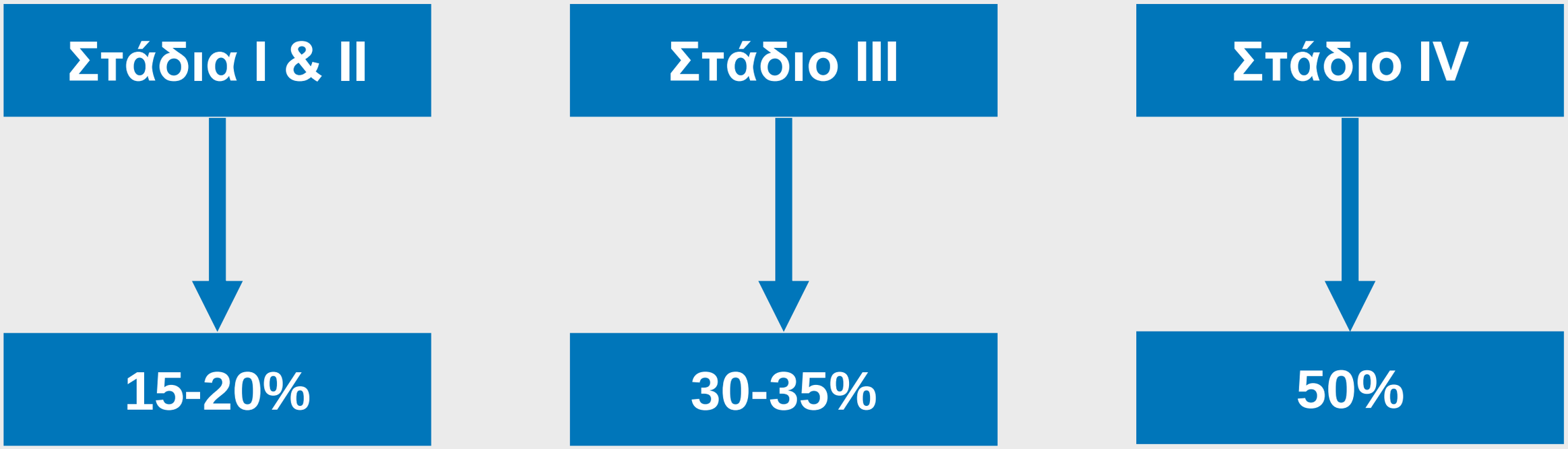
Ο ρόλος του χειρουργείου στον καρκίνο του πνεύμονα σταδίου III (στην εποχή της ανοσοθεραπείας)

Λεβόν Τουφεκτζιάν
Θωρακοχειρουργός
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

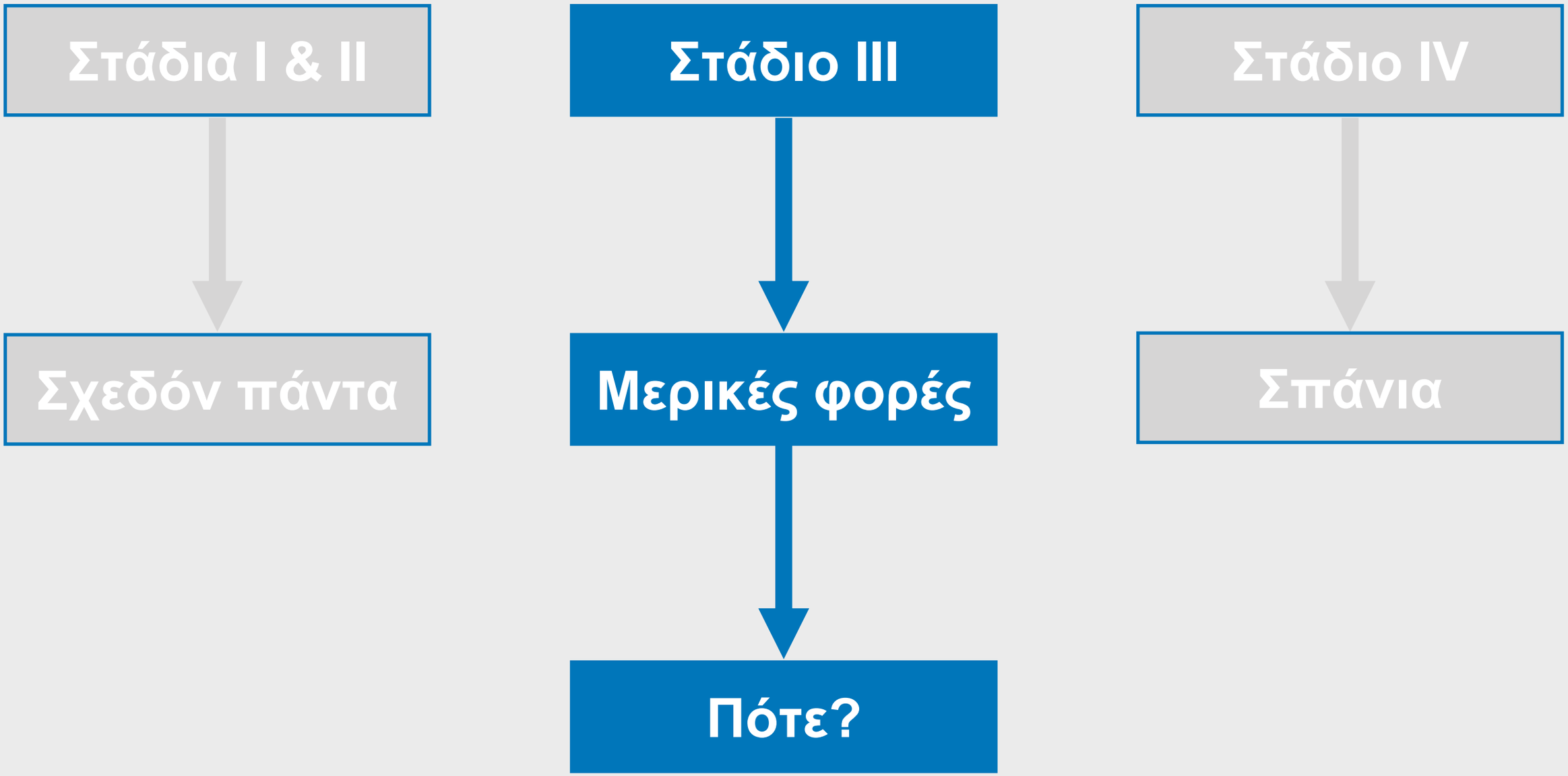
Χειρουργική και ΜΜΚΠ



Χειρουργική και ΜΜΚΠ

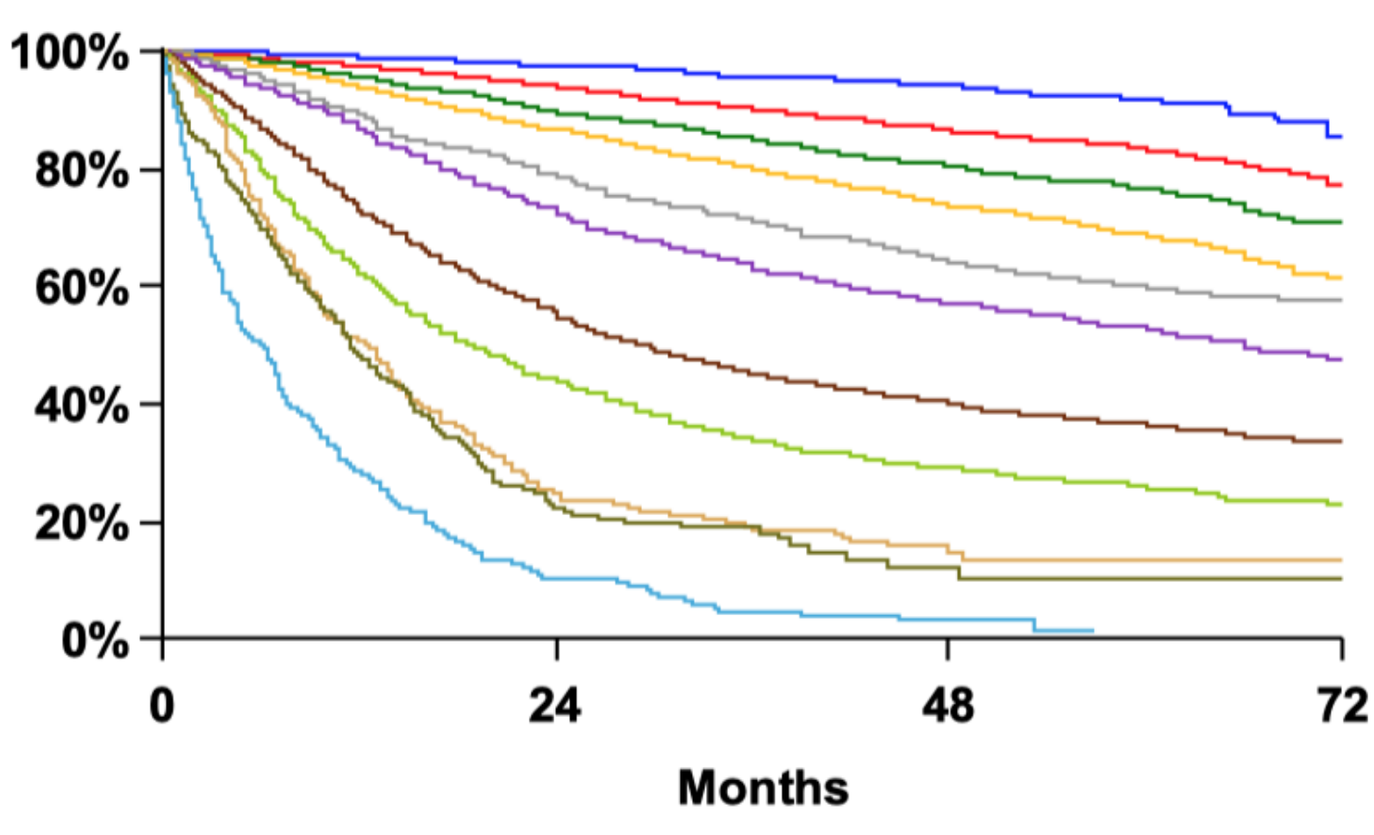
Χειρουργική και ΜΜΚΠ

Χειρουργική και ΜΜΚΠ



Χειρουργική και ΜΜΚΠ

Γιατί χειρουργική εκτομή?



