

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ιωάννης Δημητρούλης

Διευθυντής ΕΣΥ

6^η κλινική ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Small Cell Lung Cancer

SCLC - МКП

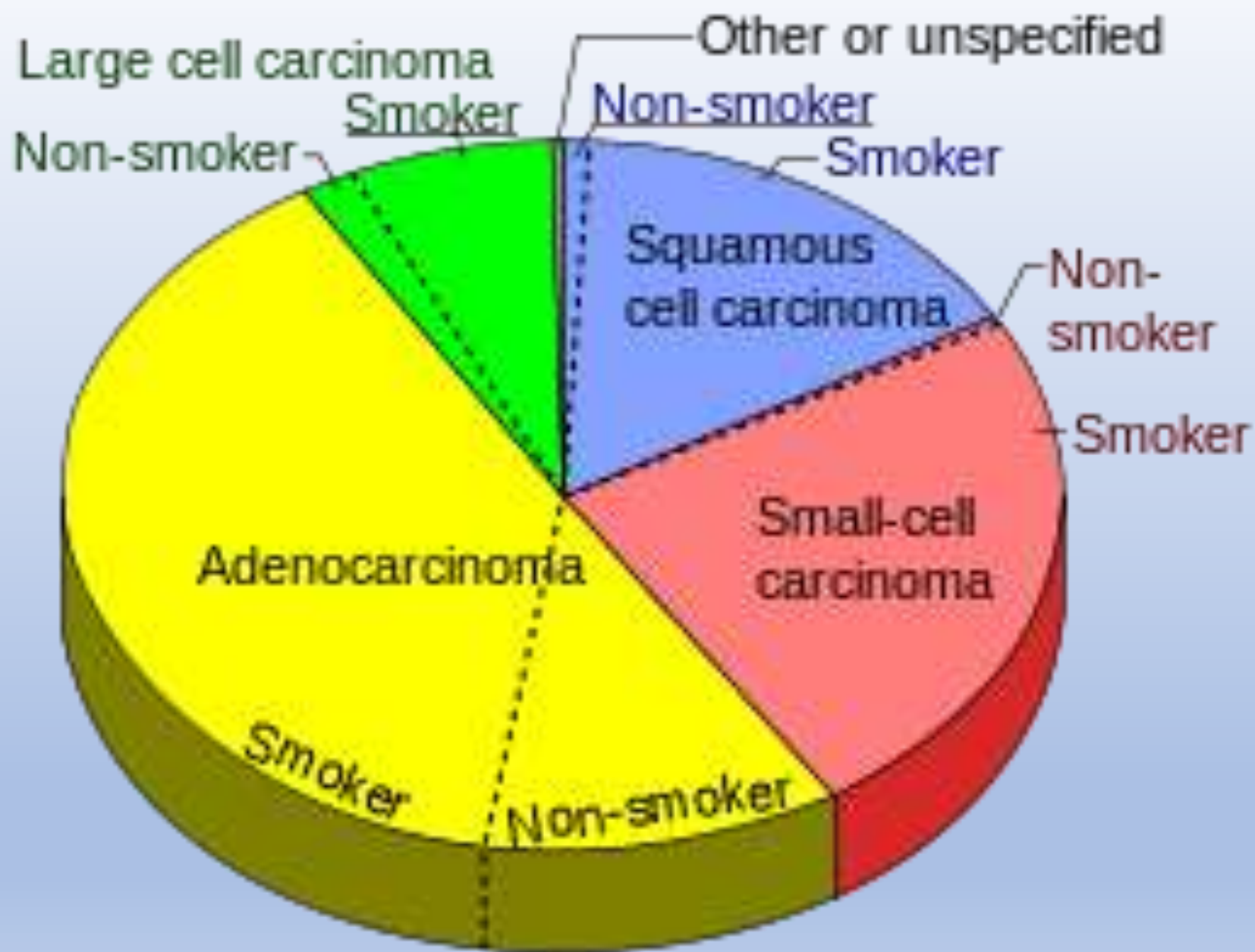
Διαφορές από τον ΜΜΚΠ (NSCLC)

- Γρήγορος ρυθμός διπλασιασμού
- Μεγάλος ρυθμός ανάπτυξης
- Πρώιμη ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων
- Αν και αρχικά είναι ευαίσθητος στη ΧΜΘ και ΑΚΘ, οι ασθενείς **σε λίγους μήνες** μ' ένα χρόνο συνήθως υποτροπιάζουν με χημειοανθεκτική νόσο.

- Εμφανίζεται **σχεδόν αποκλειστικά σε καπνιστές** και συχνότερα σε βαρείς καπνιστές

- Μη καπνιστές 2.9%

- [Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. Cancer Lett 1995; 88:1.](#)



Ιστολογία

- Oat cell («κυττάρων βρώμης»)
- Intermediate type (Ενδιάμεσος κυτταρικός τύπος)
- Combined type (Μικτός τύπος)

W.H.O. – Νευροενδοκρινείς όγκοι

- **SCLC**
- **Μικτό SCLC** (συνιστάμενο κυρίως από SCLC με κάποιες περιοχές NSCLC)
- **LCNEC** (Large Cell Neuroendocrine Carcinoma)
- **Καρκινοειδής όγκοι**, τυπικοί και άτυποι

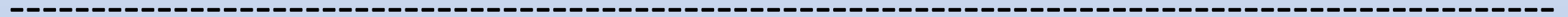
- [Travis, WD.. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours.. In: Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart., Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermelink, HK, Harris, CC. \(Eds\), IARC Press, Lyon 2004. p.19.](#)

- SCLC



Όγκοι υψηλής διαφοροποίησης

- LCNEC



- Combined SCLC

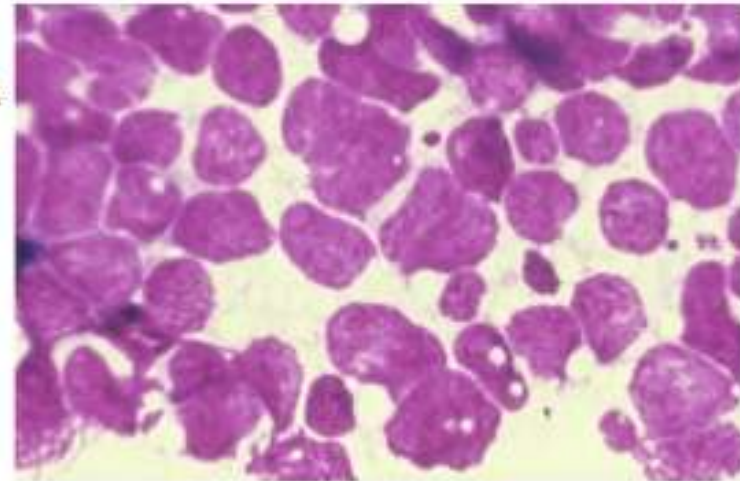
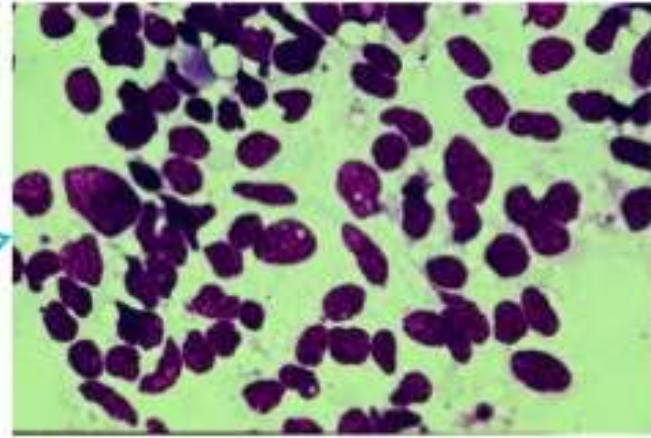
- Τυπικά
και άτυπα καρκινοειδή

