

Tumori del polmone: standard terapeutici e complicanze

Lucio Crinò

Oncologia Medica
Ospedale Santa Maria della Misericordia
Perugia

I tumori maligni del polmone costituiscono da molti anni la prima causa di morte nel mondo per cancro e nonostante un importante impegno di ricerca con studi clinici controllati e recenti scoperte sulla biologia molecolare del cancro del polmone, la sopravvivenza complessiva a cinque anni dalla diagnosi rimane solo del 15% degli ammalati, con una sopravvivenza mediana nei pazienti con malattia metastatica, per lo più inferiore ad un anno^{1,2}.

La maggior parte dei casi di tumore del polmone viene diagnosticata in fase avanzata, metastatica, di malattia e la chemioterapia sistemica con regimi contenenti cisplatino resta il trattamento di scelta. Risultati simili, con una sopravvivenza mediana di 9-10 mesi, sono stati ottenuti in studi controllati di confronto tra regimi contenenti platino in combinazione con gemcitabina, vinorelbina e taxani che hanno condotto alla conclusione che la chemioterapia del cancro del polmone disseminato avesse espresso il massimo delle sue potenzialità con un plateau di risultati non facilmente superabile³.

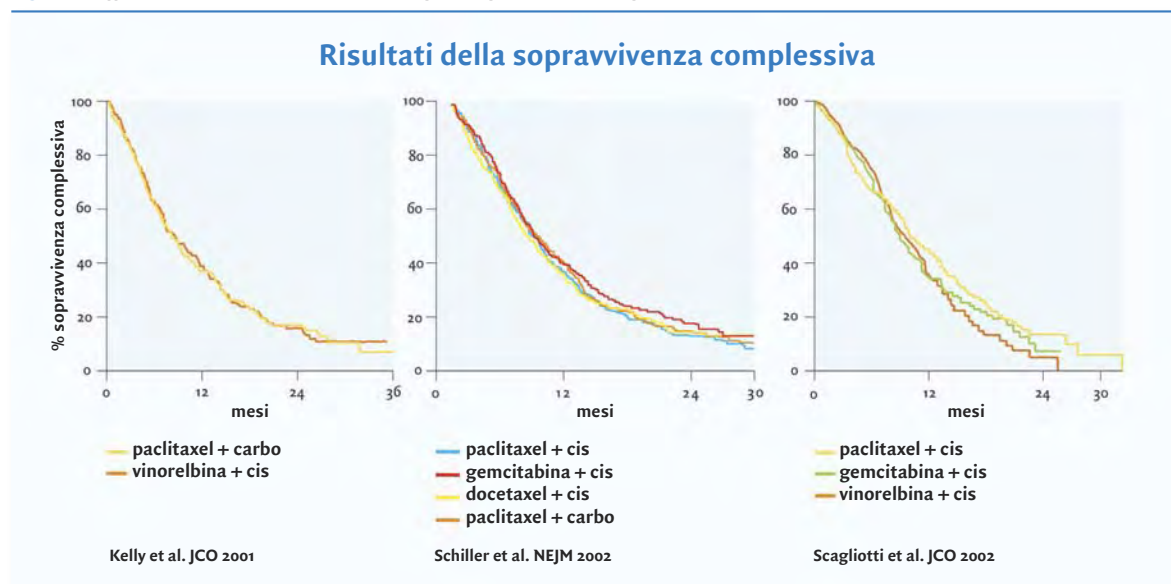
Le linee guida delle principali società scientifiche, in particolare ASCO ed ESMO, indicano quindi il trattamento con

cisplatino in combinazione con gemcitabina, vinorelbina o docetaxel, per la durata di quattro-sei cicli, come terapia di scelta di prima linea nel tumore del polmone non microcitoma^{4,5}.

