



Cancerul pulmonar fără celule mici în stadiu incipient și avansat la nivel local (NSCLC): Ghidurile de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire[†]

J. Vansteenkiste¹, D. De Ruysscher², W.E.E. Eberhardt³, E. Lim⁴, S. Senan⁵, E. Felip⁶ și S. Peters⁷, din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice*

¹Respiratory Oncology (Pulmonology), University Hospitals Leuven/KU Leuven, Leuven; ²Radiation Oncology, University Hospitals Leuven/KU Leuven, Leuven, Belgium; ³Department of Medical Oncology, West German Cancer Centre, University Hospital, University Duisburg-Essen, Essen, Germania; ⁴Imperial College and the Academic Division of Thoracic Surgery, Royal Brompton Hospital, Londra, Marea Britanie; ⁵Radiation Oncology, VU University Medical Centre, Amsterdam, Olanda; ⁶Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spania; ⁷Département d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Elveția;

Aceste ghiduri sunt susținute de Societatea Japoneză de Oncologie Medicală (JSMO)

Incidență și epidemiologie

La nivel mondial, cancerul pulmonar este una dintre cauzele principale de mortalitate prin cancer, fiind responsabil de ~1,3 milioane de decese anual. Incidența globală și datele epidemiologice sunt sintetizate în Ghidul de practică clinică (CPG) ESMO pentru „cancerul pulmonar non-microcelular în stadiu metastatic (NSCLC, non-small-cell lung cancer)” [1].

Screening-ul pentru cancer pulmonar

Un procent ridicat de pacienți cu NSCLC se prezintă cu manifestări clinice în stadiul avansat al bolii. Scopul screening-ului pentru cancer pulmonar este reducerea mortalității asociate cancerului pulmonar prin depistarea unui număr mai mare de pacienți în stadii incipiente, potențial curabile, ale bolii. Studiile clinice istorice randomizate și controlate (RCT, *randomised, controlled trial*) privind utilizarea periodică a radiografiei toracice și/sau examenului citologic al sputei au generat rezultate negative, de aceea screening-ul bazat pe aceste metode

nu este recomandat [I, C]. În cadrul RCT de dată recentă a fost studiată tomografia computerizată cu doze scăzute de radiație (LDCT, *low dose computed tomography*)—o metodă cu sensibilitate sporită pentru depistarea nodulilor de mici dimensiuni. Studiul NLST (*The National Lung Screening Trial*) a comparat LDCT cu radiografia toracică la 53 454 de persoane cu vârsta între 55 și 74 ani, mari fumători sau cu istoric de fumat intens (≥30 pachet-ani sau ≤15 ani de la momentul renunțării la fumat). În cadrul acestui grup cu risc crescut a fost raportată o reducere cu 20% a deceselor asociate cancerului pulmonar, de la 425 la 326 ($P=0,004$). Mortalitatea de orice cauză a scăzut cu 6,7% [2]. Astfel, screening-ul efectuat cu ajutorul LDCT reduce mortalitatea asociată cancerului pulmonar [I, A]. Totuși, această metodă nu poate fi încă implementată în populația generală, întrucât rămân de lămurit aspecte privind definiția populației cu risc, a termenelor, intervalului și metodei tomografiei computerizate (CT) (mai ales interpretarea nodulilor în modul 2D versus 3D [3]), a modului de gestionare a rezultatelor (fals) pozitive și în special, a eficacității costurilor în comparație cu renunțarea la fumat neînsoțită de screening [4]. Sunt așteptate cu nerăbdare analizele și rezultatele suplimentare ale unor studii clinice europene experimentale aflate în curs de desfășurare.

Alte metode posibile de screening, precum biomarkerii din aerul expirat sau sânge nu sunt validate și de aceea nu sunt recomandate în practica clinică [II, C].

*Adresă de corespondență: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Elveția; E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

[†] Aprobate de către Grupul de Lucru pentru Ghiduri Terapeutice ESMO: martie 2010, ultima actualizare în mai 2013. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior —Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v103–v115.

Diagnostic

Bronhoscopia reprezintă testul adecvat pentru depistarea tumorilor cu localizare centrală, pentru care se va putea obține un diagnostic histopatologic în ~90% din cazuri prin biopsie cu forceps, broșaj sau lavaj bronșic [III, A]. În ceea ce privește clasificarea histopatologică, facem trimitere la paragraful despre diagnostic din ghidul de practică clinică despre „cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu metastatic” [1].

Nodulul pulmonar solitar

Leziunile periferice, mai ales nodulii pulmonari solitari, constituie o adevărată provocare în ceea ce privește stabilirea diagnosticului. De regulă, modelele tipice de calcificare orientează către o etiologie benignă. De asemenea, este foarte probabil ca un nodul solid stabil timp de minimum 2 ani comparativ cu rezultatele evaluării imagistice prelabile să fie benign. Factori precum vârsta, istoricul de fumat, dimensiunile, limitele sau densitatea nodulului pot facilita procesul de evaluare a riscului, însă nu înlocuiesc evaluarea efectuată de către o echipă multidisciplinară experimentată. Echipele sunt puternic încurajate să urmeze ghidurile existente ale societăților profesionale de pneumologie sau imagistică privind managementul inițial al unui nodul pulmonar solitar [III, A]. De exemplu, pot fi utilizate ghidul recent revizuit al *American College of Chest Physicians* (ACCP) [5] sau recomandările Societății Fleishner pentru noduli solizi de mici dimensiuni [6] sau pentru noduli de tip opacitate „în geam mat” [7].

În cazul nodulilor considerați suspecti este recomandată recoltarea unui eșantion histopatologic înainte de inițierea tratamentului, preferabil prin biopsie [III, A]. Tehnicile adecvate sunt prelevarea materialului histopatologic prin bronhoscopie în cazul leziunilor periferice [cu ghidaj ecobronhoscopic radial (EBUS) sau CT helicoidală/spirală multidetector], puncția-biopsie cu ac tru-cut/dispozitiv de tăiere sub ghidaj CT sau biopsia prin toracoscopie video-asistată (VATS). Cu toate acestea, în unele cazuri, la pacienți cu leziuni aflate în stadiile clinice I/II, este posibil ca eșantioanele prelevate în scop diagnostic să nu fie accesibile, astfel încât se va utiliza rezecția sau metoda radiochirurgiei stereotactice cu ablație prin radiofrecvență (SABR, *stereotactic ablative radiotherapy*) în condițiile unei probabilități crescute de afecțiune malignă, identificată pe baza evaluării clinice și imagistice efectuate de către o echipă multidisciplinară experimentată [III, A].

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea și evaluarea riscului sunt sintetizate în ghidul de practică clinică despre „cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu metastatic” [1].

Stadializarea bolii locoregionale

După excluderea metastazelor la distanță, este obligatorie stadializarea locoregională detaliată pentru a diferenția stadiile incipiente (I/II) de stadiul IIIA potențial rezecabil și de stadiul III nerezecabil, în conformitate cu

versiunea 7 a sistemului de stadializare TNM [8] [III, A]. Acesta este un proces multidisciplinar care implică utilizarea unor metode imagistice, endoscopice și a tehnicilor chirurgicale [9]. Acuratețea este esențială pentru a evita interpretările eronate care duc la stabilirea unui diagnostic fals de stadiu III sau IV la pacienți aflați într-un stadiu incipient al bolii și viceversa.

