

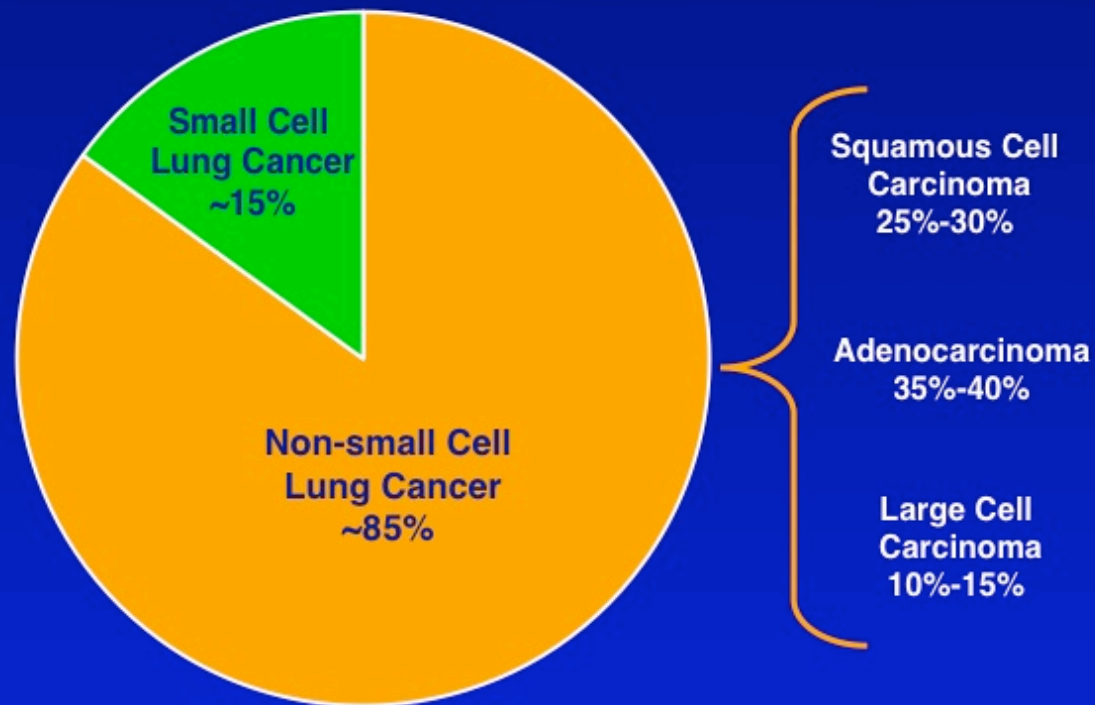
Θεραπεία όγκων θώρακος

Θωμάς Μακατσώρης
Αναπλ. Καθ. Παθολογίας-Ογκολογίας
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
4-11-2020

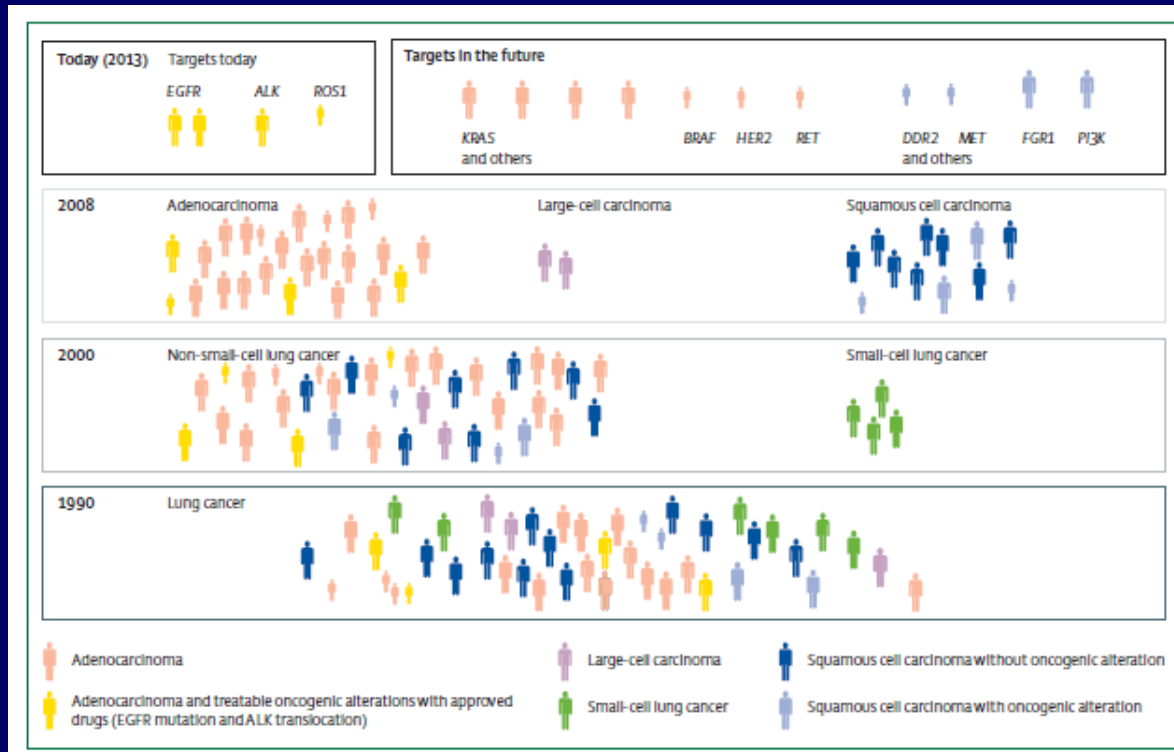
Καρκίνος Πνεύμονα

- Μη-μικροκυτταρικό Ca
 - Αδενοκαρκίνωμα
 - Πλακώδες
 - Ca εκ μεγάλων κυττάρων
- Μικροκυτταρικό