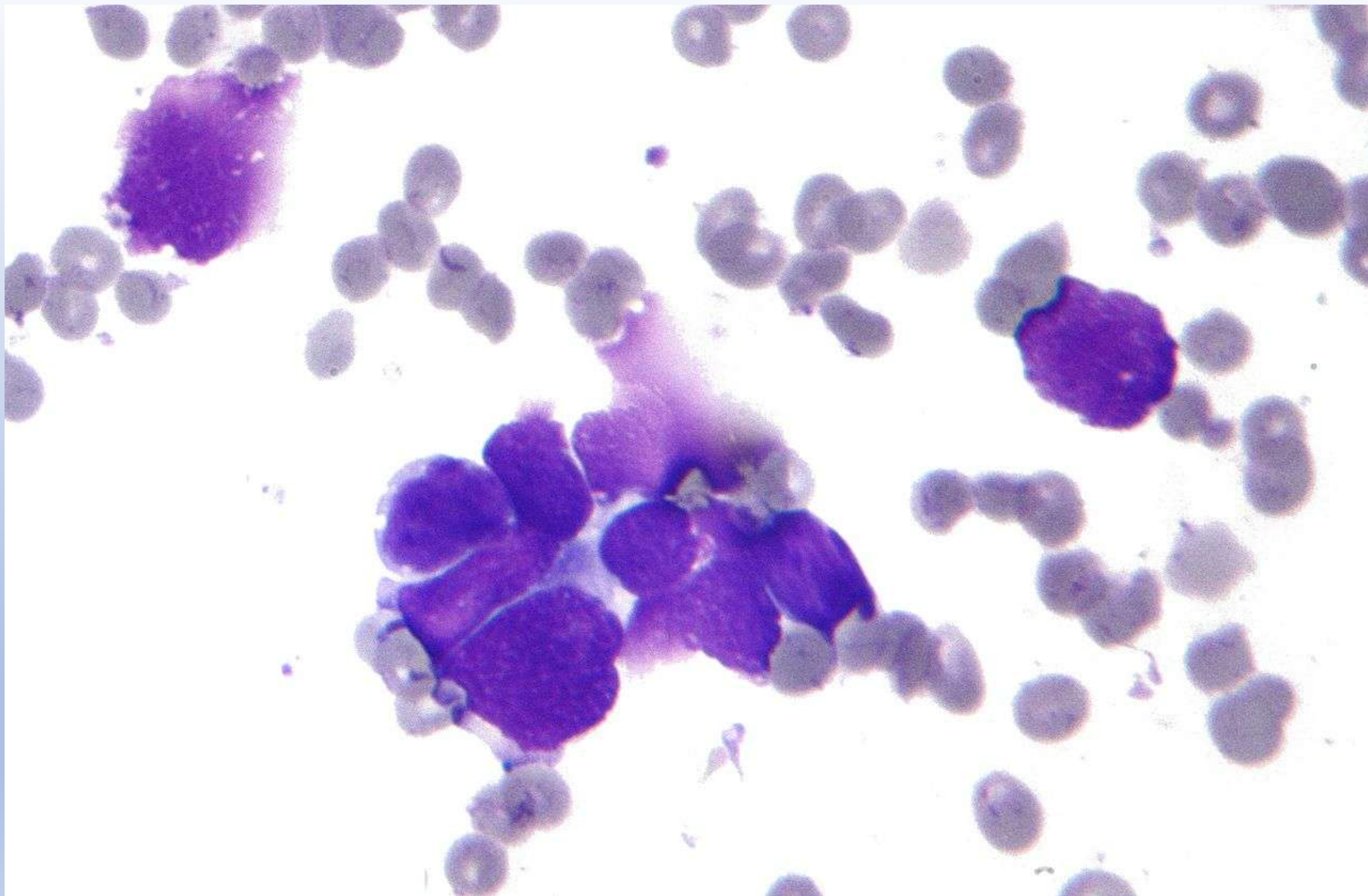


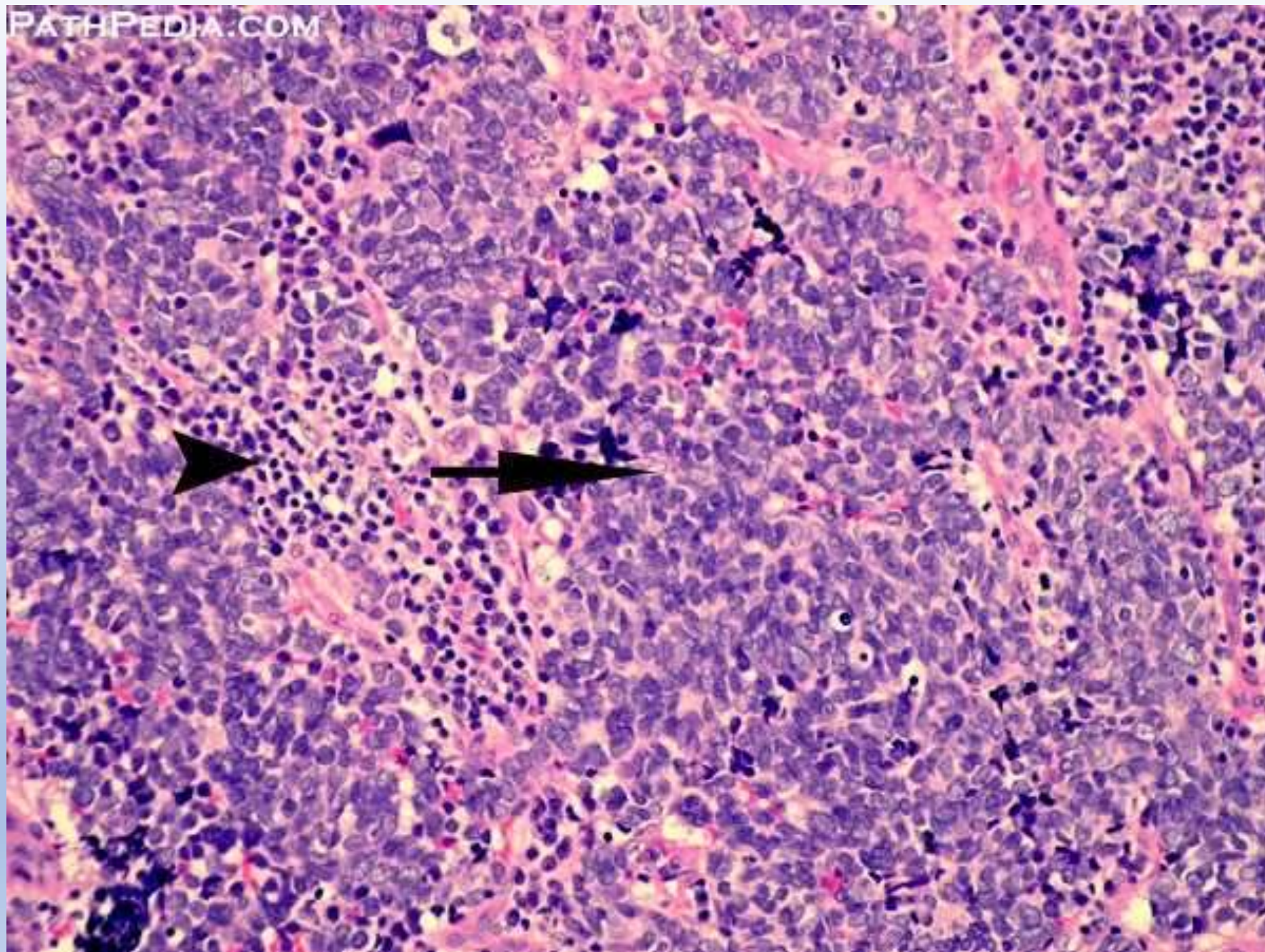
Μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης

Types of Lung Cancer

- There are 2 major types of lung cancer:
- Small cell lung cancer (SCLC)
- Non-small cell lung cancer (NSCLC)
- (If a lung cancer has characteristics of both types it is called a mixed small cell/large cell cancer. This is uncommon.)
- These 2 types of lung cancer are treated very differently.

