

28^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ

Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ

12-15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ATHENS HILTON

15-12 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ΑΘΗΝΕΣ ΗΙΓΙΟΝ

Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ



ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΟΣ

Νέες οδηγίες για την αντιμετώπιση του κακοήθους μεσοθηλιώματος

Βασίλειος Σ. Σκούρας
Πνευμονολόγος

Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
Α΄ Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»



οδηγίες για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος

- ◆ **2010** - European Respiratory Society & European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS)
- ◆ **2015** - European Society of Medical Oncology (ESMO)
- ◆ **2018** – American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- ◆ **2018** – British Thoracic Society (BTS)
- ◆ **2020** - European Respiratory Society & European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS)
(under publication?)



οδηγίες για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος

- ◆ **2010** - European Respiratory Society & European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS)
- ◆ **2015** - European Society of Medical Oncology (ESMO)
- ◆ **2018** – American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- ◆ **2018** – British Thoracic Society (BTS)
- ◆ **2020** - European Respiratory Society & European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS) (under publication?)

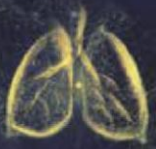


versus



British
Thoracic
Society

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΟΣ
διάγνωση



Μεσοθηλίωμα: διάγνωση

Ερώτηση 1: Ποιά είναι η καλύτερη **διαγνωστική μέθοδος** για το MPM (παρακέντηση, βιοψία με βελόνη, θωρακοσκοπική βιοψία, ανοικτή βιοψία υπεζωκότος);

- ◆ Σε ασθενείς με συμπτωματική υπεζωκοτική συλλογή συνιστάται **παρακέντηση** και κυτταρολογική πλευριτικού υγρού (αρχική εκτίμηση για πιθανό μεσοθηλίωμα)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς που μπορούν να λάβουν αντινεοπλασματική θεραπεία συνιστάται **θωρακοσκοπική βιοψία** (ιστολογική επιβεβαίωση διάγνωσης, σταδιοποίηση, ακριβής καθορισμός ιστολογικού υποτύπου, υλικό για μοριακό έλεγχο) με τον ελάχιστο δυνατό αριθμό λήψεων (<3) για αποφυγή διασποράς νόσου
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς που μπορούν να λάβουν αντινεοπλασματική θεραπεία αλλά η έκταση της νόσου δεν επιτρέπει τη θωρακοσκόπηση συνιστάται **ανοικτή βιοψία υπεζωκότος** (ελάχιστη δυνατή τομή, <6cm)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Σε ασθενείς που ΔΕΝ μπορούν να λάβουν αντινεοπλασματική θεραπεία και έχουν μη-διαγνωστική παρακέντηση ή δεν έχουν υπεζωκοτική συλλογή συνιστάται **βιοψία με βελόνη** από την πιο προσβάσιμη βλάβη
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: διάγνωση

Ερώτηση 2: Είναι η **κυτταρολογική εξέταση** του πλευριτικού υγρού τόσο ευαίσθητη και ειδική όσο η βιοψία υπεζωκότος για τη διάγνωση του MPM;

- ◆ Η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού μπορεί να χρησιμοποιείται ως αρχικό screening test αλλά **δεν έχει επαρκή ευαισθησία** για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος (δυσκολία διάκρισης κακοήθων κυττάρων μεσοθηλιώματος από αντιδραστικά μεσοθηλιακά κύτταρα, προετοιμασία δειγμάτων, έκταση νόσου)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)

Ερώτηση 3: Ποιό panel **ανοσοϊστοχημικών χρώσεων** απαιτείται για τη διάγνωση του MPM;

- ◆ Η ιστολογική εξέταση πρέπει να συνοδεύεται από ανοσοϊστοχημεία με τη χρήση δεικτών που αναμένεται να είναι θετικοί (**π.χ. calretinin, keratins 5/6 και nuclear WT1**) και δεικτών που αναμένεται να είναι αρνητικοί (**π.χ. CEA, EPCAM, claudin-4 και TTF-1**) στο μεσοθηλίωμα
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: **διάγνωση**

Ερώτηση 4: Έχει προγνωστική σημασία ο **ιστολογικός υπότυπος** του μεσοθηλιώματος; Ποιός είναι ο ορθός τρόπος αναφοράς της ιστολογικής σύνθεσης του MPM;