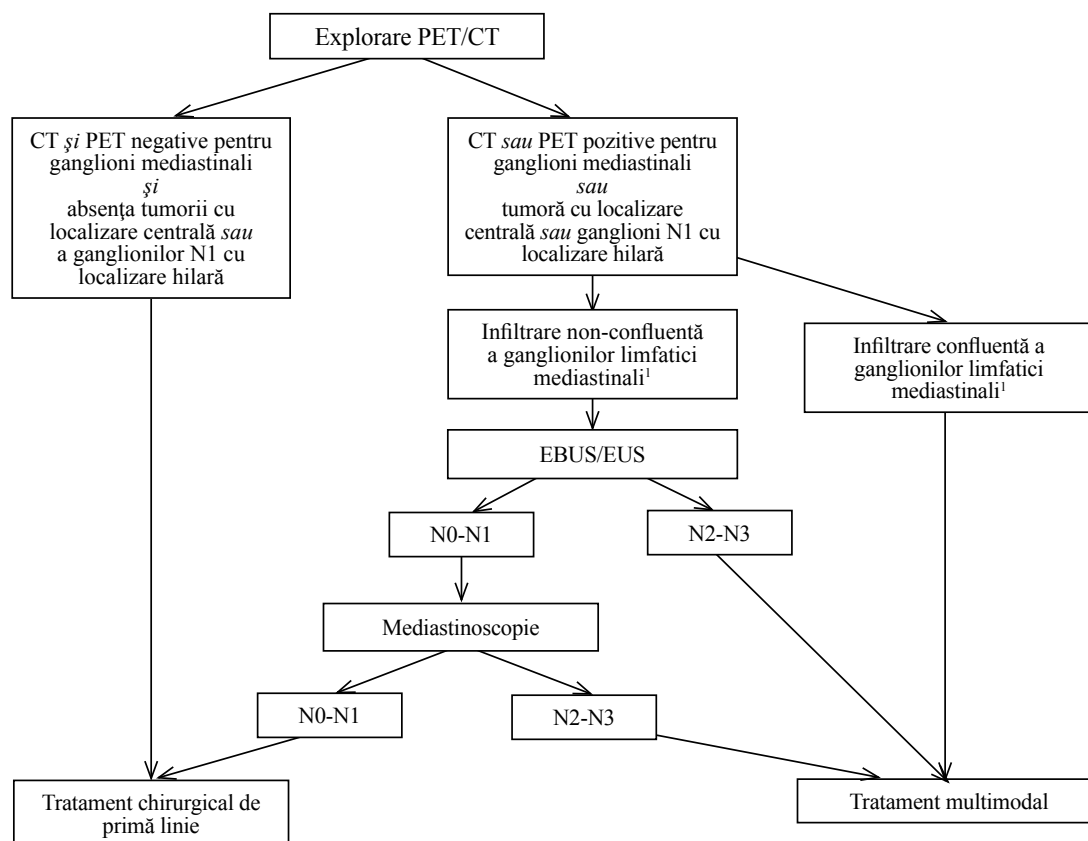
Absența suspiciunii de metastaze ganglionare mediastinale atât la evaluarea CT, cât și la tomografia cu emisie de pozitroni (PET), are o înaltă valoare de predicție negativă, iar acești pacienți pot fi tratați chirurgical, în general, dacă tumora nu are o localizare centrală și nici adenopatii hilare [I, A]. În aceste cazuri, probabilitatea afectării ganglionare mediastinale este crescută și este posibil ca aceasta să fie dificil de evidențiat la evaluarea imagistică [10].

În cazul pacienților la care evaluările imagistice au identificat adenopatii mediastinale, ACCP diferențiază adenopatiile distincte (ganglioni limfatici care nu confluează în conglomerate) (ganglioni distincți vizibili pe imaginea CT, suficient de bine definiți pentru a le determina mărimea) și adenopatiile infiltrative extinse (conglomerate ganglionare) (ganglioni care nu mai pot fi distinși sau măsurați, numeroși ganglioni confluenți, ale căror limite sunt dificil de vizualizat, vasele mediastinale pot fi înconjurate de adenopatie) [10]. Se recomandă confirmarea țesutului ganglionar, cu excepția cazurilor cu adenopatii de tip conglomerate ganglionare [11] [I, A]. În acest scop, ca un prim pas pentru confirmarea adenopatiilor, sunt preferate tehnici endoscopice precum prelevarea prin ecobronhoscopie (EBUS) sau prin ghidaj ecografic esofagian (EUS) de către echipe de experți, dat fiind faptul că aceste tehnici sunt mai puțin invazive și costisitoare comparativ cu mediastinoscopia [I, A]. În cazul pacienților cu suspiciune de adenopatii la evaluarea imagistică și rezultate negative la EBUS/EUS, se recomandă o mediastinoscopie suplimentară [12]. Figura 1 prezintă a schemă practică utilă pentru stadializarea locoregională rațională.

Evaluarea preoperatorie a riscului

La pacienții programați pentru un tratament radical (exclusiv intervenție chirurgicală, tratament multimodal chirurgical sau non-chirurgical), evaluarea riscului constituie un aspect integrant care permite formularea unor decizii de comun acord cu pacientul, chiar dacă datele care susțin relevanța sa în cadrul procesului decizional sunt limitate [III, A].

Dacă testele funcționale pulmonare demonstrează un volum expirator maxim în prima secundă a unei expirații și forțate (FEV1) și o capacitate de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) >80%, pacienții pot fi supuși intervenției chirurgicale în absența unei evaluări pulmonare suplimentare [13] [III, A]. Dacă oricare dintre FEV1 sau DLCO au valori <80%, ergospirometria



¹ Descriere a categoriei pe baza examinărilor CT (și PET), conform documentului de stadializare redactat de ACCP [Chest 143 Suppl 5:211S-250S, 2013], consultați textul pentru detalii

² Rezultatul negativ al EBUS/EUS este confirmat de regulă prin mediastinoscopie, deoarece aceasta din urmă are cea mai mare valoare de predicție negativă.

Figura 1. Algoritm sugerat pentru stadializarea ganglionilor limfatici locoregionali la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici nemetastazat (adaptat după De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, *et al.* ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(1): 1–8. Cu permisiunea Oxford University Press pentru European Association for Cardio-Thoracic Surgery).

Tabloul 1. Comparația ratelor supraviețuirii la 5 ani observate în cazul tratamentului chirurgical utilizat exclusiv, al tratamentului chirurgical urmat de chimioterapie adjuvantă sau al tratamentului neo-adjuvant urmat de intervenția chirurgicală. Date adaptate după Lim *et al.* [23].

Stadiu	Supraviețuire la 5 ani Raportată	Chimioterapie postoperatorie		Chimioterapie preoperatorie	
		Preconizată	CI 95%	Preconizată	CI 95%
IA	73	78,4	76,4–80,3	78,1	73,7–81,8
IB	54	63,2	59,8–66,4	62,7	55,2–69,0
IIA	48	58,5	54,6–62,0	57,9	49,4–64,9
IIB	38	50,5	45,9–54,7	49,8	39,7–58,2
III	25	40,1	34,5–45,3	39,3	27,0–49,4

Reprodus cu permisiune după Lim *et al.* [23].

suplimentară facilitează evaluarea riscului de complicații postoperatorii sau deces. Pacienții cu un consum maxim de oxigen ($VO_2\max$) >20 ml/kg/min pot fi supuși intervenției

chirurgicale în măsura în care li se poate efectua pneumonectomia, în timp de pacienții cu $VO_2\max <10$ ml/kg/min prezintă un risc postoperator foarte înalt [13] [III, A]. Pentru toți ceilalți pacienți este necesară o testare pulmonară mai precisă—inclusiv numărarea segmentelor, care permite estimarea funcției pulmonare postoperatorii, întrucât riscul de dispnee postoperatorie este important atât pentru pacient, cât și pentru clinician. În linii generale, o valoare postoperatorie prezisă a FEV1 și DLCO $>40\%$ este considerată acceptabilă [14].