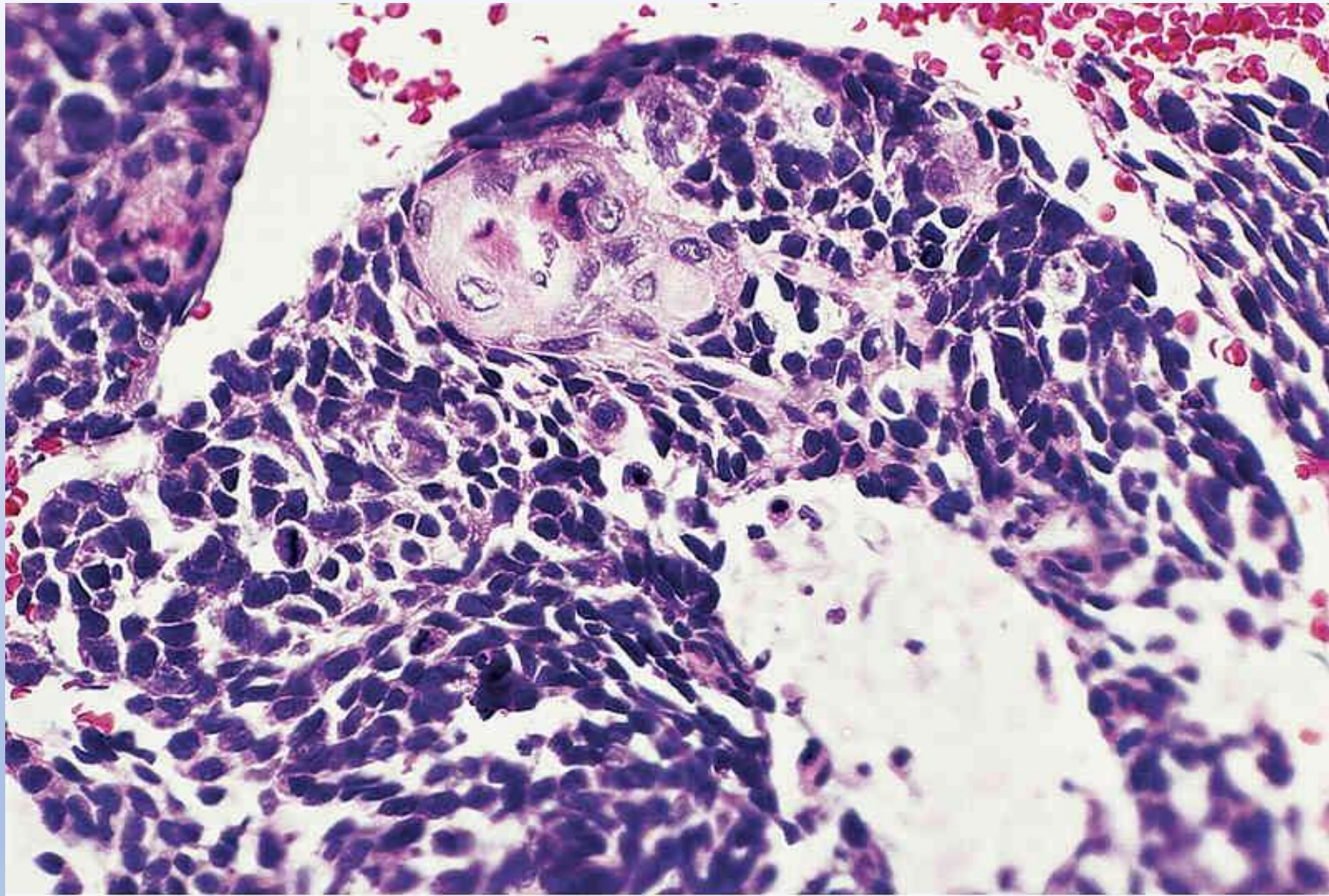






Μικτός τύπος

- SCLC >>> Squamous, LCC, Spindle > 10%
- Τα υπόλοιπα στοιχεία NSCLC: Σε οποιοδήποτε ποσοστό



- Σε μη θεραπευμένα SCLC οι λοιποί τύποι ανευρίσκονται σπανίως
- Στις νεκροτομές μετά από θεραπεία: 30% έχει διαφοροποιηθεί σε **NSCLC**



➤ Πολυδύναμα stem cells

- 14% NSCLC με μεταλλάξεις του EGFR αποκτούν μορφολογία SCLC καθώς αναπτύσσεται αντίσταση στους αναστολείς του EGFR



Γίνονται ευαίσθητα στις θεραπείες του SCLC

- [Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3:75ra26.](#)

Βιοχημεία του SCLC

Δεν υπάρχουν μοριακοί δείκτες για την επιλογή συγκεκριμένης θεραπείας παρά μόνο σε κλινικές μελέτες

- Κερατίνη
- Αντιγόνο επιθηλιακής μεμβράνης
- TTF1
- Συναπτοφυσίνη
- Χρωμογρανίνη
- CD56
- NSE
- Dopa decarboxylase
- GPR
- Καλσιτονίνη
- IGF

Αυτοκρινείς και παρακρινείς βρόχοι

Αυξητικοί παράγοντες του SCLC:

- IGF-I
- GRP

Αδρανοποιητής:

- Νευρωνική ενδοπεπτιδάση  Υποεκφράζεται

- [King KA, Hua J, Torday JS, et al. CD10/neutral endopeptidase 24.11 regulates fetal lung growth and maturation in utero by potentiating endogenous bombesin-like peptides. J Clin Invest 1993; 91:1969.](#)

Προβλεπτικοί δείκτες?

ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

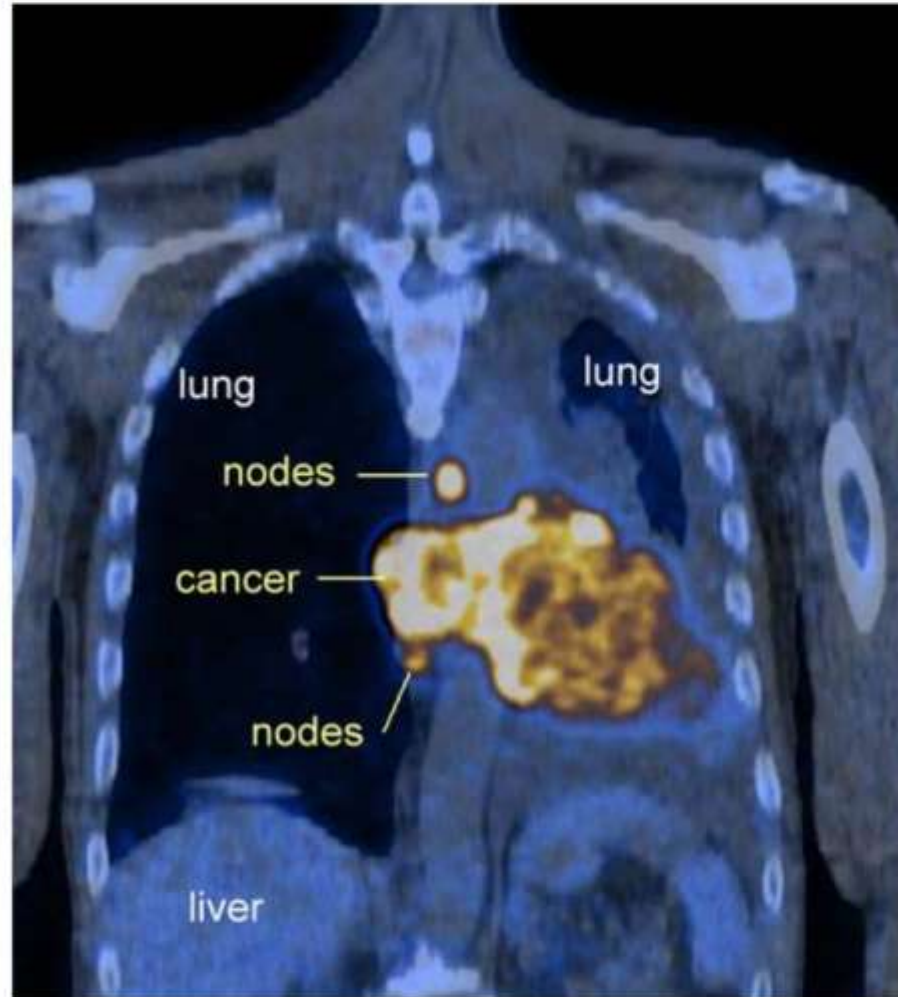
Κλινική εικόνα

- Αναπτύσσεται κυρίως **κεντρικά**
- **Αρχικά υποβλεννογονίως** και μετά ενδοβρογχικώς
- **Μάζα στη πύλη με λεμφαδενοπάθεια**





Small Cell Lung Cancer



PET scan showing a typical small cell cancer with a large mediastinal mass making it hard to even see the heart on the left side

Συμπτωματολογία

- Βήχας
 - Αιμόπτυση
 - Δύσπνοια
 - Καταβολή
-
- Μεταστάσεις (**70%** των ασθενών): **Ήπαρ**, επινεφρίδια, **οστά**, μυελό των οστών, **εγκέφαλος**.

Περιφερικός όγκος χωρίς λεμφαδενοπάθεια

Κυτταρολογική εξέταση: “SCLC”

ή

Τυπικό ή άτυπο καρκινοειδές?
(χειρουργήσιμα)



Βιοψία και μεσοθωρακοσκόπηση

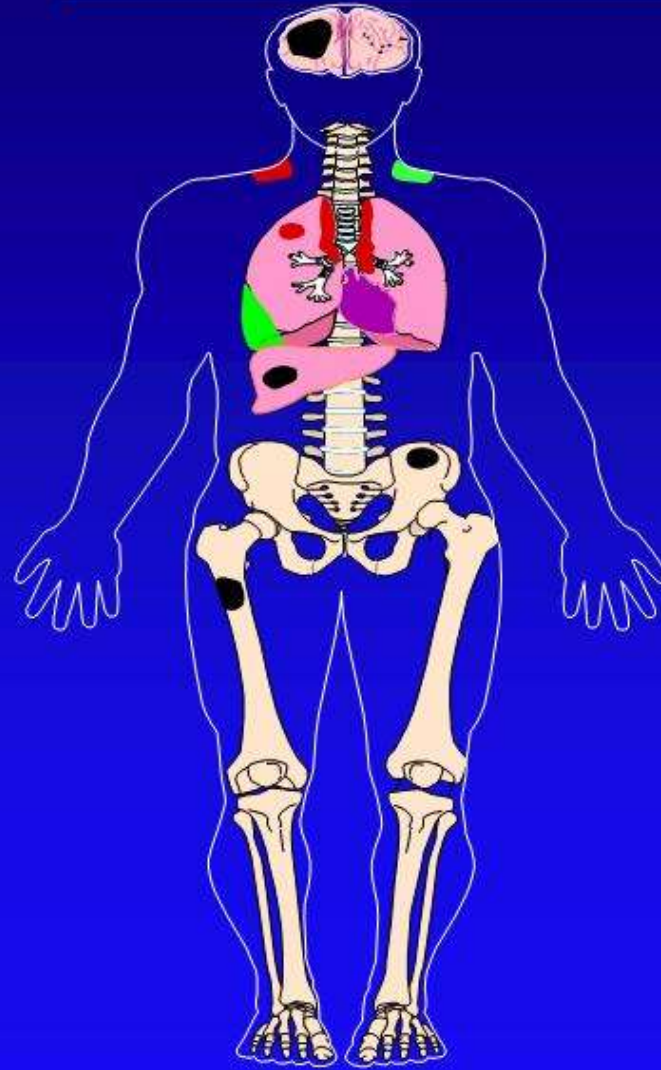
Εκτομή μονήρους όγκου

- 4-12% των εκτομηθέντων όζων ήταν SCLC
 - [Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. Chest 1992; 101:225.](#)
- 4% των ασθενών με SCLC εμφανίζουν μονήρη όζο
 - [Quoix E, Fraser R, Wolkove N, et al. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. Cancer 1990; 66:577.](#)
- 2/3 των ασθενών με μονήρη όζο έχουν τον «ενδιάμεσο τύπο»
- 2/3 των ασθενών με εκτεταμένη νόσο έχουν τον τύπο «κυττάρων βρώμης»

