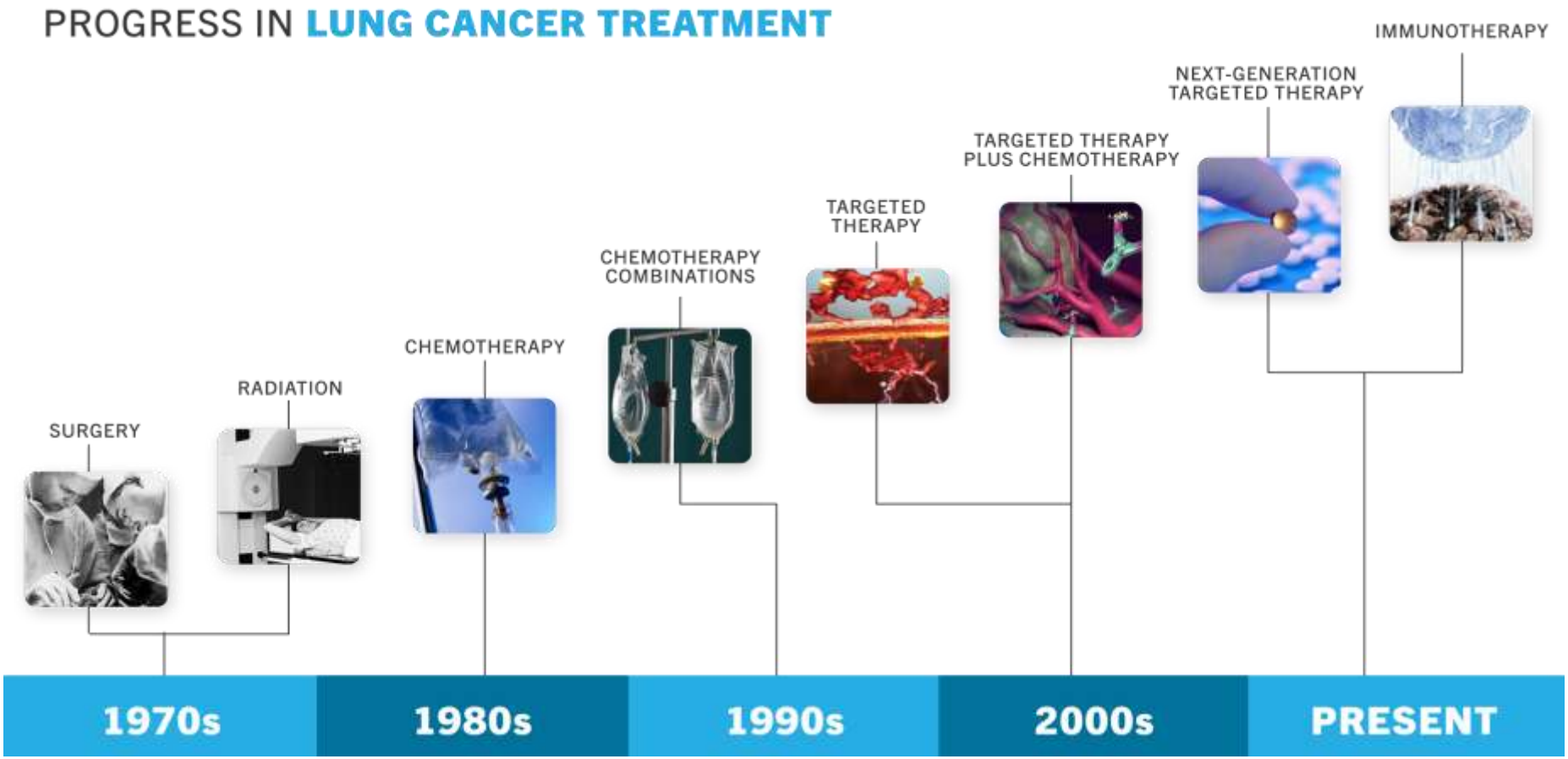
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

14ο Εκπαιδευτικό Φροντιστήριο – Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία

θεραπευτική αντιμετώπιση μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος

Σκούρας Βασίλειος, MD, PhD, FCCP
Πνευμονολόγος
Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
Α’ Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ

Διαχρονικές εξελίξεις στην αντιμετώπιση του καρκίνου πνεύμονος



Θεραπευτικά μέσα στην αντιμετώπιση του καρκίνου πνεύμονος

Θεραπευτική στρατηγική

Σταδιοποίηση καρκίνου πνεύμονος

T (Primary Tumor)		Label
T0	No primary tumor	
Tis	Carcinoma in situ (Squamous or Adenocarcinoma)	Tis
T1	Tumor ≤3 cm,	
T1a(mi)	Minimally Invasive Adenocarcinoma	T1a*(mi)*
T1a	Superficial spreading tumor in central airways[a]	T1a *SS*
T1a	Tumor ≤1 cm	T1a *≤1*
T1b	Tumor >1 but ≤2 cm	T1b *>1-2*
T1c	Tumor >2 but ≤3 cm	T1c *>2-3*
T2	Tumor >3 but ≤5 cm or tumor involving:	
	visceral pleura[b],	T2 *Visc Pl*
	main bronchus (not carina), atelectasis to hilum[b]	T2 *Centr*
T2a	Tumor >3 but ≤4 cm	T2a *>3-4*
T2b	Tumor >4 but ≤5 cm	T2b *>4-5*
T3	Tumor >5 but ≤7 cm	T3 *>5--7*
	or invading chest wall, pericardium, phrenic nerve	T3 *Inv*
	or separate tumor nodule(s) in the same lobe	T3 *Satell*
T4	Tumor >7 cm	T4 *>7*
	or tumor invading: mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine;	T4 *Inv*
	or tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe	T4 *Ipsi Nod*

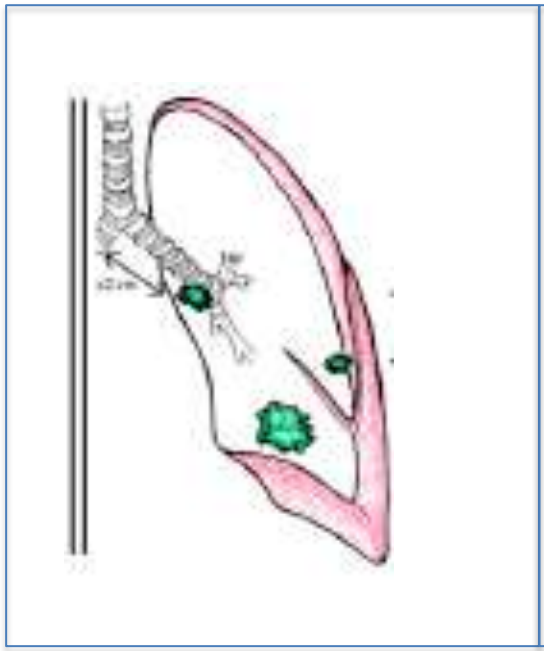
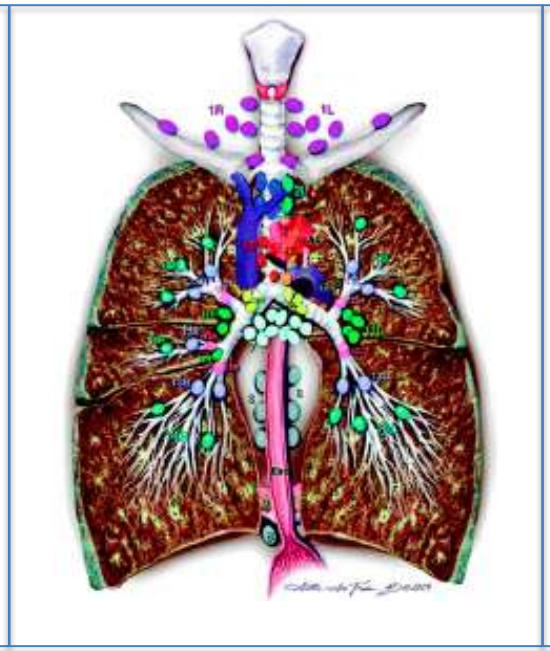
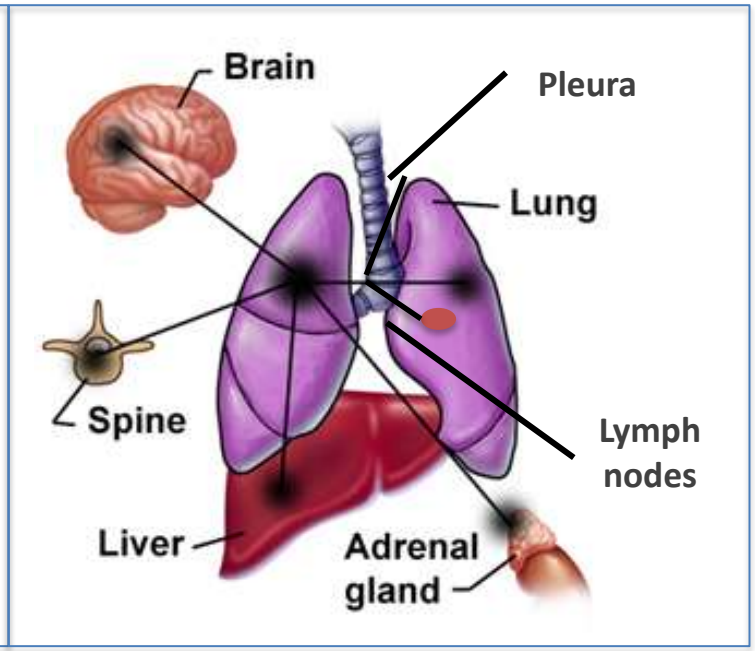
N (Regional Lymph Nodes)	
N0	No regional node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral pulmonary or hilar nodes
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal/subcarinal nodes
N3	Metastasis in contralateral mediastinal/hilar, or supraclavicular nodes

M (Distant Metastasis)		
M0	No distant metastasis	
M1a	Malignant pleural/pericardial effusion[c] or pleural /pericardial nodules	M1a *Pl Dissem*
	or separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe;	M1a *Contr Nod*
M1b	Single extrathoracic metastasis	M1b *Single*
M1c	Multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ)	M1c *Multi*

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a *≤1*	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b *>1-2*	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c *>2-3*	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a *Cent, Visc Pl*	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a *>3-4*	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b *>4-5*	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 *>5-7*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 *Inv*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 *Satell*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 *>7*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 *Inv*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 *Ipsi Nod*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a *Contr Nod*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a *Pl Dissem*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b *Single*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c *Multi*	IVB	IVB	IVB	IVB

Detterbeck FC, et al. The eighth edition lung cancer staging classification. Chest, 2017;151 (1):193-2013

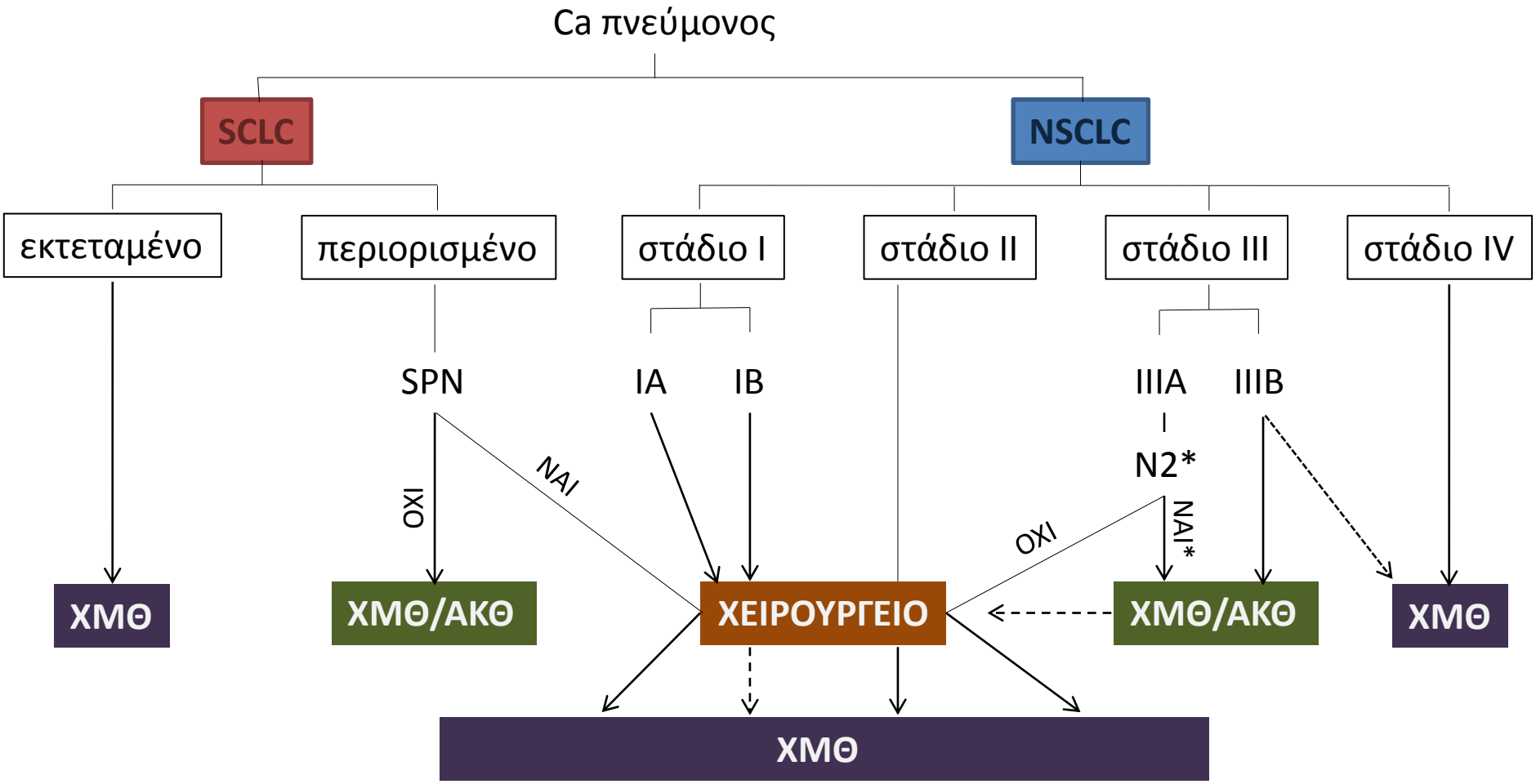
Σταδιοποίηση καρκίνου πνεύμονος

Tumor	**N**odes	**M**etastases
		
χειρουργική εξαίρεση	ΧΜΘ/ΑΚΘ	ΧΜΘ

- καθοριστικός παράγοντας στην επιλογή θεραπευτικής στρατηγικής
- ΟΧΙ ο μοναδικός παράγοντας

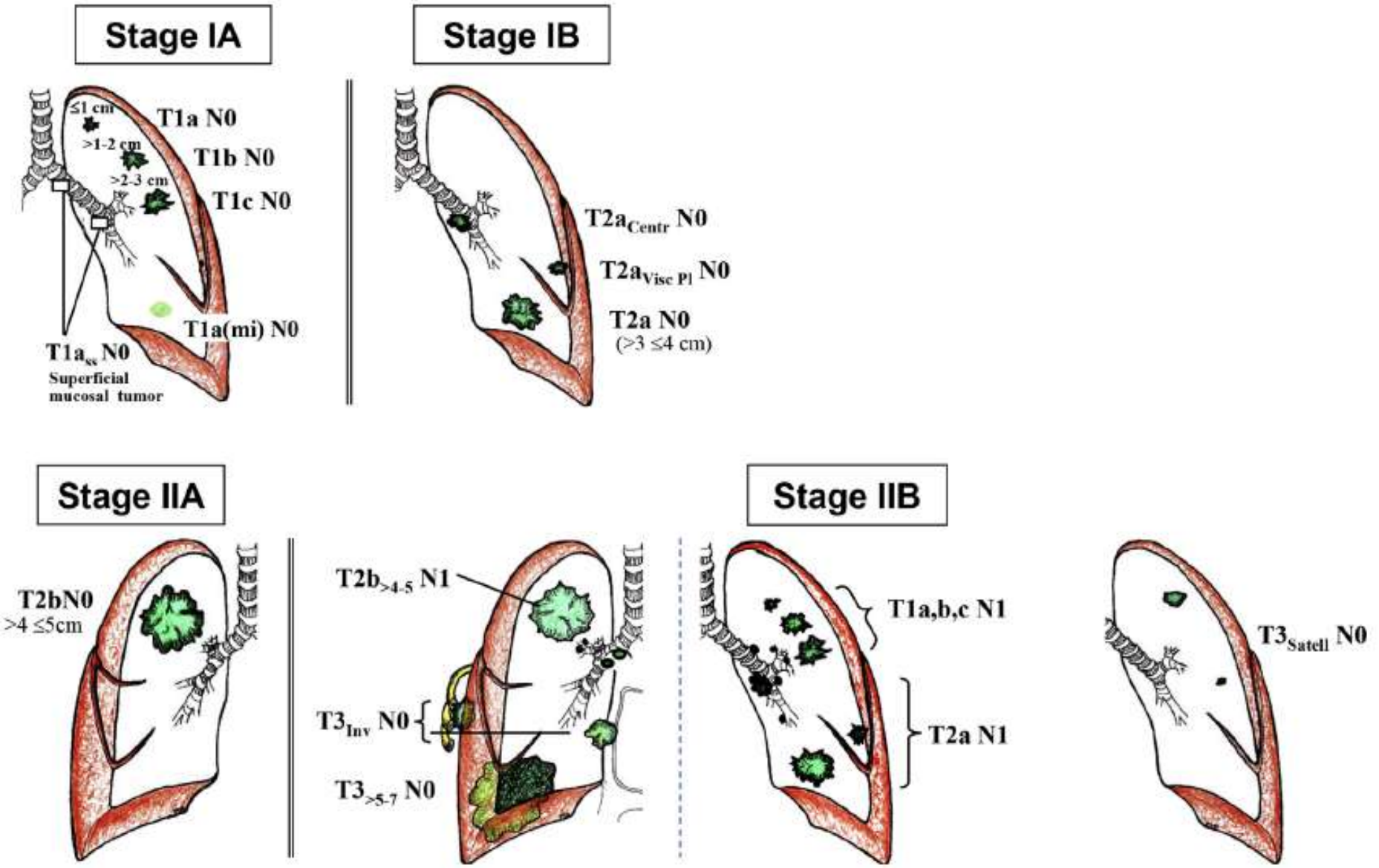
Rivera P, et al. Establishing the diagnosis of lung cancer. Chest 2013;143(5):142-65

Αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης



ΣΤΑΔΙΟ I & II

Ενδείξεις χειρουργικής εξαίρεσης



Detterbeck FC, et al. The eighth edition lung cancer staging classification. Chest, 2017;151 (1):193-2013

Προεγχειρητική αξιολόγηση – πολυδύναμη ομάδα

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

- Σε ασθενείς με Ca πνεύμονος που είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή με σκοπό την ίαση, συνιστάται εκτίμηση από **ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΗ ΟΜΑΔΑ** που περιλαμβάνει **Θωρακοχειρουργό** εξειδικευμένο στον καρκίνο πνεύμονος, **Ογκολόγο**, **Ακτινοθεραπευτή** και **Πνευμονολόγο** (Grade 1C)

- **Ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς που είναι «οριακοί» για χειρουργείο**
- Αύξηση επιβίωσης (2/8 μελέτες μετα-ανάλυσης)
- Αύξηση ποσοστών χειρουργικής εκτομής
- Αύξηση πιθανότητας χορήγησης ΧΜΘ ή ΑΚΘ
- Βελτίωση διαχείρισης: ιστολογική διάγνωση, πλήρης σταδιοποίηση, εφαρμογή οδηγιών, μικρότερος χρόνος από διάγνωση έως θεραπεία

Brunelli A, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013;143(5):166-90

Προεγχειρητική αξιολόγηση – κίνδυνοι χειρουργείου

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

- **Εκτίμηση κινδύνου**
  - πολύπλοκη διαδικασία
  - ενημέρωση ασθενή όταν του προτείνεται χειρουργική θεραπεία
- **Κίνδυνοι**
  - περιεγχειρητική νοσηρότητα/θνητότητα
  - μακροπρόθεσμη λειτουργική ανικανότητα (long-term functional disability)
- **Προτιμήσεις ασθενούς**
  - μέγιστος αποδεκτός χειρουργικός κίνδυνος
    (π.χ. όριο θνητότητας πάνω από το οποίο ο ασθενής θα απέρριπτε το χειρουργείο)
- **Εναλλακτικές επιλογές**
  - minimally invasive thoracic surgery / sublobar anatomical resections
  - μείωση περιεγχειρητικού κινδύνου & λειτουργικής επιβάρυνσης αναπνευστικού με συγκρίσιμα ογκολογικά αποτελέσματα

Brunelli A, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013;143(5):166-90

Εκτίμηση κινδύνου: ηλικία

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

- Σε **ηλικιωμένους** ασθενείς με Ca πνεύμονος που είναι υποψήφιοι για θεραπευτική χειρουργική εκτομή, συνιστάται **πλήρης εκτίμηση** της νόσου τους **ανεξάρτητα από την ηλικία** τους (Grade 1C)

- Επιπολασμός Ca πνεύμονος: αυξάνει με την ηλικία
  - άνδρες: **14** (40 ετών) ➔ **477** (70 ετών) /100.000 πληθυσμού
  - γυναίκες: **16** (40 ετών) ➔ **342** (70 ετών) /100.000 πληθυσμού
- **Ηλικία**: παραδοσιακά θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου
- **Ο αυξημένος περιεγχειρητικός κίνδυνος σε ηλικιωμένους οφείλεται στα συνοδά νοσήματα και ΟΧΙ στην ηλικία αυτή καθαυτή**
- Προσεκτική επιλογή ασθενών με βάση **στάδιο νόσου**, **προσδοκώμενη διάρκεια ζωής**, **performance status**, **συνοδά νοσήματα**
- >80 ετών: αυξημένα ποσοστά sublobar resection - μέση θνητότητα 0-9% - 5ετής επιβίωση 50-60% (στάδιο I)

Brunelli A, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013;143(5):166-90

Εκτίμηση κινδύνου: καρδιαγγειακός κίνδυνος

- **Στεφανιαία νόσος**
  - επιπολασμός: **11-17%** (σε ασθενείς με Ca πνεύμονος, λόγω καπνίσματος)
- **Μείζονες μετεγχειρητικές καρδιακές επιπλοκές**
  - ισχαιμία μυκαρδίου, πνευμονικό οίδημα, κοιλιακή μαρμαρυγή, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, cardiac-related death
  - κίνδυνος: **2-3%** μετά πνευμονεκτομή
- **Cardiac risk scores**
  - screening: επιλογή ασθενών για εξειδικευμένο καρδιολογικό έλεγχο
  - RCRI (revised cardiac risk index): AHA/ACC, ESC/ESA, ERS/ESTS (όλες επεμβάσεις)
  - **thoracic RCRI (thRCRI)**: recalibration σε ΘΡΧ επεμβάσεις
- **Καρδιολογικές παρεμβάσεις**
  - ***aggressive interventions:*** μόνο αν απαιτούνται ανεξαρτήτως χειρουργικής εκτομής όγκου (π.χ. προφυλακτική επαναγγείωση δεν ↓ κίνδυνο)
  - ***β-blockers:*** ↑ κινδύνου ΑΕΕ (υπόταση & βραδυκαρδία) – αποφυγή προεγχειρητικής έναρξης
- **Cardiopulmonary exercise testing (CPET)**
  - ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά την άσκηση
  - διαγνωστική ακρίβεια: ισάξια CT στεφανιογραφίας, υπερέχει του test κοπώσεως
  - ένδειξη: θετικό καρδιολογικό ιστορικό + αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή και έχουν **αυξημένο περιεγχειρητικό καρδιαγγειακό κίνδυνο**, συνιστάται **προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση** και αντιμετώπιση σύμφωνα με τρέχουσες καρδιολογικές οδηγίες για μη-καρδιοχειρουργικά περιστατικά (Grade 1C)