Dalla metanalisi del 1996 era apparso chiaro come la chemioterapia contenente cisplatino inducesse, rispetto alla migliore terapia di supporto, un modesto ancorché significativo vantaggio di due mesi di sopravvivenza con un aumento del 10% (dal 15 al 25%) della proporzione di pazienti sopravvissuti ad un anno. La probabilità di risposta alla chemioterapia si attestava tra il 20 ed il 30% e si registrava un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita in oltre il 50% dei casi. Per contro nessun beneficio significativo e un aumento della tossicità erano riportati negli ammalati con scarso PS (>2). Negli anni '90 alcuni farmaci innovativi si dimostrarono efficaci negli studi di fase II nel NSCLC, in particolare gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel e docetaxel, e consentirono lo sviluppo di nuovi regimi di terapia in combinazione con il cisplatino, che oggi costituiscono il trattamento di prima linea del carcinoma del polmone non microcitoma metastatico per un numero complessivo di 4-6 cicli di trattamento. In alcuni studi randomizzati nessuno di questi regimi si è dimostrato superiore agli altri in termini di efficacia, pur esistendo differenze anche importanti nel profilo di tossicità (figura 1).

Di recente, tuttavia, numerosi studi hanno identificato

Figura 1. Efficacia del trattamento chemioterapico di prima linea con platino.



nell'istologia un fattore discriminante per la scelta terapeutica del cancro del polmone distinguendo, sulla base di caratteristiche molecolari e storia naturale, l'adenocarcinoma e l'anaplastico a grandi cellule, dal carcinoma squamoso⁶. Alcuni studi randomizzati hanno dimostrato come l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti VEGF bevacizumab alla chemioterapia abbia migliorato il tempo di sopravvivenza libero da progressione e in un solo studio, la sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia nei tumori del polmone ad istologia non squamosa^{7,8}.

Gli istotipi squamosi sono stati esclusi dagli studi con il bevacizumab, e con i farmaci antiangiogenesi in generale, per l'aumentata incidenza di eventi emorragici polmonari spesso fatali⁹.

Sulla base di questi studi il bevacizumab in combinazione con chemioterapia contenente platino è stato registrato nel mondo con l'indicazione al trattamento di prima linea del carcinoma non squamoso del polmone, in associazione alla chemioterapia, nonostante la mancanza di beneficio in sopravvivenza globale nello studio Europeo AVAIL⁸ dove, comunque, la sopravvivenza mediana dell'intera popolazione era stata superiore ai 13 mesi, il risultato migliore mai pubblicato in studi controllati nel carcinoma disseminato del polmone.

Più recentemente la valutazione in uno studio prospettico dell'ultimo farmaco citotossico approvato nel tumore del polmone, il pemetrexed, in combinazione con il cisplatino versus cisplatino-gemcitabina, ha evidenziato una maggiore efficacia della combinazione sperimentale nell'istotipo non squamoso con un significativo vantaggio in sopravvivenza¹⁰. Questo studio ha condotto alla registrazione del pemetrexed in prima linea di trattamento in associazione al cisplatino nell'istologia non squamosa, nonostante si trattasse di un'analisi per sottogruppi anche se pianificata e non di una osservazione prospettica (figura 2).

Se da queste ultime esperienze emerge l'indicazione a

definire le scelte terapeutiche in base all'istologia, diversamente che nel recente passato, non vi è dubbio che i risultati più significativi in termini di miglioramento clinico siano stati ottenuti in questi anni dalla caratterizzazione molecolare dei tumori polmonari, in particolare degli adenocarcinomi, grazie all'identificazione di mutazioni geniche responsabili della crescita neoplastica e bersaglio di terapie molecolari mirate. Si valuta in base agli studi recenti che quasi il 50% degli adenocarcinomi polmonari possa essere classificato per la presenza di una mutazione genica specifica, potenziale bersaglio di terapie molecolari^{11,12}.