Lung Cancer Subtypes

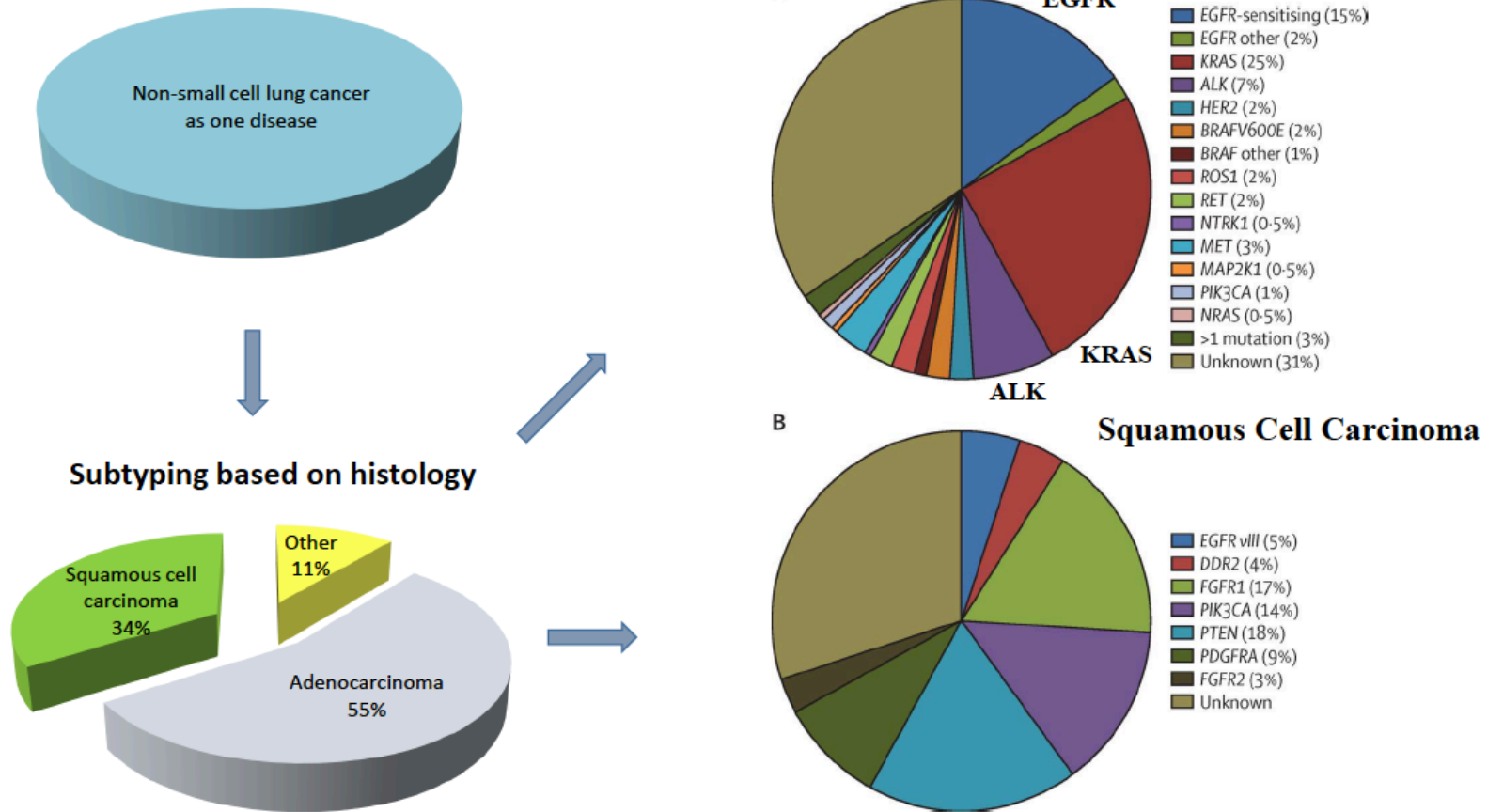


Η εξέλιξη στην κατανόηση της ιστολογίας του καρκίνου πνεύμονα



Lancet 2013; 382: 709–19

Molecular Subtyping of Non-Small Cell Lung Cancer



Θεραπεία Ca πνεύμονα

- NSCLC
 - Χειρουργείο
 - Συστηματική θεραπεία (ΧΜΘ και βιολογικοί παράγοντες)
 - ΑΚΘ
- SCLC
 - ΧΜΘ
 - ΑΚΘ
 - Χειρουργείο σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς

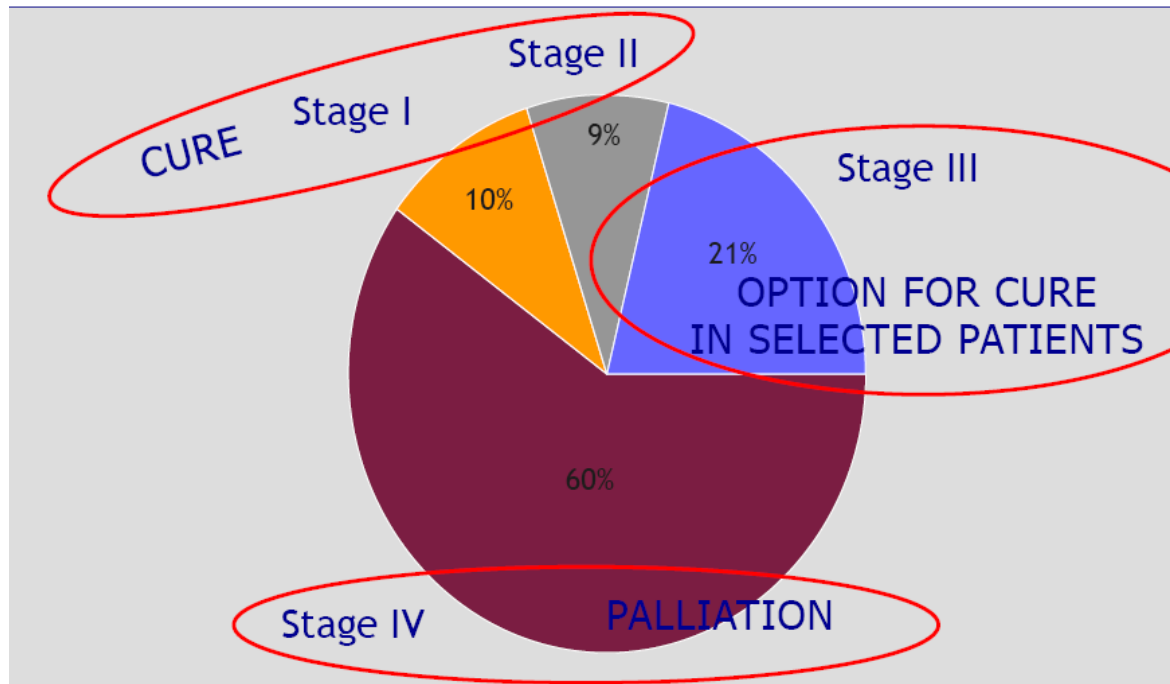
Lung cancer stage grouping (eighth edition)

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to 2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to 3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Cent, Visc Pl	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3 to 4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4 to 5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5 to 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

Centr, Visc Pl: tumor involving main bronchus (not carina), atelectasis to hilum or visceral pleura; T3 Inv: tumor invading chest wall, pericardium, phrenic nerve; T3 Satell: separate tumor nodule(s) in the same lobe; T4 Inv: tumor invading mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine; T4 Ipsi Nod: tumor nodule in different ipsilateral lobe; M1a Contr Nod: separate tumor nodule(s) in contralateral lobe; M1a Pl Dissem: malignant pleural/pericardial effusion or pleural/pericardial nodules; M1b Single: single extrathoracic metastasis; M1c Multi: multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ).

Original figure modified for this publication. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest* 2017; 151:193. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

NSCLC stage at presentation



ΑΚΘ

- Η πιο ευέλικτη θεραπεία του Ca πνεύμονα
 - Δεν απαιτείται καλή κατάσταση του ασθενούς
 - Σκοπό έχει τον τοπικό έλεγχο της νόσου
- Ασφαλής με προσαρμογές
 - Δόση
 - Πεδίο
 - Κλασματοποίηση
 - Συνδυασμό με άλλες θεραπείες

Χρήσεις ΑΚΘ στο NSCLC

- Συμπληρωματική (μετά από χειρουργείο) σε ορισμένες περιπτώσεις
- Σε συνδυασμό με ΧΜΘ σε τοπικά προχωρημένη νόσο
- Ανακουφιστική στην προχωρημένη / μεταστατική νόσο

Χημειοθεραπευτικά Φάρμακα

- Πλατινούχα

- Cisplatin
- Carboplatin

- Μη πλατινούχα

- 1^η γενιά**

Etoposide
Cyclophosphamide
Mitomycin
Vicristine
Vindesine
Doxorubicin

- 2^η γενιά**

Paclitaxel
Docetaxel
Vinorelbine
Gemcitabine
Topotecan/Irinotecan
Pemetrexed

Cisplatin

- Βαρύ μέταλλο αλκυλιωτής του DNA (δημιουργεί cross-links στο DNA)
- Κύριες παρενέργειες
 - Ναυτία και έμετοι (συχνά)
 - Νεφροτοξικότητα (5%)
 - Ωτοτοξικότητα
 - Περιφερική νευροπάθεια
 - Απώλεια ηλεκτρολυτών
 - Μέτρια μυελοτοξικότητα
 - Σπάνια αλωπεκία
- Χρειάζεται ενυδάτωση πριν και μετά τη χορήγηση

Carboplatin

- Παρόμοια δράση με το cisplatin (DNA cross-links)
- Διαφορετική τοξικότητα
 - Μυελοτοξικότητα (κύρια παρενέργεια)
 - Μέτρια ναυτία και έμετοι
 - Νευροτοξικότητα σπάνια
 - Νεφροτοξικότητα σπάνια
 - Σπάνια αλωπεκία
- Δόση υπολογίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης

Paclitaxel (Taxol)

- Αναστολέας αποπολυμερισμού των μικροσωληναρίων (σταθεροποιητής)
- Κύριες παρενέργειες
 - Μυελοτοξικότητα
 - Περιφερική νευροπάθεια
 - Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
 - Ναυτία και έμετοι
 - Βλεννογονίτιδα
 - Αρθραλγίες και μυαλγίες
 - Αλωπεκία
 - Καρδιακές αρρυθμίες (βραδυκαρδία)
- Προετοιμασία με dexamethasone, ranitidine, diphenhydramine

Docetaxel (Taxotere)

- Ίδια δράση με το paclitaxel
- Παρενέργειες
 - Μυελοτοξικότητα
 - Κατακράτηση υγρών και οιδήματα
 - Βλεννογονίτιδα
 - Διάρροια
 - Ναυτία και έμετοι
 - Αλλεργικές αντιδράσεις
 - Αλωπεκία
- Χρήζει χορήγησης dexamethasone πριν και μετά την έγχυση

