

Ruolo di docetaxel nel trattamento multimodale del tumore del polmone non a piccole cellule

Caso clinico

Rita De Sanctis¹, Igina D'Antoni¹, Ester Del Signore¹, Bruno Gori¹, Flavia Longo¹

Abstract

We report the case of a 53-year-old woman with brain metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Diagnosis was made during brain surgery. Brain metastases were treated both with surgery and radiotherapy. The chemotherapy schedule was cisplatin 75 mg/m² and docetaxel 75 mg/m² 1q21 for up to six cycles. Toxicities encountered were easily manageable. Subsequent thoracic radiotherapy improved tumor response and quality of life.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, brain metastases, concurrent chemoradiotherapy, docetaxel

*The role of docetaxel in the multimodal treatment of non-small cell lung cancer
CMI 2009; 3(2): 63-69*

¹ Day Hospital Oncologia A, Policlinico Umberto I, Università "Sapienza" di Roma, viale Regina Elena 324

INTRODUZIONE

Dagli anni Trenta l'incidenza del carcinoma polmonare è progressivamente aumentata fino a diventare la prima causa di morte per neoplasie maligne negli uomini e nelle donne, seppure con un ritardo di qualche decennio a causa della diffusione dell'abitudine al fumo tra le donne nel secondo dopoguerra [1]. D'altronde, il fumo di sigaretta è il principale agente eziologico nella patogenesi del carcinoma polmonare, in quanto è responsabile di oltre il 90% dei casi di carcinoma polmonare nei Paesi industrializzati [2]. Esiste una precisa correlazione tra la quantità di sigarette fumate e il rischio di sviluppare una neoplasia broncopolmonare: questo rischio aumenta di circa 10 volte, rispetto alla popolazione dei non fumatori, per i fumatori di 20 sigarette al giorno, e di almeno 20 volte per coloro che fumano in media 40 sigarette al giorno per venti anni o più, tendendo a ridursi notevolmente nei soggetti che smettono di fumare, senza tuttavia riportarsi ai valori presenti tra i non fumatori [3].

Alla diagnosi, il carcinoma polmonare si presenta in forma localmente avanzata (III stadio) in circa il 30% dei casi e in forma metastatica (IV stadio) in circa il 40%. In questi pazienti, in assenza di trattamento, la sopravvivenza mediana è di 4-5 mesi, con meno del 10-15% di sopravvissuti a un anno. Con un'adeguata terapia medica, la sopravvivenza mediana raddoppia (8-9 mesi), la sopravvivenza globale a 1 e 2 anni è rispettivamente del 30-40% e del 10-15% [4].

Perché descriviamo questo caso?

L'articolo fornisce un esempio paradigmatico di trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule metastatico. Attualmente sono possibili trattamenti integrati, spesso anche concomitanti (in quanto sinergici tra loro), che possono condurre a un buon controllo della malattia con miglioramento della qualità di vita e incremento conseguente della sopravvivenza in una neoplasia a prognosi così infausta

Corresponding author
Dott.ssa Rita De Sanctis
Policlinico Umberto I
Istituto di Radiologia
Centrale
Viale Regina Elena 324
00161 Roma
rita.desanctis@yahoo.it

A 5 anni non sopravvive più dell'1% dei casi; si tratta dei casi di malattia oligometastatica, in cui coesistono metastasi solitarie e una lesione polmonare primitiva tecnicamente resecabile [5]. Nel 1995, una metanalisi di studi clinici randomizzati ha indicato che nei pazienti in stadio avanzato la chemioterapia basata sull'impiego di cisplatino è in grado di indurre un modesto ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto [6].

Il ruolo che il trattamento medico ricopre nella strategia terapeutica dei tumori polmonari si è progressivamente modificato nel corso degli ultimi anni. Infatti, principalmente per il tumore polmonare non-microcitoma, si è passati dal convinto astensionismo, secondo cui la cura dei tumori polmonari era unicamente affidata alla chirurgia e, in seconda istanza, alla radioterapia, alla fase attuale in cui l'utilizzo della chemioterapia ha assunto un ruolo ben preciso in tutti gli stadi della malattia [7].

Presentiamo il caso clinico di una donna affetta da tumore polmonare non-microcitoma (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) metastatico alla diagnosi in cui è stato perseguito un trattamento integrato efficace sia in termini di risposta che di miglioramento della qualità di vita.