Σταδιοποίηση κατά VALSG

- **Περιορισμένο SCLC:** Όγκος περιορισμένος στο σύστοιχο ημιθωράκιο με λεμφαδένες που μπορούν να περιληφθούν στο ίδιο ακτινοθεραπευτικό πεδίο
- **Εκτεταμένο SCLC:** Όγκος με απομακρυσμένες μεταστάσεις, περικαρδιακή και υπεζωκοτική συλλογή, ετερόπλευρους υπερκλείδιους ή πυλαίους λεμφαδένες (TNM I-IIIB)

Small Cell Lung Cancer: Staging



- Limited disease
- Controversial
- Extensive disease

TNM ?

Για την ανάδειξη ασθενών

που πιθανώς να ωφεληθούν από το χειρουργείο.

Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει:

- Φυσική εξέταση
- Πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο
- Ακτινογραφία θώρακος
- CT θώρακος και κοιλίας
- CT εγκεφάλου και κατά προτίμηση MRI
- Απεικόνιση του σκελετού (PET-CT vs σπινθηρογράφημα οστών)
- Οστεομυελική βιοψία
- Παρακέντηση υπεζωκοτικής συλλογής-περικαρδιοπαρακέντηση

- Η απεικόνιση του εγκεφάλου είναι θετική σε 15% των ασθενών
 - 5-8% είναι ασυμπτωματικοί

- [Hardy J, Smith I, Cherryman G, et al. The value of computed tomographic \(CT\) scan surveillance in the detection and management of brain metastases in patients with small cell lung cancer. Br J Cancer 1990; 62:684.](#)

- Εντόπιση στο μυελό των οστών απαντάται σε 15-30% των ασθενών
 - Ως μονήρης μετάσταση στο 2-6%

- [Tritz DB, Doll DC, Ringenberg QS, et al. Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Clinical significance and correlation with routine laboratory variables. Cancer 1989; 63:763.](#)

- Το σπινθηρογράφημα οστών είναι θετικό έως και στο 30% των ασθενών ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων ή αυξημένης ALP

- [Levitan N, Byrne RE, Bromer RH, et al. The value of the bone scan and bone marrow biopsy staging small cell lung cancer. Cancer 1985; 56:652.](#)

Ο ρόλος του PET-CT

- Ευαισθησία 100%
- Αύξηση της χρήσης του από 5 σε 20%

===

- 51 ασθενείς
 - 18 με περιορισμένη νόσο στη CT, 2 εξ αυτών είχαν εκτεταμένη νόσο στο PET
 - Από τους 33 με εκτεταμένη νόσο στη CT, 6 είχαν περιορισμένη νόσο στο PET

- [Vinjamuri M, Craig M, Campbell-Fontaine A, et al. Can positron emission tomography be used as a staging tool for small-cell lung cancer? Clin Lung Cancer 2008; 9:30.](#)
- [Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of \[18F\]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:1614.](#)

Συμπέρασμα:

Η σταδιοποίηση με PET μπορεί να αλλάξει

αφ' ενός το **στάδιο**

αφ' ετέρου το **ακτινοθεραπευτικό πεδίο**

Ο ρόλος της SUV

- Ψηλή SUV σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση

Διάμεση επιβίωση

- ❖ Περιορισμένη νόσος **15-20 μήνες**
- ❖ Εκτεταμένη νόσος **8-13 μήνες**

	Διετής επιβίωση	Πενταετής επιβίωση
Περιορισμένη νόσος	20-40%	10-13%
Εκτεταμένη νόσος	<5%	<2%

Προγνωστικοί παράγοντες

- ECOG
- Η απώλεια βάρους
- Η συνέχιση του καπνίσματος
- Η έκταση της νόσου
- Η υψηλή LDH
- Το φύλο: Οι γυναίκες έχουν καλύτερη πρόγνωση

- [Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. Cancer 2000; 89:523.](#)
- [Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. Br J Cancer 1990; 61:597.](#)

Χειρουργείο

Συνιστάται:

- Σε όσους έχουν μονήρη όζο
- Σε όσους δεν έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Σε όσους δεν έχουν νόσο στο μεσοθωράκειο
- Σε όσους δεν υπάρχουν αντενδείξεις για χειρουργείο

Στα μη εξαιρεσίμα SCLC η 5ετής επιβίωση είναι <5%

Διερεύνηση

- PET-CT
- MRI εγκεφάλου
- EBUS-TBNA ή μεσοθωρακοσκόπηση

Μετεγχειρητική Χημειοθεραπεία (ΧΜΘ)

Μετά από κάθε εκτομή να ακολουθεί **επικουρική ΧΜΘ**

(5ετής επιβίωση **53%** vs **40%**)

- [Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016; 34:1057.](#)

Μετεγχειρητική ΑΚΘ ?

- **N2 νόσος** – όφελος (29% vs 19%)
- N1 νόσος – καμμιά διαφορά
- N0 – χειροτέρευση (39% vs 46%)

- [Wong AT, Rineer J, Schwartz D, Schreiber D. Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for Completely Resected Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. J Thorac Oncol 2016; 11:242.](#)

Χειρουργείο μετά από εισαγωγική ΧΜΘ ?

ΜΟΝΟΝ ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

➤ Χωρίς N2 νόσο

ΠΛΗΡΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

- [Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M, et al. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. Br J Cancer 1999; 81:1206.](#)
- [Lewiński T, Zuławski M, Turski C, Pietraszek A. Small cell lung cancer I--III A: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20:391.](#)

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΚΠ

- ΧΜΘ 1^{ης} γραμμής
 - Περιορισμένου ΜΚΠ
 - ❖ ΑΚΘ
 - Εκτεταμένου ΜΚΠ
- ΧΜΘ 2^{ης} γραμμής
- ΧΜΘ 3^{ης} γραμμής
- Ανοσοθεραπεία

Χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής του ΜΚΠ

Αντιμετώπιση περιορισμένης νόσου

- Χωρίς θεραπεία οι ασθενείς επιβιώνουν λίγους μήνες
- Ο όγκος είναι χημειοευαίσθητος **και** ακτινοευαίσθητος
- **80-90%** συνολική ανταπόκριση
- **50-60%** «πλήρης» ανταπόκριση

Εάν αποκλεισθεί το χειρουργείο (T1-2, N0) ...

Συστηματική Θεραπεία

- Για όλους τους ασθενείς
- Άμεση έναρξη μέσα σε 7 ημέρες
- Η σταδιοποίηση δεν πρέπει να μας καθυστερεί
- Ειδικά οι συμπτωματικοί ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται άμεσα

Συνήθως **4** κύκλοι ΧΜΘ βασισμένη στη **πλατίνα**

+

σύγχρονη ΑΚΘ κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου

Cisplatin ή Carboplatin + Etoposide (EP)

- Αρχικά, **CAV** (**C**yclophosphamide, **A**driamycin, **V**incristine)
+
επακόλουθη ΑΚΘ

Μεταγενέστερα **EP**

- [Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985; 3:1471.](#)
- [Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83:855.](#)

Η πλατίνα έδειξε **καλύτερα αποτελέσματα** σε σχέση με το CAV και το CEV

- [Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83:855.](#)
- [Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002; 20:4665.](#)

Cisplatin ή Carboplatin?

- Overall response rate, progression-free survival, and overall survival

IIIA

- [Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol 2012; 30:1692.](#)
- [Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. Ann Oncol 1994; 5:601.](#)
- [Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. Thorax 2009; 64:75.](#)

- **Carboplatin:** Μεγαλύτερη αιματολογική τοξικότητα
- **Cisplatin:** Μεγαλύτερη μη αιματολογική τοξικότητα

“Gold Standard”: Cisplatin + Etoposide

- Cisplatin +

- Irinotecan

- Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.