5 ετής επιβίωση NSCLC ανάλογα με στάδιο

- IA 67%
- IB 57%
- IIA 55%
- IIB 39%
- IIIA 25%
- IIIB 3-7%
- IV 1%

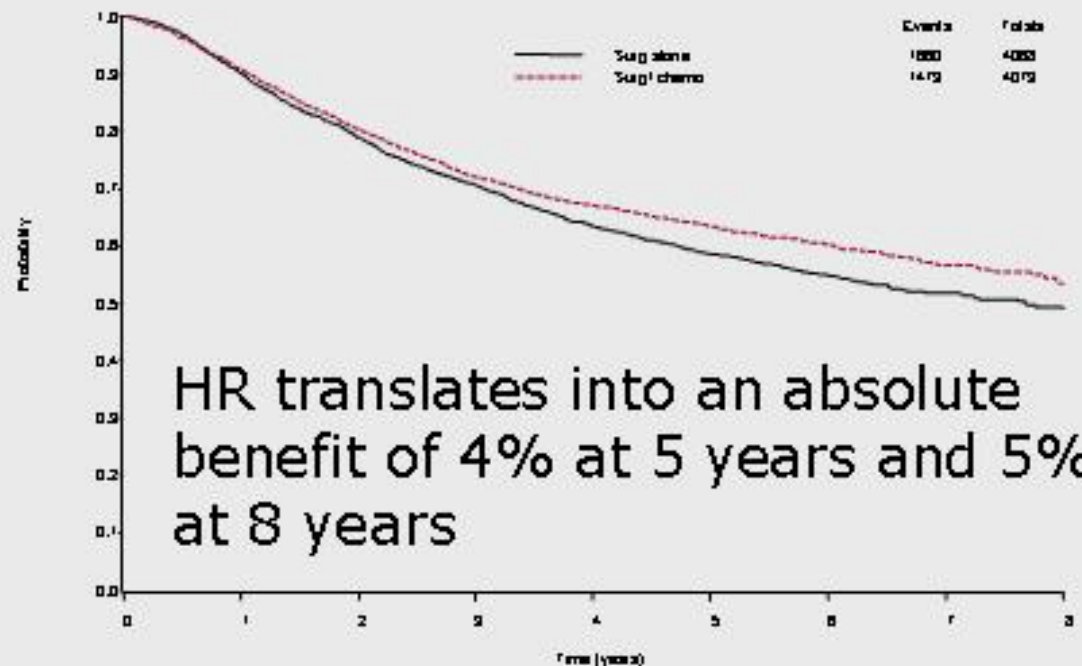
Χρήση ΧΜΘ στο NSCLC

- Συμπληρωματική μετά από χειρουργείο
- Προεγχειρητική
- Ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη νόσος
- Θεραπεία μεταστατικής νόσου

Θεραπεία πρώιμου NSCLC

- Χειρουργείο είναι η κύρια θεραπεία
- Πενταετής όμως επιβίωση είναι 39-67%
- Πολλοί ασθενείς έχουν μικρομεταστατική νόσο
- Πολλές μελέτες συμπληρωματικής ΧΜΘ έχουν δημοσιευθεί
 - Παλαιότερες μελέτες δεν έδειξαν όφελος
 - Χρησιμοποίηση παλαιότερων σχημάτων
 - Κακός σχεδιασμός μελετών

Survival (all trials)



PATIENTS at Risk

Surg alone	400	325	262	202	154	112	65	100
Surg+chemo	407	327	274	234	217	185	155	100

ΧΜΘ

Μη εξαιρεσίμη νόσος

- Για πολλά χρόνια η ΑΚΘ ήταν η προτεινόμενη θεραπεία
- Μακρά επιβίωση σε μόνο 5% των ασθενών
- 2 μετα-αναλύσεις έχουν δείξει βελτίωση της επιβίωσης με προσθήκη ΧΜΘ
- Φαίνεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση ΧΜΘ και ΑΚΘ υπερτερεί της διαδοχικής χορήγησης αλλά συνοδεύεται από μεγαλύτερη τοξικότητα

NSCLC κορυφής πνεύμονα (Pancoast)

- Συχνά υπάρχει διήθηση της θωρακικής εισόδου και του βραχιονίου πλέγματος
- Δύσκολο να εξαιρεθεί ο όγκος με ελεύθερα όρια
- Προεγχειρητική ΧΜΘ + ΑΚΘ ακολουθούμενα από χειρουργείο έχουν δείξει 50-70% διετή επιβίωση

Μεταστατικό NSCLC

- Θεωρείται ανίατη νόσος
- Παλαιότερα δεν ελάμβαναν θεραπεία
- Πολλές μελέτες ΧΜΘ έναντι υποστηρικτικής μόνο αγωγής έχουν δείξει όφελος από τη ΧΜΘ
 - Βελτίωση της επιβίωσης 2-4 μήνες
 - Αύξηση μονοετούς επιβίωσης κατά 10-20%
 - Βελτίωση ποιότητας ζωής

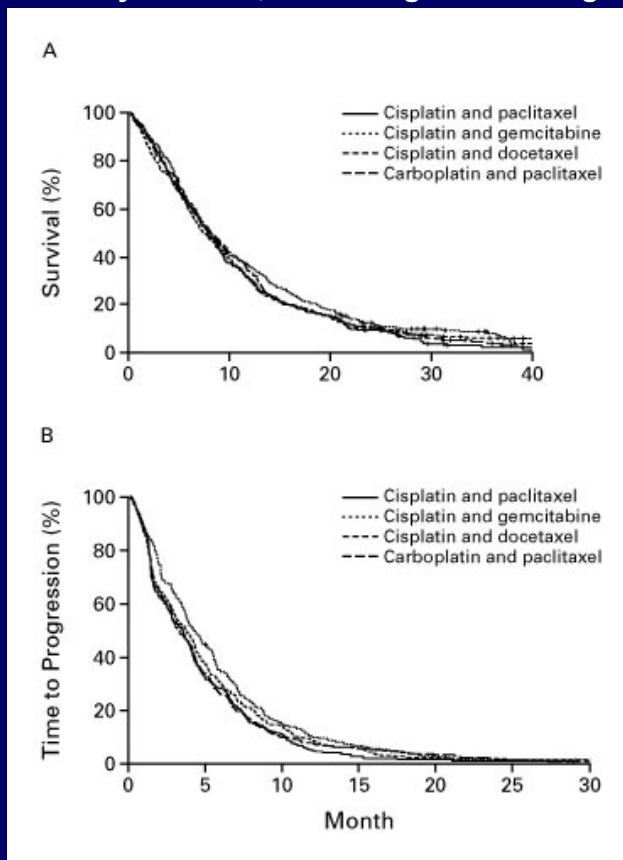
Κατάσταση Ικανότητας Performance Status κατά ECOG