Brunelli A, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013;143(5):166-90

Assessment of perioperative cardiovascular risk

- Physical examination
- Baseline ECG
- History
- Calculate TrCRI

Thoracic revised Cardiac Risk Index (TrCRI)

- Pneumonectomy: 1.5 points
- Previous ischemic heart disease: 1.5 points
- Previous stroke or transient ischemic attack: 1.5 points
- Creatinine >2mg/dL: 1 point

TrCRI ≥2 or
Any cardiac condition requiring medication or
A newly suspected cardiac condition or
Inability to climb 2 flights of stairs

NO → Proceed to pulmonary function tests (PFTs)

YES ↓

Cardiac consultation with noninvasive cardiac testing and Tx as per AHA/ACC guidelines

↓ Need for coronary intervention (CABG or PCI) ↓ Postpone surgery for ≥6 weeks and re-evaluate

↓ Continue with ongoing cardiac care
Institute any new medical interventions ↓ Proceed to CPET and PFTs

Εκτίμηση κινδύνου: χειρουργική εμπειρία

- **Γενικός χειρουργός vs. θωρακοχειρουργός**
  - μειωμένη θνητότητα οι εξειδικευμένοι ΘΡΧ
  - παράταση επιβίωσης & αυξημένα ποσοστά εκτομών

- **Εξειδικευμένα νοσοκομεία vs. γενικά νοσοκομεία**
  - εξειδικευμένο νοσοκομείο: όγκος χειρουργικών εκτομών
  - (+) επίδραση όγκου περιστατικών στη διεγχειρητική θνητότητα
  - δύσκολος ο ορισμός εξειδικευμένου νοσοκομείου: 20-90 περιστατικά/έτος
  - ERS/ESTS: χειρουργική εκτομή σε κέντρα με τουλάχιστον **20 περιστατικά/έτος**

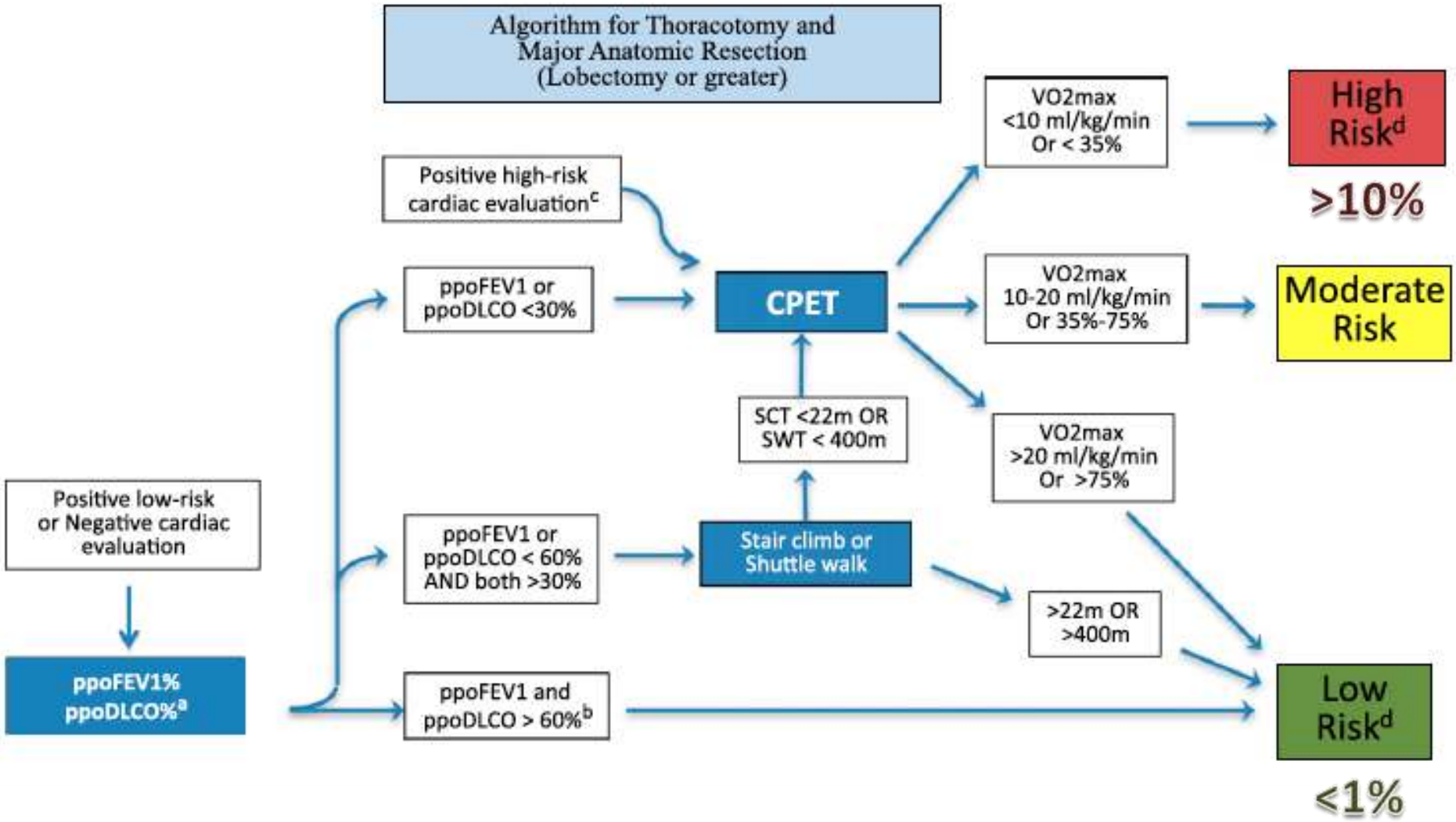
- **Εξειδικευμένο νοσοκομείο vs. εξειδικευμένος ΘΡΧ**
  - έκβαση χειρουργείου σχετίζεται περισσότερο με όγκο περιστατικών κέντρου παρά με όγκο περιστατικών ΘΡΧ

Brunelli A, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013;143(5):166-90

Κίνδυνος περιεγχειρητικής θνητότητας & νοσηρότητας

- **Θνητότητα (ESTS database)**
  - λοβεκτομή: 1.6-2.3%
  - πνευμονεκτομή: 3.7-6.7%
  - μείωση συγκριτικά με παλαιότερα λόγω νέων χειρουργικών τεχνικών (muscle-sparing & intercostal nerve-sparing thoracotomy, VATS, robotically assisted lung resection)
- **FEV_1**
  - παραδοσιακός προεγχειρητικός δείκτης
  - ↓ FEV_1 ή ppo FEV_1: αυξημένη νοσηρότητα αναπνευστικού και θνητότητα
    - FEV_1 <30%: αναπνευστική νοσηρότητα 43%,
    - FEV_1 >60%: αναπνευστική νοσηρότητα 12%
  - αμφισβήτηση χρησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ **("lobar volume reduction effect")**
- **DLCO**
  - καλύτερη συσχέτιση με μετεγχειρητική θνητότητα από FEV_1(Ferguson et al)
  - DLCO <60% : 25% θνητότητα – 40% αναπνευστική νοσηρότητα
  - παλαιότερες οδηγίες: απεικονιστικά ILD, δύσπνοια κοπώσεως, ↓ FEV_1
  - ασθενείς με FEV_1 >80%: 40% DLCO <80%, 7% ppo DLCO <40%

Brunelli A, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013;143(5):166-90



(a) For **pneumonectomy**, use Q scan to calculate PPO FEV1 or DLCO
* PPO values= preoperative values x (1-fraction of total perfusion for the resected lung)
For **lobectomy**, segmental counting is indicated to calculate PPO values of FEV1 or DLCO
* PPO values= preoperative values x (1-y/z)
[y: number of functional segments to be resected, z: total number of functional segments]

Χειρουργική θεραπεία – γενικές αρχές

- **NSCLC κλινικού σταδίου I και II:**
  - συνιστάται **χειρουργική εξαίρεση** του όγκου εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη για χειρουργείο (Grade 1B)
  - συνιστάται εκτίμηση από ΘΡΧ εξειδικευμένο στον καρκίνο πνεύμονος ή από **πολυδύναμη ομάδα**, ακόμη κι αν είναι υποψήφιοι μόνο για μη-χειρουργικές θεραπείες, όπως διαδερμική καυτηρίαση (percutaneous ablation) ή stereotactic body radiation therapy (Grade 2C)
  - συνιστάται αντιμετώπιση από «board certified» **ΘΡΧ με εξειδίκευση στον καρκίνο πνεύμονος**, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη για χειρουργείο (medically fit ασθενείς), (Grade 1B)

Howington JA, et al. Treatment of stage I and II NSCLC. Chest 2013;143(5):278-313

Χειρουργική θεραπεία – χειρουργική τεχνική

- **NSCLC κλινικού σταδίου I**: προτιμώνται ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές για ανατομική εκτομή πνεύμονος (δηλ. **VATS** έναντι θωρακοτομής) και συνιστάται αυτές να γίνονται σε **εξειδικευμένα κέντρα** (Grade 2C)

- **NSCLC κλινικού σταδίου I και II**
  - συνιστάται **λοβεκτομή** έναντι μικρότερης ανατομικής εκτομής (sublobar resection), εφόσον οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή (Grade 1B)
  - συνιστάται **συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός/δειγματοληψία μεσοθωρακίου** κατά την ανατομική εκτομή έναντι εκλεκτικής ή μη δειγματοληψίας για ακριβέστερη παθολογοανατομική σταδιοποίηση (Grade 1B)
    - **στάδιο I:** εάν η συστηματική δειγματοληψία πυλαίων/μεσοθωρακικών λεμφαδένων αναδείξει **N0 νόσο**, ο **λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου** δεν αυξάνει την επιβίωση και **ΔΕΝ συνιστάται** (Grade 2B)
    - **στάδιο II:** **λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου** δύναται να αυξήσει την επιβίωση συγκριτικά με τη δειγματοληψία και επομένως συνιστάται (Grade 2B)
  - **κεντρικός όγκος κλινικού σταδίου I ή II:** εάν είναι δυνατή η πλήρης εκτομή, συνιστάται **«sleeve bronchoplastic resection»** έναντι πνευμονεκτομής (Grade 2C)

Howington JA, et al. Treatment of stage I and II NSCLC. Chest 2013;143(5):278-313

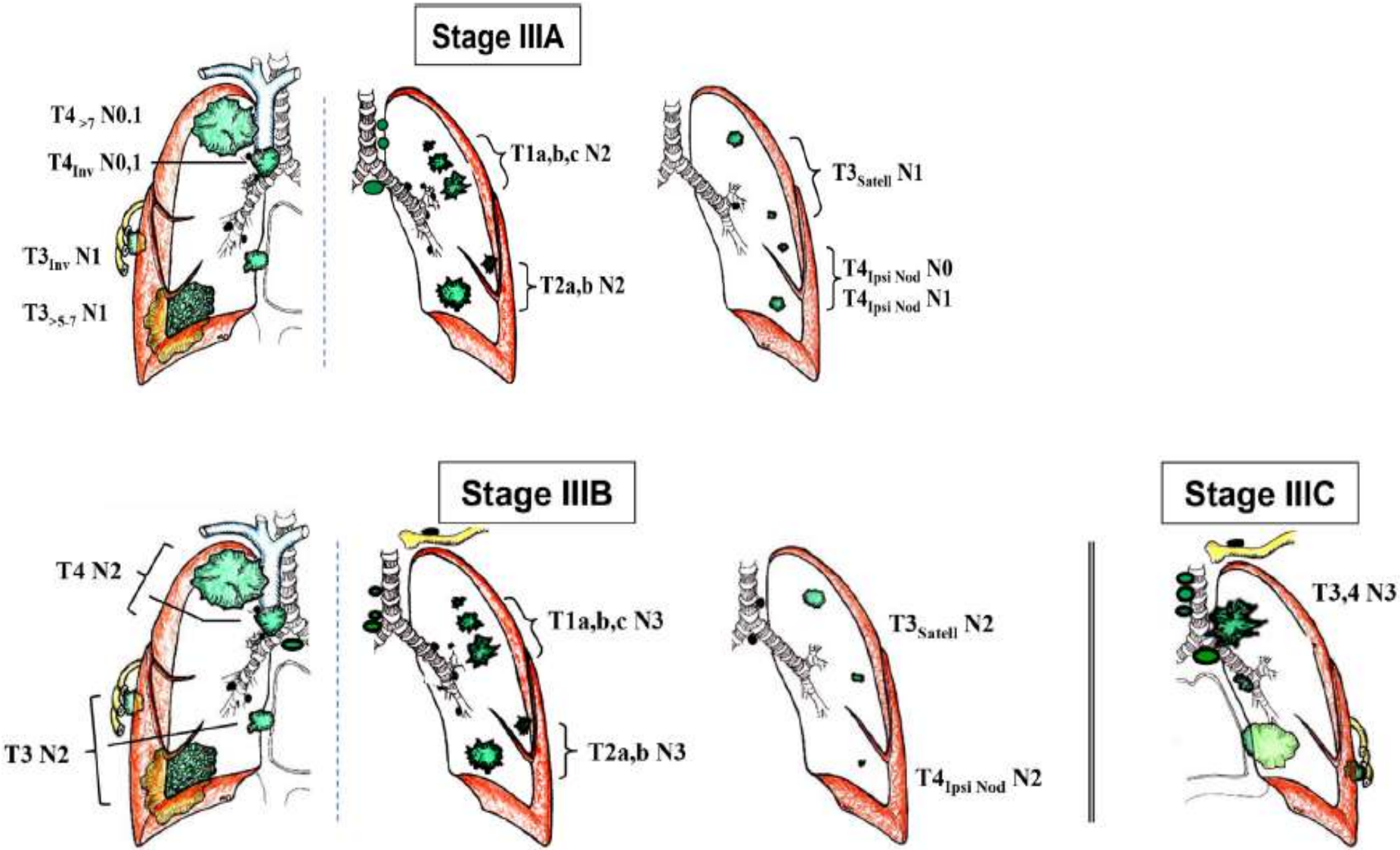
Χειρουργική θεραπεία – sublobar resection & nonresectional treatment

- **NSCLC κλινικού σταδίου I**
  - ασθενείς που δεν αντέχουν λοβεκτομή λόγω **μειωμένων αναπνευστικών εφεδρειών ή συνοδών νοσημάτων:** μικρότερη ανατομική εκτομή **(sublobar resection)** έναντι της μη-χειρουργικής αντιμετώπισης (Grade 1B)
    - εκτομή σε **όρια μεγαλύτερα της μέγιστης διαμέτρου του όγκου** για **βλάβες <2cm** - για **όγκους >2cm**, η εκτομή πρέπει να γίνεται σε **τουλάχιστον 2cm** προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα θετικών ορίων μετά την εκτομή ή/και τοπικής υποτροπής (Grade 1B)
  - ασθενείς με **αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικής θνητότητας** ή άλλα πιθανά αίτια θανάτου (age-related or other co-morbidities): **sublobar resection (π.χ. τμηματεκτομή**) έναντι λοβεκτομής (Grade 2C)
  - **Ground glass opacity (GGO) ≤2 cm: «sublobar resection»** με αρνητικά όρια εκτομής έναντι λοβεκτομής (Grade 2C)
  - ασθενείς που **δεν μπορούν να υποβληθούν σε λοβεκτομή ή τμηματεκτομή: stereotactic body radiation therapy (SBRT)** ή **σφηνοειδής εκτομή (wedge resection)** έναντι καμίας θεραπείας (Grade 2C)

Howington JA, et al. Treatment of stage I and II NSCLC. Chest 2013;143(5):278-313

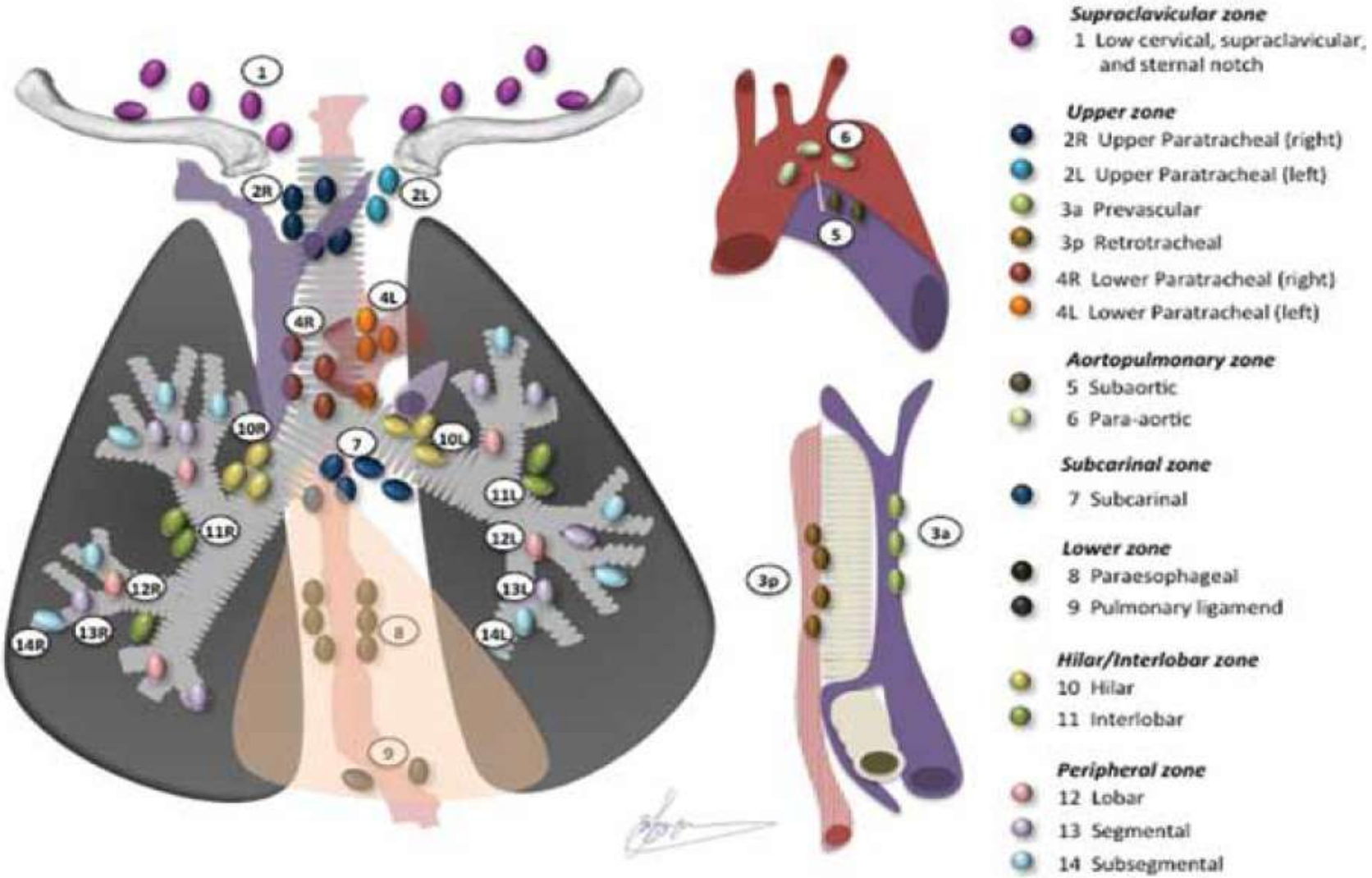
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΙ

Στάδιο III



Detterbeck FC, et al. The eighth edition lung cancer staging classification. Chest, 2017;151 (1):193-2013

Σταδιοποίηση μεσοθωρακίου – επιχώριοι λεμφαδένες

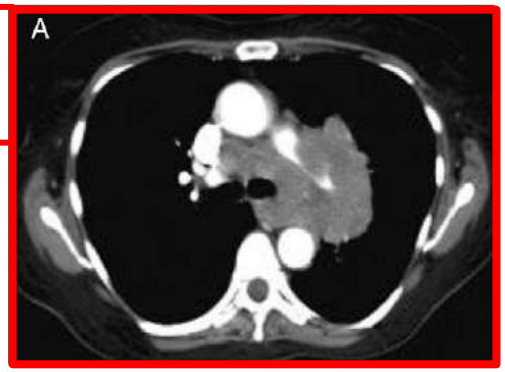


Skouras v, et al. Mediastinal staging in lung cancer: the quest for a cost-effective strategy. Pneumon 2014;27(1):52-67

Σταδιοποίηση μεσοθωρακίου – κατάσταση μεσοθωρακίου

διάχυτη διήθηση μεσοθωρακίου

100%

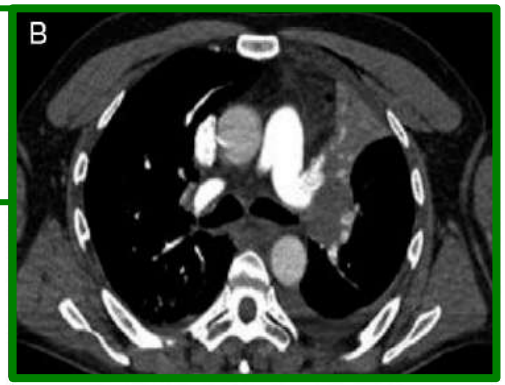


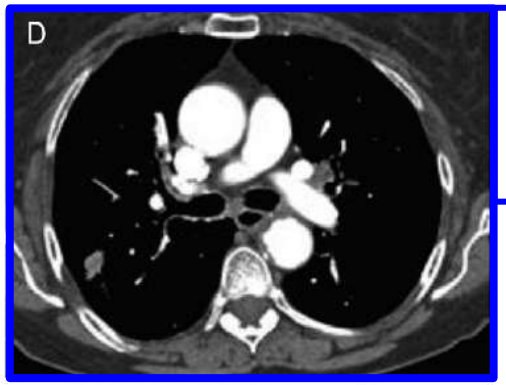
διακριτοί διογκωμένοι λεμφαδένες

58%

«κρυφή» προσβολή μεσοθωρακίου – κεντρικός όγκος

25%





«κρυφή» προσβολή μεσοθωρακίου – περιφερικός όγκος

9-13%

Skouras v, et al. Mediastinal staging in lung cancer: the quest for a cost-effective strategy. Pneumon 2014;27(1):52-67

Σταδιοποίηση μεσοθωρακίου (απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων)

- **διάχυτη διήθηση μεσοθωρακίου**
  - ***απεικονιστικός (CT) έλεγχος μεσοθωρακίου:*** συνήθως **επαρκής** και δεν απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση (Grade 2C)