De asemenea, riscul de deces intraspitalicesc poate fi estimat și cu ajutorul unei metode validate de alocare a unor scoruri, precum Thoracoscore [15] [III, A]. Au existat mai multe modele de risc cu valoare predictivă pentru efectele adverse de tip cardiac, dar acestea nu par să realizeze o bună diferențiere în rândul pacienților care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale la nivelul toracelui [16].

Se consideră că evaluarea și optimizarea controlului

co-morbidităților [boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică, diabetul zaharat, insuficiența renală, tulburările de coagulare] înainte de intervenția chirurgicală planificată constituie parte integrantă din buna practică clinică [14] [III, A].

Tratamentul stadiilor incipiente I și II

Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală rămâne intervenția fundamentală pentru tratamentul NSCLC în stadiu incipient, în cazul pacienților care sunt dispuși să accepte riscurile aferente procedurii chirurgicale [III, A]. Acei pacienți care nu sunt dispuși să accepte aceste riscuri trebuie să fie informați în legătură cu alte opțiuni radicale precum SABR. Studiile clinice randomizate curente care compară tratamentul chirurgical cu radiochirurgia stereotactică la pacienți aflați în stadiul I al bolii vor fi relevante pentru ghidurile terapeutice și recomandările metodologice viitoare.

Pe baza datelor generate de studiul experimental LSCG 821, lobectomia este în prezent tratamentul de elecție (în condițiile unei funcții pulmonare suficiente) [I, A]. Rezecțiile limitate (segmentectomia și rezecția atipică) sunt asociate cu un număr crescut de recidive locale [17]. Extensia optimă a rezecției efectuate pentru leziuni de mici dimensiuni (<2 cm), adenocarcinom *in situ* și adenocarcinom microinvaziv constituie subiecte care se află în curs de evaluare în cadrul unor studii clinice experimentale randomizate și respectiv studii de cohortă.

În ceea ce privește managementul adenopatiilor, studiile clinice experimentale randomizate nu au soluționat controversata problemă a prelevării unor eșantioane ganglionare versus disecție ganglionară sistematică. Aceste două opțiuni nu diferă în ceea ce privește rata complicațiilor, însă datele despre supraviețuire sunt contradictorii [18, 19]. De aceea, amploarea disecției ganglionare este dictată în prezent mai ales de cerințele stadializării pentru a garanta „rezecția R0”. Asociația Internațională pentru Studiul Cancerului Pulmonar (IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*) precizează că este necesară disecția a minimum șase stații ganglionare, dintre care trei trebuie să fie mediastinale, inclusiv stația subcarinală, iar ganglionului rezecat cu localizarea cea mai înaltă trebuie să fie negativ [20] [III, A].

Tratamentul chirurgical mini-invaziv (lobectomia prin VATS) este efectuat din ce în ce mai frecvent. O recenzie sistematică a raportat o îmbunătățire a ratei supraviețuirii la 5 ani și recidive sistemice scăzute la pacienții cărora li s-a efectuat lobectomie prin VATS [21], iar o altă meta-analiză a raportat o rată mai scăzută a complicațiilor intraspitalicești [22]. Totuși, este important de remarcat faptul că majoritatea studiilor comparative incluse nu au fost randomizate, astfel încât există posibilitatea unei erori sistematice de selecție care să influențeze rezultatele

favorabile observate pentru lobectomia prin VATS. Până în prezent, niciun RCT efectuat nu a avut o putere statistică suficientă pentru a identifica diferențe importante între cele două tehnici în ceea ce privește supraviețuirea generală sau supraviețuirea fără boală. Astfel, toracotomia deschisă sau tehnica mini-invazivă VATS pot fi utilizate în funcție de expertiza tehnică a chirurgului [III, A].

Chimioterapie

Există un volum amplu de dovezi științifice care susțin administrarea chimioterapiei adjuvante cu dublete pe bază de cisplatină după tratamentul chirurgical pentru stadiile II și III ale NSCLC, dovezi generate de rezultatele a 23 studii clinice randomizate publicate între 1992 și 2005 [I, A]. Au fost efectuate cinci meta-analize ulterioare, care sintetizează efectele favorabile sub forma unui raport de risc (*hazard ratio*) cuprins între 0,74 și 0,87 [23]. Meta-analiza datelor individuale ale pacienților a afirmat efectele favorabile ale chimioterapiei pe bază de cisplatină pentru fiecare subcategorie de pacienți cu cancer pulmonar și este recomandată pentru stadiile II–III [24] [I, A]. Majoritatea studiilor au utilizat o combinație de două medicamente, care a inclus cisplatină în doze cumulate țintă de minimum 300 mg/m², administrate în trei sau patru cicluri terapeutice. Regimul utilizat cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice este alcătuit din cisplatină–vinorelbina. Eficacitatea la pacienții aflați în stadiu IB rămâne controversată întrucât rezultatele observate la această subcategorie de pacienți sunt inconstante [II, B]. Datele sugerează că nu există o prelungire a supraviețuirii generale (OS), cu excepția pacienților cu tumori > 4 cm din studiul CALGB 9633 [25] sau a pacienților cu tumori > 5 cm din studiul JBR.10 [26]. În prezent, chimioterapia adjuvantă nu este recomandată în stadiul IA deoarece au fost raportate efecte nocive potențiale, deși numărul pacienților din acest subgrup a fost mic [II, B].

Întrucât pacienții cu cancer pulmonar prezintă în mod frecvent co-morbidități cardiopulmonare induse de fumat, se impune ca indicația de chimioterapie adjuvantă administrată după tratamentul chirurgical să fie evaluată în mod individualizat, pe baza raportului risc-beneficiu. Vârsta în sine nu constituie o contraindicație pentru chimioterapia adjuvantă [27]. Este necesar ca pacienții să fie complet recuperați după tratamentul chirurgical.

Spre deosebire de chimioterapia adjuvantă, datele referitoare la chimioterapia neo-adjuvantă sunt insuficiente. În condițiile în care acest subiect a fost investigat în 10 studii clinice experimentale —unele dintre acestea de mici dimensiuni—cel mai recent fiind publicat în anul 2011 [28], rezultatele sunt dominate în mare măsură de studiul MRC LU22, care a raportat o rată de risc favorabil de 0,88 ($P = 0,07$) [29]. Dacă se compară rezultatele chimioterapiei adjuvante cu cele ale chimioterapiei neo-adjuvante în cadrul unei meta-analize comparative indirecte [23] (Tabelul 1) sau în mod direct, ca în studiul clinic NATCH [30], nu se

evidențiază diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește OS. Chimioterapia de inducție poate fi administrată cu intenția de a reduce stadiul tumorii și pentru a permite rezecția completă, însă această strategie nu a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat [III, B]. Cu toate acestea, datele indirecte din studiul MRC LU22 sugerează că 31% dintre pacienți au înregistrat regresia stadiului tumoral ca rezultat al chimioterapiei preoperatorii, chiar dacă în acest studiu toate tumorile au fost considerate rezecabile la momentul inițial [29].