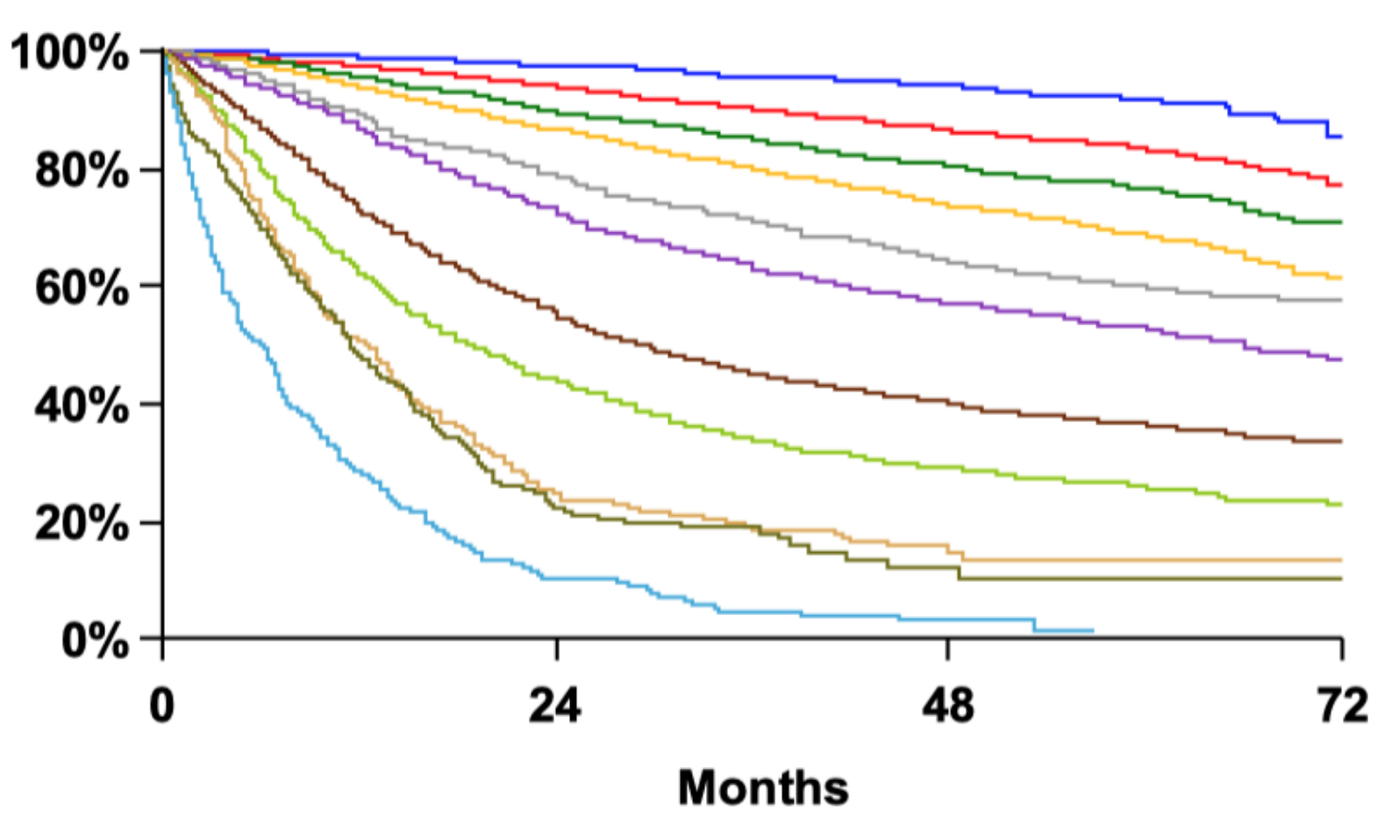
Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Goldstraw et al. J Thorac Oncol 2016
The IASLC Lung Cancer Staging Project 8th edition

Στο 87% του συνόλου των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η χειρουργική εκτομή

Χειρουργική και ΜΜΚΠ

Γιατί χειρουργική εκτομή?



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Goldstraw et al. J Thorac Oncol 2016
The IASLC Lung Cancer Staging Project 8th edition

Στο 87% του συνόλου των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η χειρουργική εκτομή

Σταδιοποίηση

8η έκδοση TNM (2016)

Stage IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0

Μικρά T και μεγάλα N, μεγάλα N και μικρά T ή συνδυασμός αυτών

↓

Σημαντικά ετερογενής ομάδα

Σταδιοποίηση

8η έκδοση TNM (2016)

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm*	• Διάμετρος όγκου >7cm*
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

*Αλλαγές συγκριτικά με την 7η έκδοση της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

Χειρουργική του σταδίου III ΜΜΚΠ

Ιδανικός υποψήφιος σημαίνει 3 πράματα:

Χειρουργική του σταδίου III ΜΜΚΠ

Ιδανικός υποψήφιος σημαίνει 3 πράματα:

- Ογκολογικά ορθό
- Τεχνικά δυνατό
- Φυσιολογικά ανεκτό

Χειρουργική του σταδίου III ΜΜΚΠ

Ιδανικός υποψήφιος σημαίνει 3 πράματα:

- Ογκολογικά ορθό

↓

Θα επωφεληθεί ο ασθενής από μία χειρουργική εκτομή?

- Τεχνικά δυνατό

↓

Είναι τεχνικά εφικτή η πλήρης (R0) εκτομή?

- Φυσιολογικά ανεκτό

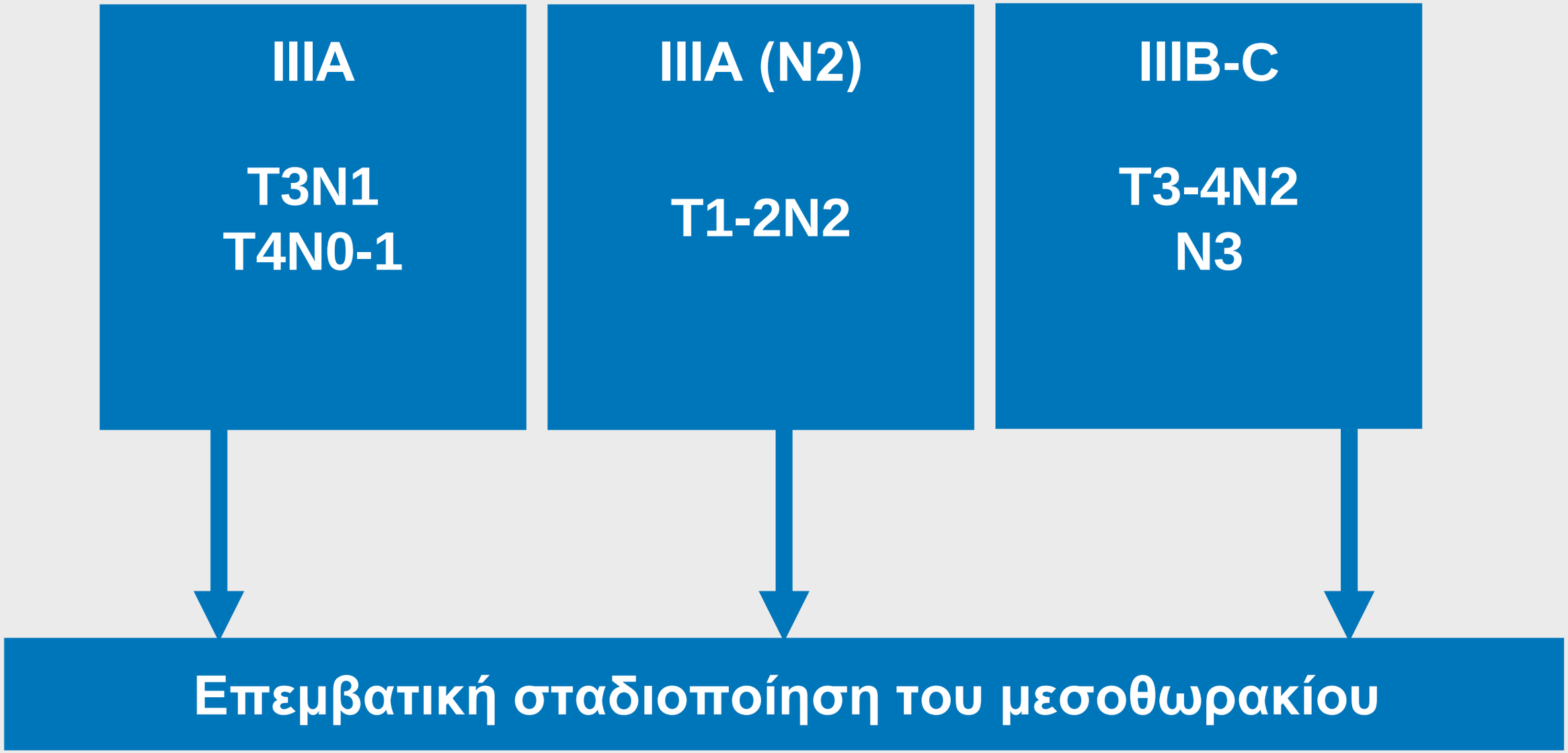
↓

Μπορεί ο ασθενής να αντέξει μία εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση?