CASO CLINICO

La paziente, R. B., era un'infermiera professionale di 53 anni, ammalatasi di tubercolosi all'età di 27 anni, fumatrice di 40 sigarette/die da circa 35 anni (equivalente a 70 pacchetti/anno), ipertesa in trattamento. Dal novembre 2007 lamentava insonnia, episodi di iperfagia e insorgenza di un'intensa cefalea in regione nucale e temporale destra a carattere trafittivo persistente da circa due mesi e parzialmente responsiva ai FANS. Per il progressivo peggioramento di tale sintomatologia si recava presso lo specialista neurologo che le prescriveva terapia domiciliare con clonazepam e aceclofenac, che la paziente assumeva con beneficio da circa 5 giorni. In seguito alla comparsa di laterodeviante della rima orale a sinistra, la paziente si recava al Pronto Soccorso dove effettuava TC encefalo con mezzo di contrasto che mostrava presenza di tre formazioni espansive con discreta componente edemigena, con aspetto digitato in sede fronto-temporale (diametro massimo, DM = 37 mm), fronto-

basale destra e frontale sinistra; le lesioni in sede fronto-basale destra e frontale sinistra presentavano aspetto iperdenso compatibile con componente ematica, mentre la lesione in sede fronto-temporale destra appariva ipodensa con orletto periferico isodenso; si evidenziavano infine marcati fenomeni di compressione sul parenchima cerebrale fronto-temporale destro con shift a sinistra della linea mediana e aspetto compresso sul SVST (sistema ventricolare sopratentoriale). Per tale motivo eseguiva infusione ev di mannitolo e veniva inviata presso il reparto di neurologia per impostazione dell'iter diagnostico-terapeutico.

Si procedeva quindi, per approfondimento diagnostico, a TC torace-addome che mostrava un ulteriore processo espansivo parenchimatoso di tipo neofornato con componente necrotica nel contesto di 60 mm a livello del lobo superiore del polmone destro, coinvolgente il ramo segmentario del bronco lobare superiore. Il processo infiltrava la pala superiore della grande scissura e si sviluppava nel segmento apicale del lobo inferiore del polmone destro con digitazioni verso la pleura paravertebrale. Si evidenziava, inoltre, la presenza di segni di diffusione verso l'ilo polmonare, con marcata aderenza alle pareti del tratto intra- ed extrapericardico dell'arteria polmonare destra. Concomitavano adenopatie con DM = 15 mm in sede ilare omolaterale e manifestazioni di enfisema nel parenchima polmonare.

L'aggregabilità della lesione encefalica di dimensioni maggiori, unitamente all'importanza del quadro clinico neurologico, poneva l'indicazione all'exeresi della lesione neofornata in sede fronto-temporale destra, il cui esame istologico deponesse per metastasi di carcinoma con aspetti papillari di origine polmonare, TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*) positivo ed EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) positivo.

La RMN encefalo post intervento mostrava reazione edemigena fronto-insulare profonda con lieve shift controlaterale della linea mediana (circa 6 mm) mentre rimanevano invariate le altre due lesioni della stessa natura localizzate nel centro semiovale di sinistra (6 mm x 7 mm) e in sede fronto-basale destra (9 mm x 7 mm). A completamento della stadiazione, la paziente eseguiva inoltre scintigrafia ossea, risultata negativa.

Effettuava quindi videat radioterapico che poneva indicazione per trattamento *whole brain* in dieci applicazioni con frazionamento di 300 cGy (eseguita nel gennaio 2008) e

Step	Terapia
1	Chirurgia: exeresi della lesione encefalica di dimensioni maggiori
2	Radioterapia <i>whole brain</i> : in 10 applicazioni con frazionamento di 300 cGy Chemioterapia: cisplatino + docetaxel
3	Radioterapia: in 39 applicazioni con frazionamento di 180 cGy
4	Chemioterapia di mantenimento: erlotinib

Tabella 1

Schema riassuntivo che illustra la sequenza dei vari tipi di trattamenti terapeutici che sono stati somministrati alla paziente

infusione di mannitolo e corticosteroidi con controllo della sintomatologia.

Iniziava contemporaneamente trattamento chemioterapico secondo schema cisplatino 75 mg/m² giorno 1 e docetaxel 75 mg/m² giorno 1 ogni 21 giorni.