Au fost descriși mai mulți factori predictivi pentru utilizarea chimioterapiei adjuvante pe bază de cisplatină, precum colorația imunohistochimică pentru identificarea proteinei de reparare a ADN denumită ERCC1 (*Excision Repair Cross Complementation Group 1*) [31]. Acești factori nu ar trebui să ghideze nici indicația de administrare a chimioterapiei adjuvante, nici selectarea tratamentului [IV, B], de vreme ce rezultatele ERCC1 nu au putut fi validate în cadrul analizelor recente [32], iar niciunul dintre acești markeri nu au fost validați în ample studii prospective de cohortă. Aceeași abordare este valabilă și în cazul analizelor moleculare, de pildă pentru mutațiile EGFR, KRAS sau ALK. În realitate, datele din studiile randomizate au sugerat o rată mai redusă a supraviețuirii

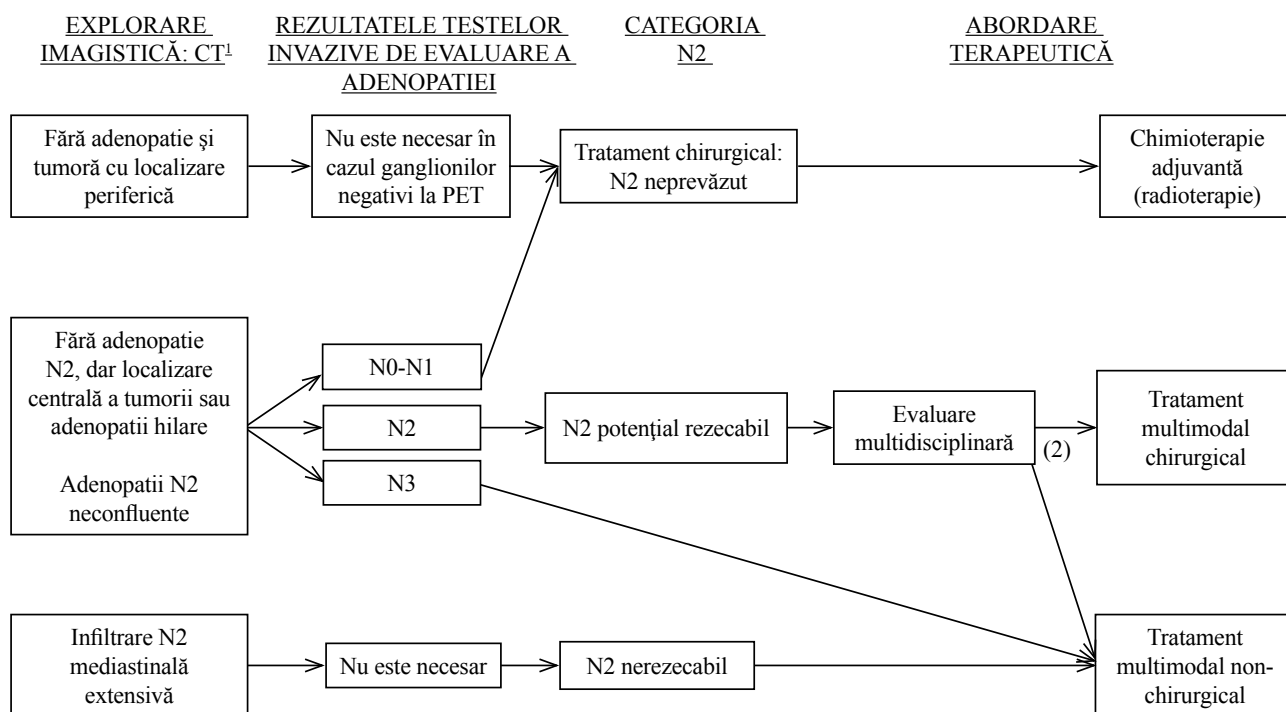
în cazul administrării postoperatorii a gefitinib, un inhibitor de tirozinkinază EGFR, comparativ cu placebo ca tratament adjuvant, chiar și în subgrupul cu tumori care prezintă mutații ale EGFR [33]. Prin urmare, în prezent nu se recomandă tratamentul adjuvant cu agenți farmacologici țintiți [II, A].

Radioterapia primară

În cazul pacienților pentru care tratamentul chirurgical nu constituie o opțiune adecvată, SABR reprezintă tratamentul de elecție pentru NSCLC în stadiul I, cu localizare periferică (dacă SABR nu este disponibilă, este recomandată o schemă de radioterapie hipofracționată cu doză echivalentă biologic) [III, A].

SABR a condus la ameliorarea ratei de supraviețuire populațională la pacienții vârstnici [34], iar comoditatea acestui tratament ambulator efectuat pe parcursul a trei până la opt vizite a condus și la o scădere a procentului de pacienți netratați. Doza SABR trebuie să echivaleze cu o doză antitumorală biologic activă de ≥ 100 Gy, prescrisă la izodoza de referință inclusă.

O recenzie sistematică ce a comparat rezultatele SABR și ale tratamentului chirurgical la pacienții cu BPOC severă a relevat o mortalitate la 30 zile mai mare după tratamentul



¹ Descriere a categoriei pe baza examinărilor CT, conform documentului de stadializare redactat de ACCP [Chest 143 Suppl 5:211S-250S, 2013], consultați textul pentru detalii

² Consultați textul pentru informații despre factorii implicați în selectarea tratamentului multimodal chirurgical sau non-chirurgical

Figura 2. Algoritm sugerat pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici locoregional, pe baza explorărilor imagistice, a testelor de stadializare a invaziei ganglionare și a evaluării multidisciplinare.

Tabelul 2. Rezumatul recomandărilor**Incidență/Epidemiologie**

- Screening-ul prin CT cu doze scăzute de radiație reduce mortalitatea asociată cancerului pulmonar [I, A]. Această metodă nu poate fi încă implementată pe scară largă, întrucât există încă aspecte neclarificate precum definiția populației cu risc, caracterizarea termenelor, intervalului și metodei tomografiei computerizate (CT) (mai ales evaluarea în modul 2D versus 3D), a modului de gestionare a rezultatelor (fals) pozitive și în special eficacității costurilor în comparație cu renunțarea la fumat.
- Screening-ul prin CT cu doze scăzute de radiație nu trebuie efectuat în mod individualizat. Totuși, poate fi luat în considerare în cazul fumătorilor sau al pacienților cu istoric de fumat intensiv (≥ 30 pachet-ani și ≤ 15 ani de la momentul renunțării la fumat) cu vârste între 55 și 74 ani, care sunt bine informați în privința beneficiilor și riscurilor potențiale și care sunt incluși într-un program de screening consacrat, realizat de o echipă multidisciplinară experimentată [I, B].
- Alte metode de screening, precum radiografia toracică, examenul sputei sau evaluarea biomarkerilor nu sunt recomandate pentru uz clinic [I, C].

Diagnostic

- Bronhoscopia este metoda recomandată de stabilire a diagnosticului histopatologic în cazul tumorilor cu localizare centrală [III, A].
- Stabilirea diagnosticului în cazul nodulilor pulmonari fără calcificări trebuie să se bazeze pe ghidurile existente [III, A].
- Se recomandă stabilirea diagnosticului histopatologic înainte de inițierea tratamentului. În cazul unor pacienți cu leziuni aflate în stadiile I/II, acest lucru nu este fezabil, astfel încât poate fi considerată suficientă stabilirea unei probabilități crescute ca leziunile să aibă un caracter malign, în evaluarea unei echipe multidisciplinare experimentate, pe baza datelor clinice și imagistice [III, A].