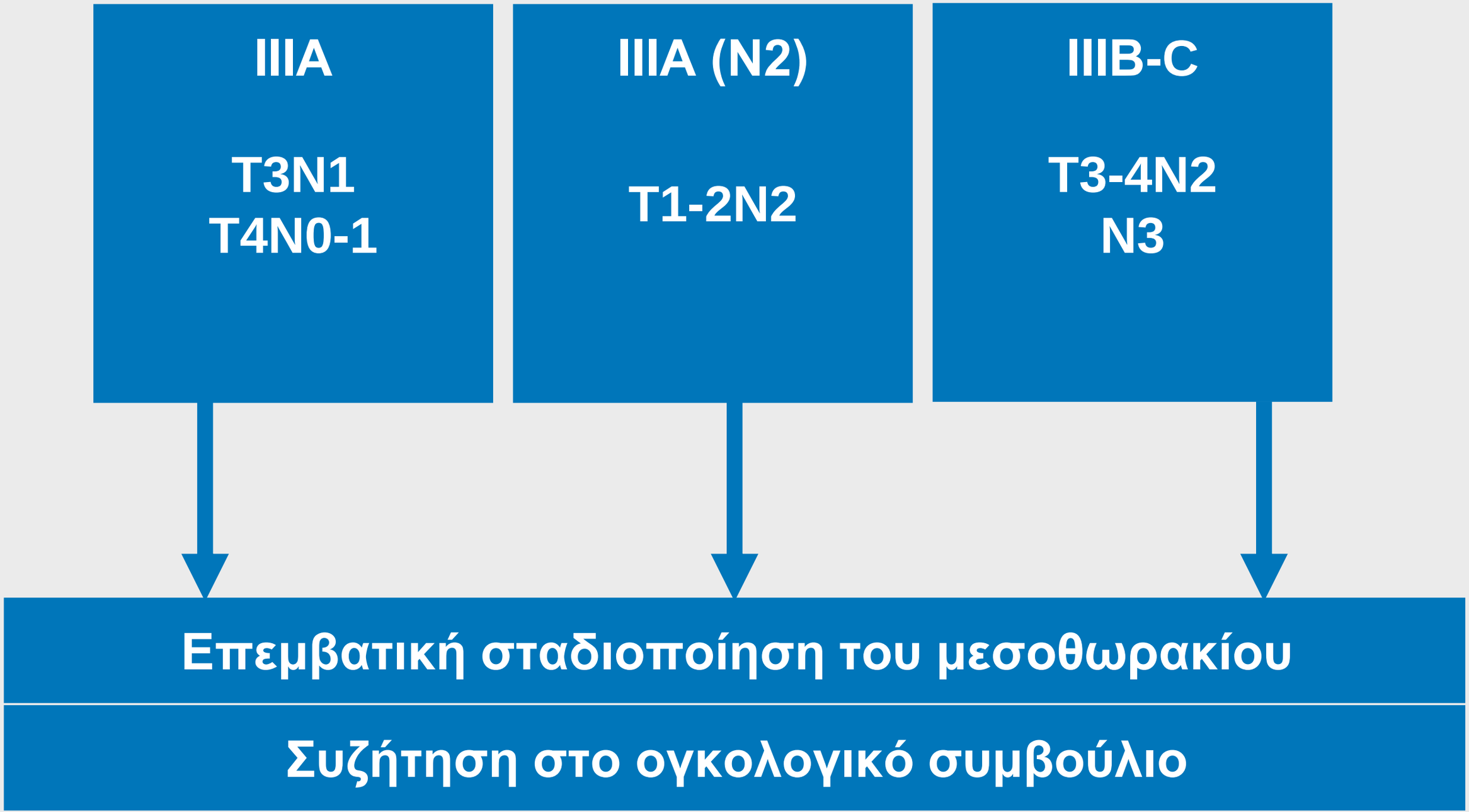
Στάδιο III ΜΜΚΠ

IIIA	IIIA (N2)	IIIB-C
T3N1 T4N0-1	T1-2N2	T3-4N2 N3

Στάδιο III ΜΜΚΠ



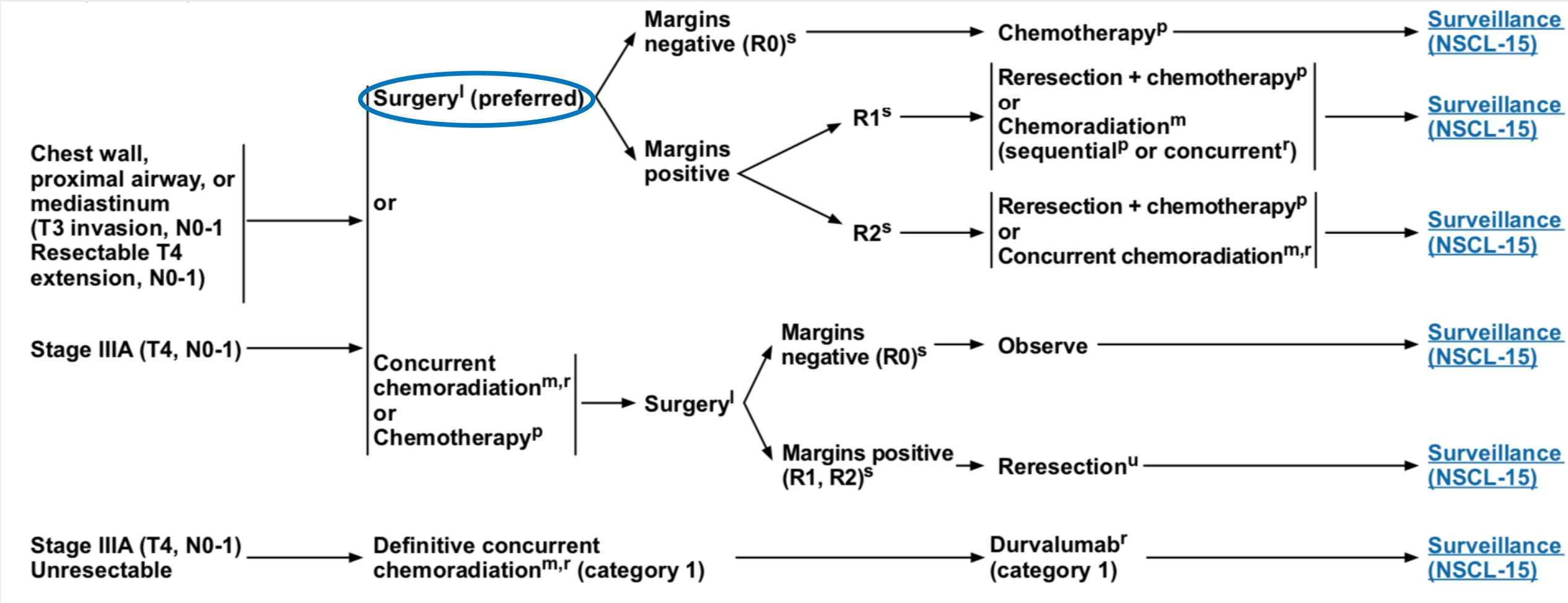
Στάδιο III ΜΜΚΠ



Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

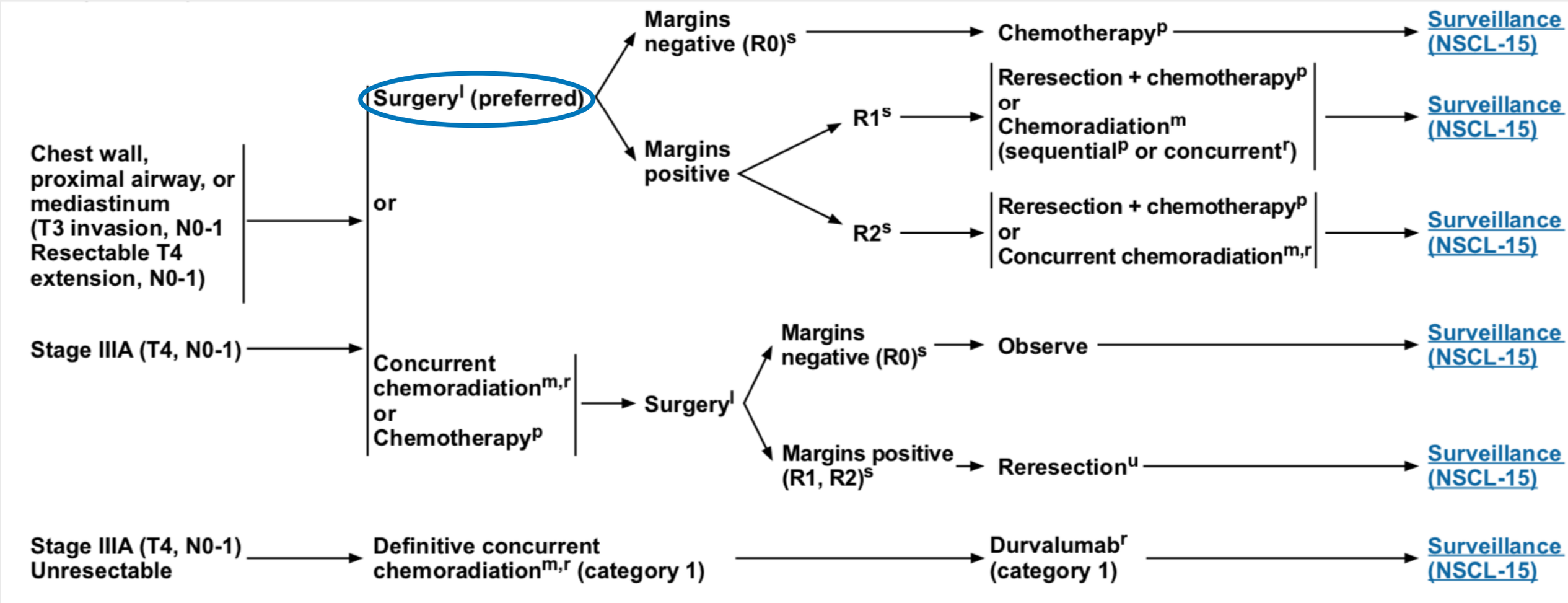
IIIA (μη-N2)



Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

IIIA (μη-N2)

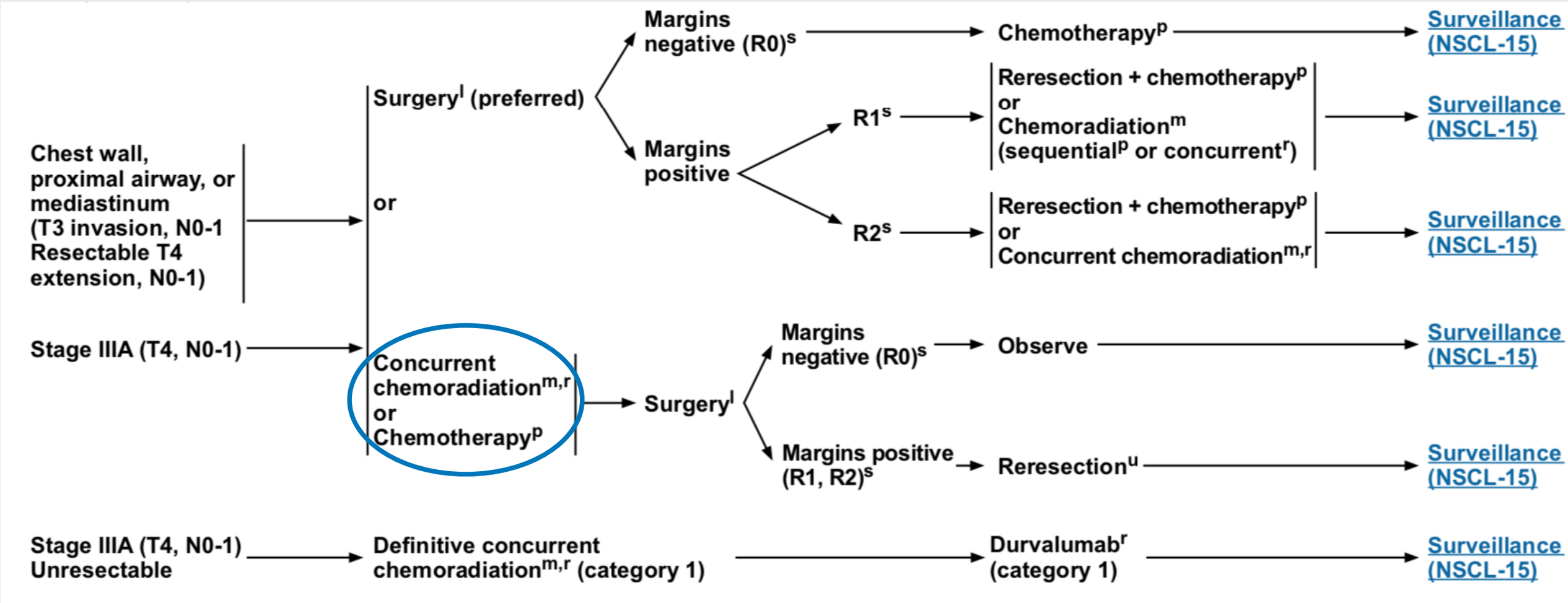


- **Συμπέρασμα: Οποτεδήποτε ένας T3 ή T4 όγκος (N0 ή N1) μπορεί να εξαιρεθεί με αρνητικά όρια, η χειρουργική θεραπεία προτιμάται και ακολουθείται από επικουρική χημειοθεραπεία.**
- **Ο μη-N2 σταδίου IIIA ΜΜΚΠ (εάν είναι εξαιρέσιμος) αντιμετωπίζεται συνήθως όπως το στάδιο II**

Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

IIIA (μη-N2)

