

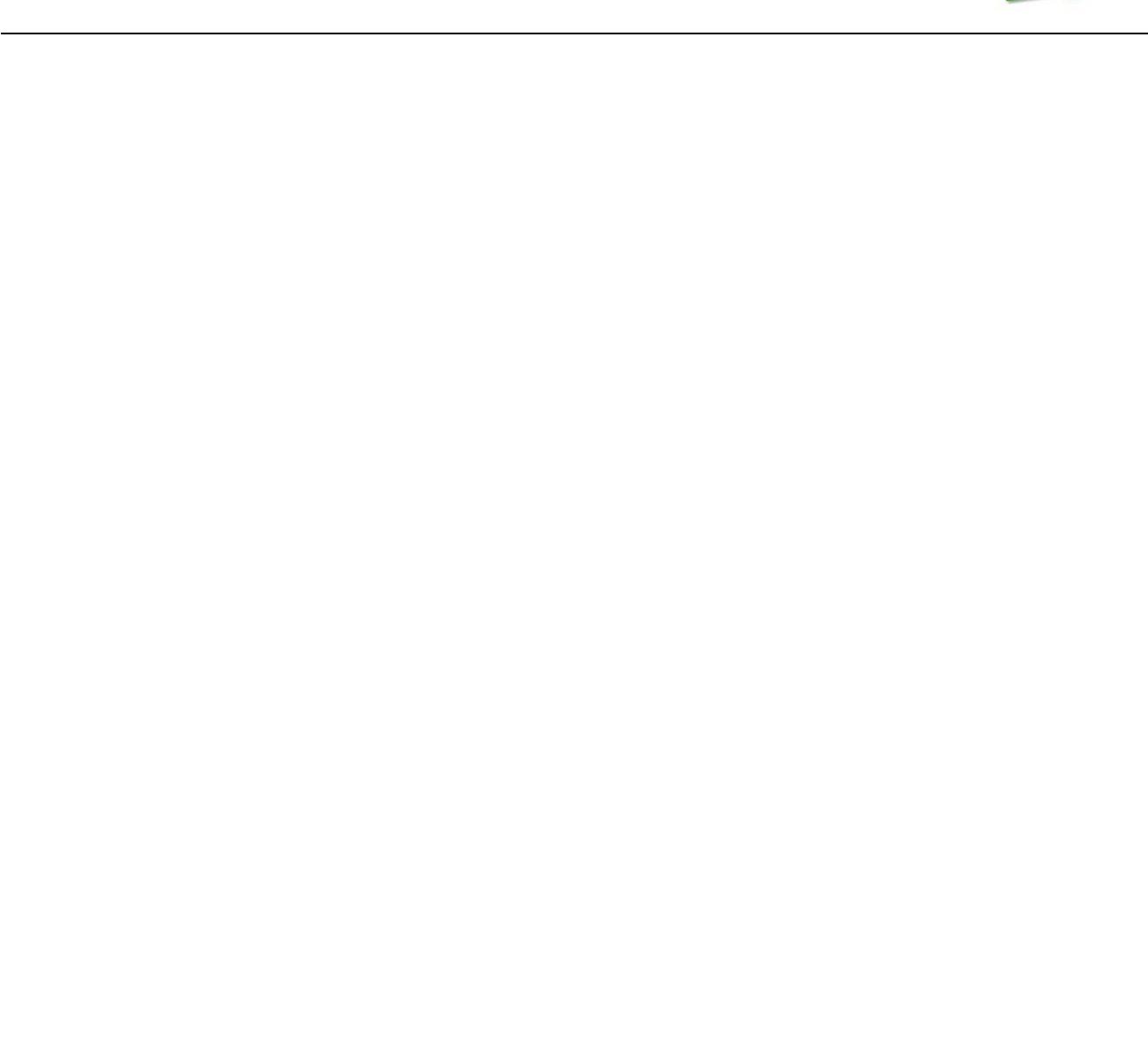


Linee guida

NEOPLASIE DEL POLMONE

Edizione 2014





Coordinatore: Lucio Crinò

Segretario Scientifico: Massimo Di Maio

Estensori:

Editta Baldini,
Francesco Puma,
Federico Cappuzzo,
Stefano Gasparini,
Silvia Novello,
Antonio Rossi

Referee AIOM

Andrea Ardizzoni,

Giorgio Scagliotti,

Referee AIRO

Umberto Ricardi

Referee AIPO

Katia Ferrari

Referee SIAPEC

Oscar Nappi

Giulio Rossi

Referee SICT

Pierluigi Granone

Indice

1.	Dati epidemiologici	6
1.1	Incidenza	6
1.2	Mortalità	6
1.3	Sopravvivenza	6
1.4	Prevalenza	7
2.	Aspetti correlati alla prevenzione	7
2.1	Fattori di rischio	7
2.2	Prevenzione primaria	8
2.3	Prevenzione secondaria	9
3.	Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM	10
3.1	Inquadramento biologico-classificativo	10
3.2	Iter diagnostico conseguente al dubbio di neoplasia	13
3.3	Stadiazione clinica di neoplasia accertata	17
3.4	Classificazione TNM	21
4.	Trattamento della malattia iniziale	23
4.1	Terapia chirurgica	23
4.2	Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica	26
4.3	Terapia adiuvante post-chirurgica	29
4.4	Terapia neoadiuvante	32
5.	Follow up dopo terapia primaria	37
6.	Trattamento della malattia localmente avanzata	41
7.	NSCLC – Trattamento della malattia avanzata	43
8.	Microcitoma	51
9.	Figure	54
10.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	61
11.	Bibliografia	62

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANSe paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) LA QUALITA' DELL'EVIDENZA SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D) che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi*****. Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; le lettere **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo \checkmark . **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>NON deve essere offerto</u> l'intervento.

****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare la qualità dell'evidenza SIGN

1->	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1++	Rischio di bias molto basso.
1+	Rischio di bias basso.
1-	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2 ->	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2+	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2-	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3 ->	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4 ->	Expert opinion.

Note:

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it

** SIGN= Scottish Intercolligate Guidelines Network

*** GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

(Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE).

1. Dati epidemiologici

(Fonte: *I numeri del cancro in Italia 2014. AIOM-AIRTUM*)

1.1 Incidenza

Nel 2014 sono attese in Italia circa 40.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali quasi il 30% incideranno nel sesso femminile. Esse rappresenteranno circa l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% nei maschi ed il 6% nelle femmine. Si calcola che, attualmente, 1 uomo su 9 ed una donna su 37 sviluppi un tumore del polmone nel corso della vita.

Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2007-2010, sono state marginalmente più incidenti nelle regioni settentrionali (71,5 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (64,8 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (66,7/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato, con un tasso di 22,4 casi/100.000 abitanti al Nord, di 18,8/100.000 abitanti al Centro e di 13,3/100.000 abitanti al Sud. I casi diagnosticati nel periodo 2007-2010 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 38% è rappresentato da adenocarcinomi (33% tra gli uomini e 48% tra le donne), il 22% da carcinomi squamosi (26% tra gli uomini e 13% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre o non specificate morfologie.

Il previsto invecchiamento della popolazione italiana e il conseguente aumento della prevalenza di soggetti in fasce di età più avanzata e più a rischio di sviluppare neoplasie comporterà un aumento di nuove diagnosi di tumori del polmone.

Le tendenze temporali di queste neoplasie illustrano chiaramente gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione, si registra una modesta diminuzione di incidenza negli uomini, in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo (-5,2%/anno negli anni più recenti). A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+2,7%/anno nel periodo compreso tra il 1996 ed il 2010).

1.2 Mortalità

Nel 2011, sono state osservate in Italia 33.706 morti per tumore del polmone (ISTAT). Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 27% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne (11% del totale delle morti). Anche per la mortalità, l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi (-7,2%/anno negli anni più recenti) e un costante incremento nelle femmine (+1,9%/anno nel periodo 1996-2015). Così come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi degli ultimi due decenni.

1.3 Sopravvivenza

La percentuale di sopravviventi a 5 anni fra i malati di tumore del polmone è moderatamente aumentata tra i primi anni '90 e la fine del primo decennio del 2000, passando dal 10% al 14% nei maschi e dal 12% al 18% nelle femmine.

1.4 Prevalenza

Il tumore del polmone permane, ancora oggi, una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2006 vivevano in Italia 75.365 persone con tumore del polmone, pari al 3,4% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 57.321 erano i maschi (il 6% di tutti i malati di tumore) e 18.000 le donne (solo 1,5% di tutte le malate di tumore).

2. Aspetti correlati alla prevenzione

2.1 Fattori di rischio

Il fumo di tabacco costituisce il più importante fattore di rischio per l'insorgenza di tumore del polmone, e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati.

Il rischio relativo è in stretta relazione con il numero di sigarette/die fumate, con la durata (in anni) dell'abitudine e con il contenuto di catrame [1-7]. Il rischio relativo dei fumatori (considerati *in toto*) rispetto ai non fumatori è pari a 14, mentre quello dei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno) è di 20 volte. Per quanti smettono di fumare, il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi.

Gli ultimi studi collaborativi europei e le metanalisi dei dati disponibili evidenziano per i fumatori passivi un aumento del rischio tra il 20% ed il 50% rispetto ai non fumatori [8,9]. (**Livello di evidenza 2++**)

Nel passato l'abitudine al fumo è stata molto più diffusa nel sesso maschile, ma negli ultimi anni questa differenza si è sensibilmente ridotta: si valuta che oggi si verifichino, nel sesso femminile, oltre 1.000.000 di morti per anno in tutto il mondo a causa del fumo di sigaretta. Negli U.S.A., dal 1987 la mortalità per carcinoma polmonare nelle donne ha superato quella per carcinoma mammario. Nei Paesi in via di sviluppo la percentuale di donne che fumano è in costante crescita, in rapporto alla campagna di penetrazione delle industrie del tabacco. Negli U.S.A., invece, la percentuale di fumatori nel sesso maschile è scesa dal 50% della popolazione adulta del 1950 al 25,7% del 2002, mentre tra le donne la riduzione è stata molto meno sensibile (dal 34% al 21%).

Molte sostanze di origine lavorativa e/o ambientale (asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometiletere, radon e altri) sono riconosciuti essere carcinogeni polmonari che spesso, come nel caso dell'amianto, potenziano il loro effetto in presenza di fumo di tabacco.

Il ruolo dell'inquinamento atmosferico è oggi riconosciuto come un importante fattore causale per il tumore del polmone, oltre che per numerose altre patologie respiratorie [10]. E' molto probabile un effetto interattivo e di potenziamento dei cancerogeni presenti nell'ambiente atmosferico e nel fumo di tabacco.

Il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici si è evidenziato negli ultimi anni, anche se nell'eziologia di questo tumore rimane preponderante il peso dei fattori ambientali.

Un'indagine relativa all'abitudine al fumo degli italiani effettuata dalla Doxa per l'anno 2011 su incarico dell'Istituto Superiore di Sanità ed in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori ha evidenziato che attualmente in Italia i fumatori sono 11,8 milioni, corrispondenti a circa il 22,7% della popolazione. Di questi, il 26% sono maschi ed il 19,6% sono femmine. La figura A illustra l'andamento della prevalenza percentuale di fumatori in Italia tra il 1975 ed il 2011:

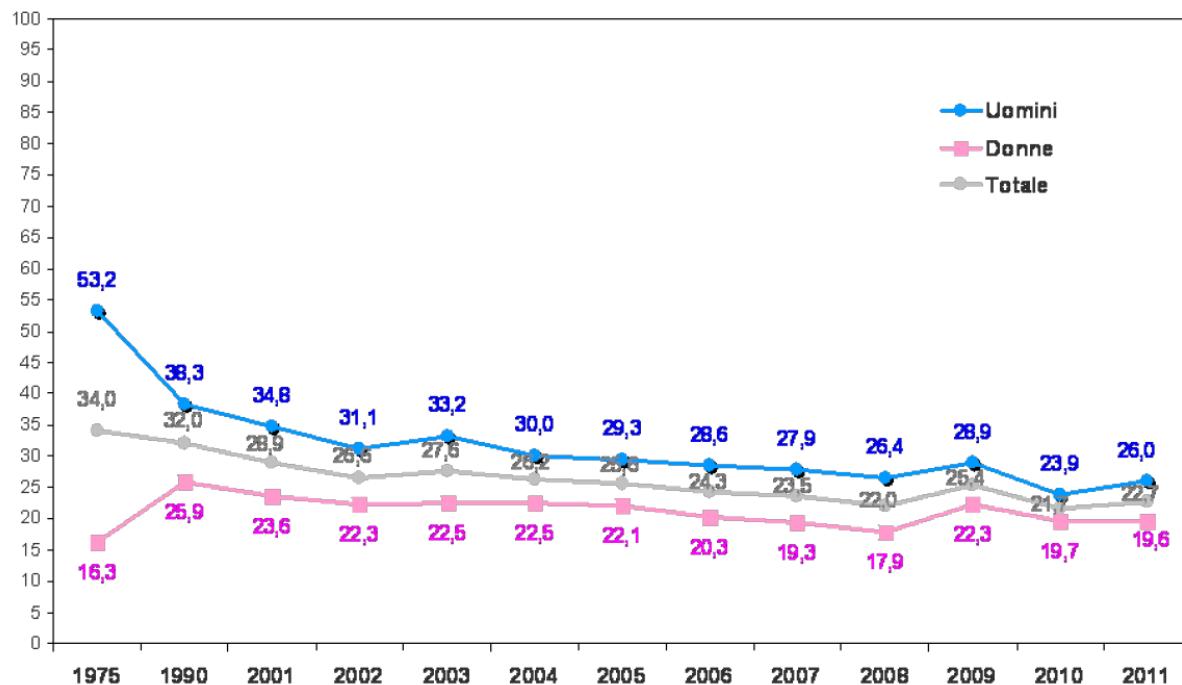


Figura A. Andamento della prevalenza percentuale di fumatori in Italia tra il 1975 ed il 2011
 (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. http://www.iss.it/binary/fumo/cont/DOXA_2011_PACIFICI.pdf)

2.2 Prevenzione primaria

La diminuzione nella mortalità per tumore del polmone nell'ultimo decennio segue la modificazione dell'abitudine al fumo nei maschi, ed in particolare l'aumento del numero di ex fumatori. Vi è evidenza che programmi organizzati dai medici di medicina generale, volti a diminuire la proporzione di fumatori, raggiungano il loro effetto. Più controversa è l'evidenza di efficacia di campagne antifumo nelle scuole: esse sembrano raggiungere il loro obiettivo solo in presenza di particolari professionalità ed organizzazione della campagna stessa. Non quantificato in letteratura è l'effetto delle campagne antifumo tramite i mass-media, mentre è evidenziato che l'abitudine al fumo dei genitori aumenta la probabilità dell'abitudine al fumo dei figli. Di recente è stata riconosciuta l'importanza dell'assuefazione alla nicotina e la specificità con cui i fumatori cercano di mantenerla. Questi due concetti sono alla base di quella pubblica calamità costituita dalle sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina. Infatti i fumatori per mantenere una adeguata introduzione di nicotina spesso inconsapevolmente aumentano la durata di ogni singola aspirazione di fumo o il numero di sigarette fumate. Il rischio dell'introduzione delle cosiddette sigarette leggere sta nel fatto che molti fumatori che potenzialmente avrebbero smesso di fumare continuano nell'illusione di un rischio ridotto, grazie a prodotti considerati più sicuri ed erroneamente ritenuti una valida alternativa alla interruzione del fumo.

Recentemente è esploso il fenomeno delle sigarette elettroniche, che consistono in un dispositivo a batteria che vaporizza una soluzione spesso contenente nicotina, in quantità variabile. Al momento non ci sono supporti scientifici per approvarne l'uso come alternativa sicura alle sigarette tradizionali e non esiste una normativa che garantisca e tuteli i consumatori anche perché, non contenendo tabacco e non essendo considerate farmaci, non sono sottoposte alle norme vigenti [11]. Le evidenze scientifiche sull'argomento sono ancora carenti. La sigaretta elettronica non è ancora di provata efficacia come metodo per smettere di fumare, e non può essere assimilata alla tradizionale terapia con sostituti nicotinici.

Nel 2013, i Gruppi di Studio “*Prevenzione, controllo del fumo di tabacco e ambiente*” dell’Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e “*Epidemiologia e prevenzione*” della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR) hanno elaborato congiuntamente un Documento, al fine di riassumere le implicazioni relative alla salute derivanti dall’uso della sigaretta elettronica. Il Documento è consultabile online sul sito [www.aiponet.it \(http://www.aiponet.it/it/news/aiponet/detail/0/262/9884/sigaretta-elettronica-.html\)](http://www.aiponet.it/it/news/aiponet/detail/0/262/9884/sigaretta-elettronica-.html)

2.3 Prevenzione secondaria

Prevalenza e mortalità giustificherebbero l’assoluta necessità di idonei programmi di screening del carcinoma polmonare in fase precoce asintomatica nella popolazione considerata ad alto rischio (fumatori di un pacchetto sigarette/die di età superiore a 50 anni, soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori, soggetti già sottoposti precedentemente ad exeresi radicale di carcinoma della testa e del collo, polmonare o delle vie digestive superiori) [12-20].

Sfortunatamente gli unici test diagnostici sino ad oggi disponibili, con caratteristiche idonee per indagini di screening (radiogramma toracico ed esame citologico dell'escreato), allorché impiegati singolarmente o in combinazione, hanno dimostrato, nell’ambito di studi clinici condotti nel corso degli ultimi 30 anni, una scarsa sensibilità diagnostica [21]. Nel confronto con quanto osservato in individui ove la diagnosi è posta sulla base del quadro clinico, in quelli sottoposti a screening aumenta la percentuale di neoplasie in stadio iniziale, non registrandosi tuttavia significative modificazioni della mortalità. Inoltre l’apparente aumento di sopravvivenza è frutto dell’anticipazione diagnostica, senza che risulti modificata la storia naturale della malattia.

Negli ultimi anni, studi pilota osservazionali di tipo prospettico condotti in individui forti fumatori hanno dimostrato la superiore sensibilità della TC (tomografia assiale computerizzata) spirale rispetto alla semplice radiografia del torace nell’individuare noduli polmonari neoplastici in soggetti asintomatici. In uno studio di fase II [18] e in uno studio randomizzato del National Cancer Institute [22,23], entrambi pubblicati sul New England Journal of Medicine, è stata recentemente documentata una possibile riduzione di mortalità (del 20% circa) in pazienti ad alto rischio, sottoposti a controlli periodici sistematici, con TC spirale a basso contenuto di radiazioni, rispetto al gruppo di controllo, che eseguiva soltanto radiografie del torace [**Livello di evidenza 1++**]. Tuttavia, trattandosi di studi preliminari e di un unico studio randomizzato, che non pone indicazioni pratiche da trasferire nella pratica clinica, non si ritiene ancora possibile modificare l’attuale situazione della prevenzione secondaria nella realtà del nostro paese.

Nei pazienti a rischio elevato (> 50 anni, > 20 sigarette/die e lunga esposizione), dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione a trial clinici randomizzati attualmente in corso anche nel nostro Paese.

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Lo screening con TC spirale nei soggetti ad alto rischio ha documentato una possibile riduzione della mortalità [22,23]. Tuttavia, in considerazione dell’elevato numero di falsi positivi e dell’incerto rapporto danno/beneficio, non dovrebbe essere raccomandato come misura di sanità pubblica.	Negativa debole

3. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM

3.1 Inquadramento biologico-classificativo

La classificazione istopatologica raccomandata è quella della WHO, periodicamente aggiornata da un Comitato di Esperti internazionali che, nell'ultima edizione, vede coinvolti, insieme ai patologi, specialisti afferenti alle varie discipline dedicate allo studio e alla cura del cancro del polmone [24-26].

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: Carcinoma Squamoso (CS), Adenocarcinoma (ADC), Carcinoma a Grandi Cellule (CAGC) e Carcinoma a Piccole Cellule (CAPC).

Nei paesi occidentali, la frequenza dell'ADC è in netto incremento (>50%), mentre CS e CPC sono in significativa riduzione.

Negli ultimi anni, la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non-a piccole-cellule (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*) è divenuta critica per le nuove terapie istotipo-relate.

La diagnosi può essere eseguita sull'attenta valutazione dei criteri morfologici convenzionali su ematossilina-eosina, ma la tecnica immunoistochimica (IIC) risulta fondamentale nella definizione dei NSCLC quando la neoplasia si presenta scarsamente differenziata o non altrimenti specificata (N.A.S.)

L'istotipo ADC è solitamente positivo per TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1), citocheratina 7 e napsina; il CS esprime p63, p40, citocheratine ad alto peso molecolare (es. CK5/6) e desmocollina-3; cromogranina, sinaptofisina, CD56 sono i migliori marcatori per le neoplasie neuroendocrine. Da ricordare che anche la metodica IIC non è perfetta e possono osservarsi immunofenotipi anomali (es. ADC positivi per p63 o CS positivo per CK7). Nella diagnosi differenziale tra ADC e CS, l'utilizzo di TTF-1 e p40 è attualmente il migliore approccio, anche nell'ottica di preservare il tessuto neoplastico per le indagini molecolari predittive (*vedi sotto*).

Le indagini di IIC possono essere applicate sia su campioni biotecnici fissati in formalina che su preparati citologici. Di grande utilità pratica è l'allestimento di cito-inclusi (cell-block) partendo da materiale citologico su versamento o materiale cito-aspirativo.

Il ruolo diagnostico dell'IIC introdotto nella prossima classificazione WHO-2015 anche su campioni operatori di NSCLC N.A.S. porterà ad una ridefinizione della categoria dei CGC.

Carcinomi invasivi

Carcinoma Squamoso o Squamocellulare

Questo tumore interessa prevalentemente le regioni ilari. L'accertamento clinico è per lo più broncoscopico-biopatico, accompagnato da citologia da esfoliazione spontanea (espettato) pre- e post-broncoscopia o per abrasione (spazzolato bronchiale). Il CS presenta alcune varianti: papillare, a cellule chiare, a piccole cellule, basaloide.

Adenocarcinoma

E' un tumore a prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco-regionale, quella intraparenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza.

Di recente è stata proposta dalle maggiori società scientifiche internazionali (IASLC/ATS/ERS) una nuova classificazione di ADC, che considera, oltre all'ADC invasivo, anche lesioni preinvasive come l'iperplasia adenomatosa atipica, l'ADC *in situ* mucinoso e non mucinoso, in parte corrispondenti al carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC) della precedente classificazione, e l'ADC minimamente invasivo (*minimally invasive adenocarcinoma*), caratterizzato da dimensioni ≤ 3 cm, crescita prevalentemente lepidica ma con infiltrazione stromale < 5 mm. L'ADC invasivo comprende vari patterns raggruppati in 3 pattern prognostici pattern lepidico, di grado 1, pattern acinare e papillare, di grado 2, pattern micropapillare e solido, di grado 3.

Negli ADC sono frequenti le varianti istologiche miste, per cui la diagnosi patologica viene formulata riportando le percentuali delle singole componenti.

Il concetto di carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC) è stato eliminato.

Esistono alcune varianti peculiari di ADC invasivo: mucinoso (ex BAC mucinoso), colloide, enterico, fetale. Alcune di queste varianti possono perdere il TTF-1 e la naspina acquisendo un fenotipo di tipo intestinale (ADC enterico e colloide sono frequentemente positivi per CDX2 e citoqueratina 20; ADC mucinoso è spesso positivo solo per citoqueratina 7).

Carcinoma a Grandi Cellule

La definizione di CGC è in genere una diagnosi di esclusione e rappresenta il sinonimo di NSCLC N.A.S. su campione operatorio. Esistono 5 varianti di CGC: basaloide, simil-linfoepiteliale (*lymphoepithelioma-like*), a cellule chiare, a fenotipo rabdoide e a grandi cellule neuroendocrino. Come accennato precedentemente, nella nuova classificazione WHO molte varianti saranno eliminate e accorpate all'interno dei carcinomi più convenzionali, con l'eccezione del carcinoma simil-linfoepiteliale e l'introduzione del carcinoma con traslocazione NUT. Il termine CGC non va mai applicato quando la diagnosi viene posta su piccole biopsie o su esami citologici essendo una diagnosi da porre solo su campione operatorio.

Carcinoma a Piccole Cellule (Microcitoma)

Tumore a prevalente localizzazione centrale, costituisce circa il 10-15% dei carcinomi polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. La diagnosi si basa soprattutto sulle caratteristiche nucleari (cromatina finemente dispersa, nucleolo assente, mitosi frequenti con detriti apoptotici) ed è molto più facile su campione citologico ben allestito piuttosto che su biopsia, per la frequente presenza di artefatti da trauma biotico.

Il CPC è raramente operabile, mentre diffusione mediastinica ed ematica a distanza sono presenti già alla diagnosi. La diagnosi differenziale va posta soprattutto nei confronti di tumori carcinoidi e linfomi, per le importanti ricadute terapeutiche. Il CPC si caratterizza per positività puntiforme (*dot-like*) per citoqueratine (in particolare a basso peso molecolare come CAM5.2) e cromogranina, positività per TTF-1 e CD56 (80% dei casi), negatività per LCA, p63 e napsina, con elevato indice citoproliferativo con Ki67/MIB-1 (>70%).

Caratterizzazione biomolecolare

Negli ultimi anni lo studio delle caratteristiche molecolari dei tumori del polmone ha messo in evidenza un ruolo specifico di alcuni geni che rappresentano importanti bersagli terapeutici, tra cui EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) ed ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

Nel NSCLC (ed in particolare nel 10-15% degli ADC dei pazienti caucasici e nel 40% dei pazienti asiatici) sono state identificate mutazioni attivanti di EGFR a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21, la cui presenza rappresenta il più importante fattore predittivo per adottare terapie a bersaglio molecolare con specifici inibitori [27,28,29].

KRAS è un oncogene mutato nel 20-30% degli ADC polmonari, particolarmente nella popolazione caucasica fumatrice ed in forme muco-secerenti o solide.

Più recentemente, sono state documentate nuove alterazioni molecolari che definiscono in maniera specifica altri sottogruppi di ADC: il riarrangiamento dell'oncogene *ALK* con l'oncogene *EML4* sul braccio corto del cromosoma 2 (o con altri geni di fusione) attiva una specifica tirosinochinasi coinvolta nei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulare [30-37], presente nel 5-8% circa degli ADC polmonari. La determinazione del riarrangiamento del gene *ALK* è necessaria per selezionare i pazienti da sottoporre a trattamento con inibitori specifici (crizotinib, già impiegato nella pratica clinica, nonché altri non ancora disponibili nella pratica clinica).

Altre alterazioni molecolari, particolarmente in ADC, con promettente ricaduta terapeutica con inibitori specifici sono rappresentate dal riarrangiamento del gene *ROS1* (1-2% di ADC) e del gene *RET*, mutazioni attivanti di *BRAF* (sia V600E che non-V600E) ed *HER2* [38,39]. Amplificazione di *FGFR1*, mutazione di *PI3KCA*, mutazioni di *PTEN*, amplificazione e mutazioni di *PDGFR* e mutazioni di *DDR2* sono alterazioni molecolari con promettente ricaduta terapeutica nel CS.

Attualmente, solo *EGFR* ed *ALK* rappresentano bersagli molecolari con terapia specifica disponibile e dunque vanno testati, come riportato di seguito. Il ruolo di *KRAS* (seppure rappresenti il *driver* molecolare più frequentemente implicato nell'ADC polmonare e la presenza di mutazioni di *KRAS* sia stata evidenziata come un fattore predittivo negativo per l'uso di inibitori di *EGFR*) è ancora controverso sia come fattore prognostico che predittivo alla risposta chemioterapica. Pertanto la determinazione di *KRAS* contemporaneamente ad *EGFR* e *ALK* rimane del tutto opzionale.

E' buona pratica, tuttavia, cercare di testare subito anche *ALK* insieme ad *EGFR* per cercare di ottimizzare l'utilizzo del materiale tumorale, spesso limitato. Mentre *EGFR* e *KRAS* sono solitamente alterazioni geniche mutualmente esclusive, il riarrangiamento di *ALK* è stato riscontrato nell'1-2% dei tumori *EGFR* mutati.

L'ottenimento di maggiori quantità di materiale neoplastico, la conservazione adeguata delle cellule tumorali, la scelta della re-biopsia in caso di tumore *oncogene-addicted* in corso di resistenza farmacologica, l'ottimizzazione della gestione del materiale da parte di patologi dedicati alla patologia polmonare rappresenteranno punti chiave nelle scelte decisionali nel prossimo futuro dell'Anatomia Patologica in campo oncologico polmonare.

Relativamente alla determinazione dello stato mutazionale di *EGFR*, le raccomandazioni elaborate dall'AIOM in collaborazione con la SIAPEC prevedono che:

- La determinazione dello stato mutazionale di *EGFR* si rende necessaria per la scelta della migliore strategia terapeutica in pazienti selezionati con NSCLC in stadio avanzato;
- Possono essere sottoposti ad esame mutazionale del gene *EGFR* i pazienti con NSCLC ad istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, e NSCLC N.A.S. che presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni;*
- La determinazione delle mutazioni di *EGFR* può essere eseguita su pezzo operatorio oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi;
- Nei pazienti non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, in cui non è disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva determinazione molecolare quando clinicamente indicato.