Stadializare și evaluarea riscului

- La pacienții cu NSCLC fără metastaze, selectarea tratamentului este dictată de stadializarea locoregională detaliată, în conformitate cu versiunea 7 a sistemului de stadializare TNM și de condiția cardiopulmonară a pacientului [III, A].
- La pacienții cu tumoră rezecabilă fără localizare centrală și fără metastaze ganglionare atât la explorarea CT, cât și PET, este recomandată rezecția chirurgicală [I, A].
- La pacienții cu metastaze ganglionare mediastinale suspectate la explorarea CT sau PET (cu excepția imaginilor confluențe) se recomandă confirmarea histopatologică a afectării ganglionare [I, A].
- Tehnica de elecție pentru confirmarea histopatologică a ganglionilor suspecți este aspirația cu ac fin sub ghidaj ecobronhoscopic EBUS și/sau ghidaj ecografic esofagian EUS. Mediastinoscopia este testul cu cea mai ridicată valoare predictivă negativă pentru excluderea limfadenopatiei mediastinale [I, A].
- Riscul de morbiditate și mortalitate postoperatorie trebuie estimat cu ajutorul modelelor de risc specific validate [III, A].
- Testarea detaliată a funcției pulmonare trebuie efectuată în scopul estimării funcției pulmonare postoperatorii. În cazul pacienților cu FEV1 și DLCO $> 80\%$ la testele funcționale pulmonare, în condițiile absenței altor co-morbidități majore, este recomandată rezecția chirurgicală. În cazul celorlalți pacienți este justificată efectuarea unor teste suplimentare precum ergospirometrie, ecocardiografie, teste coronariene [III, A].
- Este necesară evaluarea pre-operatorie a co-morbidităților și controlul optim al acestora [III, A].

Tratamentul în stadiile incipiente I și II

- Tratamentul chirurgical trebuie efectuat în cazul pacienților cu NSCLC în stadiul I sau II care sunt dispuși să accepte riscurile asociate cu procedura chirurgicală [III, A].
- Rezecția anatomică (lobectomia) este preferată altor tipuri de rezecție precum rezecția atipică sau rezecția segmentală [I, A].
- Disecția ganglionară trebuie să se conformeze specificațiilor IASLC pentru stadializare [III, A].
- În funcție de experiența tehnică a chirurgului, pot fi utilizate toracotomia deschisă sau VATS [III, A].
- Pacienților cu NSCLC în stadiul II sau III trebuie să li se ofere chimioterapie adjuvantă după rezecție [I, A]; acest tratament poate fi luat în considerare și la pacienții cu boală în stadiul IB rezecată dacă tumora primară a avut dimensiunea > 4 cm [II, B]. Totuși, se impune ca decizia să ia în calcul co-morbiditățile pre-existente și recuperarea postoperatorie.
- În cazul chimioterapiei adjuvante este preferabilă administrarea unei asocieri a două medicamente, care să includă cisplatină [I, A]. În cadrul studiilor randomizate, doza maximă cumulată preconizată de cisplatină a fost de 300 mg/m^2 , administrată în trei sau patru cicluri terapeutice. Regimul studiat cel mai frecvent este alcătuit din cisplatină-vinorelbina.
- Dat fiind stadiul actual al cunoașterii științifice, nu este necesar ca selectarea tratamentului adjuvant să fie ghidată de teste moleculare precum ERCC1 sau testele mutaționale [IV, B].
- Dat fiind stadiul actual al cunoașterii științifice, tratamentele farmacologice țintite nu trebuie administrate ca tratament adjuvant [II, A].
- Chimioterapia neo-adjuvantă și cea adjuvantă au avut rezultate echivalente din perspectiva supraviețuirii globale; rezultatele constante și baza amplă a dovezilor științifice susțin utilizarea chimioterapiei în context adjuvant [I, A].
- Tratamentul non-chirurgical de elecție pentru pacienții cu NSCLC în stadiul I este radiochirurgia stereotactică cu ablație prin radiofrecvență sau rezecție (SABR). Doza trebuie să echivaleze cu o doză antitumorală biologic activă de $\geq 100 \text{ Gy}$, prescrisă la izodoza de referință inclusă [III, A].
- SABR utilizată pentru tumorile pulmonare cu localizare periferică în stadiu incipient este asociată cu un efect toxic scăzut la pacienții cu BPOC și la cei vârstnici [III, A].

Tabelul 2. Continuare

- În cazul tumorilor cu dimensiuni >5 cm și/sau localizare centrală, este recomandată radioterapia radicală administrată conform unor scheme convenționale sau accelerate [III, A].
- La pacienții cu NSCLC în stadiu incipient rezecat complet nu este recomandată radioterapia postoperatorie [I, A]. Aceasta poate fi totuși indicată după o rezecție chirurgicală parțială [III, B].

Tratamentul în stadiul III avansat la nivel local

- Chimioterapia trebuie efectuată la toți pacienții cu LA-NSCLC care o pot tolera [I, A].
- Sunt recomandate regimurile pe bază de cisplatină (de exemplu cisplatină–etopozid sau cisplatină–vinorelbina) administrate concomitent cu radioterapia, întrucât au fost cel mai intensiv studiate [II, A]. În general, studiile în care au fost utilizate carboplatină–paclitaxel sau alte asocieri pe bază de carboplatină au demonstrat rezultate inferioare, însă aceste opțiuni pot fi selectate în mod individualizat în funcție de co-morbidități. Numărul de cicluri terapeutice variază de la două la patru, iar doza de cisplatină pe ciclu s-a încadrat în valori de aproximativ 80 mg/m² [III, B].
- În cadrul abordărilor terapeutice secvențiale, tratamentul de elecție constă în asocieri de două medicamente, dintre care unul trebuie să fie o sare de platină, numărul de cicluri terapeutice variind de la două la patru [I, A].
- În general nu este recomandată chimioterapia de inducție pe bază de carboplatină administrată înainte de chimioradioterapia concomitentă [I, C]. Datele referitoare la chimioterapia de inducție pe bază de cisplatină sunt puține, această abordare putând fi aplicată pacienților în mod individualizat [III, B].
- Tratamentul de consolidare cu docetaxel sau un inhibitor al tirozinkinazei EGFR după chimioradioterapia concomitentă nu este recomandat [I, A].
- Tratamentul preferat pentru LA-NSCLC nerezecabil este chimioradioterapia definitivă [I, A].
- Radioterapia toracică definitivă trebuie administrată în doze cel puțin egale cu doza echivalentă biologic de 60 Gy fracționată în ședințe de iradiere de 2,0 Gy [I, A].
- În cazul pacienților care nu pot primi chimioradioterapie concomitentă, trebuie utilizată abordarea secvențială, ca tratament alternativ cu intenție curativă [I, A].
- În cadrul schemelor de tratament non-concomitente este recomandată radioterapia administrată pe parcursul unei perioade scurte de tratament [I, A].
- În cazul LA-NSCLC rezecabil, mai ales la pacienții cu limfadenopatie solitară în stadiul N2, opțiunile sunt reprezentate de chimioradioterapia definitivă sau de tratamentul de inducție urmat de intervenția chirurgicală [II, A].
- Tratamentul chirurgical este luat în discuție de preferință în cazul pacienților la care se preconizează o rezecție completă prin lobectomie [II, B]. Se impune ca rezecțiile chirurgicale cu un grad superior de complexitate să fie efectuate în centre medicale experimentate [III, B].
- Valoarea științifică a administrării de rutină a RTPO nu a fost încă dovedită, însă poate fi luată în discuție la pacienții aflați în stadiul N2 după rezecție. În cadrul studiilor randomizate, radioterapia a fost administrată după chimioterapie la această categorie de pacienți. RTPO este indicată după rezecția chirurgicală parțială [III, B].