- ◆ Η παθολογοανατομική έκθεση πρέπει να αναφέρει αν το μεσοθηλίωμα είναι **επιθηλιοειδές, σαρκωματοειδές ή διφασικό**, επειδή αυτοί οι υπότυποι έχουν σαφή προγνωστική σημασία
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε χειρουργικές βιοψίες με επαρκές βιοπτικό υλικό μπορεί να γίνει **περαιτέρω υποτυποποίηση και ποσοτικοποίηση** του επιθηλιοειδούς έναντι του σαρκωματοειδούς τμήματος του MPM
(Type of recommendation: informal consensus; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: **διάγνωση**

Ερώτηση 5: Υπάρχουν **βιοδείκτες** (non-tissue-based) που να χρησιμεύουν στη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με MPM;

- ◆ Οι βιοδείκτες (SMRP, OPN, FBLN3) που ελέγχονται τη τρέχουσα χρονική περίοδο δεν έχουν την απαιτούμενη ευαισθησία ή ειδικότητα για τη διάγνωση, πρόγνωση ή παρακολούθηση των ασθενών με MPM και για αυτό τον λόγο **δεν συνιστώνται** (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)

Ερώτηση 6: Έχει κάποιο ρόλο ο **γονιδιακός έλεγχος** του όγκου στους ασθενείς με MPM;

- ◆ Παρότι ο γονιδιακός έλεγχος χρησιμοποιείται σε ερευνητική βάση και είναι πιθανό να χρησιμεύσει κλινικά στο εγγύς μέλλον, **δεν συνιστάται** στην παρούσα χρονική στιγμή (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: διάγνωση

Απεικονιστικές εξετάσεις για διάγνωση και σταδιοποίηση

- ◆ Χρησιμοποιήστε **CT θώρακος** με σκιαγραφικό (τεχνική απεικόνισης υπεζωκότα) ως αρχική απεικονιστική μέθοδο στην εκτίμηση ασθενών με υποψία μεσοθηλιώματος (Grade D)
- ◆ Η χρήση του PET-CT για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πλευρόδεση ενώ πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση TBC (Grade D)
- ◆ Σε ασθενείς στους οποίους η μεταβολή του T σταδίου θα τροποποιήσει τη στρατηγική αντιμετώπισης, χρησιμοποιήστε **MRI θώρακος** (Grade D)
- ◆ Σε ασθενείς στους οποίους ο αποκλεισμός απομακρυσμένων μεταστάσεων θα τροποποιήσει τη στρατηγική αντιμετώπισης, χρησιμοποιήστε **PET-CT** (Grade D)



Μεσοθηλίωμα: διάγνωση

Ιστολογική διάγνωση

- ◆ Συνιστάται **ανοσοϊστοχημεία** για τη διαφορική διάγνωση του μεσοθηλιώματος τόσο σε βιοπτικά όσο και σε κυτταρολογικά υλικά (Grade D)
- ◆ Απαιτείται **συνδυασμός** τουλάχιστον **δύο θετικών μεσοθηλιακών δεικτών** (calretinin, cytokeratin 5/6, WT-1, D-240) και τουλάχιστον **δύο αρνητικών δεικτών αδενοκαρκινώματος** (TTF1, CEA, Ber-EP4) για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος (Grade D)
- ◆ Μην αρκείστε μόνο σε **κυτταρολογική εξέταση** για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος εκτός αν **βιοψία** δεν μπορεί να ληφθεί ή δεν απαιτείται για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενείς με κακό PS (Grade D)
- ◆ Η παθολογοανατομική έκθεση πρέπει να αναφέρει τον **ιστολογικό υπότυπο** του μεσοθηλιώματος (Grade D)



Μεσοθηλίωμα: διάγνωση

Βιοδείκτες

- ◆ Μη χρησιμοποιείτε μόνο βιοδείκτες για τη διάγνωση μεσοθηλιώματος (Grade B)
- ◆ Σκεφτείτε τη χρήση βιοδεικτών σε ασθενείς με ύποπτη κυτταρολογική εξέταση που δεν είναι σε θέση να υποβληθούν σε επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις (Grade B)
- ◆ Μη χρησιμοποιείτε βιοδείκτες για να προβλέψετε την ανταπόκριση στη θεραπεία ή την επιβίωση των ασθενών με μεσοθηλίωμα (Grade B)
- ◆ Μη χρησιμοποιείτε βιοδείκτες ως screening test για μεσοθηλίωμα (Grade C)