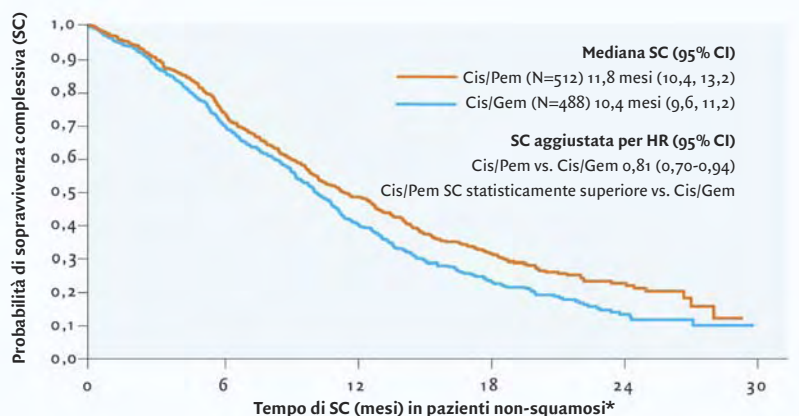
Le più note di queste mutazioni, che hanno aperto la strada alle "target therapies" negli adenocarcinomi del polmone, sono sicuramente le mutazioni del dominio tirosinchinasico dell'*epidermal growth factor receptor* – EGFR, gene appartenente alla *HER family*, gruppo di geni profondamente implicato nella proliferazione e sopravvivenza cellulare.

Le mutazioni presenti nell'esone 19-21 di EGFR attivano costitutivamente la fosforilazione di tirosinchinasi ed implicano un'immediata e continua trasmissione dei segnali di proliferazione e sopravvivenza cellulare attraverso le vie di trasduzione del segnale controllate da EGFR. La loro presenza implica una specifica sensibilità agli inibitori di tirosinchinasi, come erlotinib e gefitinib, entrambi registrati per il trattamento dei tumori del polmone, che agiscono bloccando la fosforilazione e quindi l'attivazione della tirosinchinasi diretta da EGFR^{13,14}.

Le mutazioni di EGFR sono molto più comuni negli adenocarcinomi, dei non fumatori, di sesso femminile e nell'etnia asiatica¹⁵, configurando una malattia specifica distinta dai tumori del polmone e più sensibile agli inibitori di tirosinchinasi che alla chemioterapia, come dimostrato da 4 studi prospettici¹⁵⁻¹⁸.

In tutti questi studi, che hanno confrontato in prima linea di trattamento gli inibitori di tirosinchinasi gefitinib o er-

Figura 2. Cis/Pem vs Cis/Gem in prima linea nel NSCLC: sopravvivenza complessiva nell'adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule.



Cis/pem, cisplatino/pemetrexed; Cis/gem, cisplatino/gemcitabina; IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio.

*non-squamosi = pazienti con adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule.

Scagliotti GV et al. J Clin Oncol DOI:10.1200/JCO.2007.15.0375

lotinib rispetto alla chemioterapia tradizionale, negli ammalati con mutazione di EGFR gli inibitori di tirosinchesinasi hanno determinato un netto vantaggio statisticamente significativo in termini di tasso di risposte e di sopravvivenza libera da malattia. Il vantaggio rispetto alla chemioterapia si manifesta anche per un miglior profilo di tossicità e per una migliore palliazione dei sintomi in tutti gli studi, determinando un impatto clinico estremamente favorevole per le piccole molecole ad attività antitirochinasi nei confronti della chemioterapia contenente cisplatino.

In tutti gli studi randomizzati era previsto che gli ammalati randomizzati alla chemioterapia ricevessero al momento della progressione gefitinib o erlotinib e questo può spiegare la mancanza di differenze in sopravvivenza globale finora riportata negli studi.

Tumori del polmone, complicanze del trattamento e terapia di supporto

La maggior parte dei casi di tumore del polmone, circa il 70%, viene diagnosticato in stadi avanzati di malattia, nei quali l'obiettivo più importante del trattamento rimane tuttora il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, tenendo conto del modesto impatto sulla sopravvivenza che sinora ha ottenuto la chemioterapia sistemica. Per queste considerazioni, è di primaria importanza definire ed adottare una ottimale terapia di supporto sin dall'inizio del trattamento, in associazione alla terapia sistemica farmacologica specifica.