- **διακριτοί διογκωμένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου**
  - με ή χωρίς πρόσληψη FDG στο PET
  - ***επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου*** έναντι απεικονιστικής (Grade 1C)

- **PET (+) μη-διογκωμένοι (στη CT) λεμφαδένες μεσοθωρακίου**
  - ***επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου*** έναντι απεικονιστικής (Grade 1C)

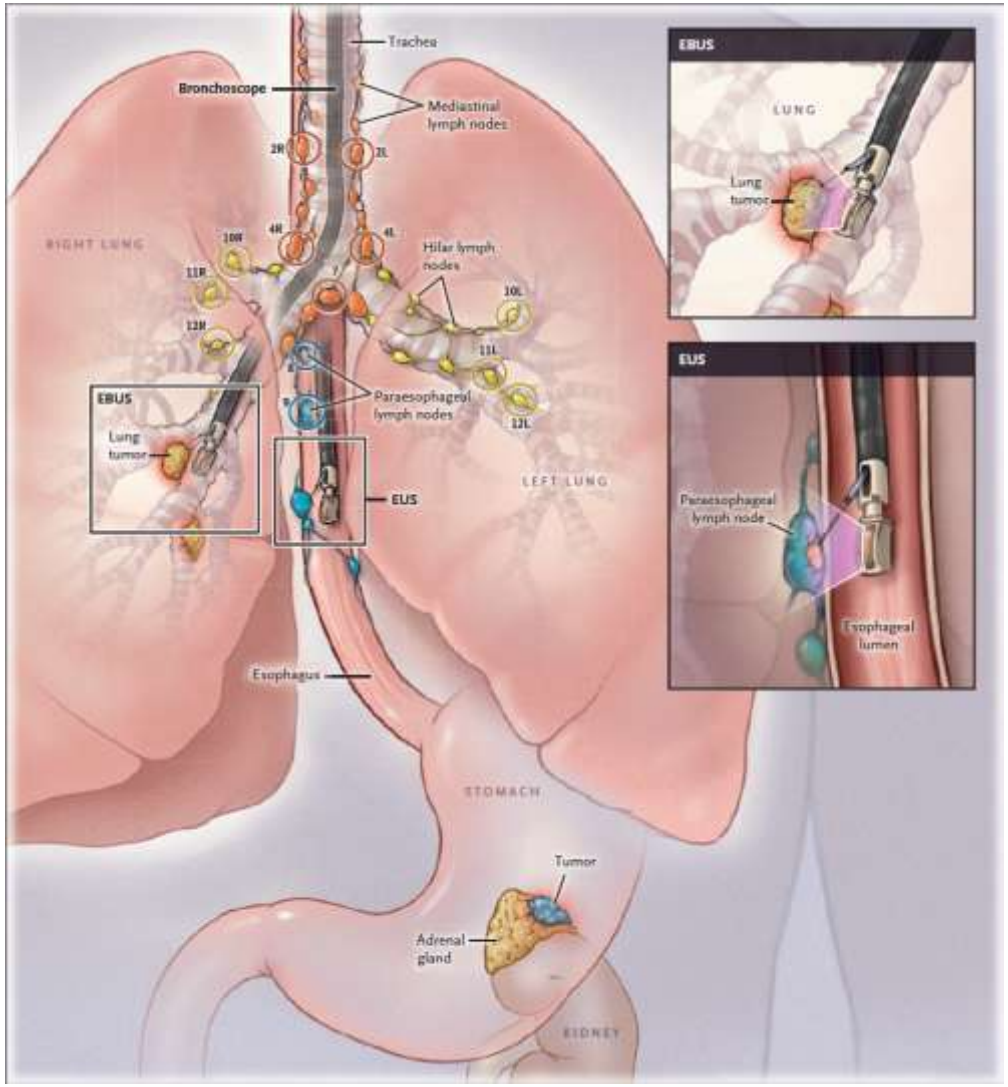
Ramnath N, et al. Treatment of Stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314S-40S

Σταδιοποίηση μεσοθωρακίου (απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων)

- **υψηλή υποψία N2,3 συμμετοχής**
  - **διόγκωση λεμφαδένων ή πρόσληψη FDG**
  - ***λήψη υλικού με βελόνη*** **(EBUS-NA, EUS-NA or EBUS/EUS-NA)** έναντι χειρουργικής τεχνικής ως ***πρώτο βήμα*** (Grade 1B)
- **ενδιάμεση υποψία N2,3 συμμετοχής**
  - απεικονιστικά φυσιολογικό μεσοθωράκιο σε CT και PET
  - **κεντρικός όγκος ή διογκωμένοι N1 λεμφαδένες**
  - ***επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου*** έναντι απεικονιστικής (Grade 1C)
  - ***λήψη υλικού με βελόνη*** **(EBUS-NA, EUS-NA or EBUS/EUS-NA)** έναντι χειρουργικής τεχνικής ως ***πρώτο βήμα*** (Grade 2B)
- **χαμηλή υποψία N2,3 συμμετοχής**
  - αρνητικοί λεμφαδένες σε CT και PET
  - **περιφερικός όγκος σταδίου IA (<3cm)**
  - ***ΔΕΝ απαιτείται προεγχειρητικός επεμβατικός έλεγχος μεσοθωρακίου*** (Grade 2B)
- **κακοήθεις όγκοι αριστερού άνω λοβού**
  - που απαιτούν **επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου**
  - **έλεγχος αορτοπνευμονικού παραθύρου** με ***χειρουργική μέθοδο*** (Chamberlain , VATS ή extended cervical mediastinoscopy) εφόσον οι υπόλοιποι λεμφαδενικοί σταθμοί βρεθούν αρνητικοί (Grade 2B)

Ramnath N, et al. Treatment of Stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314S-40S

Σταδιοποίηση μεσοθωρακίου – EBUS-TBNA



Reck M, et al. Precision diagnosis and treatment for advanced NSCLC. NEJM 2017;377:849-61

Σταδιοποίηση μεσοθωρακίου – σχολαστικότητα σταδιοποίησης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

TABLE 3. Classification of the thoroughness of mediastinal staging[15]

Approach	Thoroughness	Definition
Radiologic		
Chest CT	A. Complete assessment	• IV contrast - ≤5mm slice – size of the largest node for each mediastinal and hilar N1 lymph node station is provided
	B. Systematic assessment	• Clear statement for each mediastinal and N1 node station whether nodes are enlarged* - ≤8mm slice - ±contrast
	C. Selective assessment	• Mediastinal nodes ≥1cm stated in report but not by node station - ±contrast
	D. Poor	• Unclear statement of abnormal nodes and/or location of nodes
Metabolic		
PET	A. Complete assessment	• Integrated PET/CT scanner - glucose <200mg/dl – clear statement for each mediastinal and N1 node station whether nodes have greater uptake than the mediastinal background or not
	B. Systematic assessment	• Dedicated PET - clear statement for each mediastinal and N1 node station whether nodes have greater uptake than the mediastinal background or not
	C. Selective assessment	• Vague description of level of FDG-uptake or location of suspicious nodes OR PET read without CT correlation
	D. Poor	• No FDG-uptake in primary tumor or no dedicated PET-scanner
Minimally invasive (needle-based)		
TBNA, EBUS-TBNA, EUS-NA, TTNA	A. Complete sampling	• Sampling of each visible node in each node station (1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 8; and 5, 6 if LUL tumor) - ≥3 passes per node or ROSE
	B. Systematic sampling	• Nodes in each station sampled (2R, 2L, 4R, 4L; and 5, 6 if LUL tumor) - ≥3 passes per node or ROSE
	C. Selective sampling	• Biopsy of ≥1 node station, which must include a node suspicious by imaging (or ≥1cm in U/S if present) OR <3 passes and no ROSE
	D. Poor	• Visual assessment only (no node biopsied or no lymphatic tissue in aspirates)
Surgical		
Mediastinoscopy, Chamberlain, VATS	A. Complete removal	• Complete lymphadenectomy by extended- or video-mediastinoscopy (1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 8; and 5, 6 if LUL tumor)
	B. Systematic sampling	• Mediastinoscopy with sampling of 2R, 2L, 4R, 4L, 7; and 5, 6 if LUL tumor
	C. Selective sampling	• Mediastinoscopy with biopsy of ≥1 station, and must include any node suspicious by imaging
	D. Poor	• Mediastinoscopy with visual assessment only (no node biopsy or no nodal tissue in samples)

Detterbeck F, et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. Chest, 2010;137:436-42

Στάδιο III (T3-4N0-1)

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

Lung Cancer Stage Grouping (8th Edition)

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1-2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2-3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a *Cent, Yisc Pl*	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 *Inv*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 *Satell*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 *Inv*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 *Ipsi Nod*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a *Contr Nod*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a *Pl Dissem*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b *Single*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c *Multi*	IVB	IVB	IVB	IVB

Detterbeck FC, et al. Chest, 2016 (online first) [DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.010]

Στάδιο III (T3-4N0-1) – όγκος Pancoast

- Κακοήθης όγκος που εξορμάται από τη κορυφή του πνεύμονος και διηθεί δομές του ανώτερου θωρακικού τοιχώματος (επίπεδο 1ης πλευράς και άνω)

- δεν είναι απαραίτητη η ύπαρξη συνδρόμου Horner ή πόνου άνω άκρου
- συχνή η διήθηση βραχιονίου πλέγματος, υποκλείδιων αγγείων ή σπονδυλικής στήλης
- **«T3»** αν διηθεί τη **Θ1-Θ2 ρίζες** ή τη **1η πλευρά**
- **«T4»** αν διηθεί **A1-A7 ρίζες**, **βραχιόνιο πλέγμα**, **υποκλείδια αγγεία**, **σπονδυλικά σώματα**

Kozower BD, et al. Special treatment issues in NSCLC. Chest, 2013;143(5):369-99

Στάδιο III (T3-4N0-1) – όγκος Pancoast

- **ιστολογική διάγνωση**
  - πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας (Grade 1C)
- **υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή** (curative-intent surgical resection)
  - **MRI άνω θωρακικού στομίου και βραχιονίου πλέγματος** για έλεγχο πιθανής διήθησης αγγείων ή επισκληρίδιου χώρου (Grade 1C)
  - **επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου**
  - **εξωθωρακική απεικόνιση** (CT/MRI εγκεφάλου + PET ή CT κοιλίας με scanning οστών)(Grade 1C)
- **δυνητικά εξαιρέσιμος όγκος Pancoast** (και καλό PS),
  - **προεγχειρητική σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ** πριν την εκτομή (Grade 2B)
- **χειρουργική εκτομή**
  - καταβολή κάθε **προσπάθειας για πλήρη εκτομή** του όγκου (Grade 1B)
  - **λοβεκτομή** και **αφαίρεση διηθημένων τμημάτων θωρακικού τοιχώματος** (Grade 2C)
- **μη-εξαιρέσιμος, μη-μεταστατικός** όγκος Pancoast (καλό PS)
  - **σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ** με σκοπό την ίαση (Grade 2C)
- ασθενείς που **δεν είναι υποψήφιοι για θεραπεία με σκοπό την ίαση**
  - **παρηγορική ΑΚΘ** (Grade 2B)

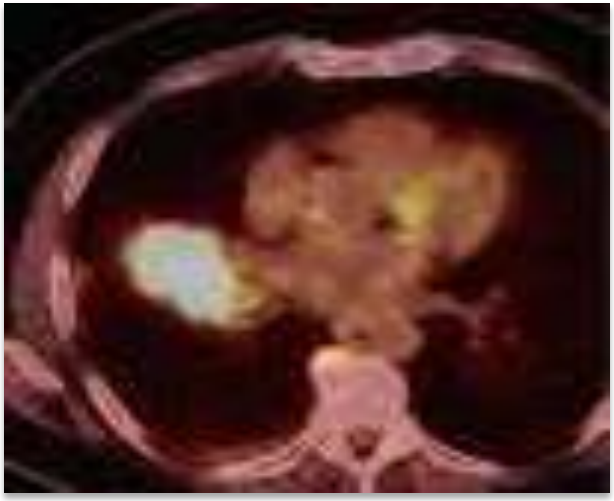
Kozower BD, et al. Special treatment issues in NSCLC. Chest, 2013;143(5):369-99

Στάδιο III (T3-4N0-1) – διήθηση θωρακικού τοιχώματος

- **υποψηφιοι για χειρουργική εκτομή** (curative-intent surgical resection),
  - **επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου**
  - **εξωθωρακική απεικόνιση** με CT/MRI εγκεφάλου + PET ή CT κοιλίας με scanning οστών (Grade 2C)
- **προσβολή μεσοθωρακικών λεμφαδένων ή/και μεταστατική νόσος**
  - αντένδειξη για χειρουργική εκτομή
  - προτείνεται **ΧΜΘ/ΑΚΘ** με σκοπό την ίαση (Grade 2C)
- κατά την **εκτομή όγκου** που διηθεί το θωρακικό τοίχωμα
  - συνιστάται **καταβολή κάθε προσπάθειας για πλήρη εξαίρεση** του όγκου (Grade 1B)

Kozower BD, et al. Special treatment issues in NSCLC. Chest, 2013;143(5):369-99

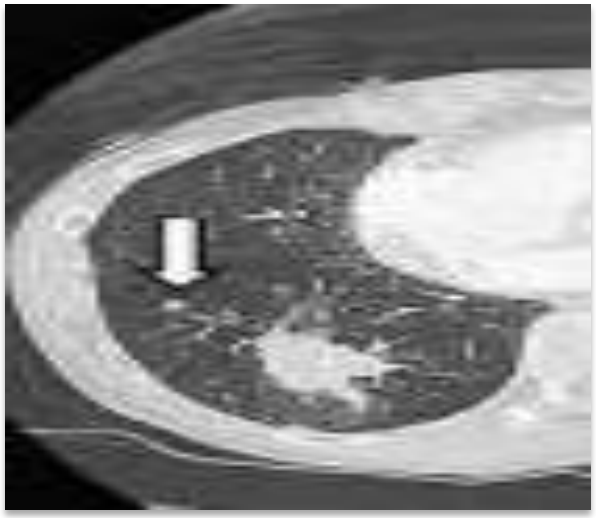
Στάδιο III (T3-4N0-1) – κεντρικοί όγκοι (T4N0-1M0)



- υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή με σκοπό την ίαση
  - **εξωθωρακική απεικόνιση** με CT/MRI εγκεφάλου + PET ή CT κοιλίας με scanning οστών (Grade 1C)
- **απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων**
  - **επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου**
  - προσβολή μεσοθωρακικών λεμφαδένων: αντένδειξη για χειρουργική εκτομή (Grade 2C)
- **χειρουργική εκτομή με σκόπό την ίαση**
  - σε **εξειδικευμένα κέντρα** (Grade 2C)

Kozower BD, et al. Special treatment issues in NSCLC. Chest, 2013;143(5):369-99

Στάδιο III (T3-4N0-1) – επιπλέον όζος στον ίδιο λοβό ($T3_{satell}$)



- **ύποπτος/αποδεδειγμένος NSCLC + επιπρόσθετος όζος στον ίδιο λοβό**
  - συνιστάται να **ΜΗΝ πραγματοποιείται περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση** για τον επιπρόσθετο όζο (Grade 1B)
  - **έλεγχος για εξωθωρακικές μεταστάσεις και σταδιοποίηση μεσοθωρακίου** όπως ακριβώς θα γινόταν για τον πρωτοπαθή όγκο - **να μη τροποποιηθεί εξαιτίας του επιπρόσθετου όζου** (Grade 1C)
  - συνιστώμενη αντιμετώπιση η **λοβεκτομή** (απουσία μεσοθωρακικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων) (Grade 1B)

Kozower BD, et al. Special treatment issues in NSCLC. Chest, 2013;143(5):369-99

Στάδιο III (T3-4N0-1) – επιπλέον όζος σε άλλο λοβό σύστοιχα ($T4_{ipsi\ nod}$)

- **ύποπτος/αποδεδειγμένος NSCLC + επιπρόσθετος όζος σε άλλο λοβό σύστοιχα**
  - εκτίμηση από **πολυδύναμη ομάδα**
    - πιθανότητα **καλοήθους όζου** ή **δεύτερου σύγχρονου πρωτοπαθούς Ca πνεύμονος**
    - κλινικά, ακτινολογικά και (αν υπάρχουν) κυτταρολογικά/ιστολογικά δεδομένα (Grade 1C)
  - **έλεγχος για πιθανές εξωθωρακικές μεταστάσεις** (π.χ. PET και brain MRI) (Grade 2C)
  - **επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου** (αποκλεισμός προσβολής μεσοθωρακίου)(Grade 2C)
  - **εκτομή κάθε βλάβης ξεχωριστά** (επί απουσίας μεσοθωρακικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων), με τη προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει επαρκείς αναπνευστικές εφεδρείες (Grade 1B)

Kozower BD, et al. Special treatment issues in NSCLC. Chest, 2013;143(5):369-99

Στάδιο III (N2-N3)

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

Lung Cancer Stage Grouping (8th Edition)

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1-2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2-3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a *Cent, Visc Pl*	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 *Inv*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 *Satell*	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 *Inv*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 *Ipsi Nod*	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a *Contr Nod*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a *Pl Dissem*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b *Single*	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c *Multi*	IVB	IVB	IVB	IVB

Detterbeck FC, et al. Chest, 2016 (online first) [DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.010]

Στάδιο III (N2-N3) – διάχυτη διήθηση μεσοθωρακίου

Στάδιο III (N2-N3) – διάχυτη διήθηση μεσοθωρακίου

- **PS: 0-1**
  - υποψήφιοι για θεραπεία με σκοπό την ίαση
  - **ΔΕΝ** συνιστάται εφαρμογή **μόνο ακτινοθεραπείας** (Grade 1A)
  - **ΔΕΝ** συνιστάται **ΧΜΘ** ή **ΧΜΘ/ΑΚΘ ακολουθούμενη από χειρουργείο** (Grade 1C)
  - **συνδυασμός platinum-based ΧΜΘ και ΑΚΘ (60-66 Gy)** (Grade 1A)

- **PS: 0-1** και **ελάχιστη απώλεια βάρους**
  - **σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ** έναντι διαδοχικής ΧΜΘ/ΑΚΘ (Grade 1A)
  - **platinum-based doublet chemotherapy** (Grade 2C)
  - **πλήρης ανταπόκριση** μετά από σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ: **ΔΕΝ** συνιστάται **προφυλακτική ακτινοβόληση εγκεφάλου** (εκτός κλινικής μελέτης) (Grade 2C)

- **PS: 2** ή **σημαντική απώλεια βάρους (>10%)**
  - **σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ** αφού ληφθούν υπόψη πιθανοί κίνδυνοι και οφέλη (Grade 2C)

- **PS: 3-4 / συν-νοσηρότητες ή έκταση νόσου που δεν επιτρέπουν θεραπεία με σκοπό την ίαση**
  - **παρηγορική ΑΚΘ** (κλασματοποίηση ακτινοβολίας ανάλογα με κρίση ιατρού και ανάγκες ασθενούς (Grade 1C)

Ramnath N, et al. Treatment of stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314-40

Στάδιο III (N2-N3) – διακριτοί διογκωμένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου

Στάδιο III (N2-N3) – διακριτοί διογκωμένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

- **προεγχειρητικά** (IIIA):
  - συνιστάται η θεραπευτική στρατηγική να καθορίζεται από **πολυδύναμη ομάδα** (Grade 1C)
  - συνιστάται **ριζική ΧΜΘ/ΑΚΘ ή εισαγωγική θεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργείο** έναντι χειρουργείου μόνο ή ΑΚΘ μόνο (Grade 1A)
  - **ΔΕΝ** συνιστάται **χειρουργική εκτομή ακολουθούμενη από μετεγχειρητική θεραπεία** (εκτός κλινικών μελετών) (Grade 1C)

Ramnath N, et al. Treatment of stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314-40

Στάδιο III (N2-N3) – διακριτοί διογκωμένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

FIGURE 8. [Section 3.3.1] Selection criteria for trimodality therapy with surgery in patients with stage III (N2) lung cancer.

Selection Criteria	Assessment of commonly cited arguments				**Summary: Justification for Surgery**
	Pre-operatively identifiable?	Prognostic value?	Potential Flaw	Defines treatment value?	
"Minimal" N2	Moderate	Probably	Out-of-context	Unclear	Unclear
Single station	Moderate	Yes	Out-of-context	Unclear	Unclear
cN0,1	Yes	Yes	Out-of-context	Unclear	Unclear
Non-bulky nodes	Yes	Probably	Out-of-context	Unclear	Unclear
Good surgical risk	Yes	-	-	No	Not applicable
Downstaged	Limited	Yes	Landmark	Unclear	Unclear
Shrinkage	Yes	Yes	Subjective	Unclear	Unclear
Lobectomy	Yes	Probably	-	Probably	Probably

A qualitative assessment of arguments commonly cited in support of various selection criteria for trimodality therapy, including surgery, in patients with stage III (N2) lung cancer. Landmark = data only applicable to patients achieving a particular landmark; out of context = data taken from one group of patients and applied to a different group; subjective = no definition available; assessment is personal, variable, and not objective.

Ramnath N, et al. Treatment of stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314-40

Στάδιο III (N2-N3) – σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

CHEMOTHERAPY REGIMENS USED WITH RADIATION THERAPY

Concurrent Chemotherapy/RT Regimens

- Cisplatin 50 mg/m^2 on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m^2 days 1–5, 29–33; concurrent thoracic RT[a,b,*,**]
- Cisplatin 100 mg/m^2 days 1 and 29; vinblastine 5 mg/m^2/weekly x 5; concurrent thoracic RT[b,*,**]
- Carboplatin AUC 5 on day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 on day 1 every 21 days for 4 cycles; concurrent thoracic RT[c] (nonsquamous)[*,**]
- Cisplatin 75 mg/m^2 on day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 on day 1 every 21 days for 3 cycles; concurrent thoracic RT[d,e] (nonsquamous)[*,**] ± additional 4 cycles of pemetrexed 500 mg/m^2**
- Paclitaxel 45–50 mg/m^2 weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT[f,*,**] ± additional 2 cycles of paclitaxel 200 mg/m^2 and carboplatin AUC 6**

Sequential Chemotherapy/RT Regimens (Adjuvant)

- Cisplatin 100 mg/m^2 on days 1 and 29; vinblastine 5 mg/m^2/weekly on days 1, 8, 15, 22, and 29; followed by RT[b]
- Paclitaxel 200 mg/m^2 over 3 hours on day 1; carboplatin AUC 6 over 60 minutes on day 1 every 3 weeks for 2 cycles followed by thoracic RT[g]

*Regimens can be used as neoadjuvant/preoperative/induction chemoradiotherapy.
**Regimens can be used as adjuvant or definitive concurrent chemotherapy/RT.

[a]Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. J Clin Oncol 2002;20:3454-3460.
[b]Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1452-1460.
[c]Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. J Clin Oncol 2011;29:3120-3125.
[d]Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. Lung Cancer 2015;87:232-240
[e]Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34:953-962.
[f]Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:187-199.
[g]Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol. 2005;23:5883-5891.