*Nei casi di carcinoma squamoso "puro" (p40+/TTF1-), il paziente può non essere testato in quanto sicuramente *EGFR* non mutato, con l'eccezione dei rari casi di carcinoma squamoso in pazienti giovani o non fumatori, in cui il test va comunque eseguito.

Relativamente alla determinazione del riarrangiamento di *ALK*, le raccomandazioni elaborate dall'AIOM in collaborazione con la SIAPEC prevedono che:

- L'esame di *ALK* trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, o NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene;
- In base alle conoscenze attuali, la determinazione delle alterazioni di *ALK* può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi;
- Nei pazienti a più alta probabilità in assoluto di alterazioni di *ALK*, ovvero non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva determinazione molecolare quando clinicamente indicato.
- Ad oggi, l'esame standard per la determinazione è la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), anche se nell'approvazione dell'EMA (*European Medicines Agency*) si fa riferimento alla positività di *ALK* con un "test validato" (es. immunoistochimica o RT-PCR). L'immunoistochimica con i nuovi kit ad elevata sensibilità (clone D5F3) rappresentano un ottimo test di screening per identificare i casi da sottoporre ad ulteriore conferma FISH.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La determinazione dello stato mutazionale di <i>EGFR</i> deve essere eseguita per scegliere la migliore strategia terapeutica in pazienti con NSCLC in stadio avanzato, con istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, e NSCLC N.A.S. che presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni.	Positiva forte
C	L'esame di <i>ALK</i> deve essere eseguito nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato, con istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, o NSCLC N.A.S. che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene.	Positiva forte

3.2 Iter diagnostico conseguente al dubbio di neoplasia

La prima formulazione di una diagnosi di un carcinoma polmonare avviene solitamente sulla base di un radiogramma toracico e di un successivo esame TC, anche se una buona parte di pazienti giunge all'osservazione del medico accusando già sintomi sistematici. Il sospetto diagnostico su base clinica viene posto, il più delle volte, solo negli stadi avanzati; fa eccezione l'emoftoe, sintomo che più frequentemente può presentarsi anche in fase iniziale di malattia.

Le più comuni modalità di presentazione radiologica in pazienti affetti da neoplasia polmonare sono:

- lesione periferica solitaria
- atelettasia polmonare (con/senza versamento pleurico)
- lesione addensante ilare con/senza infiltrazione del mediastino, senza segni di metastasi a distanza o di versamento pleurico
- nodulo non solido o parzialmente solido (“a vetro smerigliato”, *ground glass opacity*, GGO)
- lesione metastatica singola o lesioni multiple a distanza
- versamento pleurico.

La fase diagnostica e la successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale delle metodiche attualmente disponibili [40-71]. Un approccio di tipo sequenziale prevede l'esecuzione del radiogramma toracico, il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati, l'esame obiettivo, la TC del torace con mezzo di contrasto, l'esecuzione della broncoscopia (con accertamento dell'eventuale estensione endobronchiale della lesione), la definizione di natura dell'addensamento toracico tramite l'esame citostologico e la valutazione dell'entità della estensione intratoracica od extratoracica della lesione [**Livello di evidenza 3**].

Collateralmente occorre verificare l'operabilità del paziente in rapporto ad altre condizioni mediche, quali la funzione respiratoria, cardiovascolare e metabolica.

Tomografia assiale computerizzata

La valutazione dei fattori T, N e, per alcune sedi, M (con eventuali esami complementari) è possibile con l'impiego della TC.

La TC deve essere eseguita con l'impiego di mezzo di contrasto e dovrebbe includere, oltre al torace, anche l'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento del fegato e dei surreni.

La TC del torace è il test di scelta sulla base delle informazioni che è in grado di fornire rispetto agli altri esami strumentali disponibili. I parametri da valutare nel sospetto di neoplasia sono: grandezza della lesione, forma, densità e accrescimento. Le dimensioni della neoformazione sono strettamente correlate al rischio di malignità, come l'irregolarità del profilo. La densità della massa può essere omogenea o disomogenea e varia da lesioni solide a neoformazioni a "vetro smerigliato"; il rischio di malignità si associa maggiormente a lesioni solide non calcifiche con densità variabile. L'accrescimento, qualora dimostrato, costituisce alto rischio di neoplasia [72].

L'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta aggiunge una spesa modesta, ma può identificare metastasi nel 10% circa dei pazienti. Tuttavia la frequenza elevata (intorno al 50%) di immagini TC falsamente positive (dovute per lo più ad adenomi surrenalici o a cisti epatiche) richiede in prima istanza un accertamento ecografico e, qualora il dubbio persista, un accertamento istologico, prima di escludere dal trattamento chirurgico casi altrimenti operabili.

Più discussa è l'opportunità di estendere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC all'encefalo nei pazienti clinicamente asintomatici (l'esame è comunque consigliato, secondo la pratica corrente nel nostro paese, nelle istologie non squamose nei casi in cui lo staging non evidenzi malattia al primo stadio).

Nella definizione del parametro T, la TC (come del resto tutte le altre tecniche a disposizione) incontra dei limiti soprattutto nel valutare l'invasione della parete toracica o delle strutture mediastiniche.

Per quanto riguarda l'accuratezza della TC nella definizione del coinvolgimento linfonodale mediastinico, una revisione sistematica degli studi pubblicati negli ultimi 10 anni ha stimato una sensibilità variabile dal 40% al 65% ed una specificità dal 45% al 90%. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano come termine per l'anormalità un diametro linfonodale superiore ad 1 cm nell'asse breve.

I casi con valutazione TC falsamente negativa sono rappresentati soprattutto dalle micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre immagini TC falsamente positive sono spesso dovute a processi infiammatori in corso o comunque recenti.

Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Nel corso degli ultimi anni si è progressivamente affermato un ruolo significativo per la tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (PET con 18FDG), meglio se associata alla TC (PET-TC), sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario che nella stadiazione e ristadiazione del carcinoma polmonare.

Valutazione del nodulo polmonare solitario

La TC dinamica è considerata nell'ambito della diagnostica per immagini il test più sensibile per lo studio del nodulo polmonare (sensibilità 98%/100%; specificità 29%/93%; valore predittivo positivo 68%; valore predittivo negativo 100%) e può orientare verso un giudizio di benignità quando l'incremento di densità dopo m.d.c. sia inferiore a 15-20 HU.

La PET-TC con 18FDG si è dimostrata più accurata rispetto alla TC nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario. Una metanalisi su 450 noduli polmonari ha evidenziato valori mediani di sensibilità del 98,0% e di specificità dell'83,3% [47]. L'inserimento della PET con 18FDG nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario ha consentito di ampliare lo spettro di informazioni relative alla lesione introducendo l'analisi del comportamento metabolico. Questi dati integrano quelli forniti dalla TC, relativi a forma, dimensione, densità e vascolarizzazione. L'esame istologico a conferma della diagnosi rimane fondamentale nello studio del nodulo polmonare solitario [73], anche se la 18FDG-PET può consentire di limitare il ricorso a metodiche invasive, con vantaggi in termine di riduzione dei costi [48] e delle possibili complicanze.

Alcuni fattori possono influenzare la captazione del 18FDG e la visibilità delle lesioni all'indagine PET: valori elevati di glicemia possono determinare una riduzione della captazione del 18FDG; lesioni di piccole dimensioni possono non essere rilevate per i limiti di risoluzione delle apparecchiature PET oggi disponibili, mentre alcuni istotipi ad elevata differenziazione possono presentare un metabolismo glucidico non significativamente aumentato, con conseguente ridotta captazione del 18FDG.

Poiché la risoluzione delle apparecchiature PET attualmente disponibili è attorno ai 5-7 mm, non è possibile rilevare noduli di dimensioni inferiori a tale limite (per i quali peraltro la probabilità di malignità risulta essere inferiore), mentre la concentrazione di 18FDG rilevata dalla PET è inferiore a quella reale per noduli di dimensioni inferiori al doppio della risoluzione del sistema (10-15 mm), a causa dell'effetto di volume parziale. Pertanto la sensibilità della PET con 18FDG è nettamente ridotta per i noduli di dimensioni inferiori ad 8-10 mm [46].

I noduli polmonari di dimensioni superiori al centimetro dovrebbero essere valutati in prima istanza con la PET con 18FDG: i noduli che non presentano captazione del 18FDG possono essere indirizzati ad una sorveglianza meno aggressiva, mentre i noduli ipercaptanti devono essere tutti valutati citologicamente od istologicamente per la limitata specificità della PET [49]. Resta comunque cruciale la necessità di ottenere una campionatura cito-istologica del nodulo.

I tumori neuroendocrini ben differenziati ed alcune forme di adenocarcinoma possono presentare un metabolismo glucidico ridotto, con conseguente riduzione della sensibilità della PET con 18FDG.

Poiché il 18FDG può essere captato da numerosi processi infiammatori - quali le micosi, le malattie granulomatose attive (tubercolosi, sarcoidosi), i noduli reumatoidi, l'amiloide e la polmonite organizzativa - la PET è di limitata utilità nella valutazione dei noduli polmonari multipli a causa della limitata specificità.

La PET costituisce un'indagine di livello superiore e deve essere utilizzata come guida, se positiva, a metodiche invasive (es. agobiopsia, videotorascopia).

Tipizzazione della malattia

Le difficoltà diagnostiche della prima fase per la definizione della natura della/e lesione/i sono differenti in rapporto alla collocazione centrale o periferica del tumore primario. Per le lesioni centrali endoscopicamente visibili, la diagnosi patologica si ottiene tramite prelievi cito-istologici in corso di broncoscopia (biopsia, brushing, agoaspirato transbronchiale).

Le lesioni periferiche possono essere approcciate sia per via transbronchiale che per via percutanea. Il vantaggio dell'approccio transbronchiale è legato alla possibilità di ottenere informazioni stadiative con l'esplorazione delle vie aeree (eventuale interessamento di grossi bronchi o presenza di neoplasie broncogene centrali sincrone) e alla ridotta incidenza di complicanze (specialmente pneumotorace). Inoltre l'approccio transbronchiale fornisce la possibilità, durante la stessa procedura diagnostica, di campionare eventuali linfonodi tramite agoaspirato transbronchiale (TBNA).

Per contro l'approccio percutaneo, pur non fornendo informazioni stadiative, fornisce una migliore sensibilità diagnostica, anche se gravato da un maggiore rischio di pneumotorace. L'approccio transbronchiale andrebbe considerato in prima istanza, specialmente per i pazienti candidati a chirurgia (per i quali è indispensabile un'accurata stadiazione) o per i pazienti con severa compromissione della funzionalità respiratoria (per i quali il rischio di uno pneumotorace potrebbe essere eccessivo). Sia l'approccio transbronchiale che quello percutaneo alle lesioni polmonari periferiche forniscono una sensibilità diagnostica che è funzione del diametro della lesione, essendo più bassa per le lesioni inferiori a 2 cm. Tuttavia qualora la broncoscopia e l'agobiopsia transtoracica risultino negative, in assenza di una specifica diagnosi di patologia benigna, occorre, in presenza di un motivato sospetto clinico, giungere in tempi brevi ad una definizione diagnostica. In una esigua minoranza dei casi (meno del 5% per noduli superiori ai 2 cm), la diagnosi cito-istologica di neoplasia resta indeterminabile, nel qual caso si pone indicazione di biopsia escisionale video-toracoscopica (VATS) o toracotomia.

Una problematica particolare è posta dalle immagini "a vetro smerigliato" (GGO), frequentemente multiple e di difficile inquadramento, che possono essere ricondotte a diversi tipi istologici con differente potenziale di malignità. I dati di cui disponiamo al momento orientano per un atteggiamento conservativo in presenza di GGO puri, senza componente solida, di dimensioni fra 5 e 8 mm. Più complessa è invece la gestione dei GGO con parziale componente solida: in questi casi si impone un atteggiamento più aggressivo, sia per quanto riguarda l'accertamento biotico, sia per il follow-up, che dovrebbe essere non inferiore a tre anni.

Esame citologico dell'escreato

L'esame citologico dell'escreato è il metodo diagnostico non invasivo utilizzabile ogni qualvolta si sospetti una neoplasia polmonare. L'accuratezza diagnostica dell'esame è legata alla corretta esecuzione della raccolta e della preparazione del materiale.

La specificità del test, quando eseguito correttamente (con la tecnica dei 3 campioni), risulta essere pari al 99% con una sensibilità solo del 66%, più alta nelle lesioni centrali (71%) che in quelle periferiche (49%).

Broncoscopia

La broncoscopia rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare. Nelle lesioni centrali, broncoscopicamente visibili, la sensibilità diagnostica varia, combinando le diverse tecniche di prelievo, dal 69% al 91%. Le pinze biotiche sono lo strumento di prelievo maggiormente utilizzato, essendo in grado di offrire una resa diagnostica dell'80%, anche se alcuni studi riportano sensibilità maggiore del 90%.

Brushing e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia. In particolare il lavaggio bronchiale (washing) offre da solo una resa diagnostica bassa (in media: 47%) e in studi in cui il lavaggio è utilizzato assieme alla biopsia e al brushing, il numero di pazienti diagnosticati esclusivamente con il lavaggio è molto basso (2,2-3,9%), rendendo dubbia l'utilità di impiegare routinariamente questo metodo di prelievo nei tumori broncogeni centrali. Anche l'agoaspirato transbronchiale (TBNA) può essere utilizzato nel campionamento di lesioni centrali con una buona resa diagnostica (68-91%). L'impiego di questo strumento risulta particolarmente utile nei tumori con prevalente sviluppo sottomucoso o peribronchiale, oppure nelle lesioni ad ampia componente necrotica in cui l'ago, oltrepassando la zona necrotica, può avere più possibilità di campionare cellule vitali. Nelle lesioni periferiche, la sensibilità diagnostica della broncoscopia varia ampiamente in relazione a diversi fattori, quali le dimensioni della lesione, i rapporti della stessa con l'albero bronchiale e il tipo di strumento di prelievo impiegato. In questo contesto, l'ago-aspirato transbronchiale offre la migliore resa diagnostica rispetto alle pinze e al brushing, per cui il suo utilizzo routinario è raccomandato. L'impiego dell'ago-aspirato in associazione alla biopsia offre una resa diagnostica media per le lesioni periferiche superiori ai 2 cm del 78%. La sensibilità è notevolmente minore per le lesioni di dimensioni inferiori ai 2 cm (33%). Deve essere sottolineato che l'approccio transbronchiale alle lesioni polmonari periferiche localizzate si deve sempre avvalere di un sistema di guida che consenta all'operatore di centrare la lesione.

Il sistema di guida tradizionalmente utilizzato è la fluoroscopia, ma negli ultimi anni sono stati proposti strumenti alternativi come l'impiego di minisonde ecografiche (che spinte in periferia sono in grado di identificare la lesione) o di sistemi di navigazione elettromagnetica. Sebbene non esistano studi randomizzati che confrontino i risultati ottenuti con questi nuovi sistemi di guida con la tradizionale fluoroscopia, diversi studi evidenziano che la resa diagnostica per i noduli di piccole dimensioni aumenta con l'impiego dell'ecografia e/o della navigazione elettromagnetica, che trovano quindi particolare indicazione nei noduli inferiori ai 2 cm. L'approccio transbronchiale alle lesioni periferiche andrebbe comunque evitato in mancanza di un sistema di guida, data la scarsa resa diagnostica del lavaggio o di sistemi di campionamento "alla cieca".

La broncoscopia è una metodica sicura e le complicate sono rare.

Le più comuni complicate della broncoscopia sono:

- Emorragia, che si presenta nello 0,6-5,4% dei casi in corso di biopsia polmonare transbronchiale
- Pneumotorace da biopsia transbronchiale (1 - 3,4%)

I pazienti con sospetta lesione neoplastica alla TC, in assenza di controindicazioni gravi, devono essere sottoposti a broncoscopia. Un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo [Livello di evidenza 3].

Agoaspirato transtoracico

Per le lesioni periferiche non diagnosticabili con broncoscopia, l'impiego dell'agoaspirato transtoracico, sotto guida radiologica (preferibilmente TC), consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% dei tumori con diametro > 2 cm.

Fattore limitante di questa metodica è la valutazione dell'idoneità del prelievo. E' cruciale in tal senso un elevato livello di interazione fra radiologo e anatomo-patologo. La definizione dell'idoneità del prelievo durante la stessa seduta riduce gli accessi del paziente al servizio TC, i rischi e i disagi connessi alla manovra.

L'agoaspirato transtoracico può comportare alcune complicazioni: il 5% dei casi presenta emoftoe, in genere di modesta entità, il 10-20% presenta pneumotorace, per lo più minimo, di cui solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio.

L'agoaspirazione TC guidata è la procedura con la maggiore sensibilità diagnostica per le lesioni periferiche, ma risente di alcune controindicazioni, quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), polmone unico [Livello di evidenza 3].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nella fase diagnostica si deve utilizzare un approccio di tipo sequenziale, che prevede l'esecuzione del radiogramma toracico, il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati, l'esame obiettivo, la TC del torace con mezzo di contrasto, l'esecuzione della broncoscopia (con accertamento dell'eventuale estensione endobronchiale della lesione), la definizione di natura dell'addensamento toracico tramite l'esame cito-istologico e la valutazione dell'entità della estensione intratoracica od extratoracica della lesione.	Positiva forte
D	I pazienti con sospetta lesione neoplastica alla TC, in assenza di controindicazioni gravi, devono essere sottoposti a broncoscopia. In un paziente con sospetto carcinoma polmonare, un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.	Positiva forte
D	In caso di lesioni periferiche, l'agoaspirazione TC guidata deve essere utilizzata in pazienti che non presentino controindicazioni quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), polmone unico.	Positiva forte

3.3 Stadiazione clinica di neoplasia accertata

Una volta accertata la diagnosi cito-istologica, occorre stabilire l'estensione intra- ed extra-toracica della neoplasia, al fine di definirne la stadiazione clinica nel primario intento di ottenere una resezione radicale, particolarmente nel caso del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Tale valutazione è routinariamente basata sui risultati dell'indagine TC multistrato con mezzo di contrasto. Il livello della sua accuratezza diagnostica è funzione dei differenti criteri di soglia dimensionali prescelti con sensibilità ed accuratezza medie del 65-70%.

La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TC ma ne abbassa la specificità in conseguenza di linfoadenopatie sede di iperplasia reattiva.

L'impiego della risonanza magnetica trova giustificazione in casi selezionati, al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino).

PET con ^{18}FDG : stadiazione

La PET-TC con 18-FDG permette uno staging più accurato del cancro del polmone. Per il parametro T consente di differenziare con maggiore accuratezza rispetto alle metodiche morfologiche la presenza di tessuto neoplastico rispetto ad alterazioni non neoplastiche. Rende inoltre possibile la localizzazione della captazione del glucosio radiomarcato, evidenziando eventuali disomogeneità nel contesto della massa. Questo aspetto consente di indirizzare la biopsia di aree sospette a livello del tessuto con elevato metabolismo glucidico, con una maggiore probabilità di pervenire ad un risultato diagnostico.

La PET con 18FDG è di particolare utilità nella individuazione delle metastasi linfonodali. Meta-analisi su un elevato numero di pazienti studiati hanno evidenziato una accuratezza diagnostica della PET nettamente superiore rispetto alla TC. La PET infatti consente di migliorare significativamente, rispetto alla TC, sia la sensibilità (0.79-0.88 vs. 0.57-0.68) che la specificità (0.85-0.92 vs. 0.76-0.82), per la limitata affidabilità dei criteri morfologici utilizzati per definire un'adenopatia come patologica alla TC (dimensioni, aspetti strutturali) [69]. (**Livello di evidenza 2++**). La FDG-PET è meno attendibile nella valutazione del parametro N in presenza di neoplasie ascessualizzate o di concomitante polmonite ostruttiva, per elevati falsi positivi [73].

Uno studio prospettico ha dimostrato che la PET, quando aggiunta al tradizionale work-up radiologico, può consentire di ridurre il numero di toracotomie inutili in un paziente su 5, e che l'elevato valore predittivo negativo può consentire di evitare la mediastinoscopia nei tumori non-centrali [71]. (**Livello di evidenza 2++**)

In un altro studio prospettico su 102 pazienti, la PET è risultata falsamente negativa in soli 3 casi (su un totale di 32 casi veri positivi), portando gli autori a concludere che probabilmente non sono necessarie procedure invasive, in caso di PET negativa a livello mediastinico [68]. (**Livello di evidenza 2++**)

In uno studio prospettico randomizzato dell'American College of Surgeons Oncology Group, nel 10% dei casi sono state messe in evidenza lesioni occulte captanti il 18FDG, che però sono risultate metastatiche solo nella metà dei casi, mentre è stato confermato l'elevato valore predittivo negativo della PET con 18FDG (87%) nell'esclusione del coinvolgimento metastatico dei linfonodi mediastinici.

Lo studio conclude che l'impiego della FDG-PET potrebbe evitare un inutile intervento chirurgico nel 20% circa dei casi [61] (**Livello di evidenza 1+**). Lo studio presenta il fattore limitante di aver arruolato una bassa quota di pazienti affetti da malattia allo stadio IIIA e IIIB. In caso invece di positività dei linfonodi mediastinici alla PET con 18FDG, resta l'indicazione ad una conferma istologica con una delle tecniche invasive in uso, per il problema dei falsi positivi alla PET con 18FDG.

Le linee guida dell'ASCO 2004 raccomandano l'impiego della FDG-PET in caso di assenza di lesioni metastatiche alla TC e confermano la necessità di una biopsia dei linfonodi mediastinici, sia in presenza di positività PET-TC, che in caso di reperti negativi solo se esiste una indicazione clinica [63]. Altri autori ritengono invece che il valore predittivo negativo della PET non sia ancora sufficientemente elevato per evitare la caratterizzazione cito-istologica in caso di reperto negativo. Anche quegli autori che ritengono che la mediastinoscopia rivesta ancora un ruolo centrale nella stadiazione del carcinoma polmonare, riconoscono comunque alla PET un ruolo importante per indirizzare il prelievo biotípico [64].

La possibilità di disporre di apparecchiature ibride PET/TC ha consentito di ridurre il numero dei falsi positivi e di ridurre il numero di classificazioni corrette ma equivoche o non corrette [67], mentre l'utilizzo di criteri diagnostici che privilegino la sensibilità della PET potrà probabilmente consentire nel futuro di limitare fortemente l'impiego di metodiche invasive di stadiazione ai casi con elevata probabilità di coinvolgimento mediastinico (dimensioni elevate del tumore primitivo, tumori centrali, istotipi ad elevata aggressività).

La PET consente la visualizzazione di tutto il corpo ed è utile nella diagnosi della malattia metastatica con l'eccezione delle metastasi cerebrali, poiché l'accumulo fisiologico di 18FDG a livello del tessuto encefalico può ostacolare la visualizzazione delle metastasi cerebrali e delle metastasi renali per la fisiologica escrezione del radiotracciante attraverso l'emuntorio renale. Una revisione sistematica ha evidenziato come la PET possa consentire di rilevare metastasi extratoraciche in circa il 12% dei pazienti ed un cambiamento del piano terapeutico nel 18% dei casi. La sensibilità della PET per la diagnosi delle adenopatie extratoraciche è del 100% (vs. 70% della TC) e del 98% per le metastasi a distanza non encefaliche (vs. 83%) [70]. La PET è accurata per la diagnosi delle metastasi surrenali (sensibilità dal 93 al 100% - specificità dall'80% al 100% - accuratezza dal 92% al 100%) [66], anche se sono possibili falsi positivi per ipercaptazione del 18FDG da parte di adenomi benigni e feocromocitomi e falsi negativi per lesioni di piccole dimensioni, lesioni necrotiche e metastasi da carcinomi polmonari a ridotto metabolismo glucidico (es. tumori neuroendocrini ben differenziati).

Per la determinazione delle metastasi ossee, la PET è globalmente più specifica e sensibile rispetto alla scintigrafia ossea, che raramente aggiunge informazioni utili e spesso produce falsi positivi.

Il limite più importante della PET consiste tuttora nella mancanza di specificità nella differenziazione di lesioni benigne infiammatorie da lesioni maligne. Pertanto la biopsia di lesioni critiche ai fini della stadiazione resta tuttora obbligatoria [74,75].

Stadiazione endoscopica del parametro N

Negli anni '80, grazie ai lavori di Ko Pen Wang della Johns Hopkins University di Baltimora, è stato introdotto l'uso della agoaspirazione / agobiopsia transbronchiale (TBNA) quale metodica in grado di campionare materiale citoistologico dai linfonodi ilo-mediastinici adesi alle vie aeree. Negli anni successivi, numerosi lavori hanno confermato la sicurezza della TBNA e l'importante ruolo di questa tecnica nella stadiazione del cancro del polmone. La metodica impiega aghi flessibili che, introdotti attraverso il canale di lavoro di un broncoscopio flessibile, attraversano la parete tracheobronchiale penetrando nei linfonodi adiacenti. Le stazioni linfonodali che possono essere approcciate con TBNA sono le paratracheali basse (4R,4L), le sottocarinali (7), le stazioni 10 (R e L) e le 11 (ilari). Tale tecnica si è dimostrata in grado di fornire una elevatissima specificità (96-100%) (i casi di falsi positivi sono estremamente rari) ed una sensibilità media, valutata su metanalisi, del 78%. La sensibilità della TBNA nella stadiazione del cancro del polmone varia in rapporto a diversi fattori tra cui i principali sono: le dimensioni del linfonodo (la resa diagnostica, bassa per linfonodi ≤ 1 cm, aumenta fino a raggiungere un plateau per linfonodi ≥ 2 cm nel loro asse corto), la stazione linfonodale coinvolta (la sensibilità è maggiore per le stazioni 4R e 7, mentre la resa è minore per i linfonodi in posizione 4L) e l'esperienza dell'operatore.

Uno dei vantaggi della TBNA è quello di poter essere effettuata nel corso della prima broncoscopia diagnostica, riducendo quindi il ricorso, nel caso di risultato positivo, a tecniche più invasive e di maggior costo. Ulteriori vantaggi sono legati alla possibilità di poter campionare durante la stessa procedura stazioni linfonodali differenti, anche bilateralmente, e di avere facile accesso a stazioni di più difficile approccio chirurgico come le sottocarinali basse e le ilari. Il principale limite della TBNA è la sensibilità non ottimale, per cui un risultato negativo deve essere sempre verificato con ulteriori metodiche. Negli ultimi anni la TBNA ha subito un ulteriore importante progresso, grazie alla introduzione dell'ecobroncoscopio (*Endo Bronchial Ultra Sound*, EBUS). Questo strumento è un broncoscopio flessibile dotato alla sua punta di una sonda ecografica lineare che consente la visualizzazione ultrasonografica dei linfonodi peritracheobronchiali e permette di osservare in tempo reale l'ago nel momento in cui penetra nel bersaglio. Fin dai primi studi, la TBNA sotto guida ecoendoscopica (EBUS-TBNA) ha mostrato una sensibilità superiore al 90% che, al contrario della TBNA tradizionale, non diminuisce per linfonodi di piccole dimensioni. Un limite dell'EBUS-TBNA è quello di non poter campionare i linfonodi non adiacenti alle vie aeree (es. stazioni 8 e 9). Al fine di ovviare a questa limitazione e per completare le possibilità di studio endoscopico del mediastino, è stato proposto l'impiego dell'approccio transesofageo (*Endoscopic Ultra Sound*, EUS) che consente di campionare linfonodi delle stazioni mediastiniche sinistre (2L e 4L), sottocarinali (7), periesofagee e del ligamento polmonare (8 e 9). L'approccio transesofageo ai linfonodi mediastinici può essere effettuato con l'utilizzo di eco-esofagoscopi (EUS-FNA) o anche utilizzando l'eco-broncoscopio

introdotto in esofago. Tale metodica si sta progressivamente diffondendo tra gli pneumologi interventistici. La sensibilità diagnostica nella stadiazione mediastinica del carcinoma non a piccole cellule con l'utilizzo integrato dell'EBUS-TBNA e dell'EUS-FNA ha dimostrato raggiungere valori del 93% con valore predittivo negativo del 97%. In un recente studio prospettico condotto su 241 pazienti affetti da NSCLC, i soggetti sono stati randomizzati in due bracci: il primo (gruppo A: 118 pazienti) era sottoposto a stadiazione chirurgica con mediastinoscopia mentre il secondo (gruppo B: 123 pazienti) a stadiazione endoscopica (EBUS-TBNA + EUS-FNA) e, nel caso di negatività, a stadiazione chirurgica [76] (**Livello di evidenza 1++**). Un limite di questo studio multicentrico è legato alla riproducibilità dei risultati ottenuti con tecniche che sono molto operatore-dipendenti. La sensibilità diagnostica è risultata significativamente superiore nel gruppo B (endoscopia: 84%; endoscopia + chirurgia: 94%) rispetto al gruppo A (79%) ed inoltre il numero delle toracotomie non necessarie è risultato minore nel gruppo B (7% vs. 18%). Tale studio ha dimostrato che la stadiazione endoscopica del coinvolgimento linfonodale mediastinico nel carcinoma non a piccole cellule dovrebbe sempre precedere l'approccio chirurgico, da riservare ai casi con approccio endoscopico negativo.