Di recente uno studio pubblicato dal Massachusetts General Hospital ha dimostrato come, l'intervento precoce di una specifica terapia palliativa, seguita da personale specializzato in cure palliative, in associazione alla chemioterapia, abbia migliorato la qualità di vita, i sintomi ed anche la sopravvivenza di oltre due mesi, rispetto alla terapia standard¹⁹.

Nella grande maggioranza dei casi, il trattamento delle neoplasie polmonari in fase avanzata si basa sulla chemioterapia sistemica con regimi di combinazione a due farmaci, contenenti cisplatino o, meno frequentemente in Europa, carboplatino. Il cisplatino ad una dose superiore ai 60 mg/m² è considerato un farmaco ad alto rischio di emesi sia in termini di effetti acuti che ritardati. Non è quindi sorprendente che nei tumori polmonari, con particolare attenzione, si sia sviluppata la ricerca di una efficace terapia antiemetica nell'ambito della terapia palliativa della fase avanzata di malattia (tabella I). Le più importanti linee guida delle maggiori società scientifiche, in particolare ASCO ed ESMO, concordemente indicano un'associazione di tre farmaci, gli antagonisti (5-HT₃) dei recettori della serotonina, desametasone ed aprepitant (antagonista dei recettori di neurokinin) come terapia di scelta per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da cisplatino o dai farmaci ad alto potenziale emetogeno (tabella II). Non vi sono significative differenze di efficacia tra i vari 5-HT₃ antagonisti come dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron e palosetron, che vengono usati in dose singola, al dosaggio utile più basso prima della chemioterapia senza differenze negli effetti collaterali.

Tabella I. Potenziale emetizzante dei farmaci antitumorali (linee-guida AIOM 2010).

Grado	Farmaco
Alto	Cisplatino ≥ 50 mg/m ² Mecloretamina Streptozocina Ciclofosfamide > 1500 mg/m ² Carmustina Dacarbazina Regimi AC o EC (pazienti con ca mammella)
Moderato	Oxaliplatino Citarabina > 1 gr/2 Carboplatino Ifosfamide Ciclofosfamide ≤ 1500 mg/m ² Adriamicina Epirubicina Daunorubicina Idarubicina Irinotecan Bendamustina Clofarabina Alemtuzumab Azacitidina
Basso	Docetaxel Paclitaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Methotrexate Mitomicina Gemcitabina Citarabina ≤ 1000 mg/m ² Fluorouracile Adriamicina liposolubile Bortezomib Cetuximab Trastuzumab Temsilolimus Catumaxumab Ixabepilone Panitumumab
Minimo	Bleomicina Busulfano 2-Clorodeossadenosina Fludaramina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Bevacizumab

Nelle neoplasie polmonari la combinazione a tre farmaci dovrebbe essere sistematicamente somministrata, immediatamente prima della chemioterapia contenente cisplatino ed indipendentemente dagli altri farmaci impiegati, gemcitabina, taxani, vinorelbina o etoposide.

Per quanto riguarda il problema assai rilevante dal punto di vista clinico della prevenzione dell'emesi ritardata, le linee guida della letteratura internazionale e delle società scientifiche sono concordi nell'indicare l'associazione di aprepitant e desametasone per la prevenzione della nausea e del vomito ritardati in pazienti con tumori del polmone che abbiano già ricevuto il trattamento ottimale dell'emesi acuta,

Tabella II. Linee-guida di profilassi antiemetica (AIOM 2010).