NCCN Practice Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 5.2017

PACIFIC: Study Design

Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

Stratified by age (< 65 vs ≥ 65 yrs), sex (male vs female), and smoking history (current/former vs never)

Adult patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC with ≥ 2 cycles platinum-based chemotherapy with radiation therapy and no progression, WHO PS 0/1 (N = 713)

Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W for up to 12 mos (n = 476)

Placebo IV Q2W for up to 12 mos (n = 237)

Until disease progression or unacceptable toxicity

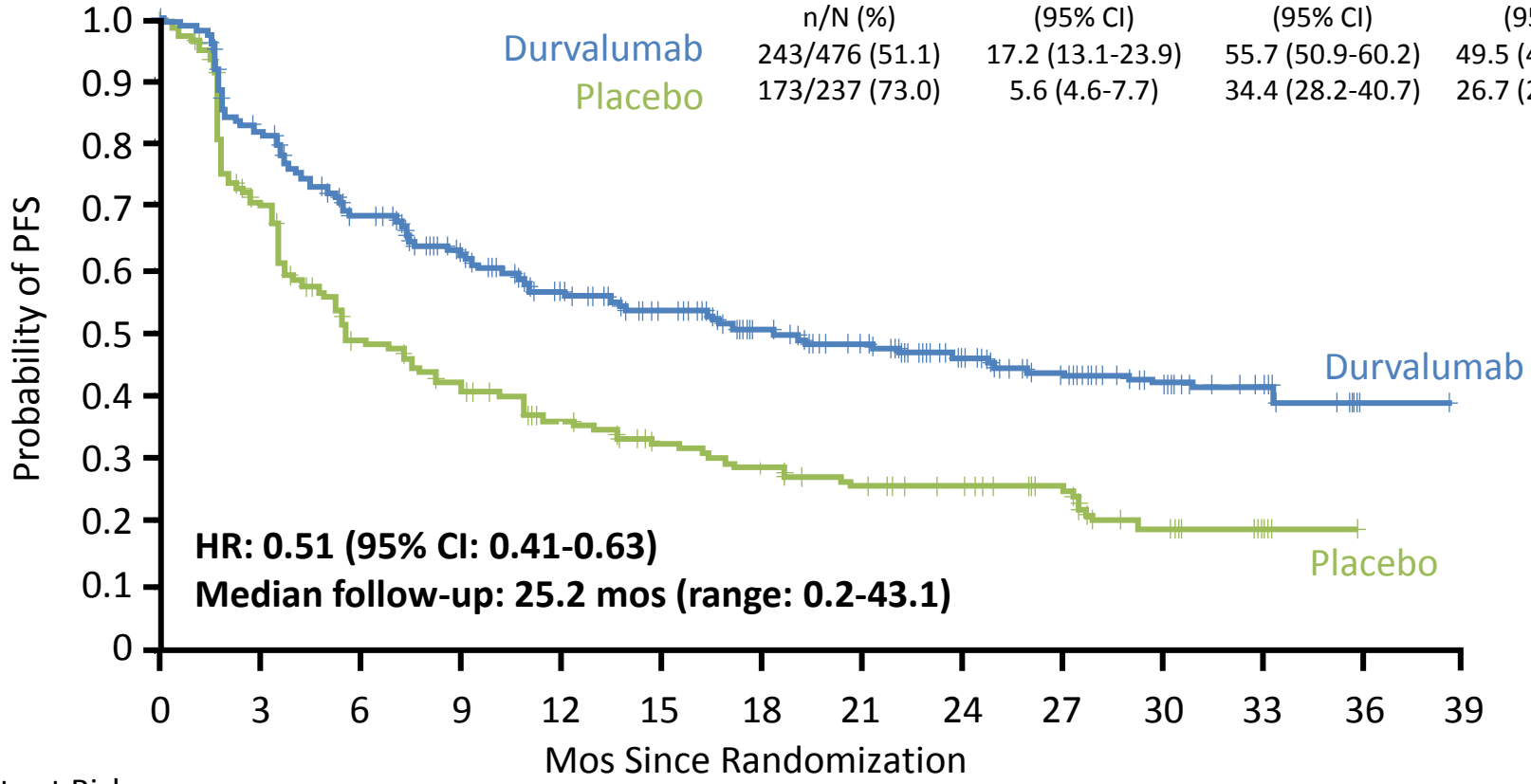
Randomized within 1-42 days after cCRT

- Primary endpoints: PFS by BICR per RECIST v1.1, OS
- Secondary endpoints including: ORR, DoR, TTDM, PFS2, safety, PROs

Antonia SJ, et al. WCLC 2018. Abstract PL02.01. Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2018;[Epub ahead of print]

PACIFIC: Study results (PFS)

	Events/Patients, n/N (%)	Median PFS, Mos (95% CI)	12-Mo PFS, % (95% CI)	18-Mo PFS, % (95% CI)
Durvalumab	243/476 (51.1)	17.2 (13.1-23.9)	55.7 (50.9-60.2)	49.5 (44.6-54.2)
Placebo	173/237 (73.0)	5.6 (4.6-7.7)	34.4 (28.2-40.7)	26.7 (20.9-32.9)

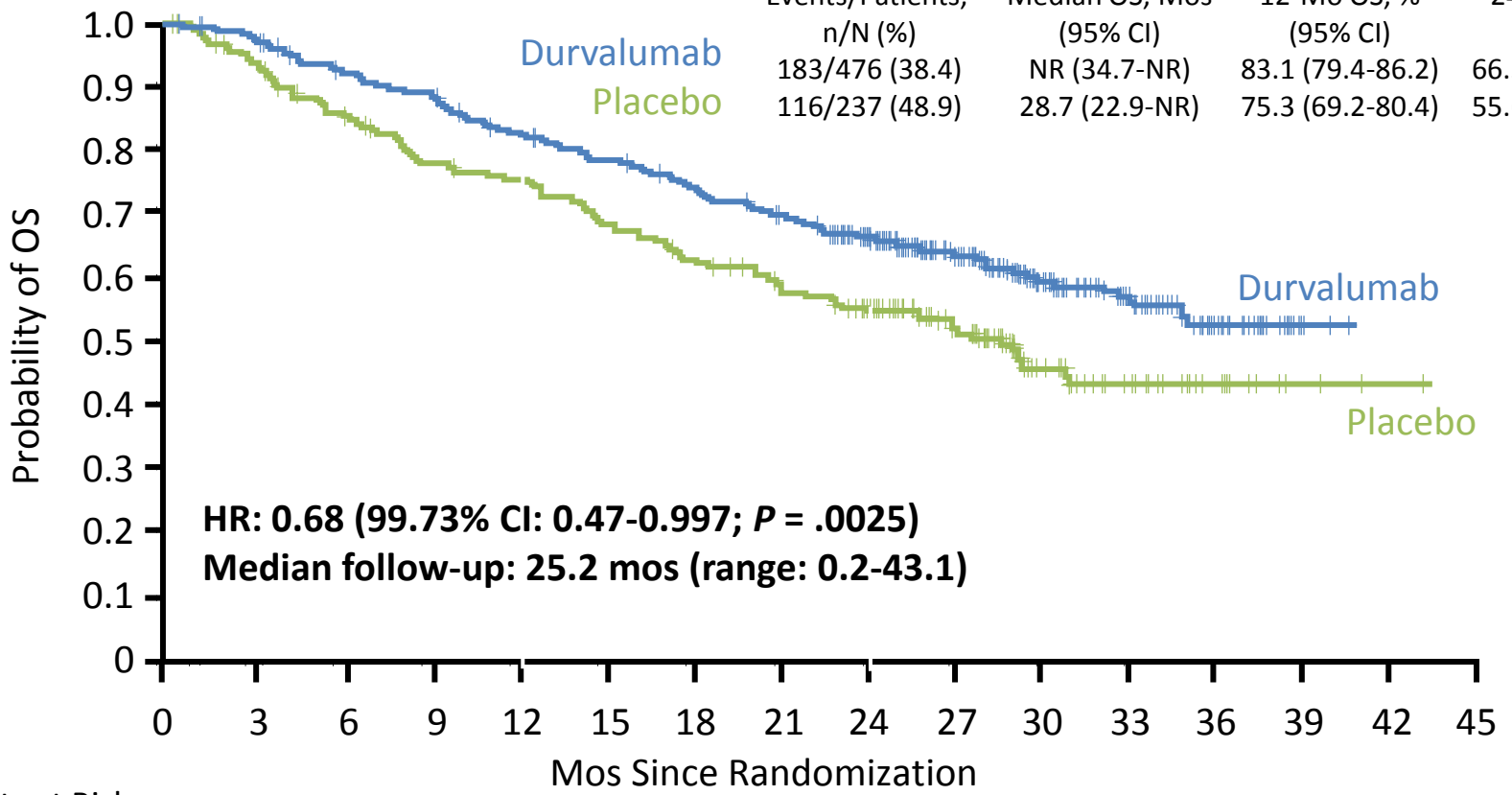


Patients at Risk, n

Durvalumab	476	377	302	268	213	188	163	143	116	83	43	23	1	0
Placebo	237	163	106	86	67	55	46	39	32	24	10	5	0	0

Antonia SJ, et al. WCLC 2018. Abstract PL02.01. Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2018;[Epub ahead of print]

PACIFIC: Study results (OS)

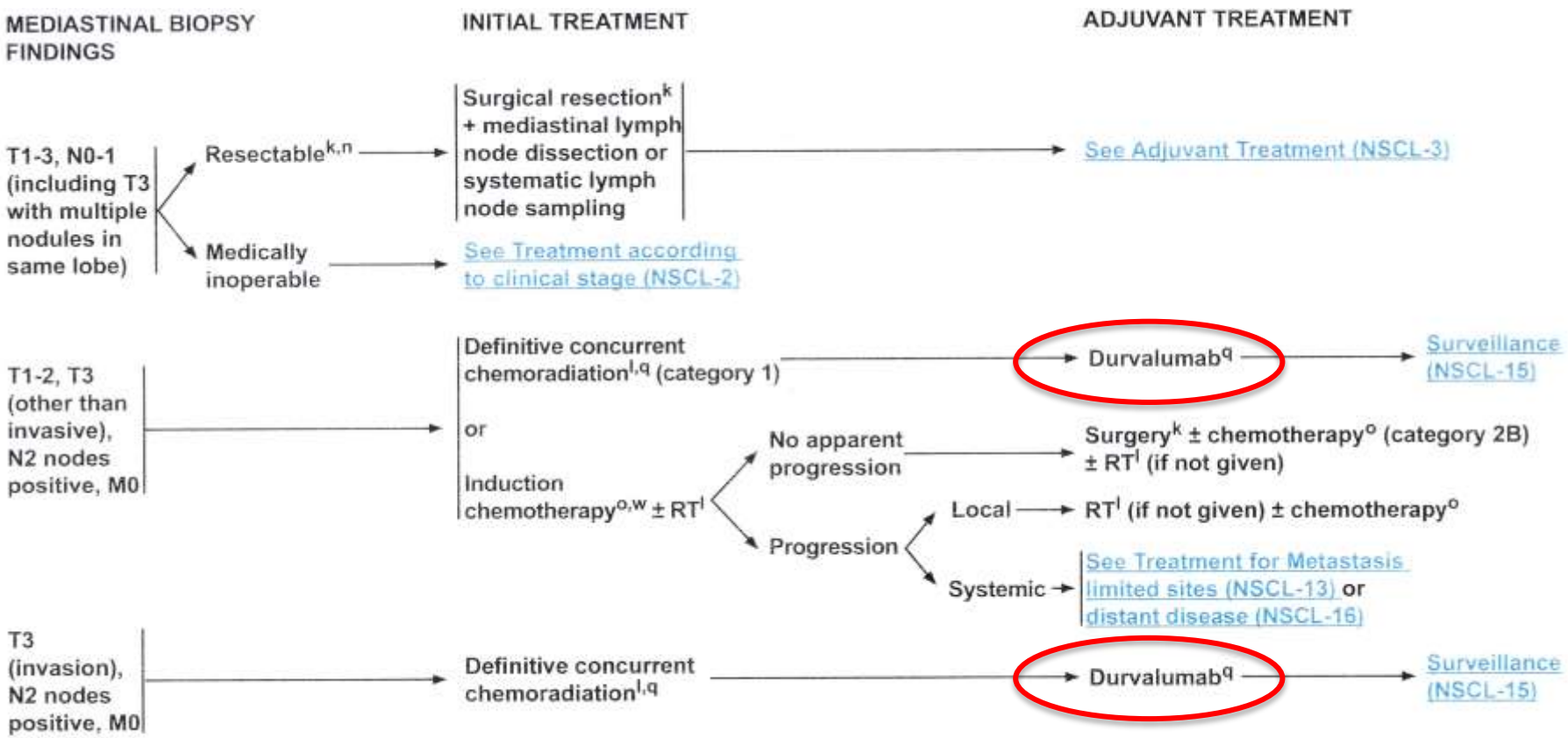


Patients at Risk, n

Durvalumab	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

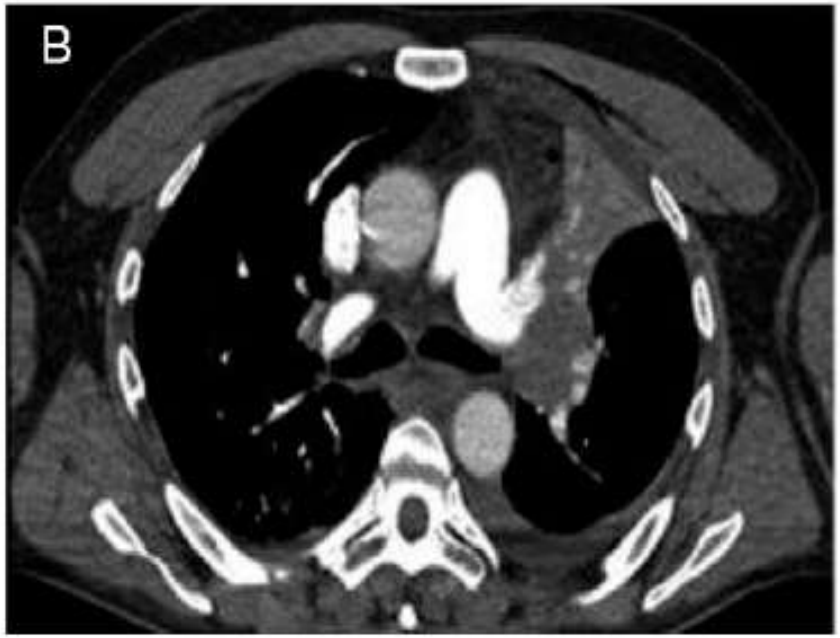
Antonia SJ, et al. WCLC 2018. Abstract PL02.01. Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2018;[Epub ahead of print]

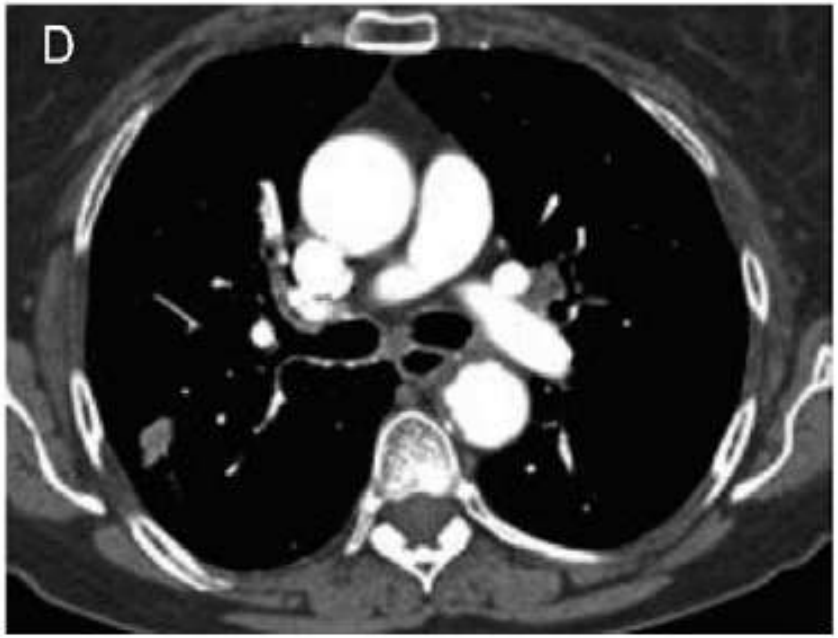
Στάδιο III (N2-N3) – (ανοσο)θεραπεία συντήρησης



NCCN Practice Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 9.2017

Στάδιο III (N2-N3) – «κρυφή» N2 νόσος





Στάδιο III (N2-N3) – «κρυφή» N2 νόσος

- ασθενείς που υποβάλλονται σε **χειρουργική εκτομή**

  - **συστηματική δειγματοληψία μεσοθωρακικών λεμφαδένων**
    - διάνοιξη του υπεζωκότα που βρίσκεται επάνω από κάθε σύστοιχο λεμφαδενικό σταθμό – διερεύνηση – λήψη αντιπροσωπευτικών βιοψιών

ή

  - **πλήρης εκτομή λεμφαδένων μεσοθωρακίου**
    - αφαίρεση όλων των ιστών που φέρουν λεμφαδένες αφήνοντας ανέπαφα μόνο τον σκελετό της τραχείας, τα φρενικά νεύρα, την αορτή και την άνω κοίλη φλέβα

έναντι

  - **εκλεκτικής δειγματοληψίας**
    - βιοψία επιλεγμένων μόνο λεμφαδενικών σταθμών που πιστεύεται ότι θα είναι παθολογικοί

(Grade 1B)

Ramnath N, et al. Treatment of stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314-40

Στάδιο III (N2-N3) – «κρυφή» N2 νόσος

- **διεγχειρητική διαπίστωση («κρυφής») N2 νόσου (IIIA)**
  - παρά την ενδελεχή προεγχειρητική σταδιοποίηση
  - εφικτή τεχνικά η εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και λεμφαδένων
  - **ολοκλήρωση προσχεδιασμένης εκτομής πνεύμονος με ταυτόχρονη εκτομή μεσοθωρακικών λεμφαδένων** (Grade 2C)

- **εκτομή NSCLC (R0)**
  - **καλό PS**
  - **μετεγχειρητική ΧΜΘ** (adjuvant platinum-based chemo) (Grade 1A)
  - **διαδοχική μετεγχειρητική ΑΚΘ** όταν η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι υψηλή σύμφωνα με την αίσθηση του ΘΡΧ που εκτέλεσε την εκτομή (Grade 2C)

- **αποτυχία/αδυναμία πλήρους εκτομής όγκου (R1,2)**
  - **συνδυασμός μετεγχειρητικής ΧΜΘ/ΑΚΘ** έναντι ΑΚΘ μόνο (Grade 2C)