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia con prelievo istologico è l'indagine che consente di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici, soprattutto quelli che sono più frequentemente coinvolti e con maggiore impatto terapeutico (i paratracheali di destra e di sinistra, quelli pretracheali e precarenali).

La mediastinoscopia è una procedura chirurgica altamente specialistica che si esegue in anestesia generale e richiede una breve ospedalizzazione; deve pertanto essere eseguita in ambienti chirurgici specialistici.

La mediastinoscopia trova le maggiori indicazioni nella stadiazione di pazienti candidabili ad intervento chirurgico, quando è necessario escludere un coinvolgimento linfonodale, dopo una TC (o una PET-TC) positiva o dubbia.

L'utilizzo selettivo della mediastinoscopia basato su criteri TC e soprattutto PET riduce il numero di toracotomie esplorative e quello delle resezioni incomplete, anche se, come già detto nel paragrafo precedente, la validità delle procedure endoscopiche eventualmente integrate con la stadiazione chirurgica è decisamente superiore per sensibilità e specificità (70-90%), oltre ad avere tempi, costi e rischi decisamente inferiori.

L'utilizzo della mediastinoscopia assume un ruolo determinante nei casi con sospetto coinvolgimento linfonodale N2, nell'eventualità che l'approccio endoscopico transbronchiale o transesofageo sia risultato negativo. In questi pazienti la stadiazione radiologica preoperatoria comporta fino al 40% di falsi positivi (sovrastadiazione) e fino al 25% di falsi negativi (sottostadiazione) sulla definizione delle adenopatie mediastiniche. La mediastinoscopia ha una percentuale di falsi negativi inferiore al 10%. Pertanto la mediastinoscopia fa parte della stadiazione clinica dei NSCLC, particolarmente nei casi in cui la diagnostica per immagini non sia conclusiva e sia elevata la probabilità di un interessamento mediastinico in base alle dimensioni ed alla sede del tumore. La mediastinoscopia è raccomandata nei pazienti con T3 anche in caso di negatività di PET e TC, mentre è consigliata come conferma di una positività PET/TC.

L'utilizzo della mediastinoscopia è quindi oggi riservato ai soli casi di sospetto coinvolgimento linfonodale N2-N3 in cui l'approccio endoscopico transbronchiale o transesofageo sia risultato negativo, come raccomandato anche dalle linee guida 2013 dell'American College of Chest Physicians [77].

Videotoracoscopia

La videotoracoscopia consente di eseguire biopsie delle stazioni linfonodali monolateralì non accessibili con le metodiche sovraesposte e di effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche. La videotoracoscopia si è rivelata particolarmente utile nei casi di tumore con versamento pleurico, nei quali ha un'accuratezza diagnostica del 97%, mentre la citologia su liquido pleurico prelevato mediante toracentesi ha una percentuale di falsi negativi pari al 30-60%. Nello staging dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari attualmente si preferisce la VATS alla mediastinotomia anteriore per la maggior precisione ed estensione del campo chirurgico, pur tenendo conto del maggior costo dell'indagine.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La definizione di estensione del fattore T (vedi classificazione TNM) deve essere ottenuta mediante radiografia del torace, TC toracica e broncoscopia.	Positiva forte
D	La valutazione del coinvolgimento linfonodale (fattore N) deve essere eseguita tramite TC con mdc e/o PET, agoaspirato transbronchiale e/o trans-esofageo e/o mediastinoscopia, mediastinotomia e/o videotoracoscopia.	Positiva forte
A	La PET costituisce un'indagine di livello superiore e dovrebbe essere utilizzata sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma biotecnica in caso di positività.	Positiva forte
D	La stadiazione endoscopica del parametro N con TBNA, EBUS-TBNA e EUS-FNA deve essere effettuata come indagine di primo impiego per l'acquisizione cito-istologica di linfonodi sospetti (ingranditi alla TC e/o PET positivi). Nel caso di negatività del prelievo è indicato proseguire con metodiche chirurgiche (mediastinoscopia).	Positiva forte
C	La mediastinoscopia deve essere eseguita nei casi con sospetto coinvolgimento linfonodale N2, nell'eventualità che l'approccio endoscopico transbronchiale o transesofageo sia risultato negativo. La mediastinoscopia è raccomandata nei pazienti con T3 anche in caso di negatività di PET e CT, mentre è consigliata come conferma di una positività PET/CT. Da notare che, rispetto alla mediastinoscopia, è da privilegiare nella diagnostica dell'N2-N3 l'approccio endoscopico transbronchiale o transesofageo (TBNA, EBUS-TBNA, EUS-FNA).	Positiva forte
C	La VATS deve essere utilizzata nelle stazioni linfonodali monolaterali non accessibili con le metodiche sovraesposte e per effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche, e nei casi di tumore con versamento pleurico, e nello staging dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari.	Positiva forte
B	Nel Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di TC del torace e TC e/o ecografia dell'addome superiore, TC cranio e PET total body.	Positiva forte

3.4 Classificazione TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi e per definire la terapia più adatta.

Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica in un particolare momento della evoluzione della malattia, ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), del coinvolgimento linfonodale (fattore N) e delle metastasi a distanza (fattore M).

Tale sistema classificativo (vedi tabella) trova attualmente consenso universale, è routinariamente applicato nella pratica clinica ed è stato aggiornato con un importante lavoro dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), pubblicato a cura dell'International Staging Committee nel 2009 [78-85].

TNM (classificazione clinica)	
Classificazione	Descrizione
T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia.
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
T1a	Tumore non superiore a 2 cm nel diametro maggiore
T1b	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 7 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • interessamento del bronco principale, 2 cm o più distale alla carina; • invasione della pleura viscerale; • associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, ma non interessa il polmone in toto.
T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
T2b	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore
T3	Tumore superiore a 7 cm o che invade direttamente alcune delle seguenti strutture: parete toracica (inclusi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio parietale; o tumore del bronco principale a meno di 2 cm distalmente alla carina, ma senza interessamento della carina stessa; o associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto, o nodulo separato nel medesimo lobo del tumore primitivo.
T4	Tumore di qualunque dimensione, che invade direttamente alcune delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carina; nodulo/i separato/i in un lobo ipsilaterale ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo.
N	Linfonodi regionali
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni ipsi- o contro-laterali, sovraclaveari

TNM (classificazione clinica)	
M	Metastasi a distanza
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza
M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici o versamento neoplastico pleurico o pericardico.
M1b	Mestastasi a distanza

Raggruppamento in stadi			
Stadio	T	N	M
Carcinoma occulto	TX	N0	M0
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1a,b	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadio IIIB	T4	N2	M0
	Qualunque T	N3	M0
Stadio IV	Qualunque T	Qualunque N	M1

4. Trattamento della malattia iniziale

4.1 Terapia chirurgica

Principi generali

Nel carcinoma polmonare il ruolo della chirurgia radicale è estremamente importante, in quanto rappresenta la terapia di scelta in grado di mirare ad una guarigione completa o di migliorare significativamente la prognosi, mentre ad una resezione non radicale consegue una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati.

La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo nel NSCLC in stadio I, II, e IIIa minimo. Gli stadi IIIa non-minimo, IIIb e IV sono il più delle volte oncologicamente non operabili e i risultati di studi randomizzati di confronto tra chemio-radioterapia *versus* trattamento trimodale non hanno evidenziato alcun vantaggio a favore dell'impiego della chirurgia.

La chemio-radioterapia deve pertanto rappresentare lo standard terapeutico nei NSCLC localmente avanzati; la chirurgia può trovare occasionalmente indicazione solo in casi selezionati.

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere effettuata in centri con elevata esperienza di chirurgia toracica ed ampio volume e *case mix*.

A volumi maggiori di attività chirurgica, del singolo centro o del singolo chirurgo, appare significativamente associata una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post-chirurgica. Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica annua elevata (compresa tra 67 e 100 casi) è superiore dell'11% alla sopravvivenza dei pazienti trattati in centri poco specializzati (con meno di 9 casi all'anno) [86] (**Livello di evidenza 2+**). Si ritiene pertanto necessario che i chirurghi si dedichino alla chirurgia toracica in modo specialistico [87].

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari deve essere effettuata esclusivamente da personale specialistico con adeguata esperienza, presso strutture con elevato volume di attività.

I criteri di operabilità sono triplici: operabilità biologica (prospettiva di radicalità in relazione allo stadio); operabilità anatomica (minor volume di resezione necessario ad ottenere la radicalità); operabilità funzionale (capacità respiratoria predetta dopo intervento radicale utile a garantire una sufficiente funzionalità respiratoria).

In sostanza è definito operabile un individuo che è affetto da una malattia resecabile e che è presumibilmente in grado di tollerare il relativo trauma chirurgico; è definita resecabile una malattia che può essere totalmente asportata mediante un intervento chirurgico; è definito curativo un intervento potenzialmente in grado di guarire la malattia.

Nel cancro del polmone sono indicati solo interventi resettivi con intento curativo. L'intervento è potenzialmente curativo quando comporta:

- l'exeresi del tumore con margine di tessuto sano circostante, accertato istologicamente; l'assenza di residui neoplastici sulla rima di sezione;
- l'asportazione delle stazioni linfatiche loco-regionali con i linfonodi più distali indenni da metastasi;
- l'assenza di metastasi linfonodali in fase extracapsulare.

La chirurgia non è proponibile a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata quali, ad esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e/o ilari contralaterali, sovraclavarei, scalenici, estesa invasione tracheale, paralisi del nervo ricorrente. In alcuni di questi casi molto selezionati (IIIA N2), solo il downstaging linfonodale ottenuto con terapie di induzione e documentato con esame cito-istologico può consentire una indicazione chirurgica.

La valutazione preoperatoria deve tener conto anche di eventuali comorbidità importanti, quali un infarto miocardico od un *ictus cerebri* recenti, altre insufficienze d'organo, la indicazione a doppia anti-aggregazione dopo stenting coronarico.

L'esame istologico intraoperatorio può essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento e l'entità della resezione da eseguire.

La mortalità post-operatoria è del 2% per la lobectomia, va dal 5 al 10% per la pneumonectomia (la pneumonectomia destra ha mortalità e morbilità precoce e tardiva superiore alla sinistra) ed è in rapporto con l'entità della resezione, le condizioni cardio-respiratorie del paziente e l'eventuale trattamento di induzione. L'età del paziente non incide significativamente sulla mortalità, ma solo sulla morbidità.

Dopo exeresi chirurgica, le più frequenti complicazioni sono: fibrillazione atriale ed altre aritmie, atelettasia, infezioni polmonari, perdite aeree prolungate, ARDS, insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca, emotorace, fistola bronchiale, empiema, embolia polmonare, ritenzione idrica, infezione della breccia chirurgica.

In questi ultimi anni, alla luce dell'esperienza della chirurgia riduttiva dell'enfisema (che come noto è in grado di migliorare la funzione respiratoria di pazienti molto compromessi), si è osservato che anche pazienti selezionati con lesioni neoplastiche periferiche affetti da enfisema grave possono affrontare la resezione limitata con rischi accettabili, se rispondono ai requisiti della chirurgia riduttiva [88].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Nel NSCLC in stadio I, II e IIIa minimo si deve proporre la terapia chirurgica, da effettuarsi esclusivamente presso strutture con elevato volume di attività, da parte di personale specialistico con adeguata esperienza [86,87].	Positiva forte

Operabilità funzionale

I candidati ad interventi di exeresi devono essere valutati dal punto di vista cardiorespiratorio, per escludere dal programma chirurgico quelli che presentino un rischio operatorio eccessivo, o che prevedibilmente non saranno autonomi dal punto di vista respiratorio. In particolare deve essere valutata la funzionalità respiratoria residua in relazione all'intervento programmato ed anche a resezioni più estese del previsto.

Questo studio si basa principalmente su 1) Spirometria; 2) Test di diffusione del CO; 3) Emogasanalisi; 4) Test ergometrici; 5) Scintigrafia polmonare di perfusione.

Dagli algoritmi di studio funzionale esita una valutazione che usualmente si esplica in termini di resecabilità massima di parenchima e di rischio previsto (Figura B, Figura C). E' possibile recuperare all'operabilità pazienti funzionalmente compromessi con interventi "a risparmio di parenchima" quali le resezioni sublobari o le lobectomie con anastomosi bronchiali ("sleeve lobectomy") [89-92].

Figura B. Algoritmo per la valutazione cardiologica in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone (RCRI: revised cardiac risk index).

Modificato da: Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009 Jul;34(1):17-41.

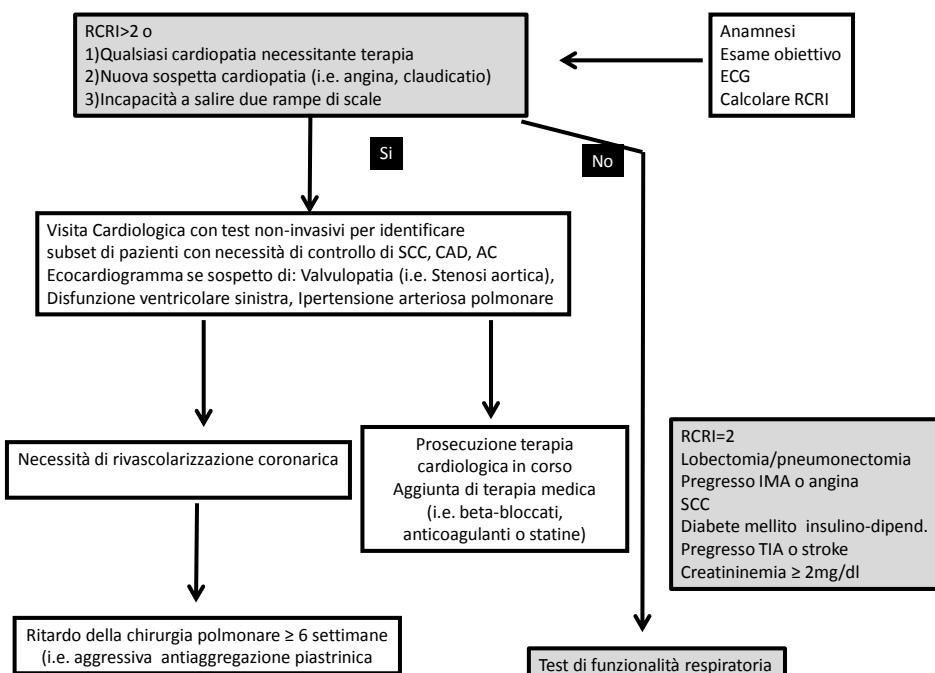
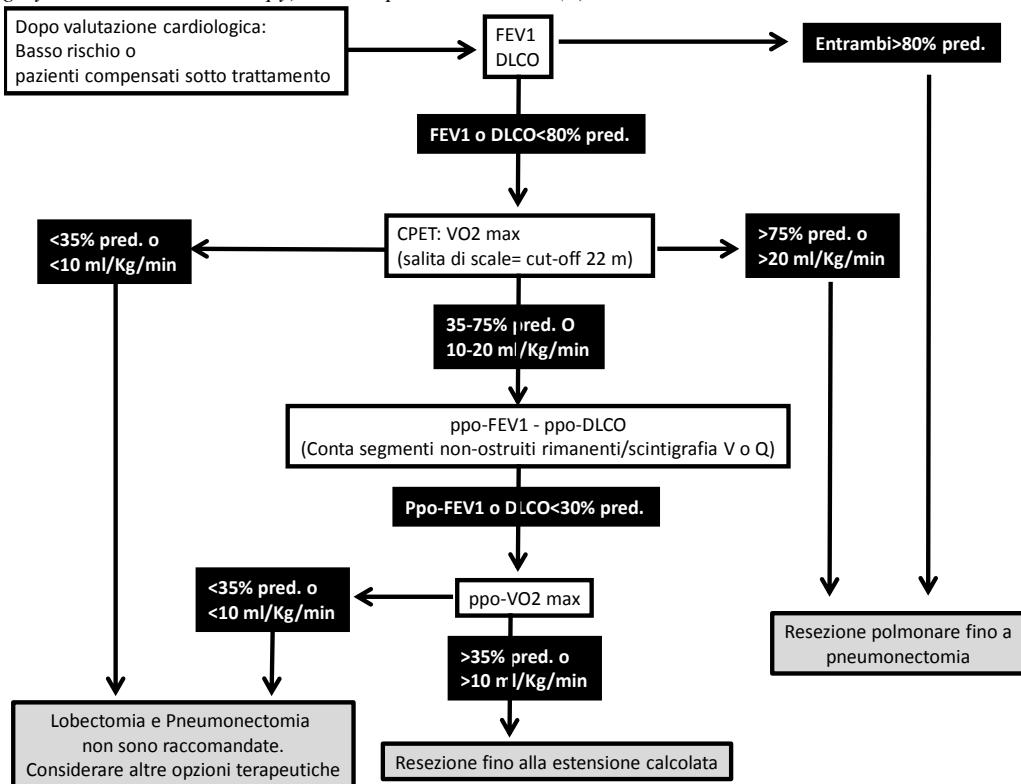


Figura C. Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone.

Modificato da: Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009 Jul;34(1):17-41.



4.2 Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule - Stadio I, II e IIIA

In questi stadi, il tipo di chirurgia dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo. Nel caso di lesioni periferiche o dell'ilo lobare, l'intervento di scelta è la lobectomia o la bilobectomia mentre l'exeresi sublobare (resezione segmentaria tipica) è da riservare, se tecnicamente possibile, ai casi di importante deficit funzionale respiratorio (indicazione di necessità), oltre ai casi con stadiazione istologica favorevole, come ad esempio l'adenocarcinoma minimamente invasivo (indicazione elettiva), nei quali si ottengono sopravvivenze a 5 anni vicine al 100%. L'indicazione alle exeresi sublobari tipiche elettive in caso di piccoli tumori periferici con stadiazione istologica meno favorevole è ancora oggetto di discussione e di studio. Nei casi con indicazione di necessità, le resezioni sublobari consentono una sopravvivenza migliore rispetto a quella ottenuta con la radioterapia toracica o con la termoablazione e un'incidenza di recidive locali analoga a quella delle lobectomie [93] (Livello di evidenza 1+). La lobectomia con broncoplastica ("sleeve lobectomy") è indicata per i tumori che interessano l'origine dei bronchi lobari e consente di evitare la pneumonectomia.

Le lesioni centrali o quelle in cui c'è un coinvolgimento di più lobi impongono il ricorso, quando la funzionalità respiratoria lo consente, alla pneumonectomia.

Tutte le resezioni polmonari devono essere associate a linfoadenectomia radicale o almeno al *sampling* sistematico. In un recente studio di fase III, i pazienti sottoposti a resezione per NSCLC T1 o T2 con N0 o linfonodi positivi non ilari, venivano sottoposti a sampling linfonodale (2R, 4R, 7, and 10R per i tumori destri, e 5, 6, 7, e 10L per i tumori sinistri), ed i pazienti con linfonodi negativi venivano randomizzati a non ricevere ulteriore dissezione linfonodale oppure a ricevere dissezione linfonodale completa [94] (**Livello di evidenza 1++**). Lo studio non dimostrava differenze significative tra i due gruppi in termini di sopravvivenza, recidive locali e a distanza, ma gli autori sottolineano che i risultati non sono generalizzabili ai pazienti sottoposti a solo staging radiografico e ai pazienti in stadio più avanzato.

La sopravvivenza globale a 5 anni dei tumori operati in modo radicale dipende dallo stadio, con valori di circa il 75% per lo stadio IA e di circa il 57% per lo stadio IB, mentre è del 35-40% nello stadio II. Sono stati segnalati come fattori prognostici positivi in termini di sopravvivenza le ridotte dimensioni della neoplasia (< 3 cm), una maggiore differenziazione, l'assenza di invasione vascolare.

Nei pazienti non operabili per motivi internistici e/o di funzionalità respiratoria, si ricorre, quando possibile, alla radioterapia o alla termo-ablazione. Risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale in termini di controllo locale e sopravvivenza sono oggi ottenibili con la radioterapia stereotassica (SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, o SABR: Stereotactic Ablative Radiotherapy).

Tale trattamento, consistente nella somministrazione di dosi biologicamente molto elevate in una o poche frazioni mediante tecniche ad alto gradiente di dose, è in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia estremamente interessanti, in assenza di tossicità importanti. Esiste una notevole eterogeneità di frazionamenti utilizzati dalle diverse istituzioni, anche se tra gli schemi più diffusi figura certamente la somministrazione di 54 Gy/3 frazioni da 18 Gy ciascuna; in ogni caso, nei pazienti che hanno ricevuto una dose biologicamente equivalente (BED) > 100 Gy, la percentuale di recidiva locale risulta inferiore al 10%, ed i risultati riportati a lungo termine sono molto simili a quelli delle casistiche chirurgiche in termini di sopravvivenza [95-97]. Il trattamento di ablazione radiologica deve pertanto essere oggi considerato lo standard terapeutico in pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale (T1aN0M0, T1bN0M0, T2aN0M0) non operabili per motivi funzionali od internistici, così come in pazienti considerati a rischio operatorio elevato. In tali pazienti, il percorso stadiativo deve essere analogo a quello dei pazienti destinati a ricevere un intervento chirurgico (PET-TC per una adeguata stadiazione mediastinica).

Anche le lesioni centrali (a meno di 1-2 cm di distanza dai grossi vasi mediastinici o dall'albero tracheo-bronchiale) possono essere trattate con radioterapia stereotassica, utilizzando schemi di frazionamento adattati.

Sulla base di grandi casistiche, vi è dimostrazione che l'età avanzata non rappresenta una controindicazione all'intervento, in quanto solo le comorbidità sono correlabili con la mortalità operatoria. E' fondamentale quindi in questi casi la valutazione funzionale e delle comorbidità, tenendo presente che la pneumonectomia (specialmente destra) richiede grande selettività a causa dell'elevato rischio.

Vari lavori riportano che, a causa della maggiore selezione, le neoplasie operate nell'anziano sono in stadi iniziali e prevalgono istotipi ben differenziati, configurando una prognosi migliore di quella di gruppi di età non avanzata [98-102].

La chirurgia video-assistita e quella robotica negli stadi I e II hanno dimostrato in ampie casistiche risultati sovrappponibili a quelli della chirurgia convenzionale. In particolare non è stato evidenziato alcun limite di radicalità, sia nei confronti del fattore T che nella estensione della linfoadenectomia, a parità di complicanze e con un vantaggio nella ripresa post-chirurgica, negli interventi eseguiti con accessi mini-invasivi. La metodica deve quindi considerarsi accettata, tenendo conto del fatto che è necessaria una esperienza specifica ed un adeguato volume di attività [103-110].

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule - Stadio IIIA

Lo stadio IIIA con riferimento all'N2 rappresenta un gruppo disomogeneo, in quanto comprende situazioni cliniche profondamente diverse tra loro.

La prognosi è infatti diversa se il riscontro di malattia N2 si evidenzia nel corso dell'intervento (25% dei casi, con sopravvivenza a 5 anni fino al 35%), se la colonizzazione linfonodale interessa un solo linfonodo in una singola stazione “favorevole” (R4, 5), se è interessata la stazione 2, se sono interessate più stazioni o se la diffusione linfonodale è extranodale o bulky [111,112].

Le possibilità della terapia chirurgica in questo stadio non possono quindi prescindere dall'entità dell'estensione del tumore primario, dal grado di interessamento linfonodale e dall'eventuale risposta alle terapie di induzione.

Se il linfonodo metastatico è singolo in sede favorevole e sono tecnicamente resecabili sia il linfonodo sia il tumore primitivo, l'intervento chirurgico può essere effettuato, ovviamente con una linfoadenectomia mediastinica.

Nell'N2 dimostrato preoperatoriamente, è indicato un trattamento di induzione con chemioterapia o chemio-radioterapia [113,114], condiviso in un ambito multidisciplinare, che comprenda almeno un oncologo, un radioterapista, un chirurgo toracico, uno pneumologo e un radiologo. Il restaging successivo con valutazione cito-istologica, eseguito preferibilmente con metodiche endoscopiche o ecoendoscopiche, può portare, in caso di downstaging clinico o di riscontro di malattia potenzialmente resecabile, all'indicazione alla resezione chirurgica, sempre condivisa in ambito multidisciplinare.

La pneumonectomia, soprattutto destra, dopo terapia neo-adiuvante è in genere sconsigliata perché comporta una elevata morbilità e mortalità [113,115], anche se varie casistiche dimostrano che, nei casi con buona funzionalità respiratoria e con procedure complementari di protezione della sutura bronchiale, la mortalità si allinea ai casi non trattati con terapia neo-adiuvante [116,121]. (**Livello di evidenza 3**)

Pazienti con malattia N2 potenzialmente resecabile

La maggior parte degli studi di fase II e III indica un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a terapia di induzione seguita da chirurgia, con sopravvivenza a 5 anni nei soggetti responsivi fino al 35%. Questi pazienti dovrebbero pertanto essere trattati secondo protocolli standardizzati in centri che, disponendo di tutte le risorse oncologiche e radioterapiche, garantiscano una reale gestione multidisciplinare, utilizzando regimi terapeutici basati sulla combinazione di un derivato del platino con i farmaci di ultima generazione (gemcitabina o vinorelbina o taxani) o con i vecchi farmaci come mitomicina C, vinblastina, ifosfamide o etoposide.

Peraltra, per quanto riguarda il ruolo della chirurgia successiva al trattamento combinato, uno studio randomizzato di fase III non ha documentato un vantaggio di sopravvivenza per la chirurgia eseguita dopo chemio-radioterapia concomitante neoadiuvante rispetto alla chemio-radioterapia concomitante esclusiva nei pazienti con tumore N2 resecabile [122] (pur in presenza di una differenza significativa in sopravvivenza libera da progressione e di un'analisi per sottogruppi che suggeriva un vantaggio per la chirurgia nel gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia) (**Livello di evidenza 1+**). Gli autori concludevano che i due schemi di terapia sono entrambi opzioni da tenere in considerazione, ma lo studio non ha determinato la superiorità di un approccio rispetto all'altro.

Pazienti con malattia N2 non resecabile

In presenza di N2 avanzato, con coinvolgimento di più stazioni linfonodali ad interessamento extracapsulare, la chirurgia non trova indicazione. In questi pazienti, qualora le condizioni cliniche lo consentano, il maggiore beneficio deriva dall'associazione di radioterapia e chemioterapia, conseguendo con questo approccio una sopravvivenza a 5 anni pari al 15-20% nei casi più favorevoli.

Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, la chemioterapia associata alla radioterapia aumenta la sopravvivenza, se paragonata al solo trattamento radioterapico e dovrebbe quindi essere utilizzata come prima modalità di trattamento.

I pazienti in cui la terapia di induzione abbia consentito il downstaging con eradicazione della colonizzazione mediastinica documentata istologicamente, possono essere resecati con prognosi relativamente favorevole. Vengono comunque riportati risultati favorevoli anche in pazienti con persistenza linfonodale di neoplasia [123], anche se non vi è sicura evidenza che la chirurgia rispetto alla radioterapia nel contesto di una terapia multidisciplinare (dopo chemioterapia di induzione) offra risultati migliori [124].

Stadio IIIB

Lo stadio IIIB rappresenta un gruppo di pazienti ove l'indicazione chirurgica è rara. Tuttavia, trattandosi di quadri assai disomogenei, non è possibile generalizzare. In linea di massima le neoplasie che interessano la carena tracheale possono essere operate con risultati buoni, mentre le resezioni di atrio, vena cava e colonna vertebrale hanno risultati modesti ed elevata mortalità e morbilità e richiedono particolare selettività [125-127]. Gli studi effettuati sono per la maggior parte retrospettivi e mettono in evidenza alcuni aspetti: resezioni chirurgiche di notevole complessità tecnica, migliore sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con malattia senza coinvolgimento linfonodale [128-130].

4.3 Terapia adiuvante post-chirurgica

La prognosi degli stadi iniziali del NSCLC, dopo resezione chirurgica radicale, è da correlarsi con la stadiazione patologica di malattia. Le dimensioni del tumore ed il coinvolgimento dei linfonodi regionali ilari e mediastinici rappresentano le variabili prognostiche più significative. Infatti, secondo il sistema di stadiazione TNM, sia nell'ultima che penultima edizione, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni passa da quasi il 70% per i pazienti in stadio patologico IA a circa il 30% per quelli in stadio II [131,132]. Pertanto, la chirurgia radicale non è sufficiente a garantire la guarigione dei pazienti in stadio iniziale di malattia. Infatti, la diffusione metastatica a distanza rappresenta la principale causa di morte, mentre la probabilità di recidiva locale interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati.

