiile includ o paletă largă: de la rezecții atipice și segmentectomii tipice până la pneumectomii cu rezecție de carină, acolo unde statusul funcțional o permite și unde prin mediastinoscopie sau PET-CT au fost eliminate posibilitățile de afectare a grupelor ganglionare mediastinale (N2). În stadiile T3 cu implicarea peretelui toracic, a diafragmului, pleurei mediastinale, pericardului parietal, aceste structuri vor fi rezecate în bloc cu parenchimul pulmonar afectat tumoral, recurgându-se la diverse procedee de plastie ale acestora. Pot fi

rezecate și structuri vasculare, vena azygos sau vena cavă superioară, pentru aceasta din urmă recurgându-se la înlocuirea cu proteză sintetică sau cu pericard bovin.

Cele mai frecvente rezecții sunt lobectomiile, ele neafectând esențial performanța respiratorie a pacientului. Ori de câte ori se poate, trebuie evitată pneumectomia dreaptă; ea poate fi înlocuită de cele mai multe ori cu rezecții ce implică și axul bronșic principal, așa-numitele lobectomii cu rezecții bronho-anastomoze.

Limfadenectomia ipsilaterală este obligatorie.

Rezecțiile pulmonare în stadiul IV al bolii sunt acceptate atunci când metastazele unice sunt controlabile chirurgical sau oncologic sau când, în ciuda prezenței metastazelor, există o afecțiune perfect rezecabilă din punct de vedere tehnic (rezecție atipică sau lobectomie), care pune în pericol viața prin complicațiile sale (hemoptizii, supurație, invazia structurilor nervoase cu sindrom algic intens) sau creează un disconfort greu de suportat de către pacient.

Mortalitatea operatorie raportată este în medie de 3,7% și variază de la 1% la 7,6% [45, 58]. Mortalitatea în centrele specializate este de așteptat să fie în mod clar < 2% [58].

În mod clasic, intervenția chirurgicală se realizează printr-o toracotomie laterală. În prezent, tendința este de utilizare a unor tehnici mai puțin invazive, și anume lobectomie minim invazivă video-asistată/lobectomie toracoscopică (VATS), din ce în ce mai frecvent utilizată pentru tumori cu diametrul < 5cm [58]. O meta-analiză recentă a raportat rate de recidivă loco-regională similare pentru VATS și lobectomia clasică, dar rate mai mici de recurență sistemică ($P=0,03$) și o ameliorare a ratelor de supraviețuire la 5 ani ($P=0,04$) pentru VATS. De asemenea, lobectomia VATS este asociată cu morbiditate, complicații și o durată de spitalizare mai reduse și cu o frecvență mai mică a sindroamelor algice acute/cronice, comparativ cu lobectomia clasică [58].

Rolul intervenției chirurgicale în NSCLC stadiul IIIA (N2) documentat histopatologic este controversat, în principal din cauza heterogenității acestui grup de tumori, în ceea ce privește dimensiunea tumorală și gradul afectării mediastinale [47, 53, 58]. Stadiul IIIA include tumori cu extensie limitată la plămânuț afectat (T3N1), dar și pacienți cu afectare mediastinală ganglionară ipsilaterală (T1-3N2). Aproximativ 10-15% din cazurile de NSCLC nou diagnosticate sunt încadrate în stadiul IIIA-N2, iar prezentarea clinică variază de la tumori aparent rezecabile cu metastaze nodale oculte, la tumori nerezecabile cu afectare multinodală voluminoasă și extinsă [58].

Indicația de intervenție chirurgicală este considerată oportună pentru pacienții cu ganglionii mediastinali certificați – fie prin PET-CT sau mediastinoscopie – ca negativi preoperator și un singur ganglion pozitiv (< 3cm) diagnosticat în cursul toracotomiei; intervenția chirurgicală este contraindicată la pacienții cu multiple metastaze ganglionare (> 3cm), confirmate histopatologic, această categorie de pacienți având indicație de chimio-RT definitivă [47]. Tratamentul neoadjuvant este indicat în cazuri selecționate și constă în chimioterapie sau chimio-RT neoadjuvantă [47].

De reținut!

Intervenția chirurgicală trebuie precedată de evaluarea funcțională respiratorie.

Tipul intervenției chirurgicale depinde de extensia bolii, statusul de performanță, rezerva funcțională respiratorie și statusul cardiovascular.

Gradul disecției ganglionare este dictat de obținerea unui status de rezecție “R0”.

3.2. Chimioterapie

3.2.1. Chimioterapia adjuvantă

Datele trialurilor randomizate și a meta-analizelor de chimioterapie adjuvantă au schimbat standardul de tratament pentru pacienții cu NSCLC complet rezecat, confirmând beneficiul de supraviețuire obținut cu chimioterapia adjuvantă.

În 2004 trialul IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*) a raportat rezultatele celui mai mare trial de chimioterapie adjuvantă efectuat pe un număr de 1.867 de pacienți cu NSCLC rezecat, în stadiile I-III, pacienți randomizați într-un braț de chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatin și într-un braț de urmărire, cu o durată medie de monitorizare de aproximativ 56 de luni. O rată de supraviețuire semnificativ mai mare (45% vs. 40% la 5 ani; HR pentru mortalitate=0,86; 95% CI, 0,76-0,98; $P<0,03$) și o supraviețuire fără semne de boală (DFS; 39% vs. 34% la 5 ani; HR=0,83; 95% CI, 0,74-0,94; $P<0,003$) au fost observate la pacienții din brațul de chimioterapie adjuvantă [1, 57]. Datele trialului IALT semnaleză ameliorarea supraviețuirii la 5 ani la pacienții cu NSCLC complet rezecat, care efectuează chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatin [47]. În trialul IALT, 37% dintre pacienți erau în stadiul I, 24% în stadiul II și 39% în stadiul III; la pacienții în stadiul III s-a obținut cel mai mare beneficiu în urma chimioterapiei adjuvante [58].

O meta-analiză a 4.584 de pacienți (LACE – Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) a arătat creșterea supraviețuirii la pacienții cu NSCLC rezecat care au beneficiat de chimioterapie adjuvantă: de la 64% la 67% pentru stadiul IB, de la 39% la 49% pentru stadiul II și de la 26% la 39% pentru stadiul III, cu o perioadă medie de urmărire de 5,1 ani. Beneficiul în supraviețuire a variat în funcție de stadiu și a fost maxim la pacienții cu stadiul II și IIIA de boală. Ameliorarea supraviețuirii nu a atins semnificație statistică la pacienții cu stadiul IB, iar în cazul pacienților cu stadiul IA meta-analiza a confirmat efectul detrimental al chimioterapiei [58, 59].