Ramnath N, et al. Treatment of stage III NSCLC. Chest 2013;143(5):314-40

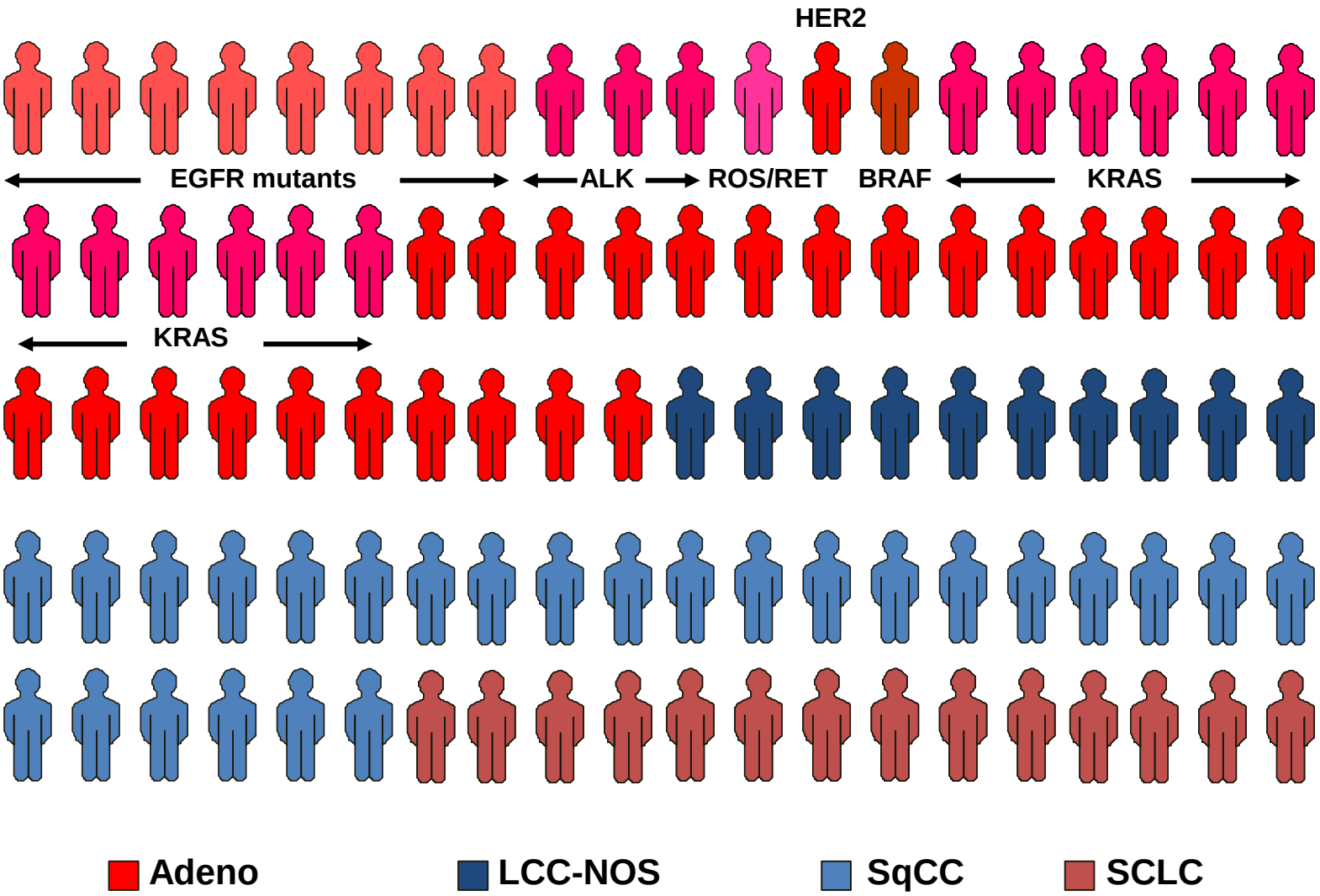
ΣΤΑΔΙΟ IV

Στάδιο IV– γενική προσέγγιση

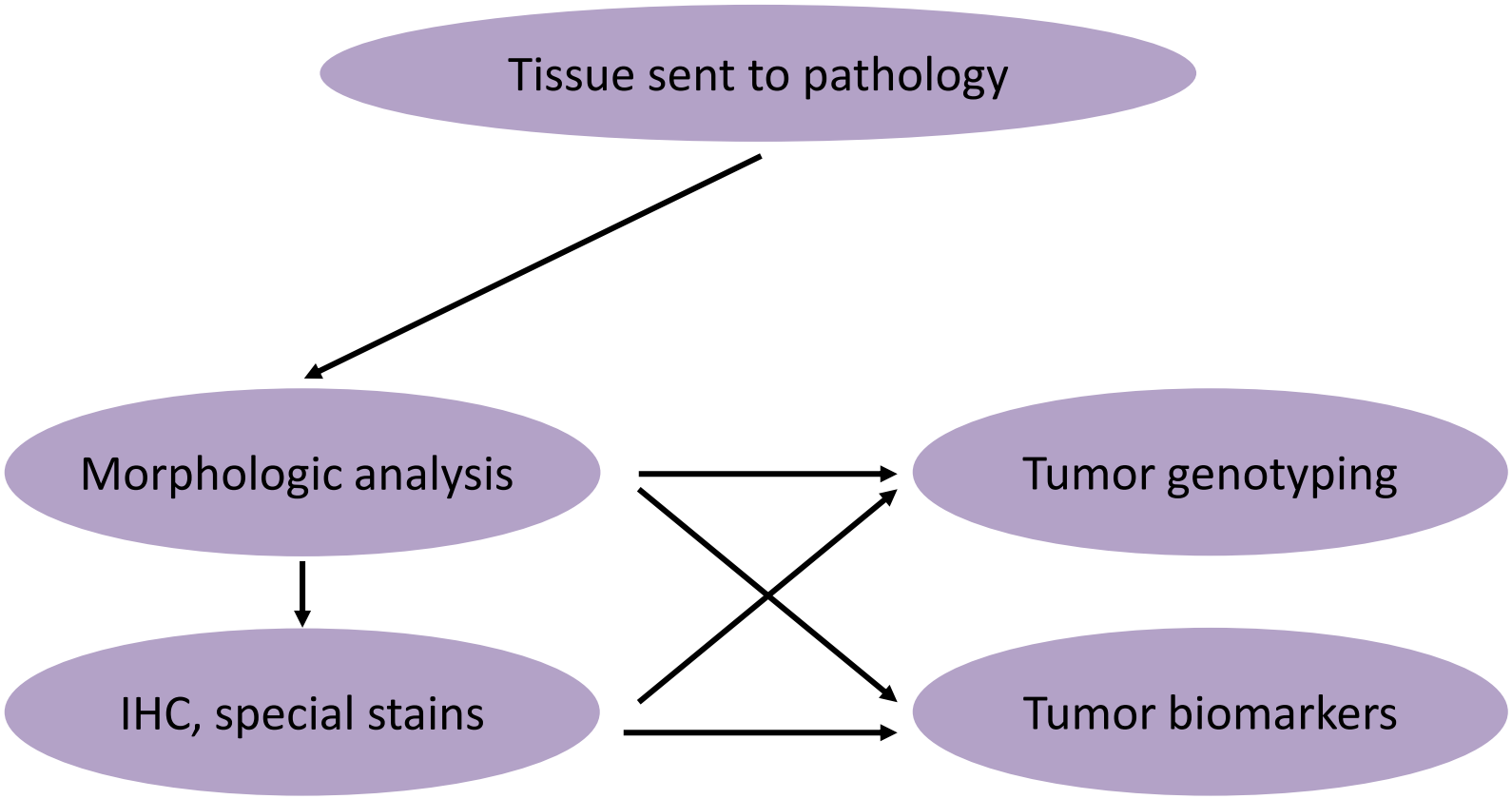
- Σε ασθενείς με **καλό PS (ECOG level 0 or 1)**
  - συνιστάται χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει πλατίνα (**platinum-based chemotherapy regimen**) έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής (best supportive care, BSC) επειδή προσφέρει μεγαλύτερη επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής (Grade 1A)
  - συνιστάται **συνδυασμός δύο χημειοθεραπευτικών φαρμάκων**.
  - η προσθήκη **τρίτου κυτταροτοξικού χημειοθεραπευτικού παράγοντα** **ΔΕΝ** συνιστάται καθώς δεν προσφέρει όφελος επιβίωσης και μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη τοξικότητα (Grade 1B)

Socinski M, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68

Στάδιο IV– εξατομικευμένη θεραπεία (ανομοιογένεια πληθυσμού)



Paradigm Shift in Pathology . . .

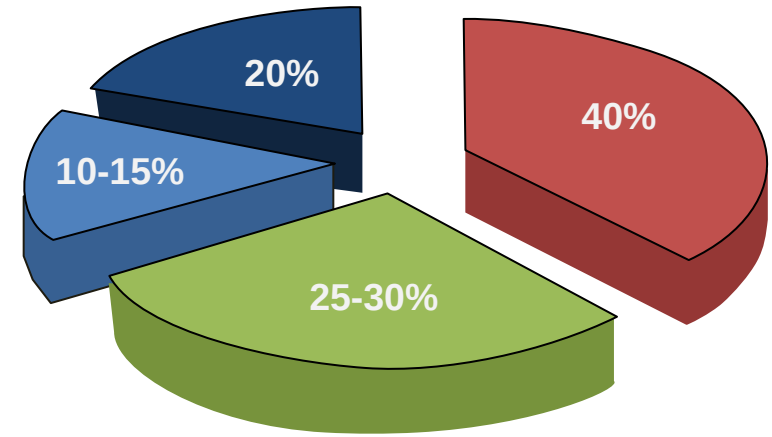


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

ιστολογικός τύπος

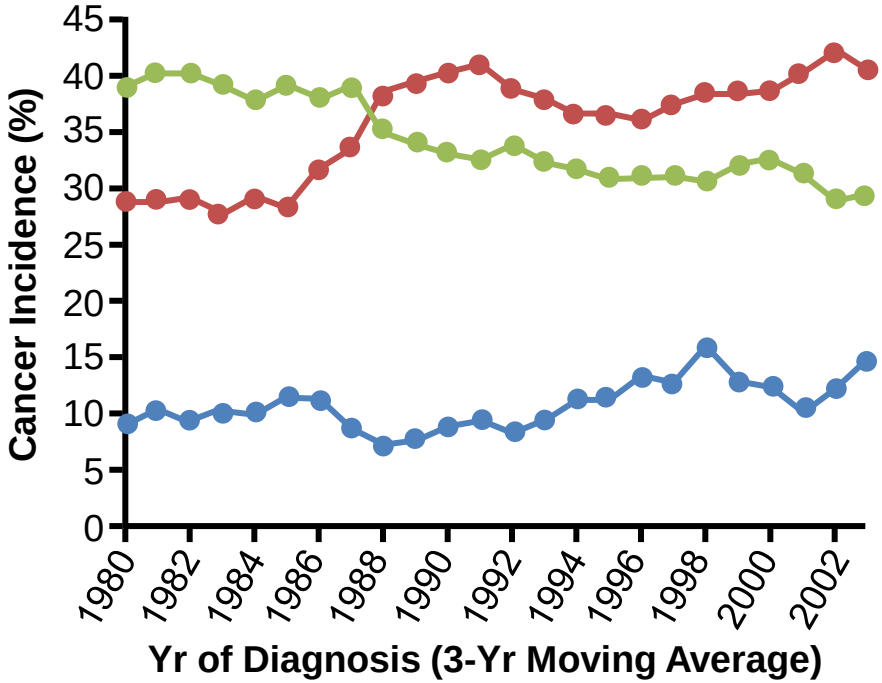
Θεραπεία 1ης γραμμής – ιστολογικός τύπος

Decreasing Incidence of Squamous Cell Subtype Over Time



- Adenocarcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Large cell carcinoma
- Other or not otherwise specified

85% of lung cancers are NSCLC

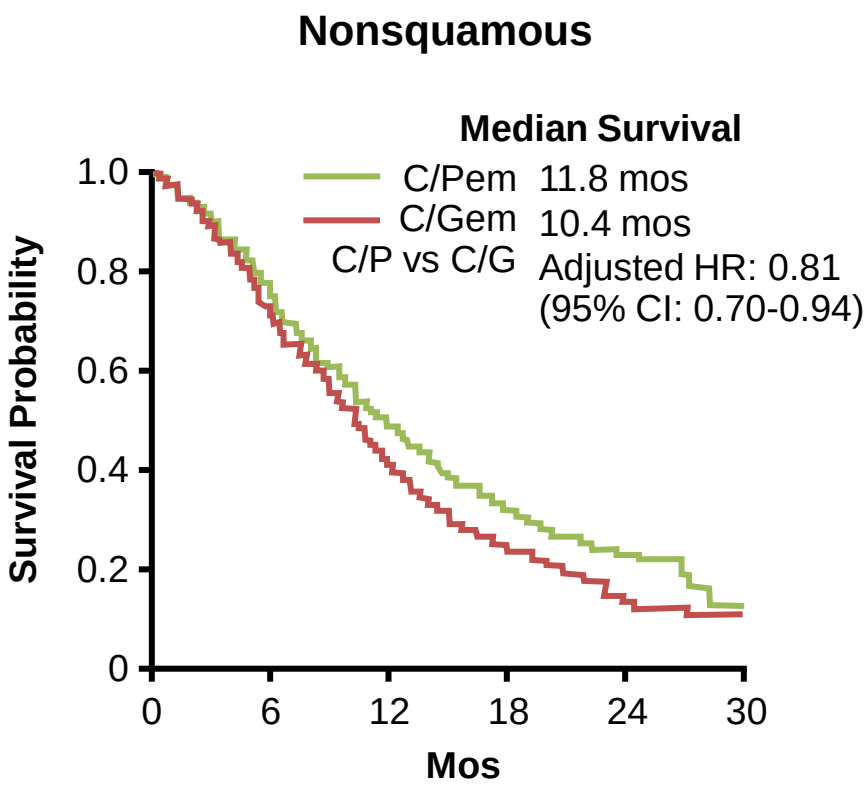


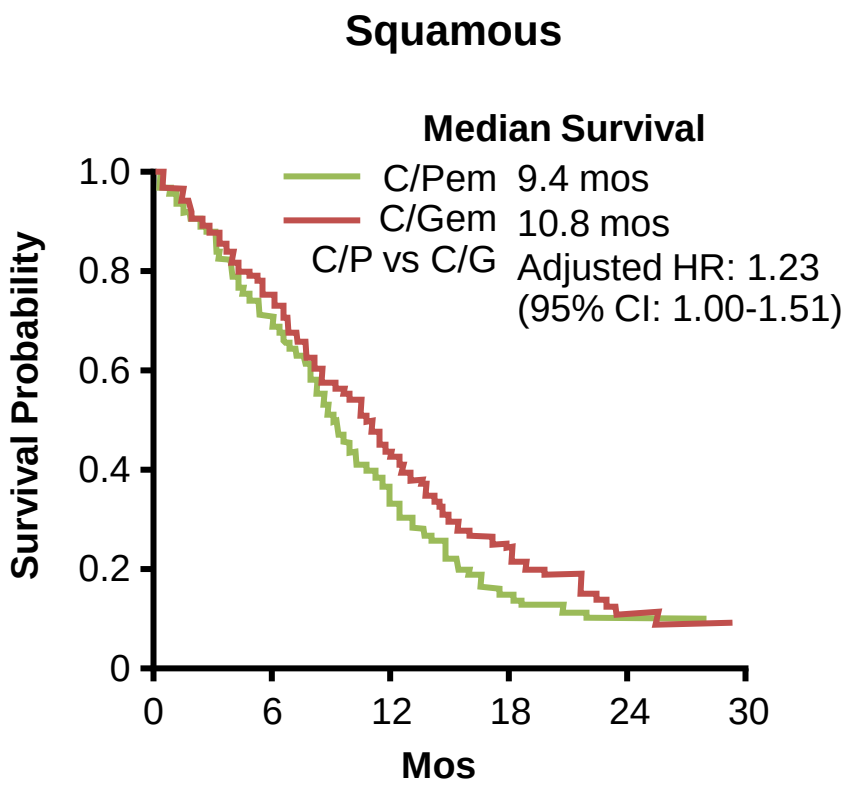
- Adenocarcinoma
- Squamous cell
- Large cell

Wahbah M, et al. Ann Diagn Pathol. 2007;11:89-96

Θεραπεία 1ης γραμμής – ιστολογικός τύπος

- Σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν **παρηγορική χημειοθεραπεία**, συνιστάται επιλογή ΧΜΘ με βάση τον **ιστολογικό τύπο** του όγκου (Grade 1B)

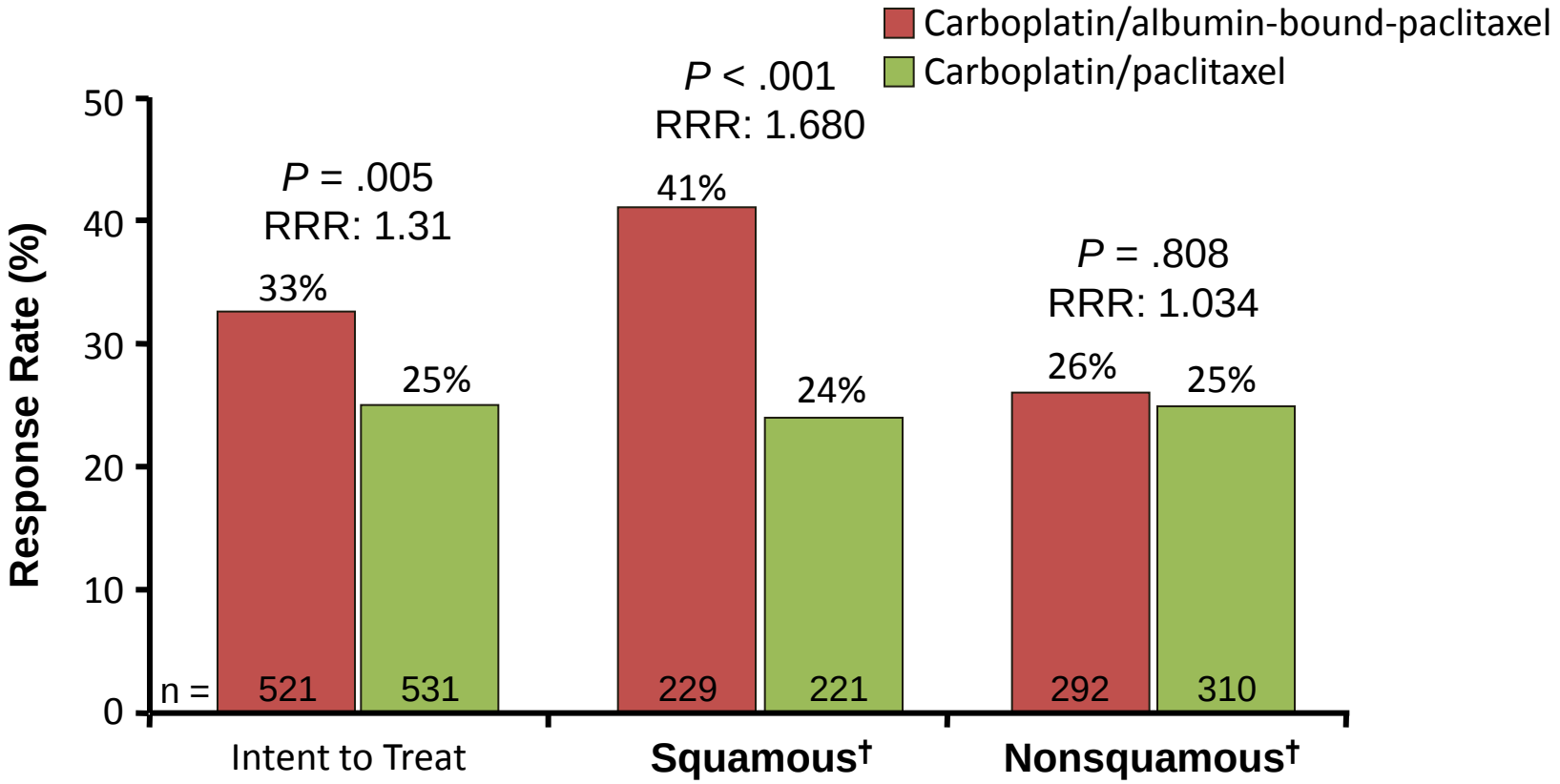




Socinski M, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68, Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3543-3551

Θεραπεία 1ης γραμμής – ιστολογικός τύπος

- Σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν **παρηγορική χημειοθεραπεία**, συνιστάται επιλογή ΧΜΘ με βάση τον **ιστολογικό τύπο** του όγκου (Grade 1B)



Socinski MA, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68, Socinski MA, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2055-2062

Θεραπεία 1ης γραμμής – bevacizumab

- **bevacizumab** -> βελτίωση επιβίωσης υποπληθυσμού ασθενών (**μη-πλακώδες Ca, απουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων και απουσία αιμόπτυσης**) με NSCLC IV και **καλό PS**, όταν συνδυαστεί με carboplatin-paclitaxel. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η προσθήκη **bevacizumab** στα ***carboplatin-paclitaxel*** (Grade 1A)

- **μη-πλακώδες NSCLC** και **ακτινοβοληθείσες σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις** σε ασθενείς που είναι κατά άλλα υποψήφιοι για bevacizumab, η προσθήκη **bevacizumab** στη χημειοθεραπεία 1ης γραμμής αποτελεί ασφαλή επιλογή (Grade 2B)

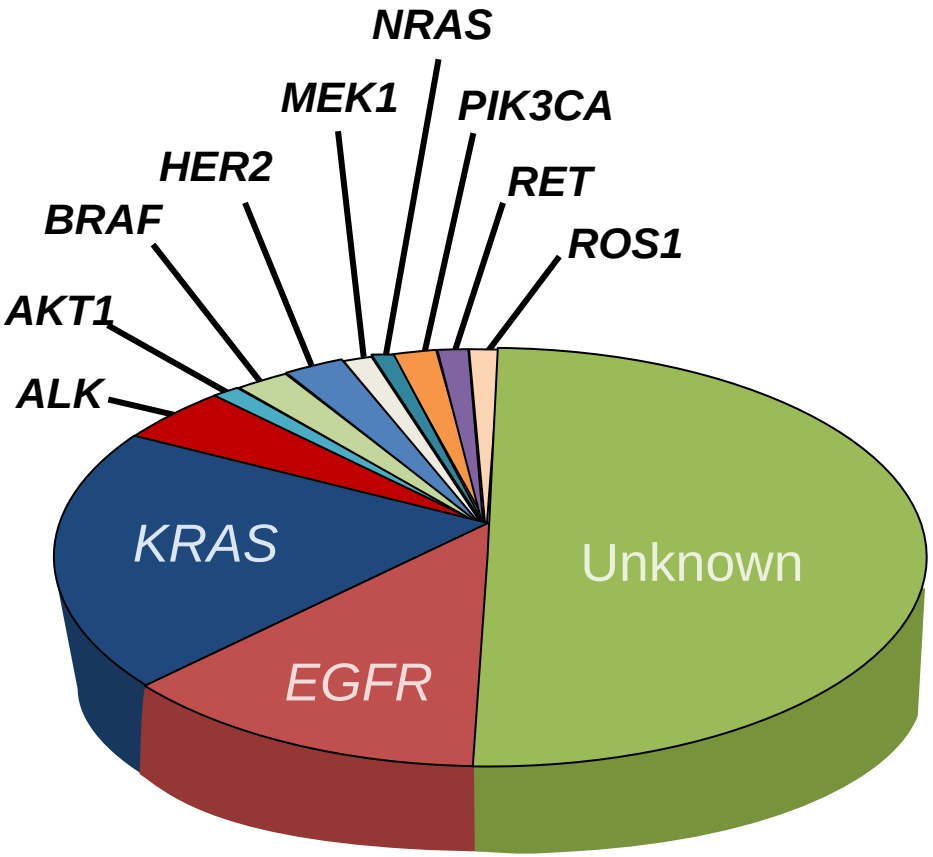
Outcome	E4599[1] (N = 878)		AVAiL[2,3] (N = 1043; *P* values vs placebo)			JO19907[4] (N = 180)	
	PCB	PC	CGB (7.5 mg/kg)	CGB (15 mg/kg)	Placebo + CG	PCB	Placebo + PC
ORR, %	35	15	37.8	34.6	21.6	60.7	31.0
	P < .001		*P* < .0001	*P* = .0002		*P* = .001	
HR for PFS	0.66 *P* < .001		0.75 *P* = .0003	0.85 *P* = .046		0.61 *P* = .009	
Median PFS, mos	6.2	4.5	6.7	6.5	6.1	6.9	5.9
HR for OS	0.79 *P* = .003		0.93 *P* = NS	1.03 *P* = NS		0.99 *P* = .95	
Median OS, mos	12.3	10.3	13.6	13.4	13.1	22.8	23.4

Socinski MA, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

μεταλλάξεις

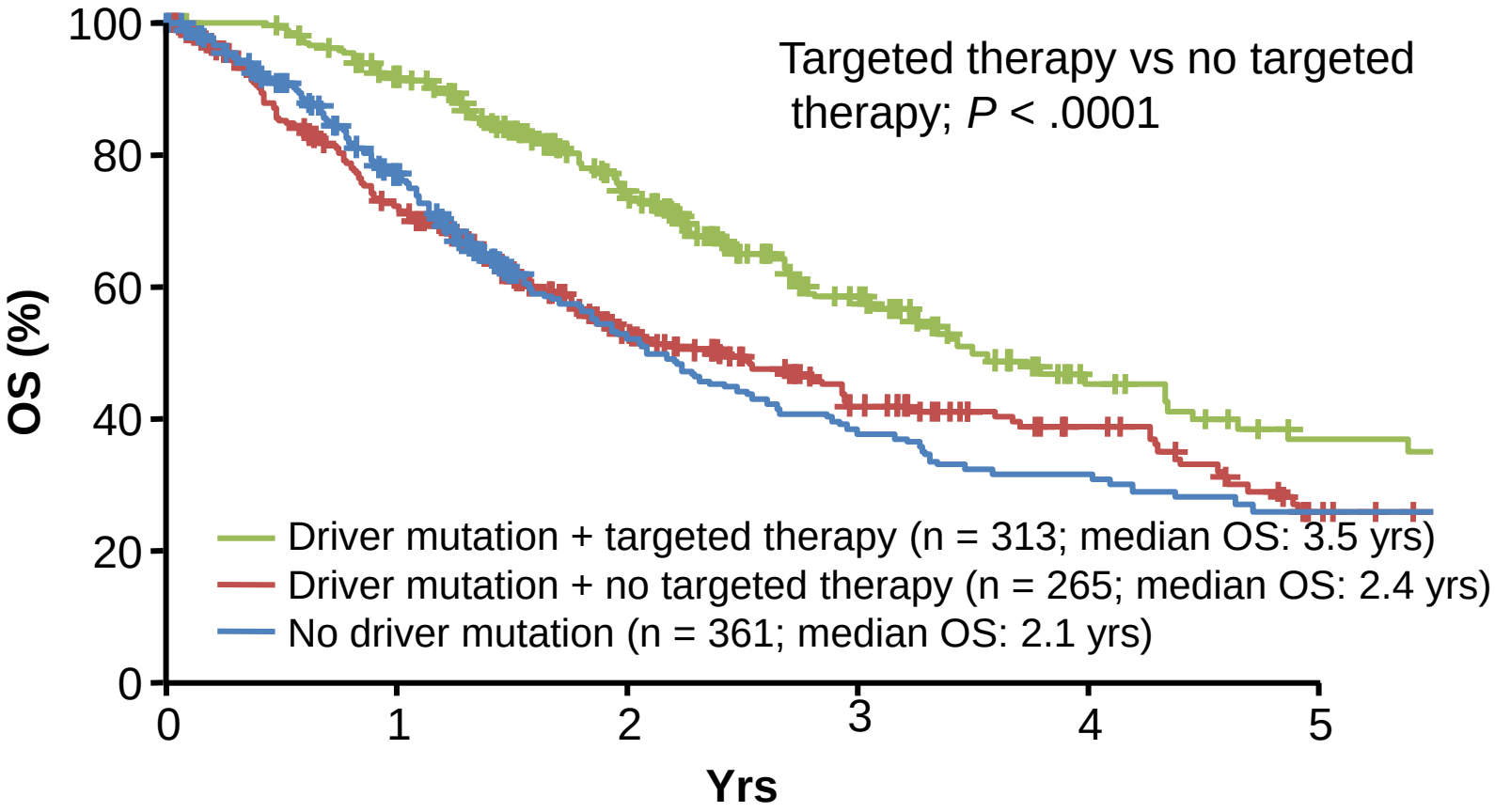
*Molecular Subsets of Lung Cancer Defined by Driver Abnormalities**