Chemioterapia	Antiemetici
Alte dosi di cisplatino	
– Emesi acuta	NK1 antagonista + 5-HT ₃ antagonista + desametasone
– Emesi ritardata	– aprepitant + desametasone – metoclopramide + desametasone – 5-HT ₃ antagonista + desametasone
Dacarbazina, mecloretamina, streptozotocina, nitrosouree	
– Emesi acuta	5-HT ₃ antagonista + desametasone
Chemioterapia di moderato potere emetogeno (esclusa ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella)	
– Emesi acuta	palonosetron + desametasone
– Emesi ritardata	desametasone
Chemioterapia contenente ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella	
– Emesi acuta	NK1 antagonista + 5-HT ₃ antagonista + desametasone
– Emesi ritardata	aprepitant
Dosi basse e ripetute di cisplatino	5-HT ₃ antagonista + desametasone (desametasone per vomito ritardato)
CMF (ciclofosfamide orale)	metoclopramide + desametasone 5-HT ₃ antagonista
Chemioterapia con basso potere emetogeno	
– Emesi acuta	(desametasone o un antagonista della dopamina con un 5-HT ₃ antagonista)
– Emesi ritardata	solo come terapia di salvataggio

consistente nella combinazione di un antagonista 5-HT₃, desametasone ed aprepitant. Mentre non è più consigliata nella prevenzione dell'emesi e nausea ritardata la combinazione di desametasone e 5-HT₃, non vi sono dati di confronto tra aprepitant e desametasone rispetto allo schema largamente impiegato di metoclopramide e desametasone che resta tuttora indicato nel trattamento di nausea e vomito ritardati⁵.

Standard terapeutici nel microcitoma polmonare

La chemioterapia sistemica rimane il trattamento di base del tumore del polmone a piccole cellule sia negli stadi ini-

ziali di malattia limitata che in presenza di malattia estesa. Il regime di scelta nella prima linea di trattamento consiste da oltre venti anni nella combinazione di cisplatino con etoposide confermatasi superiore per efficacia e tossicità ai vecchi schemi contenenti antracicline (CAV) e anche ai nuovi regimi con paclitaxel ed irinotecano associati a carboplatino e cisplatino. Nella malattia limitata il trattamento più efficace consiste nell'associazione di cisplatino ed etoposide con la radioterapia sull'intero volume tumorale.

Il trattamento dei sintomi del tumore del polmone

La maggior parte degli ammalati con neoplasia del polmone in fase avanzata presenta sintomi sia d'ordine sistemico come anoressia, fatica, perdita di peso, correlati al tumore primario o alle sue metastasi. Considerando gli obiettivi sostanzialmente palliativi di un tumore che in fase avanzata ha una sopravvivenza mediana di circa 10 mesi, è chiaro che il trattamento dei sintomi riveste primaria importanza nella gestione quotidiana di questi ammalati.

Sintomi correlati al tumore

Tosse. La tosse è presente in circa il 50% dei pazienti alla diagnosi e si manifesta quasi in tutti nel corso della malattia, provocata da più cause quali la localizzazione centrale del tumore, la polmonite ostruttiva, l'interessamento massivo dei linfonodi mediastinici o la presenza di versamento pleurico. La terapia antitumorale chemio o radiante può indurre un importante miglioramento della tosse, riducendo il volume tumorale, ma molti ammalati continuano a presentare una tosse persistente e spesso debilitante, talvolta anche per cause concomitanti come ostruzione nasale, reflusso gastroesofageo o broncospasmo.

Gli oppiacei possono essere utili per le loro caratteristiche proprietà di sedativi della tosse e non vi è tra essi un farmaco di scelta²⁰. Altri farmaci di relativa utilità sono il cromoglicato di sodio, il destrometorfano o la lidocaina 5 ml di soluzione al 2% somministrata ogni 4-6 ore in nebulizzazione. I corticosteroidi sono indicati nella tosse associata alla radioterapia o nella linfangite neoplastica²¹.