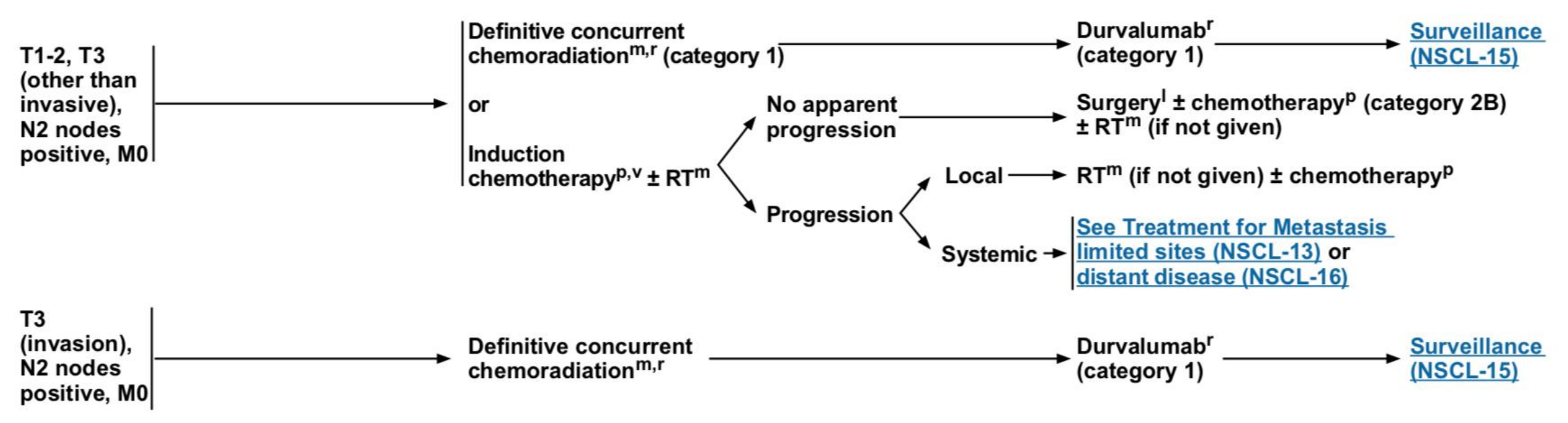


- **Μπορεί η εισαγωγική θεραπεία να καταστήσει έναν όγκο τεχνικά εξαιρέσιμο?**

Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

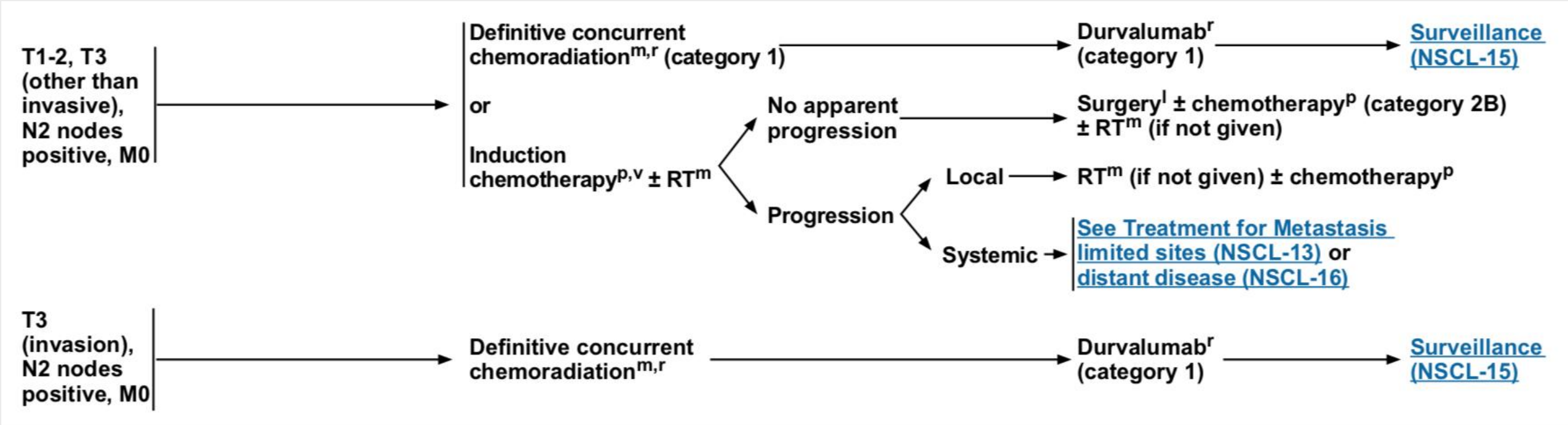
IIIA (N2), T3N2 (IIIB)



Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

IIIA (N2), T3N2 (IIIB)



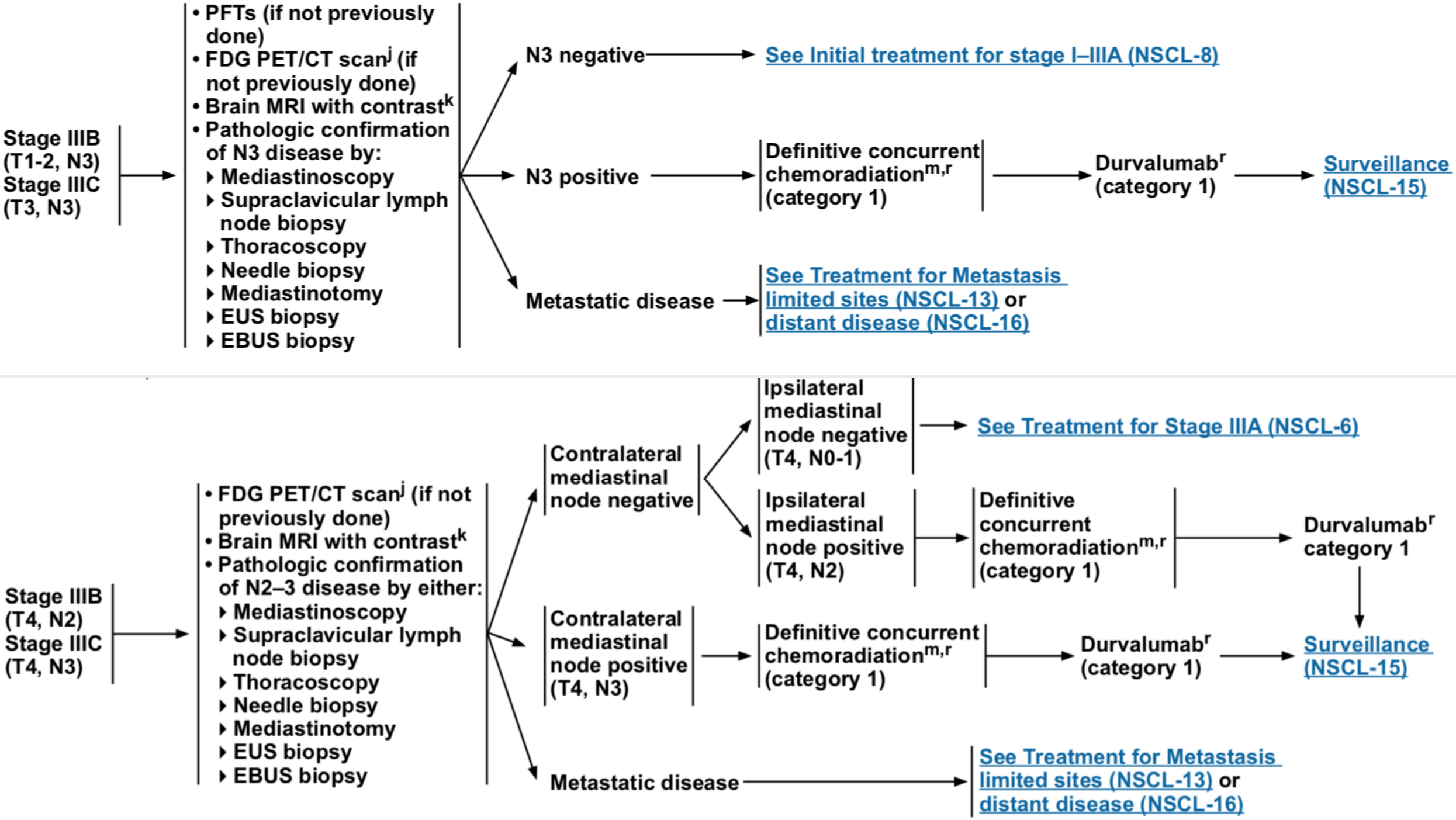
Ποια ομάδα των N2 ασθενών

- **Ένας λεμφαδενικός σταθμός**
- **Πολλαπλοί λεμφαδενικοί σταθμοί**
- **Bulky νόσος**

Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

Stages IIIB & IIIC



Κατευθυντήριες οδηγίες

- Διεγχειρητική μη-bulky N2 νόσος εξαιρείται και ακολουθεί επικουρική θεραπεία ± PORT
- N2 νόσος ενός σταθμού μπορεί να αντιμετωπισθεί είτε με χειρουργική εκτομή και επικουρική θεραπεία, είτε με εισαγωγική θεραπεία και χειρουργική εξαίρεση
- Όγκοι της θωρακικής εξόδου (superior sulcus) αντιμετωπίζονται με εισαγωγική χημειοακτινοθεραπεία και στη συνέχεια, εάν είναι εξαιρέσιμοι, από χειρουργική εκτομή. Η ίδια προσέγγιση αποτελεί επιλογή για κεντρικούς T3 και T4 όγκους.

Postmus PE, et al.
Ann Oncol 2017

Στάδιο III ΜΜΚΠ

IIIA	IIIA (N2)	IIIB-C
T3N1 T4N0-1	T1-2N2	T3-4N2 N3 *T3N2
↓	↓	↓
Εκτομή + CT CT + Εκτομή	CT + Εκτομή Εκτομή + CT ± RT	CT RT + Durvalumab

Χειρουργική αντιμετώπιση σταδίου III ΜΜΚΠ

Ιδανικός υποψήφιος σημαίνει 3 πράματα:

- Ογκολογικά ορθό

↓

Θα επωφεληθεί ο ασθενής από μία χειρουργική εκτομή?

- Τεχνικά δυνατό

↓

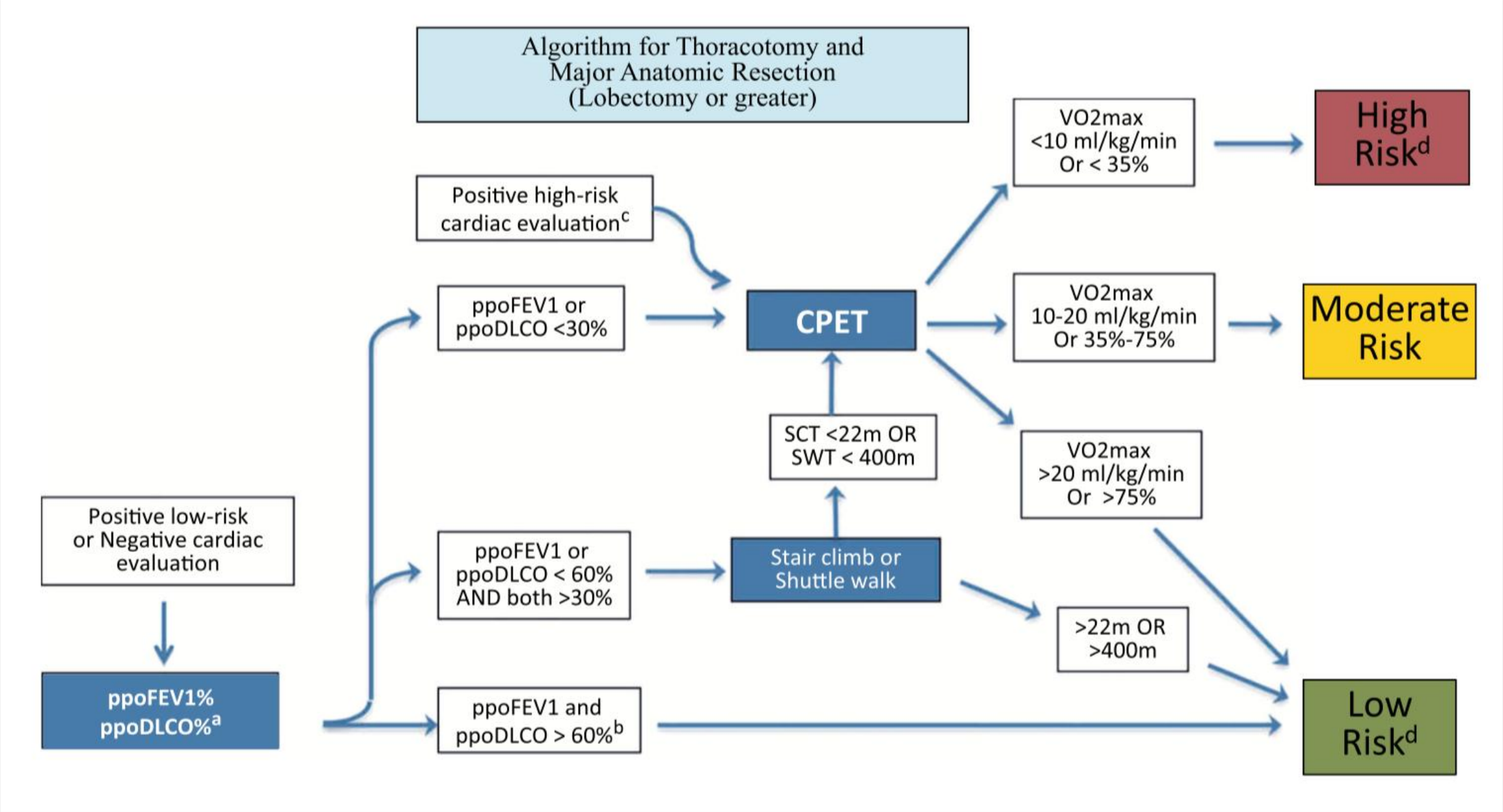
Είναι τεχνικά εφικτή η πλήρης (R0) εκτομή

- **Φυσιολογικά ανεκτό**

↓

Μπορεί ο ασθενής να αντέξει μία εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση?