*Double mutations are rare (< 3%)

Frequency of Driver Abnormalities in NSCLC, %	
AKT1	1
ALK	3-7
BRAF	1-3
EGFR	10-35
HER2	2-4
KRAS	15-25
MEK1	1
NRAS	1
PIK3CA	1-3
RET	1-2
ROS1	1

Θεραπεία 1ης γραμμής – στοχεύουσα θεραπεία



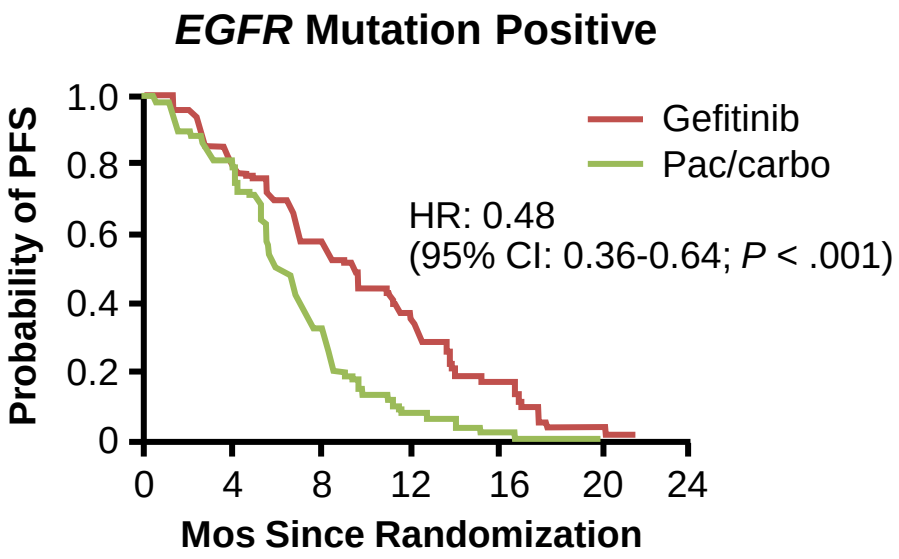
Johnson B, et al. ASCO 2013. Abstract 8019

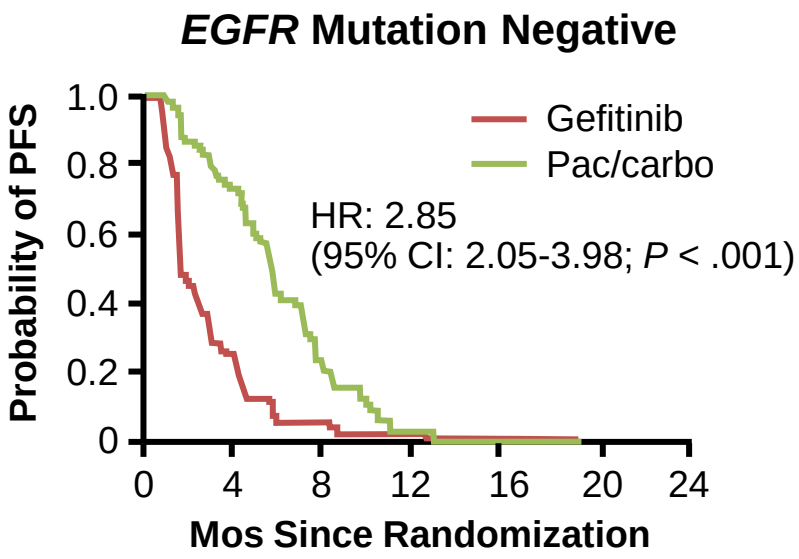
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

EGFR mutations

Θεραπεία 1ης γραμμής – EGFR μεταλλάξεις

- Σε ασθενείς με γνωστές **EGFR μεταλλάξεις**, συνιστάται θεραπεία 1ης γραμμής με **EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib or afatinib or osimertinib)** λόγω του καλύτερου ποσοστού ανταπόκρισης (response rates), progression-free survival και προφίλ τοξικότητας συγκριτικά με τις platinum-based doublets (Grade 1A)



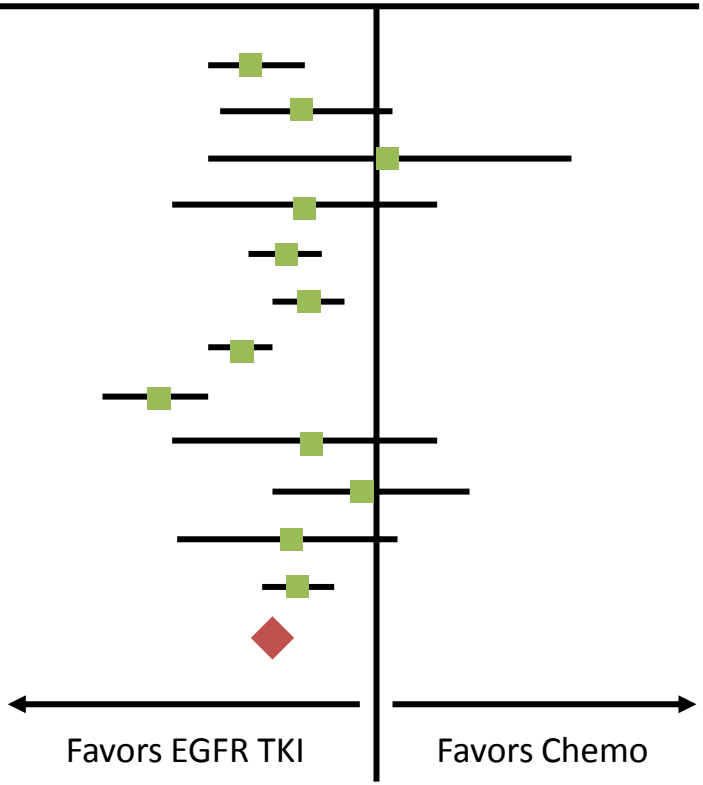


Socinski MA, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68, Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361:947-957

Θεραπεία 1ης γραμμής – EGFR μεταλλάξεις

Meta-analysis of Randomized First-line EGFR TKI Studies: Improved PFS

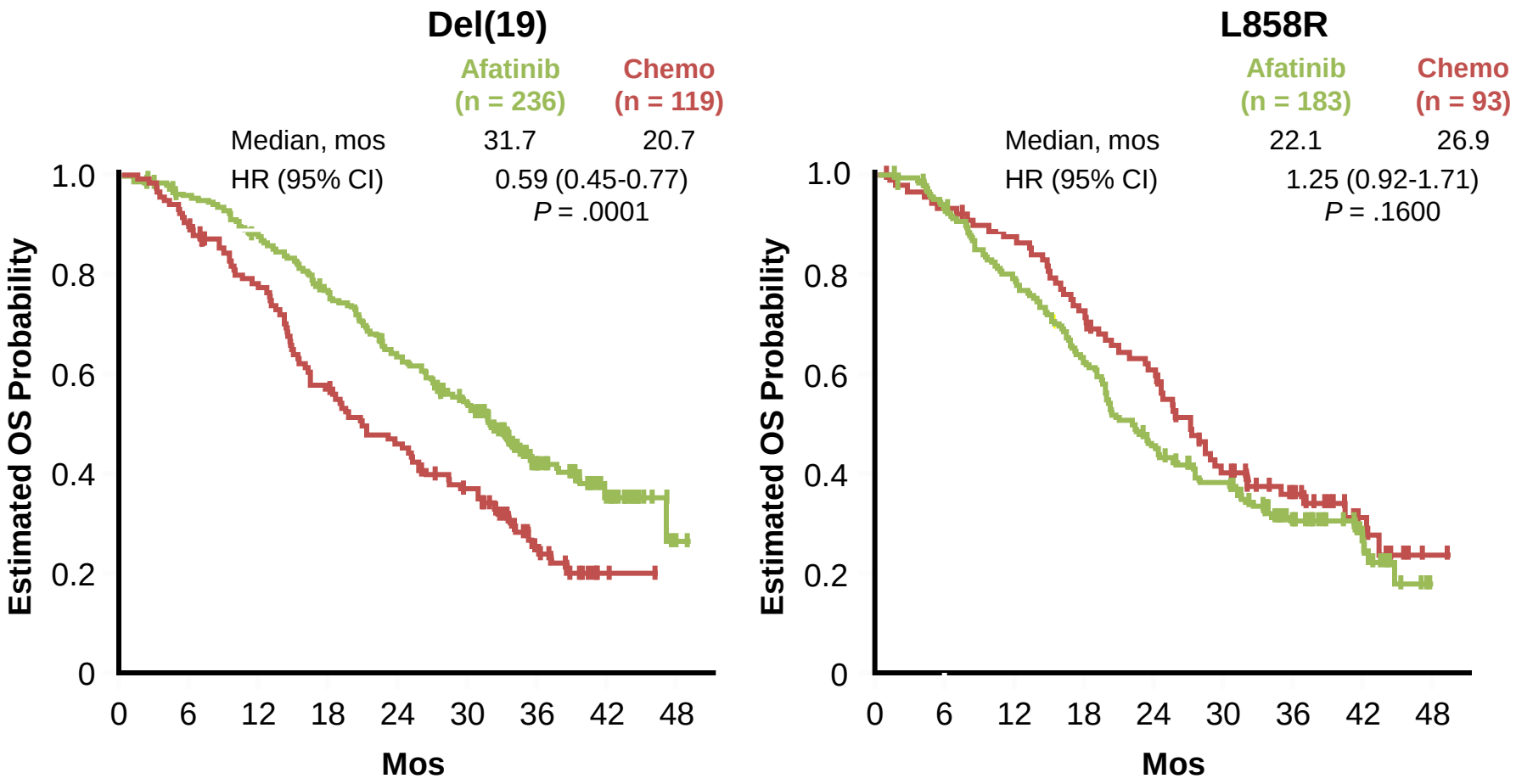
Study	HR (95% CI)
EGFRmut (first-line therapy)	
EURTAC	0.37 (0.25-0.54)
First-SIGNAL	0.54 (0.27-1.10)
GTOWG	1.08 (0.24-4.90)
INTACT1-2	0.55 (0.19-1.60)
IPASS	0.48 (0.36-0.64)
LUX LUNG3	0.58 (0.43-0.78)
NEJ002	0.32 (0.24-0.44)
OPTIMAL	0.16 (0.11-0.26)
TALENT	0.59 (0.21-1.67)
TOPICAL	0.90 (0.39-2.06)
TRIBUTE	0.49 (0.20-1.20)
WJTOG3405	0.52 (0.38-0.72)
Subtotal	0.43 (0.38-0.49)



Socinski MA, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68, Lee CK, et al. J Natl Cancer Inst. 2013;105:595-605

Θεραπεία 1ης γραμμής – EGFR μεταλλάξεις

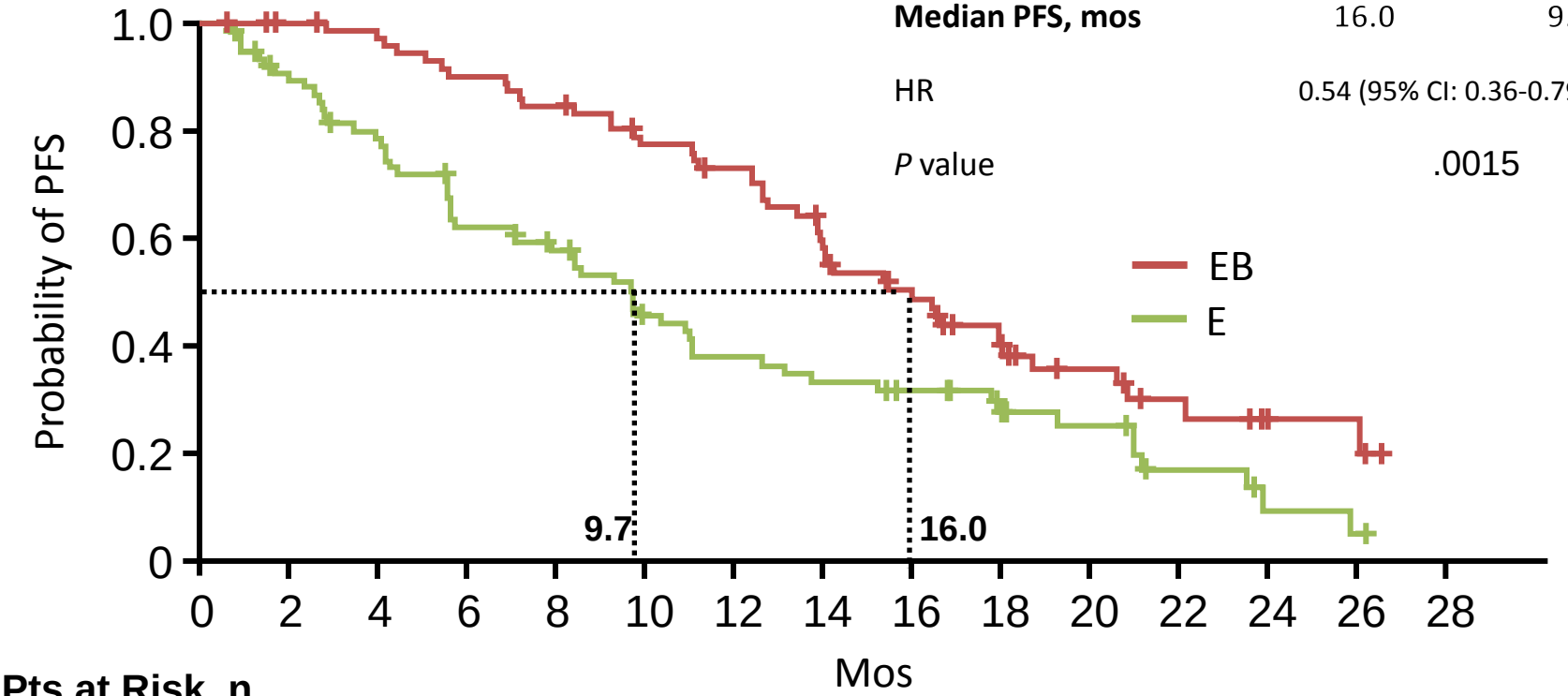
LUX-Lung 3+6: OS by del(19) and L858R Mutation Status



Socinski MA, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68, Yang JCH, et al. Lancet Oncol. 2015;16:141-151

Erlotinib ± Bevacizumab in Advanced NSCLC With EGFR Mutations: PFS

	EB	E
Median PFS, mos	16.0	9.7
HR	0.54 (95% CI: 0.36-0.79)	
P value	.0015	



Pts at Risk, n

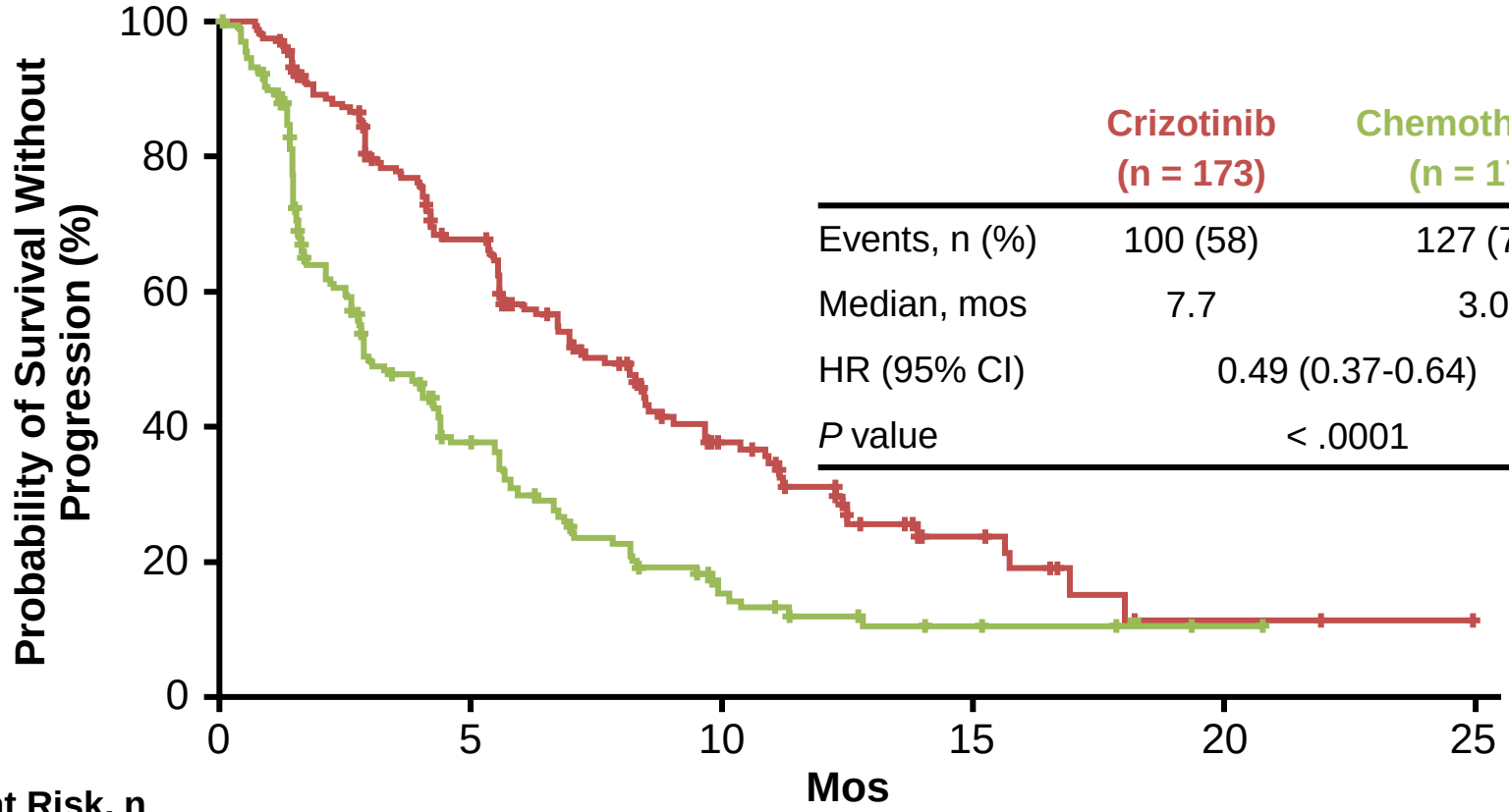
EB	75	72	69	64	60	53	49	38	30	20	13	8	4	4	0
E	77	66	57	44	39	29	24	21	18	12	10	5	2	1	0

Seto T, et al. Lancet Oncol. 2014;15:1236-1244. Kato T, et al. ASCO 2014. Abstract 8005

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

ALK translocation

Θεραπεία 1ης γραμμής – ALK translocation



	Crizotinib (n = 173)	Chemotherapy (n = 174)
Events, n (%)	100 (58)	127 (73)
Median, mos	7.7	3.0
HR (95% CI)	0.49 (0.37-0.64)	
P value	< .0001	

Pts at Risk, n						
Crizotinib	173	93	38	11	2	0
Chemotherapy	174	49	15	4	1	0

Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2013;368:2385-2394

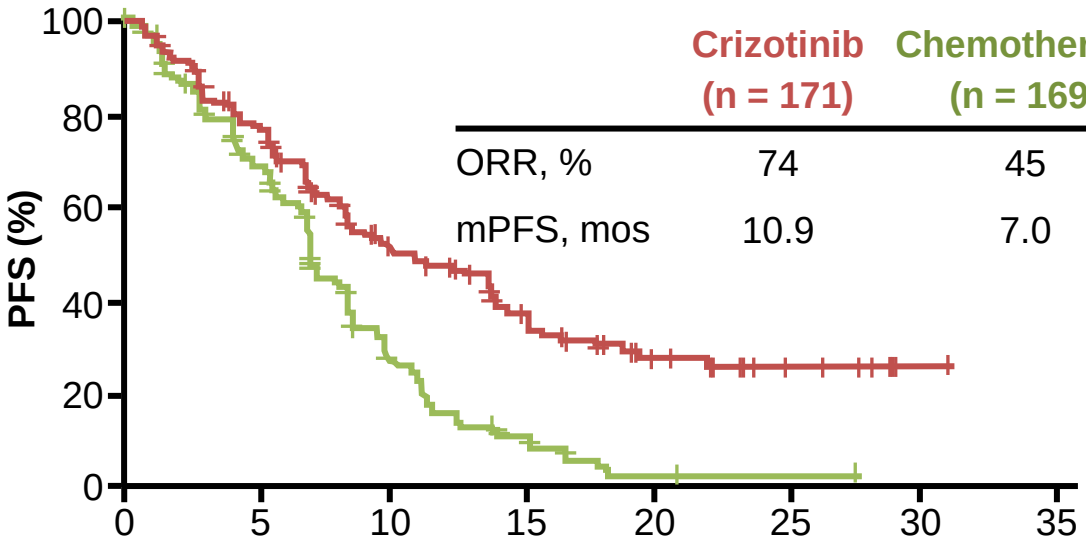
PROFILE 1014: Crizotinib vs Pemetrexed/ Platinum in Advanced Untreated NSCLC

Adv ALK-pos nonsquamous NSCLC not previously treated (N = 343)

→ Crizotinib 250 mg BID

→ Pemetrexed + Cisplatin or Carboplatin q3w x 6 cycles

Primary endpoint: PFS

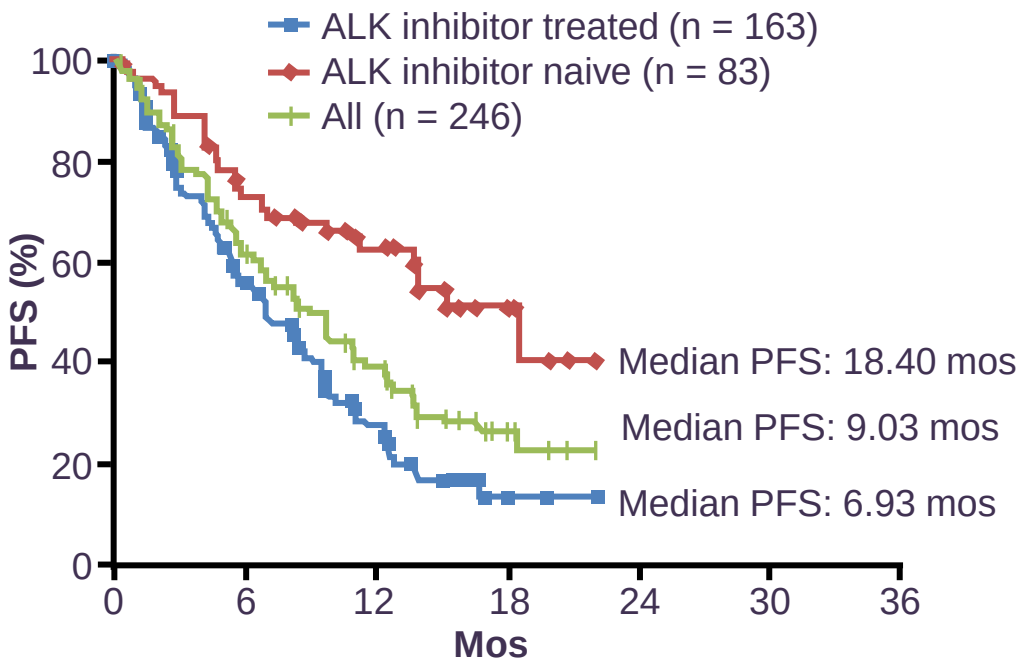


	Crizotinib (n = 171)	Chemotherapy (n = 169)	HR (95% CI)	*P* Value
ORR, %	74	45		< .001
mPFS, mos	10.9	7.0	0.45 (0.35-0.60)	< .001

Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014;371:2167-2177. Mok T, et al. ASCO 2014. Abstract 8002

Phase I ASCEND-1: Ceritinib in ALK-Positive NSCLC

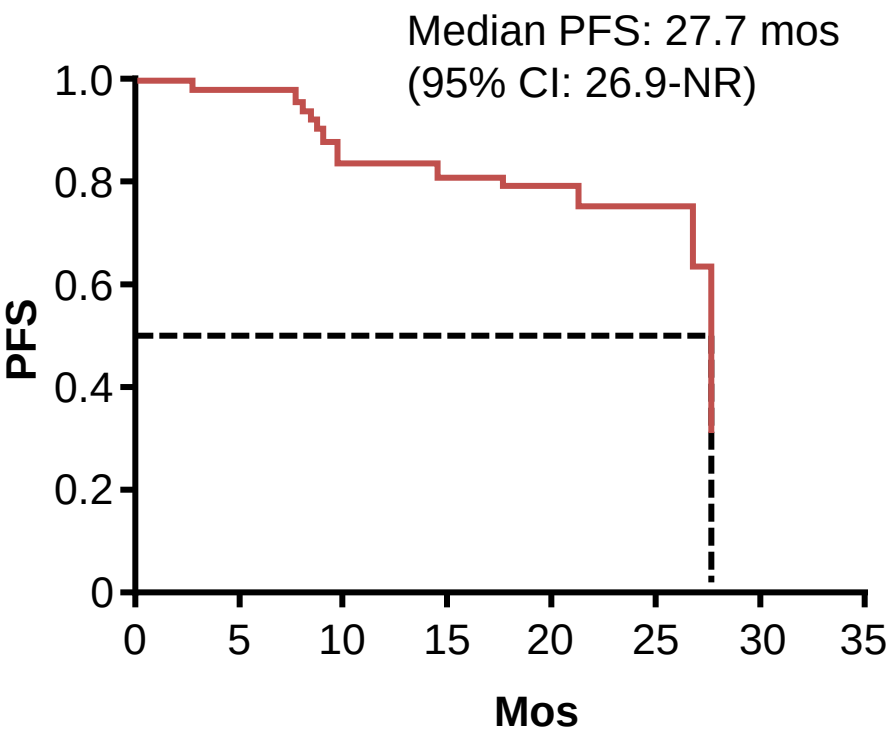
- Treatment (N = 246): 750 mg/day (MTD from dose-escalation phase)
- Antitumor activity independent of prior ALK inhibitor treatment

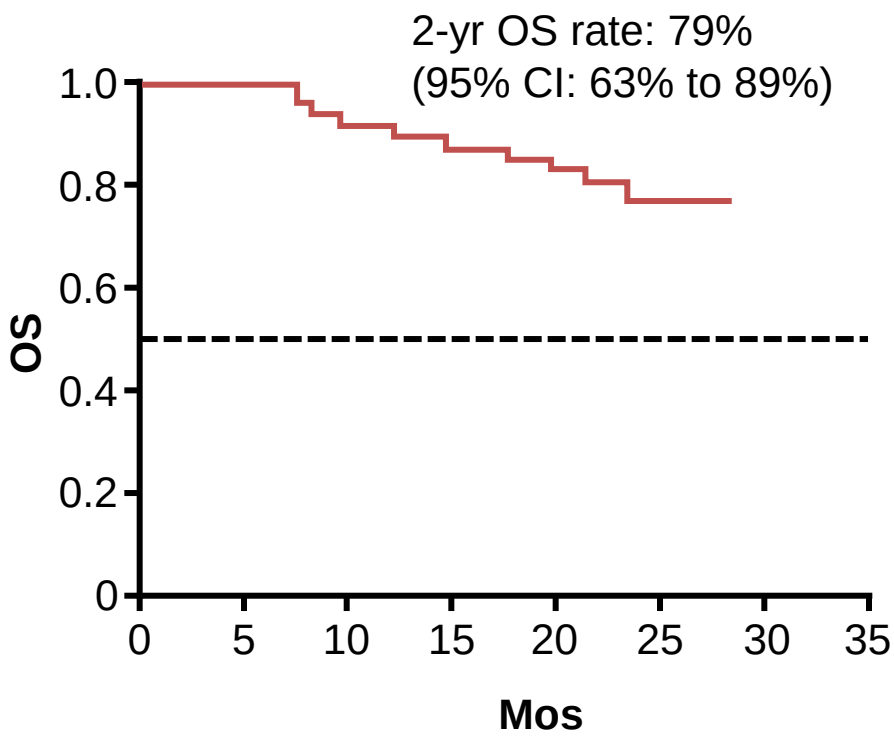


- Most common grade 3/4 AEs: increased ALT (29.8%) and AST (9.8%)
- Most common AEs (all grades): diarrhea (86.7%), nausea (82.7%), vomiting (61.6%)

Felipe E, et al. ESMO 2014. Abstract 1295P

Alectinib in Pts With ALK-Positive NSCLC: Results





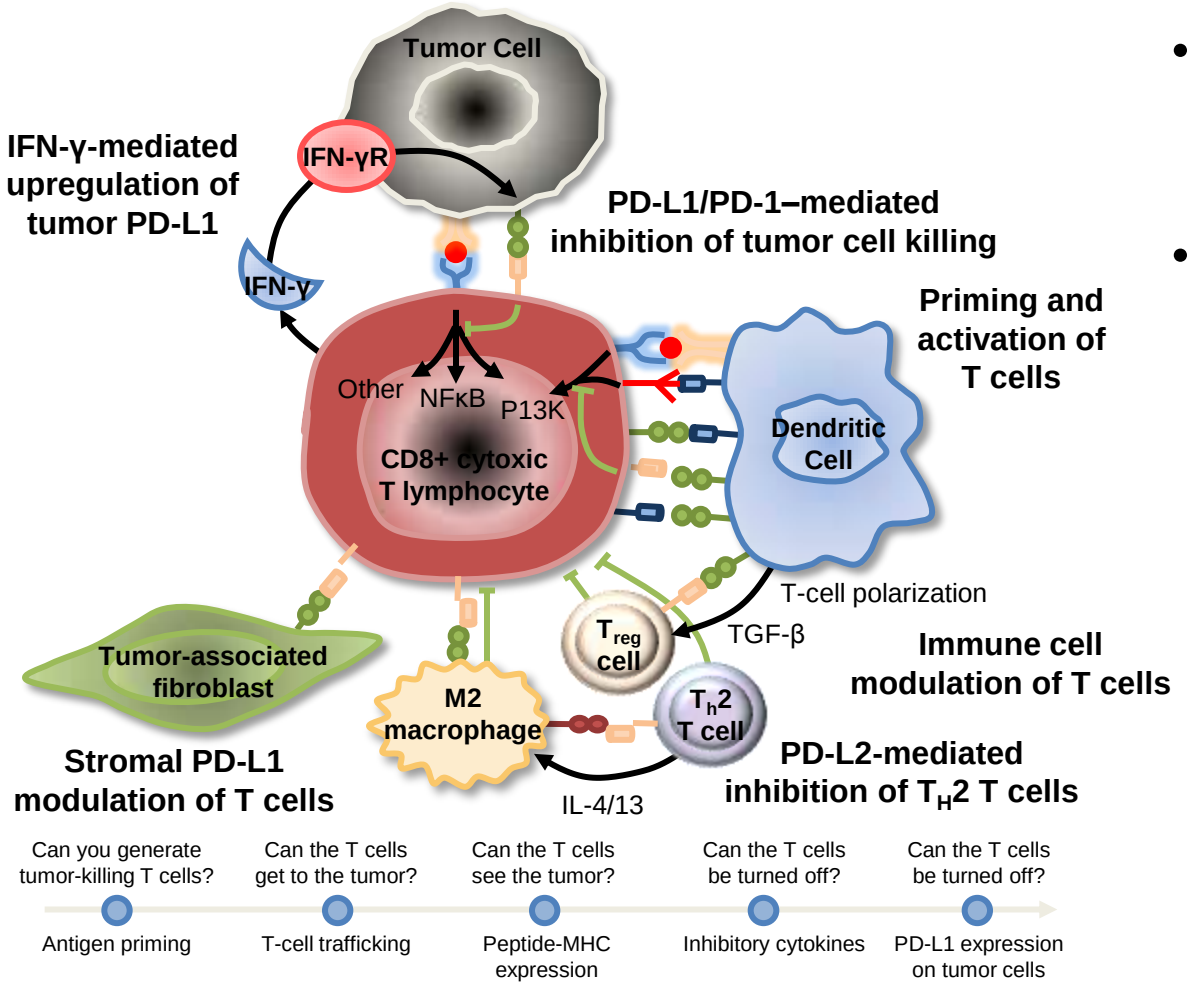
- ORR: 93.5% (95% CI: 82.1-98.6); CR: 19.6%; PR: 73.9%; SD: 2.2%

Tamura T, et al. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2014. Abstract 10

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

ανοσοθεραπεία

Blockade of PD-1 Binding to PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC) Revives T Cells

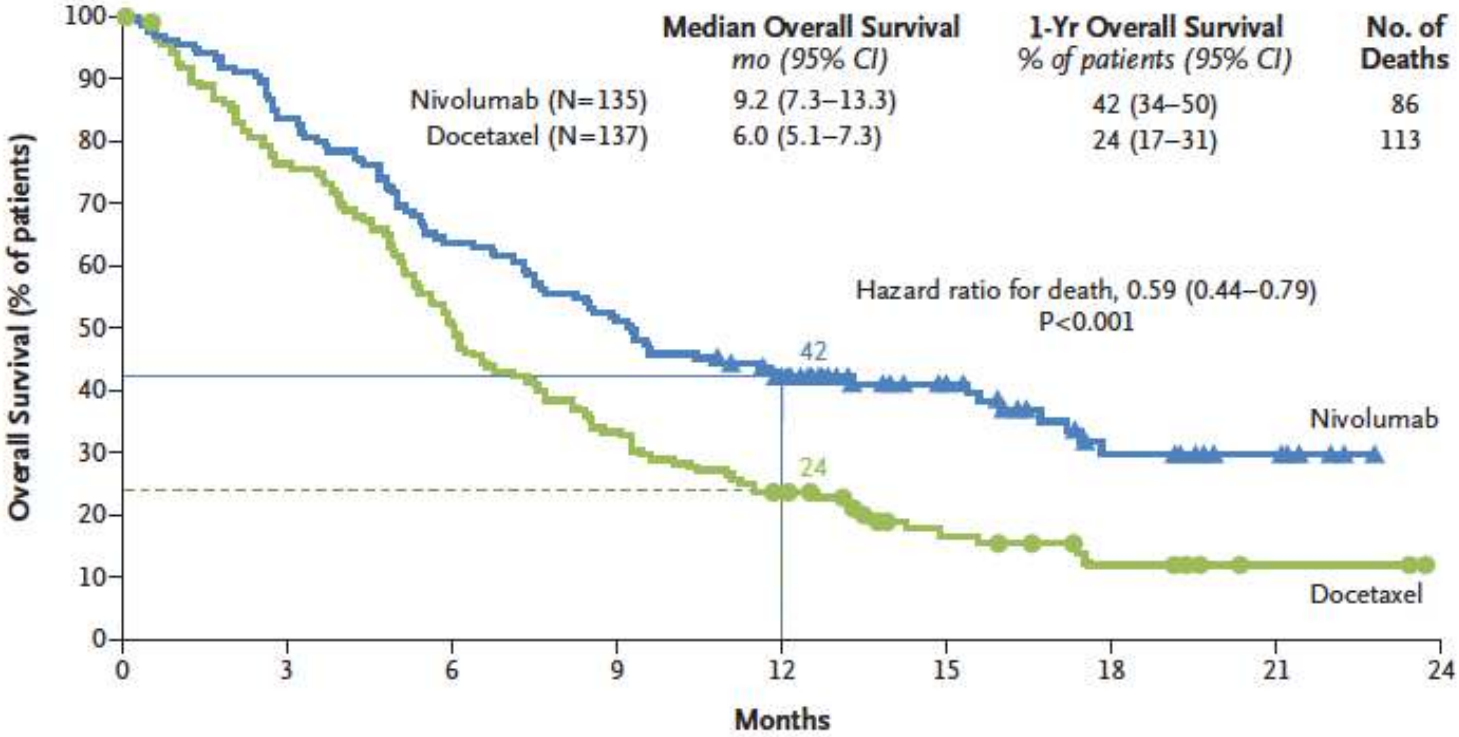


- PD-L1 expression on tumor cells is induced by γ-interferon
- In other words, activated T cells that could kill tumors are specifically disabled by those tumors

PD-1
PD-L1
PD-L2
T-cell receptor
MHC-1
CD28
Shp-2
B7.1

Sznol M, et al. Clin Cancer Res. 2013;19:1021-1034

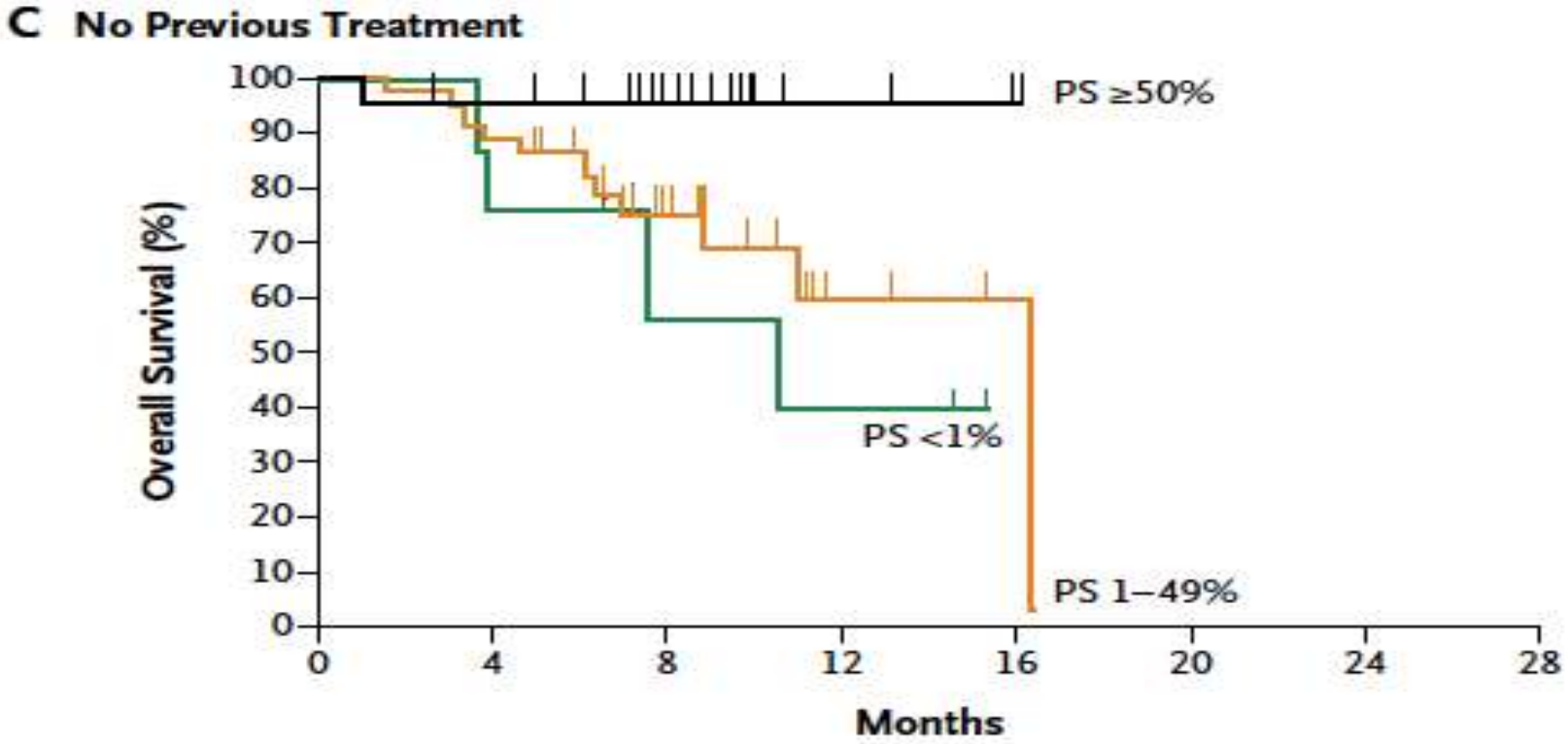
CheckMate 017: Nivolumab vs Docetaxel in Previously Treated Squamous NSCLC



No. at Risk									
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advnaced squamous-cell NSCLC. NEJM 2015;373:123-35

Στάδιο IV– pembrolizumab

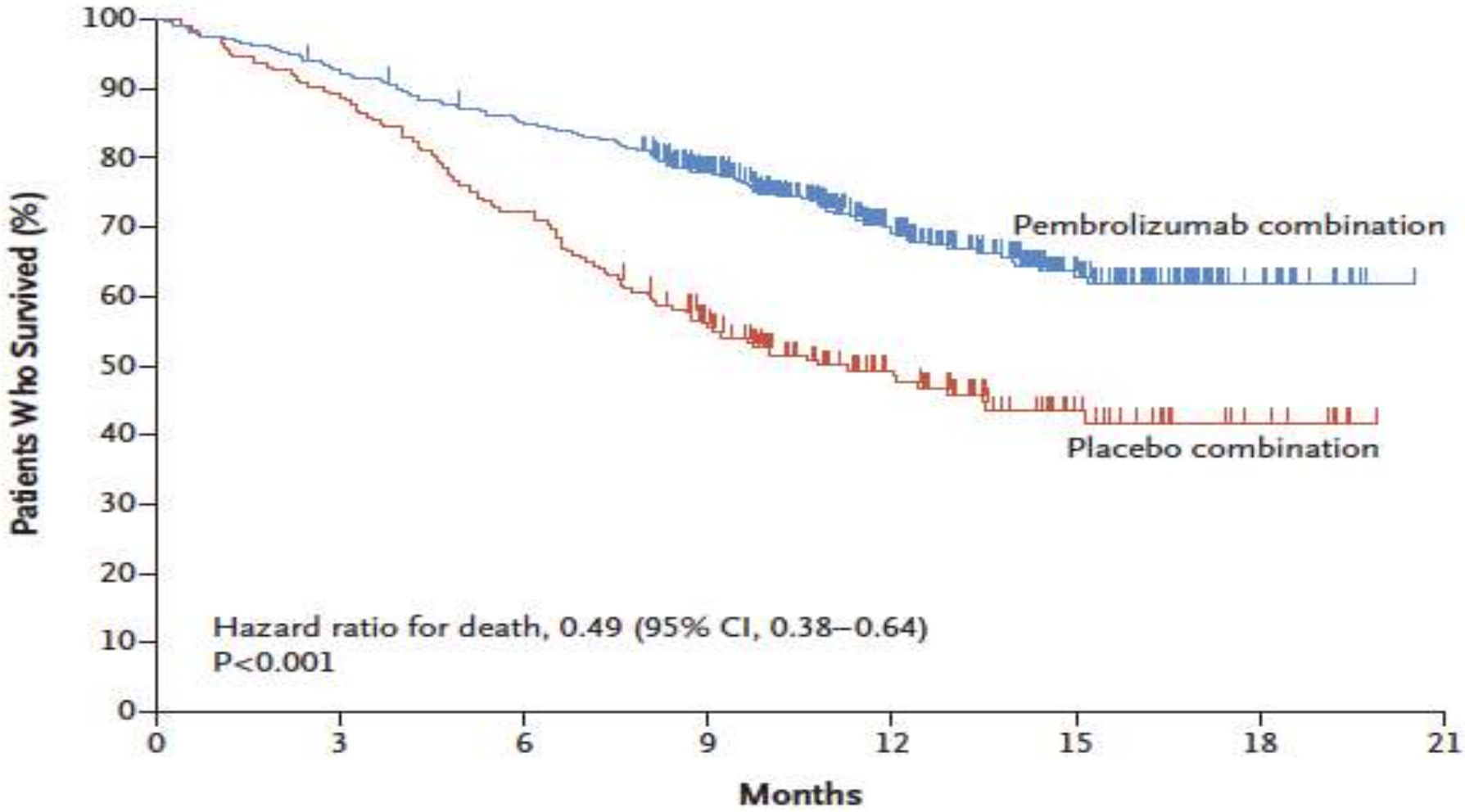


No. at Risk

PS ≥50%	20	18	11	4	0	0	0	0
PS 1–49%	34	30	15	3	1	0	0	0
PS <1%	8	6	3	2	0	0	0	0

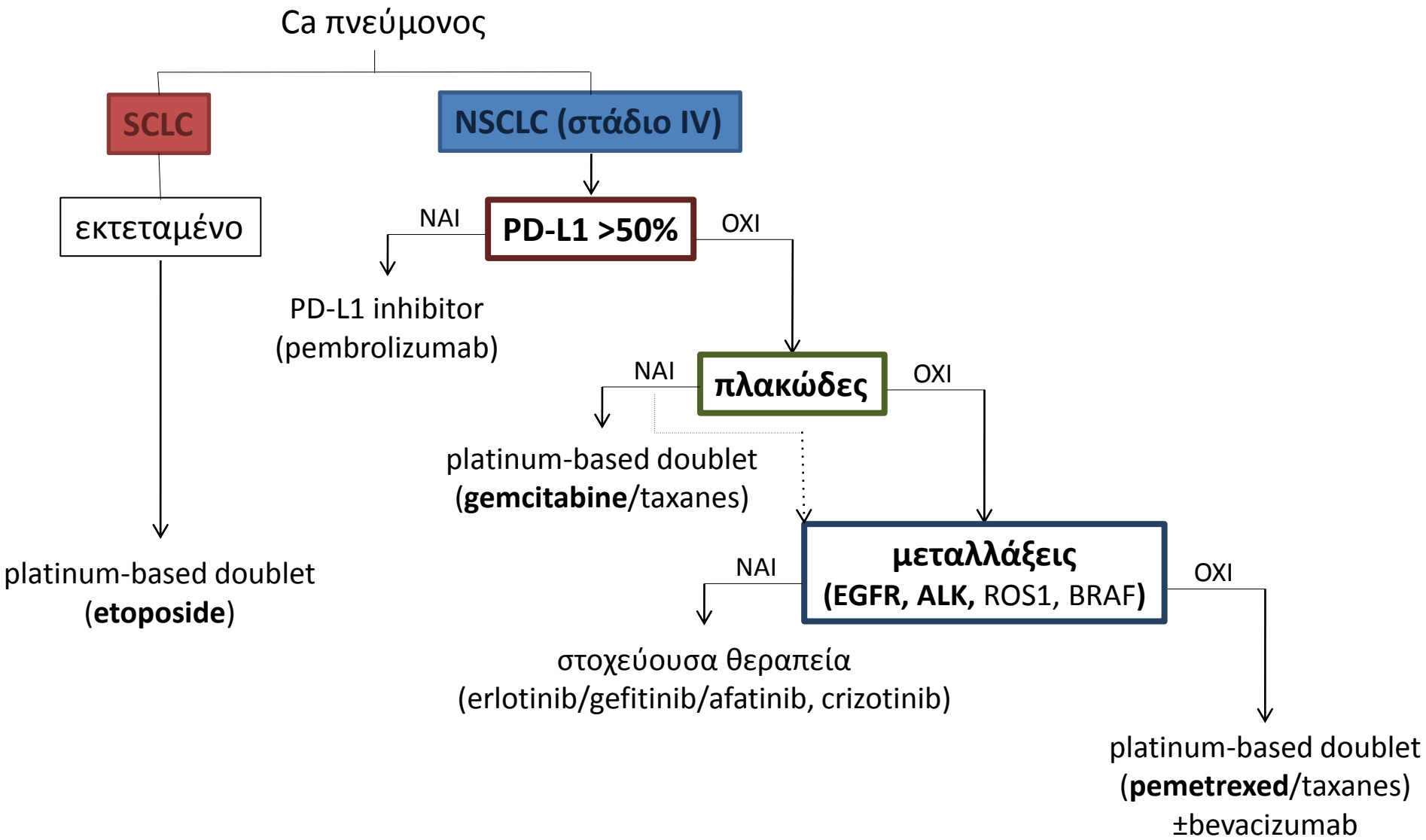
Garon E, et al. Pembrolizumab for the treatment of NSCLC. NEJM 2015;372:2018-28