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΟΣ
σταδιοποίηση



Μεσοθηλίωμα: σταδιοποίηση

Ερώτηση 1: Ποιές **εξετάσεις** απαιτούνται για τη **σταδιοποίηση** των ασθενών με MPM; (CT, PET-CT, MRI, μεσοθωρακοσκόπηση, θωρακοσκόπηση, λαπαροσκόπηση, EBUS)

- ◆ **CT θώρακος και άνω κοιλίας** με iv σκιαγραφικό συνιστάται ως **αρχική εξέταση** σταδιοποίησης σε ασθενείς με MPM
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Το **PET-CT** θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική εξέταση σταδιοποίησης σε ασθενείς με MPM που είναι **υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση** του όγκου. Μπορεί να παραληφθεί σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση του όγκου
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Αν η CT ή το PET-CT αναδείξουν **ύποπτες εστίες στην κοιλία**, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί **CT άνω-κάτω κοιλίας** με iv και per os σκιαγραφικό
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ **MRI** μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περαιτέρω εκτίμηση πιθανής διήθησης διαφράγματος, θωρακικού τοιχώματος, μεσοθωρακίου ή άλλων δομών από τον όγκο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: σταδιοποίηση

Ερώτηση 1: Ποιές **εξετάσεις** απαιτούνται για τη **σταδιοποίηση** των ασθενών με MPM; (CT, PET-CT, MRI, μεσοθωρακοσκόπηση, θωρακοσκόπηση, λαπαροσκόπηση, EBUS)

- ◆ Σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για **maximal surgical cytoreduction** και εμφανίζουν **διογκωμένους ή PET(+)** μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, θα πρέπει να γίνεται **μεσοθωρακοσκόπηση ή/και EBUS**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε περίπτωση που η CT ή το PET-CT αναδείξει υπεζωκοτικές βλάβες στο άλλο ημιθωράκιο, θα μπορούσε να γίνει **θωρακοσκόπηση** προκειμένου να αποκλειστεί επέκταση της νόσου στο απέναντι ημιθωράκιο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Σε ασθενείς με υποψία ενδοπεριτοναϊκής νόσου από τον απεικονιστικό έλεγχο, οι οποίοι δεν έχουν άλλη αντένδειξη για χειρουργείο, συνιστάται η διενέργεια **λαπαροσκόπησης**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: σταδιοποίηση

Ερώτηση 2: Ποιοί είναι οι **περιορισμοί του υπάρχοντος συστήματος σταδιοποίησης** για τη χειρουργική και κλινική σταδιοποίηση του MPM;

- ◆ Το **τρέχον σύστημα σταδιοποίησης (AJCC/UICC)** συνεχίζει να παρουσιάζει δυσκολίες στη κλινική σταδιοποίηση των ενδεικτών T και N, και επομένως μπορεί να είναι ανακριβές στην εκτίμηση της πρόγνωσης. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι σε ασθενείς κλινικού σταδίου I/II, μπορεί να διαπιστωθεί μεγαλύτερο στάδιο νόσου διεγχειρητικά
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: σταδιοποίηση

Ερώτηση 3: Ποιός είναι ο καλύτερος τρόπος **απεικονιστικής μέτρησης του όγκου** και εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία; (RECIST 1.1, modified RECIST for mesothelioma, volumetrics)

- ◆ Η ιδανική μέθοδος μέτρησης του μεσοθηλιώματος απαιτεί εξειδικευμένο ακτινολόγο, ο οποίος θα προσδιορίσει σημεία μέτρησης σύμφωνα με τα κριτήρια **modified RECIST for mesothelioma**. Αυτή η μέθοδος απαιτεί το άθροισμα του πάχους έως 6 σημείων (στόχων), πάχους τουλάχιστον 1cm το καθένα (μετρούμενου κάθετα στο θωρακικό τοίχωμα ή το μεσοθωράκιο), με μέγιστο 2 στόχους εντός 3 τομών που απέχουν 1cm μεταξύ τους.
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Η μέτρηση του **όγκου (volumetry) της νεοπλασματικής βλάβης** με CT μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της κλινικής σταδιοποίησης αλλά παραμένει σε ερευνητικό στάδιο και δεν συνιστάται
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Η **εκτίμηση ανταπόκρισης νόσου** συνιστάται να βασίζεται στα **κριτήρια RECIST** με τη σύγκριση των αθροισμάτων μεταξύ διαδοχικών CT
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)