În 2007, o meta-analiză a datelor din 30 de trialuri clinice, incluzând un număr de 8.147 de pacienți, a demonstrat un beneficiu semnificativ în supraviețuire pentru chimioterapia adjuvantă pe bază de cisplatin, cu un beneficiu absolut de 4% la 5 ani (de la 60% la 64%) [58].

În concluzie, studiile indică un potențial beneficiu în supraviețuire pentru pacienții cu NSCLC rezecat, care efectuează chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatin.

Pe baza acestor date s-a constituit un consens. Mai exact, tratamentul citostatic adjuvant, constând în dublet pe bază de cisplatin, îmbunătățește supraviețuirea fără semne de boală (DFS) și supraviețuirea generală (OS) la 5 ani, la pacienții cu NSCLC stadiile II-IIIa, complet rezecat [58].

Singurele combinații recomandate astăzi pentru utilizare adjuvantă, ca urmare a utilizării lor în studii clinice cu rezultate pozitive, sunt cisplatin cu vinorelbina și cisplatin cu etoposid [47].

3.2.2. Chimioterapia neoadjuvantă

Numeroase trialuri clinice semnaleză beneficiul chimioterapiei neoadjuvante la pacienții cu boală IIIA-N2 [47, 58, 60-62], iar beneficiul obținut este comparabil cu cel obținut de chimioterapia adjuvantă [47, 58].

Chimioterapia neoadjuvantă realizează un downstaging clinic la un procent de 40-60% dintre pacienți și o rată de răspuns complet în 5-10% din cazuri [58].

Combinațiile citostatice neoadjuvante sunt similare celor adjuvante dar experiența acumulată în studiile clinice este mult redusă, comparativ cu chimioterapia adjuvantă [47].

De reținut!

Tratamentul citostatic adjuvant (cisplatin + vinorelbina, cisplatin + etoposid) îmbunătățește supraviețuirea fără semne de boală (DFS) și generală (OS) la 5 ani în NSCLC stadiile II-IIIa, complet rezecat.

Chimioterapia neoadjuvantă aduce beneficii în NSCLC stadiul IIIa-N2, iar combinațiile citostatice sunt similare celor adjuvante.

3.3. Radioterapia

Radioterapia poate fi utilizată ca și:

- 1) RT adjuvantă/postoperatorie (PORT) la pacienții cu NSCLC rezecabil, care nu au contraindicații pentru intervenția chirurgicală;
- 2) RT definitivă sau SABR/SBRT (RT stereotactică) la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală [47].

Standardul minim în RT îl constituie RT 3D-conformațională.

3.3.1. Radioterapia definitivă sau SBRT

Radioterapia constituie o oportunitate rezonabilă pentru pacienții care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală din cauza comorbidităților sau refuzului acesteia. Rata de recidivă locală a fost inițial de aproximativ 40%, iar supraviețuirea medie a fost cuprinsă între 18 și 33 luni, dar rezultatele sunt în prezent ameliorate prin utilizarea tehnicilor moderne de RT (RT 3D-conformațională), astfel că rata de recurență locală a fost redusă la aproximativ 14,5% [58].

SABR/SBRT utilizează cicluri scurte de RT cu doze mari și este indicată la pacienții cu NSCLC stadiul I cu contraindicație chirurgicală sau care refuză intervenția [47, 58]; supraviețuirea la această categorie de pacienți este mai mare, comparativ cu RT 3D-conformațională [47, 63-65]. SABR se asociază cu o supraviețuire medie de 32 luni și o rată de supraviețuire la 3 ani de ~ 43% la pacienții în stadiul I [47, 66].

3.3.2. RT adjuvantă/postoperatorie (PORT)

Nu există niciun indiciu că radioterapia postoperatorie (PORT) ameliorează prognosticul pacienților cu boală N0 sau N1 complet rezecată, o meta-analiză, de fapt, demonstrând un efect negativ asupra supraviețuirii în aceste cazuri [67, 68]. Drept urmare, PORT nu este recomandat pacienților cu NSCLC în stadii precoce, complet rezecat, dar poate fi indicată în cazul rezecțiilor incomplete (R1 sau R2) [67] sau boală IIIa-N2 [47, 67, 69].

De reținut!

Standardul minim în RT îl constituie RT 3D-conformațională.

RT definitivă este indicată în NSCLC stadiul I cu contraindicație chirurgicală sau care refuză intervenția.

RT adjuvantă este indicată în NSCLC rezecat incomplet sau stadiul IIIa-N2.

3.4. Chimio-radioterapia neoadjuvantă

NSCLC local-avansat potențial rezecabil este definit, în urma evaluării de către o echipă multidisciplinară, ca un stadiu de boală care poate fi complet rezecat (R0) după tratamentul de inducție.

Tratamentul NSCLC local-avansat potențial rezecabil rămâne o chestiune în dezbatere [67, 70]. Lung Intergrup Trial 0139 a randomizat pacienți cu boală rezecabilă IIIa-N2 astfel: RT la o doză de 45Gy și chimioterapie concomitentă cu cisplatin/etoposid, urmate de intervenție chirurgicală sau chimio-RT concomitentă definitivă la o doză de 61Gy [67, 71]. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în OS ($P=0,24$), dar supraviețuirea fără semne de progresie a bolii (PFS) a fost semnificativ mai bună în brațul de terapie trimodală ($P=0,017$).

Ca urmare a diferențelor nesemnificative între opțiunile de tratament, planul optim terapeutic trebuie discutat în board multidisciplinar. Atât chimio-RT definitivă, cât și terapia de inducție urmată de intervenție chirurgicală constituie opțiuni viabile. Un studiu randomizat de fază III, care a comparat chimio-RT de inducție la o doză de 45Gy, urmată de intervenție chirurgicală și chimioterapia de inducție, urmată de chirurgie și RT postoperatorie nu a semnalat diferențe între cele două brațe de tratament [67, 72].

De reținut!

Chimio-RT neoadjuvantă constituie o opțiune terapeutică în NSCLC local-avansat potențial rezecabil.

3.5. Chimio-radioterapia definitivă

NSCLC local-avansat nerezecabil este definit, în urma evaluării de către o echipă multidisciplinară, ca un stadiu de boală care nu poate fi complet rezecat (R0), chiar și după tratamentul de inducție.