Προεγχειρητική αναπνευστική εκτίμηση



ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 3rd ed, 2013

ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index)

- Στεφανιαία νόσος: 1,5
- Αγγειακή εγκεφαλική νόσος: 1,5
- Κρεατινίνη ορού > 2mg/dl: 1
- Πνευμονεκτομή: 1,5

- Ομάδα A: 0 βαθμοί: Καρδιαγγειακές επιπλοκές 1,5%
- Ομάδα B: 1-1,5 βαθμοί: Καρδιαγγειακές επιπλοκές 5,8%
- Ομάδα C: 2-2,5 βαθμοί: Καρδιαγγειακές επιπλοκές 19%
- Ομάδα D: > 2,5 βαθμοί: Καρδιαγγειακές επιπλοκές 23%

Εάν ThRCRI > 2 περαιτέρω καρδιαγγειακός έλεγχος και πιθανώς παρέμβαση

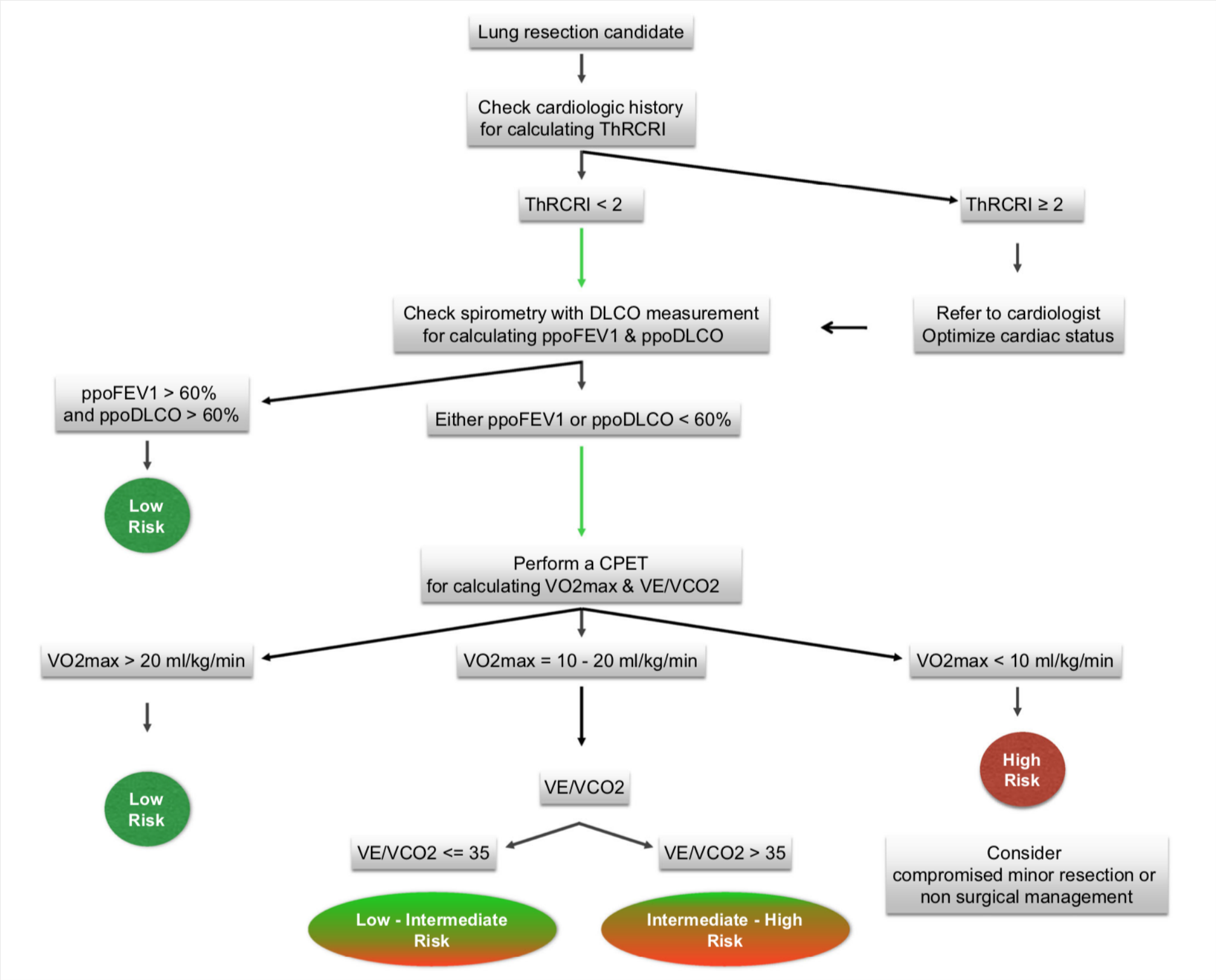
Bruneli et al.
Ann Thor Surg 2010

Περαιτέρω προεγχειρητικός έλεγχος

- Για πιθανή πνευμονεκτομή σπινθηρογράφημα αιμάτωσης
  - Καρδιαγγειακή εκτίμηση
  - Υπερηχογραφία καρδιάς (έλεγχος για σημεία πνευμονικής υπέρτασης)
- Δοκιμασίες κόπωσης (όπως ενδείκνυνται)
  - Εκτίμηση θρέψης (απώλεια βάρους, λευκώματα/αλβουμίνη)
  - Performance status (ECOG scale, Karnofsky index)

Συμπέρασμα: για όγκους T3 και T4 για τους οποίους θα χρειασθεί εκτεταμένη χειρουργική εκτομή η καλή φυσική κατάσταση είναι απαραίτητη για τη μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών

Διαστρωμάτωση κινδύνου



Salati et al.
Curr Surg Rep 2016;4:37

Χειρουργική αντιμετώπιση σταδίου III ΜΜΚΠ

Ιδανικός υποψήφιος σημαίνει 3 πράματα:

- Ογκολογικά ορθό

↓

Θα επωφεληθεί ο ασθενής από μία χειρουργική εκτομή?

- Τεχνικά δυνατό

↓

Είναι τεχνικά εφικτή η πλήρης (R0) εκτομή

- Φυσιολογικά ανεκτό

↓

Μπορεί ο ασθενής να αντέξει μία εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση?

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

Η θέση του επιπλέον οζιδίου θα καθορίσει την έκταση της απαιτούμενης εκτομής

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου
	Συνήθως ναι	Κάποιες φορές ναι

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

Συνήθως ναι

- Είναι απόφαση του χειρουργού
- Εξαρτάται από την έκταση της διήθησης και τη διαθέσιμη χειρουργική πείρα

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

Βελτιώνει η εισαγωγική θεραπεία την εξαιρεσιμότητα ενός όγκου?

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

- CT/RT μπορεί να συρρικνώσουν τον όγκο
- Προκαλούν επίσης τοπική φλεγμονή και ίνωση
- Δυσχεραίνει η εξαίρεση και πιθανή ανακατασκευή

T3s & T4s

Είναι δυνατή η R0 εκτομή

	T3	T4
ΜΕΓΕΘΟΣ	• Διάμετρος όγκου >5cm ≤7cm	• Διάμετρος όγκου >7cm
ΟΖΙΔΙΟ	• Ξεχωριστό οζίδιο στον ίδιο λοβό	• Ξεχωριστό οζίδιο σε άλλο λοβό
ΔΙΗΘΗΣΗ	• Θωρακικό τοίχωμα • Φρενικό νεύρο • Τοιχωματικός υπεζωκότας	• Διάφραγμα* • Μεσοθωράκιο • Καρδιά και μεγάλα αγγεία • Τραχεία και τρόπιδα • Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο • Οισοφάγος • Σώμα σπονδύλου

- Εάν ένας όγκος μπορεί να εξαιρεθεί από την αρχή συνήθως αυτό προτιμάται
- Η εισαγωγική θεραπεία τις περισσότερες φορές δε θα περιορίσει την έκταση της απαιτούμενης εκτομής

Χειρουργική αντιμετώπιση σταδίου III ΜΜΚΠ

Ιδανικός υποψήφιος σημαίνει 3 πράματα:

- Ογκολογικά ορθό

↓

Θα επωφεληθεί ο ασθενής από μία χειρουργική εκτομή?

- Τεχνικά δυνατό

↓

Είναι τεχνικά εφικτή η πλήρης (R0) εκτομή

- Φυσιολογικά ανεκτό

↓

Μπορεί ο ασθενής να αντέξει μία εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση?

Χειρουργική για στάδιο IIIA

IIIA	IIIA (N2)	IIIB-C
T3N1 T4N0-1	T1-2N2	T3-4N2 N3 *T3N2

Χειρουργική για στάδιο IIIA (T3s & T4s)

Table 1
Selected summary of extended resections of T4 NSCLC

Reference	T4 Sites of Disease	Patients	Morbidity (%)	Mortality (%)	Overall Survival (% at 5 y)
Burt et al,[6] 1987	Aorta, pulmonary artery, esophagus	225	NR	2.7	9
Tsuchiya et al,[7] 1994	Aorta, left atrium, pulmonary artery, SVC	101	NR	NR	13
Martini et al,[8] 1994	Aorta, left atrium, pulmonary artery, SVC, esophagus, trachea, spine	102	NR	6	19
Bernard et al,[9] 2001	Aorta, left atrium, pulmonary artery, SVC, esophagus, carina, spine	77	NR	NR	21[a]
Pitz et al,[10] 2003	Aorta, left atrium, pulmonary artery, SVC, esophagus, trachea, carina, spine	89	NR	19	19
Ratto et al,[11] 2004	Left atrium	19	37	0	14
Ohta et al,[12] 2005	Aorta	16	31	12.5	48
Yildizeli et al,[13] 2008	Aorta, left atrium, pulmonary artery, SVC, esophagus, carina, spine, subclavian artery/vein, carotid artery, chest wall	271	35	4	38
Wu et al,[14] 2009	Left atrium	46	52	0	22
Yang et al,[15] 2009	Aorta, left atrium, pulmonary artery, SVC, esophagus, trachea, carina, spine	146	53	3.1	23
Spaggiari et al,[16] 2013	Aorta, left atrium, SVC, carina	167	34	5	23
Galvaing et al,[17] 2014	Left atrium	19	53	11	44