[Noda K¹](#), [Nishiwaki Y](#), [Kawahara M](#), [Negoro S](#), [Sugiura T](#), [Yokoyama A](#), [Fukuoka M](#), [Mori K](#), [Watanabe K](#), [Tamura T](#), [Yamamoto S](#), [Saijo N](#); [Japan Clinical Oncology Group](#). [N Engl J Med](#). 2002 Jan 10;346(2):85-91.

- Paclitaxel + Etoposide

- J Dimitroulis, A Rapti, G P Stathopoulos, S Rigatos, J Stathopoulos, J Koutantos, A Athanasiadis, K Tsikritsaki, D Karaindros, K Katis, D Antoniou, M Toumbis, P Giamboudakis (2008) **Comparison of cisplatin-paclitaxel combination versus cisplatin-etoposide in patients with small-cell lung cancer : a Phase III study** *Oncol Rep* 20: 4. 879-84.

Σχήματα με πακλιταξέλη: Αντικρουόμενα αποτελέσματα

- Ίδια

- [Reck M, von Pawel J, Macha HN, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1118.](#)

- Καλύτερη

- [Levitan N, Dowlati A, Shina D, et al. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 2000; 18:1102.](#)

- Όχι καλύτερη

- [Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, et al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. J Clin Oncol 2005; 23:4991.](#)
- [Horn L, Bernardo P, Sandler A, et al. A phase II study of paclitaxel + etoposide + cisplatin + concurrent radiation therapy for previously untreated limited stage small cell lung cancer \(E2596\): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Thorac Oncol 2009; 4:527.](#)

Νεότεροι παράγοντες

- Tirapazamine
- Thalidomide
- Vandetanib
- Bevacizumab
- Matrix metalloproteinase inhibitors
- Tamoxifen
- Bc2/BCG vaccine
- Ανοσοθεραπεία

Ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ)

ΜΚΠ

Σημαντικός ο ρόλος της ΑΚΘ θώρακος-μεσοθωρακίου

- Τοπική υποτροπή στο 80% των ασθενών με ΧΜΘ μόνον
 - Η επιβίωση βελτιώνεται με την ΑΚΘ
-
- [Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327:1618.](#)
 - [Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol 1992; 10:890.](#)
 - [Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, et al. Limited-stage small-cell lung cancer \(stages I-III\): observations from the National Cancer Data Base. Clin Lung Cancer 2005; 6:355.](#)

Προφυλακτικά...

Ολοκράνια ΑΚΘ (PCI) σε ασθενείς με σημαντική ή πλήρη ανταπόκριση

Ελαττώνει τη πιθανότητα ελάττωσης εμφάνισης των εγκεφαλικών μεταστάσεων

και

Αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο

Ακτινοθεραπεία - παράγοντες κλειδιά

- Η δόση
- Ο ακτινοβολούμενος όγκος
- Η κλασματοποίηση
- Η ενσωμάτωση στη ΧΜΘ

Ακτινοθεραπεία θώρακα – Πότε?

- Γρήγορη έναρξη για καλύτερο αποτέλεσμα
- Στον 1^ο ή 2^ο κύκλο
- Με ελάχιστη μείωση των δόσεων της ΧΜΘ

Προστιθέμενη στη ΧΜΘ

παρέχει μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση

σε σχέση με τη ΧΜΘ μόνον,

με κόστος την αύξηση της τοξικότητας

- Το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε άτομα < **55 ετών**
- Οι βλάβες από την ΑΚΘ ήταν μεγαλύτερες σε άτομα > **70 ετών**
- *Οι σύγχρονες τεχνικές αυξάνουν το όφελος και μειώνουν τη τοξικότητα*
- Απόλυτο όφελος στην επιβίωση 15.7% (8600 ασθενείς)

- [Corso CD, Rutter CE, Park HS, et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2015; 33:4240.](#)

Συμβατικά σχήματα ΑΚΘ

- **60-70Gy σε κλάσματα των 2Gy**

- 16% έλεγχος της τοπικής νόσου για όσους έλαβαν 30Gy
- 63% έλεγχος της τοπικής νόσου για όσους έλαβαν 50Gy

- [Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:307.](#)

- 96% έλεγχος της τοπικής νόσου για όσους έλαβαν $\geq 60\text{Gy}$

- [Papac RJ, Son Y, Bien R, et al. Improved local control of thoracic disease in small cell lung cancer with higher dose thoracic irradiation and cyclic chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13:993.](#)

ΑΚΘ περιορισμένου πεδίου – Gold Standard

Πρέπει να περιλαμβάνει ακτινοβολήση στη:

- Κύρια νόσο
- Στους λεμφαδένες

- Κύρια νόσο (μετά τη ΧΜΘ)
- Στους λεμφαδένες (προ ΧΜΘ)
- ✓ Απαραίτητο το PET-CT

Στόχος του περιορισμένου πεδίου

Η ελάττωση της τοξικότητας,

χωρίς να κινδυνεύουν τα ποσοστά ελέγχου της νόσου

Κλασματοποίηση

- Συνήθως 1.8-2Gy πέντε φορές τη βδομάδα για 6 εβδομάδες
- Προτιμητέα μέθοδος είναι η *επιταχυνόμενη υπερκλασματοποίηση*:
- ✓ Μικρότερα διαστήματα με μεγαλύτερη δόση
- ✓ Ελαττώνει τη πιθανότητα της αναγέννησης των καρκινικών κυττάρων
- Αυξάνει τη πιθανότητα βλάβης των υγιών ιστών

Επακόλουθη, ταυτόχρονη, εναλλασσόμενη ΑΚΘ

- **Ταυτόχρονη και εναλλασσόμενη ΑΚΘ:**
 - Πλεονεκτεί στο ότι δεν διακόπτουμε την ΧΜΘ
 - Μειονεκτεί στο ότι η τοξικότητα αυξάνεται (μυελοκαταστολή, πνευμονίτιδα, οισοφαγίτιδα)
 - [Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol 1992; 10:890.](#)

Η σύγχρονη ΧΜΘ-ΑΚΘ προτιμάται από την επακόλουθη και υποστηρίζεται από πολλές μελέτες και μεταanalύσεις

- Οισοφαγίτις ασυνήθης αλλά πιο συχνή στη σύγχρονη
- Πνευμονίτις στα ίδια ποσοστά
- Θάνατοι το ίδιο

- [Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1997; 15:2840.](#)
- [Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002; 20:3054.](#)

- [Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 1987; 316:912.](#)
- [Bunn PA Jr, Lichter AS, Makuch RW, et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. Ann Intern Med 1987; 106:655.](#)
- [Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, et al. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. J Clin Oncol 1984; 2:1200.](#)
- [Rosenthal S, Tattersall MH, Fox RM, et al. Adjuvant thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: Ten year follow-up of a randomized study. Lung Cancer 1991; 7:235.](#)

ΧΜΘ 1^{ης} γραμμής του εκτεταμένου SCLC

- Απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Περικαρδιακή συλλογή
- Υπεζωκοτική συλλογή
- Αντίπλευρους υπερκλείδιους λεμφαδένες
- Αντίπλευρους πυλαίους λεμφαδένες

Γιατί να θεραπεύσουμε?

- Οι ασθενείς ζουν λίγο (8-13 μήνες)
- Ο όγκος ανταποκρίνεται στη ΧΜΘ ακόμα και σε προχωρημένο στάδιο

➤ **Όχι μόνο BSC!**

1. Προτιμώνται οι συνδυασμοί

2. Σύγχρονα και όχι διαδοχικά...

- [Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. Cancer 1979; 44:406.](#)

- Platinum compounds (**cisplatin**, **carboplatin**)
- Podophyllotoxins (**etoposide**, teniposide)
- Camptothecins (**irinotecan**, topotecan)
- Alkylating agents (ifosfamide, cyclophosphamide)
- Anthracyclines (doxorubicin, **epirubicin**, amrubicin)
- Taxanes (**paclitaxel**, docetaxel)
- Vinca alkaloids (vincristine, vinorelbine)
- Nitrosoureas, methotrexate, bendamustine, gemcitabine.

Χρησιμοποιείται το Gold Standard

(υπό όρους)

Καμποθεσίνες **αντί** ετοποσίδης?

- Μάλλον όχι...

- [Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346:85.](#)
- [Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24:2038.](#)
- [Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. J Clin Oncol 2009; 27:2530.](#)
- [Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2008; 26:4261.](#)
- [Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. Ann Oncol 2010; 21:1810.](#)

Epirubicin + Cisplatin?

Αντί για ετοποσίδη + cisplatin?

ΝΑΙ:

- Είναι μονοήμερη θεραπεία
- Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (74% vs 69%)
- Ίδιος media time to progression (7.6 μήνες και για τα δύο)
- Καλύτερο median survival (10.9 vs 10.1 μήνες)
- Λιγότερη αιματολογική τοξικότητα (42% vs 57%)

- [Artal-Cortés A, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, et al. Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2004; 6:175.](#)

Προσθήκη 3^{ου} φαρμάκου?