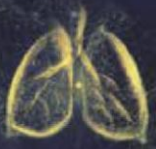
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΟΣ
προγνωστικά score



Πρόγνωση

- ◆ Σκεφτείτε τον υπολογισμό ενός προγνωστικού score κατά τη διάγνωση ασθενούς με μεσοθηλίωμα (Grade D)
- ◆ Τα προγνωστικά score μπορούν να παρέχουν στον ιατρό και τον ασθενή χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την επιβίωση αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (Grade D)
- ◆ Αν θέλετε να υπολογίσετε ένα προγνωστικό score χρησιμοποιείτε ένα από τα παρακάτω:
 - EORTC prognostic score
 - CALGB score
 - modified Glasgow prognostic score (mGPS)
 - LENT score (εάν υπάρχει υπεζωκοτική συλλογή)
 - decision tree analysis
- ◆ Το decision tree analysis είναι μάλλον το πιο χρήσιμο στην καθημερινή κλινική πράξη

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΟΣ
θεραπεία



Μεσοθηλίωμα: χημειοθεραπεία

Ερώτηση 1: σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν μεσοθηλίωμα υπεζωκότος, ποιός ο **ρόλος της ΧΜΘ** - βελτιώνει την επιβίωση και την QoL; (α) ποιός θα έπρεπε να λάβει υποστηρικτική αγωγή αντί για ΧΜΘ, (β) ποιός ο ρόλος επιπρόσθετων θεραπευτικών μέτρων σε αυτούς τους ασθενείς;

- ◆ Χημειοθεραπεία πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα επειδή βελτιώνει την επιβίωση και την QoL
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με επιθηλιοειδές μεσοθηλίωμα και ελάχιστη υπεζωκοτική νόσο που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο, θα μπορούσαν να τεθούν σε στενή παρακολούθηση πριν την έναρξη ΧΜΘ
(Type of recommendation: informal consensus; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Σε ασθενείς με κακό performance status (PS:2), μπορεί να προσφερθεί είτε ΧΜΘ με έναν παράγοντα είτε μόνο παρηγορική θεραπεία. Οι ασθενείς με PS ≥ 3 πρέπει να λάβουν μόνο παρηγορική θεραπεία
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: χημειοθεραπεία

Ερώτηση 2: Ποιο είναι το **καλύτερο χημειοθεραπευτικό σχήμα** σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν μεσοθηλίωμα υπεζωκότος που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο;

- ◆ Το συνιστώμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα είναι **remetrexed και platinum**. Παρόλα αυτά, σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να δίδεται εναλλακτικά η δυνατότητα ένταξης σε μελέτη
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)

Ερώτηση 3: Ποιός είναι ο **ρόλος της προσθήκης bevacizumab** στο ΧΜΘ σχήμα του remetrexed-platinum;

- ◆ Η προσθήκη **bevacizumab** στο χημειοθεραπευτικό σχήμα remetrexed-platinum **βελτιώνει την επιβίωση** σε επιλεγμένους και για αυτό θα πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη για το φάρμακο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Το bevacizumab **δεν συνιστάται** σε ασθενείς με **PS \geq 2, σημαντική καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, αρρυθμιστή υπέρταση, ηλικία >75 ετών, κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης** ή άλλη αντένδειξη στο φάρμακο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: χημειοθεραπεία

Ερώτηση 4: Πότε μπορεί το **carboplatin** να χρησιμοποιηθεί αντί του cisplatin;

- ◆ Σε ασθενείς που μπορεί να μην ανεχθούν το cisplatin, συνιστάται η χρήση του carboplatin ως υποκατάστατο του cisplatin
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)

Ερώτηση 5: Ποιά είναι η πιο αποτελεσματική **θεραπεία 2^{ης} γραμμής** σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα υπεζωκότος;

- ◆ Το σχήμα **pemetrexed-platinum** μπορεί να επαναχορηγηθεί σε ασθενείς που πέτυχαν **μακροχρόνιο (>6 μήνες) έλεγχο** της νόσου τους με το ίδιο σχήμα στην 1^η γραμμή
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Δεδομένης της πολύ χαμηλής αποτελεσματικότητας των ΧΜΘ παραγόντων 2^{ης} γραμμής, συνιστάται **συμμετοχή σε κλινικές μελέτες**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ενταχθούν σε κλινική μελέτη, μπορεί να χορηγηθεί **vinorelbine** ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: χημειοθεραπεία