Reardon et al.
Thorac Surg Clin 2014

Χειρουργική για στάδιο IIIA (T3s & T4s)

Για τους όγκους αυτούς η χειρουργκή εκτομή δικαιολογείται και είναι επιθυμητή αρκεί να είναι δυνατή η R0 εκτομή

Χειρουργική για στάδιο IIIA

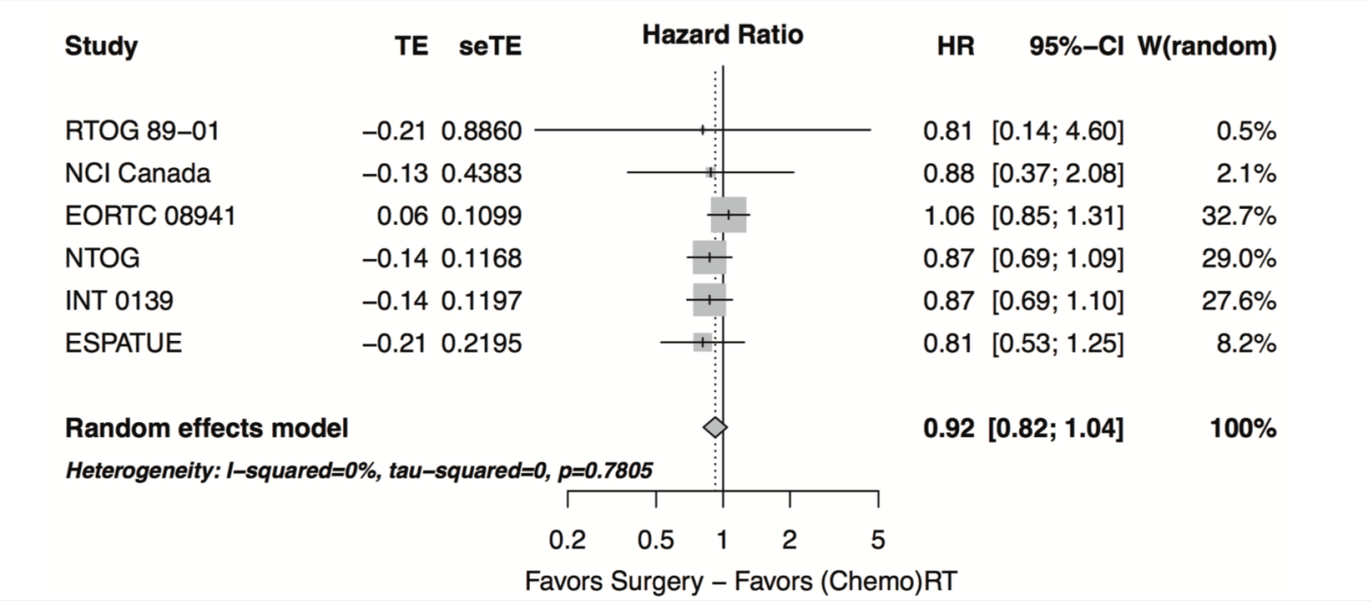
IIIA	IIIA (N2)	IIIB-C
T3N1 T4N0-1	T1-2N2	T3-4N2 N3 *T3N2

Χειρουργική για στάδιο IIIA (N2)

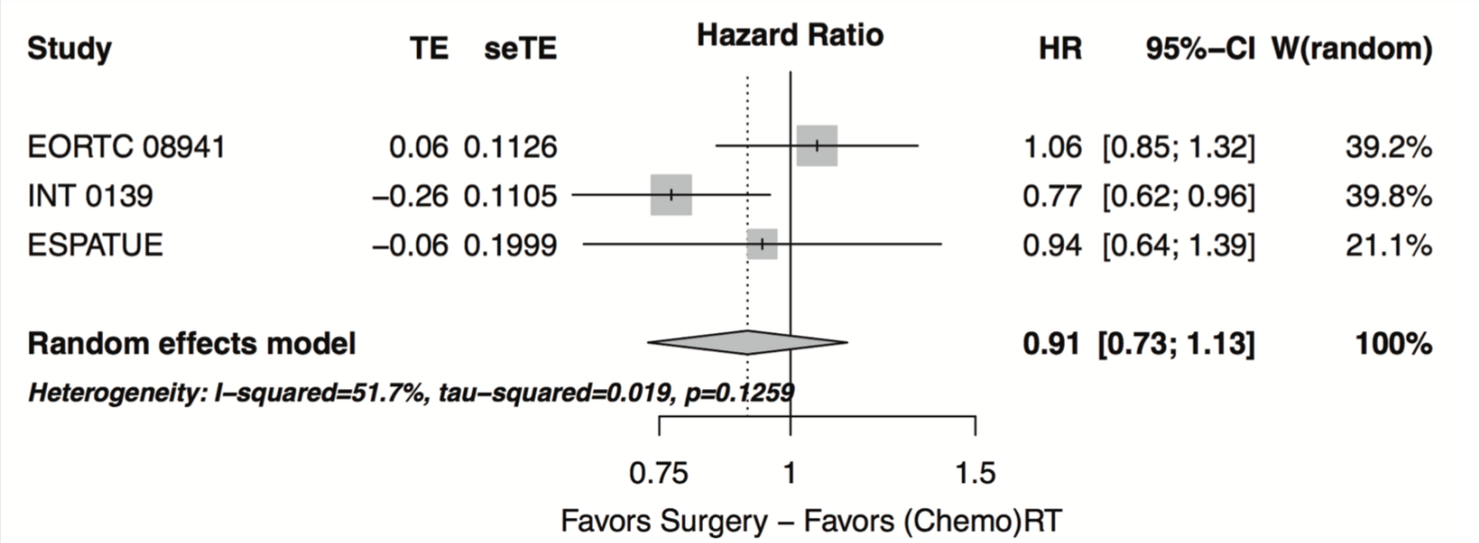
Meta-analysis 2017

Definitive radiochemotherapy *versus* surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence

Christoph Pöttgen[1], Wilfried Eberhardt[2], Georgios Stamatis[3] and Martin Stuschke[1]



Συνολική επιβίωση



Διάστημα ελεύθερο νόσου

Pöttgen et al. Oncotarget 2017

Χειρουργική για στάδιο IIIA (N2)

Meta-analysis 2017

Definitive radiochemotherapy *versus* surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence

Christoph Pöttgen[1], Wilfried Eberhardt[2], Georgios Stamatis[3] and Martin Stuschke[1]

Η προσθήκη χειρουργείου στη ΧΜΘ ή ΧΜΘ/ΑΚΘ δε φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με N2 νόσο

Pöttgen et al.
Oncotarget 2017

Χειρουργική για στάδιο IIIA (N2)

Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

Surgery for stage IIIA (N2)

Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

- Οι προαναφερόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν περιλάβει και συγκρίνει σημαντικά ετερογενείς πληθυσμούς

Surgery for stage IIIA (N2)

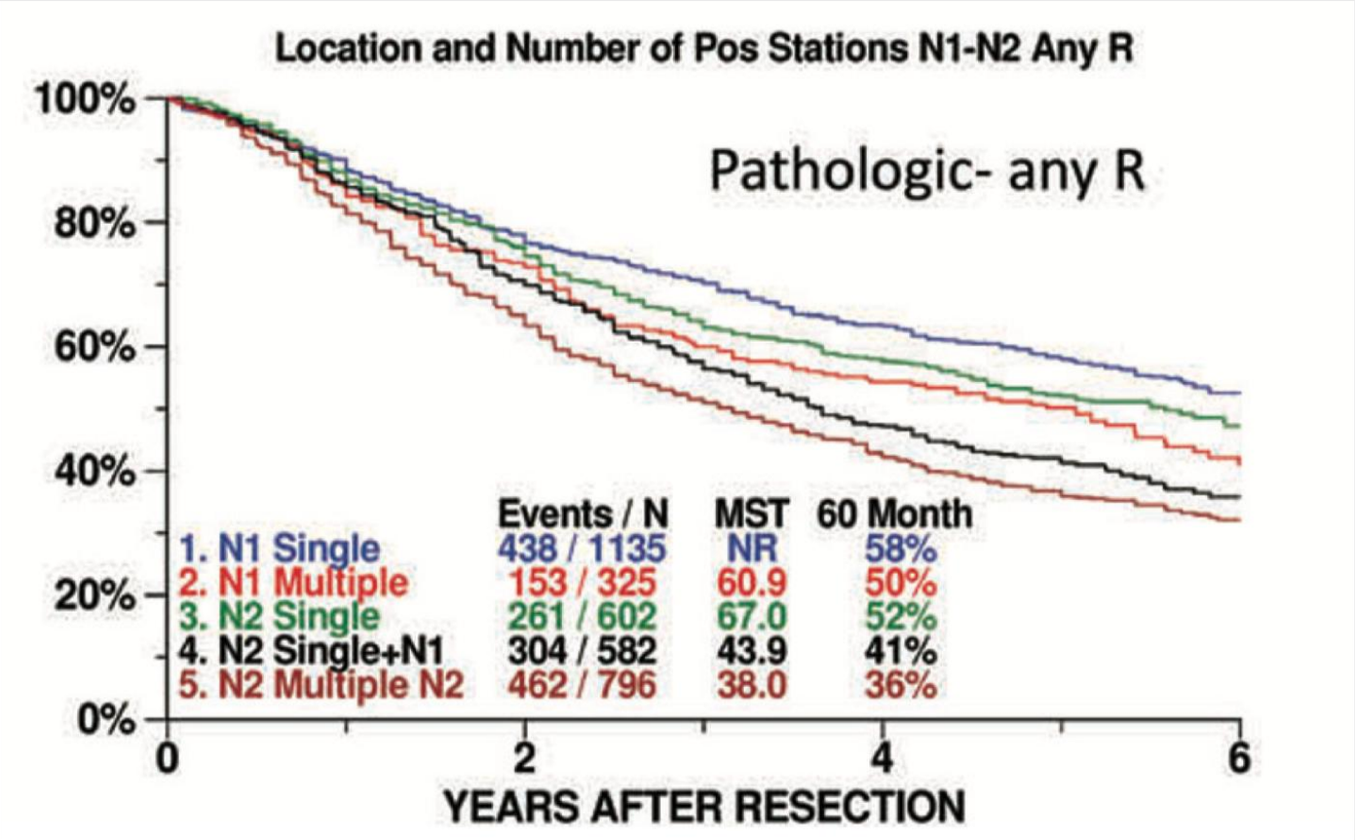
Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

- Οι προαναφερόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν περιλάβει και συγκρίνει σημαντικά ετερογενείς πληθυσμούς
  - Λοβεκτομή vs. πνευμονεκτομή
  - R0 vs. R1 vs. R2 εκτομές
  - Πολλαπλοί λεμφαδενικοί σταθμοί vs. ένας λεμφαδενικός σταθμός
  - Εισαγωγική θεραπεία: πλήρης vs. μερική ανταπόκριση vs. καμία ανταπόκριση

Surgery for stage IIIA (N2)

Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

- Οι προαναφερόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν περιλάβει και συγκρίνει σημαντικά ετερογενείς πληθυσμούς
- Η N2 νόσος είναι από μόνη της μία ετερογενής ομάδα