Urmărire

- Este necesar ca pacienții cu NSCLC supuși tratamentului cu intenție radicală oncologică să fie urmăriți pentru identificarea complicațiilor asociate tratamentului, depistarea recidivelor tratabile sau a apariției unui al doilea cancer pulmonar primar [III, A].
- Este recomandată efectuarea unei vizite de urmărire la interval de 3–6 luni pe parcursul a 2–3 ani, iar ulterior mai puțin frecvent—de exemplu anual [III, B].
- În cadrul vizitei de urmărire, instrumentele de evaluare adecvate sunt anamneza și examenul fizic, explorarea CT la nivel toracic și, într-o măsură mai mică, radiografia toracică [III, B].
- Este necesar ca pacienții cu NSCLC să renunțe la fumat, întrucât aceasta conduce la rezultate terapeutice superioare. Abordarea preferată constă în asocierea tehnicilor comportamentale cu tratamentul farmacologic [I, A].

chirurgical, însă rate similare ale OS la 1 an și la 3 ani [35]. Analiza rezultatelor SABR la 676 pacienți a identificat o valoare mediană a OS de 40,7 luni și rate actuariale la 5 ani ale recidivelor inițiale locale, regionale și la distanță de 10,5%, 12,7% și respectiv 19,9% [36]. O recenzie sistematică privind SABR în tratamentul tumorilor cu localizare centrală a identificat rate de control la nivel local de >85% cu doze antitumorale echivalente biologic de ≥ 100 Gy [37]. Riscul toxicității de grad înalt a fost <9% în condițiile unei doze echivalente biologic primită de țesutul normal de ≤ 210 Gy. În prezent se află în curs de desfășurare studii clinice experimentale prospective care compară SABR cu rezecția primară.

În cazul tumorilor cu dimensiuni >5 cm și/sau localizare centrală, sunt disponibile mult mai puține date referitoare la SABR. Acești pacienți sunt tratați în mod preferențial cu radioterapie radicală, pe baza unor scheme mai convenționale cu doze zilnice sau a unor scheme accelerate [38] [III, A].

Poate fi luată în considerare asocierea chimioterapiei cu radioterapie pentru pacienții cu boală în stadiul II-N1 [V, C]. Deși această asociere nu a fost evaluată în mod corespunzător în cadrul unor studii clinice experimentale, ar putea fi identificat un beneficiu similar cu cel observat în cazul pacienților cu boală în stadiul II-N1 care au fost supuși unei rezecții.

Tabelul 3. Nivelurile de evidență și gradele de recomandare (adaptate după *Infectious Diseases Society of America US Public Health Service Grading System*^a)

Niveluri de evidență	
I	Evidențe din cel puțin un studiu mare, randomizat, controlat, cu calitate metodologică bună (potențial scăzut de eroare sistematică) sau din meta-analizele unor studii randomizate bine efectuate fără heterogenitate
II	Studii randomizate mici sau studii randomizate mari cu o suspiciune de eroare sistematică (calitate metodologică mai redusă) sau meta-analizele acestor studii sau ale unor studii cu heterogenitate demonstrată
III	Studii de cohortă prospective
IV	Studii de cohortă retrospective sau studii caz–control
V	Studii fără grup de control, cazuri clinice izolate, opiniile experților
Grade de recomandare	
A	Evidențe solide ale eficacității cu un beneficiu clinic substanțial, puternic recomandat
B	Evidențe puternice sau moderate ale eficacității, dar cu un beneficiu clinic limitat, în general recomandat
C	Evidențe insuficiente ale eficacității sau beneficiul nu depășește riscul sau dezavantajele (evenimente adverse, costuri...), opțional
D	Evidențe moderate împotriva eficacității sau ale unor rezultate nefavorabile, în general nerecomandat
E	Evidențe puternice împotriva eficacității sau ale unor rezultate nefavorabile, nu este niciodată recomandat

^aDykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139-144. Cu permisiunea Infectious Diseases Society of America.

Radioterapia postoperatorie

Nu există date care să sugereze că radioterapia postoperatorie (RTPO) ameliorează evoluția pacienților cu boală N0 sau N1 care au fost supuși unei rezecții complete; în realitate, o meta-analiză a demonstrat un efect nefavorabil asupra ratei supraviețuirii în aceste cazuri [39]. În cadrul unor studii prospective randomizate, RTPO nu a demonstrat îmbunătățirea OS în cazul pacienților la care, intraoperator, s-au evidențiat metastaze ganglionare mediastinale nesuspectate anterior. De aceea, RTPO nu este recomandată la pacienții cu NSCLC în stadiu incipient, tratați prin rezecție completă [I, A]. Totuși, poate fi recomandată după intervenția chirurgicală parțială [III, B].

Tratamentul în stadiul III avansat la nivel local

Chimioterapia

Chimioterapia face parte integrantă din tratamentul NSCLC avansat la nivel local (LA-NSCLC) întrucât îmbunătățește rata supraviețuirii la toate subcategoriile de pacienți, indiferent dacă beneficiază de tratament chirurgical sau de radioterapie, așa cum se demonstrează în meta-analizele bazate pe datele individuale ale pacienților [40, 41] [I, A].

Regimul chimioterapic optim nu a fost investigat în cadrul unor studii randomizate concepute în mod specific pentru acest scop. În absența unor astfel de studii, nu poate fi formulată o recomandare strictă referitoare la cea mai bună asociere. Din cele șase studii randomizate incluse în meta-analize, cinci au utilizat scheme pe bază de cisplatină

și numai unul a folosit o schemă pe bază de carboplatină. În studiul cu carboplatină, s-au utilizat perfuzii cu administrare săptămânală, însă acest tratament a fost efectuat numai la 91 pacienți din numărul total de 1205 incluși în meta-analiză. De aceea, sunt recomandate schemele pe bază de cisplatină [II, A]. Mai mult, în cadrul unei meta-analize recente asupra factorilor de risc pentru pneumonita simptomatică de iradiere, riscul cel mai mare l-au prezentat pacienții vârstnici care au primit chimioterapie cu carboplatină–paclitaxel [42].

Dintre cele cinci studii clinice de fază III care au utilizat cisplatină concomitent cu radioterapie, două au administrat numai două cicluri de chimioterapie în cursul radioterapiei, un studiu clinic a utilizat două cicluri concomitent cu radioterapia urmate de două cicluri de chimioterapie de consolidare, iar alte două studii clinice au utilizat cisplatină administrată zilnic. Nu s-a evidențiat o heterogenitate semnificativă a beneficiilor corespunzătoare acestor scheme, deși administrarea zilnică a cisplatinei nu a fost adoptată la scară largă din cauza dificultăților de ordin practic. De aceea, sunt recomandate două până la patru cicluri de chimioterapie în dublete cu cisplatină [III, B]. Medicamentele utilizate cel mai frecvent în asociere cu cisplatină sunt etopozid (în doză sistemică integrală de 100–120 mg/m²) și vinorelbină (la 60% din doza sistemică, 15 mg/m²). În medie, a fost administrată o doză de cisplatină de 80 mg/m² pe ciclul de tratament.