Chemioterapia adiuvante

Nel 1995 è stata pubblicata una meta-analisi condotta dal NSCLC Collaborative Group che, considerando gli studi condotti fra il 1965 ed il 1991, ha riportato che la chemioterapia adiuvante con regimi contenenti cisplatino era in grado di determinare una riduzione del 13% del rischio di morte e un beneficio in sopravvivenza a 5 anni del 5% rispetto alla sola chirurgia [133]. Questo dato, anche se non significativo ($p = 0.08$), ha avuto il merito di rinnovare l'interesse per l'argomento portando al disegno e realizzazione di diversi studi randomizzati [134-140] (Tabella 1). Complessivamente questi studi presentano disegni statistici più appropriati rispetto a quelli condotti in precedenza ed hanno impiegato combinazioni chemioterapiche a base di platino di più recente generazione per un totale di 4 cicli, alcuni [135,137] consentendo anche l'uso sequenziale della radioterapia adiuvante. Nell'ambito dei criteri di inclusione, questi studi differivano soprattutto per lo stadio di malattia arruolabile, con alcuni dedicati ai soli stadi I e II ed altri che consentivano l'inserimento anche dello stadio III. Purtroppo, i dati riportati sono risultati in parte discordanti e come spesso capita in queste circostanze, una meta-analisi per dati individuali ha cercato di chiarire il ruolo della chemioterapia adiuvante [141]. La meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), che ha compreso i dati individuali di 4.584 pazienti, ha riportato, con un follow-up mediano di 5.2 anni, un hazard ratio (HR) di 0.89 ($p = 0.005$), che corrisponde ad un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5.4% a favore della chemioterapia adiuvante (Tabella 2). Il beneficio varia con lo stadio di malattia alla diagnosi con un HR di 1.40 per lo stadio IA, 0.93 per lo stadio IB, e 0.83 sia per lo stadio II che III. L'effetto della chemioterapia non varia significativamente (test di interazione, $p = 0.11$) in base al farmaco somministrato in combinazione con il cisplatino.

L'efficacia della chemioterapia è stato più evidente nei pazienti con un buon performance status (PS). Un aggiornamento nel 2010 della meta-analisi pubblicata nel 1995, condotto su 34 studi randomizzati per un totale di 8447 pazienti, ha ulteriormente confermato il vantaggio in sopravvivenza della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia con un HR di 0.86 ($p < 0.0001$), un incremento assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 4% (dal 60% al 64%) [142]. (**Livello di evidenza 1++**). Pertanto, le principali linee guida internazionali convergono nel suggerire che una chemioterapia contenente cisplatino per 4 cicli di trattamento debba essere proposta a pazienti con NSCLC radicalmente operato e allo stadio II e III in buone condizioni generali, con PS di 0-1, senza significative comorbidità, che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico [143,144,145].

Tra le varie combinazioni a base di cisplatino sperimentate negli studi randomizzati, l'unica ad utilizzare un farmaco "di terza generazione" è stata l'associazione di cisplatino e vinorelbina. Ed è proprio quest'ultima ad aver riportato i migliori benefici in sopravvivenza con lo schema impiegato nello studio JBR.10 (cisplatino 50 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 4 settimane e vinorelbina 25 mg/m² a settimana per 16 settimane) [138], che quindi è lo schema maggiormente raccomandato. Tuttavia, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui l'investigatore ha familiarità al fine di garantire la sicurezza del paziente è raccomandato [141]. Da notare che con la combinazione di cisplatino e vinorelbina sia stata documentata neutropenia di grado 3-4 in oltre l'80% e neutropenia febbrale nel 7-8% dei casi [138,139]. Un unico studio ha valutato l'uso di carboplatino negli stadi I, senza riportare alcun beneficio per il trattamento adiuvante, pertanto è sconsigliato l'uso di combinazioni contenenti carboplatino [140].

I risultati di sopravvivenza dello studio IALT dopo un follow-up mediano di 8 anni, nonostante un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a favore della chemioterapia (HR 0.88; $p = 0.02$), non hanno confermato il vantaggio in sopravvivenza (HR 0.91; $p = 0.10$) [146]. Altro dato allarmante è la percentuale di pazienti deceduti per motivi non correlati al NSCLC, percentuale risultata superiore nel braccio di chemioterapia rispetto a quella riportata nel braccio di controllo (HR 1.34; $p = 0.06$). Una possibile spiegazione è il fatto che oltre il 50% dei pazienti ha ricevuto la combinazione di cisplatino ed etoposide, ed è proprio quest'ultimo con la sua tossicità ad essere indicato come potenziale responsabile dei risultati negativi riportati [146]. Di fatto, gli studi che hanno impiegato la combinazione di cisplatino e vinorelbina hanno confermato anche ad un follow-up mediano più lungo il vantaggio significativo in sopravvivenza a favore della chemioterapia adiuvante [139,147].

Dall'analisi complessiva di tutti gli studi, emerge un beneficio per i regimi contenenti cisplatino, che pare modificare favorevolmente la storia naturale della malattia. Tuttavia la tossicità associata alla chemioterapia con cisplatino, le comorbidità vascolari e metaboliche frequentemente associate al NSCLC, l'età spesso oltre i 70 anni di questi pazienti ed il modesto beneficio assoluto in sopravvivenza degli studi più numerosi, impongono cautela nel definire la chemioterapia precauzionale quale nuovo standard di trattamento post-chirurgico degli stadi iniziali del NSCLC da somministrare a tutti i pazienti. Pertanto, la selezione del paziente è essenziale per ottimizzare l'uso della terapia adiuvante.

Inoltre, data la natura di questi studi, resta non quantificato il possibile ruolo di confondimento di alcuni fattori, quali la percentuale di individui che hanno smesso di fumare dopo chirurgia radicale nei pazienti sottoposti a chemioterapia verso i controlli ed il ruolo della dissezione linfonodale mediastinica verso il semplice sampling linfonodale.

Radioterapia adiuvante

Negli anni '80 la radioterapia post-operatoria è stata a lungo utilizzata quale trattamento adiuvante pur in assenza di evidenze cliniche provenienti da studi clinici randomizzati.

Una meta-analisi degli studi di radioterapia adiuvante (PORT, Post-Operative Radio-Therapy) nei pazienti radicalmente resecati ha dimostrato un effetto negativo sulla sopravvivenza, con il 21% di incremento relativo del rischio di morte, equivalente ad un aumento del rischio di morte assoluto del 7% a 2 anni ed una riduzione della sopravvivenza dal 55% al 48%.

Tale effetto detimentale è risultato essere maggiore nei pazienti in stadio I-II, mentre l'evidenza è risultata essere minore per quelli in stadio III [148] (**Livello di evidenza 1++**). Se da un lato sono formulabili giustificate critiche a come tale meta-analisi è stata condotta (inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radiobiologicamente non ottimali, utilizzo di apparecchiature tecnicamente non idonee all'irradiazione toracica, volumi di trattamento e planning radioterapico non congrui), dall'altro lato, allo stato attuale delle conoscenze, non esiste evidenza scientifica a favore di un trattamento radioterapico adiuvante standard.

Due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato una significativa riduzione nel tasso di recidiva loco-regionale nel gruppo di pazienti sottoposto a radioterapia postoperatoria, con un miglioramento benché minimo sulla sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti pN2 [149,150]. Inoltre, un'analisi per sottogruppi nell'ambito dello studio ANITA [151] ed uno studio di popolazione americano [152] suggeriscono un possibile effetto positivo della radioterapia adiuvante nello stadio III dopo chemioterapia adiuvante. In ogni caso, il trattamento radioterapico adiuvante deve oggi prevedere la somministrazione di una dose totale compresa tra i 50-54 Gy, con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die), mediante tecnica conformazionale ad un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia e da quelle più prossime per contiguità. L'impiego di tecniche radioterapiche conformazionali consente di minimizzare il rischio di complicanze e sequele tardive, soprattutto in pazienti con una funzionalità respiratoria spesso già compromessa da un intervento chirurgico maggiore e da una lunga storia di abuso di tabacco. Una recente meta-analisi ha valutato il ruolo della PORT sulla sopravvivenza e sulla ripresa locale di malattia, in 2387 pazienti radicalmente operati allo stadio IIIA-N2 arruolati in 11 studi randomizzati [153]. La PORT ha ridotto il rischio di ripresa locale di malattia a prescindere dalla metodica impiegata, cobaltoterapia o acceleratore lineare. Al contrario il miglioramento in sopravvivenza è stato riportato solo quando la radioterapia è stata somministrata mediante acceleratore lineare (HR 0.76; $p = 0.02$). Nella fase di "modeling" prevista in questo studio, la PORT con acceleratore lineare è stata stimata essere in grado di ridurre il rischio di recidiva locale del 10% e incrementare la sopravvivenza a 5 anni del 13%. Questa meta-analisi, nonostante sia basata su dati estratti della letteratura includendo studi condotti con metodiche radioterapiche molto diverse tra loro, è un ulteriore segnale del possibile ruolo della PORT negli stadi IIIA-N2. [**Livello di evidenza 1++**]

Negli stadi I-II la radioterapia post-operatoria è pertanto sconsigliata, mentre negli stadi III non è possibile formulare una raccomandazione specifica, anche se nella pratica clinica routinaria è frequentemente ritenuta indicata l'irradiazione post-operatoria di tali pazienti pN2, pur non essendo disponibili evidenze solide in tal senso. E' attualmente in corso uno studio europeo prospettico volto a valutare l'utilità della radioterapia adiuvante condotta con tecniche moderne e su volumi ottimali nel setting dei pazienti pN2 (LungART).

Terapia adiuvante nel paziente anziano

La totalità dei dati relativi alla terapia adiuvante del paziente anziano provengono da analisi retrospettive. In particolare, sono stati riportati i dati sui 155 pazienti con età > 65 anni arruolati nello studio JBR.10, che randomizzava i pazienti allo stadio IB-II radicalmente operati a ricevere la combinazione di cisplatino e vinorelbina o controllo [154]. La chemioterapia adiuvante ha determinato un beneficio in sopravvivenza simile a quello riportato nella popolazione generale con un HR di 0.61 ($p = 0.04$). L'intensità di dose mediana, sia del cisplatino che della vinorelbina, è stata significativamente inferiore negli anziani rispetto ai giovani senza riportare, però, alcuna differenza in tossicità, ospedalizzazione o morti tossiche. I dati di sopravvivenza relativi alle diverse fasce di età analizzate nella meta-analisi LACE ha riportato nei 414 anziani di età > 70 anni un HR di sopravvivenza globale di 0.90, con un HR per la sopravvivenza libera da eventi di 0.87 [155]. Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in tossicità e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia (**Livello di evidenza 1++**). Nel complesso, considerando i limiti dell'evidenza (in particolare la disponibilità di soli dati ricavati da studi non dedicati ai pazienti anziani), il ruolo della chemioterapia adiuvante nei pazienti anziani è ancora da definire, anche se in casi ben selezionati tale approccio non dovrebbe essere precluso. Va comunque considerato che i dati nella popolazione > 75 anni sono molto esigui, essendo pochi i pazienti con tale età inseriti negli studi clinici e che la scelta di effettuare il trattamento deve essere presa sempre con grande cautela.

Tabella 1. Risultati per stadio dei principali studi randomizzati di fase III di ultima generazione di chemioterapia adiuvante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule radicalmente operati

Studio	Terapia	Stadio IA	Stadio IB	Stadio II	Stadio III
ALPI	MVP	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
IALT	CDDP+VP-16 CDDP+VNR CDDP+VBL CDDP+VDS	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
JBR.10	CDDP+VNR	Non arruolato	Negativo	Positivo	Non arruolato
ANITA	CDDP+VNR	Non arruolato	Negativo	Positivo	Positivo
CALGB 9633	CBDCA+PAC	Non arruolato	Negativo	Non arruolato	Non arruolato

MVP: cisplatino, mitomicina, vindesina; CDDP: cisplatino; VP-16: etoposide; VNR: vinorelbina; VBL: vinblastina; VDS: vindesina; CBDCA: carboplatino; PAC: paclitaxel

Tabella 2. Risultati di sopravvivenza a 5 anni dei principali studi randomizzati di fase III di ultima generazione di chemioterapia adiuvante vs. osservazione e della relativa meta-analisi nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule radicalmente operati

Studio	N.pz	Terapia	Sopravvivenza mediana (mesi)	HR (95% CI)	p-value
ALPI	1088	Chemioterapia	55.2	0.96 (0.81-1.13)	0.589
		Osservazione	48		
IALT	1867	Chemioterapia	44.5%*	0.86 (0.76-0.98)	< 0.03
		Osservazione	40.4%*		
JBR.10	482	Chemioterapia	94	0.69 (0.52-0.91)	0.04
		Osservazione	73		
ANITA	840	Chemioterapia	65.7	0.80 (0.66-0.96)	0.017
		Osservazione	43.7		
BLT	307	Chemioterapia	33.9	1.02 (0.77-1.35)	0.90
		Osservazione	32.6		
Meta-analisi LACE	4584	Chemioterapia	5.4%°	0.89 (0.82-0.96)	0.005
		Osservazione			

*Sopravvivenza a 5 anni; °beneficio assoluto a 5 anni; HR: hazard ratio; CI: intervallo di confidenza

4.4 Terapia neoadiuvante

Il trattamento neoadiuvante, primario o di induzione è rappresentato da una chemioterapia, o chemio-radioterapia, somministrata prima di un trattamento loco-regionale (chirurgia e/o radioterapia) a scopo curativo. Offre alcuni vantaggi: precoce trattamento della malattia micrometastatica potenzialmente presente, riduzione del volume tumorale, migliore compliance del paziente al trattamento.

E' gravata da alcuni svantaggi: comparsa di potenziale tossicità con conseguente ritardo della chirurgia, progressione di malattia con successiva impossibilità al trattamento chirurgico, aumento, seppur modesto, della morbilità intra-operatoria.

Stadio I, II, IIIAN0-1

Nel 2002 Depierre et al. [156] hanno pubblicato i risultati di uno studio francese, nel quale sono stati inseriti 355 pazienti con NSCLC in stadio clinico I-IIIA, randomizzati a ricevere sola chirurgia oppure chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. Complessivamente lo studio non ha dimostrato differenza statisticamente significativa in sopravvivenza fra i 2 bracci di trattamento, con una mediana per la sola chirurgia di 26 mesi, e per la chemio-chirurgia di 37 mesi ($p = 0.15$). Tuttavia un'analisi non pianificata per sottogruppi sembrava suggerire che l'uso di una chemioterapia neoadiuvante, secondo regime MIC (mitomicina/ifosfamide/cisplatino), offrisse un vantaggio per gli stadi N0-N1 (hazard ratio [HR] 0.68, intervallo di confidenza [CI] al 95% 0.49-0.96; $p = 0.027$), mentre nessun vantaggio emergeva nello stadio IIIAN2 (HR 1.04) **[Livello di evidenza 1+]**.

A suo tempo, questo studio sembrò indicare la fattibilità di un approccio chemioterapico di induzione proprio negli stadi più precoci, pertanto ha rappresentato la base razionale per la conduzione di altri studi nello stesso gruppo di pazienti. Il Southwest Oncology Group (SWOG S9900) ha randomizzato 354 pazienti (a fronte di 600 pianificati) in stadio IB-IIIA, a chirurgia oppure chemioterapia neoadiuvante con carboplatino/paclitaxel seguita da chirurgia [157]. Lo studio ha riportato un aumento complessivo della sopravvivenza a 5 anni del 7%, non statisticamente significativo ($p=0.19$) **[Livello di evidenza 1+]**. Lo studio Ch.E.S.T. (Chemotherapy for Early Stages Trials) ha randomizzato 270 pazienti (dei 700 pianificati) con malattia in stadio IA-IIIA a ricevere o meno chemioterapia neoadiuvante con cisplatino/gemcitabina [158]. Lo studio sottolinea che il vantaggio offerto dalla chemioterapia appare limitato agli stadi II-IIIA con un incremento del 23% della sopravvivenza globale a 5 anni ($p = 0.001$) **[Livello di evidenza 1+]**. Nello studio MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012, intergruppo europeo, 519 pazienti (a fronte dei 600 previsti) in stadio I-IIIA sono stati randomizzati a ricevere o meno una chemioterapia neoadiuvante con regimi diversi contenenti platino [159]. Lo studio, fortemente criticato per l'eccessiva eterogeneità dei regimi utilizzati e della tipologia dei pazienti inseriti, non ha mostrato alcun beneficio del trattamento neoadiuvante sulla sopravvivenza (HR 1.02). Lo studio spagnolo NATCH (Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy in Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer) [160] ha randomizzato 624 pazienti in stadio IA-IIIAN1 a ricevere sola chirurgia o chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante con carboplatino/paclitaxel o chemioterapia primaria, con lo stesso schema, seguita da chirurgia. Non è stata riportata alcuna differenza in termini di sopravvivenza per pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante o neoadiuvante rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia (**Tabella 3**).

Tutti gli studi precedenti hanno criticità simili: campione limitato, eterogeneità della casistica, stadiazione solo clinica, interruzione precoce per mancato arruolamento. Tutto ciò è sicuramente alla base della mancata riproducibilità dei dati e della loro inconsistenza.

Per cercare di identificare il ruolo della terapia primaria sono state condotte alcune meta-analisi [161-163]. Tra queste, la più recente è una meta-analisi per dati individuali condotta su 15 studi randomizzati per un totale di 2385 pazienti allo stadio I-IIIA [163]. L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale, che è risultata statisticamente migliore nel gruppo che ha ricevuto la chemioterapia neoadiuvante (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.96; $p = 0.007$), con una riduzione del rischio relativo di morte del 13%. Questo dato corrisponde ad un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5%, dal 40% al 45%, lo stesso vantaggio riportato per la chemioterapia adiuvante.

Tale differenza in sopravvivenza è stata confermata in tutte le analisi di sottogruppo preplanificate sia per le caratteristiche dello studio che dei pazienti inseriti. Il vantaggio per la chemioterapia neoadiuvante è stato riportato anche per la sopravvivenza libera da recidiva (HR 0.85, 95% CI 0.76-0.94; $p = 0.002$), e tempo alla recidiva a distanza (HR 0.69, 95% CI 0.58-0.82; $p < 0.0001$). Nonostante un vantaggio anche per il tempo alla recidiva loco-regionale (HR 0.88, 95% CI 0.73-1.07; $p = 0.20$), il dato non è stato statisticamente significativo. **[Livello di evidenza 1++]**

Ad oggi, la chemioterapia neoadiuvante nello stadio IIIAN0-1, pur riportando un vantaggio sovrapponibile a quello della chemioterapia adiuvante, non fa ancora parte della pratica clinica, ma è utilizzata solo nell'ambito di studi clinici, per cui la terapia di prima istanza è quella chirurgica seguita, in pazienti ben selezionati, da chemioterapia adiuvante con schemi a base di cisplatino.

Stadio IIIAN2

La prognosi e l'approccio terapeutico dei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIAN2 varia significativamente a seconda dell'entità dell'interessamento linfonodale mediastinico: i pazienti con linfonodi clinicamente negativi ma positivi al solo esame istologico (pN2, 20% circa della casistica) dopo sola chirurgia hanno una sopravvivenza a 5 anni del 20-25% mentre i pazienti con esteso interessamento mediastinico (cN2, N2 multistazionale e/o bulky), 80% circa della casistica, hanno una sopravvivenza a 5 anni del 3-9% dopo sola chirurgia.

Questo sottolinea come l'approccio terapeutico di questo stadio di malattia debba essere condiviso nell'equipe multidisciplinare fra chirurgo, oncologo, radioterapista e definito caso per caso.

Negli anni '90 piccoli studi randomizzati di fase III hanno attirato l'interesse della comunità scientifica sull'uso di un trattamento di induzione in questi stadi. Roth et al. hanno confrontato 3 cicli della combinazione di cisplatino, etoposide e ciclofosfamide seguita da chirurgia con la sola chirurgia in 60 pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA. L'approccio combinato ha determinato 64 mesi di sopravvivenza mediana rispetto agli 11 mesi della sola chirurgia; tale vantaggio si è però ridimensionato ad un follow-up più maturo [164,165]. Rosell et al. hanno pubblicato i dati di uno studio randomizzato in cui 60 pazienti con NSCLC stadio III ricevevano o meno terapia neoadiuvante con lo schema MIC [166,167]. Il braccio che riceveva la terapia neoadiuvante ha mostrato un aumento in sopravvivenza globale statisticamente significativo di 22 versus 10 mesi ($p=0.005$) rispetto alla sola chirurgia. Il follow-up aggiornato di questo studio ha dimostrato una sopravvivenza a 5 anni del 17% per i pazienti trattati con neoadiuvante versus 0% per i pazienti sottoposti a sola chirurgia. Studi successivi, spesso condotti anch'essi su casistiche limitate, hanno riportato risultati contraddittori [168-171] che, tuttavia, hanno rappresentato uno stimolo per la conduzione di ulteriori sperimentazioni controllate.

Due studi randomizzati di fase III hanno valutato quale trattamento locoregionale eseguire dopo la terapia neoadiuvante in pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIAN2. Van Meerbeeck et al. [124] hanno trattato 332 pazienti in stadio IIIAN2 non resecabile con chemioterapia neoadiuvante a base di platino e successivamente randomizzati a ricevere chirurgia o radioterapia. Non sono state osservate differenze significative in sopravvivenza tra i due bracci. Tuttavia, nel braccio della chirurgia è emerso che i pazienti sottoposti a pneumonectomia hanno avuto una sopravvivenza significativamente peggiore rispetto ai pazienti sottoposti a una chirurgia minore (lobectomia) con una sopravvivenza a 5 anni del 12% versus 27% ($p = 0.009$) [**Livello di evidenza 1+**].

In uno studio intergruppo americano [122], 492 pazienti con stadio IIIAN2 resecabile sono stati randomizzati a ricevere chemio-radioterapia neoadiuvante (2 cicli di cisplatino ed etoposide con radioterapia fino a 45 Gy) seguita da chirurgia o lo stesso approccio di induzione seguito da radioterapia a scopo curativo (fino a 61 Gy). Ulteriori 2 cicli di consolidamento dello stesso schema chemioterapico erano somministrati in entrambi i bracci di trattamento.

La sopravvivenza mediana non è stata differente nei due bracci, con 23.6 versus 22.2 mesi, ma anche in questo caso la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a pneumonectomia è risultata peggiore di quella dei pazienti sottoposti a lobectomia (**Tabella 4**).

Entrambi gli studi sopra riportati, condotti in gruppi di pazienti diversi (non resecabili il primo studio, resecabili il secondo con interessamento di singola stazione linfonodale nel 75% dei casi) nel loro obiettivo primario non hanno dimostrato differenze in sopravvivenza fra i due approcci chemio-radioterapico sequenziale o chemio-chirurgico. Successive analisi retrospettive non programmate per sottogruppo sembrano suggerire un vantaggio in sopravvivenza a favore della chirurgia, ma solo nei pazienti sottoposti a lobectomie [**Livello di evidenza 1+**].

Per quanto riguarda la valutazione di una chemio-radioterapia neoadiuvante, purtroppo, la quasi totalità degli studi sono di fase II o sono analisi retrospettive. Il tentativo di dare risposta al quesito su quale fosse il miglior trattamento neoadiuvante negli stadi IIIAN2, se la chemioterapia o la chemio-radioterapia, è stato fatto nello studio RTOG 0412/SWOG S0332, chiuso precocemente per scarso arruolamento. Recentemente, sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato di fase III che ha affrontato questo quesito. Lo studio ha randomizzato 219 pazienti a 3 cicli di chemioterapia di induzione con cisplatino e docetaxel seguiti o direttamente da chirurgia o da radioterapia (44 Gy in 22 frazioni) e poi chirurgia. L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da eventi che è risultata essere simile tra i due bracci di trattamento (12.8 mesi per il braccio con radioterapia e 11.8 mesi per la sola chirurgia). I risultati riportati sono stati interessanti ma vanno considerati alla luce anche dell'esiguo numero di pazienti arruolati [172] **[Livello di evidenza 1+]**.

Tabella 3. Risultati dei principali studi randomizzati di fase III di chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule

Autore	Stadio	Trattamento	N.pz	Sopravvivenza libera da malattia (mesi)	Sopravvivenza media (mesi)
Depierre	IB-IIIA	Chirurgia	176	12.9	26
		CT → Chirurgia	179	26.7	37
Pisters	IB-IIIA	Chirurgia	168	20	41
		CT → Chirurgia	169	33	62
Scagliotti	IB-IIIA	Chirurgia	141	2.9*	4.8*
		CT → Chirurgia	129	4.0*	7.8*
Gilligan	I-III	Chirurgia	261	25	55
		CT → Chirurgia	258	26	54
Felip	I-IIIA	Chirurgia	212	34.1%°	44%°
		CT → Chirurgia	201	38.3%°	46.6%°

*anni; °sopravvivenze a 5 anni; CT: chemioterapia

Tabella 4. Risultati degli studi randomizzati di fase III di chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule stadio IIIA-N2

Autore	Stadio IIIA-N2	Trattamento	N.pz	Sopravvivenza libera da malattia (mesi)	Sopravvivenza media (mesi)
van Meerbeeck	Non resecabile	CT → Chirurgia	167	9.0	16.4
		CT → RT	166	11.3	17.5
Albain	Resecabile	CT+RT → Chirurgia	202	12.8	23
		CT + RT → RT	194	10.5	22.2

CT: chemioterapia; RT: radioterapia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino deve essere raccomandata [141,142].	Positiva forte
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operati la radioterapia post-operatoria non è raccomandata [148]	Negativa forte
D	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA-N2 radicalmente operati, non è possibile formulare una raccomandazione specifica relativa alla radioterapia post-operatoria, anche se nella pratica clinica routinaria essa è frequentemente ritenuta indicata, pur non essendo disponibili evidenze solide in tal senso, in attesa dei risultati di studi clinici randomizzati attualmente in corso [153].	Positiva debole
A	Per i pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II radicalmente operato, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, con un buon recupero post-operatorio la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino dovrebbe essere consigliata [154,155]	Positiva debole
A	Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio I, II, IIIAN0-1, la chemioterapia neoadiuvante non deve essere raccomandata se non nell'ambito di studi clinici [163].	Negativa debole
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio cN2 minimo, la condivisione multidisciplinare dell'approccio terapeutico deve essere lo standard. Nell'ambito della valutazione multidisciplinare un trattamento di induzione con doppiette a base di platino seguito da chirurgia, nei pazienti in risposta, è fortemente raccomandato. Il trattamento chirurgico non dovrebbe includere la pneumonectomia ma una lobectomia. Se non fosse possibile una chirurgia minore, alla chemioterapia è opportuno far seguire una radioterapia a scopo curativo [122].	Positiva forte
A	Nei pazienti in stadio cN2 non minimo (multiple level, bulky), la chemio-radioterapia deve rappresentare lo standard terapeutico [124].	Positiva forte

5. Follow up dopo terapia primaria

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia nello stadio I patologico è del 60-80%, nello stadio II del 40-60%. La sopravvivenza nello stadio III è del 20-40%. La maggior parte delle morti è dovuta a ripresa di malattia. La kinetica delle riprese di malattia presenta un picco intorno al nono mese dopo l'intervento e due picchi successivi alla fine del secondo e del quarto anno [173]. Alcuni dati suggeriscono che il rischio di ricaduta, nei pazienti operati, non si esaurisce nei primi 5 anni dopo il trattamento primario [174]: il rischio di ricaduta dopo il 5° anno dall'intervento è tra il 3,5% e il 15%.

Si stima che solo il 30% delle riprese locali di malattia sia suscettibile di ulteriore chirurgia. Nonostante ciò, un vantaggio in sopravvivenza di un trattamento precoce delle riprese di malattia, nella fase asintomatica, rispetto ad un trattamento avviato a comparsa di sintomi non è dimostrato da studi randomizzati. A tal riguardo esistono solo evidenze retrospettive [175,176] e non sono disponibili studi randomizzati di confronto tra diverse strategie di follow up. Anche le linee guida disponibili su tale argomento non sono completamente sovrapponibili [177-179].

Non ci sono studi che confrontino modalità diverse di follow up. Si sottolinea l'importanza di un tempestivo riconoscimento dei sintomi d'allarme per l'avvio di un iter diagnostico e di un trattamento mirato alla preservazione o al miglioramento della qualità di vita. Il paziente dovrebbe essere istruito a rivolgersi al medico in caso di sintomi d'allarme. Nel paziente asintomatico si ritiene consigliabile una visita medica ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.

Ad oggi non sono disponibili in letteratura dati che suggeriscano una diversificazione del follow up in base alle caratteristiche della malattia o del paziente. Non ci sono evidenze che giustifichino un follow up diversificato per il tumore polmonare a piccole cellule.

Imaging

Studi retrospettivi e analisi di casistiche negli stadi iniziali dopo chirurgia [180] e nello stadio III dopo trattamenti integrati [181,182] hanno suggerito la possibile anticipazione diagnostica delle riprese di malattia con l'uso della TC. Alcuni dati di letteratura, per contro, evidenziano il rischio di falsi positivi e di anomalie non significative attraverso l'uso routinario della TC [183]. Il riscontro di anomalie alla TC comporta l'esecuzione di ulteriori accertamenti e in molti casi la necessità di procedure invasive potenzialmente dannose. I dati disponibili a favore dell'imaging TC periodico sono pertanto non conclusivi. Tuttavia, in considerazione di uno studio retrospettivo che suggeriva un beneficio in sopravvivenza con l'uso della TC e sulla base delle linee guida disponibili, appare ragionevole suggerire l'esecuzione periodica di una TC torace con mdc [180] per i pazienti suscettibili di un successivo trattamento attivo.