Nel febbraio 2008, la TC total body di rivalutazione dopo tre cicli rilevava stabilità delle lesioni encefaliche e polmonare, secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Al termine del terzo ciclo, la paziente presentava discromia cutanea di grado 2 (G2), eritrodissesia palmo-plantare G3, parestesie agli arti superiori e inferiori asintomatiche non interferenti con le attività della vita quotidiana (grado moderato, G2). La paziente assumeva la profilassi con G-CSF pegilato e terapia antiemetica con aprepitant, evitando così episodi di neutropenia febbrile e di vomito, ma presentando solamente rari episodi di nausea di grado lieve (G1). Le tossicità dermatologiche e neurologica rendevano necessaria la riduzione del dosaggio del 20%.

La scarsa *compliance* verso le terapie anticomiziali e l'autogestione della terapia domiciliare della paziente-infermiera rendevano necessario un nuovo ricovero presso il reparto di neurologia per crisi tonico-cloniche ricorrenti e ipertermia. Durante il ricovero eseguiva RMN encefalo che mostrava risposta parziale al trattamento, per cui proseguiva la chemioterapia mantenendo il dosaggio diminuito, anche in considerazione della risoluzione delle tossicità dermatologiche, in associazione con la nuova terapia anticomiziale con clonazepam.

Nel maggio 2008 la TC total body di rivalutazione dopo sei cicli mostrava una risposta parziale della lesione polmonare e regressione completa della lesione del centro semiovale parietale sinistro. In considerazione del *down-staging* della lesione polmonare (da T4N1 a T2N0) si richiedeva videat radioterapico e la paziente veniva quindi sottoposta, da giugno ad agosto 2008, a trattamento locale suddiviso in 39 applicazioni con frazionamento di 180 cGy/die; le dosi complessive

raggiunte sono state 5.040 cGy sulla regione mediastinica e 1.980 cGy in boost.

La TC total-body di ristadiatione eseguita nell'ottobre 2008 confermava stabilità di malattia polmonare e risposta completa cerebrale. In considerazione della risposta al trattamento, confermata da RMN encefalo, si è proposto e iniziato un trattamento chemioterapico di mantenimento con erlotinib riportando una stabilità di malattia (Tabella I).

Domande da porsi

- Quanto la complicità della broncopneumopatia cronica ostruttiva nei fumatori, specialmente nei forti fumatori come nel caso descritto, può mascherare i sintomi (inizialmente respiratori) di una neoplasia polmonare?
- La comparsa di cefalea persistente, scarsamente controllabile con la terapia medica, e/o sintomi neurologici a carico dei ritmi circadiani o del controllo dell'appetito in un paziente a elevato rischio di sviluppare una neoplasia polmonare deve portare a individuare una migliore terapia sintomatica oppure a un adeguato iter diagnostico che conduca alla patologia sottostante?
- Qual è il proprio ruolo nella gestione integrata della cura del paziente?
- È possibile superare il problema della scarsa *compliance* della paziente alla terapia mediante la comunicazione?

DISCUSSIONE

Nell'anamnesi fisiologica si osserva la presenza del più importante fattore di rischio per lo sviluppo del tumore polmonare, il fumo di sigaretta, in associazione alla diagnosi di patologia tubercolare in età giovanile-adulta, anch'essa fattore di rischio. L'esposizione al fumo di sigaretta viene calcolata

come quantità di sigarette fumate, che viene standardizzata con la formula dei pacchetti/anno. Il suo rischio relativo rispetto a un non fumatore risulta pertanto aumentato di circa 20 volte. È ormai noto che l'abitudine protratta del fumo porta allo sviluppo di una broncopneumopatia cronica ostruttiva che, a sua volta, costituisce un fattore di rischio aggiuntivo.

Come nel 32% dei soggetti affetti da neoplasia polmonare, la paziente ha manifestato sintomi legati alla malattia metastatica (presentazione tardiva), con emiparesi del facciale e cefalea di nuova insorgenza e refrattaria alla terapia medica.