Tratamentul NSCLC local-avansat nerezecabil, inclusiv stadiul IIIB (T1-3N3, T4N2-3), constă în chimio-RT concomitentă definitivă (RT în doză de 60Gy, în fracțiuni de 2Gy), concomitentă cu două cicluri de chimioterapie [47, 67].

Mai multe studii clinice de fază III și o meta-analiză au comparat chimioterapia de inducție urmată de RT (chimio-RT secvențială; 60-66 Gy în 30-33 fracțiuni în 6-7 săptămâni), cu chimio-RT concomitentă la aceeași doză [67, 73]. Chimio-RT concomitentă s-a asociat cu rate mai mari de supraviețuire la 5 ani, dar cu incidență mai mare a esofagitei.

Ca urmare chimio-RT concomitentă constituie tratamentul standard al NSCLC local-avansat nerezecabil la pacienții cu un status de performanță (PS) bun [67].

În schimb, pentru pacienții în vârstă sau cu comorbidități, chimio-RT secvențială constituie o opțiune terapeutică rezonabilă [67], iar studiile au raportat rate de supraviețuire mai bune în cazul în care s-au utilizat scheme accelerate de RT (administrare pe perioade de timp mai scurte, 66 Gy în 24 fracțiuni) [67, 74].

Regimurile citostatice care pot fi utilizate pentru toate tipurile histologice în concomitență cu RT includ cisplatin/etoposid sau cisplatin/vinorelbina [47].

De reținut!

Chimio-RT concomitentă constituie tratamentul standard al NSCLC local-avansat nerezecabil la pacienții cu un status de performanță bun.

Chimio-RT secvențială este indicată doar pacienților cu NSCLC local-avansat nerezecabil, în vârstă sau cu comorbidități.

3.6. Tratamentul CBP NSCLC metastatic

3.6.1. Chimioterapie

Strategia terapeutică trebuie să ia în considerare histologia, patologia moleculară, vârsta, statusul de performanță (PS), comorbiditățile și preferințele pacientului.

Terapia sistemică ar trebui să fie oferită tuturor pacienților cu NSCLC stadiul IV (chimioterapia clasică restrânsă la pacienții cu un PS de 0-2, iar pentru terapia moleculară țintită, de tip EGFR-TKI, PS 0-3 [75].

În orice stadiu al NSCLC, trebuie încurajată renunțarea la fumat, deoarece abandonarea fumatului ameliorează prognosticul [75].

Chimioterapia rămâne piatra de temelie a tratamentului pentru pacienții cu NSCLC stadiul IV. O meta-analiză, care a inclus 16 studii randomizate de fază III și 2714 pacienți, a

demonstrat că tratamentul citostatic oferă un beneficiu în supraviețuirea generală (OS), cu o îmbunătățire absolută a supraviețuirii de 9% la 12 luni (de la 20% la 29%), comparativ cu tratamentul simptomatic (*best supportive care* – BSC) [53, 76].

Dubletele de chimioterapie sunt superioare, în linia I [53, 77, 78], monochimioterapiei iar tripletele, comparativ cu dubletele, nu oferă niciun beneficiu în ceea ce privește OS [53, 78].

ASCO (American Society of Clinical Oncology) recomandă dubletele pe bază de cisplatin, deoarece acestea sunt asociate, comparativ cu regimurile fără platină, cu un beneficiu marginal în supraviețuirea la un an [53, 79].

Standardul actual de chimioterapie la pacienții cu un PS bun (0-2) constă într-o combinație dintre un agent citotoxic de generația a treia ca de exemplu gemcitabină, vinorelbina sau taxani (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel) cu un compus de platină [50]. Regimurile fără platină, cu chimioterapice de generația a treia (gemcitabină/vinorelbina, gemcitabină/docetaxel) reprezintă o alternativă la pacienții care nu pot tolera o combinație pe bază de cisplatin. La pacienții cu un PS care nu permite administrarea combinațiilor citostatice se utilizează monochimioterapia cu vinorelbina, gemcitabină, pemetrexed sau taxani.

Comparația directă a mai multor dublete în studii clinice randomizate de fază III la începutul anilor 2000 nu a reușit să demonstreze superioritatea unui dublet comparativ cu altul [53, 80], astfel că niciun regim nu a fost recomandat ca “standard de aur” [53].

Studiul de fază III publicat de Scagliotti et al [53, 81] a fost primul studiu care a demonstrat în mod clar o interacțiune importantă între eficacitatea tratamentului și histologia tumorală. Trialul a randomizat 1.725 de pacienți chimio-naivi cu NSCLC în stadiile IIIB/IV, într-un braț de cisplatin/gemcitabină și într-un braț de cisplatin/pemetrexed. OS pentru combinația cisplatin/pemetrexed a fost non-inferior, comparativ cu OS pentru combinația cisplatin/gemcitabină (supraviețuire medie 10,3 versus 10,3 luni) în toată cohorta de pacienți. Cu toate acestea, OS a fost statistic superior pentru combinația cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabină la pacienții cu adenocarcinom (n=847, 12,6 versus 10,9 luni) și la pacienții cu histologie cu celule mari (n=153, 10,4 versus 6,7 luni). La pacienții cu histotip scuamos, a existat o îmbunătățire semnificativă în supraviețuire pentru pacienții cu combinația cisplatin/gemcitabină versus cisplatin/pemetrexed (n=473; 10,8 versus 9,4 luni).

În ceea ce privește compusul de platină optim pentru tratamentul NSCLC, mai multe meta-analize au arătat rate de răspuns (RR) mai mari pentru combinațiile pe bază de cisplatin, comparativ cu cele pe bază de carboplatin. OS este semnificativ superioară pentru cisplatin în subgrupul de tumori non-scuamoase și la pacienții tratați cu regimuri care includ agenți citotoxici de generația a treia [50, 75, 82], însă cisplatinul se asociază cu cele mai multe efecte adverse.

Pemetrexed este preferat gemcitabinei la pacienții cu tumori non-scuamoase, studiile arătând un beneficiu în supraviețuire [75, 82]. Utilizarea pemetrexed este limitată la NSCLC non-scuamoase, în orice linie de tratament [75, 83, 84].

Numărul de cicluri de chimioterapie de linia I indicat pacienților cu NSCLC avansat/metastatic, care prezintă boală staționară sau răspund la terapia de primă linie, este de 4-6 cicluri [47].

Pentru pacienții care progresează sub tratamentul de primă linie este indicată terapia de linia a doua.

De reținut!

În orice stadiu al NSCLC, trebuie încurajată renunțarea la fumat.

Standardul actual de chimioterapie la pacienții cu un status de performanță bun (PS 0-2) constă într-o combinație între un agent citotoxic de generația a treia cu un compus de platină.