În cadrul unui studiu de fază III, pacienții au fost randomizați să primească chimioterapie de inducție cu paclitaxel-carboplatină urmată fie de radioterapie însoțită

de același regim chimioterapic, fie numai de chimioterapie concomitentă [43]. Nu au fost observate diferențe între niciunul dintre obiectivele finale, cu excepția unui număr mai mare de efecte toxice hematologice în cadrul brațului cu tratament de inducție. De aceea nu este recomandată chimioterapia de inducție pe bază de carboplatină, administrată înainte de chimioterapia concomitentă [I, C].

Tratamentul de consolidare administrat după chimioradioterapie concomitentă fie cu docetaxel [44, 45], fie cu gefitinib [46], nu a determinat prelungirea supraviețuirii în cadrul studiilor de fază III — manifestându-se chiar un efect nefavorabil asociat cu gefitinib—și de aceea tratamentul de consolidare cu acești agenți nu este recomandat [I, A].

În abordările terapeutice secvențiale, mai exact în cazul tratamentului de inducție administrat fie preoperator, fie înaintea radioterapiei, sunt recomandate aceleași regimuri cu dublete pe bază de cisplatină ca și în alte cazuri de NSCLC, numărul de cicluri terapeutice variind de la două la patru [I, A].

LA-NSCLC rezecabil

Diagnosticul de LA-NSCLC potențial rezecabil se bazează pe evaluarea unei echipe multidisciplinare consacrate — care include un specialist cu experiență în chirurgie toracică—care decide că rezecția completă (R0) poate fi efectuată după tratamentul de inducție. Tratamentul LA-NSCLC rămâne o problemă în dezbatere [47] (Figura 2). În afara numeroaselor studii prospective consacrate tratamentului multimodal chirurgical al pacienților cu boală posibil rezecabilă în stadiul IIIA-N2—care au inclus peste 2000 pacienți—există un singur studiu clinic randomizat desfășurat în acest context clinic [48]. Studiul The Lung Intergroup Trial 0139 a randomizat pacienți cu boală rezecabilă în stadiul N2 (75% au prezentat boală în stadiul N2 la nivelul unei singure stații ganglionare) la radioterapie concomitentă în doză de 45 Gy și la cisplatină–etopozid urmată de tratament chirurgical sau chimioradioterapie concomitentă definitivă până la doza de 61 Gy. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă privind OS ($P = 0,24$), însă supraviețuirea fără progresia bolii a fost semnificativ mai bună în cadrul brațului cu tratament trimodal ($P = 0,017$). Este posibil ca o rată mai mare a mortalității precoce prin fenomene de toxicitate observată în cadrul brațului cu tratament chirurgical să reprezinte o posibilă explicație pentru îmbunătățirea ne semnificativă a OS în brațul cu tratament chirurgical. Într-adevăr, așa s-a întâmplat în cazul pacienților tratați prin pneumonectomie. Într-o analiză exploratorie neplanificată a subgrupurilor ajustate, pacienții care au fost supuși lobectomiei după chimioradioterapie de inducție concomitentă au prezentat o rată de supraviețuire semnificativ mai bună comparativ cu cei tratați non-chirurgical sau prin pneumonectomie.

Ca urmare a constatării unei diferențe ne semnificative dintre rezultatele aferente obiectivului final primar în

cadru unicului studiu clinic randomizat, selectarea tratamentului variază la nivelul țărilor și centrelor de studiu. Planul terapeutic optim trebuie discutat în cadrul unui comitet multidisciplinar pentru afecțiuni tumorale, luându-se în considerare expertiza terapeutică locală. Atât chimioradioterapia definitivă, cât și tratamentul de inducție urmat de tratament chirurgical constituie opțiuni terapeutice valide [II, A]. Tratamentul chirurgical preferat în cazul pacienților la care se preconizează o rezecție completă prin lobectomie [II, B]. Se impune ca rezecțiile chirurgicale cu un grad superior de complexitate să fie efectuate în centre medicale cu experiență [III, B]. Un stadiu redus constatat la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali din proba rezecată se asociază cu un prognostic mai bun.

Un studiu de fază III randomizat a comparat chimioradioterapia de inducție cu doză de 45 Gy urmată de tratament chirurgical cu chimioterapia de inducție urmată de intervenție chirurgicală și radioterapie postoperatorie [49]. Nu s-a observat nicio diferență.

LA-NSCLC nerezecabil

Diagnosticul de LA-NSCLC nerezecabil se bazează pe evaluarea unei echipe multidisciplinare consacrate—care include un specialist cu experiență în chirurgie toracică—care decide că rezecția completă (R0) este improbabilă, chiar și după efectuarea tratamentului de inducție.

În cadrul studiului clinic EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), pacienții cu boală nerezecabilă aflată în stadiul N2 care au demonstrat cel puțin un răspuns tumoral minim după trei cicluri de tratament conform unor protocoale foarte heterogene de chimioterapie de inducție au fost randomizați la radioterapie (60 Gy divizați în 30 fracțiuni timp de 6 săptămâni) și tratament chirurgical [50]. Nu au fost observate diferențe privind rata supraviețuirii. Tratamentul de elecție al LA-NSCLC nerezecabil constă în chimioradioterapie concomitentă definitivă în doză cel puțin egală cu doza echivalentă biologic de 60 Gy divizată în fracțiuni de 2,0 Gy [I, A].

Chimioterapia de inducție urmată de radioterapie (în principal în doză de 60–66 Gy divizați în 30–33 fracțiuni pe parcursul a 6–7 săptămâni), așa-numita chimioradioterapie secvențială, a fost comparată cu chimioradioterapie concomitentă administrată în aceeași doză în numeroase studii clinice de fază III, precum și în cadrul unei meta-analize [51]. Chimioradioterapie concomitentă a condus la rate mai mari ale supraviețuirii la 5 ani, cu prețul unei frecvențe superioare a esofagitei reversibile. În cazul pacienților cu stare generală bună, acesta este tratamentul standard. Se recomandă stadializarea locoregională riguroasă, la fel ca în cazul tumorilor LA rezecabile [III, B].

La pacienții vârstnici sau la cei cu co-morbidități relevante din punct de vedere clinic [13], chimioterapia și radioterapia secvențială constituie o decizie terapeutică

rațională [I, A]. Un studiu clinic care a inclus pacienți vârstnici, cu stare generală precară, a raportat o valoare mediană a supraviețuirii mai bună în cazul asocierii unei doze scăzute de carboplatină administrată zilnic la radioterapia administrată ca atare [52]. În cadrul unei meta-analize bazată pe datele individuale ale pacienților înrolați în studii clinice de fază III, schemele de radioterapie accelerată (adică administrată pe parcursul unei perioade mai scurte de tratament) au condus la rate mai ridicate ale OS la 5 ani cu prețul esofagitei acute tranzitorii, la pacienții tratați cu scheme neconcomitente [38]. De aceea, sunt recomandate schemele de radioterapie accelerată [I, A], de exemplu cu doze de 66 Gy divizate în 24 fracțiuni.

Se impune ca radioterapia în doză crescută să fie administrată în conformitate cu standarde de calitate similare cu acelea ale EORTC [53].