Nel caso clinico presentato è stato seguito un approccio diagnostico di tipo sequenziale nel quale sono state previste una TC encefalo con mezzo di contrasto che ha evidenziato tre lesioni espansive escludendo la possibilità di una primitività cerebrale, una TC torace-addome con mezzo di contrasto al fine di individuare la sede della primitività e una scintigrafia ossea. L'evidenza di una neof ormazione polmonare con margini spiculati, le secondarietà encefaliche e le adenopatie ilari sono fortemente indicative di neoplasia polmonare. La paziente è stata infine sottoposta a valutazione della funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica.

Nei tumori metastatici, soprattutto in quelli polmonari con prognosi rapidamente infausta, il primo obiettivo terapeutico è il miglioramento della sintomatologia. Pertanto si è ritenuta prioritaria l'asportazione della lesione encefalica di maggiori dimensioni al fine di ridurre i sintomi neurologici e al contempo di valutare l'istotipo della neoplasia. Il referto anatomopatologico ha deposto per un adenocarcinoma papillare.

In questo caso sono stati valutati l'espressione del TTF1 e dell'EGFR. L'immunohistochimica viene in aiuto all'anatomopatologo dal momento che i marcatori nucleari p63 e TTF1 sono altamente specifici e permettono una diagnosi differenziale tra squamoso e non-squamoso. In presenza di positività per TTF1 siamo di fronte a un adenocarcinoma [9] mentre la positività per p63 è diagnostica per un'istologia squamosa [10]. Mutazioni cromosomiche acquisite giocano un importante ruolo nello sviluppo e nella progressione dei tumori; tali alterazioni genetiche si realizzano in un significativo numero di neoplasie polmonari non-microcitoma e comprendono l'amplificazione della regione 14q13.3, che contiene il gene TTF1, amplificazione che induce un incremento

nell'espressione della proteina TTF1. Inoltre, elevati livelli di TTF1 sono associati a una dimensione minore della neoplasia, al genere femminile e a una sopravvivenza maggiore per gli adenocarcinomi [11].

In assenza di ulteriori sospetti alla stadiazione ed essendo le lesioni secondarie esclusivamente a livello cerebrale, la paziente non è stata sottoposta a esame PET, tecnica con cui si ottengono immagini tomografiche dopo la somministrazione di un radiofarmaco che emette positroni (2-F-2-deossio-D-glucosio).

Le metastasi cerebrali sono molto frequenti nei pazienti affetti da neoplasia polmonare e spesso rappresentano un'importante causa di morbosità e mortalità. L'incidenza delle metastasi cerebrali per le neoplasie polmonari è del 10% al momento della diagnosi, e il 35-50% dei pazienti le svilupperanno nel corso della storia naturale della malattia [12]. La prognosi per pazienti affetti da carcinoma polmonare con metastasi cerebrali varia notevolmente in base alle strategie terapeutiche messe in atto: passando da 1-2 mesi con la sola terapia di supporto, a 3-6 mesi con la radioterapia *whole brain* (WBRT, *Whole-Brain Radiotherapy* o radioterapia panencefalica) fino a 10-12 mesi con la chirurgia o la radiochirurgia [13]. D'altronde non esiste un trattamento univoco dei pazienti affetti da carcinoma polmonare con metastasi cerebrali, ma deve essere dettato dal quadro clinico complessivo. La maggior parte dei pazienti, come la signora R. B., si presenta già con metastasi multiple: in questi casi, il trattamento è finalizzato alla palliazione dei sintomi e alla preservazione di una buona funzione neurologica. La radioterapia convenzionale (WBRT) è stata per anni lo strumento cardine delle terapie palliative, eppure in una popolazione selezionata di pazienti è stata dimostrata la maggiore efficacia della resezione chirurgica di una singola lesione metastatica seguita da radioterapia standard [14].

Le linee guida prevedono un trattamento radioterapico e chirurgico, non chemioterapico, per le metastasi cerebrali da NSCLC. L'impiego della chemioterapia nel trattamento delle metastasi cerebrali è stato limitato perché la barriera ematoencefalica (BEE) è stata ritenuta responsabile della mancanza di efficacia di una terapia sistemica a tale livello: in effetti la BEE impedisce l'ingresso nel liquido interstiziale di qualunque sostanza incapace di diffondere liberamente attraverso le membrane. Tuttavia la sua importan-

za è probabilmente sovrastimata nel caso di metastasi macroscopiche, poiché la barriera è stata già interrotta a questo stadio e i suoi capillari sono stati sostituiti da neovasi privi

delle sue proprietà fisiologiche. Pertanto gli agenti chemioterapici in tali condizioni possono penetrare nell'encefalo e così agire sulla biologia delle cellule tumorali [15].