- 0 Ασυμπτωματικός
- 1 Ικανός να εκτελέσει καθημερινές δραστηριότητες
- 2 Κλινήρης <50% της ημέρας
- 3 Κλινήρης >50% της ημέρας
- 4 Κλινήρης όλη την ημέρα, μπορεί να χρειάζεται νοσοκομειακή περίθαλψη
- 5 Θάνατος

ΧΜΘ μεταστατικής νόσου σε PS 0-1

- Παλαιότερα μονοθεραπεία με cisplatin
- Συνδυασμοί cisplatin με νεώτερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα πιο αποτελεσματικοί
- 2002 : Μελέτη 4 συνδυασμών
 - Cisplatin + Paclitaxel
 - Cisplatin + Gemcitabine
 - Cisplatin + Docetaxel
 - Carboplatin + Paclitaxel
- Ίδια αποτελεσματικότητα και επιβίωση

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (Panel A) and the Time to Progression of Disease (Panel B) in the Study Patients, According to the Assigned Treatment



Schiller, J. H. et al. N Engl J Med 2002;346:92-98

Platinum Doublet Chemotherapy in Advanced NSCLC¹

Overall response	25 to 35%
Time-to-progression	4-6 months
Median survival	8-10 months
1-year survival	30% to 40%
2-year survival	10% to 15%

Failed Paradigms:
Triplet Chemotherapy^{2,3}
Non-Platinum Chemotherapy
Single-Agent Chemotherapy

1. NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Clinical Practice Guideline, v.2.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf. 2. Frasci G, et al. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2316-2325. 3. Kelly K, et al. *Clin Cancer Res*. 2000;6(9):3474-3479.

Διάρκεια ΧΜΘ

- Δεν υπάρχει ομοφωνία
- Μελέτες έχουν δείξει ότι 4 κύκλοι συνδυασμένης ΧΜΘ μπορεί να αρκούν
- Ανώτερος αριθμός κύκλων : 6

ΧΜΘ δεύτερης γραμμής

- Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη λάβει θεραπεία με πλατίνα
- Το Docetaxel (Taxotere) έχει πάρει ένδειξη σαν 2^{ης} γραμμής θεραπεία καθώς έχει δείξει βελτίωση της επιβίωσης
- Το Pemetrexed (Alimta) έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα με το Docetaxel με μικρότερη τοξικότητα και έχει ένδειξη σε ασθενείς με μη-πλακώδες NSCLC

“Βιολογικές” Θεραπείες

Bevacizumab

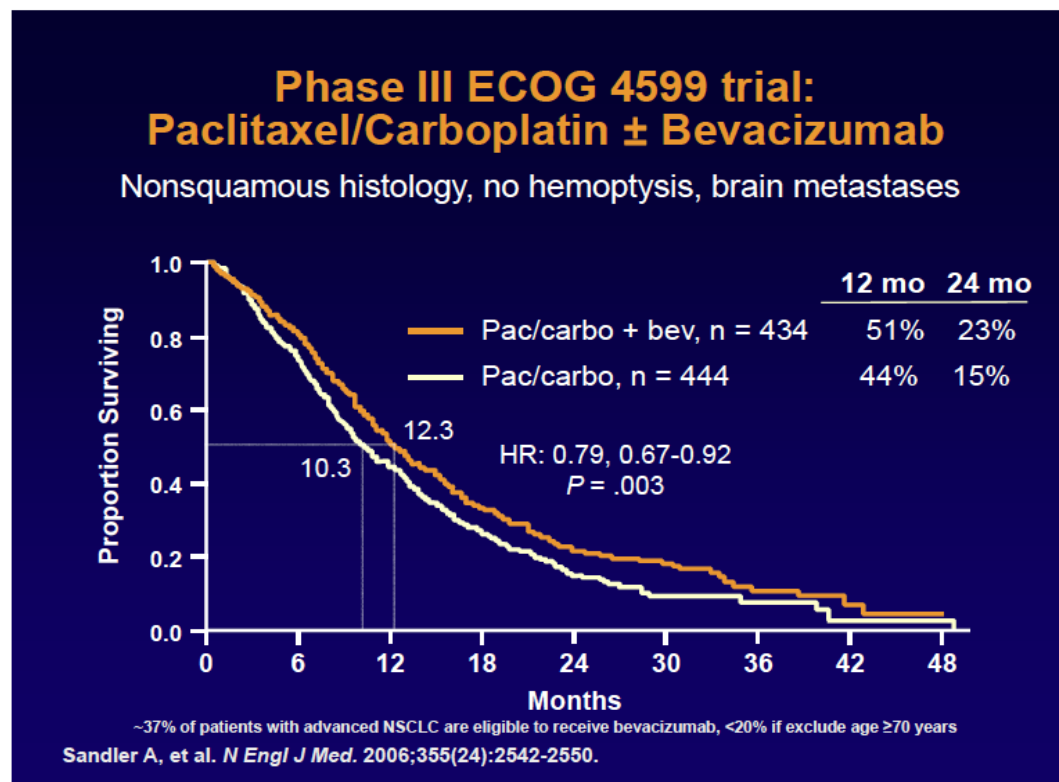
Recombinant Humanized Monoclonal Antibody to VEGF