3.7. Terapii țintite

Identificarea mutațiilor în NSCLC a condus la dezvoltarea de terapii moleculare țintite, în special în adenocarcinoame [44]. Utilizarea terapiilor moleculare țintite a dus la creșterea supraviețuirii la pacienții cu boală metastatică [46, 46].

3.7.1. Anticorpri monoclonali anti-VEGF

3.7.1.1. Bevacizumab

Bevacizumab este un anticorp monoclonal recombinant care blochează factorul de creștere endotelial vascular (VEGF – *vascular endothelial growth factor*). Bevacizumab a fost aprobat în 2006 de către FDA /EMA în tratamentul NSCLC non-scuamos inoperabil sau metastatic [47].

Două trialuri de fază III, care au evaluat rolul bevacizumab în combinație cu chimioterapia (dublet) în tratamentul NSCLC în primă linie de tratament, au demonstrat un beneficiu clinic în ceea ce privește PFS (supraviețuirea fără semne de progresie a bolii) (Avastin in lung [Avail] study și Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 4599 study) [85, 86] și OS [86]. Ca urmare a rezultatelor studiilor clinice, ECOG recomandă bevacizumab în combinație cu paclitaxel și carboplatin la pacienții cu NSCLC non-scuamos avansat.

Pentru a beneficia de tratament cu bevacizumab, pacienții cu NSCLC trebuie să îndeplinească următoarele criterii: histologie non-scuamoasă și să nu aibă istoric recent de hemoptizie. De asemenea, orice regim citostatic cu risc crescut de trombocitopenie, și prin urmare și de sângerare, trebuie utilizat cu precauție în combinație cu bevacizumab [47].

Ca urmare bevacizumab în combinație cu chimioterapia (paclitaxel/carboplatin) reprezintă una din opțiunile terapeutice la pacienții cu NSCLC non-scuamos [47, 86].

3.7.2. Inhibitorii tirozin-kinazici ai EGFR

Receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) este un receptor transmembranar supraexprimat în NSCLC [53, 87].

Inhibitorii tirozin-kinazici (TKI) ai EGFR se leagă de domeniul catalitic tirozin-kinazic intracelular al EGFR, împiedicând autofosforilarea și activarea.

3.7.2.1. Erlotinib și gefitinib

Erlotinib și gefitinib sunt TKI cu administrare orală [47].

Studiile au arătat că mutațiile la nivelul domeniului tirozin-kinazic al genei EGFR (exonii 18-21) se asociază cu răspunsul la TKI (rate de răspuns de 70-90%, PFS de 7-13 luni) [88-90]. Cele mai frecvente mutații EGFR la pacienții cu NSCLC sunt delețiile la nivelul exonului 19 (45% din pacienți) și mutația L858R la nivelul exonului 21 (40% din pacienți). Ambele mutații rezultă în activarea domeniului tirozin-kinazic și se asociază cu răspunsul terapeutic la TKI, cum sunt erlotinib, gefitinib, afatinib; prin urmare, aceste mutații sunt denumite mutații activatoare EGFR. Mutațiile activatoare EGFR se regăsesc la aproximativ 10% dintre pacienții caucazieni cu NSCLC și la peste 30% dintre pacienții asiatici cu NSCLC. Rezistența primară la tratamentul cu TKI se asociază cu mutațiile KRAS și rearanjările ALK, iar rezistența dobândită la TKI se asociază cu mutații particulare ale EGFR (ex. T790M), cu transformarea histologică din NSCLC în SCLC și cu tranziția de la histotipul epitelial la cel mezenchimal [47].

Studiile au demonstrat superioritatea TKI comparativ cu chimioterapia în ceea ce privește PFS la pacienții cu mutații activatoare EGFR (10,4 versus 5,5 luni pentru gefitinib versus paclitaxel/carboplatin, respectiv 13,1 luni versus 4,6 luni pentru erlotinib versus gemcitabină/carboplatin) [53, 91, 92].

O meta-analiză a cinci trialuri a arătat că pacienții cu NSCLC avansat (stadiile IIIb și IV) cu mutații activatoare EGFR, care beneficiază de TKI, prezintă rate de răspuns (RR) de 67% și OS de 24 de luni [47, 93].

Aceste date sprijină utilizarea TKI la pacienții cu mutații EGFR activatoare. În cazul în care statusul mutațiilor EGFR este negativ sau necunoscut, este preferată chimioterapia [53, 79].

ASCO recomandă testarea pacienților cu NSCLC avansat pentru mutații EGFR. Ghidurile NCCN (National Comprehensive Cancer Network) și ESMO (European Society of Medical Oncology) recomandă ca testarea EGFR să se facă doar pentru pacienții cu histologie non-scuamoasă (d.e. adenocarcinom, carcinom cu celule mari, NSCLC NOS – not otherwise specified) [47]. Este puțin probabil ca pacienții cu histologie scuamoasă pură să prezinte mutații activatoare EGFR; cu toate acestea cei cu histotipuri mixte (adenoscuamos) pot prezenta mutații [47, 94].

În 2004, FDA a aprobat erlotinib în tratamentul NSCLC avansat sau metastatic, după eșecul a cel puțin un regim de chimioterapie. Erlotinib este, de asemenea, recomandat în primă linie pacienților cu NSCLC avansat, recurent sau metastatic, care prezintă mutații activatoare EGFR, indiferent de PS, iar această recomandare se bazează pe rezultatele studiilor care arată ameliorarea supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) și a calității vieții (QoL), comparativ cu chimioterapia, la această categorie de pacienți [47].

3.7.2.2. Afatinib

Afatinib este un inhibitor tirozin-kinazic oral care inhibă întreaga familie de receptori Erb/HER, inclusiv EGFR și HER2.

Un trial de fază III a semnalat îmbunătățirea PFS la pacienții cu adenocarcinoame pulmonare metastatice cu mutații activatoare EGFR în tratament cu afatinib, comparativ cu cisplatin/pemetrexed (11,2 versus 6,9 luni) [47, 95].

FDA și EMA au aprobat recent afatinib în tratamentul de primă linie al pacienților cu NSCLC metastatic non-scuamos, cu mutații activatoare EGFR.

3.7.3. **Inhibitorii tirozin kinazici ai ALK**

Rearanjările ALK sunt prezente la aproximativ 2-7% dintre pacienții cu NSCLC. Acești pacienți sunt rezistenți la EGFR-TKI, prezintă caracteristici similare cu ale pacienților cu mutații EGFR (histologie de adenocarcinom, nefumători/ fumători ocazionali) și tind să fie în special bărbați cu vârste tinere. Rearanjările ALK nu sunt prezente de obicei în asocieră cu histologia scuamoasă, dar pot apărea rar în cazul histologiilor scuamoase mixte [47].