Importanza dell'istologia nel trattamento del NSCLC

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è costituito da un numero elevato di sottotipi istologici diversi, come emerge dalla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) [20].

I. Carcinoma squamoso

- Varianti: papillare, a cellule chiare, a piccole cellule, basaloide

II. Adenocarcinoma

- Acinare
- Papillare
- Carcinoma bronchiolo-alveolare
 - Non mucinoso
 - Mucinoso
 - Misto mucinoso non mucinoso o indeterminato
- Adenocarcinoma solido con formazione di mucina
- Misto
- Varianti: adenocarcinoma mucinoso ("colloide"), cistoadenocarcinoma mucinoso, ad anello con castone, a cellule chiare

III. Carcinoma a grandi cellule

- Varianti: carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, carcinoma neuroendocrino a grandi cellule combinato, carcinoma basaloide, carcinoma linfopitelioma-like, carcinoma a cellule chiare, carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide

IV. Carcinoma adenosquamoso

V. Carcinoma con elementi pleomorfi, sarcomatoidi o sarcomatosi

VI. Carcinoma non classificabile (indifferenziato)

L'istologia è diventata uno dei più importanti fattori prognostici dopo che per anni è stato quasi del tutto ignorata. Infatti, le metanalisi e le revisioni degli studi di fase II-III condotti negli ultimi 25 anni hanno messo in evidenza un chiaro rapporto tra istologia e prognosi soltanto in pochissimi casi [8]. Oggi, con l'avvento di nuove combinazioni di chemioterapia e dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare, la situazione è radicalmente cambiata poiché vi è la necessità di informazioni sempre più precise riguardo al tipo istologico di ogni singola neoplasia per poter personalizzare il trattamento. Il patologo deve usare i mezzi a sua disposizione per distinguere tra istologia squamosa e non squamosa, per non rischiare di negare al paziente una terapia potenzialmente più efficace. Il NSCLC è una patologia estremamente eterogenea e non è sempre facile ottenere un dato preciso; tuttavia bisogna cercare di ridurre al minimo quel 30% di diagnosi di "non altrimenti specificato" (NOS, Not Otherwise Specified) a cui ci si trova di fronte ancora oggi: il loro trattamento espone il paziente a inutili rischi di tossicità e con tutta probabilità gli nega un trattamento efficace. Bisogna quindi iniziare a ragionare come per il tumore della mammella, nella cui gestione il clinico è guidato dall'anatomopatologo non solo da un punto di vista diagnostico ma anche prognostico e terapeutico. Uno dei problemi maggiori per raggiungere questo obiettivo è di tipo metodologico-pratico. In presenza di malattia avanzata l'anatomopatologo si trova spesso a fare diagnosi su citologia di essudati pleurici o su piccoli frammenti biotici. Questo aspetto può creare non poche difficoltà, soprattutto perché i criteri morfologici convenzionali per distinguere i tumori squamosi dai non squamosi possono essere inficiati dalla scarsa quantità del materiale a disposizione. Nonostante la classificazione istologica delle neoplasie polmonari sia fondamentalmente basata su criteri morfologici, studi ancillari con l'immunoistochimica e la FISH (Fluorescent In Situ Hybridization, tecnica eseguita in caso di risultato dubbio all'immunoistochimica) possono fornire ulteriori informazioni di ordine prognostico

Non è ancora definitivamente stabilito se la sola chemioterapia sia superiore alla WBRT oppure se la combinazione delle due modalità terapeutiche sia da preferire: ulteriori studi sono pertanto necessari.

La nostra paziente, valutata da un team multidisciplinare, ha eseguito un trattamento integrato chemioradioterapico (chemioterapia con cisplatino e docetaxel, secondo lo schema terapeutico di Fossella, in concomitanza con la WBRT) preceduto dalla resezione della maggiore delle lesioni encefaliche.