Emottisi. La radioterapia sul volume tumorale rappresenta il trattamento di scelta dell'emottisi di media entità sia in forma di radioterapia esterna con diverse modalità di frazionamento, che come brachiterapia endobronchiale²². Il trattamento dell'emottisi massiva varia a seconda del grado di severità e può prevedere, in casi selezionati ed in rapporto alla prognosi, l'instillazione in broncoscopia di soluzioni saline refrigerate o di vasocostrittori o di palloncini di tamponamento, oppure in casi specifici l'intubazione o la tracheotomia²³.

Dispnea. La dispnea è un sintomo ormai comune nella storia naturale del cancro del polmone e riconosce nel suo sviluppo origini multifattoriali. La crescita del tumore in ambito polmonare può causare dispnea per la perdita di rile-

vante superficie alveolare o per ateletassia e polmonite ostruttiva o per l'insorgenza di diffusa linfangite neoplastica, mentre cause esterne ma correlate al tumore possono essere i versamenti pleuropericardici e l'emottisi. Altre cause comuni di dispnea possono essere una coesistente BPCO, l'insufficienza cardiaca e l'embolia polmonare. Il trattamento della dispnea ne richiede la corretta identificazione eziologica e comprende l'uso di ossigeno, oppiacei e sedativi. L'impiego di O₂ essenziale in presenza di ipossia si è rivelato utile in studi eseguiti in pazienti con adeguata saturazione di ossigeno, estendendone quindi l'indicazione^{24,25}.

Un ruolo fondamentale nel trattamento della dispnea, in particolare dell'ammalato terminale, è esercitato dagli oppiacei^{26,27} che non inducono depressione respiratoria in termini rilevanti se somministrati in dosi e modalità adeguate²⁸ per via orale o parenterale.

Alcuni studi hanno documentato l'utilità della prometazina o clorpromazina in associazione o meno alla morfina, per il miglioramento della dispnea^{28,29}, così come tra le benzodiazepine il midazolam ha dimostrato in due studi controllati un effetto positivo in associazione alla morfina, e viene comunemente impiegato nella pratica clinica^{30,31}.

Nella dispnea associata a BPCO o dovuta a tossicità polmonare da chemio-radioterapia l'impiego di corticosteroidi per via sistemica rappresenta il trattamento di scelta. Un ruolo importante nella gestione della dispnea ha anche un'adeguata informazione per il paziente e i suoi familiari così come l'impiego di esercizi specifici di ginnastica respiratoria e di tecniche di rilassamento.

Dolore toracico. Il dolore toracico è un sintomo comune e spesso precoce nella storia naturale del cancro del polmone, talvolta indipendentemente da una chiara invasione della pleura, della parete toracica o del mediastino. Spesso la causa del dolore non è chiara considerando l'assenza di fibre specifiche per il dolore nel parenchima polmonare. Il trattamento del dolore oltre che sulla terapia antitumorale specifica, chemio-radiante, si basa sull'uso appropriato degli analgesici in rapporto alla sua entità e durata.

Sindrome della vena cava superiore (SVC). Si tratta di una complicanza piuttosto comune nel cancro del polmone, dovuta ad una ostruzione della vena cava superiore da parte di adenopatie metastatiche paratracheali destre o da compressione diretta del tumore dopo invasione del lobo polmonare superiore destro. È caratterizzata da gonfiore del viso, del collo con edema a mantellina, tosse, arrossamento da vasodilatazione e comparsa di circoli venosi al collo e alla parete toracica superiore. La sua severità prognostica dipende dall'estensione e rapidità di insorgenza dell'ostruzione che non trattata tempestivamente può determinare, in breve tempo, disturbi del SNC, perdita della coscienza, coma e morte. La radioterapia immediata rappresenta il trattamento di scelta della SVC anche se, nel microcitoma polmonare e nei linfomi, la rapidità di azione della chemioterapia può essere un trattamento di prima

linea efficace ed appropriato in combinazione sequenziale con la radioterapia stessa.