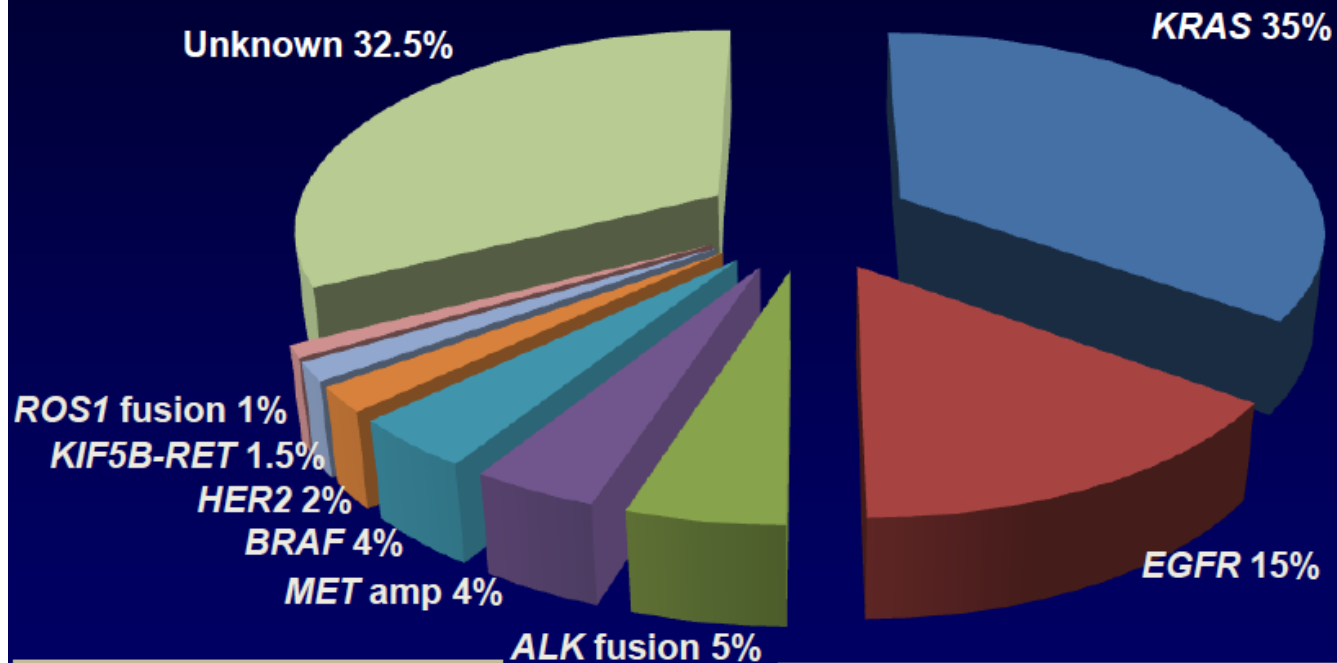
- 93% human, 7% murine
- Recognizes all isoforms of VEGF-A
- Terminal half-life 17-21 days