Radioterapia postoperatorie

RTPO poate fi luată în discuție pentru pacienții cu stare generală bună, cu NSCLC cu afectare ganglionară N2 rezecat complet, preferabil după încheierea chimioterapiei adjuvante. Această abordare poate reduce recidivele locale, deși nu a fost demonstrat niciun beneficiu în ceea ce privește rata supraviețuirii [54] [III, B]. Se află în curs de desfășurare un studiu clinic randomizat care evaluează efectul acestei intervenții asupra ratei supraviețuirii (LUNGART, NCT00410683). RTPO poate fi indicată în cazul unei rezecții R1 sau R2, deși supraviețuirea la această categorie de pacienți se menține redusă [54] [III, B].

Medicina personalizată

În acest context clinic sunt necesare cercetări suplimentare în scopul identificării markerilor moleculari care pot genera progrese în domeniul medicinei personalizate.

Urmărire

Se impune ca pacienții cu NSCLC tratați cu intenție radicală să fie urmăriți pentru identificarea complicațiilor asociate cu tratamentul administrat, pentru depistarea recidivelor tratabile sau a apariției unui al doilea cancer pulmonar primar [III, A].

Cu excepția unui studiu de mici dimensiuni, cu o putere statistică insuficientă, nu există studii clinice prospective comparative care să investigheze care este cea mai eficace metodă de urmărire a pacienților cu NSCLC nemetastazat [55]. Tipul metodelor și frecvența aplicării acestora în vederea urmăririi pacienților cu NSCLC au la bază cunoștințele despre modalitățile de recidivă, nu dovezi conform cărora depistarea precoce și tratamentul recidivelor conduc la rezultate terapeutice superioare. Cel puțin două treimi dintre recidive apar în primii 2–3 ani după tratament [56]. De aceea, este recomandată efectuarea unei vizite de urmărire la interval de 3–6 luni timp de 2–3 ani,

iar ulterior anual [III, B]. Aspectele anormale nou apărute merită discutate în cadrul unei echipe multidisciplinare cu experiență în identificarea complicațiilor terapeutice și în diferențierea recidivelor de apariția unei alte tumori primare metacrone, care se observă la 5–10% dintre pacienți.

Testele de evaluare adecvate sunt anamneza și examenul fizic, radiografia toracică și explorarea CT efectuată anual; CT este utilă în special pentru depistarea precoce a unei a doua tumori primare.

Renunțarea la fumat

Fumatul constituie principala cauză a cancerului pulmonar, fiind responsabil pentru 80% din cazuri. Renunțarea la fumat este o acțiune de mare valoare pentru pacienții cu NSCLC—mai ales pentru cei aflați în stadii incipiente și avansate la nivel local ale bolii, cu potențial de vindecare—întrucât este asociată cu riscuri semnificativ mai mici de deces, de apariție a unei a doua tumori pulmonare primare sau de recidivă [57]. Cea mai bună abordare o constituie asocierea tehnicilor comportamentale cu tratamentul farmacologic, cu rate de succes de până la 25% [58] [I, A].

Notă

Recomandările sunt rezumate în Tabelul 2. Nivelurile de evidență și gradele de recomandare au fost utilizate în conformitate cu sistemul prezentat în Tabelul 3. Afirmările fără grade alocate au fost considerate practica clinică standard de către experții și comitetul ESMO.

Conflicte de interese

Prof. Vansteenkiste deține poziția de președinte din partea *Eli Lilly al Respiratory Oncology* la *Leuven University* (fonduri de cercetare). Prof. Vansteenkiste deține poziția de președinte din partea *AstraZeneca* la *Personalised Lung Cancer Care* din cadrul *Leuven University* (fonduri de cercetare). Dr Eberhardt a raportat: membru în comitete consultative: GlaxoSmithKline, Amgen, Novartis, Merck, Teva, Roche, AstraZeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; purtător de cuvânt: Roche, AstraZeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Pfizer, GlaxoSmithKline, Amgen, Novartis, Hexal, Merck; Subvenții acordate pentru cercetare: Eli Lilly. Dl. Lim a raportat: Fonduri pentru cercetare de la *ScreenCell* și *PointHope*; Membru al Biroului purtătorilor de cuvânt pentru Roche și *Imedex*; Membru al comitetului consultativ pentru *Stratagen*, *Abbott Molecular* și *GlaxoSmithKline*; În curs de brevetare cu *Clearbridge BioMedics*; Deținător de acțiuni la *Pfizer*. Prof. Senan a raportat: Subvenții acordate pentru cercetare și onorarii: *Varian Medical Systems*; Membru al grupului de management al unui studiu clinic de fază III condus de *Lilly Oncology*. Dr Felip a raportat: Consultanță/onorariu: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Roche și Boehringer Ingelheim. Dr Peters a raportat: Consultanță/onorariu: Roche, Eli Lilly, AstraZeneca, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb,

Merck Serono, Daiichi Sankyo, Tesaro. Prof. De Ruyscher a raportat: niciun conflict de interese potențial.

Bibliografie

- Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii56–vii64.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
- Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361: 2221–2229.
- Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: Has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1002–1008.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(Suppl 5): e93S–e120S.
- Macmahon H, Austin JH, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395–400.
- Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013; 266: 304–317.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals 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.
- Vansteenkiste J, Dooms C, De Leyn P. Early stage non-small-cell lung cancer: challenges in staging and adjuvant treatment: evidence-based staging. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 7): vii189–vii195.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA et al. 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; 143 (Suppl 5): e211S–e250S.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 1–8.
- Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC et al. Mediastinoscopy vs. endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245–2252.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41.
- Lim E, Baldwin D, Beckles M et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010; 65(Suppl 3): iii1–iii27.
- Falcoz PE, Conti M, Brouchet L et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 325–332.
- Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 445–448.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–622.
- Wu YI, Huang ZF, Wang SY et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1–6.
- Darling GE, Allen MS, Decker PA et al. 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; 141: 662–670.
- Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. Florida: Editorial Rx Press 2009.
- Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and metaanalysis of randomized and non-randomized trials on safety and efficacy of videoassisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553–2562.
- Cao C, Manganas C, Ang SC et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 244–249.
- Lim E, Harris G, Patel A et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1380–1388.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983–991.
- Friboulet L, Olaussen KA, Pignon JP et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1101–1110.
- Goss GD, Lorimer I, Tsao MS et al. A phase III randomized, double-blind, placebocontrolled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol* 2010; 28: 18s (Suppl: LBA7005).
- Haasbeek CJ, Palma D, Visser O et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23: 2743–2747.
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G et al. Curative treatment of stage I nonsmall- cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1149–1156.
- Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802–809.

37. Senti S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106: 276–282.
38. Mauguen A, Le Pêchoux C, Saunders MI et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2788–2797.
39. PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002142.
40. Arriagada R, Auperin A, Burdett S et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two metaanalyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267–1277.
41. Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 1996; 77: 2413–2414.
42. Palma DA, Senan S, Tsujino K et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 444–450.
43. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698–1704.
44. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755–5760.
45. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012; 23: 1730–1738.
46. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450–2456.
47. Vansteenkiste J, Van Damme V, Doooms C. Generalized or personalized treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1605–1609.
48. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386.
49. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 636–648.
50. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 nonsmall cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450.
51. Auperin A, Le Pêchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–2190.
52. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13: 671–678.
53. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5301–5310.
54. Le Pêchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist* 2011; 16: 672–681.
55. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E. What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 821–824.
56. 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: 723–730.
57. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: b5569.
58. Stead LF, Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009670.