Una terapia di supporto con cortisone a dosi adeguate (desametasone 8-16 mg) e diuretici può essere un utile ed importante complemento per la riduzione dell'edema e la conseguente palliazione dei sintomi.

Cachessia neoplastica. La sindrome da cachessia neoplastica è caratterizzata da anoressia, astenia, dimagrimento rapido e determina un deterioramento importante del sistema immune e del *performance status* dell'ammalato.

Nel tumore del polmone si verifica più frequentemente nelle fasi terminali di malattia, ma può essere presente in una piccola frazione di ammalati sin dall'esordio e rappresenta in questo caso un grave e negativo fattore prognostico³². Le sue cause e i fattori che ne condizionano lo sviluppo non sono ancora del tutto conosciuti. Un ruolo importante esercitano diverse citochine prodotte dal tumore stesso ed ormoni come il *tumor necrosis factor* (TNF-), le interleukine, l'insulina e fattori di crescita dei tumori umani tra i quali l'*insuline-like growth factor*, che possono nel loro insieme esaltare il catabolismo inducendo un rapido impoverimento dell'organismo del paziente³³.

Il trattamento della cachessia neoplastica non è semplice e non consiste nel semplice supporto nutrizionale anche per via parenterale. È importante riconoscere e trattare eventi correggibili quali mucositi, secchezza delle fauci, dolore, stipsi e sindromi depressive. Il farmaco più comunemente usato nella palliazione della cachessia neoplastica è il megestrolo acetato a dosi non superiori a 800 mg al giorno, che può indurre un aumento della massa magra corporea con un effetto positivo sull'anoressia e sull'appetito. Meno utile e di incerto significato risulta l'impiego di cortisonici che possono essere controindicati per i loro effetti metabolici e di consumo del tessuto muscolare³⁴. •

Bibliografia

1. Boyle P, Ferlay J. *Cancer incidence and mortality in Europe, 2004*. Ann Oncol 2005; 16: 481-8.
2. Goldstraw P. *International Association for the study of lung cancer; Staging Manual in Thoracic Oncology 2009* Editorial Rx Press Orange Park, FL, USA.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2002; 346: 92-8.
4. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. *American Society of Clinical Oncology Guideline for antiemetics in oncology: update 2006*. J Clin Oncol 2006; 24: 2932-47.
5. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. *Guidelines update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting: results of the Perugia Consensus Conference*. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): 232-43.
6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. *International association for the study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma*. J Thorac Oncol 2011; 6: 244-85.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355: 2: 2542-50.

8. Reck M, von Pawell J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-9.
9. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny NF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 184-91.
10. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawell J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
11. Sharma SV, Haber DA, Settleman J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 241-53.
12. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; 455: 1069-75.
13. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
14. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
16. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib vs cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405). *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
18. Zhou C, Wu XL, Chen G. Efficacy results from the randomized phase III trial optimal (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine in Chinese advanced NSCLC patients with EGFR activating mutations. *Ann Oncol* 2010; 21: abstr. LBAB 13.
19. Tenel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.
20. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of lung cancer in primary care: a structural review. *Fam Pract* 2004; 21: 605-11.
21. Homs J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9: 565-74.
22. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 129-83.
23. Valipour A, Krenzer A, Koller H, et al. Bronchoscopy-guided topical haemostatic tamponade: therapy for the management of life-threatening hemoptysis. *Chest* 2005; 127: 2113-8.
24. Booth S, Kelly M, Cox NP, et al. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1515-8.
25. Bruera E, De Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 13-4.
26. Bruera E, Macmillan K, Pither J, et al. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 341-4.
27. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 323-9.
28. Light RW, Stansbury DW, Webster JS. Effects of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD. *Chest* 1996; 109: 975-81.
29. Dudgeon DJ. Managing dyspnea and cough. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 557-77.
30. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 38-47.
31. Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 820-30.
32. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Semin Oncol* 1997; 24: 277-87.
33. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739-42.
34. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 762-7.