Η προσθήκη bevacizumab στη ΧΜΘ βελτιώνει την επιβίωση σε μη-πλακώδες NSCLC

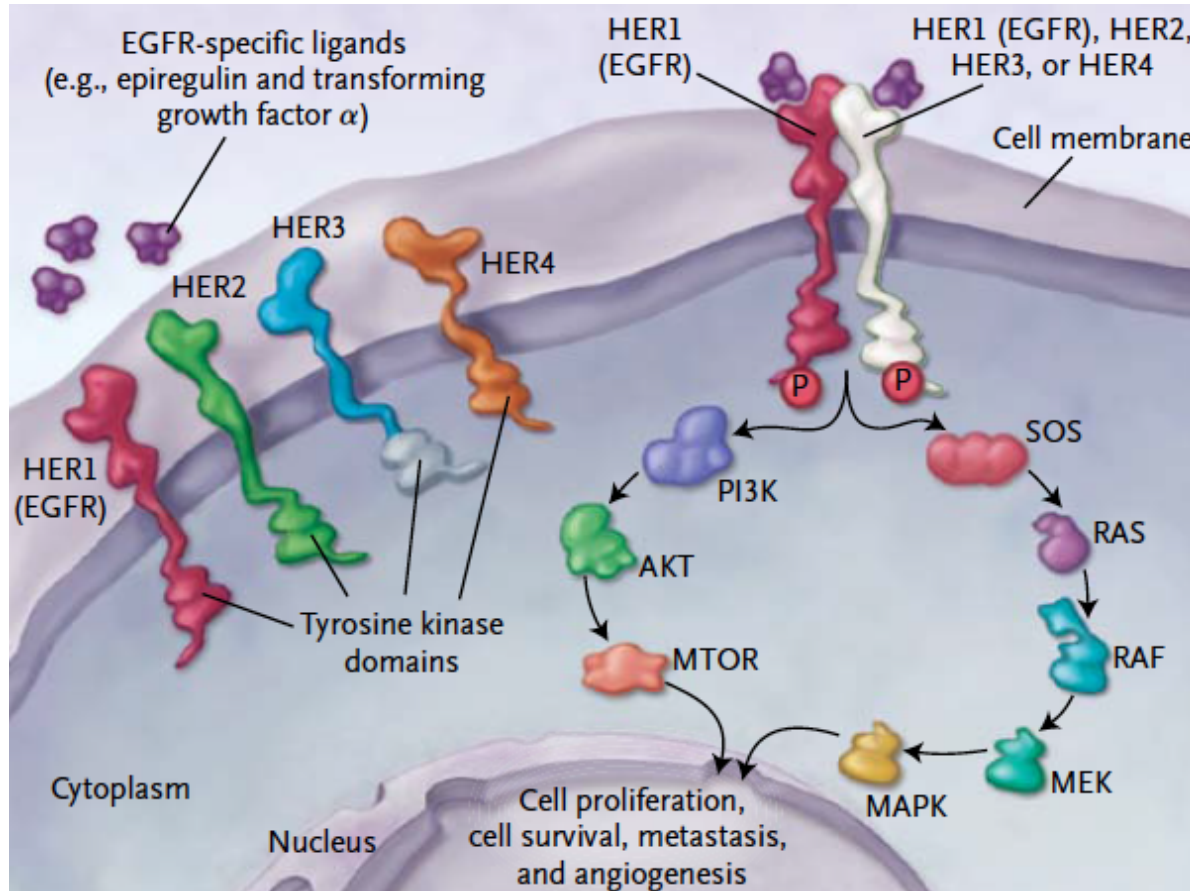


Oncogene “Drivers” in Adenocarcinoma



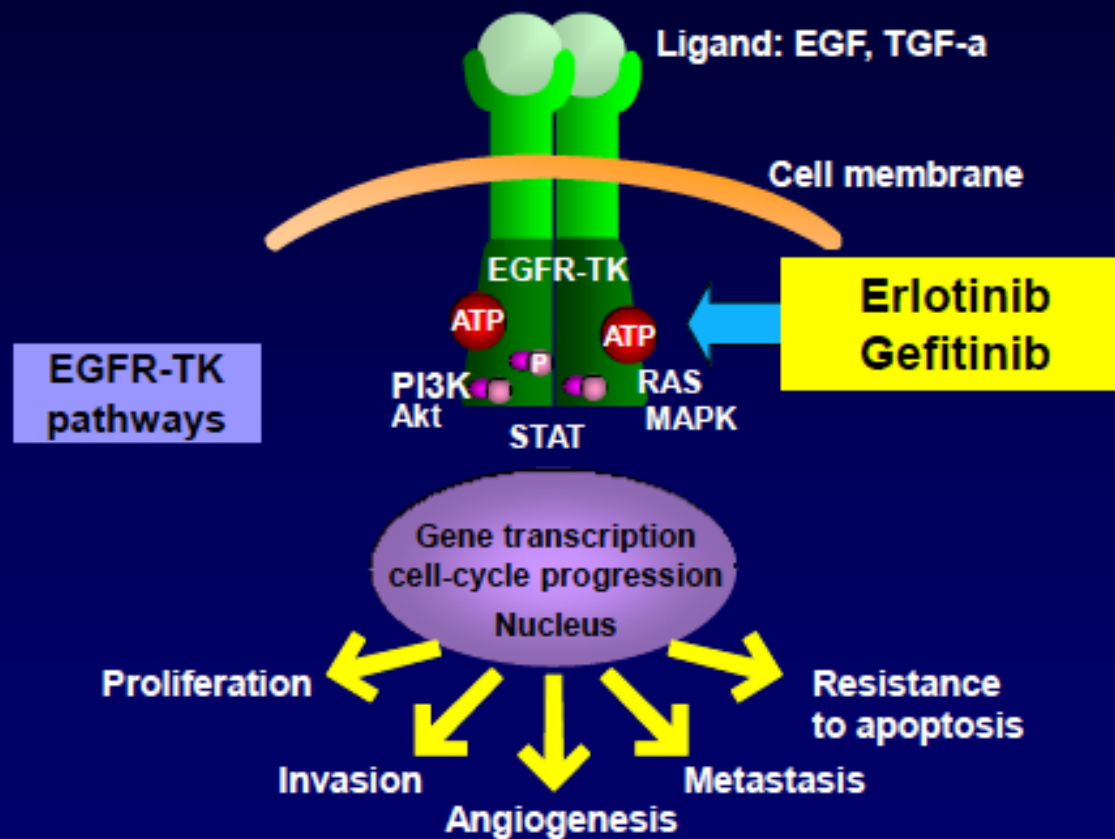
**Biomarker selection
may be driven
by histology?**

**“Drugable” mutation
profiles will vary according
to tumour histology**



N Engl J Med 2011;364:947-55.

EGFR Pathway

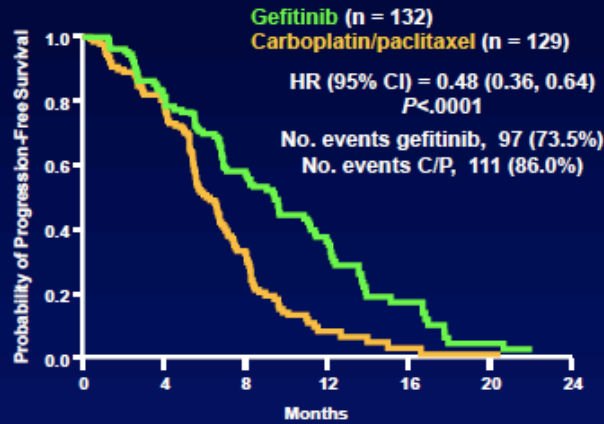


Αναστολείς του Υποδοχέα του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα EGFR (Tyrosine Kinase Inhibitors – TKI's)

- Παλαιότερα χρησιμοποιούσαμε κλινικά κριτήρια για τη χρήση TKI's:
 - Αδενοκαρκίνωμα
 - Γυναίκες
 - Μη καπνιστές
 - Ασιατική καταγωγή
- Συσχέτιση με **συγκεκριμένες μεταλλάξεις του EGFR** οι οποίες αποτελούν το κύριο κριτήριο για τη χρήση αυτών των παραγόντων ως πρώτης γραμμής θεραπεία
- Αυτή τη στιγμή υπάρχουν αρκετοί αναστολείς του EGFR που έχουν πάρει έγκριση για τη θεραπεία του NSCLC με μεταλλάξεις του EGFR
 - Gefitinib
 - Erlotinib
 - Afatinib
 - Osimertinib

Progression-Free Survival in EGFR Mutation–Positive and EGFR Mutation–Negative Patients