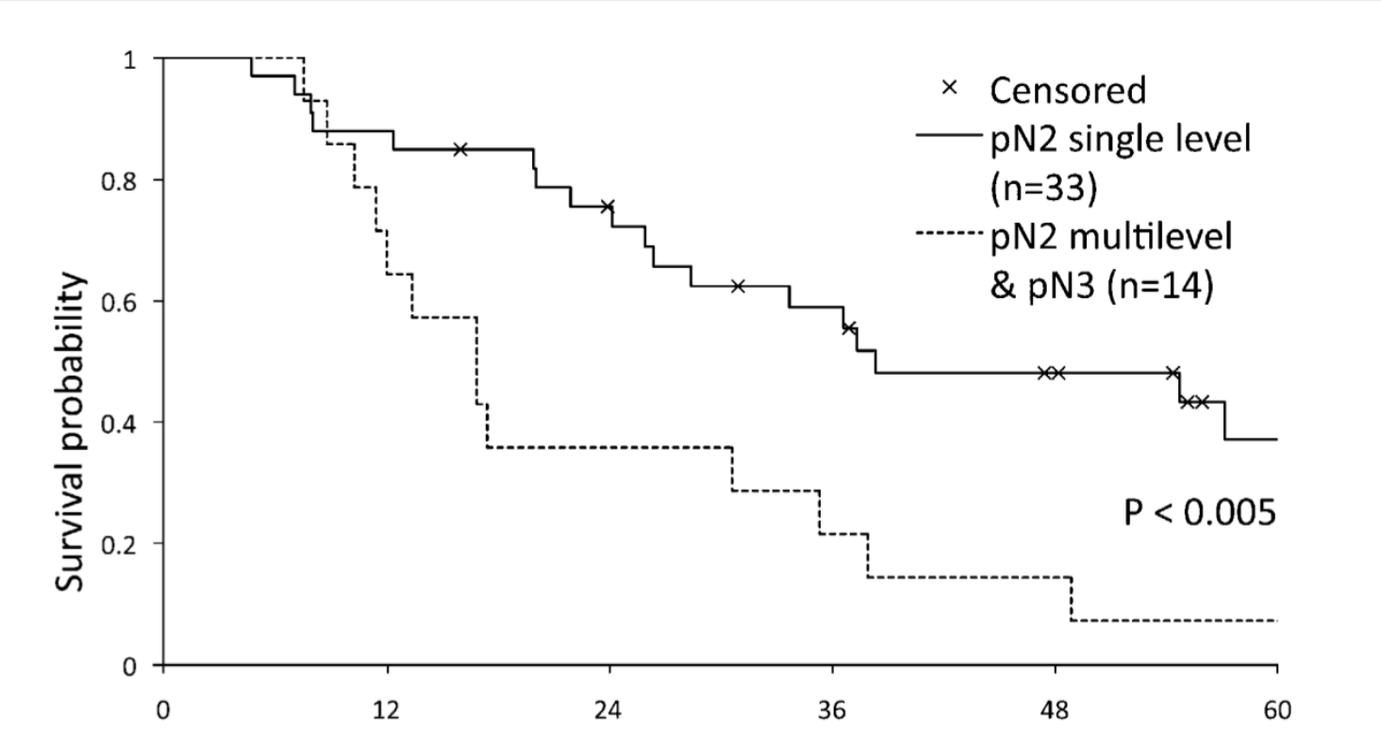
N1 Single = N1a
N1 Multiple = N1b
N2 Single N2 ("skip mets") = N2a1
N2 Single N2 + N1 = N2a2
N2 Multiple N2 = N2b

Asamura H et al.
J Thorac Oncol 2015

Surgery for stage IIIA (N2)

Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

- Οι προαναφερόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν περιλάβει και συγκρίνει σημαντικά ετερογενείς πληθυσμούς
- Η N2 νόσος είναι από μόνη της μία ετερογενής ομάδα
- Όσο καλύτερη η ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία τόσο καλύτερη η πρόγνωση



Decaluwé H et al.
Eur J Cardiothorac Surg 2016

Surgery for stage IIIA (N2)

Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

- Οι προαναφερόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν περιλάβει και συγκρίνει σημαντικά ετερογενείς πληθυσμούς
- Η N2 νόσος είναι από μόνη της μία ετερογενής ομάδα
- Όσο καλύτερη η ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία τόσο καλύτερη η πρόγνωση
- Επεμβατική επανασταδιοποίηση του μεσοθωρακίου

Decaluwé H et al.
Eur J Cardiothorac Surg 2016

Surgery for stage IIIA (N2)

Γιατί επιμένουμε να χειρουργούμε τη N2 νόσο?

- Οι προαναφερόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν περιλάβει και συγκρίνει σημαντικά ετερογενείς πληθυσμούς
- Η N2 νόσος είναι από μόνη της μία ετερογενής ομάδα
- Όσο καλύτερη η ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία τόσο καλύτερη η πρόγνωση
- Επεμβατική επανασταδιοποίηση του μεσοθωρακίου
- Προγνωστικοί παράγοντες
  - ypN0-N1
  - R0 εκτομή

Decaluwé H et al.
Eur J Cardiothorac Surg 2016

Surgery for stage IIIA (N2)

Με δεδομένο ότι η χειρουργική θεραπεία φαίνεται να είναι επωφελής στους ασθενείς με τουλάχιστον καλή ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία, είναι σωστό όλοι οι ασθενείς με N2 νόσο, ανεξαρτήτως αριθμού λεμφαδένων, να υποβάλλονται σε εισαγωγική θεραπεία και στη συνέχεια να εκτιμάται η ανταπόκρισή τους σε αυτή?

Surgery for stage IIIA (N2)

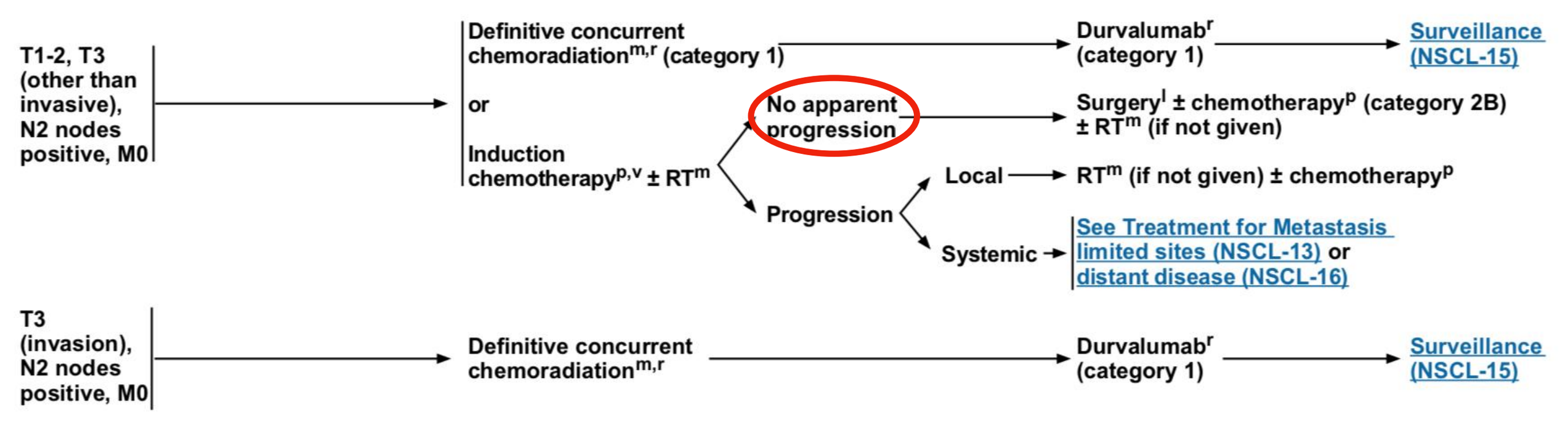
Με δεδομένο ότι η χειρουργική θεραπεία φαίνεται να είναι επωφελής στους ασθενείς με τουλάχιστον καλή ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία, είναι σωστό όλοι οι ασθενείς με N2 νόσο, ανεξαρτήτως αριθμού λεμφαδένων, να υποβάλλονται σε εισαγωγική θεραπεία και στη συνέχεια να εκτιμάται η ανταπόκρισή τους σε αυτή?

Στις περιπτώσεις αυτές, η χειρουργική εκτομή είναι κατάλληλη μόνο για τις περιπτώσεις με πλήρη ανταπόκριση ή και με μερική ανταπόκριση ή απουσία προόδου της νόσου?

Κατευθυντήριες οδηγίες

National Comprehensive Cancer Network®

IIIA (N2), T3N2 (IIIB)



Η ανταπόκριση στη εισαγωγική θεραπεία δεν μπορεί να είναι γνωστή προοπτικά, ανεξαρτήτως του αριθμού των προσβεβλημένων λεμφαδενικών σταθμών

Χειρουργείο διάσωσης

Therapeutic Advances in Medical Oncology

Salvage surgery for recurrent or persistent tumour after radical (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review

Chris Dickhoff, Rene H. J. Otten, Martijn W. Heymans and Max Dahele

Ορισμός: Χειρουργική εκτομή μετά από οριστική CRT (συνήθως 3 μήνες μετά) για επίμονη ή υποτροπιάζουσα τοπική νόσο

Λογική: Προσπάθεια εφαρμογής δεύτερης τοπικής θεραπείας σε δυνητικά εξαιρέσιμη νόσο, απουσία εμφανών απομακρυσμένων μεταστάσεων

Χειρουργείο διάσωσης

Author	Year/patients (M/F; age)	Median follow-up duration (months)	PFS post Sx (median, months)	Site of recurrence	OS post Sx (median, months)
Baumann *et al.*[5]	2008/24 (12/12; median = 60*)	n.r. (29 months for 10 survivors)	12	DP 6, LF 2, LF + DP 3	30 3 years 47%
Kuzmik *et al.*[6]	2013/14 (6/8; median = 64 at Sx)	n.r.	n.r.	n.r.	9 2 years 49%
Yang *et al.*[7]	2015/31 (18/13; median = 58 at Sx)	26 (40 months for survivors)	3 years 30% 5 years 23%	DP 7, LRF 4, LF + DP 2	32.5 3 years 42% 5 years 31%
Dickhoff *et al.*[8]	2016/15 (11/4; median = 59 at CRTx)	12.1	43.6 (EFS)	DP 2, LF + DP 1	46
Shimada *et al.*[9]	2016/18 (17/1; 63 at CRTx*)	46.2	3 years 72%	DP 2, LRF 3, LRF + DP 1	3 years 78%
Sawada *et al.*[10]	2015/8 (8/0; median = 61*)	48	n.r.	RF 1	5 years 75%
Casiraghi *et al.*[11]	2017/35 (27/8; <60 $n = 14$, 60–69 $n = 14$, ⩾70 $n = 7$*)	13	12 3 years 20% 5 years 20%	n.r.	13 3 years 32% 5 years 20%
Schreiner *et al.*[12]	2018/13 (8/5; median = 56 at Sx)	50.4	21.9 5 years 44%	DP 5, LRF 5	29.7 3 years 46% 5 years 46%

*Timepoint or mean/median specifically mentioned.
CRTx, chemoradiotherapy; DP, distant progression; EFS, event free survival; LF, local failure; LRF, locoregional failure; M/F, male/female; n.r., not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RF, regional failure; Sx, surgery.