- Πακλιταξέλη: Δεν υπερέχει
 - Μεγαλύτερη θνητότητα στο σκέλος της πακλιταξέλης
 - [Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol 2005; 23:3752.](#)
 - [Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol 2001; 12:463.](#)

Ιφοσφαμίδη?

- Ανάμικτα αποτελέσματα

1) Όφελος: Διετής επιβίωση (13% vs 5%)

- [Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 1995; 13:2594.](#)

2) Κανένα όφελος

- [Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. Oncology 1992; 49:431.](#)

Τέσσερα φάρμακα?

- Cisplatin (d1) + Etoposide (d1-3) + **Cyclophosphamide** (d1-3) + **Epirubicin** (d1)

- Response rate 76% vs 61%
- Median survival 10 vs 9.3 μήνες
- Μονοετής 40% vs 29%
- Μεγάλη τοξικότητα και θάνατοι σε σχέση με το EP (22% vs 8% και 9% vs 5%)

- [Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. J Natl Cancer Inst 2001; 93:300.](#)

Εναλλασσόμενα σχήματα?

- **CAV με EP**

- [Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10:282.](#)
- [Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83:855.](#)
- [Evans WK, Feld R, Murray N, et al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. Ann Intern Med 1987; 107:451.](#)
- [Feld R, Evans WK, Coy P, et al. Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1987; 5:1401.](#)

- **CDE (cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide) με VIMP (vincristine, carboplatin, ifosfamide, mesna)**

- [Postmus PE, Scagliotti G, Groen HJ, et al. Standard versus alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: an EORTC Phase III trial. Eur J Cancer 1996; 32A:1498.](#)

- **PE με τοποτεκάνη**

- [Baka S, Agelaki S, Kotsakis A, et al. Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. Anticancer Res 2010; 30:3031.](#)

Δεν ήταν αποτελεσματικά

Άλλες μέθοδοι

- **Αύξηση της δόσης**

- [Schabel, F, Griswold, et al. Testing therapeutic hypotheses in mice and man: observations on the therapeutic activity against advanced solid tumors of mice treated with anti-cancer drugs that have demonstrated or potential clinical utility for treatment of advanced solid tumors in man. In: Methods in cancer research: Cancer drug development, Vol. 17, Part B, Academic Press, New York 1979. p.p. 4.](#)

- Υψηλότερη ανταπόκριση
- Μεγαλύτερη τοξικότητα
- Καμμία διαφορά στην συνολική επιβίωση

➤ ΓΕΝΙΚΩΣ: Αντικρουόμενα αποτελέσματα

• Κλιμάκωση της δόσης: Τοξικότητα χωρίς όφελος

- [Hande KR, Oldham RK, Fer MF, et al. Randomized study of high-dose versus low-dose methotrexate in the treatment of extensive small cell lung cancer. Am J Med 1982; 73:413.](#)
- [Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al. A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1987; 5:1731.](#)
- [Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, et al. Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985; 3:54.](#)
- [Hong WK, Nicaise C, Lawson R, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 1989; 7:450.](#)
- [Ilhde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12:2022.](#)
- [Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T. Initial chemotherapeutic doses and long-term survival in limited small-cell lung cancer. N Engl J Med 2001; 345:1281.](#)
- [Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. N Engl J Med 1993; 329:1848.](#)

• Συχνότερες Θεραπείες: Αντικρουόμενες απόψεις

- [Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17:2300.](#)
- [Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. J Clin Oncol 1998; 16:2126.](#)
- [Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. J Clin Oncol 2002; 20:3947.](#)
- [Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J, et al. A three-arm phase III randomised trial assessing, in patients with extensive-disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics. Br J Cancer 2001; 85:1444.](#)
- [Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. J Clin Oncol 1998; 16:642.](#)
- [Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol 2000; 18:395.](#)
- [Thatcher N, Qian W, Clark PI, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide with midcycle vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial. J Clin Oncol 2005; 23:8371.](#)

- Υποστήριξη με κυτοκίνες (GM-CSF, G-CSF): Επιζήμιες

- [Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, et al. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1995; 13:652.](#)
- [Pujol JL, Douillard JY, Rivière A, et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol 1997; 15:2082.](#)
- [Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. Br J Cancer 1997; 75:306.](#)
- [Hamm J, Schiller JH, Cuffie C, et al. Dose-ranging study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 1994; 12:2667.](#)
- [Miles DW, Fogarty O, Ash CM, et al. Received dose-intensity: a randomized trial of weekly chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12:77.](#)
- [Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991; 325:164.](#)
- [Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993; 29A:319.](#)
- [Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1995; 13:1632.](#)

- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- [Elias AD, Ayash L, Frei E 3rd, et al. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85:559.](#)
- [Elias A, Ibrahim J, Skarin AT, et al. Dose-intensive therapy for limited-stage small-cell lung cancer: long-term outcome. J Clin Oncol 1999; 17:1175.](#)
- [Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: a randomized study. J Clin Oncol 1987; 5:1864.](#)
- [Leyvraz S, Perey L, Rosti G, et al. Multiple courses of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with peripheral-blood progenitor cells and filgrastim for small-cell lung cancer: A feasibility study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 1999; 17:3531.](#)
- [Buchholz, E, Drings, P, Pilz, L, et al. Final results from a single center, controlled study of standard versus dose intensified chemotherapy with sequential reinfusion of haematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer \(abstract\). Proc Am Soc Clin Oncol 2003.](#)
- [Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97:666.](#)

Διάρκεια ΧΜΘ

4-6 κύκλοι

(Δεν είναι ξεκάθαρο)

Θεραπεία συντήρησης?

Αντικρουόμενα αποτελέσματα

- [Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001; 19:2114.](#)
- [Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. Ann Oncol 2002; 13:95.](#)

Ακτινοθεραπεία εκτεταμένου SCLC

Για ασθενείς με καλή ανταπόκριση στη ΧΜΘ και καλό PS

συνιστάται και ακτινοθεραπεία θώρακος

και

προφυλακτική ολοκράνια ΑΚΘ

Grade 2B

Ηλικιωμένοι ασθενείς

- Το 1/3 των ασθενών είναι >70 ετών
 - Αυξημένη τοξικότητα
 - Ποσοστά επιβίωσης τα ίδια με τα συνήθη σχήματα
- Τα μονοπαραγοντικά σχήματα δίνουν χαμηλότερη επιβίωση

- [Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet 1996; 348:563.](#)
- [Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1997; 89:577.](#)
- [Shepherd FA, Amdemichael E, Evans WK, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. J Am Geriatr Soc 1994; 42:64.](#)
- [Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L, et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto \(FONICAP-GSTPV\) study. J Clin Oncol 2005; 23:569.](#)
- [Yau T, Ashley S, Popat S, et al. Time and chemotherapy treatment trends in the treatment of elderly patients \(age >=70 years\) with small cell lung cancer. Br J Cancer 2006; 94:18.](#)

Carboplatin vs Cisplatin

220 ασθενείς >70 ετών PS=3	Etoposide (80 mg/m ² ημέρες 1-3) + Cisplatin (25 mg/m ² ημέρες 1-3)	Etoposide (80 mg/m ² ημέρες 1-3) + Carboplatin (25 mg/m ² ημέρες 1-3) AUC 5
Συνολική επιβίωση-Ποσοστό ανταπόκρισης	73%	73%
Διάμεση επιβίωση	9.8 μήνες	10.6 μήνες
Επιβίωση 1 έτους	35	41
Τοξικότητα	ίδια	ίδια
Ασυμπτωματική θρομβοπενία	16%	56%

- [Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17:3540.](#)

Άρα...?

Χρησιμοποιούμε τις **ίδιες** θεραπείες όπως με τους νεότερους ασθενείς
(Grade 2B)

PS 3 και 4

- Αν το PS οφείλεται στη νόσο...

Συνήθης θεραπεία


Η χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής

- Συνήθως είναι λιγότερο αποτελεσματική
- Στοχεύει στον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής
- Παράταση του χρόνου για την υποτροπή
- Μείωση του φορτίου του όγκου
- Ποσοστό ανταπόκρισης 25%

Επιμένουσα νόσος

- Μη ανταπόκριση ή υποτροπή σε <45 ημέρες
- Δεν υπάρχουν οδηγίες
- Αν υπάρχει κλινική μελέτη: ΝΑΙ
- Αν όχι: Μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ή ιρινοτεκάνη

Ανθεκτική νόσος

- Υποτροπή <90 ημέρες
- Μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ή ιρινοτεκάνη
- Τοξικότητα από τοποτεκάνη?  Πακλιταξέλη
- Τελευταία λύση: Ακτινοθεραπεία σε συμπτωματικές περιοχές

Ευαίσθητη νόσος

- Υποτροπή > 90 ημέρες
- Συνηθίζεται: Τοποτεκάνη ή Ιρινοτεκάνη
- Αν υποτροπιάσει σε > 6 μήνες και κατά προτίμηση > 1 έτος:
 - Πλατινούχος συνδυασμός (EP)

- [Garassino MC, Torri V, Michetti G, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. Lung Cancer 2011; 72:378.](#)