Il grado di raccomandazione è basso e, in caso di controindicazioni o nei pazienti unfit/anziani o comunque non suscettibili a successivi trattamenti attivi, tale esame può essere sostituito con una TC torace senza mdc o con un Rx torace.

La frequenza suggerita dell'imaging è una volta ogni 6 mesi nei primi due anni e una volta all'anno successivamente. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mezzo di contrasto [179].

Vi sono popolazioni di pazienti selezionate per i quali una sorveglianza broncoscopica potrebbe essere utile: queste includono i pazienti con neoplasie centrali, visibili alla broncoscopia diagnostica, i pazienti con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici <1cm) e i pazienti con sedi bronchiali di displasia o carcinoma in situ. In questi pazienti la percentuale di recidive asintomatiche del moncone evidenziabili con una broncoscopia eseguita ad un anno dall'intervento è dell'ordine del 4% [184]. Sebbene non siano disponibili dati relativi al vantaggio in sopravvivenza l'esecuzione di una broncoscopia ad un anno dall'intervento in questo gruppo di pazienti può essere consigliata.

Non sono disponibili dati relativi a modalità "attenuate" di follow up. In considerazione tuttavia della limitata efficacia dei trattamenti successivi alla ripresa di malattia, per i pazienti che non potranno essere sottoposti a trattamenti attivi si consiglia un follow up basato solo sul controllo dei sintomi.

Non hanno indicazione nel follow up i seguenti accertamenti:

TC-PET con fdg; ecografia addominale; ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori.

Survivorship care

Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute.

Non sono disponibili studi controllati relativi all'utilizzo della spirometria per la valutazione del danno funzionale indotto dai trattamenti. Tuttavia, alcune linee guida suggeriscono l'esecuzione di una spirometria completa con la valutazione della diffusione del CO a distanza di 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.

I pazienti per i quali è eseguito un trattamento radioterapico come parte della strategia terapeutica hanno una incidenza di tossicità tardive dell'ordine del 25% [185]. I più comuni eventi sono rappresentati dalla polmonite post-attinica e dalle miocardiopatie. L'imaging del torace, ed in particolare la TC rappresenta l'indagine più adeguata per la valutazione iniziale delle problematiche respiratorie. Ad oggi non sono disponibili studi che consentano di dare raccomandazioni sull'esecuzione di esami nei pazienti asintomatici. Si consiglia pertanto di utilizzare la visita periodica come strumento per indicare successivi accertamenti.

L'incidenza di secondi tumori polmonari è di circa 2% all'anno. Hanno inoltre incidenza aumentata le neoplasie del distretto cervico-cefalico, della vescica e dell'esofago che condividono con le neoplasie polmonari l'abitudine al fumo come fattore di rischio principale. Non ci sono studi di confronto tra diverse strategie di screening e prevenzione delle seconde neoplasie; non sono suggeriti quindi esami routinari. Occorre tuttavia mantenere una bassa soglia di attenzione per sintomi o segni suggestivi della comparsa di un'altra neoplasia.

La misura preventiva più efficace per prevenire i secondi tumori polmonari e i tumori primitivi di altre sedi fumo-correlati è l'astensione dal fumo: dovrebbe essere messa in atto ogni strategia possibile per incoraggiare e suggerire gli strumenti più efficaci per l'interruzione del fumo [177]. Anche l'adozione di stili di vita salutari (dieta equilibrata e attività fisica) dovrebbe essere proposta.

Va suggerita la vaccinazione anti-influenzale annuale e la vaccinazione anti-pneumococcica come prevenzione del rischio di complicanze.

Durata del follow up

I pazienti con una storia di neoplasia polmonare rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita. Il follow up va quindi proseguito per una durata indefinita.

Non vi sono dati relativi all'efficacia della prosecuzione della sorveglianza TC oltre il 5° anno dal trattamento primario. Alcune linee guida [179] suggeriscono un comportamento simile a quello utilizzato per lo screening radiologico, considerando il livello di rischio non dissimile rispetto a quello della popolazione inserita negli studi di screening. Altre linee guida invece [177] non ritengono ci sia una evidenza sufficiente che i benefici della prosecuzione di un follow up TC oltre il 5° anno superino i rischi (in particolare esposizione prolungata alle radiazioni e procedure diagnostiche per falsi positivi). Si ritiene quindi di suggerire l'interruzione del follow up radiologico al 5° anno. Qualora, nel singolo centro o per pazienti selezionati si decida di proseguire il follow up con la TC si consiglia l'utilizzo della TC a bassa dose senza mezzo di contrasto.

Organizzazione

La durata del periodo di follow up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e di specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni si ritiene che possa essere limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. Si consiglia, in ogni caso, che in ogni centro sia stabilita la durata del follow up specialistico e che, a seguire, il paziente possa eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante.

Si raccomanda infine che ogni centro definisca delle modalità agevoli di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute, ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.	4	Positiva forte
TC torace con mdc	Ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente fino al 5° anno. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mezzo di contrasto. Nei pazienti unfit, anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza mdc o un rx torace. [180]	3	Positiva debole
Broncoscopia	Dopo chirurgia di una neoplasia centrale, visibile alla broncoscopia diagnostica, con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) o presenza di displasia o carcinoma in situ: broncoscopia ad un anno dall'intervento. [184]	3	Positiva debole
Spirometria completa con valutazione della diffusione del CO	A 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.	4	Positiva debole
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari. Vaccinazione anti-influenzale annuale e vaccinazione anti-pneumococcica. L'esecuzione della TC dopo il 5° anno non è suggerita routinariamente. In ogni caso andrebbe eseguita una TC a basse dosi senza mdc.	1	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": TC-PET con fdg; ecografia addominale; ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori	4	Positiva forte

6. Trattamento della malattia localmente avanzata

La complessità della gestione delle neoplasie localmente avanzate e l'esigenza di trattamenti multimodali richiede che questi casi siano gestiti in tutte le fasi decisionali terapeutiche da un gruppo multidisciplinare e, ove possibile, nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Malattia Localmente Avanzata Operabile

Tumori infiltranti la parete toracica

Il coinvolgimento diretto della parete toracica da parte di un tumore polmonare si verifica in circa il 5% dei casi, con un'estensione variabile dalla pleura parietale alle coste e ai muscoli. In questi casi l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i casi, ma deve essere valutato caso per caso. In casi selezionati, l'intervento da eseguire è la resezione polmonare tipica associata a resezione in blocco della parete toracica, fino a raggiungere margini sicuramente sani, e a linfoadenectomia radicale.

Tumore di Pancoast

Sono i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Clinicamente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di Claude Bernard Horner. Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e solo tardivamente dalla diffusione linfatica ed ematica.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata valutazione dei linfonodi mediastinici mediante mediastinoscopia e/o PET. Nel caso di invasione linfonodale assente o limitata (N0-N1) il trattamento indicato è quello combinato chemio-radio-chirurgico (lo schema chemioterapico maggiormente testato in questo setting di pazienti comprende cisplatino ed etoposide) [186-189] (**Livello di evidenza 3**). La resezione del tumore dovrebbe consistere in una lobectomia, unitamente all'asportazione in blocco delle strutture della parete toracica interessate dal tumore [186,187].

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2), si tende a limitare il trattamento all'associazione chemio-radioterapica.

Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari

Si tratta di tumori che interessano il bronco principale a meno di due centimetri dalla carena e/o l'arteria polmonare. In questi casi, l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i casi, ma va valutato caso per caso.

In casi selezionati, l'intervento chirurgico, se le condizioni funzionali respiratorie lo consentono, è praticabile a prezzo di una pneumonectomia allargata, che comporta complesse ricostruzioni della via aerea principale e dei vasi.

Malattia Localmente Avanzata Inoperabile

Lo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III non operabile prevedeva, in passato, l'impiego esclusivo della radioterapia toracica. La radioterapia da sola consente nello stadio III un controllo locale nel 20% - 30% dei casi con una sopravvivenza a cinque anni del 5% - 10% nel III stadio.

I risultati non ottimali in termini di controllo loco-regionale della sola radioterapia hanno indotto a valutare l'efficacia del trattamento combinato chemio-radioterapico, che nell'ambito di studi clinici randomizzati ha condotto ad un lieve ma significativo aumento della sopravvivenza dei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia [190-193] (**Livello di evidenza 1++**).

Dalla combinazione sequenziale dei due trattamenti deriva inoltre una significativa riduzione della frequenza di metastasi a distanza.

Diversi studi randomizzati di fase III hanno dimostrato una modesta superiorità in termini di sopravvivenza media e a lungo termine della chemio-radioterapia concomitante con associazioni contenenti derivati del platino rispetto alla stessa chemio-radioterapia in regime sequenziale [194-197] [**Livello di evidenza 1++**]. Una recente metanalisi [198] ha confermato i vantaggi in termini di sopravvivenza a lungo termine della chemio-radioterapia concomitante rispetto alla strategia sequenziale (5.7% a 3 anni come guadagno di sopravvivenza; HR 0.84, 95% CI, 0.74-0.95; p = 0.004) [**Livello di evidenza 1++**], seppur a spese di una maggior tossicità acuta (prevalentemente esofagea). Tale vantaggio di sopravvivenza è riconducibile ad un miglioramento del controllo loco-regionale, mentre non vi sono evidenti vantaggi con il trattamento concomitante in termini di miglior controllo della malattia a livello sistemico.

Il trattamento combinato di chemio-radioterapia, con una dose minima di 60 Gy in frazionamento convenzionale, va pertanto considerato il trattamento standard del NSCLC in stadio localmente avanzato, seppure non esista un parere unanime in merito al miglior schema chemioterapico da impiegare (combinazione, dosaggi, numero di cicli) ed alla modalità di integrazione delle due metodiche (inizio della radioterapia sin dal 1° ciclo o dopo 1-2 cicli). Tuttavia, i profili di tossicità derivanti dall'approccio concomitante ne limitano fortemente l'impiego routinario, imponendo un'accurata selezione clinica dei pazienti da sottoporre a questa tipologia di trattamento, anche in termini di volumi tumorali da irradiare (spesso superiori ai 300-400 cc), di vincoli di dose radioterapica da rispettare per gli organi a rischio (polmone sano in particolare) e di prove di funzionalità respiratoria.

Tale approccio concomitante, impiegato molto comunemente negli USA con la combinazione carboplatinopaclitaxel, risulta spesso di difficile applicazione in Italia anche per ragioni organizzative e logistiche; pertanto, anche alla luce della minore tossicità e del modesto beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine, la chemio-radioterapia sequenziale può essere ancora considerata come uno standard adeguato per il trattamento del NSCLC localmente avanzato, soprattutto in presenza di volumi tumorali molto importanti che potrebbero giovare, in termini di percorso radioterapico successivo, di una riduzione della lesione neoplastica ottenibile con la chemioterapia eseguita prima della radioterapia.

Devono infatti essere sottolineati anche alcuni vantaggi relativi all'uso del trattamento sequenziale con la chemioterapia seguita dalla radioterapia, soprattutto in termini di ovvio beneficio clinico relativamente alla possibilità di ridurre i volumi di radioterapia nei pazienti in risposta al termine della fase chemioterapica, pur essendo possibile ridurre in maniera importante il rischio di polmonite attinica grazie al significativo miglioramento dei parametri dosimetrici predittivi di tossicità polmonare.

Per un gruppo selezionato di pazienti [buon performance status (ECOG 0 - 1), con minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) e assenza di metastasi sopracleavari], è raccomandato in ogni caso somministrare la radioterapia toracica con dosi totali minime di 60 Gy in 30 frazioni giornaliere in un periodo di sei settimane, in successione od in concomitanza ad una chemioterapia di combinazione contenente derivati del platino.

Nonostante il razionale sostenuto da numerosi studi prospettici di fase II volti a valutare l'utilità di una intensificazione della dose radioterapica (74 Gy), recentemente lo studio prospettico di fase III RTOG 0617 ha visto chiudere prematuramente all'analisi *ad interim* il braccio sperimentale con alte dosi [199]. I dati di tale studio hanno evidenziato un outcome peggiore per i pazienti assegnati alle dosi più alte rispetto alla dose standard, con una miglior sopravvivenza globale e un miglior controllo locale con la dose di 60 Gy [199]. Pertanto, la dose minima di 60 Gy in 30 frazioni deve ancora essere considerata come la dose standard nel trattamento radicale del NSCLC localmente avanzato.

Un trattamento radioterapico con intento radicale deve essere eseguito ottimizzando dal punto di vista tecnico tutte le diverse fasi del percorso radioterapico di un paziente (immobilizzazione, simulazione, definizione dei volumi, planning, treatment delivery), attenendosi alle raccomandazioni disponibili [200].

L'uso routinario della IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) come tecnica di irradiazione standard non è raccomandato; particolare attenzione, in caso di trattamenti IMRT, dovrà essere posta alla valutazione delle basse dosi (V5, ad esempio).

Nella valutazione accurata del paziente, da eseguirsi in un contesto di multidisciplinarietà, vanno compresi: valutazione delle condizioni generali, dell'estensione della malattia nell'ambito del III stadio (III A – IIIB), della funzionalità respiratoria, dei parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare (V20, mean lung dose) ed esofagea, unitamente ad una esauriente informazione del paziente in merito ai benefici e al profilo di tollerabilità dell'opzione terapeutica.

Qualora fattibile, lo schema concomitante chemio-radioterapico risulta essere superiore al trattamento sequenziale e dovrebbe essere considerato come il trattamento di scelta.

Ad oggi, l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare nello stadio III di malattia non è raccomandato al di fuori di studi clinici controllati, e non esistono dati a favore del loro impiego da soli o in associazione alla terapia standard.

Il ruolo di nuovi farmaci chemioterapici (ad es. pemetrexed), pur in presenza di dati positivi in termini di efficacia e tollerabilità, resta ancora da confermarsi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, se considerati resecabili, dovrebbe essere eseguito un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale [186-189].	Positiva debole
D	Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici dovrebbe essere eseguito un trattamento integrato chemio-radioterapico [186-189].	Positiva debole
A	Pazienti con buon performance status (Scala ECOG 0 - 1) e con minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) e assenza di metastasi sopraccraviculari devono essere sottoposti ad un trattamento combinato chemioradioterapico e vanno accuratamente valutati per questo tipo di approccio terapeutico [198].	Positiva forte
B	Pazienti non idonei al suddetto trattamento di associazione delle due modalità in modo concomitante o sequenziale, dovrebbero comunque essere valutati per il solo trattamento radiante a dosi radicali [190-193].	Positiva debole

7. NSCLC – Trattamento della malattia avanzata

Principi Generali di Chemioterapia

La chemioterapia del NSCLC riveste oggi un ruolo piuttosto importante e alquanto diverso rispetto ai decenni precedenti. L'introduzione nella pratica clinica di farmaci chemioterapici cosiddetti "di terza generazione" (vinorelbina, taxani, gemcitabina, pemetrexed) e di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, la dimostrazione dell'efficacia di nuove combinazioni, una migliore integrazione della chemioterapia con le modalità di trattamento loco-regionale (chirurgia e radioterapia) hanno contribuito non poco all'inversione di tendenza.

Mentre in passato la chemioterapia era posta in discussione come trattamento della fase avanzata rispetto ad un trattamento puramente sintomatico, attualmente essa ha assunto un ruolo importante nella maggioranza delle situazioni cliniche.

Una metanalisi degli studi di chemioterapia nel NSCLC, pubblicata nel 1995, basata sui dati individuali di 9387 pazienti inseriti in 52 studi randomizzati, ha dimostrato che pazienti sottoposti a chemioterapia mostrano nel primo anno dalla diagnosi una riduzione, statisticamente significativa, del tasso di mortalità pari al 27% rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia di supporto. Tale riduzione si traduce in un prolungamento assoluto della sopravvivenza media di 2 mesi ed in un aumento del 10% della sopravvivenza a 1 anno [133] **[Livello di evidenza 1++]**.

Fattori prognostici quali il performance status e la perdita di peso rivestono un'importanza critica nel predire il risultato della terapia. Pazienti con performance status > 2 secondo la scala dell'ECOG hanno una probabilità significativamente maggiore di manifestare effetti tossici di grado severo correlati al trattamento e rispondono meno frequentemente alla terapia. In ragione di tale osservazione clinica, la scelta di trattare unicamente i pazienti con NSCLC metastatico al momento del peggioramento sintomatologico, fase nella quale invariabilmente il performance status del paziente si deteriora, si rivela il più delle volte controproducente. Tale approccio non farà altro che confermare la scarsa efficacia della chemioterapia in questo sottogruppo di pazienti, mentre porterà a negare tale trattamento a pazienti pauci- o asintomatici ed in una fase della malattia nella quale sarebbe stato possibile sia rallentarne la progressione che conservare un buon livello di qualità della vita, benché per un limitato periodo di tempo.

Nel caso di pazienti con caratteristiche prognostiche meno favorevoli (performance status scaduto, calo ponderale) può essere considerata una mono-chemioterapia oppure una combinazione a basso profilo di tossicità, o ancora l'opzione del solo trattamento sintomatico.

Un aspetto cruciale di questa raccomandazione riguarda la necessità per l'operatore medico di entrare in aperta discussione con i pazienti per informarli adeguatamente circa i rischi ed i benefici connessi con le opzioni terapeutiche disponibili, compresa l'opzione chemioterapica.

Allo stato attuale la scelta del trattamento medico da proporre al paziente con malattia metastatica si basa sulle caratteristiche del paziente e sulle caratteristiche biologiche della malattia, e si rende necessaria una stratificazione in rapporto allo stato di EGFR e all'istologia. L'informazione relativa allo stato di ALK è al momento utile per la decisione relativa al trattamento di pazienti in progressione dopo chemioterapia di prima linea, in quanto crizotinib, al momento dell'aggiornamento 2014 di queste linee guida, è approvato per l'impiego in seconda linea nei casi con traslocazione di ALK.

Negli ultimi anni, numerosi studi randomizzati hanno fornito dati di confronto tra gli inibitori della tirosino-chinasi di EGFR (gefitinib o erlotinib o afatinib) e chemioterapia contenente platino, come trattamento di prima linea di pazienti con tumore con mutazione attivante di EGFR [201-209].

Il primo di tali studi, svolto in Asia in pazienti non fumatori ed in minima parte ex fumatori con adenocarcinoma, ha documentato una equivalente efficacia tra gefitinib e chemioterapia nella popolazione complessiva, con un netto vantaggio in risposta terapeutica, sopravvivenza libera da progressione e qualità di vita nei casi che presentavano la mutazione di EGFR [201].

Simili risultati sono stati ottenuti sia con gefitinib che con erlotinib, e più recentemente con afatinib [208-209], in studi dedicati ai casi con mutazione di *EGFR*.

In base a questi dati gefitinib è stato registrato in Europa in ogni linea di terapia in presenza della mutazione attivante di *EGFR*, e successivamente anche erlotinib ed afatinib sono stati registrati per l'impiego in prima linea in presenza della mutazione attivante (al momento dell'aggiornamento 2014 di queste linee guida, afatinib non è ancora prescrivibile a carico del servizio sanitario nazionale, mentre erlotinib e gefitinib lo sono).

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	<p><i>Nei pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (gefitinib) deve essere utilizzato.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di gefitinib in 1 linea in pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 10).</i></p>	Positiva forte
Molto Bassa	<p><i>Nei pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (erlotinib) deve essere utilizzato.</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di erlotinib in 1 linea in pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 10).</i></p>	Positiva forte

NB Per quanto riguarda la determinazione dello stato mutazionale di EGFR, le raccomandazioni elaborate dall'AIOM in collaborazione con la SIAPEC sono sintetizzate nel precedente paragrafo "Caratterizzazione molecolare."

Il trattamento chemioterapico prevede attualmente la possibilità di scelta fra varie combinazioni contenenti derivati del platino, la cui efficacia è stata provata nell'ambito di studi randomizzati nel confronto con combinazioni ritenute "standard", che a loro volta avevano precedentemente dimostrato la loro superiorità nei confronti della sola terapia di supporto [210-215]. I regimi di ultima generazione si basano sull'impiego del platino in combinazione con uno dei nuovi farmaci (gemcitabina, taxani, vinorelbina, pemetrexed) (**Livello di evidenza 1++**).

Per quanto riguarda la scelta del platino, una metanalisi sui dati individuali di 9 studi randomizzati, per un totale di 2968 pazienti, ha dimostrato una lieve superiorità del cisplatino soprattutto nell'ambito dei regimi di terza generazione, anche se ottenuta a prezzo di una minore maneggevolezza e tollerabilità nei confronti del carboplatino [216] (**Livello di evidenza 1++**).

Negli ultimi anni, alcuni studi prospettici hanno riproposto l'istologia come possibile fattore discriminante per la scelta terapeutica. Il pemetrexed si è rilevato superiore nei tumori ad istologia non-squamosa, in analisi retrospettive di studi randomizzati in seconda linea, in terapia di mantenimento e anche in un'analisi di sottogruppo di uno studio randomizzato prospettico di fase III dedicato al trattamento di prima linea [215] (**Livello di evidenza 1+**). Sulla base di questi dati pemetrexed è stato registrato in tutto il mondo in associazione al cisplatino per la prima linea di terapia negli adenocarcinomi e negli anaplastici a grandi cellule.

Nel non microcitoma ad istologia non squamosa, l'aggiunta del bevacizumab a carboplatino- paclitaxel ed a cisplatino-gemcitabina in due ampi studi prospettici, il primo nordamericano [217] [**Livello di evidenza 1++**] ed il secondo prevalentemente europeo [218] [**Livello di evidenza 1++**], ha determinato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione statisticamente significativo e, solo nel primo studio nordamericano, un miglioramento della sopravvivenza globale. Il bevacizumab è stato quindi registrato in tutto il mondo, ed è disponibile in associazione alla chemioterapia in prima linea nel NSCLC non squamoso. Come sopra ricordato, lo studio europeo, in cui il farmaco era aggiunto alla combinazione di cisplatino e gemcitabina, non ha dimostrato un incremento della sopravvivenza globale. L'associazione di bevacizumab a platino e pemetrexed non è supportata dai dati attualmente disponibili [219,220].

Alcuni studi prospettici hanno valutato il ruolo dei regimi chemioterapici di ultima generazione non contenenti il cisplatino. In particolare la combinazione di gemcitabina e taxani ha ottenuto risultati simili in termini di efficacia e con un miglior profilo di tollerabilità [221]. Una combinazione senza platino può essere presa in considerazione come ragionevole alternativa terapeutica, nei pazienti in cui per ragioni mediche il platino non sia praticabile.

La durata ottimale del trattamento è breve. Non esistono evidenze a favore di un protrarsi della chemioterapia oltre il limite dei 4 - 6 cicli [222,223]. Nella maggior parte dei casi il medico effettua un controllo TC dopo 2-4 cicli di chemioterapia per identificare i casi in progressione (per i quali il trattamento deve essere interrotto), i casi con malattia stabile (per i quali appare ragionevole fermarsi ad un massimo di 4 cicli), e i casi che hanno risposto al trattamento (per i quali può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento fino ad un massimo di 6 cicli).

Recentemente, diversi studi randomizzati hanno sperimentato la strategia di mantenimento, ovvero la prosecuzione del trattamento in pazienti senza progressione dopo il completamento di 4 cicli di chemioterapia di prima linea [224-235]. Sono state sviluppate due principali strategie di terapia di mantenimento, ovvero la terapia di continuazione (*continuation maintenance*), che consiste nell'offrire al paziente la prosecuzione del farmaco usato in prima linea insieme al platino, e la terapia di sostituzione (*switch maintenance*) che consiste nell'offrire al paziente un farmaco diverso da quello utilizzato insieme al platino.

Quando impiegato come *switch maintenance* in pazienti che avevano completato 4 cicli di chemioterapia con una doppietta contenente platino e un secondo farmaco diverso dal pemetrexed, quest'ultimo farmaco ha prodotto un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (mediana 4 vs 2 mesi) e della sopravvivenza globale (mediana 13.4 vs 10.6 mesi) [225]. L'analisi per sottogruppi di tale studio in base all'istotipo tumorale ha evidenziato assenza di efficacia nei tumori squamosi e un netto vantaggio in sopravvivenza globale nei tumori ad istologia non squamosa (mediana 15.5 vs 10.3 mesi) (**Livello di evidenza 1++**).

Quando impiegato come *switch maintenance* in pazienti che avevano completato 4 cicli di chemioterapia con una doppietta contenente platino, erlotinib ha prodotto un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (mediana 12 vs 11 settimane) e della sopravvivenza globale (12 vs 11 mesi) [230] (**Livello di evidenza 1++**).

Come commento agli studi che hanno testato l'efficacia di una strategia di *switch maintenance*, va sottolineato che il reale vantaggio in termini di sopravvivenza offerto da un farmaco dato come *switch maintenance* verso lo stesso farmaco dato dopo la progressione, come terapia di seconda linea, rimane non definito. Lo studio con docetaxel di mantenimento è l'unico ad oggi pubblicato che confronta lo *switch maintenance* rispetto alla seconda linea classica con il medesimo farmaco [224]. In questo studio non è stata osservata una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con docetaxel immediatamente dopo la fine della chemioterapia di prima linea rispetto ai pazienti che hanno ricevuto docetaxel al momento della progressione dopo prima linea chemioterapica. Sembra, quindi, che il vantaggio della strategia di *switch maintenance* in termini di sopravvivenza sia principalmente legato al fatto che tale strategia consente di trattare con farmaci potenzialmente attivi una percentuale maggiore di pazienti rispetto a quelli che potrebbero essere trattati con gli stessi farmaci con una seconda linea classica. Dati provenienti da studi clinici di fase III mostrano infatti che solo il 50% circa dei pazienti che ricevono una prima linea riescono a ricevere un trattamento di seconda linea.

Per quanto riguarda la strategia di *continuation maintenance*, i risultati più rilevanti sono stati ottenuti con il pemetrexed. Tale farmaco, quando impiegato come *continuation maintenance* in pazienti con NSCLC avanzato ad istotipo non squamoso, che avevano completato 4 cicli di chemioterapia con una doppietta contenente cisplatino e pemetrexed, ha prodotto un significativo prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (mediana 4.1 vs 2.8 mesi) e della sopravvivenza globale (mediana 13.9 vs 11 mesi, Hazard Ratio 0.78, 95%CI 0.64 – 0.96) [232,233]. (**Livello di evidenza 1++**)

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p>Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato che abbiano completato il trattamento chemioterapico di prima linea con cisplatino e pemetrexed, liberi da progressione e con un buon performance status (0-1), una terapia di mantenimento con pemetrexed può essere proposta.</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di una terapia di mantenimento con pemetrexed nei pazienti liberi da progressione dopo completamento del trattamento chemioterapico di prima linea con cisplatino e pemetrexed", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 10).</i></p>	Positiva debole

Sulla base dei dati sopra descritti, la terapia di mantenimento con pemetrexed dopo combinazione di cisplatino e pemetrexed è un'opzione che può essere discussa con il paziente, tenendo presente che, almeno fino al maggio 2014, tale farmaco è l'unico rimborsato in Italia per tale indicazione.

Nei pazienti con mutazione di EGFR che avessero ricevuto chemioterapia di prima linea e per i quali si valuti l'opportunità di una terapia di mantenimento al completamento di tale chemioterapia, l'erlotinib o il gefitinib sono le migliori opzioni terapeutiche [230,234].

In studi randomizzati dedicati ai pazienti anziani, la mono-chemioterapia con un agente di terza generazione ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale rispetto alla terapia di supporto [236], mentre la combinazione di gemcitabina e vinorelbina non ha dimostrato vantaggio rispetto alla mono-chemioterapia con uno dei due suddetti farmaci [237] **[Livello di evidenza 1++]**.

Successivamente, uno studio randomizzato di fase III, anch'esso dedicato a pazienti di oltre 70 anni, ha documentato una migliore sopravvivenza globale con l'impiego di carboplatino e paclitaxel rispetto alla mono-chemioterapia con gemcitabina o vinorelbina, anche se il trattamento poli-chemioterapico impiegato (carboplatino AUC 6 + paclitaxel settimanale alla dose di 90 mg/mq) viene da molti considerato poco tollerato alle dosi scelte, e comunque gravato da un'incidenza non trascurabile di neutropenia febbrale e morti tossiche [238] [Livello di evidenza 1++]. Un'analisi epidemiologica dei pazienti statunitensi trattati nella pratica clinica ha confermato una sopravvivenza migliore per i pazienti che ricevevano chemioterapia (e in particolare per quanti ricevevano chemioterapia con platino), ma in tale studio ovviamente l'assegnazione del trattamento non era randomizzata, ed era quindi gravata da un chiaro *bias* di selezione [239].