3.7.3.1. Crizotinib

Crizotinib este un TKI oral al ALK, ROS1 și MET, aprobat de FDA și EMA în tratamentul pacienților cu NSCLC avansat sau metastatic, cu rearanjări ALK, studiile arătând îmbunătățirea semnificativă a RR (> 60%) sub tratament cu crizotinib [47].

Mutațiile EGFR și rearanjările ALK sunt mutual exclusive, din acest motiv erlotinib (sau gefitinib) nu sunt recomandați în tratamentul de linia a două la pacienții cu rearanjări ALK care au recidivat/progresat sub crizotinib.

3.7.3.2. Ceritinib

Un inhibitor tirozin-kinazic de generație nouă, care vizează în mod specific NSCLC pozitiv pentru rearanjări ALK a fost aprobat recent de FDA. Noul medicament, ceritinib, este indicat pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv, cu boală în progresie sub tratament cu crizotinib sau care prezintă intoleranță la crizotinib.

De reținut!

Bevacizumab în combinație cu chimioterapia reprezintă o opțiune terapeutică în NSCLC non-scuamos, PS 0-1.

Erlotinib, Gefitinib și Afatinib sunt indicate în prima linie de tratament în NSCLC non-scuamos avansat, recurent sau metastatic, cu mutații activatoare EGFR, indiferent de PS.

Crizotinib este indicat în NSCLC avansat sau metastatic, cu rearanjări ALK.

Ceritinib este indicat în NSCLC ALK-pozitiv, cu boală în progresie sub tratament cu crizotinib sau cu intoleranță la crizotinib.

3.8. Terapie de întreținere

Terapia de întreținere este un concept relativ nou intrat în arsenalul terapeutic al NSCLC. Terapia de întreținere se referă la tratamentul sistemic care poate fi administrat pacienților cu NSCLC avansat, după 4-6 cicluri de chimioterapie de linia I [47].

Terapia de întreținere a fost dezvoltată pentru a îmbunătăți efectul tratamentului de inducție, fie prin comutare la tratament cu un compus diferit față de cei din regimul de inducție (*switch maintenance*), fie prin continuarea tratamentului cu unul din compușii regimului de inducție (*continuation maintenance*), la pacienții care au răspuns sau cel puțin au prezentat boală stabilă sub tratamentul de inducție [50].

Selectarea tipului de terapie de întreținere depinde de o serie de factori: histologia tumorală, prezența mutațiilor/rearanjărilor genice, PS. Terapia de întreținere nu este considerată standard terapeutic pentru toți pacienții cu NSCLC și nu este recomandată pacienților cu PS 3-4 și celor cu progresie.

3.8.1. Terapie de întreținere de continuare (*continuation maintenance*)

Terapia de întreținere de continuare crește supraviețuirea fără semne de progresie a bolii (PFS), și supraviețuirea generală (OS) și ameliorează calitatea vieții (QoL) comparativ cu urmărirea fără tratament. Tratamentul este continuat cu unul din compușii din regimul de inducție (cel mai puțin toxic) până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Terapia de întreținere de continuare este recomandată pacienților cu NSCLC non-scuamos, care au prezentat răspuns terapeutic sau boală stabilă sub tratamentul de inducție și include ca opțiuni: bevacizumab, pemetrexed [47, 96-100].

3.8.2. Terapie de întreținere secvențială (*switch maintenance*)

Terapia de întreținere secvențială include opțiunile: pemetrexed și erlotinib. Studiile au arătat un beneficiu în PFS și OS în cazul tratamentului cu pemetrexed sau erlotinib după 4-6 cicluri de chimioterapie, la pacienți cu NSCLC fără semne de progresie a bolii.

Terapia de întreținere secvențială cu pemetrexed poate fi inițiată la pacienții cu histologie non-scuamoasă cu răspuns obiectiv sau boală staționară după chimioterapia inițială [47, 83, 101].

Terapia de întreținere secvențială cu erlotinib poate fi inițiată la pacienții cu boală staționară după chimioterapia inițială [47, 102].

De asemenea, orice pacient cu mutații activatoare EGFR are indicație de terapie de întreținere /switch cu EGFR-TKI (dacă nu a primit această terapie în primă linie) [75].

De reținut!

Terapia de întreținere se referă la tratamentul sistemic care poate fi administrat în NSCLC avansat, după 4-6 cicluri de chimioterapie de linia I, la pacienții care nu au progresat sub tratamentul de inducție.

3.9. Tratamentul de linia a doua

Pacienții care progresează clinic sau radiologic după prima linie de chimioterapie, cu un status de performanță bun (PS 0-2), au indicație de terapie de linia a doua, indiferent de administrarea anterioară a terapiei de întreținere sau adjuvantă. Până recent s-a considerat că regimurile combinate nu aduc beneficii comparativ cu monochimioterapia [75, 103], însă înregistrarea recentă a ramucirumab ca tratament de salvare, alături de docetaxel, a modificat acest concept.

Opțiunile comparabile din punct de vedere al terapiei de linia a doua constau în docetaxel, indiferent de subtipul histologic [75, 104] și pemetrexed pentru histologia non-scuamoasă [75, 105].

Erlotinib ameliorează supraviețuirea generală (OS) în linia a doua sau a treia de tratament la pacienții cu NSCLC, indiferent de histologie, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie, inclusiv la pacienții cu un PS de 3 [75, 106].

Erlotinib este echivalent ca supraviețuire cu pemetrexed sau docetaxel ca tratament de linia a doua la pacienții cu boală refractară (progresie în cursul celor patru cicluri de chimioterapie standard pe bază de dublet de platină) pe o populație neselectată [75, 107]. Erlotinib este însă inferior chimioterapiei ca supraviețuire fără semne de boală la o populație cunoscută ca fiind EGFR wild-type.

Gefitinib s-a fost dovedit non-inferior docetaxel într-un studiu randomizat [108], cu un profil mai bun de toxicitate și al calității vieții (QoL) [75]. De asemenea, datele arată rezultate comparabile pentru pemetrexed și erlotinib [75, 109].

Pacienții cu tumori cu mutații activatoare EGFR au indicație de TKI EGFR în linia a doua de terapie, dacă nu au primit anterior tratament cu TKI.