Ερώτηση 6: Ποιά είναι η ιδανική **διάρκεια της θεραπείας 1^{ης} γραμμής** στο μεσοθηλίωμα;

- ◆ Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με επιθηλιοειδές μεσοθηλίωμα και μικρή έκταση νόσου που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο, μπορεί να προταθεί η στενή παρακολούθηση πριν την έναρξη συστηματικής θεραπείας
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Η ΧΜΘ 1^{ης} γραμμής με remetrexed-platinum πρέπει να χορηγείται για 4-6 κύκλους. Στους ασθενείς με σταθερή ή ανταποκρινόμενη νόσο συνιστάται διάλειμμα από τη ΧΜΘ σε αυτό το σημείο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση θεραπείας συντήρησης και για αυτό δεν συνιστάται
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση θεραπείας συντήρησης με remetrexed και για αυτό δεν συνιστάται
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong)



Συστηματική αντικαρκινική θεραπεία

- ◆ Σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα και καλό PS (1-2), χορηγήστε θεραπεία 1^{ης} γραμμής με **cisplatin και pemetrexed**. Σε χώρες που υπάρχει έγκριση, μπορεί να προστεθεί bevacizumab στο παραπάνω ΧΜΘ σχήμα. Το raltitrexed μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά αντί του pemetrexed (Grade A)
- ◆ Μη χορηγείτε pemetrexed ή vorinostat ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα (Grade A)
- ◆ Σε περίπτωση αντένδειξης του cisplatin, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το **carboplatin** σε συνδυασμό με το pemetrexed
- ◆ Ασθενείς με καλό PS που πρόκειται να λάβουν **θεραπεία 2^{ης} γραμμής**, καλό είναι να εντάσσονται σε **κλινικές μελέτες**
- ◆ Ο ρόλος της **ανοσοθεραπείας** πρέπει να εκτιμηθεί σε μεγάλες μελέτες φάσης III



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική αντιμετώπιση

Ερώτηση 1: Ποιός ο **ρόλος της χειρουργικής κυτταρομείωσης** στο μεσοθηλίωμα – βελτιώνει επιβίωση ή QoL;

(α) πετυχαίνει ποτέ ίαση και παρατείνει την επιβίωση συγκρινόμενη με τη ΧΜΘ μόνο, (β) υπάρχει κάποια επιπρόσθετη επιλογή σε αυτούς τους ασθενείς, (γ) ποιοι ασθενείς δεν πρέπει να θεωρούνται ικανοί για χειρουργική κυτταρομείωση;

- ◆ Σε ασθενείς με **νόσο πρώιμου σταδίου**, συνιστάται ισχυρά η διενέργεια **μέγιστης χειρουργικής κυτταρομείωσης** (υπολειπόμενος όγκος μετά την εκτομή <1cm)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Η μέγιστη χειρουργική κυτταρομείωση ως μοναδικό θεραπευτικό μέτρο είναι συνήθως ανεπαρκής και για αυτό πρέπει να χορηγείται **επιπρόσθετη αντινεοπλασματική θεραπεία (ΧΜΘ ή/και ΑΚΘ)**. Αυτή η απόφαση συνιστάται να λαμβάνεται από Ογκολογικό Συμβούλιο (ΘΡΧ, ΠΝΕΥΜ, ΟΓΚ, ΑΚΘ)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Ασθενείς με **διαφραγματική νόσο, πολυεστιακή προσβολή θωρακικού τοιχώματος ή ιστολογικά αποδεδειγμένη προσβολή ετερόπλευρων μεσοθωρακικών ή υπερκλείδιων λεμφαδένων** πρέπει να υποβληθούν σε **προεγχειρητική ΧΜΘ**. **Η ύπαρξη N3 νόσου αποτελεί αντένδειξη για χειρουργείο**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική αντιμετώπιση

Ερώτηση 2: Επηρεάζει ο **ιστολογικός τύπος** ή το **status μεσοθωρακικών λεμφαδένων** την επιλογή των ασθενών που θα οδηγηθούν σε **χειρουργείο**;

- ◆ Ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο **σαρκωματοειδές** μεσοθηλίωμα δεν πρέπει να υποβάλλονται σε μέγιστη χειρουργική κυτταρομείωση
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη **προσβολή σύστοιχων μεσοθωρακικών λεμφαδένων** πρέπει να υποβάλλονται σε μέγιστη χειρουργική κυτταρομείωση μόνο στο πλαίσιο συνδυαστικής θεραπείας (προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ΧΜΘ). Ιδανικά, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να εντάσσονται σε κλινικές μελέτες
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)