KEYNOTE 189 (non-squamous NSCLC IV, cis/carbo-pem plus pembro or PL)



Garon E, et al. Pembrolizumab for the treatment of NSCLC. NEJM 2015;372:2018-28

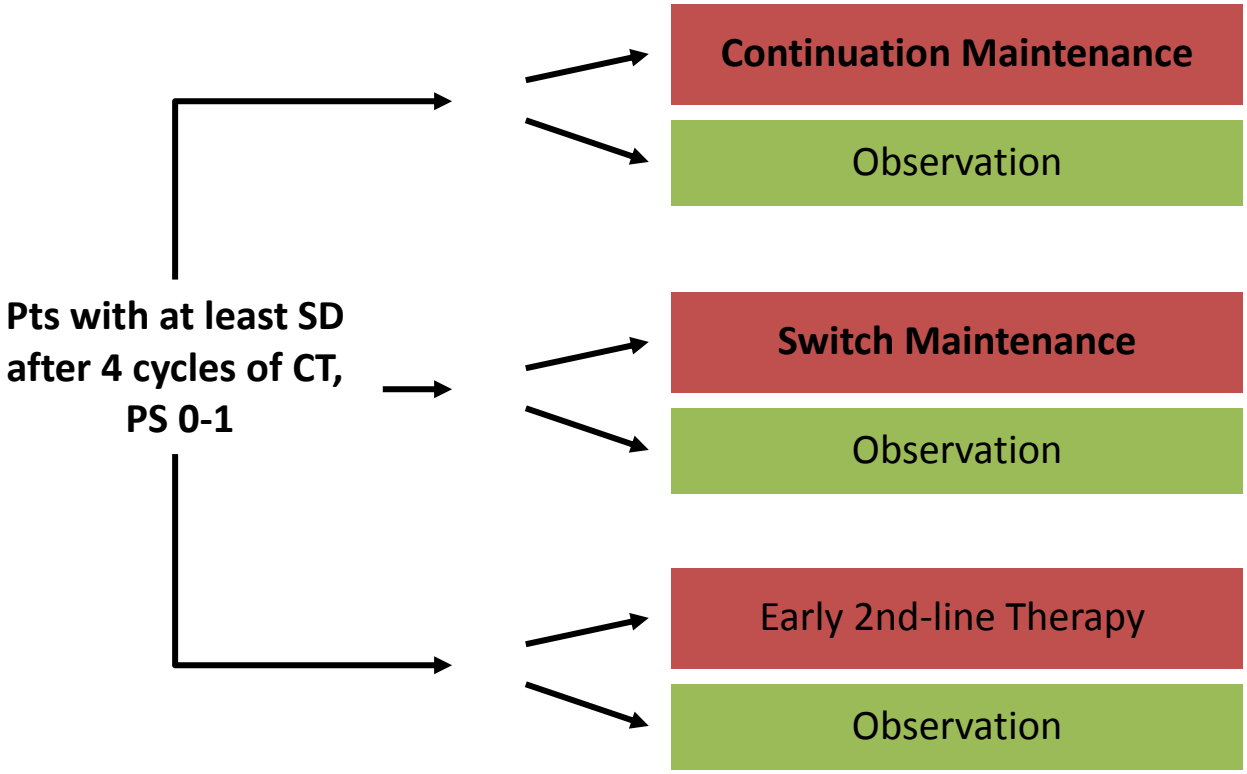
Στάδιο IV– συστηματική θεραπεία 1ης γραμμής



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

«θεραπεία συντήρησης»

Maintenance Therapy for Pts With Nonprogressive Disease*



Options:

- **Bevacizumab**, cetuximab, or **pemetrexed** (cat 1)
- Bevacizumab + pemetrexed
- Gemcitabine (2B)

Category 2B:

- Docetaxel,
- Pemetrexed,
- Erlotinib,
- Gefitinib

*After initial platinum-based chemotherapy.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-small-cell lung cancer. v.5.2015

Στάδιο IV– θεραπεία συντήρησης

- **μη-πλακώδες** NSCLC σταδίου IV **χωρίς πρόοδο νόσου**
  - μετά από 4 κύκλους **platinum-based** ΧΜΘ (που δεν περιέχει pemetrexed)
    - **θεραπεία συντήρησης (switch maintenance) με pemetrexed** (Grade 2B)
    - **«switch maintenance therapy»** με χημειοθεραπευτικό παράγοντα **άλλο από το pemetrexed** δεν βελτιώνει την επιβίωση και **ΔΕΝ** συνιστάται (Grade 2B)
  - μετά από 4 κύκλους **platinum-pemetrexed** ΧΜΘ
    - **θεραπεία συντήρησης (continuation maintenance) με pemetrexed** (Grade 2B)
  - μετά από 4 κύκλους **platinum-based** ΧΜΘ
    - προτείνεται θεραπεία συντήρησης με **erlotinib** (Grade 2B)
  - **cetuximab** σε συνδυασμό με ΧΜΘ προτείνεται να **ΜΗ** χρησιμοποιείται εκτός κλινικών μελετών (Grade 2B)

Socinski MA, et al. Treatment of stage IV NSCLC. Chest 2013;143(5):341-68

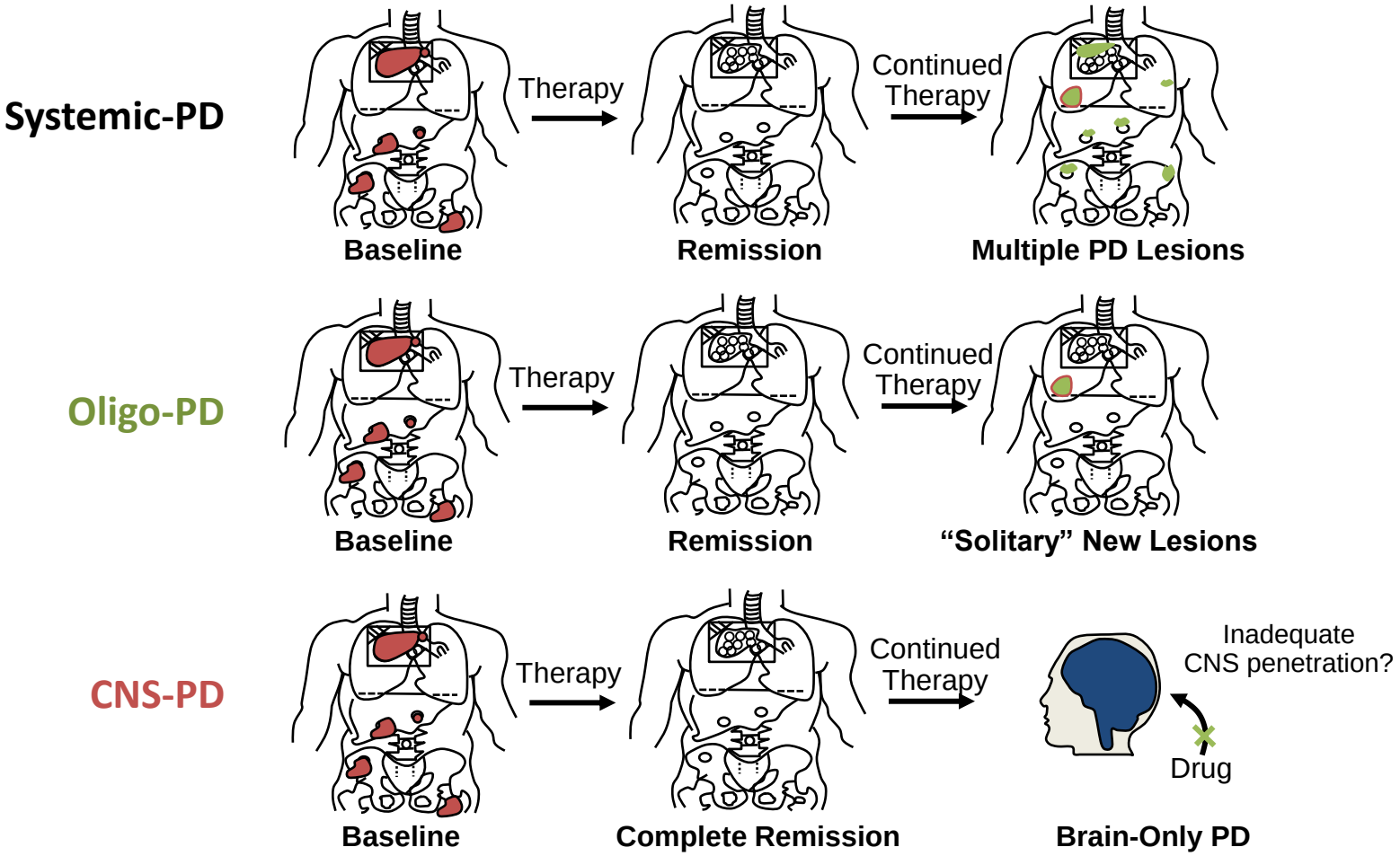
«θεραπεία 2ης / 3ης γραμμής»

Θεραπεία 2ης / 3ης γραμμής – no/unknown mutations

- Commonly used options
  - **Docetaxel ± ramucirumab or nintedanib**
  - Pemetrexed
  - Erlotinib
  - Gemcitabine
  - **Nivolumab**
- Multiple investigational options

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-small-cell lung cancer. v.5.2017

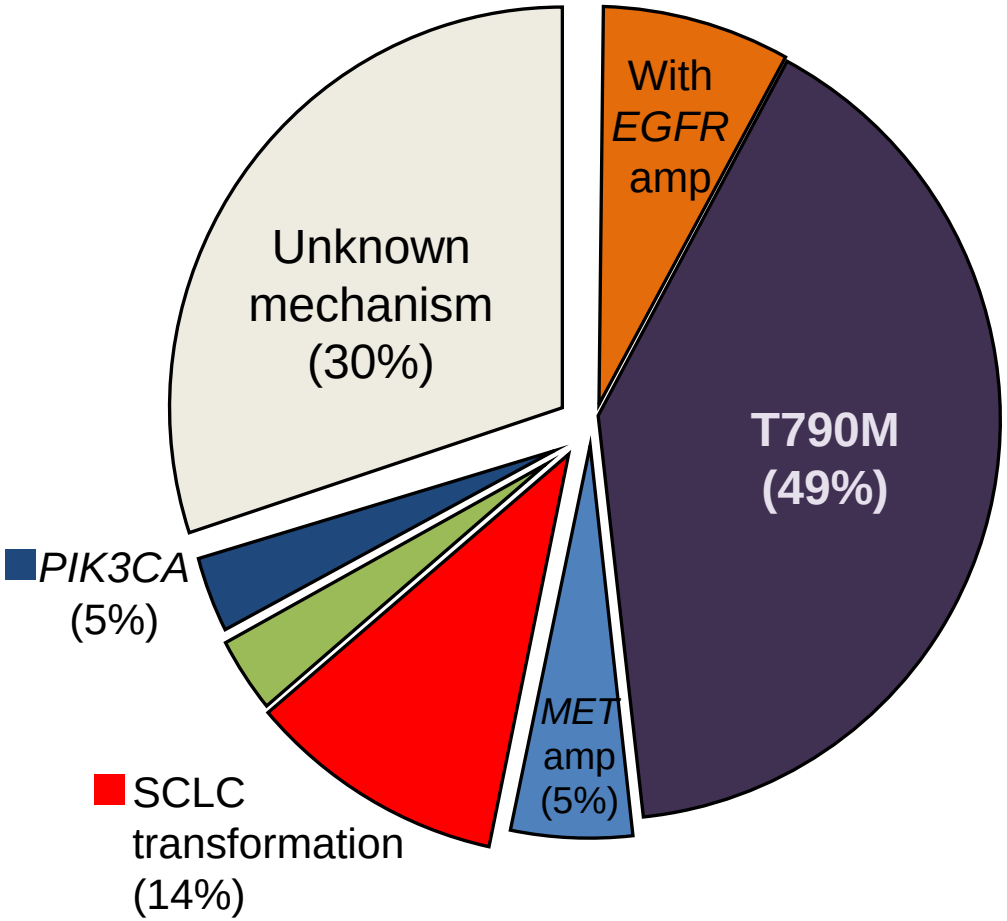
Acquired Resistance to Targeted TKIs: PD Subtype Influences Clinical Practice



Gandara DR, et al. Clin Lung Cancer. 2014;15:1-6

Acquired Resistance to Targeted TKIs: PD Subtype Influences Clinical Practice

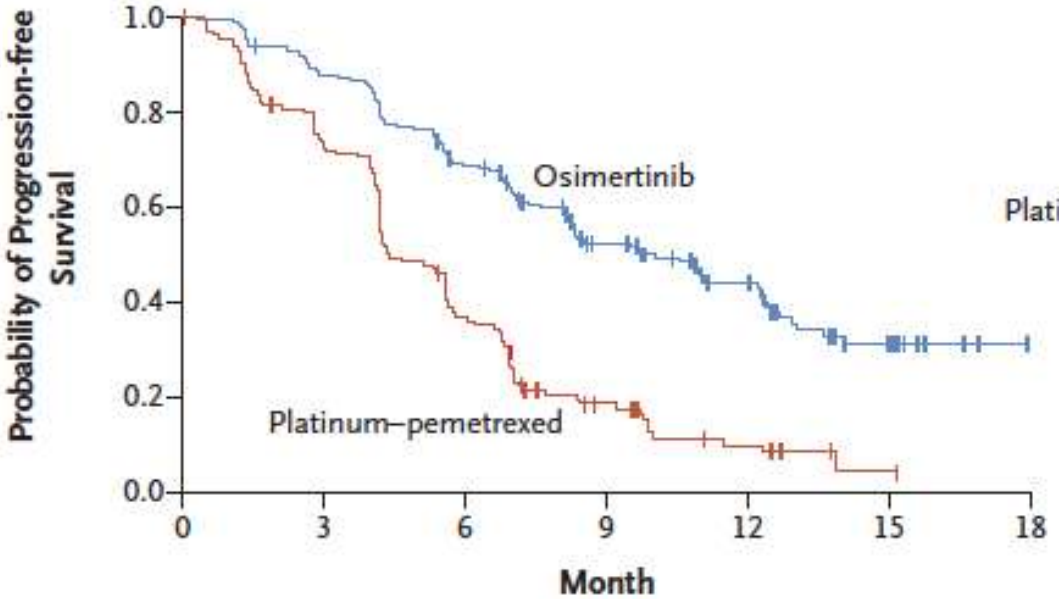
Observed Resistance Mechanisms	N = 37
T790M (total)	21
+ *EGFR* amp	4
+ beta-catenin	2
+ *APC*	1
MET amplification	2
PIK3CA	3
SCLC transformation	5
Epithelial-mesenchymal transition	2
No changes identified	8



Sequist LV, et al. Sci Trans Med. 2011;3:75ra26

Acquired Resistance to Targeted TKIs

A Patients in Intention-to-Treat Population



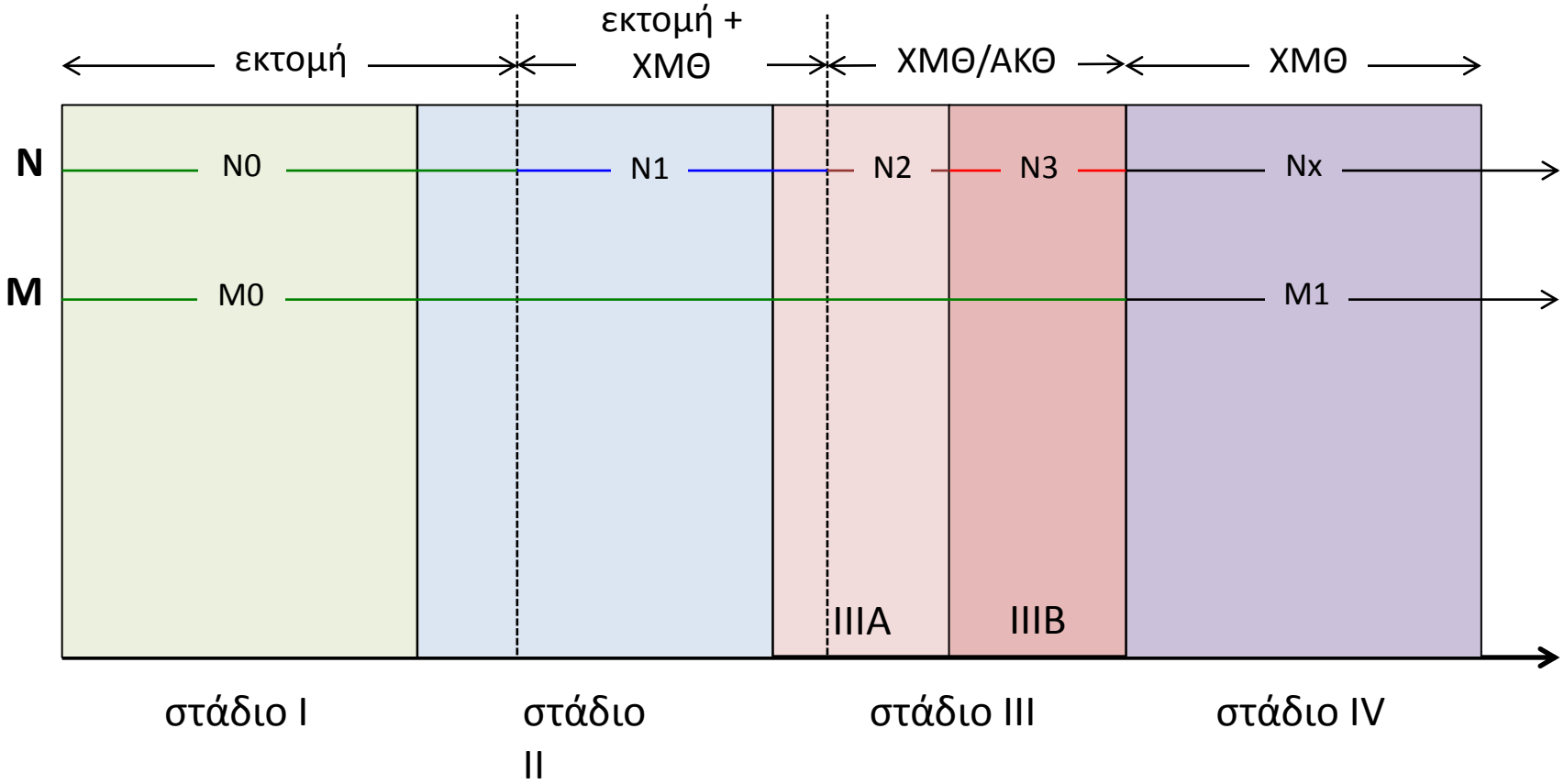
	No. of Patients	Median Progression-free Survival *mo (95% CI)*
Osimertinib	279	10.1 (8.3–12.3)
Platinum–pemetrexed	140	4.4 (4.2–5.6)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.30 (95% CI, 0.23–0.41)
P<0.001

No. at Risk							
Osimertinib	279	240	162	88	50	13	0
Platinum–pemetrexed	140	93	44	17	7	1	0

Mok TS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. NEJM 2017;376:629-40

Αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης



Rivera P, et al. Establishing the diagnosis of lung cancer. Chest 2013;143(5):142-65

Αντιμετώπιση προχωρημένου καρκίνου πνεύμονος

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

Non-small cell lung cancer histology

Nonsquamous cell

Squamous cell

Genetic testing

Targetable driver mutation present? (Yes / No)

Measure PD-L1 expression level

Measure PD-L1 expression level

	*EGFR*mt		*ALK* rearrangement		*ROS1* rearrangement	PD-L1 ≥50%	PD-L1 <50%		PD-L1 ≥50%	PD-L1 <50%
Treatment: 1st line										
	Erlotinib/ gefitinib/ afatinib	Osimertinib	Alectinib	Crizotinib[a]	Crizotinib	Pembrolizumab[b]	Platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	Carboplatin/ pemetrexed/ pembrolizumab	Pembrolizumab	Platinum doublet
2nd line										
	Osimertinib (if T790M resistance develops)	Platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	3rd-generation ALK inhibitor clinical trial; or platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	Alectinib; or brigatinib; or ceritinib	2nd-generation ROS1 inhibitor clinical trial; or platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	Platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	Immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab,[c] or atezolizumab)	Docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine	Platinum doublet	Immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab,[c] or atezolizumab)
3rd line										
	Platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	Docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine	Platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab (if not received as 2nd line); or docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine	3rd-generation ALK inhibitor clinical trial; or platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab	Platinum doublet with pemetrexed ± bevacizumab (if not received as 2nd line); or docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine	Docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine	Docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine		Docetaxel ± ramucirumab; or gemcitabine; or consider next-generation sequencing to identify targetable mutations	

Consider clinical trial options from time of diagnosis and throughout treatment.

Doroshow DB, Herbst RS. Treatment of advanced NSCLC in 2018. *JAMA Oncol* 2018;4(4):596-70

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

14ο Εκπαιδευτικό Φροντιστήριο – Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία

ευχαριστώ
για την προσοχή σας

Σκούρας Βασίλειος, MD, PhD, FCCP
Πνευμονολόγος
Πνευμονολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ
Α’ Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