În cazul pacienților cu rearanjări ALK, trebuie luată în considerare terapia de linia a doua sau a treia cu crizotinib și ulterior ceritinib, dacă nu au beneficiat deja de aceste tratamente [75].

Nu există reglementări cu privire la durata tratamentului de linia a doua, tratamentul poate fi prelungit atât timp cât boala este controlată și toxicitatea este acceptabilă [75].

De reținut!

NSCLC cu progresie clinică sau radiologică după prima linie de chimioterapie, are indicație de terapie de linia a doua: chimioterapie (PS 0-2) sau TKI (orice PS).

3.10. Radioterapia paliativă

Radioterapia are rol în controlul simptomelor, în caz de metastaze osoase și cerebrale. De asemenea, este eficientă în tratamentul durerii secundare invaziei tumorale (d.e. de țesuturi moi), sindromelor de compresie medulară, hemoptizie, compresia/obstrucția căilor respiratorii, etc. [75].

De reținut!

Radioterapia are rol în controlul simptomelor, în NSCLC metastatic.

3.11. Rolul bifosfonaților

Acidul zoledronic reduce frecvența evenimentelor scheletale (fracturi în os patologic, compresie medulară) și este recomandat în NSCLC stadiul IV cu metastaze osoase [75].

Denosumab tinde să fie superior acidului zoledronic în ceea ce privește prevenția evenimentelor scheletale [75, 110] și OS (9,5 vs 8 luni) [47, 111].

De reținut!

Bifosfonații sunt indicați în NSCLC cu metastaze osoase.

3.12. Tratamentul NSCLC oligometastatic

Pacienții cu NSCLC stadiul IV, cu metastaze solitare localizate la nivel cerebral, glande suprarenale sau pulmonar, pot fi tratați cu intenție curativă. Acest lucru necesită însă evaluare individuală și ține cont de: momentul apariției metastazelor în raport cu tumora primară (boala metacronă are prognostic mai bun comparativ cu cea sincronă) [47, 112], PS, comorbiditățile și extensia locală a tumorii primare.

În cazul metastazelor cerebrale solitare tratamentul constă în rezecție chirurgicală urmată de radioterapie cerebrală (WBRT – *whole brain* RT) sau radio-chirurgie cu/fără WBRT. WBRT după intervenția chirurgicală prelungeste OS [47, 113], în timp ce acest beneficiu nu a fost reprodus după radiochirurgie [47, 114]. Radio-chirurgia combinată cu WBRT este superioară WBRT la pacienții care se prezintă cu până la trei metastaze cerebrale [47, 115].

În cazul metastazelor solitare de suprarenale (diagnostic confirmat histologic), studiile au semnalat prelungirea supraviețuirii după rezecția suprarenalei și a tumorii primare [47, 116].

Leziunile solitare în plămânul contralateral trebuie considerate, în cele mai multe cazuri, ca tumori primare secundare sincrone și tratate, dacă este posibil, chirurgical și eventual cu chimioterapie adjuvantă, radioterapie definitivă sau chimio-RT.

De reținut!

Pacienții cu NSCLC stadiul IV, cu metastaze solitare (la nivel cerebral, al glandelor suprarenale sau pulmonare), pot fi tratați cu intenție curativă.

3.13. Opțiunile terapeutice în NSCLC în funcție de stadiu**3.13.1. Tratamentul stadiilor I și II [47]:**

- Intervenția chirurgicală – toracotomie deschisă sau VATS;
- Lobectomia este preferată rezecțiilor limitate (d.e. segmentectomie);
- Disecția ganglionilor limfatici trebuie să fie conformă cu specificațiile IASLC;
- Chimioterapia adjuvantă este indicată pacienților cu NSCLC stadiile II și III rezecate și pacienților cu stadiul IB rezecat și tumori primare > 4 cm;
- Pentru chimioterapia adjuvantă sunt preferate dubletele pe bază de cisplatin. În studiile clinice randomizate, doza cumulativă de cisplatin a fost de 300 mg/m², administrată în 3-4 cicluri de chimioterapie, iar cel mai studiat regim a fost cisplatin/vinorelbina;
- Tratamentul non-chirurgical al NSCLC în stadiul I este radioterapia stereotactică (SABR). SABR se asociază cu efecte adverse reduse la pacienții cu BPOC și la cei în vârstă;
- Pentru tumorile > 5 cm și/sau localizate central este recomandată RT, utilizând fracționare convențională sau accelerată;
- Radioterapia postoperatorie (PORT) nu este recomandată în NSCLC în stadii incipiente, complet rezecat. Ea poate fi însă indicată după rezecțiile chirurgicale incomplete.

3.13.2. Tratamentul stadiului III [47]:

- Tratamentul NSCLC local-avansat inoperabil constă în chimio-RT concomitentă definitivă;
- RT toracică definitivă trebuie administrată în doză de 60Gy, în fracțiuni de 2Gy;
- Chimioterapia este indicată tuturor pacienților cu NSCLC local-avansat, care o pot tolera;

- Sunt recomandate dubletele pe bază de cisplatin (d.e. cisplatin/etoposid sau cisplatin/vinorelbină) administrate concomitent cu RT. Studiile care au utilizat carboplatin/paclitaxel sau alte combinații pe bază de carboplatin au arătat, în general, rezultate inferioare, dar aceste combinații pot fi alese în mod individual în funcție de comorbidități. Numărul de cicluri este de 2-4, iar doza de cisplatin per ciclu este în medie de 80 mg/m²;
- Pacienții care nu pot beneficia de chimio-RT concomitentă au indicație de terapie secvențială cu intenție curativă;
- În cazul terapiei secvențiale, tratamentul constă într-un dublet pe bază de platină, cu un număr de cicluri de 2-4;
- Pentru NSCLC local-avansat rezecabil (IIIA-N2), atât chimio-RT definitivă, cât și terapia de inducție urmată de chirurgie reprezintă opțiuni fezabile;
- Utilizarea de rutină a PORT (radioterapie post-operatorie) poate fi luată în considerare la pacienții cu N2 și după o intervenție chirurgicală incompletă.

3.13.3. Tratamentul stadiului IV [47]:

- Strategia de tratament trebuie să ia în considerare histologia, patologia moleculară, vârsta, statusul de performanță (PS), comorbiditățile și preferințele pacientului;
- Deciziile de tratament trebuie discutate în board tumoral multidisciplinar;
- Terapia sistemică este indicată tuturor pacienților în stadiul IV, cu un PS 0-2 (chimioterapie), orice PS (terapie moleculară țintită);
- În orice stadiu trebuie încurajată abandonarea fumatului, deoarece se asociază cu ameliorarea prognosticului.