Ερώτηση 3: Πώς πρέπει να σχεδιάζουν οι ΘΡΧ την **έκταση** ενός χειρουργείου;

- ◆ Μέγιστη χειρουργική κυτταρομείωση επιτυγχάνεται είτε με **εξωπνευμονική πνευμονεκτομή (EPP)** είτε με τεχνικές που διατηρούν τον πνεύμονα (lung-sparing, π.χ. **pleurectomy/decortication, extended P/D**). Οι **lung-sparing τεχνικές** πρέπει να αποτελούν την πρώτη επιλογή λόγω χαμηλότερου διεγχειρητικού και μακροπρόθεσμου κινδύνου. Η EPP θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς και σε εξειδικευμένα κέντρα
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική αντιμετώπιση

Ερώτηση 4: Ποιές είναι διαφορές μεταξύ των χειρουργείων που στοχεύουν στην ίαση και εκείνων που έχουν παρηγορικό χαρακτήρα;

(α) ποιοί ασθενείς είναι οι πιο κατάλληλοι για χειρουργείο με σκοπό την ίαση, (β) ποιοι ασθενείς είναι πιο κατάλληλοι για χειρουργείο με παρηγορικό χαρακτήρα

- ◆ **Μέγιστη κυτταρομείωση** (είτε lung-sparing είτε non-lung sparing) πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένα **προεγχειρητικά καρδιοαναπνευστικά λειτουργικά κριτήρια**, δεν έχουν ένδειξη **εξωθωρακικής νόσου** και μπορούν να λάβουν **συνδυαστική θεραπεία** (προεγχειρητική ή μετεγχειρητική)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς με **συμπτωματική υπεζωκοτική συλλογή**, **PS ≥ 2** ή σε εκείνους που **δεν δύνανται** να υποβληθούν σε μέγιστη κυτταρομείωση (λόγω έκτασης νόσου ή συνοδών νοσημάτων) συνιστώνται **παρηγορητικά μέτρα**, όπως μόνιμοι υποδόριοι καθετήρες, θωρακοσκόπηση με μερική εκτομή ή/και πλευρόδεση
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς με **συμπτωματική περικαρδιακή συλλογή** μπορεί να πραγματοποιηθεί **διαδερμική παρακέντηση ή περικαρδιακό παράθυρο**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική αντιμετώπιση

Ερώτηση 5: Πρέπει η μέγιστη κυτταρομείωση να **συνδυάζεται με ΧΜΘ και/ή ΑΚΘ**;

(α) πρέπει η ΧΜΘ να χορηγείται πριν ή μετά το χειρουργείο; (β) ποιά είναι η ιδανική διάρκεια προεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής ΧΜΘ;

- ◆ Από τη στιγμή που η μέγιστη κυτταρομείωση δεν αναμένεται να οδηγήσει σε R0 εκτομή, υπάρχει ισχυρή σύσταση για χορήγηση **συνδυασμένης θεραπείας με ΧΜΘ και/ή ΑΚΘ**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Η **ΧΜΘ** μπορεί να χορηγηθεί είτε **πριν είτε μετά το χειρουργείο** στο πλαίσιο συνδυασμένης θεραπείας
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Η **μετεγχειρητική ΑΚΘ** μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής και θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μέγιστη κυτταρομείωση – λόγω περίπλοκης τεχνικής, καλό είναι να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Στο πλαίσιο συνδυασμένης θεραπείας, συνιστάται η χορήγηση **4-6 κύκλων pemetrexed-platinum** σχήματος **προ- ή μετεγχειρητικά**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική αντιμετώπιση

Ερώτηση 6: Ποιός είναι ο ρόλος των περι- ή διεγχειρητικών **ενδοϋπεζωκοτικών θεραπειών** (ΧΜΘ, φωτοδυναμική θεραπεία);

- ◆ Ενδοϋπεζωκοτικές θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε **εξειδικευμένα κέντρα**, κατά προτίμηση στο πλαίσιο **κλινικών μελετών**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)

Ερώτηση 7: Ποιός είναι ο ιδανικός **τρόπος διαχείρισης της υπεζωκοτικής συλλογής** σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα; Ποιός ο ρόλος της πλευρόδεσης έναντι των μόνιμων υποδόριων ενδοϋπεζωκοτικών καθετήρων;