Αποτελεσματικότητα των θεραπειών 2^{ης} γραμμής

Τοποτεκάνη

- Εγκεκριμένη από το FDA για υποτροπή > 45 ημερών
- Αυξάνει την επιβίωση σχετικά με τη BSC
- Καλύτερος έλεγχος των συμπτωμάτων
- Ενδοφλέβια και per os μορφή ισοδύναμες
- Δραστική κατά των εγκεφαλικών μεταστάσεων
- Παρενέργειες: Ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία (grade 3, 4)
 - [von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17:658.](#)
 - [von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2001; 19:1743.](#)
 - [Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2086.](#)

Ιρινοτεκάνη

- *Εναλλακτική της τοποτεκάνης*

- Ανταπόκριση 16-47%

- [Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1992; 10:1225.](#)
- [LeChevalier, T, Ibrahim, N, Chomy, P, et al. A phase II study of irinotecan in patients with small cell lung cancer progressing after initial response to first line chemotherapy \(abstract\). Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16:450a.](#)
- [DeVore, R, Blanke, C, Denham, C, et al. Phase II study of irinotecan in patients with previously treated small cell lung cancer \(abstract\). Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:451a.](#)

Άλλοι εναλλακτικοί παράγοντες:

❖ Πακλιταξέλη (1^η επιλογή)

Ανταπόκριση 20-30%

- Περιφερική νευροπάθεια, αλλεργική αντίδραση
- Μερική ανταπόκριση 29%
- Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 100 ημέρες

- [Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998; 77:347.](#)
- [Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res 2006; 26:777.](#)

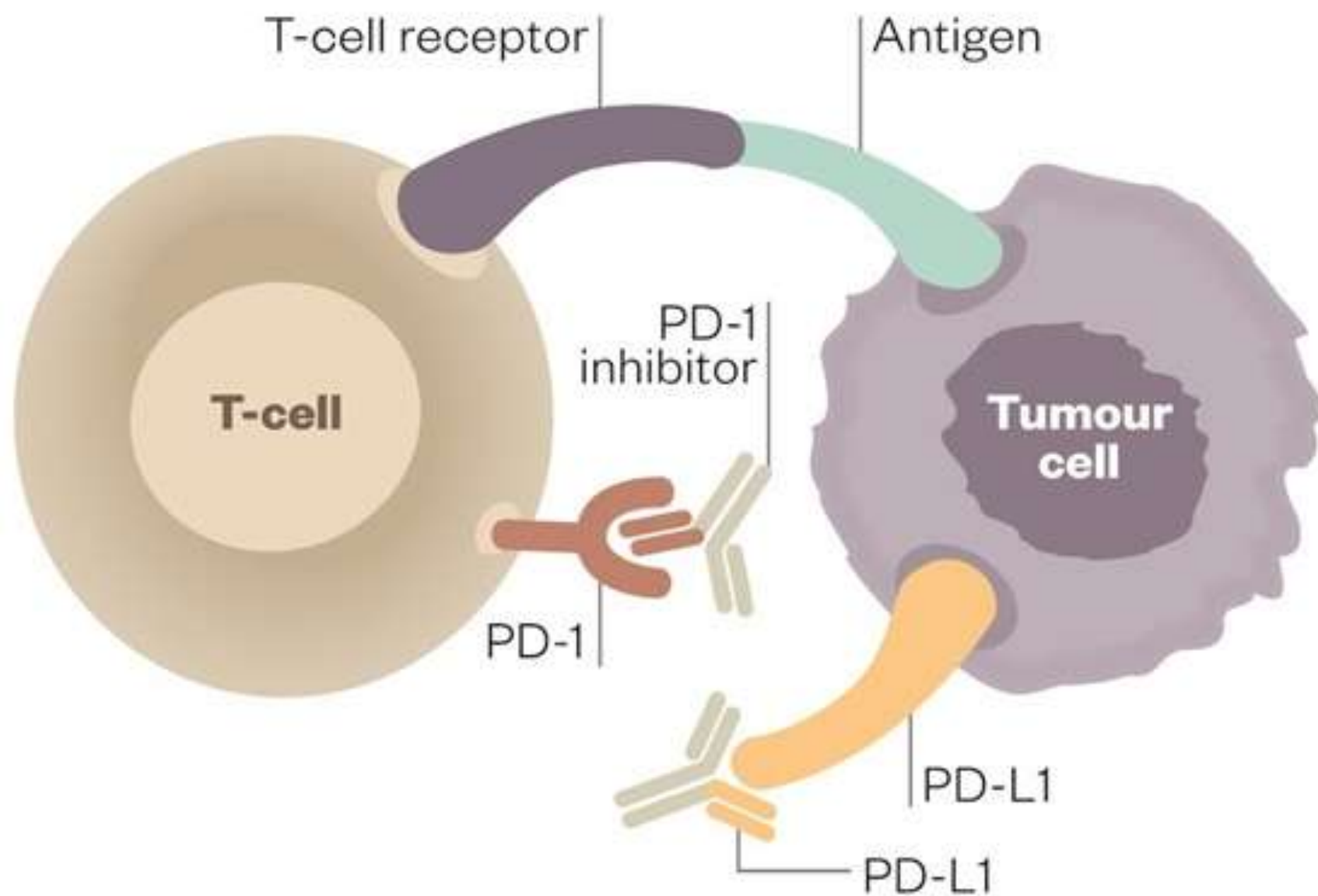
- **Γεμισιταμπίνη** (μυαλγία, γριπώδης συνδρομή, μυελοκαταστολή)
- **Τεμοζολαμίδα** (γαστρεντερικές διαταραχές, δυσκοιλιότητα)
- **Βινορελμπίνη** (νευροπάθεια, μυελοκαταστολή)

- [Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. J Clin Oncol 2003; 21:1550.](#)
- [Hoang T, Kim K, Jaslawski A, et al. Phase II study of second-line gemcitabine in sensitive or refractory small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 42:97.](#)
- [Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. Clin Cancer Res 2012; 18:1138.](#)
- [Furuse K, Kubota K, Kawahara M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. Oncology 1996; 53:169.](#)