Nel 2013 sono stati pubblicati due studi randomizzati dedicati al trattamento di prima linea dei pazienti con performance status 2 secondo la classificazione ECOG (ovvero pazienti sintomatici e costretti a letto ma per meno del 50% del tempo) [240,241]. Il primo di questi studi, condotto negli Stati Uniti e in Brasile, confrontava la combinazione di carboplatino e pemetrexed rispetto al pemetrexed da solo in 205 pazienti (di cui 14 con tumore squamoso) [240]. Il secondo, condotto in Italia e interrotto precocemente dopo l'inserimento di 56 pazienti, in seguito alla presentazione dei risultati del primo, confrontava la combinazione di cisplatino e gemcitabina rispetto alla gemcitabina da sola [241]. Il maggior limite del primo studio sta nella scelta del braccio di controllo (pemetrexed agente singolo come trattamento di prima linea), mentre un limite del secondo sta nella scarsa numerosità.

Entrambi gli studi hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale per la combinazione rispetto alla mono-chemioterapia: la sopravvivenza globale mediana è stata pari a 9.3 mesi vs 5.3 mesi rispettivamente per la combinazione e per il pemetrexed nello studio americano (Hazard Ratio 0.62; 95% CI, 0.46 - 0.83; $p = 0.001$) e pari a 5.9 mesi vs 3.0 mesi rispettivamente per la combinazione e la gemcitabina nello studio italiano (Hazard Ratio 0.52, 95% CI 0.28-0.98, $p=0.039$) [Livello di evidenza 1+]

In sintesi quindi:

- Nei pazienti che presentino mutazioni attivanti di *EGFR*, gli inibitori di TKI attualmente autorizzati e rimborsati per l'impiego nella pratica clinica (gefitinib ed erlotinib) possono essere considerati il trattamento di prima linea.
- In assenza di mutazione attivante di *EGFR*, o nei pazienti in cui lo stato mutazionale di *EGFR* non sia noto, i regimi a due farmaci contenenti cisplatino per 4-6 cicli costituiscono la terapia di scelta nella prima linea.
- Nei pazienti con NSCLC avanzato ad istologia diversa dalla squamosa, la combinazione cisplatino-pemetrexed o l'impiego di bevacizumab in associazione alla chemioterapia nei pazienti eleggibili possono essere valutati come opzioni terapeutiche di prima scelta.
- La terapia di mantenimento è un'opzione terapeutica da discutere con il paziente, tenendo comunque presente che, a maggio 2014, l'unico farmaco rimborsato in Italia per tale indicazione è il pemetrexed dopo combinazione di cisplatino e pemetrexed.
- La terapia radiante svolge un ruolo di pura palliazione, peraltro estremamente importante nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, nelle metastasi ossee e in particolare nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

NSCLC avanzato - terapia di seconda linea

A partire dal 2000, alcuni importanti studi hanno definito meglio il ruolo del trattamento di seconda linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Accanto agli iniziali studi randomizzati che hanno dimostrato un vantaggio del docetaxel rispetto alla terapia di supporto [242] o alla terapia di seconda linea con ifosfamide o vinorelbina [243], in anni più recenti un ulteriore studio randomizzato ha documentato la non inferiorità del pemetrexed rispetto al docetaxel [244], con un significativo miglioramento del profilo di tossicità ematologica. Entrambi questi due farmaci sono

stati riconosciuti dalle principali agenzie regolatorie (FDA ed EMA) quali principi attivi per la terapia di seconda linea del NSCLC.

Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato, in oltre 700 pazienti in progressione dopo chemioterapia con platino, un vantaggio significativo in sopravvivenza per l'inibitore di tirosino-chinasi di EGFR erlotinib, quale trattamento di seconda o terza linea, rispetto al placebo, in aggiunta alla terapia di supporto [245,246]. Lo studio, disegnato successivamente alla dimostrazione di efficacia della chemioterapia di seconda linea, prevedeva l'inclusione di pazienti giudicati non eleggibili per ricevere ulteriore trattamento chemioterapico. Uno studio prospettico di confronto tra inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (gefitinib) e docetaxel (INTEREST), in seconda-terza linea di trattamento, disegnato per dimostrare la non inferiorità del gefitinib rispetto alla chemioterapia in termini di sopravvivenza globale, in una popolazione non selezionata di 1.500 pazienti, si è concluso con un risultato positivo [247]. Lo studio TITAN, inoltre, confrontava erlotinib vs. chemioterapia (docetaxel o pemetrexed) in pazienti con progressione durante o immediatamente dopo 4 cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino [248]. Lo studio, pur limitato da una riduzione dell'accrual che ne ha ridotto la potenza, non ha evidenziato significative differenze di efficacia tra erlotinib e chemioterapia in questa tipologia di pazienti a prognosi sfavorevole. In base a questi studi, gli inibitori di EGFR (in Italia, erlotinib è l'unico approvato indipendentemente dallo stato mutazionale di EGFR, mentre gefitinib è approvato per il trattamento dei soli pazienti con mutazione attivante di EGFR) si pongono quindi come alternativa alla chemioterapia nel trattamento di seconda linea. Più recentemente due studi randomizzati di confronto tra erlotinib e docetaxel in seconda linea metastatica in pazienti EGFR wild-type, uno italiano (TAILOR) [249] ed uno giapponese (DELTA) [250], hanno mostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione a vantaggio del docetaxel [249,250], con tuttavia un incremento significativo della tossicità ematologica [249]. Lo studio DELTA non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza globale tra i due bracci di trattamento [250]. Nello studio TAILOR, la sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 8.2 mesi con docetaxel e 5.4 mesi con erlotinib (adjusted hazard ratio 0.73, 95% CI 0.53-1.00; $p=0.05$) [249]. Una recente metanalisi basata sui dati estratti dalla letteratura ha sintetizzato i confronti tra chemioterapia ed erlotinib o gefitinib nel trattamento di seconda linea dei pazienti con NSCLC avanzato EGFR wild-type [251]. La metanalisi ha evidenziato una differenza significativa a favore della chemioterapia in termini di sopravvivenza libera da progressione ($HR = 1.37$, 95% CI = 1.20-1.56, $P < 0.00001$), ma senza differenze significative in sopravvivenza globale ($HR = 1.02$, 95% CI = 0.87-1.20, $P = 0.81$).

In uno studio randomizzato di fase 3 [37], condotto in pazienti selezionati per la presenza di traslocazione di ALK determinata mediante FISH, che avessero fallito una terapia di prima linea contenente platino, crizotinib ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (endpoint primario dello studio) rispetto al trattamento chemioterapico di seconda linea (pemetrexed o docetaxel). La sopravvivenza libera da progressione mediana è risultata pari a 7.7 mesi con crizotinib, rispetto a 3.0 mesi con la chemioterapia. Crizotinib ha inoltre prodotto un significativo incremento delle risposte obiettive, e un significativo miglioramento nel controllo dei sintomi e nella qualità di vita globale. A partire dal 2013, crizotinib in Italia è stato inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n.648, per l'indicazione terapeutica: «Trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato». Al momento, questa indicazione rispecchia la evidenza prodotta dallo studio di fase 3 condotto in seconda linea. Nel 2014 sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di confronto con la chemioterapia (cisplatino o carboplatino + pemetrexed) come trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC avanzato selezionato per la presenza di traslocazione di ALK: tale studio ha evidenziato un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione e un aumento significativo della proporzione di risposte obiettive nei pazienti trattati con crizotinib [252]. I risultati di tale studio, al momento, non hanno determinato una modifica dell'indicazione e della rimborsabilità del crizotinib.

NB Per quanto riguarda la determinazione dello stato di ALK, le raccomandazioni elaborate dall'AIOM in collaborazione con la SIAPEC sono sintetizzate nel paragrafo Caratterizzazione molecolare.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Per i pazienti in stadio IV vanno prese in considerazione la chemioterapia e la terapia di supporto, comprensiva della radioterapia ad intento palliativo. Il trattamento chemioterapico di prima linea va riservato a pazienti ambulatoriali, senza considerevole calo ponderale ed in buone condizioni generali [133].	Positiva forte
A	In assenza di mutazioni attivanti dell'EGFR, i regimi a due farmaci contenenti platino rappresentano il trattamento standard di prima linea del NSCLC avanzato. Il cisplatino deve essere considerato il farmaco di prima scelta, e il carboplatino rappresenta un valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino [133, 216].	Positiva forte
A	Nelle istologie non squamose, sulla base dell'analisi per sottogruppi di un solo studio randomizzato, il regime cisplatino + pemetrexed rappresenta una scelta preferenziale come trattamento di prima linea rispetto al regime cisplatino-gemcitabina, per il suo migliore rapporto rischio/beneficio [215].	Positiva debole
A	Il bevacizumab può essere impiegato in associazione a carboplatino + paclitaxel, unico regime con il quale ha documentato un vantaggio di sopravvivenza, pur essendo in indicazione con qualunque regime a 2 farmaci contenente platino [217,218].	Positiva debole
A	In pazienti anziani non selezionati, la monochemioterapia deve essere considerata il trattamento standard [236,237].	Positiva forte
A	In pazienti anziani selezionati, una doppietta con carboplatino [238] o cisplatino (a dosi ridotte) possono rappresentare un'opzione terapeutica.	Positiva debole
A	Pazienti in progressione di malattia dopo trattamento di prima linea sono candidati a ricevere un trattamento di seconda linea. Farmaci di possibile impiego sono il docetaxel (per i pazienti che non abbiano ricevuto il farmaco in prima linea) [242,243], il pemetrexed (per i soli tumori ad istologia non-squamosa, che non abbiano ricevuto il farmaco in prima linea) [244], l'erlotinib [245].	Positiva forte
D	Pazienti con NSCLC con mutazione attivante di <i>EGFR</i> , che abbiano ricevuto un inibitore di <i>EGFR</i> come trattamento di prima linea, alla progressione di malattia devono ricevere un trattamento chemioterapico "tipo prima linea" (doppietta contenente platino).	Positiva forte
A	Pazienti con NSCLC con traslocazione di <i>ALK</i> , in progressione di malattia dopo trattamento di prima linea, devono ricevere un trattamento di seconda linea con crizotinib [37].	Positiva forte
A	Pazienti in progressione di malattia dopo trattamento di seconda linea dovrebbero essere valutati per ricevere un trattamento di terza linea con erlotinib (se non hanno ricevuto precedentemente il farmaco) [245].	Positiva debole

8. Microcitoma

Sin dal momento della prima diagnosi il microcitoma è da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla chemioterapia, anche in considerazione dell'elevata chemiosensibilità della neoplasia, è di fondamentale importanza. In analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili, anche nel microcitoma le risposte al trattamento si osservano precocemente e i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che abbiano ottenuto una remissione completa precoce. E' estremamente raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia.

Studi randomizzati hanno dimostrato che la polichemioterapia è superiore, in termini di risposte e di sopravvivenza, alla monochemioterapia. Combinazioni chemioterapiche di 2-3 farmaci, somministrate ogni tre settimane, per un massimo di 4-6 cicli, sono da considerarsi trattamenti standard. Le combinazioni polichemioterapiche impiegano farmaci dimostratisi singolarmente i più attivi, sfruttando meccanismi d'azione e tossicità differenziate: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, podofillotossine (etoposide, teniposide), vincristina, methotrexate e nitrosuree, in varia combinazione fra loro. L'impiego, in prima istanza, di regimi chemioterapici molto aggressivi, che richiedano ospedalizzazione, non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico. Considerando la dimostrata instabilità genetica, favorente l'instaurarsi di una resistenza multipla ai farmaci, si è cercato di superarla ricorrendo a regimi polichemioterapici alternati costituiti da associazioni non cross-resistenti tra loro. Le evidenze di un miglioramento in termini di sopravvivenza sono però molto modeste e globalmente negative. Non è stata dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia di induzione.

Contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla malattia in recidiva l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di ulteriore risposta sono direttamente correlate alla durata del periodo libero da progressione.

Le maggiori tossicità riscontrate con i regimi polichemioterapici utilizzati sono quella ematologica (leuко-piastrinopenia, anemia), quella gastroenterica, prevalentemente nausea e vomito. La tossicità neurologica periferica appare strettamente correlata all'uso degli alcaloidi della vinca e del cisplatino.

Il nuovo sistema stadiativo (TNM 7° edizione) disegnato per il Non Small Cell Lung Cancer andrebbe applicato anche al microcitoma.

Trattamento della Malattia in Stadio Limitato.

In assenza di trattamento, la mediana di sopravvivenza è di sole 12 settimane. Un approccio multimodale includente la chirurgia può essere considerato in casi molto selezionati ed in stadio precoce (T1N0) [252] **[Livello di evidenza 3]**.

La chemioterapia da sola, pur essendo in grado di produrre elevati tassi di risposte, è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello intratoracico.

La radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva e deve essere incorporata in una strategia terapeutica combinata [253-264]. La chemio-radioterapia rappresenta infatti la migliore scelta terapeutica in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza. Due metanalisi [253,254] hanno evidenziato che la radioterapia toracica, condotta con frazionamenti convenzionali, in associazione alla chemioterapia determina un incremento del controllo locale del 25%, che si traduce in un aumento della sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 13%, ed in un miglioramento della sopravvivenza globale a tre anni del 5.4%, particolarmente nei pazienti con età < 55 anni **[Livello di evidenza 1++]**.

Nonostante il microcitoma sia sempre stato considerato una neoplasia a discreta radiosensibilità, la recidiva loco-regionale continua a rappresentare un pattern molto frequente delle riprese di malattia. Esistono dati che dimostrano come dosi più elevate di radioterapia si associano ad un miglioramento del controllo locale e ad una migliore sopravvivenza libera da malattia.

Benché la dose totale ottimale non sia ancora stata stabilita, gli studi che hanno dimostrato la superiorità del trattamento combinato hanno utilizzato dosi complessive di radiazioni uguali o superiori 50 Gy in 25 frazioni giornaliere somministrate in cinque settimane (o una dose biologica equivalente). La somministrazione di

dosi più elevate di radioterapia deve ovviamente basarsi su considerazioni relative alle condizioni generali del paziente, al volume tumorale, ai volumi radioterapici (irradiazione linfonodale elettiva sì o no), al rispetto dei parametri di tolleranza dei tessuti sani perilesionali (in particolare per quanto concerne il polmone sano). Relativamente all'integrazione delle due modalità terapeutiche, ed in particolare al momento di inizio delle radioterapia in relazione a quello della chemioterapia (sommministrazione precoce o tardiva delle radioterapia), evidenze cliniche recenti sono a favore di un'integrazione precoce (sopravvivenza a 5 anni: 20% per la radioterapia precoce versus 11% per la radioterapia tardiva) [265] [Livello di evidenza 1++]. Vi è attualmente evidenza a sostegno di una miglior efficacia terapeutica della chemioradioterapia concomitante (radioterapia toracica dal 1° o 2° ciclo di chemioterapia) rispetto alla chemioradioterapia sequenziale, previa adeguata valutazione delle condizioni generali dei pazienti. In presenza di volumi tumorali particolarmente significativi, una strategia sequenziale con differimento della radioterapia toracica al termine della chemioterapia deve essere mantenuta per un miglior rispetto dei parametri dosimetrici predittivi di tossicità polmonare post-attinica (riduzione della MLD e della V20 rispetto ad un programma di radioterapia toracica condotto sui volumi iniziali).

In uno studio clinico prospettico randomizzato, la radioterapia iperfrazionata accelerata ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza, pur in presenza di un importante limite metodologico rappresentato da un confronto tra due dosi biologicamente molto diverse (45 Gy in frazioni da 1.8 Gy qd vs 45 Gy in frazioni da 1.5 Gy bid) [261]. Una metanalisi dei 2 studi randomizzati esistenti ha evidenziato una differenza in sopravvivenza globale, anche se non statisticamente significativa, a favore della radioterapia iperfrazionata, ma a prezzo di maggiore tossicità [267]. Sono attualmente in corso studi clinici di confronto tra schemi di iperfrazionamento accelerato (45 Gy bid), tesi a contrarre la durata globale del trattamento, e schemi di frazionamento convenzionale ma con dosi totali più elevate (60 Gy qd). In attesa di tali studi, l'utilizzo di una radioterapia toracica con frazionamento convenzionale e con dosi totali prossime ai 60 Gy può ancora essere considerato come il trattamento standard. Dati interessanti confermerebbero l'importanza di un inizio precoce della radioterapia toracica, identificando come nuovo fattore prognostico l'intervallo temporale tra l'inizio del trattamento chemioterapico o chemioradioterapico e la fine della radioterapia (SER = Start End of Radiotherapy) [268].

L'incidenza di metastasi encefaliche nel SCLC è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% possa svilupparle successivamente.

In considerazione di tale elevato rischio di diffusione sistemica cerebrale, è spesso stata utilizzata un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) come parte integrante delle strategie terapeutiche. L'utilizzo della PCI produce un significativo impatto sulla riduzione del rischio di malattia metastatica cerebrale.

Una meta-analisi di studi prospettici randomizzati ha dimostrato, nel sottogruppo di pazienti con risposta maggiore al termine del trattamento di induzione, un incremento della sopravvivenza a 3 anni pari al 5.4%, con una drastica riduzione delle recidive intracraniche, nei pazienti che ricevevano un'irradiazione profilattica dell'encefalo [269] [Livello di evidenza 1++].

Un recente studio prospettico randomizzato di confronto tra 25 Gy e 36 Gy ha dimostrato che il dosaggio ottimale di PCI debba consistere in 25 Gy somministrati in 10 frazioni, non evidenziandosi alcun beneficio terapeutico dall'intensificazione della dose radioterapica [270].

Non esistono indicazioni definitive circa il periodo ottimale di erogazione dell'irradiazione profilattica dell'encefalo, anche se alcuni dati confermerebbero un maggior rischio di metastasi cerebrali per i pazienti che ricevono una PCI oltre 180 giorni dall'inizio della chemioterapia.

Si ritiene pertanto che essa vada comunque iniziata il più presto possibile dopo la conclusione del trattamento di induzione chemioradioterapico, sottolineando indirettamente una volta di più l'utilità di una strategia concomitante e non sequenziale di chemioradioterapia.

Trattamento della Malattia Estesa

La polichemoterapia rappresenta la principale arma disponibile [271,272] **[Livello di evidenza 1++]**. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato, con tasso di risposte totali compreso tra il 65% e l'85%, con il 15%-30% di risposte complete, una mediana di sopravvivenza intorno ai 12 mesi, una sopravvivenza a 2 anni pari al 4.6%; aneddotici i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni. Gli schemi terapeutici impiegati sono gli stessi della malattia in stadio limitato.

Nella pratica clinica, le combinazioni chemioterapiche più frequentemente utilizzate prevedono l'impiego di cisplatino-etoposide o di carboplatino-etoposide, mentre oggi è molto meno usata la combinazione senza platino di ciclofosfamide-adriamicina-vincristina (o etoposide). Una metanalisi per dati individuali, basata su 4 studi di confronto tra chemioterapia contenente cisplatino e carboplatino, pubblicata nel 2012, suggerisce che queste ultime due combinazioni sono egualmente attive in termini di sopravvivenza ma dotate di profili di tossicità differenti [273] **[Livello di evidenza 1++]**. Nessun'altra combinazione chemioterapica si è sino ad ora dimostrata superiore a queste due combinazioni, che possono essere considerate il trattamento di prima linea standard del microcitoma. La durata ottimale del trattamento chemioterapico è oggetto di controversia. Comunemente negli studi clinici si somministrano sei cicli, mentre nella pratica clinica ci si limita a 4-6 cicli. Non esiste evidenza per raccomandare uno specifico numero di cicli di terapia.

Una revisione sistematica e metanalisi della letteratura, pubblicata nel 2010, basata sui dati di 21 studi per un totale di 3688 pazienti, pur evidenziando un'eterogeneità significativa tra le varie tipologie di farmaco studiate, ha concluso che la terapia di mantenimento non impatta favorevolmente sulla sopravvivenza [274] **[Livello di evidenza 1++]**. Nel dettaglio, la terapia di mantenimento non dimostrava vantaggio significativo in sopravvivenza globale (HR 0.93, 95% CI 0.87-1.00; $p = 0.05$), pur essendoci un vantaggio statisticamente significativo (ma di dubbia rilevanza clinica) considerando gli studi di chemioterapia (HR 0.89, 95% CI 0.81-0.98; $p = 0.02$) e gli studi con interferon-alfa (HR 0.78, 95% CI 0.64-0.96; $p = 0.02$).

Il trattamento con cisplatino/etoposide alternato al CAV non ha portato ad un significativo incremento della sopravvivenza rispetto a quanto ottenuto con la terapia standard.

Non esistono al momento evidenze scientifiche tali da far raccomandare nella pratica clinica la radioterapia toracica al termine di un programma chemioterapico di induzione. La radioterapia toracica “di consolidamento” nel microcitoma in malattia estesa deve pertanto essere considerata sperimentale.

In uno studio prospettico randomizzato è stato dimostrato come la PCI riduca l'incidenza di metastasi cerebrali ed aumenti significativamente la sopravvivenza in pazienti affetti da microcitoma con malattia estesa che siano in risposta terapeutica dopo la chemioterapia di induzione [275] **[Livello di evidenza 1++]**. Il programma standard prevede la somministrazione di 25 Gy in 10 frazioni.

La terapia radiante può svolgere un ruolo palliativo estremamente importante nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi da compressione della vena cava superiore, nelle metastasi ossee e nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

La Terapia di seconda linea

La maggioranza dei pazienti tende a recidivare dopo una chemioterapia di prima linea; la ripresa di malattia è solitamente accompagnata dalla presenza di sintomi, con un'aspettativa di vita limitata [276,277]. I fattori predittivi di risposta al trattamento di seconda linea sono legati al tempo di comparsa della recidiva rispetto al termine del trattamento di prima linea, alla risposta al trattamento precedente ed al tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione.

Uno studio randomizzato che confrontava il topotecan per via endovenosa vs. la combinazione di ciclofosfamide, adriamicina e vincristina in pazienti con un intervallo libero dalla fine della chemioterapia pari ad almeno 60 giorni, ha evidenziato la sovrappponibilità dei due trattamenti in termini di risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e globale [264]. In un altro studio randomizzato, dedicato ai

pazienti con un intervallo libero dalla fine della chemioterapia pari ad almeno 3 mesi, il topotecan per via orale ha evidenziato una simile efficacia rispetto alla somministrazione endovenosa [278] **[Livello di evidenza 1+]**. Entrambi gli studi avevano come obiettivo primario la proporzione di risposte obiettive.

Qualora l'intervallo libero dalla fine della chemioterapia sia sufficientemente lungo è possibile prendere in considerazione lo schema già impiegato nel trattamento di induzione, pur in assenza di evidenze che dimostrino l'efficacia del re-challenge. Ovviamente, pazienti che non fossero stati trattati con platino in prima linea, indipendentemente dalla durata della risposta, potranno ricevere terapia di seconda linea basata su platino.

Nei soggetti platino-refrattari (ovvero che non abbiano mai risposto o che siano progrediti in corso di prima linea di trattamento) non vi sono farmaci con una specifica indicazione. Anche i pazienti con un intervallo libero dalla fine del trattamento inferiore ai 2-3 mesi, quando trattati con topotecan, hanno una prognosi scadente [279], anche se il topotecan somministrato per via orale ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti giudicati non eleggibili per ulteriore terapia endovenosa, con un beneficio simile anche nel sottogruppo di pazienti con intervallo libero da trattamento inferiore a 60 giorni [280]. In alternativa, in questi pazienti possono essere impiegati farmaci dimostratisi attivi in studi di fase II (quali amrubicin, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, ifosfamide o etoposide orale, qualora non impiegata nel trattamento di I linea).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemio-radioterapia rappresenta il trattamento standard del microcitoma in stadio limitato nei pazienti in buone condizioni generali [254,255].	Positiva forte
A	La chemio-radioterapia concomitante deve essere considerata il trattamento standard del microcitoma in malattia limitata in pazienti adeguatamente selezionati [266].	Positiva forte
A	Nei pazienti con malattia limitata ed in risposta dopo chemioradioterapia, va eseguito un trattamento radioterapico encefalico profilattico (PCI) [269].	Positiva forte
A	Il trattamento di prima linea standard per i pazienti con microcitoma esteso è rappresentato dalla combinazione di cisplatino – etoposide o dalla combinazione di carboplatino – etoposide [273].	Positiva forte
A	La PCI va raccomandata anche nel microcitoma in malattia estesa, limitatamente ai pazienti in risposta dopo il trattamento polichemioterapico di induzione [275].	Positiva forte

9. Figure

Figura 1: Diagnosi e stadiazione

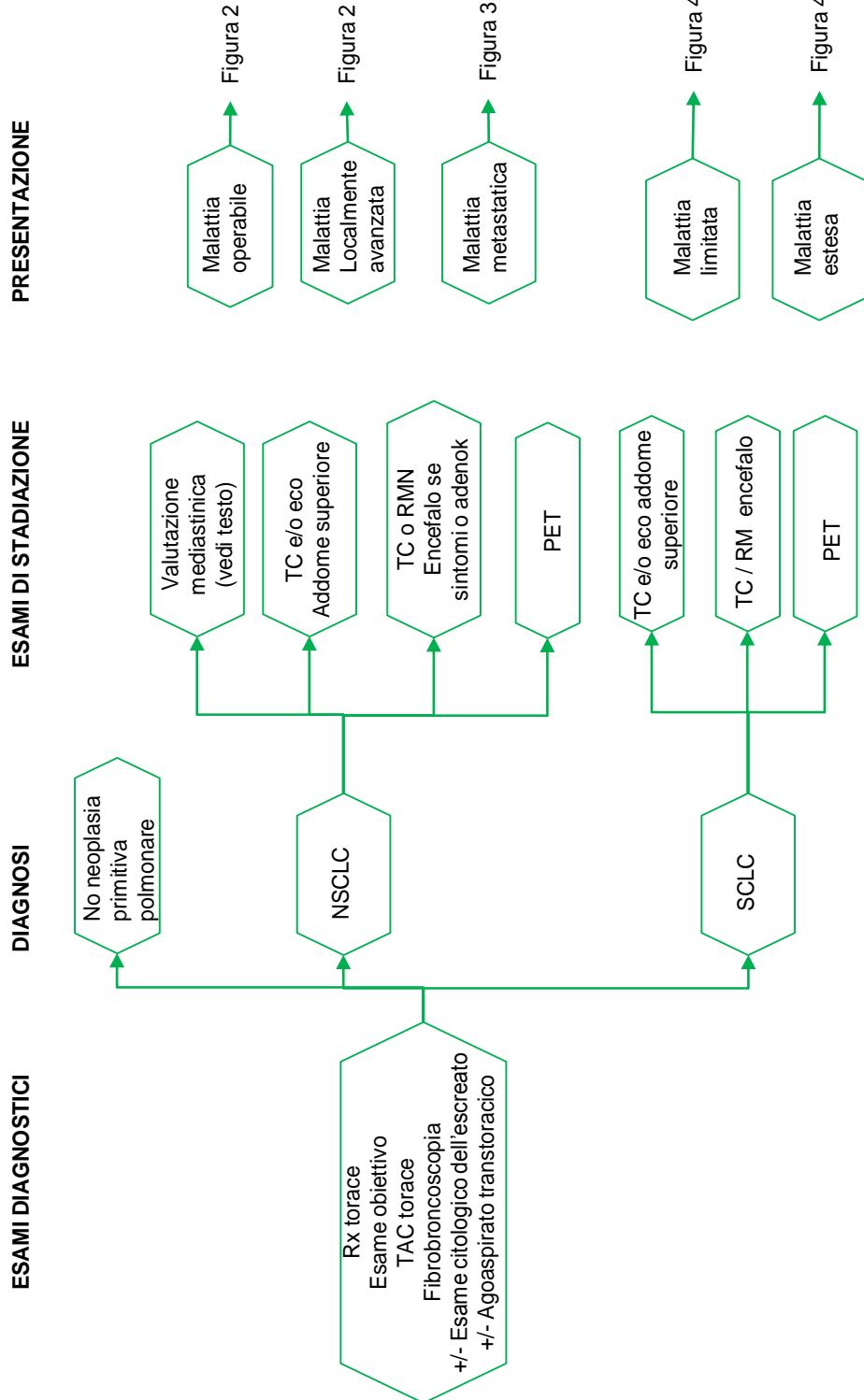


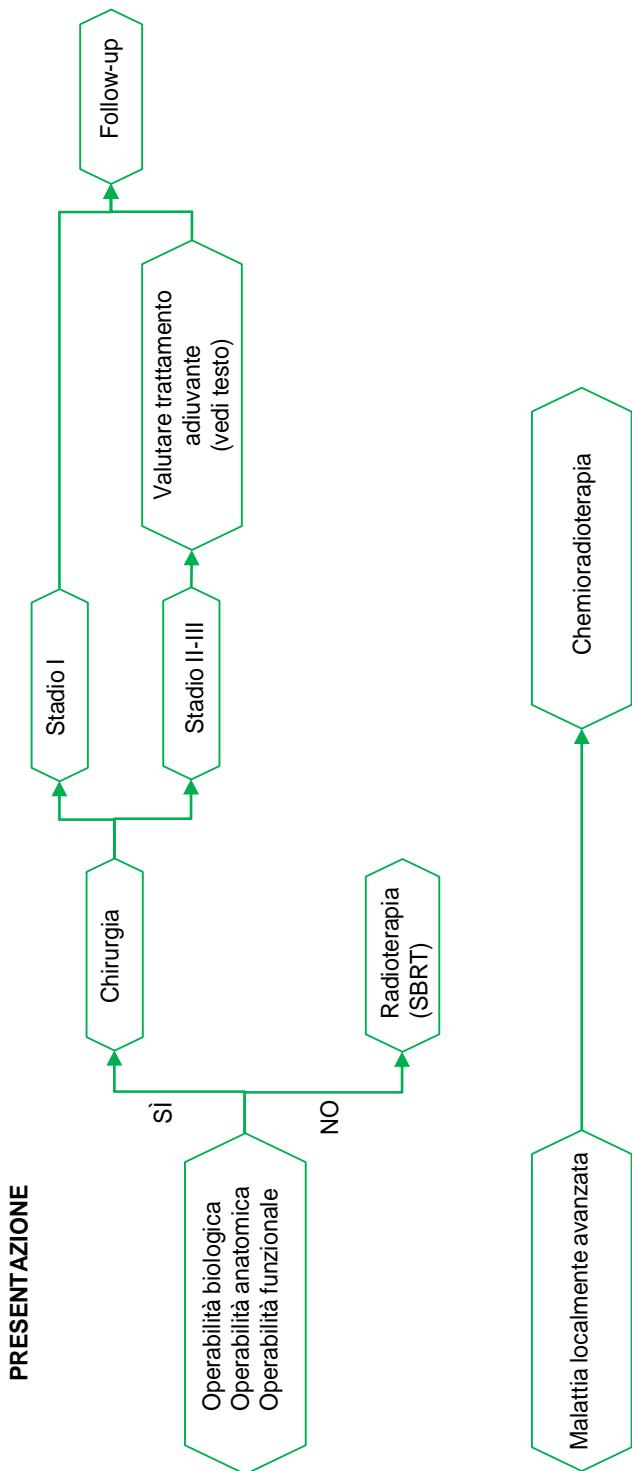
Figura 2: NSCLC: malattia non metastatica

Figura 3: NSCLC: malattia metastatica

Determinazione dello stato mutazionale di EGFR:

- Pazienti con NSCLC e istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, carcinoma misto con adenocarcinoma, e NSCLC non altrimenti specificato *
- Pezzo operatorio oppure su prelievo biotípico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi.
- Nei pazienti non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, in cui non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotípico.