L'associazione di cisplatino (o carboplatino, in caso di funzionalità renale compromessa) con una molecola di ultima generazione quale docetaxel, paclitaxel, gemcitabina o vinorelbina costituisce lo schema chemioterapico di riferimento, con un tasso di risposte obiettive del 25-35%, una mediana di sopravvivenza di circa 8-9 mesi e un miglior profilo di tossicità [16]. In numerosi studi randomizzati i nuovi schemi a due farmaci contenenti platino hanno evidenziato la loro superiorità rispetto alla monochimioterapia o alla combinazione a tre farmaci [17]. Dove indicata, la chemioterapia ottiene generalmente la massima risposta dopo tre cicli e va somministrata, in relazione al profilo di sicurezza e all'efficacia, per un massimo di 4-6 cicli. Da un'attenta analisi della letteratura appare evidente che docetaxel, appartenente alla famiglia dei taxani, è il farmaco che dà migliori risultati in associazione a cisplatino, rispetto alle altre doppiette, in termini di sopravvivenza, di qualità di vita, di controllo dei sintomi e di radiosensibilizzazione, con un profilo di tossicità accettabile [18,19].

Dopo sei cicli di chemioterapia la paziente ha presentato risposta completa a livello cerebrale e risposta parziale della lesione polmonare (T2N0), inizialmente aderente alle pareti del tratto intra- ed extrapericardico

dell'arteria polmonare destra, senza sicuro piano di clivaggio (T4N1). In questo caso la chemioterapia è risultata un'utile strategia d'induzione per il controllo locale della neoplasia polmonare, rendendo così possibile un successivo approccio radioterapico a tale livello in assenza di tossicità cardiaca.

Gli eventi avversi manifestati dalla paziente sono stati di ordine dermatologico e neurologico: discromia di grado moderato, eritrodissiestesia palmoplantare di grado severo e neurotossicità periferica di grado moderato. La riduzione di dose del 20% è stata imposta dall'impatto negativo di tali effetti collaterali sulla qualità di vita della paziente.

La chemioterapia cui è stata sottoposta la paziente, come nei pazienti con malattia loco-regionale, è stata parte integrante di un programma terapeutico multimodale comprendente radioterapia e chirurgia con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e di prolungare la sopravvivenza. La chemioterapia concomitante con la radioterapia encefalica e toracica potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con NSCLC con sole metastasi cerebrali, buone condizioni cliniche generali e senza versamento pleurico maligno, migliorando il controllo della malattia a livello cerebrale e toracico. La ricerca clinica attuale è quindi orientata a identificare programmi di cura "personalizzati" utilizzando valutazioni prospettiche dei problemi clinico-biologici dei vari sottogruppi di pazienti al fine d'identificare nuove procedure terapeutiche personalizzate dotate di maggior efficacia e minori effetti collaterali.

DISCLOSURE

Lo studio è da considerarsi indipendente e non sponsorizzato. Gli Autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 277-83
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from smoking in developed Countries 1950-2000: indirect estimates from National Vital Statistics. Oxford: Oxford University Press, 1994
3. US Department of Health and Human Services (USDHHS). Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking: attributable mortality and years of potential life lost, United States, 1950-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 37-9

4. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92
5. Martins R, Kelly K, Socinski MA, Lynch TJ. Management of metastatic non-small cell lung cancer in 2006: innovations and unique clinical scenario. Alexandria, VA: Educational Book, ASCO 2006
6. The International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 351-60
7. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584-94
8. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1468-81
9. Di Loreto C. TTF-1 protein expression in pleural malignant mesotheliomas and adenocarcinomas of the lung. *Cancer Lett* 1998; 124: 73-8
10. Pelosi G. p63 immunoreactivity in lung cancer: yet another player in the development of squamous cell carcinomas? *J Pathol* 2002; 198: 100-9
11. Perner S, Wagner PL, Soltermann A, LaFargue C, Tischler V, Weir BA et al. TTF1 expression in non-small cell lung carcinoma: association with TTF1 gene amplification and improved survival. *Pathol* 2009; 217: 65-72
12. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 337-44
13. Brennum J, Kosteljanetz M, Roed HM. Brain metastases. *Ugeskr Laeger* 2002; 164: 3522-6
14. Senan S, Lagerwaard FJ. The role of radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: II223-II228
15. Schutte W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 45 (Suppl 2): S253-S257
16. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-53
17. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a two-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-84
18. Fathi AT, Brahmer JR. Chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 210-6
19. Scagliotti G. Optimizing chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 2): S86-S91
20. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C (a cura di). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004