Dickhoff et al.
Ther Adv Med Oncol 2018

Χειρουργείο διάσωσης

Author	Year/patients (M/F; age)	Median follow-up duration (months)	PFS post Sx (median, months)	Site of recurrence	OS post Sx (median, months)
Baumann *et al.*[5]	2008/24 (12/12; median = 60*)	n.r. (29 months for 10 survivors)	12	DP 6, LF 2, LF + DP 3	30 3 years 47%
Kuzmik *et al.*[6]	2013/14 (6/8; median = 64 at Sx)	n.r.	n.r.	n.r.	9 2 years 49%
Yang *et al.*[7]	2015/31 (18/13; median = 58 at Sx)	26 (40 months for survivors)	3 years 30% 5 years 23%	DP 7, LRF 4, LF + DP 2	32.5 3 years 42% 5 years 31%
Dickhoff *et al.*[8]	2016/15 (11/4; median = 59 at CRTx)	12.1	43.6 (EFS)	DP 2, LF + DP 1	46
Shimada *et al.*[9]	2016/18 (17/1; 63 at CRTx*)	46.2	3 years 72%	DP 2, LRF 3, LRF + DP 1	3 years 78%
Sawada *et al.*[10]	2015/8 (8/0; median = 61*)	48	n.r.	RF 1	5 years 75%
Casiraghi *et al.*[11]	2017/35 (27/8; <60 $n = 14$, 60–69 $n = 14$, ⩾70 $n = 7$*)	13	12 3 years 20% 5 years 20%	n.r.	13 3 years 32% 5 years 20%
Schreiner *et al.*[12]	2018/13 (8/5; median = 56 at Sx)	50.4	21.9 5 years 44%	DP 5, LRF 5	29.7 3 years 46% 5 years 46%

*Timepoint or mean/median specifically mentioned.
CRTx, chemoradiotherapy; DP, distant progression; EFS, event free survival; LF, local failure; LRF, locoregional failure; M/F, male/female; n.r., not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RF, regional failure; Sx, surgery.

Dickhoff et al.
Ther Adv Med Oncol 2018

Χειρουργείο διάσωσης

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

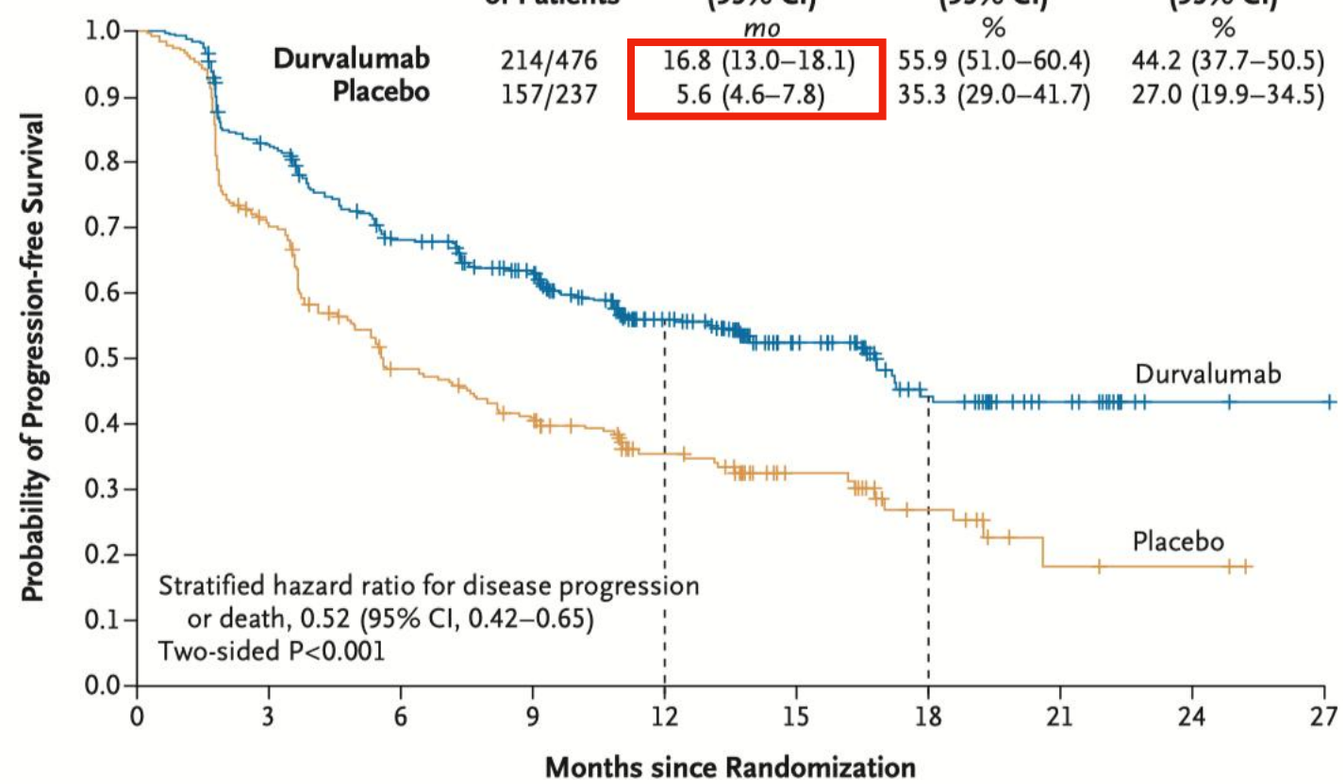
Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

Stage III unresectable* lung cancer

2 or more cycles of platinum based CT
+
Definite concurrent RT (54-66Gy)

Durvalumab | **Placebo**

	No. of Events/ Total No. of Patients	Median PFS (95% CI)	12-Mo PFS (95% CI)	18-Mo PFS (95% CI)
		mo	%	%
Durvalumab	214/476	16.8 (13.0–18.1)	55.9 (51.0–60.4)	44.2 (37.7–50.5)
Placebo	157/237	5.6 (4.6–7.8)	35.3 (29.0–41.7)	27.0 (19.9–34.5)

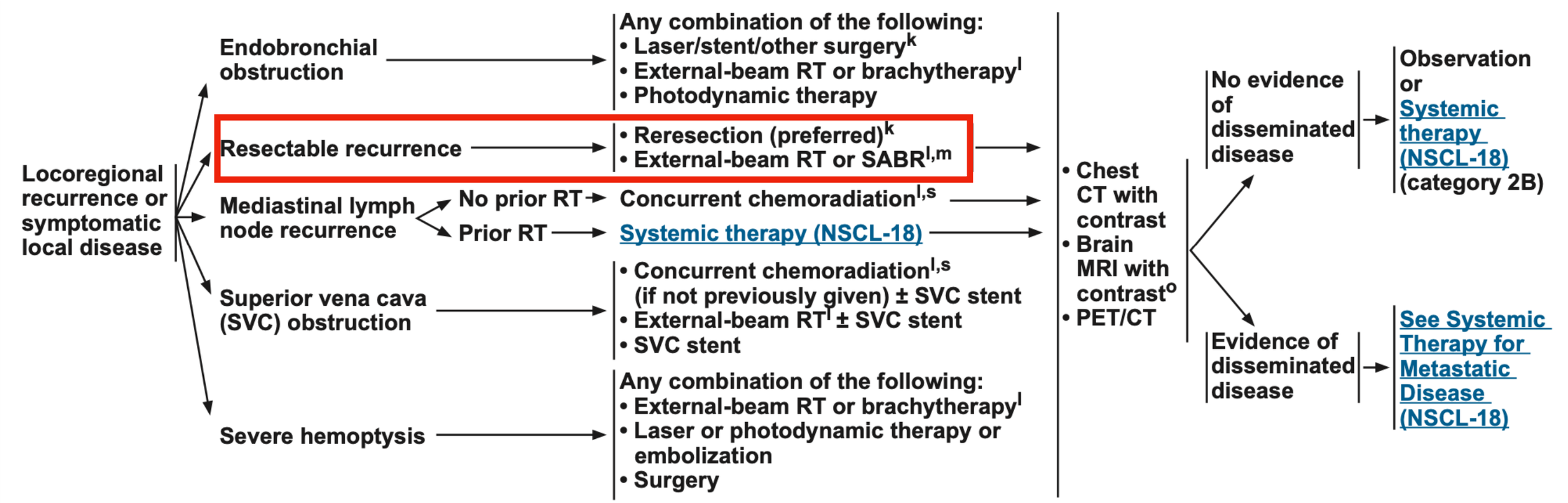


No. at Risk										
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

Antonia et al.
N Engl J Med 2017

Μετά το Durvalumab

National Comprehensive Cancer Network®



- Πριν τη μελέτη PACIFIC: Χειρουργείο διάσωσης μετά από οριστική CRT για εξαιρέσιμη τοπική νόσο (υπόλειμματική νόσος ή υποτροπή)
- Μετά τη μελέτη PACIFIC: Χειρουργείο διάσωσης μετά από οριστική CRT και ανοσοθεραπεία για εξαιρέσιμη τοπική νόσο (υπόλειμματική νόσος ή υποτροπή)

Εισαγωγική ανοσοθεραπεία

Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non–small cell lung cancer

Bott et al. JTCVS July 2019

2 δόσεις Nivolumab (3mg/Kg) 4 και 2 εβδομάδες προεγχειρητικά

Characteristic	Value
Median age (range), y	67 (55-84)
Sex	
Female	11 (52)
Male	10 (48)
Clinical stage	
IA T1N0	2 (10)
IB T2N0	2 (10)
IIA	5 (24)
T1bN1	1 (5)
T2aN1	4 (19)
IIB	5 (24)
T3N0	3 (14)
T2bN1	2 (10)
IIIA	7 (33)
T1N2	2 (10)
T2N2	2 (10)
T3N1	2 (10)
T4N1	1 (5)

Απεικονιστική (CT) ανταπόκριση

- **18/21 (86%): σταθερή νόσος**
- **2/21 (10%): μερική ανταπόκριση**
- **1/21 (5%): πρόοδος νόσου**

Παθολογοανατομική ανταπόκριση

- **9/20 (45%): MPR (<10% νεοπλασματικών κυττάρων)**
- **2/20 (10%): πλήρης ανταπόκριση**
- **8/20 (5%): υποσταδιοποίηση της νόσου**

Εισαγωγική ανοσοθεραπεία

Μελέτες σε εξέλιξη

Trial identifier	Phase	Stage	Neoadjuvant intervention	Primary end point	Target accrual
NCT02998528	III	IB-IIIA	Nivolumab with ipilimumab vs nivolumab with platinum doublet vs platinum doublet	MPR	624
NCT03158129	II	I-IIIA	Nivolumab with or without ipilimumab	MPR	66
NCT02259621	II	IB-IIIA	Nivolumab with or without ipilimumab	MPR	30
NCT02927301	II	IB-IIIA	Atezolizumab	MPR	180
NCT02572843	II	IIIA(N2)	Cisplatin/docetaxel with durvalumab	Event-free survival	68
NCT02818920	II	IB-IIIA	Pembrolizumab (neoadjuvant and adjuvant)	Surgical feasibility	32
NCT03237377	II	IIIA	Durvalumab with radiation	Safety	32

Συμπεράσματα

- Δεν γνωρίζουμε προοπτικά ποιοι ασθενείς με σταδίου IIIA νόσο θα επωφεληθούν από τη χειρουργική εκτομή
- Για τους όγκους T3 και T4 ο ιδανικός υποψήφιος είναι ο ασθενής χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις στο μεσοθωράκιο
- Για τους όγκους αυτούς η πλήρης εκτομή αποτελεί απόλυτη αναγκαιότητα
- Για τη N2 νόσο, όσο καλύτερη η ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία, τόσο καλύτερη η πρόγνωση
- Μετά από ανοσοθεραπεία, η εκτομή υπολειμματικής, τοπικά περιορισμένης νόσου μπορεί να είναι επωφελής

Σας ευχαριστώ πολύ!