*Nei casi di carcinoma squamoso "puro" (p40 +/TTF1 -), il paziente può non essere testato in quanto sicuramente EGFR non mutato, con l'eccezione dei rari casi di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori, in cui il test va eseguito.

Determinazione della traslocazione di ALK:

- Pazienti con NSCLC e istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, carcinoma misto con adenocarcinoma, o NSCLC non altrimenti specificato
- Pezzo operatorio oppure su prelievo biotípico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi.
- Nei pazienti non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo.
- Ad oggi, l'esame standard è la FISH.

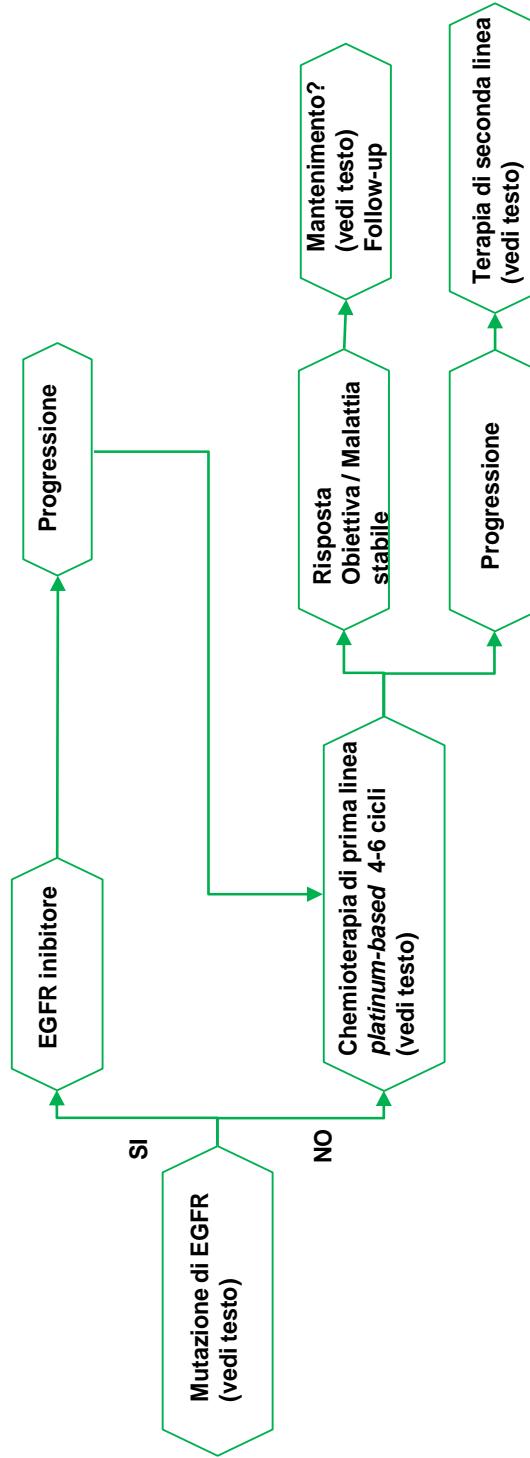


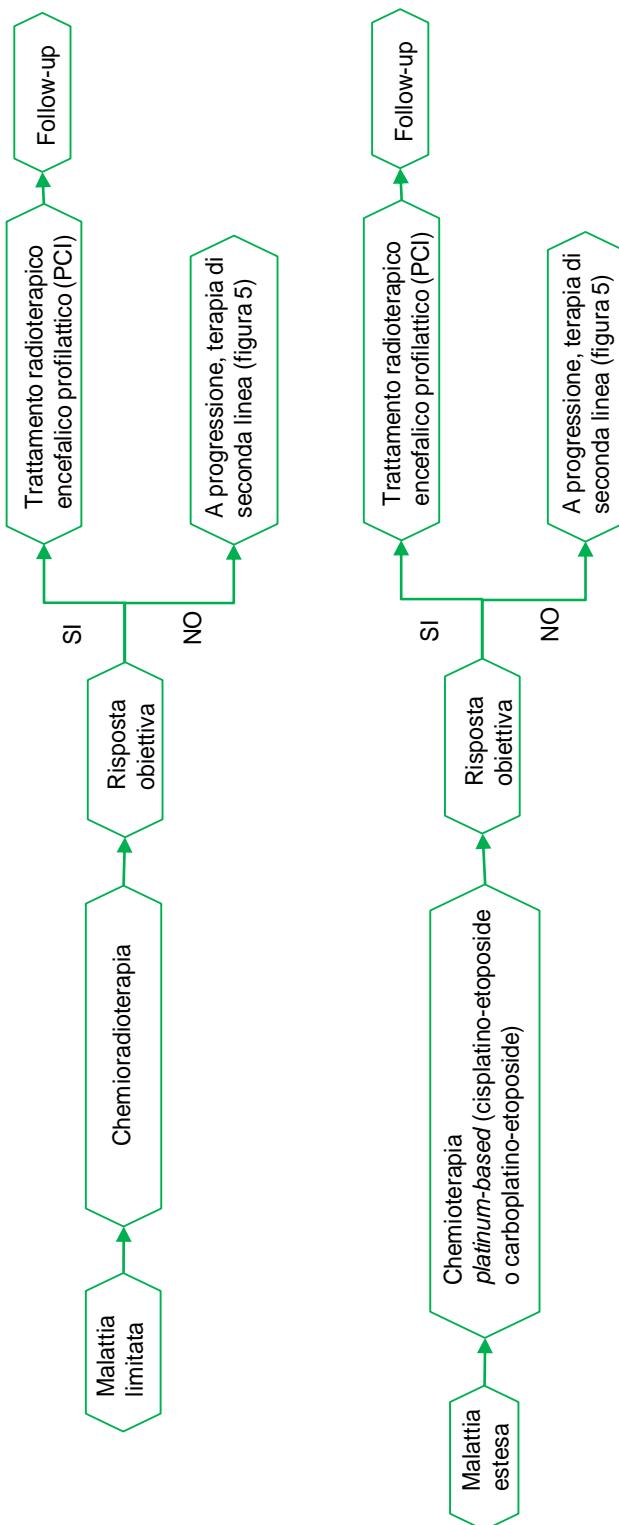
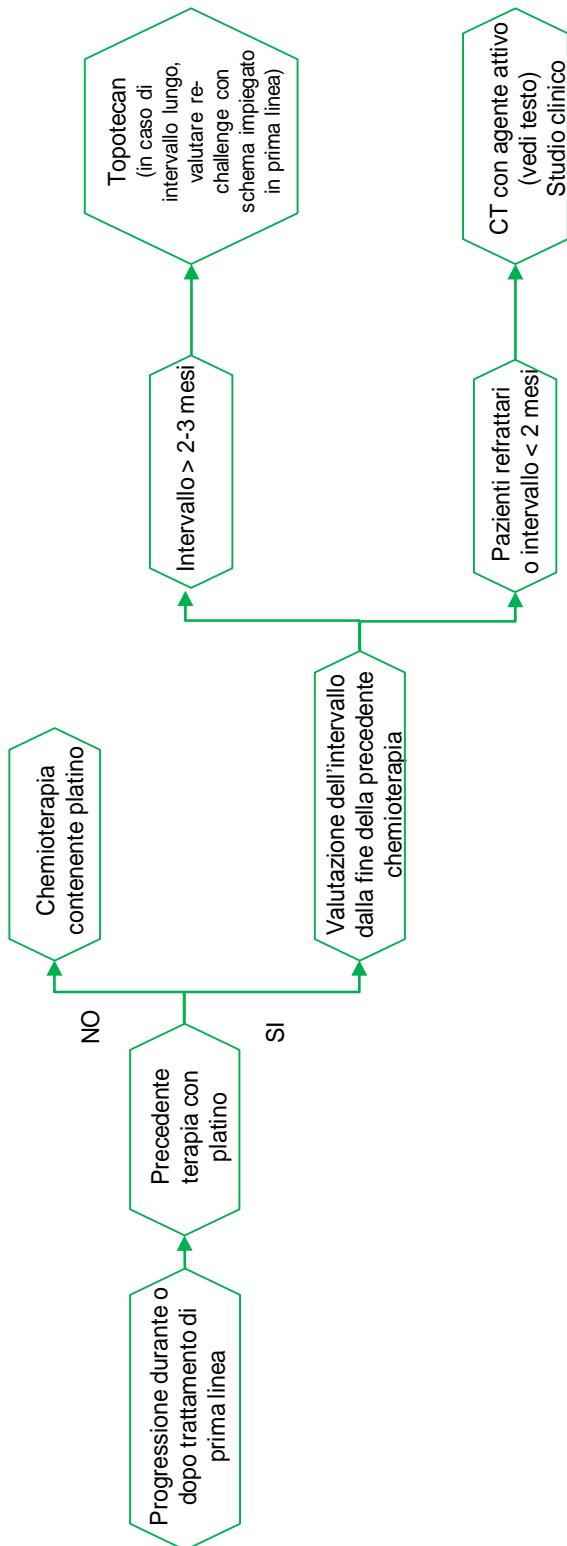
Figura 4: SCLC

Figura 5: SCLC seconda linea

10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti con NSCLC avanzato senza progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea con cisplatino e pemetrexed è raccomandabile una terapia di mantenimento con pemetrexed?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato che abbiano completato il trattamento chemioterapico di prima linea con cisplatino e pemetrexed, liberi da progressione e con un buon performance status (0-1), una terapia di mantenimento con pemetrexed **può essere proposta.**

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Il vantaggio in termini di Overall Survival riportato nello studio randomizzato preso in esame per i pazienti sottoposti a mantenimento con pemetrexed è significativo, passando da una sopravvivenza media di 11,1 mesi (placebo) a una sopravvivenza media di 13,9 mesi (pemetrexed). La terapia attiva è gravata da effetti collaterali prevalentemente ematologici (vedi table of evidence GRADE).

Dopo aver discusso il vantaggio in sopravvivenza globale, giudicato clinicamente rilevante nel setting in questione, avendo preso atto degli effetti collaterali rilevati nei pazienti sottoposti a pemetrexed e dell'imprecisione nella stima dell'impatto del trattamento in termini di qualità di vita (outcome anch'esso giudicato critico in questo setting), il giudizio dei panelisti è stato comunque unanime nel giudicare **favorevole** il bilancio tra i rischi e i benefici del trattamento, esprimendosi per una raccomandazione **positiva debole.**

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	8			8		

Implicazioni per le ricerche future:

La ricerca futura dovrebbe auspicabilmente produrre maggiori conoscenze sui fattori clinici o molecolari predittivi dell'efficacia di una strategia di mantenimento, per ottimizzare la selezione dei pazienti e l'indice terapeutico della strategia.

Qualità delle Evidenze

Il rischio di bias per gli outcome di efficacia, considerati dal panel critici per assumere la decisione clinica in merito al trattamento con pemetrexed, è stato valutato non rilevante pertanto la qualità delle evidenze è elevata. Anche per gli outcome di tossicità, considerati dal panel importanti ma non critici, non sono emerse problematiche metodologiche rilevanti. Per quanto riguarda invece l'outcome QOL, ritenuto critico, la qualità delle evidenze è stata giudicata bassa a causa dell'imprecisione legata alla stima dell'effetto e per la elevata quantità di questionari che non è stato possibile valutare. L'assenza di informazioni precise su questo ultimo outcome critico influenza negativamente la qualità globale delle evidenze che si attesta a un livello basso.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione; votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 2: Nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR+ è raccomandabile la terapia con gefitinib verso chemioterapia contenente platino in prima linea?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (gefitinib) **deve essere utilizzato** rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nonostante l'assenza di un documentato beneficio in termini di OS, il chiaro vantaggio in PFS e il chiaro vantaggio in termini di tossicità e qualità di vita hanno portato i panelisti, all'unanimità, a definire favorevole il rapporto rischio / beneficio

In tutti gli studi randomizzati esistenti (tutti condotti in Asia) che hanno confrontato gefitinib rispetto a chemioterapia contenente platino come trattamento di prima linea dei pazienti con mutazione di EGFR, gefitinib ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante nell'endpoint primario (progression-free survival), nonché una maggiore proporzione di risposte obiettive e, quando analizzata, un beneficio in termini di qualità di vita. Nessuno degli studi ha documentato un prolungamento della sopravvivenza globale, ma un'elevata percentuale di pazienti assegnati al braccio di controllo ha ricevuto cross-over alla progressione di malattia, e questo condiziona l'interpretazione dell'assenza di differenza in sopravvivenza globale tra i bracci.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6				6		

Implicazioni per le ricerche future:

L'evidenza disponibile è sufficiente per dimostrare la superiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia come trattamento di prima linea nei pazienti EGFR mutati, ma ad oggi non esistono confronti diretti con gli altri inibitori di EGFR che, al pari di gefitinib, hanno dimostrato superiorità rispetto alla chemioterapia. Inoltre, pur essendo gefitinib associato a un chiaro vantaggio in sopravvivenza libera da progressione, tutti i pazienti vanno incontro a resistenza e a progressione di malattia, e la ricerca futura deve identificare più efficaci strategie terapeutiche per il controllo delle resistenze.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:

l'elevato numero di cross-over dopo la progressione può aver determinato una diluizione rilevante dell'effetto del trattamento con gefitinib. Gli studi considerati riportano i risultati di analisi ad interim o sono stati terminati precocemente. Inoltre, alcuni studi inclusi nella meta-analisi riportano risultati di analisi per sottogruppi.

Potrebbe essere opportuno valutare la trasferibilità dei risultati su popolazione caucasica in quanto il campione studiato in tutti gli studi esistenti è di origine asiatica.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 3: Nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR+ è raccomandabile la terapia con erlotinib verso chemioterapia contenente platino in prima linea?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (erlotinib) **deve essere utilizzato** rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nonostante l'assenza di un documentato beneficio in termini di OS, il chiaro vantaggio in PFS e il chiaro vantaggio in termini di tossicità e qualità di vita hanno portato i panelisti, all'unanimità, a definire favorevole il rapporto rischio / beneficio.

Due studi randomizzati dedicati ai pazienti con mutazione di EGFR (OPTIMAL condotto in Asia, EURTAC condotto in Europa) hanno confrontato erlotinib rispetto a chemioterapia contenente platino come trattamento di prima linea. In entrambi gli studi, erlotinib ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante nell'endpoint primario (progression-free survival), nonché una maggiore proporzione di risposte obiettive e, nello studio OPTIMAL (nonché nell'analisi per sottogruppi dello studio TORCH), un beneficio parziale in termini di qualità di vita. Nessuno degli studi ha documentato un prolungamento della sopravvivenza globale, ma un'elevata percentuale di pazienti assegnati al braccio di controllo ha ricevuto cross-over alla progressione di malattia, e questo condiziona l'interpretazione dell'assenza di differenza in sopravvivenza globale tra i bracci.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6				6		

Implicazioni per le ricerche future:

L'evidenza disponibile è sufficiente per dimostrare la superiorità di erlotinib rispetto alla chemioterapia come trattamento di prima linea nei pazienti EGFR mutati, ma ad oggi non esistono confronti diretti con gli altri inibitori di EGFR che, al pari di erlotinib, hanno dimostrato superiorità rispetto alla chemioterapia. Inoltre, pur essendo erlotinib associato a un chiaro vantaggio in sopravvivenza libera da progressione, tutti i pazienti vanno incontro a resistenza e a progressione di malattia, e la ricerca futura deve identificare più efficaci strategie terapeutiche per il controllo delle resistenze.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:

i risultati dello studio EURTAC provengono da una interim analysis, l'elevato numero di crossover dopo la progressione potrebbe aver portato a una diluizione dell'effetto del trattamento con erlotinib. Nello studio OPTIMAL l'outcome primario PFS poteva soffrire di performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento. Inoltre dalla flow-chart "Consort" non è stata effettuata una analisi per intenzione al trattamento ma per protocollo. Lo studio è sponsorizzato. Per lo studio TORCH è stato considerato ai fini di questo quesito GRADE solo il sottogruppo EGFR+, sottogruppo non pianificato e di bassa numerosità campionaria.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

11. Bibliografia

1. Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. The Cancer Atlas. Atlanta: American Cancer Society; 2006.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer (2004)
3. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32:303–13.
4. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol* 1993;3:417–24.
5. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519
6. Peto, R., et al., Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*, 2000. 321(7257): p. 323-329
7. Crispo A, Brennan P, Jöckel KH, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE, Nyberg F, Simonato L, Merletti F, Forastiere F, Boffetta P, Darby S. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer*. 2004 Oct 4;91(7):1280-6
8. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000 Jan;27(1):3-18.
9. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct;36(5):1048-59. Epub 2007 Aug 9.
10. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):813-22.
11. Glynn TJ. E-cigarettes and the future of tobacco control. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar 14. doi: 10.3322/caac.21226. [Epub ahead of print]
12. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins Study. *Chest* 1986; 89: 324-25 S.
13. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
14. Kubik A, Parkin DM, Khlat M, Erban J, Polak J, Adamee M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45:26-33.
15. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD et al. Lung cancer screening with helical computer tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003, 289:313-322.
16. Mulshine JL and Sullivan DC. Lung-Cancer screening. *N Engl J Med* 2005, 353:2194.
17. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 2006, 355: 1763-1770
18. Henschke CI et al – The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with Stage I Lung Cancer detected on CT screening – *N Engl J Med* 2006; 355:1763-1771
19. Mulshine JL – Commentary: Lung Cancer Screening, progress or peril – *Oncologist* 2008;13:435-8
20. Bach PB, Jett JR, Pastorino U et al – Computed tomography screening and lung cancer outcomes – *JAMA* 2007;297:953-961
21. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 21;6:CD001991.
22. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409
23. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingen KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gierada DS, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Sicks JD, Jain A, Baum S. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):1980-91
24. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink KH, Harris CC, editors. Tumours of the Lung, pleura, Thymus and Heart. WHO Classification of tumors. Pathology and Genetics. IARC-press, Lyon 2004
25. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W, Gazdar A, Hasleton PS, Henderson DW, Kerr KM, Petersen I, Roggeli V, Thunnissen E, Tsao M. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the

- Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:668-84
26. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 10;31(8):992-1001.
 27. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA et al – Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 12:90-8, 2007
 28. Rosell R et al – Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer – *N Engl J Med* 361:958-67, 2009
 29. Gazdar AF – Personalized Medicine and Inhibition of EGFR Signaling in Lung Cancer – *N Engl J Med* 361:1018-20, 2009
 30. Camidge DR, Bang YJ, Kwk EL, et al: Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract 2501.
 31. Christensen, JG, Zou HY, Arango ME, et al.: Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3314-22.
 32. Crinò L: Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract 7514
 33. Kwak, EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer." *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
 34. Soda, M., Choi YL, Enomoto M, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
 35. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004-12
 36. US Food and Drug Administration. FDA labeling information — Xalkori. FDA website [online], http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s000lbl.pdf (2011).
 37. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
 38. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:1097-104
 39. Pan Y, Zhang Y, Li Y, Hu H, Wang L, Li H, Wang R, Ye T, Luo X, Zhang Y, Li B, Cai D, Shen L, Sun Y, Chen H. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer.* 2014 May;84(2):121-6.
 40. Schaefer JF, Vollmar J, Schick F et al – Solitary pulmonary nodes: Dynamic contrast enhanced RM imaging – Perfusion different in malignant and benign lesions – *Radiology* 2004;232:544-553
 41. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 1982; 3: 165-175.
 42. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 12-24.
 43. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
 44. Harsell PR, McDougall JC. Diagnostic tests for lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 288-293.
 45. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:53-56
 46. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1378-1383.
 47. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001 Feb 21;285(7):914-24
 48. Gugliatti A, Grimaldi A, Rossetti C, et al. Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung-cancer in Italy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48:49-61.
 49. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 2006 Apr;239(1):34-49.
 50. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:320-332.
 51. Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology.* 1988;167:367-372.
 52. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1096-1101.

53. Whittlesey D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:876-882
54. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 144:261-265.
55. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest.* 2000;117:96S-103S.
56. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS II, et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg.* 1999;229:286-291.
57. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:886-892.
58. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-1058
59. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest and abdomen in the preoperative assessment of non small cell lung cancer. *Thorax* 1988; 43: 883-886
60. Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, Morse RA, Colice GL. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992; 102: 1748-1751
61. Reed CE, Harpley DH, Posther KE, et al – Results of the American College of Surgeons Oncology Group 2005 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126:1943-1951
62. Gould MK, Kushner WG, Rydzak CE, et al – Test performance of positron emission tomograph and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Ann Inter Med* 2003, 139:879-892
63. Pfister GD, Johnson DM, Azzoli CG et al – American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guide line: Update 2003. *J C O* 2004, vol. 22, n. 2;330-353
64. Gonzalez-Stawinski GV, Lemair A, Merchant F et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1900-1905
65. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC et al. Comparison and discrepancy of ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography and ^{Tc-99m} MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res.* 2000;20(3B):2189-92
66. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ et al. ¹⁸F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med.* 2004 Dec;45(12):2058-62
67. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003;348:2500-2507
68. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med.* 2000;343:254-261
69. Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, et al. Accuracy of helical computed tomography and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8348-56.
70. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
71. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1388-1392.
72. Pastorino, Ugo. "Current status of lung cancer screening." *Thoracic surgery clinics* 23.2 (2013): 129-140.
73. Lung Cancer, Part I: Screening, Diagnosis, and Staging. Edited by Jean Deslauriers, F. Griffith Pearson and Farid M. Shamji Volume 23, Issue 2, Pages A1-A6, 103-272 (May 2013)
74. Mayo-Smith WW, Caoili EM, Korobkin M – CT characterization of adrenal masses – *Radiology*, January 1, 2003;226-231;289-290
75. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS et al – Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature – *Am J Roentgenol* 1998;171:201-204
76. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, De Leyn P, Braun J, Carroll NR, Praet M, de Ryck F, Vansteenkiste J, Vermassen F, Versteegh MI, Veseliç M, Nicholson AG, Rabe KF, Tournoy KG. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010 Nov 24;304(20):2245-52.
77. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e211S-50S.

78. Goldstraw P, Crowley J, IASLC International Staging Project. The IASLC International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 1, 281-286. 2006.
79. Rami-Porta R, Ball D, Crowley JJ, Giroux DJ, Jett JR, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2, 593-602. 2007.
80. Rusch VR, Crowley JJ, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2, 603-612. 2007.
81. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2, 686-693. 2007.
82. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sabin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2, 694-705. 2007.
83. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2, 706-714. 2007.
84. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2, 1067-1077. 2007.
85. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul;4(7):792-801.
86. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):181-8.
87. Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009 Apr;87(4):995-1004; discussion 1005-6.
88. Choong CK, Mahesh B, Patterson GA, Cooper JD. Concomitant lung cancer resection and lung volume reduction surgery; *Thorac Surg Clin*. 2009 May;19(2):209-16
89. Chamogeorgakis T, Ieromonachos C, Georgiannakis E, Mallios D. Does lobectomy achieve better survival and recurrence rates than limited pulmonary resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Mar;8(3):364-72. Epub 2008 Jul 18.
90. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer J*. 2011 Jan-Feb;17(1):23-7.
91. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, Cucuruz B, Hörth W, Stremmel C, Passlick B; Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections; *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Apr;33(4):728-34
92. Deslauriers J, Tronc F, Grégoire J; History and current status of bronchoplastic surgery for lung cancer; *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;57(1):3-9.
93. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004699.
94. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW, Putnam JB Jr. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):662-70.
95. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3290-6.
96. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):685-92.
97. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, Mantovani C, Borasio P, Scagliotti GV, Ragona R. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010 Apr;68(1):72-7
98. Pallis AG, Scarci M; Are we treating enough elderly patients with early stage non-small cell lung cancer?; *Lung Cancer*. 2011 Nov;74(2):149-54

99. Chambers A, Routledge T, Pilling J, Scarci M; In elderly patients with lung cancer is resection justified in terms of morbidity, mortality and residual quality of life?; *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jun;10(6):1015-21
100. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, Rusch VW; Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications; *Ann Thorac Surg.* 2008 Jan;85(1):231-5; discussion 235-6
101. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, Welch J, Belani CP, Aapro M. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol.* 2010 Apr;21(4):692-706. Epub 2009 Aug 28.
102. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008 May;85(5):1735-9;
103. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA; Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy; *Ann Thorac Surg.* 2008 Dec;86(6):2008-16; discussion 2016-8
104. Seder CW, Hanna K, Lucia V, Boura J, Kim SW, Welsh RJ, Chmielewski GW; The Safe Transition from Open to Thoracoscopic Lobectomy: A 5-Year Experience; *Ann Thorac Surg* 2009;88:216-26
105. Dettarbeck; Thoracoscopic versus open lobectomy debate: the pro argument; *GMS Thoracic Surgical Science* 2009, Vol. 6
106. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller C; Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience With 1,100 Cases; *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):421-5; discussion 425-6
107. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, McKenna RW. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial; *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr;139(4):976-81; discussion 981-3
108. Swanson SJ, Meyers BF, Gunnarsson CL, Moore M, Howington JA, Maddaus MA, McKenna RJ, Miller DL; Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Is Less Costly and Morbid Than Open Lobectomy: A Retrospective Multiinstitutional Database Analysis; *Ann Thorac Surg.* 2012 Apr;93(4):1027-32
109. Swanson SJ, Herndon JE 2nd, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ Jr, Green MR, Sugarbaker DJ; Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study; *J Clin Oncol.* 2007 Nov 1;25(31):4993-7
110. Casali G, Walker WS; Video-assisted thoracic surgery lobectomy: can we afford it?; *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Mar;35(3):423-8
111. F. Andre, D. Grunenwald, J.P. Pignon, A. Dujon, J. L. Pujol, P. Y. Brichon, L. Brouchet, E. Quoix, V. Westeel and T. Le Chevalier. Survival of Patients With Resected N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence for a Subclassification and Implications. *Jour. Clinical Oncology* August 16, 2000 vol. 18 no. 16 2981-2989
112. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008 Aug;86(2):362-6; discussion 366-7.
113. Tieu BH, Sanborn RE, Thomas CR Jr. Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement. *Thorac Surg Clin.* 2008 Nov;18(4):403-15.
114. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, Coosemans W, Lerut T; Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival; *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep;36(3):433-9
115. Kappers I, van Sandick JW, Burgers SA, Belderbos JS, van Zandwijk N, Klomp HM. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. *Lung Cancer.* 2010 May;68(2):222-7. Epub 2009 Aug 6.
116. Evans NR 3rd, Li S, Wright CD, Allen MS, Gaisser HA. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr;139(4):991-6.e1-2.
117. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R, Stamatis G. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Jun;139(6):1424-30. Epub 2010 Apr 24
118. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Weigel TL, Kris MG, Venkatraman ES, Rusch VW. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Oct;72(4):1149-54.
119. Alifano M, Boudaya MS, Salvi M, Collet JY, Dinu C, Camilleri-Broët S, Régnard JF. Pneumonectomy after chemotherapy: morbidity, mortality, and long-term outcome. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jun;85(6):1866-72; discussion 1872-3.