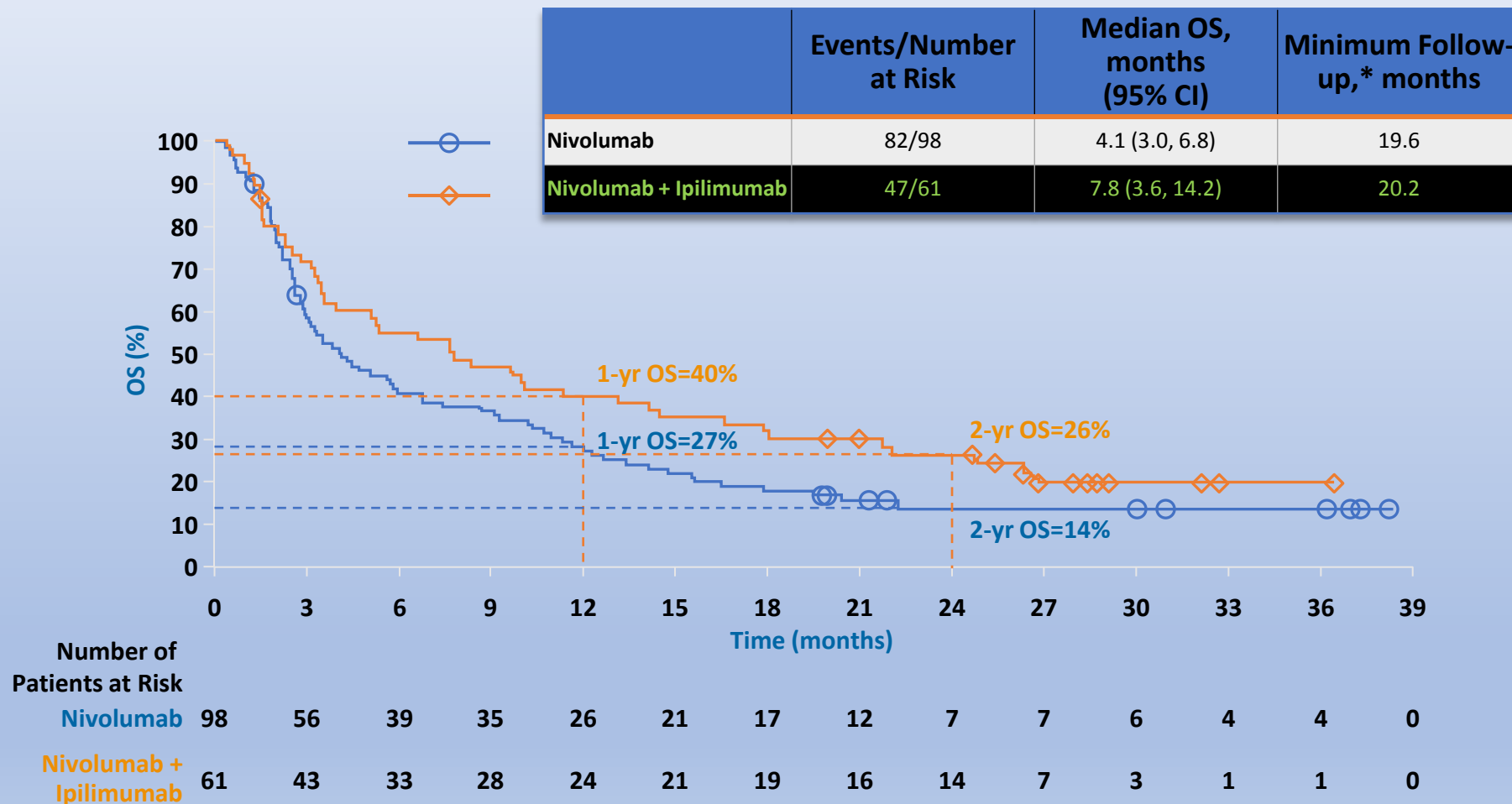
Επιλογή ασθενών για 3^{ης} γραμμή ΧΜΘ

- ECOG 0-2
- Επιθυμία του ασθενούς για θεραπεία

Ανοσοθεραπεία ΜΚΠ



Checkmate 032: OS in Non-Randomized Cohort



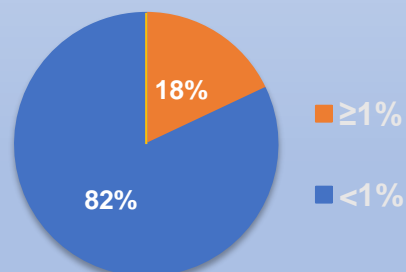
*Between first dose and database lock; follow-up shorter for patients who died prior to database lock.
 Hellmann M et al. Oral presentation at ASCO 2017. Abstract 8503.
 Abbreviations can be found in the speaker notes.

Checkmate 032: Summary of Response per BICR – Non-Randomized Cohort

Summary of response

	Nivolumab (n = 98)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 61)
ORR, % (95% CI)	11 (6, 19)	23 (13, 36)
Median time to response, mo (range)	1.4 (1.1–4.1)	2.0 (1.0–4.1)
Median DOR, mo (range)	17.9 (2.8–34.6+)	14.2 (1.5–26.5+)
Patients with ongoing responses at 2 yr,*%	45	36

Tumor PD-L1 expression in non-randomized cohort (n = 159)[†]



ORR by tumor PD-L1 expression

PD-L1 expression	ORR, % (n/N)	
	Nivolumab (n = 98)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 61)
Less than 1%	14 (9/64)	32 (10/31)
1% or more	9 (1/11)	10 (1/10)

*Percentage of responders (nivo, n = 11; nivo + ipi, n = 14).

[†]Percentage of patients with quantifiable PD-L1 expression; PD-L1 expression was not evaluable/missing in 43 patients (27%).

Hellmann M et al. Oral presentation at ASCO 2017. Abstract 8503.

Abbreviations can be found in the speaker notes.

Checkpoint inhibitors

	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab
Ανταπόκριση	10%	21%
Τοξικότητα grade 3-4	13%	24%
Αιτία θανάτου		Μυασθένεια Gravis, νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονίτιδα

[Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer \(CheckMate 032\): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016; 17:883.](#)

Immunotherapy for extensive-stage SCLC (September 2018)

First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer.

Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinaravar F, Lin W, Sandler A, Liu SV,

IMpower133 Study Group SON *Engl J Med*.

- Immunotherapy has transformed frontline treatment for non-small cell lung cancer, but its role in small cell lung cancer (SCLC) has been unclear.
- In a randomized trial of 200 patients with treatment-naïve, extensive-stage SCLC, the addition of the anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody [atezolizumab](#) to [carboplatin](#) and [etoposide](#) ([versus placebo](#)) improved median overall survival (**12.3 versus 10.3 months**), as well as progression-free survival (**5.2 versus 4.3 months**). Rates of toxicity were similar between the two groups.

- Based on these data, we now recommend the addition of atezolizumab to platinum-based chemotherapy for the *frontline* treatment of extensive-stage SCLC.

Παράπλευρες καταστάσεις

Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας (ΣΑΚΦ-SVCS)

?

>

- Αρχίζουμε με ΧΜΘ (θεραπεία εκλογής)
- Σε ασθενείς με εκσεσημασμένη δυσφορία ΑΚΘ

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Στο 10% των ασθενών με SCLC

Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer [5, 6]

Syndrome	Patients affected %	Causative protein or antibody
Hyponatraemia/SIADH	15	Arginine vasopressin or atrial natriuretic peptide
Ectopic corticotropin syndrome	2–5	Corticotropin
Lambert–Eaton myasthenic syndrome	3	Voltage-gated calcium channel antibody
Acromegaly	<1	GHRH
Gynaecomastia	<1	
Hypercoagulability	<1	
Thrombocytosis	<1	
Encephalomyelitis/subacute sensory neuropathy	<1	Anti-Hu, amphiphysin, CV2
Cancer-associated retinopathy	<1	Anti-recoverin
Dermatomyositis	<1	
Acanthosis palmaris, erythema gyratum repens	<1	
Nephrotic syndrome	<1	

SIADH: syndrome of inadequate antidiuretic hormone; GHRH: growth hormone-releasing hormone.

Αυτοαντισώματα εναντίον του όγκου, του ΚΝΣ και της νευρομυϊκής σύναψης

- Παρεγκεφαλικά εκφυλιστικά σύνδρομα
- Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)
- ACTH
- Αντιδιουρητική ορμόνη

SIADH

- Απαντάται στο 70% του SCLC
- Μόνο το 1-2% εμφανίζει το σύνδρομο
- Διαταραγμένη απέκκριση νερού λόγω συνεχούς έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Υπονατριαιμία αίματος
 - Υποωσμωτικότητα πλάσματος
 - Υπερωσμωτικότητα ούρων
-
- Αύξηση της ωσμωτικότητας των ούρων $> 100 \text{ mosmol/kg}$
 - Αύξηση του νατρίου των ούρων $> 40 \text{ meq}$
-
- Το κάλιο συνήθως δεν διαταράσσεται
 - Δεν υπάρχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές
 - Το ουρικό οξύ στον ορό είναι συνήθως χαμηλό

- **Θεραπεία της υποκείμενης νόσου**
- Στέρηση ύδατος
- *Προσθήκη νατρίου*
- *Προσθήκη διουρητικού της αγκύλης (500 mosmol/kg)*
- Δεμεκλοκυκλίνη και λίθιο (?)
- Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ADH
 - Κονιβαπτάνη, τολβαπτάνη

Eaton-Lambert μυασθενικό σύνδρομο

- Διαταραχή των διαύλων του Ca^{++} με αποτέλεσμα τη διαταραχή της έκκρισης της ακετυλχολίνης
- Αργή προοδευτική αδυναμία των άκρων, ξηροστομία, μείωση αντανακλαστικών, εμπλοκή κρανιακών νεύρων

Eaton-Lambert vs Myasthenia Gravis

Lambert-Eaton	Myasthenia Gravis
Προσυναπτική βλάβη (Διαταραχή των διαύλων Ca^{++})	Μετασυναπτική βλάβη (αντισώματα κατά της ACH)
Εκδηλώσεις από το αυτόνομο ΚΝΣ	Χωρίς εκδηλώσεις από το αυτόνομο ΚΝΣ
Σχετίζεται με SCLC	Σχετίζεται με θύμωμα ή υπερπλασία του θύμου
Βελτιώνεται με τη προσπάθεια	Επιδεινώνεται με τη προσπάθεια
Συμμετρική προσβολή μυών	Ασύμμετρη προσβολή μυών
Μειωμένα ή απόντα τενόντια αντανακλαστικά	Φυσιολογικά τενόντια αντανακλαστικά

Θεραπεία

- Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη
- 3,4-diaminopyridine (οδώνει την έκκριση ακετυλχολίνης)
- Ανοσοκατασταλτικά
- Πλασμαφαίρεση
- Αντιχολινεστεράσες

for more
information
on lung cancer,
keep smoking.

—— *the lung association british columbia*

Ερωτήσεις

- Ποιά είναι η παγιωμένη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του ΜΚΠ?

Ακόμα καλύτερα αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν με την αντικατάσταση της ετοποσίδης από την ιρινοτεκάνη.

Γιατί όμως αυτός ο συνδυασμός δεν είναι τόσο δημοφιλής?

Απαραίτητη η ολοκράνιος προφυλακτική ΑΚΘ

Σωστό ή λάθος?

Ποιά είναι η ΧΜΘ για την:

- 1) Επιμένουσα
- 2) Ανθεκτική
- 3) Ευαίσθητη νόσο

Η μόνη εγκεκριμένη χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής είναι η τοποτεκάνη.

Σωστό ή λάθος?

Απ' όσα ελέχθησαν ποιό διαπιστώσατε ότι είναι
το κυριότερο πρόβλημα με τη ΧΜΘ του ΜΚΠ?

Αναφέρατε δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα 2^{ης} γραμμής

Αναφέρατε σχήματα ανοσοθεραπείας έστω και υπό δοκιμή