3.13.3.1 Tratamentul de primă linie:

- În subgrupul de tumori non-scuamoase și la pacienții tratați cu regimuri de generația a treia, inclusiv gemcitabină și taxani, cisplatinul este opțiunea de elecție;
- Pemetrexed este preferat gemcitabinei la pacienții cu tumori non-scuamoase. Utilizarea pemetrexed trebuie limitată la NSCLC non-scuamos, în orice linie de tratament;
- Bevacizumab în asociere cu paclitaxel/carboplatin este indicat pacienților cu NSCLC non-scuamos și PS 0-1;
- Regimurile fără platină, cu chimioterapice de generația a treia, reprezintă o alternativă la pacienții care nu pot tolera o combinație pe bază de cisplatin;
- Pentru majoritatea pacienților se recomandă 4-6 cicluri de chimioterapie;
- Pacienți cu PS ≥ 2 :
 - Chimioterapia prelungește supraviețuirea și, eventual, îmbunătățește calitatea vieții (QoL), comparativ cu tratamentul suportiv (BSC – *best supportive care*);
 - Monochimioterapia cu gemcitabină, vinorelbină sau taxani reprezintă o opțiune fezabilă;
 - Pacienții cu NSCLC, fără mutații activatoare EGFR, cu PS 3-4, beneficiază de BSC.
- Pacienți vârstnici:
 - Chimioterapia pe bază de platină poate fi utilizată la pacienții vârstnici cu un PS 0-1 și fără comorbidități.
 - Monochimioterapia reprezintă o variantă acceptabilă la pacienții vârstnici, în special cei cu comorbidități.
- Utilizarea TKI:
 - Tratamentul de primă linie cu TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib) este indicat pacienților cu tumori cu mutații activatoare EGFR, indiferent de PS;
 - La pacienții fără mutații activatoare EGFR (EGFR-WT), terapia cu TKI EGFR nu este recomandată ca tratament de primă linie, fiind inferioară chimioterapiei;
 - Pacienții cu NSCLC cu rearanjare ALK au indicație de terapie cu crizotinib.
- Tratamentul metastazelor cerebrale:
 - WBRT (*whole brain RT*) rămâne tratamentul standard în cazul în care nu sunt posibile abordări locale.

3.13.3.2. Tratamentul de întreținere:

- La pacienții cu histologie non-scuamoasă terapia de întreținere secvențială cu pemetrexed, după patru cicluri de chimioterapie pe bază de platină, se asociază cu ameliorarea supraviețuirii fără semne de progresie a bolii (PFS) și supraviețuirii generale (OS);
- Terapia de întreținere secvențială cu erlotinib în NSCLC, indiferent de histologie, se asociază cu ameliorarea PFS și OS la pacienții cu boală stabilă după tratamentul de inducție;
- Pacienții cu tumori cu mutații activatoare EGFR au indicație de terapie de întreținere cu TKI EGFR, în cazul în care nu au beneficiat de TKI în primă linie;
- Terapia de întreținere /continuare cu pemetrexed după finalizarea chimioterapiei de primă linie cu cisplatin/pemetrexed este recomandată pacienților cu histologie non-scuamoasă.

3.13.3.3. Tratamentul de linia a doua:

- Pacienții cu PS 0-2, care progresează clinic sau radiologic după chimioterapia de primă linie au indicație de chimioterapie de linia a doua;
- Opțiunile comparabile în linia a doua constau în pemetrexed pentru histologia non-scuamoasă sau docetaxel (oricare histologie);
- Asocierea ramucirumab la docetaxel a prelungit supraviețuirea pacienților în linia a doua de tratament față de docetaxel singur (studiul REVEL).
- Erlotinib reprezintă o opțiune suplimentară la pacienții EGFR-WT, cu PS 0-3;
- Pacienții cu tumori cu mutații activatoare EGFR au indicație de terapie cu TKI EGFR în linia a doua de tratament, în cazul în care nu au beneficiat de TKI în primă linie;
- Tratamentul poate fi prelungit atât timp cât boala este controlată și toxicitatea este acceptabilă.

3.13.3.4. Terapii minim-invazive:

- În caz de obstrucție simptomatică a căilor respiratorii sau infecție post-obstrucție, pot fi utile dezobstrucția endoscopică cu laser, crioterapia sau plasarea de stenturi;
- Endoscopia poate fi utilă în tratamentul hemoptiziei (ghidarea embolizării endovasculare);
- În compresia de venă cavă superioară poate fi utilă plasarea de stenturi vasculare;
- Revărsatele pleurale recurente pot fi gestionate prin pleurodeză. Agentului sclerizant preferat este talcul, mai eficient comparativ cu bleomicina sau tetraciclina.

3.13.3.5. Radioterapia:

- Are rol în controlul simptomelor, în caz de metastaze osoase și cerebrale;
- Este eficientă în tratamentul durerii secundare invaziei tumorale (d.e. de țesuturi moi), sindroamelor de compresie medulară, hemoptizie, compresia/obstrucția căilor respiratorii, etc.

3.13.3.6. Bifosfonații:

- Acidul zoledronic reduce frecvența evenimentelor scheletale (fracturi în os patologic, compresie medulară) și este recomandat în NSCLC std. IV cu metastaze osoase;
- Denosumab tinde să fie superior acidului zoledronic în ceea ce privește prevenția evenimentelor scheletale.

3.13.3.7. Tratamentul paliativ:

- Se recomandă inițierea precoce a îngrijirilor paliative, în paralel cu terapia oncologică standard.

3.13.3.8. Tratamentul NSCLC oligometastatic:

- Pacienții cu stadiul IV NSCLC, cu metastaze solitare localizate la nivel cerebral, glande suprarenale sau pulmonar, pot fi tratați cu intenție curativă;

- În caz de metastaze cerebrale solitare, rezecția chirurgicală urmată de radioterapie cerebrală (WBRT) sau radiochirurgie ± WBRT constituie opțiuni fezabile;
- În cazul metastazelor solitare de suprarenale (diagnostic confirmat histologic), studiile au semnalat prelungirea supraviețuirii după rezecția suprarenalei și a tumorii primare;
- Leziunile solitare în plămânul contralateral trebuie considerate, în cele mai multe cazuri, ca tumori primare secundare sincrone și tratate, dacă este posibil, chirurgical și eventual cu chimioterapie adjuvantă, radioterapie definitivă sau chimio-RT.