120. Daly BD, Fernando HC, Ketchedjian A, Dipetrillo TA, Kachnic LA, Morelli DM, Shemin RJ. Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jul;82(1):227-31.
121. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC; An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer; *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jan;143(1):55-63
122. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:379-386.
123. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigorio M, Jouni R, Magdeleinat P, Regnard JF. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):356-63. Epub 2010 Apr 9.
124. van Meerbeeck J, Kramer GW, Van Schill PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIAN2 non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450.
125. Grunenwald DH, André F, Le Péchoux C, Girard P, Lamer C, Laplanche A, Tarayre M, Arriagada R, Le Chevallier T. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4and/or N3) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Oct;122(4):796-802.
126. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, Rice TW, Lonchyna V, McKenna R Jr, Livingston RB, Griffin BR, Benfield JR. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Jan;105(1):97-104; discussion 104-6.
127. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher DC, Roth AD, Stahel RA, Majno SB, Peters S, Jost L, Furrer M, Thierstein S, Schmid RA, Hsu-Schmitz SF, Mirimanoff RO, Ris HB, Pless M. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stageIIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):785-93. Epub 2009 Jul 13.
128. Steliga, Matthew A., and David C. Rice. "Extended Resections for Lung Cancer." *Lung Cancer* (2014): 236.
129. Watanabe, S. I., Asamura, H., Miyaoka, E., Okumura, M., Yoshino, I., Fujii, Y., ... & Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. (2013). Results of T4 surgical cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: should mediastinal fat tissue invasion really be included in the T4 category?. *Journal of Thoracic Oncology*, 8(6), 759-765.
130. Spaggiari, Lorenzo, et al. "Survival After Extended Resection for Mediastinal Advanced Lung Cancer: Lessons Learned on 167 Consecutive Cases." *The Annals of thoracic surgery* 95.5 (2013): 1717-1725.
131. Mountain CF. Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
132. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposal for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714.
133. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
134. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1217-1222.
135. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-1461.
136. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-182.
137. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
138. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597.
139. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727.
140. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-5051.
141. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
142. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375:1267-1277.

143. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, 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;25:5506-5518.
144. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v103-v115.
145. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 [Epub ahead of print].
146. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35-42.
147. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010;28:29-34.
148. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-263.
149. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381.
150. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, et al. The role of postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. *Br J Cancer* 1996;74:632-639.
151. Douillard J, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
152. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
153. Billet C, Decalvè H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014 [Epub ahead of print]
154. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25:1553-1561.
155. Früh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3573-3681.
156. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-253.
157. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1843-1849.
158. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:172-178.
159. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-1937.
160. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3138-3145.
161. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005;49:13-23.
162. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:611-621.
163. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014 [Epub ahead of print]
164. Roth JA, Fossella F, Komaki R, 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: 673-680.
165. Roth JA, Atkinson EN, Fossella T, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21: 1-6.

166. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-158.
167. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
168. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992;53:992-998.
169. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:254-260.
170. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P, et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990;65:2435-2441.
171. Sorensen JB, Riska H, Ravn J, et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):656s (abstr 7146).
172. Pless M, Stupp R, Ris H, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, Mamot C, Rauch D, Gautschi O, Betticher DC, Mirimanoff R, Peters S. Neoadjuvant chemotherapy with or without preoperative irradiation in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase III trial by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK trial 16/00). *J Clin Oncol* 2013, 31 (abstract 7503).
173. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol* 2012; 7(4): 723 - 730
174. Maeda R, Yoshida J, Hishida T, et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest* 2010; 138 (1): 145 - 150.
175. Westeel V, Choma D, Clément F, Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70(4):1185-1190.
176. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):409-417.
177. Colt HG, Murgu SD, Korst RG, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5)(Suppl):e437S-e454S
178. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013, 24 (S6): v89-v96.
179. NCCN guidelines. www.nccn.org. Accessed on July 2014
180. Nakamura R, Kurishima K, Kobayashi N, et al. Postoperative follow-up for patients with non-small cell lung cancer. *Onkologie* 2010; 33(1-2):14-8.
181. Takigawa N, Kiura K, Segawa Y, et al; Okayama Lung Cancer Study Group. Second primary cancer in survivors following concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95 (9): 1142 - 1144 .
182. Benamore R, Shepherd FA, Leighl N, et al. Does intensive follow-up alter outcome in patients with advanced lung cancer? *J Thorac Oncol* 2007; 2 (4): 273 – 281.
183. Korst RJ, Kansler AL, Port JL, Lee PC, Altorki NK. Accuracy of surveillance computed tomography in detecting recurrent or new primary lung cancer in patients with completely resected lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82 (3): 1009 - 1015.
184. Peled N, Flex D, Raviv Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer* 2009; 65 (3): 319-323.
185. Lee CB, Stinchcombe TE, Moore D, et al . Late complications of high-dose thoracic conformal radiation therapy in combined modality trials in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (1): 74 - 79.
186. Komaki R, Roth JA, Walsh GL, Putnam JB, Vaporciyan A, Lee JS, Fossella FV, Chasen M, Delclos ME, Cox J. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1;48(2):347-54
187. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, van Zandwijk N, Groen HJ, Klomp HM. Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer*. 2008 Mar;59(3):385-90.
188. Kraut MJ, Rusch V, Crowley JJ, et al. Induction chemoradiation plus surgical resection is feasible and highly effective treatment for Pancoast tumours : initial results of SWOG 9416 Trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19:487°

189. Rush VW, Giroux D, Kraut MJ et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors: mature results of SWOG trial 9416 (intergroup trial 0160). Proceedings ASCO 2003; 22, 634
190. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1990;323:940-945.
191. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:417-423.
192. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:198-205
193. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94
194. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9
195. Curran WJ Jr, Scott C, Langer CJ et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for pts with unresected stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Proceedings ASCO 2000, 1891.
196. Mornex F, Robinet G, Thomas P et al. Sequential vs concurrent chemo-radiation (RT-CT) in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): A French randomized phase III trial og GLOT-GFPC (NPC 95-01 study). *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 6): S28
197. Huber RM et al – Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable Stage IIIA or IIIB NSCLC- *J Clin Oncol* 2006;24:4397-4404
198. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozzonat MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon JP. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181-90.
199. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al: A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer. ASCO Annual Meeting. Abstract 7501. Presented June 4, 2013.
200. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Price A, Senan S. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 20;28(36):5301-10
201. Mok TS et al – Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma – *N Engl J Med* 36:947-57, 2009
202. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 2012;30:1122--1128.
203. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121--128.
204. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380--2388.
205. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735--742.
206. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239--246.
207. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer.* 2011 Dec;74(3):469-73.
208. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al.: Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013 Jul 1. [Epub ahead of print]
209. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213-22

210. Schiller et al Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC N. Engl J. Med 2002, 346(2); 92-98
211. Scagliotti G et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced NSCLC. JCO 20:4285-91,2002
212. Kelly K et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced NSCLC. JCO 19:3210-8,2001
213. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 1-9
214. Smit EF et al – Three arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer – JCO 2003; 21:3909-3917
215. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al - Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3543-51
216. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P, Bisset D, Rosell R; CISCA (CISplatin versus Carboplatin) Meta-analysis Group. 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 Jun 6;99(11):847-57.
217. 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 Dec 14;355(24):2542-50.
218. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al - Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
219. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, 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 Dec 1;31(34):4349-57.
220. Zinner R et al. Randomized, open-label, phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PemC) followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (PCB) followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8003)
221. Georgulias V et al – Paltinum-based and non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. Lancet 2001,357:1478-1484
222. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1335-43.
223. Smith IE et al. Duration of chemotherapy in advanced NSCLC: a randomised trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine and cisplatin. J. Clin Oncol 2001, 19(5): 1336-1343
224. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, Chen R, Hristova-Kazmierski M, Treat J, Obasaju CK, Marciniak M, Gill J, Schiller JH. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591-8.
225. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. 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;374:1432-40.
226. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, Ciuleanu T, Cucevic B, Gyurkovits K, Ulsperger E, Jassem J, Grgic M, Saip P, Szilasi M, Wiltschke C, Wagnerova M, Oskina N, Soldatenkova V, Zielinski C, Wenczl M; Central European Cooperative Oncology Group CECOG. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. Lung Cancer 2006;52:155-63.
227. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, Ramalingam SS, Bordoni R, Greenberg R, Levine RM, Waples JM, Jiang Y, Reznikoff G. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7506)
228. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, Gervais R, Barlesi F, Westeel V, Crequit J, Lena H, Vergnenegre A, Péröl D; Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7507)

229. Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, Kim JH, Pazzola A, Rittmeyer A, Vikstroem A, Mitchell L, Wong EK, Gorbunova V. AVAPERL (MO22089): final efficacy outcomes for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer randomised to continuation maintenance with bevacizumab or bevacizumab + pemetrexed after first-line bevacizumab-cisplatin-pemetrexed treatment. Presented at 2011 ECCO-ESMO European Multidisciplinary Cancer Congress. *Eur J Cancer* 2011; 47 (suppl.2): abstract 34LBA.
230. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczésna A, Juhász E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezínek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521–9.
231. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F, for the ATLAS Investigators; A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA8002)
232. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):247-55.
233. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. 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 Aug 10;31(23):2895-902.
234. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, Yang S, Liu X, Liu Y, Lu S, Wang J, Zhang S, Zhou C, Zhang X, Hayashi N, Wang M; on behalf of the INFORM investigators. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):466-475.
235. Zhang X, Zang J, Xu J, Bai C, Qin Y, Liu K, Wu C, Wu M, He Q, Zhang S, Wei L, He J. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011 Jul;140(1):117-26.
236. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66–72.
237. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362–372.
238. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Dansin E, Poudenx M, Molinier O, Vaylet F, Moro-Sibilot D, Herman D, Bennouna J, Tredaniel J, Ducoloné A, Lebitasy MP, Baudrin L, Laporte S, Milleron B; Intergrroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Sep 17;378(9796):1079-88.
239. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2191-7.
240. Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Pereira J, et al: Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 17. [Epub ahead of print]
241. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: The CAPPA-2 study. *Lung Cancer* 81:77-83, 2013
242. 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
243. Fossella FV, De Vore R, Kerr RN et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362
244. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F et al – Randomized Phase III trial of Pemetrexed vs. Docetaxel in patients with NSCLC previously treated with chemotherapy – *JCO* May 1:1589-1597,2004

245. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al – Erlotinib in Previously Non-Small-Cell Lung Cancer – *N Engl J med* 2005;353:123-32
246. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC et al – Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical Predictors of Outcome – *N Engl J Med* 2005;353:133-44
247. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18.
248. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas 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.
249. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al; TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):981-8.
250. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa SI, Takada M, Saka H, Kubo A. Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTa). *J Clin Oncol*. 2014 May 19. pii: JCO.2013.52.4694. [Epub ahead of print]
251. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*. 2014 Apr 13. [Epub ahead of print]
252. Mok T, Kim DW, Wu YL, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8002).
253. Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D ; Current role of surgery in small cell lung carcinoma; *J Cardiothorac Surg*. 2009 Jul 9;4:30
254. 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.
255. 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
256. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;316:912-8.
257. Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR. for the Cancer and Leukemia Group B. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: An update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J Clin Oncol* 1998;16:2466-67.
258. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3030-7.
259. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
260. Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited-stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicentre randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:219-26.
261. Turrissi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71. .
262. Kies MS, Mira JC, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer. A randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600.
263. Lebeau B, Urban T, Brechot J-M, Paillotin D, Vincent J, Leclerc P, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999;86:1480-7.
264. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small- cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2681-91.

265. Takada M, Fukuoka M, Furuse K, Ariyoshi Y, Ikegami H, Kurita Y et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: Preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:1103
266. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2006 Apr;17(4):543-52.
267. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, Sause WT, Ball D, Belani CP, Bonner JA, Zajusz A, Dahlberg SE, Nankivell M, Mandrekar SJ, Paulus R, Behrendt K, Koch R, Bishop JF, Dische S, Arriagada R, De Ruysscher D, Pignon JP. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol. 2012 Aug 1;30(22):2788-97.
268. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, Hochstenbag M, Boersma L, Wouters B, Lammering G, Vansteenkiste J, Lambin P. 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 Mar 1;24(7):1057-63.
269. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ et al. for the Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. New Engl J Med 1999;341:476-84
270. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R, Lerouge D, Laplanche A; Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. 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 May;10(5):467-74.
271. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al Randomized study of cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these regimens in extensive small cell lung cancer : a phase III trial of the Southern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10:282-91.
272. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83:855-61
273. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Früh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Clin Oncol. 2012 May 10;30(14):1692-8.
274. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, Gridelli C, Torri V. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2010 Nov;70(2):119-28
275. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007 Aug 16;357(7):664-72.
276. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. A systematic review and practice guidelines. J Thorac Oncol 2007; 2: 348-354.
277. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:658-667.
278. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, Poulin R, Preston AJ, Dane G, Ross G. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):2086-92. Erratum in: J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3387.
279. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L. Validation of standard definition of sensitive versus refractory relapsed small cell lung cancer: a pooled analysis of topotecan second-line trials. Eur J Cancer. 2014 Sep;50(13):2211-8. Epub 2014 Jun 26.
280. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 Dec 1;24(34):5441-7.



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): IM**Date:** 2014-05-05**Question:** Should maintenance therapy with pemetrexed vs placebo be used for advanced NSCLC ?¹**Settings:** advanced NSCLC without disease progression after first line chemotherapy with platinum and pemetrexed**Bibliography:** Paz-Ares L, Lacet Oncol 2012;13:247-55 Gridelli C, J Thorac Oncol 2012;7:1713-1721 Paz-Ares L, JCO 2013;31:2895-2902

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Maintenance therapy with pemetrexed	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (follow-up median 12.5 months; assessed with: not rilevant)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	255/359 (71%)	140/180 (77.8%)	HR 0.78 (0.64 to 0.96) ²	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL ³
Progression free survival (follow-up median 5 months⁴; assessed with: indipendent radiologist masked to treatment using RECIST 1.0⁵)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	175/359 (48.7%)	62/180 (34.4%)	HR 0.62 (0.49 to 0.79) ⁶	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT ³
Objective responce rate (follow-up median 24.3 months; assessed with: overall responce rate (compleate and partial response) RECIST 1.0⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	9/316 (2.8%)	1/156 (0.64%)	RR 4.44 (0.57 to 34.36) ⁹	2 more per 100 (from 0 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕ HIGH	NOT IMPORTANT ³
Quality of life -EQ-5D (measured with: EQ-5D index score - Cycle 6; range of scores: -0,59-1,0; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹¹	none	98	36	-	SMD 0.04 lower (0.42 lower to 0.34 higher) ¹²	⊕⊕OO LOW	CRITICAL ³
Quality of life -VAS (measured with: VAS - Cycle 6; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹³	none	98	36	-	SMD 0.38 lower (0.76 lower to 0.01 higher) ¹⁴	⊕⊕OO LOW	CRITICAL ³
Severe Toxicity (Non laboratory) (follow-up median 12.5 months; assessed with: N° Patient hospitalized because of drug related adverse events)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/359 (8.4%)	6/180 (3.3%)	RR 2.51 (1.06 to 5.91) ⁹	5 more per 100 (from 0 more to 16 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL ³
Fatigue grade 3-4 (follow-up median 24.3 months; assessed with: Grade 3-4)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	17/359 (4.7%)	2/180 (1.1%)	RR 4.26 (0.99 to 18.25) ⁹	4 more per 100 (from 0 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT ³
transfusion (follow-up median 12.5 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/359 (13.4%)	9/180 (5%)	RR 2.67 (1.32 to 5.33) ⁹	8 more per 100 (from 2 more to 22 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

G-CSF (follow-up median 12.5 months; assessed with: G-CSF OR GM-CSF)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	20/359 (5.6%) ¹⁵	1/180 (0.56%) ¹⁵	RR 10.03 (1.36 to 74.13) ⁹	5 more per 100 (from 0 more to 41 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anemia grade 3-4 (follow-up median 12.5 months; assessed with: laboratory measure grade 3-4)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	23/359 (6.4%)	1/180 (0.56%)	RR 11.53 (1.57 to 84.71) ⁹	6 more per 100 (from 0 more to 47 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Neutropenia grade 3-4 (follow-up median 12.5 months; assessed with: Laboratory measure)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	22/359 (6.1%) ¹⁵	1/180 (0.56%) ¹⁵	RR 11.03 (1.5 to 81.18) ⁹	6 more per 100 (from 0 more to 45 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ pemetrexed 500 mg/m²² OS pemetrexed 13,9 mesi versus 11,1 for placebo. difference = 2,8 months³ Panel Composition: 6 oncologi medici, 1 radioterapista, 1 chirurgo toracico.⁴ Results based on event-driven analysis (Paz-Ares Lancet Oncol 2012). PFS results were not updated in the final report (Paz-Ares JCO 2013)⁵ The primary outcome declared in <http://www.clinicaltrial.gov> is PFS detected by investigators. Taking into account the high proportion of independent evaluation available 88% and the similar results obtained we decided to report the investigator assessed PFS⁶ Investigator -> pemetrexed median PFS 4,1 mesi (3,2-4,6), placebo 2,8 (2,6-3,1); Independent -> pemetrexed median PFS 3,9 mesi (3- 4,2) , placebo 2,6 (2.2-2.9)⁷ Assessed by the independent review⁸ Wide 95% CI due to low number of events. For this reason we decided to not downgrade quality of evidence for imprecision⁹ Calculated through number of events and totals¹⁰ Low questionnaire compliance due to failure by study site to administer questionnaire.¹¹ 95% confidence interval includes no effect and the upper and lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID= 0.08 U.K population-based index score); both for benefit and harm¹² Assuming a SD= 1.5 for both arm (data not provided by authors)¹³ 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID= 7 VAS)¹⁴ Assuming a SD= 7.24 for both arm (SDs are not reported in the primary article) and a p-value > 0.05 (the authors reported "Not Significant" only)¹⁵ we added a further event both in the intervention and in the control group to permit the calculation of relative and absolute effect

Author(s): MC

Date: 2012-05-31

Question: Should Gefitinib vs Chemotherapy be used for Advanced NSCLC EGFR+ Untreated?

Settings: Asian, most female smokers

Bibliography: Ku, Lung Cancer 2011; 74: 469-473

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Gefitinib	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (assessed with: deaths)												
3	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	59/231 (25.5%) ⁴	66/231 (28.6%) ⁴	HR 0.91 (0.64 to 1.29)	2 fewer per 100 (from 9 fewer to 7 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								25%		2 fewer per 100 (from 8 fewer to 6 more)		
PFS (assessed with: RECIST)												
4	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ⁶	none	140/385 (36.4%) ⁴	310/385 (80.5%) ⁴	HR 0.45 (0.38 to 0.55)	28 fewer per 100 (from 21 fewer to 34 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								50%		23 fewer per 100 (from 18 fewer to 27 fewer)		
								75%		29 fewer per 100 (from 22 fewer to 34 fewer)		
QOL												
2	randomised trials ⁷	serious ⁸	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	-	-	-	-	⊕OOO LOW	CRITICAL
SAE fatigue (assessed with: CTC - AE)												
3	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	148/808 (18.3%)	363/790 (45.9%)	OR 0.24 (0.21 to 0.33)	29 fewer per 100 (from 24 fewer to 31 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

SAE rash (assessed with: CTC - AE)												
4	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	557/808 (68.9%)	164/790 (20.8%)	RR 3.31 (2.84 to 3.86)	48 more per 100 (from 38 more to 59 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
SAE diarrhea (assessed with: CTC - AE)												
4	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	369/808 (45.7%)	170/790 (21.5%)	RR 2.13 (1.81 to 2.52)	24 more per 100 (from 17 more to 33 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

¹ One trial was stopped early after the results presentation of other two trials (NEJ002 and IPASS); for this reason the International Independent Data Monitoring Committee stated that "further accrual of patients was considered to be futile and potentially unethical" (WJTOG3405). Another trial (IPASS), crossover after disease progression was allowed by protocol.

² Asian patients

³ only 1 study include egfr+ pts, for the others post-hoc subgroup analysis. 95% CI crosses the null effect and the minimal important difference bot for benefit and harm

⁴ estimation based on variance of HR. only egfr+ subgroups analysed

⁵ One trial was stopped early after the results presentation of other two trials (NEJ002 and IPASS); for this reason the International Independent Data Monitoring Committee stated that "further accrual of patients was considered to be futile and potentially unethical" (WJTOG3405). Another trial (NEJ002) published the results of an interim analysis which strongly supported the efficacy of gefitinib and the International Independent Data and Safety Monitoring Committee recommended termination of the studies.

⁶ only 2 studies include egfr+ pts, for the others post-hoc subgroup analysis

⁷ QoL was analyzed in both the IPASS and first-SIGNAL studies. In the IPASS study, QoL was analyzed using the FACT-L, TOI and LCS instruments. The gefitinib group had better QoL and nominal symptom reduction compared to the chemotherapy group, with odds ratios (p values) for the respective measures of 1.34 (0.01), 1.78 (<0.001) and 1.13 (0.30). Patients with EGFR mutations treated with gefitinib had sustained clinical improvements over the chemotherapy group. Odds ratios (p values) for the various measures were 3.01 (p < 0.001), 3.96 (p < 0.0001) and 2.70 (p = 0.0003). Conversely, EGFR mutation-negative patients did worse when treated with gefitinib as compared to chemotherapy (0.31 (p = 0.002), 0.35 (p = 0.01) and 0.28 (p = 0.0002)). The first-SIGNAL study also performed QoL analyses using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 scales. They demonstrated improved global health status (p = 0.0007), role function (p = 0.007) and social function (p = 0.002) for the gefitinib patients compared to those who received chemotherapy

⁸ One trial (IPASS), crossover after disease progression was allowed by protocol.

Author(s): MC

Date: 2013-07-15

Question: Should Erlotinib vs Chemotherapy be used for Advanced NSCLC EGFR+ Untreated?

Settings: Non Asian population

Bibliography: Rosell - Lancet Oncology 2012; 13: 239-246 ; Gridelli – JCO 2012; 24:3002-3011; Zhou – Lancet Oncology 2011; 12:735-42; Zhou – 2012 ASCO Annual Meeting; Chen – Ann. Oncol. 2013; 24:1615-22; Di Maio – J Thorac Oncol 2012; 7:1830-44

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Erlotinib	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - EURTAC (follow-up median 19 months; assessed with: deaths)												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	38/86 (44.2%)	31/87 (35.6%)	HR 1.04 (0.65 to 1.68)	1 more per 100 (from 11 fewer to 17 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								25%		1 more per 100 (from 8 fewer to 13 more)		
Overall Survival - OPTIMAL (follow-up median 47 months; assessed with: deaths)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ³	none	38/82 (46.3%)	31/72 (43.1%)	HR 1.07 (0.70 to 1.64)	2 more per 100 (from 10 fewer to 17 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall Survival - TORCH (follow-up median 24.3 months; assessed with: deaths)												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	serious ⁵	no serious imprecision ⁶	none	14/19 (73.7%)	10/20 (50%)	HR 1.58 (0.70 to 3.57) ⁷	17 more per 100 (from 12 fewer to 42 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								25%		12 more per 100 (from 7 fewer to 39 more)		
Progression-Free survival EURTAC (follow-up median 19 months; assessed with: progressions or deaths)												
1	randomised trials	serious ^{2,8}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/86 (32.6%) ⁷	76/87 (87.4%) ⁷	HR 0.37 (0.25 to 0.54)	34 fewer per 100 (from 20 fewer to 47 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								50%		27 fewer per 100 (from 19 fewer to 34 fewer)		
								75%		35 fewer per 100 (from 22 fewer to 46 fewer)		

Progression-Free survival OPTIMAL (follow-up median 47 months; assessed with: progressions or deaths)												
1	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	9/82 (11%) ⁷	58/72 (80.6%) ⁷	HR 0.16 (0.1 to 0.25)	58 fewer per 100 (from 47 fewer to 65 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								50%		40 fewer per 100 (from 34 fewer to 43 fewer)		
								75%		55 fewer per 100 (from 46 fewer to 62 fewer)		
Progression-Free survival - TORCH (follow-up median 19 months; assessed with: progressions or deaths)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	serious ⁵	no serious imprecision ⁶	none	17/19 (89.5%)	14/20 (70%)	HR 0.60 (0.30 to 1.20) ⁷	19 fewer per 100 (from 40 fewer to 6 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								50%		16 fewer per 100 (from 31 fewer to 6 more)		
								75%		19 fewer per 100 (from 41 fewer to 6 more)		
Objective response rate - EURTAC (follow-up median 19 months; assessed with: RECIST criteria)												
1	randomised trials	serious ^{2,7}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	50/86 (58.1%) ⁹	13/87 (14.9%) ⁹	RR 0.39 (0.27 to 0.56)	9 fewer per 100 (from 7 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Objective response rate - OPTIMAL (follow-up median 47 months; assessed with: RECIST criteria)												
1	randomised trials	serious ^{2,8}	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	68/82 (82.9%) ⁹	26/72 (36.1%) ⁹	RR 0.19 (0.12 to 0.30)	29 fewer per 100 (from 25 fewer to 32 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Objective response rate - TORCH (follow-up median 47 months; assessed with: RECIST criteria)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	serious ⁵	no serious imprecision ⁶	none	8/19 (42.1%) ⁹	5/20 (25%) ⁹	RR 1.68 (0.67 to 4.24)	17 more per 100 (from 8 fewer to 81 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Quality of life EURTAC (follow-up median 19 months)												
1	randomised trials ¹⁰	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	- ¹⁰	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Quality of life - OPTIMAL (follow-up median 47 months; measured with: FACT-L ; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ³	none	74	64	-	MD 1.54 higher (32.85 lower to 39.13 higher)	⊕OOOO VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - OPTIMAL (follow-up median 47 months; measured with: TOI; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ³	none	74	64	-	MD 0.24 higher (22.68 lower to 23.16 higher)	⊕OOOO VERY LOW	CRITICAL

Quality of life - OPTIMAL (follow-up median 47 months; measured with: LCS; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	74	64	-	MD 1.06 lower (5.45 lower to 3.33 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Quality of life - TORCH (follow-up median 47 months; assessed with: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group - GLOBAL QOL)												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	serious ⁵	no serious imprecision ⁶	none	12/16 (75%)	11/15 (73.3%)	RR 1.02 (0.68 to 1.54)	15 more per 1000 (from 235 fewer to 396 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
SAE Grade III-IV EURTAC (follow-up median 19 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/84 (45.2%)	55/82 (67.1%)	RR 0.67 (0.51 to 0.89)	22 fewer per 100 (from 7 fewer to 33 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
SAE Grade III-IV OPTIMAL (follow-up median 19 months)												
1	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	14/83 (16.9%)	47/72 (65.3%)	RR 0.26 (0.17 to 0.39)	48 fewer per 100 (from 40 fewer to 54 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Diarrhea III-IV TORCH (follow-up median 19 months; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious ^{2,8}	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	152/368 (41.3%)	91/372 (24.5%)	RR 1.69 (1.36 to 2.10)	17 more per 100 (from 9 more to 27 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Rash III-IV TORCH (follow-up median 19 months; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious ^{2,8}	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	252/368 (68.5%)	135/372 (36.3%)	RR 1.89 (1.69 to 2.20)	32 more per 100 (from 25 more to 44 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Hypertransaminasemia III-IV TORCH (follow-up median 19 months; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious ^{2,8}	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	63/368 (17.1%)	57/372 (15.3%)	RR 0.98 (0.80 to 1.55)	0 fewer per 100 (from 3 fewer to 8 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

¹ crossover after progression was high and dilution of the effect could be important

² estimates based due to detection at interim analysis. (random high?)

³ 95% CI crosses the null effect and the minimal important difference both for benefit and harm

⁴ Asian patients

⁵ Not preplanned subgroup analysis

⁶ Number of patients and event sufficiently low to not downgrade for imprecision

⁷ estimation based on variance of HR

⁸ operative bias due to lack of blinding (patients were assessed for response and disease progression by the investigator, with input by the radiologist at each centre)

⁹ Response composed by complete and partial response

¹⁰ Although the protocol called for completion of the lung cancer symptom scale by all patients to measure quality of life, the compliance rate was very low. At baseline, 63% of questionnaires in the standard chemotherapy group and 70% in the erlotinib group were recorded, but at the first visit, this rate dropped to 21% in the standard chemotherapy group and 27% in the erlotinib group. Few patients completed the questionnaire after the four cycles of chemotherapy, leading to an imbalance in the completion rate between the two groups. Because of the low compliance rate and the imbalance between the groups, the analysis of time to symptomatic progression was regarded as inconclusive.