- ◆ Οι **μόνιμοι υποδόριοι ενδοϋπεζωκοτικοί καθετήρες** **δεν συνιστώνται** στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε **χειρουργείο** μέγιστης κυτταρομείωσης λόγω **κινδύνου εμφύτευσης της νόσου στο θωρακικό τοίχωμα**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς που **δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο** μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε τοποθέτηση **μόνιμων υποδόριων ενδοϋπεζωκοτικών καθετήρων** είτε **πλευρόδεση**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική θεραπεία

Ο ρόλος του χειρουργείου

- ◆ **MHN** προχωράτε σε **θωρακοσκοπική μερική πλευρεκτομή (VATS partial pleurectomy – VATS-PP)** αντί για **πλευρόδεση με τάλκη** στο μεσοθηλίωμα (Grade A)
- ◆ **MHN** προχωράτε σε **VATS εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή (extrapleural pneumonectomy – EPP)** στο μεσοθηλίωμα (Grade B)
- ◆ **MHN** προχωράτε σε **εκτεταμένη πλευρεκτομή και αποφλοιώση (extended pleurectomy decortication – EPD)** εκτός κλινικής μελέτης (Grade D)
- ◆ Ο ρόλος της VATS-PP και της EPD σε ασθενείς με καλή πρόγνωση πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω σε κλινικές μελέτες που να περιλαμβάνουν αξιόπιστη μέτρηση της QoL



Μεσοθηλίωμα: χειρουργική θεραπεία

Διαχείριση υπεζωκοτικής συλλογής

- ◆ Σε **συμπτωματικούς** ασθενείς προχωρήστε είτε σε **πλευρόδεση με τάλκη** (slurry ή roudrage) είτε σε τοποθέτηση **μόνιμου υποδόριου υπεζωκοτικού καθετήρα** (Grade A)
- ◆ Η πλευρόδεση με talc slurry ή με θωρακοσκοπικό talc roudrage προτιμάται έναντι της χειρουργικής VATS-PP (μερική πλευρεκτομή) για τον έλεγχο του υπεζωκοτικού υγρού στο μεσοθηλίωμα (Grade A)



Μεσοθηλίωμα: ακτινοθεραπεία

Ερώτηση 1: Πρέπει να **ακτινοβολούνται τα σημεία εισόδου** επεμβατικών εργαλείων στον θώρακα προκειμένου να αποφευχθεί τοπική υποτροπή της νόσου;

- ◆ Γενικώς, **δεν συνιστάται** ακτινοβόληση των σημείων εισόδου επεμβατικών εργαλείων στον θώρακα προκειμένου να αποφευχθεί τοπική υποτροπή της νόσου
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Συνιστάται **μετεγχειρητική ΑΚΘ** σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε **εκτομή των διηθημένων καναλιών εισόδου εργαλείων** (θετική ιστολογική)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)

Ερώτηση 2: Ποιός ο ρόλος της **παρηγορικής ΑΚΘ**; Ποια είναι η ιδανική δόση και κλασματοποίηση;

- ◆ Η ΑΚΘ πρέπει να χρησιμοποιείται ως **εργαλείο ανακούφισης** των ασθενών με συμπτωματική νόσο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Συνιστάται η χρήση των **συνηθισμένων δοσολογικών σχημάτων** όπως χρησιμοποιούνται σε άλλες νόσους (8 Gy x μία συνεδρία, 4 Gy x πέντε συνεδρίες ή 3 Gy x δέκα συνεδρίες)
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



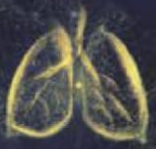
Μεσοθηλίωμα: ακτινοθεραπεία

Ερώτηση 3: Ποιός ο ρόλος της ΑΚΘ στην **ασυμπτωματική υποτροπή νόσου**; Ποιά η ιδανική δόση και κλασματοποίηση;

- ◆ ΑΚΘ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ασυμπτωματική υποτροπή νόσου. Η δοσολογία και κλασματοποίηση εξαρτώνται από σημείο της υποτροπής και την έκταση της νόσου και πρέπει να καθορίζονται από τον Ακτινοθεραπευτή σε συνεννόηση με τον ασθενή
(Type of recommendation: informal consensus; Strength of recommendation: moderate)