Notă:

În momentul trimerii ghidurilor către tipar, următoarele medicamente la care se face referire în material sunt autorizate pentru utilizare de către FDA și/sau EMA și/sau ANMDM, dar nu sunt deocamdată rambursate prin Programul Național de Oncologie: afatinib, ceritinib, crizotinib, gefitinib, ramucirumab.

BIBLIOGRAFIE

1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network®): Practice Guidelines in Oncology, Small-Cell Lung Cancer, v.2.2013.
2. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271-276.
3. Murray N, Turrisi AT III. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 270-278.
4. Hann CL, Rudin CM. Management of small-cell lung cancer: incremental changes but hope for the future. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 1486-1492.
5. Kalemkerian GP. Advances in the treatment of small-cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 94-101.
6. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist* 2010; 15: 187-195.
7. Johnson BE, Janne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 309-322.
8. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J* 2010; 35: 202-215.
9. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance Epidemiology and End Results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 215-219.
10. Johnson BE, Janne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 309-322.
11. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
12. 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: 890-895.
13. Sørensen M, Pijls-Johannesma, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v120-v125.
14. Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49: 119-133.
15. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1794-1801.

16. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-4845.
17. Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al. 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: 265-271.
18. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 943-951.
19. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 355-359.
20. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 701-708.
21. Bogart JA, Herndon JE II, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-468.
22. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057-1063.
23. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. 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: 3054-3060.
24. Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4137-4145.
25. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, in press.
26. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT)(ICRU report 83). International Commission on Radiation Units & Measurements, Inc. Available at: http://www.icru.org/index.php?option=com_content&task=view&id=171. Accessed September 1, 2011.
27. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.
28. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672.
29. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 467-474.
30. Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P, Fennell DA. New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Oncologist* 2009; 14: 986-994.
31. O'Brien M, et al. 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*, 2006; volume 24(34): 5441-5447.

32. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol* 2005; 16: 1374-1380.
33. Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Should large cell neuroendocrine lung carcinoma be classified and treated as a small cell lung cancer or with other large cell carcinomas? *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1050-1058.
34. Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Should large cell neuroendocrine lung carcinoma be classified and treated as a small cell lung cancer or with other large cell carcinomas? *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1050-1058.
35. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 998-1005.
36. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 186-191.
37. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1781-1785.
38. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v220-222.
39. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-232.
40. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986-2991.
41. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 338-345.
42. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-3410.
43. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-4318.
44. Spotlight on...non-small-cell lung cancer: a new era in personalized care. A pharma matters report. Thomson Reuters Cortellis™ for Competitive Intelligence. A review of october-december 2012. Published february 2013.
45. NCI. Non-small cell lung cancer treatment (PDQ®). Health Professional Version. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-celllung/healthprofessional/page1/AllPages>.
46. Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12 (2): 175-80.
47. NCCN (National Comprehensive Cancer Network®): Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, v.3.2014.
48. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002139.
49. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010): 899-909.
50. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lung Cancer* 1. *Lancet* 2013; 382: 709-19.

51. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al.: Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9(9): 1618-26.
52. Tofolean D, Mazilu L, Tofolean IT. Cancerul bronho-pulmonar. Ed. Ovidius University Press Constanța, 2009, ISBN 978-973-614-506-3, cod CNCSIS 192, 192 p.
53. Pallis A. A Review of Treatment in Non-small-cell Lung Cancer. *European Oncology & Haematology* 2012; 8(4): 208-12.
54. Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3): 615-22; discussion 622-3.
55. Warren WH, Faber LP: Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(4): 1087-93; discussion 1093-4.
56. Mantz CA, Dosoretz DE, Rubenstein JH, et al.: Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: a matched-pair analysis. *Brachytherapy* 2004; 3(4): 183-90.
57. Manser R, Wright G, Hart D, et al.: Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004699.
58. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21(Supplement 5): v103-v115.
59. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552-9.
60. Martins RG, et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(5): 599-613. Review.
61. Shah AA, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(6): 1807-12. Review.
62. Roth JA, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9): 673-80.
63. Shirvani SM, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 1; 84(5): 1060-70.
64. Grutters JP, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95(1): 32-40.
65. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(2): 258-65.
66. Fakiris AJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): 677-82.
67. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Suppl 6): vi89-vi98.
68. PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002142.

69. Pisters KM, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology: adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5506-18.
70. Vansteenkiste J, Van Damme V, Doooms C. Generalized or personalized treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1605-1609.
71. Albain KS, Swann RS, Rusch VW 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* 2009; 374: 379-386.
72. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 636-648.
73. Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-2190.
74. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2788-2797.
75. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(Suppl 7): vii56-vii64.
76. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4617-25.
77. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 190-6.
78. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(4): 470-84.
79. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al., American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6251-66.
80. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92-8.
81. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
82. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
83. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.
84. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253-263.
85. Reck M, von PJ, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1227-34.

86. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-50.
87. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1160-74.
88. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1472-8.
89. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008; 98(5): 907-14.
90. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(1): 22-8.
91. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
92. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (Cbdca) plus gemcitabine (Gem), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NscLc) patients (Pts) with Egfr activating mutations. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 8): abstract LBA 13.
93. Gridelli C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 3002-11.
94. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, Moreira AL, Ladanyi M, Kris MG, Rekhtman N. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(11): 2535-40.
95. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs* 2013; 73(13): 1503-15.
96. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, Hart EM, Blum MG, Milton DT, Bonomi PD. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(20):3284-9.
97. Paz-Ares LG, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31(23):2895-902.
98. Patel JD, et al. A Randomized, Open-label, Phase 3, Superiority Study Of Pemetrexed (Pem)+Carboplatin (Cb)+Bevacizumab (B) Followed By Maintenance Pem+B Versus Paclitaxel (Pac)+Cb+B Followed By Maintenance B In Patients (pts) With Stage IIIB Or IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NS-NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, 2012; 7(15): S336-S338.
99. Patel JD, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31(34): 4349-57.
100. Barlesi F, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*, 2013; 31(24): 3004-11.

101. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*, 2010; 15(12): 1352-8.
102. Cappuzzo F, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2010; 11(6): 521-9.
103. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 1836-1843.
104. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 2095-2103.
105. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1589-1597.
106. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353: 123-132.
107. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 300-308.
108. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008; 372: 1809-1818.
109. Vamvakas LAS, Kentepozidis NK, Karampeazis A et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: suppl abstr 7519.
110. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1125-1132.
111. Scagliotti GV, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*, 2012; 7(12): 1823-9.
112. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1142-1147.
113. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010; 96: 17-32.
114. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus wholebrain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 2483-2491.
115. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*, 2004; 363: 1665-1672.
116. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2010; 69: 251-25.