Ερώτηση 4: Ποιός ο ρόλος της ΑΚΘ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε **κυτταρομειωτικό χειρουργείο χωρίς διατήρηση του πνεύμονα (non-lung sparing)**;

- ◆ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτικό χειρουργείο χωρίς διατήρηση του πνεύμονα (non-lung sparing), μπορεί να χορηγηθεί **μετεγχειρητική ΑΚΘ ημιθωρακίου**
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτικό χειρουργείο χωρίς διατήρηση του πνεύμονα (non-lung sparing), θα μπορούσε να χορηγηθεί **προεγχειρητική ΑΚΘ ημιθωρακίου**. Αυτή η προσέγγιση είναι αρκετά τοξική και πρέπει να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα στο πλαίσιο μελετών
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)



Μεσοθηλίωμα: ακτινοθεραπεία

Ερώτηση 5: Ποιός ο ρόλος της ΑΚΘ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε **κυτταρομειωτικό χειρουργείο με διατήρηση του πνεύμονα (lung sparing)**;

- ◆ Μπορεί να χορηγηθεί **μετεγχειρητική ΑΚΘ** (intensity-modulated radiation therapy - **IMRT**) **ημιθωρακίου**. Αυτή η προσέγγιση είναι αρκετά τοξική και πρέπει να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα στο πλαίσιο μελετών
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)
- ◆ Λόγω αυξημένης πιθανότητας για σοβαρή πνευμονική τοξικότητα, η μετεγχειρητική ΑΚΘ δεν συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτικό χειρουργείο με διατήρηση του πνεύμονα (lung sparing, P/D ή extended P/D)
(Type of recommendation: informal consensus; Strength of recommendation: strong)

Ερώτηση 6: Ποιές είναι οι **καταλληλότερες ΑΚΘ τεχνικές** (electrons, 2D, 3D, IMRT, protons);

- ◆ Για παρηγορική ΑΚΘ, τα electrons, 2D, 3D και IMRT μπορούν να θεωρηθούν κατάλληλες τεχνικές ανάλογα με το όργανο-στόχος και τα όργανα σε κίνδυνο
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)
- ◆ Για προ- ή μετεγχειρητική ΑΚΘ ημιθωρακίου, συνιστάται η χρήση 3D ή IMRT. Η proton-therapy μπορεί να γίνει σε εξειδικευμένα κέντρα στο πλαίσιο μελετών
(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong)



Ακτινοθεραπεία

- ◆ **ΜΗΝ** χορηγείτε **προφυλακτική ακτινοθεραπεία** στα κανάλια εισόδου εργαλείων στον θώρακα (Grade A)
- ◆ **ΜΗΝ** χορηγείτε **προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία** στο μεσοθηλίωμα (Grade A)
- ◆ **ΜΗΝ** χορηγείτε **ακτινοθεραπεία ημιθωρακίου** στο μεσοθηλίωμα (Grade D)
- ◆ Σκεφτείτε τη χορήγηση **παρηγορικής ΑΚΘ** για την αντιμετώπιση εντοπισμένου πόνου, όταν η κατανομή του πόνου συμπίπτει με υποκείμενη νόσο (Grade D)
- ◆ Απαιτούνται προοπτικές κλινικές μελέτες για τον ρόλο της ΑΚΘ στην αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος



οδηγίες για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος



British
Thoracic
Society

Διάγνωση	✓	✓
Σταδιοποίηση	✓	✓
Προγνωστικά score	✗	✓
Χημειοθεραπεία	✓	✓
Χειρουργική θεραπεία	✓	✗
Ακτινοθεραπεία	✓	✗



οδηγίες για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος



Nevertheless, it is impossible to predict the biology of an epithelial MPM, even when it presents at an early stage or with minimal bulk. No randomized study comparing surgery for early-stage MPM with favorable prognostic indices to observation or chemotherapy has been performed, and systematic surgical reviews rarely address this issue. An analysis of 14 retrospective studies evaluating EPP, chemotherapy, or palliative surgery reported

Τα σημεία διαφωνίας της ASCO δεν στηρίζονται σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες αλλά κυρίως σε αναδρομικές μελέτες

28^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ

Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ

12-15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ATHENS HILTON

15-12 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ΑΘΗΝΕΙΣ ΗΙΓΙΟΝ

Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

για την προσοχή σας

Βασίλειος Σ. Σκούρας
Πνευμονολόγος

Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
Α΄ Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»