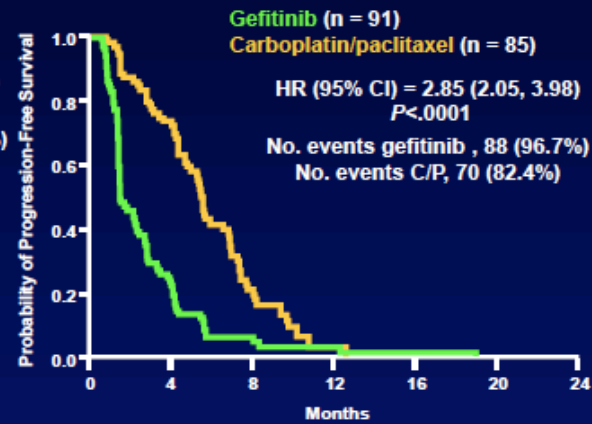
EGFR Mutation Positive



At risk :

Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
C / P	129	103	37	7	2	1	0

EGFR Mutation Negative



Gefitinib	91	21	4	2	1	0	0
C / P	85	58	14	1	0	0	0

Treatment by subgroup interaction test, P < .0001

ITT population

Cox analysis with covariates

Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2009. *In press.*

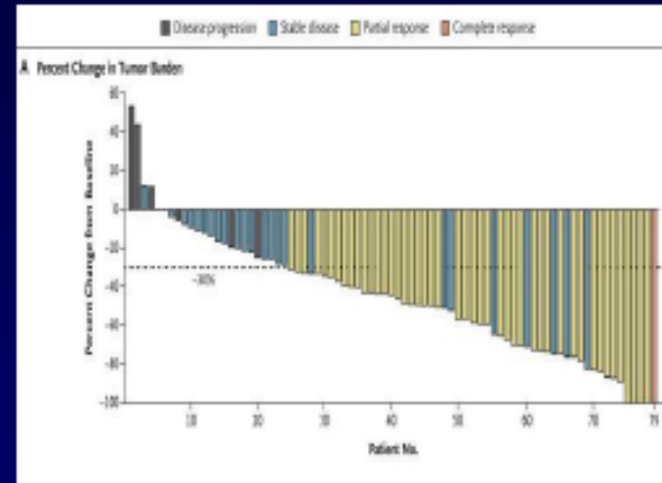
Randomized Trials of EGFR TKI vs CT in 1st Line Rx

Study	ORR	PFS (mo)	HR	OS
EURTAC	58% vs 15%	9.7 vs 5.2	0.37	ND
OPTIMAL	83% vs 36%	13.1 vs 4.6	0.16	ND
NEJ 002	74% vs 31%	10.8 vs 5.4	0.30	ND
WJTOG 3405	62% vs 31%	9.2 vs 6.3	0.49	ND
IPASS	71% vs 47%	9.5 vs 5.5	0.19	ND
LUX LUNG 3	56% vs 23%	11.1 vs 6.9	0.58	ND

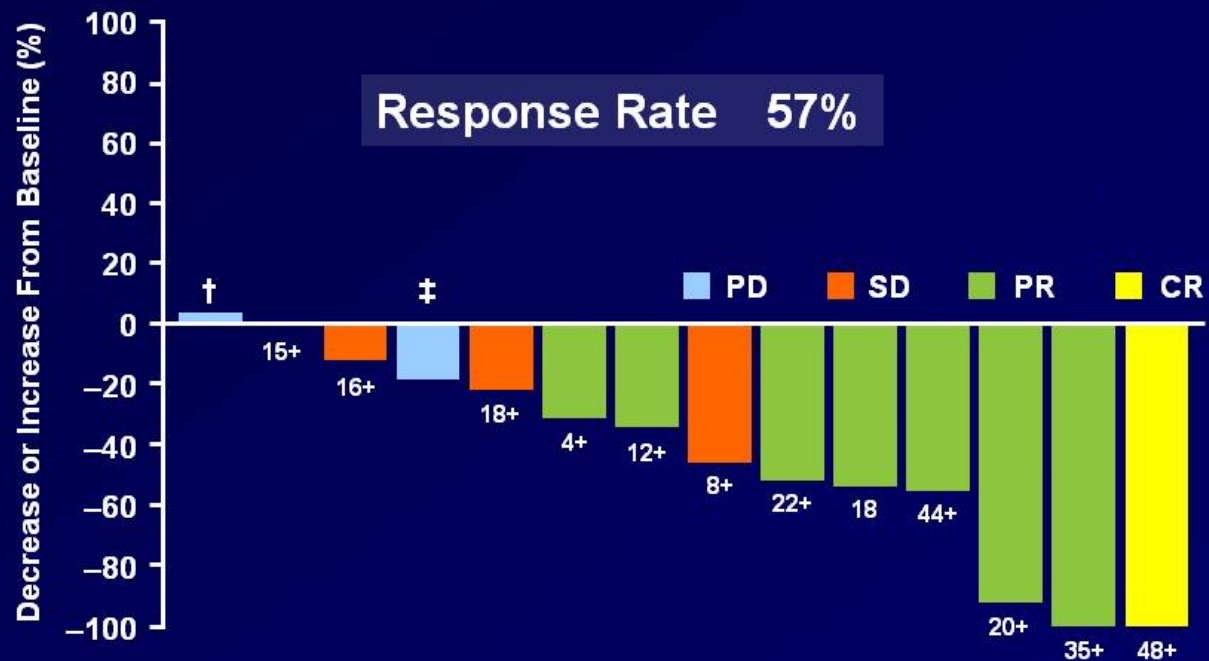
**Conclusion: Because there are no survival differences, chemotherapy
Must have prolonged survival after TKI**

Response to Crizotinib in Patients With NSCLC Carrying an *EML4-ALK* Translocation...

- A receptor tyrosine kinase (anaplastic lymphoma kinase [*ALK*]) fuses to the echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (*EML4*)
- Multiple variants of the translocation have been identified

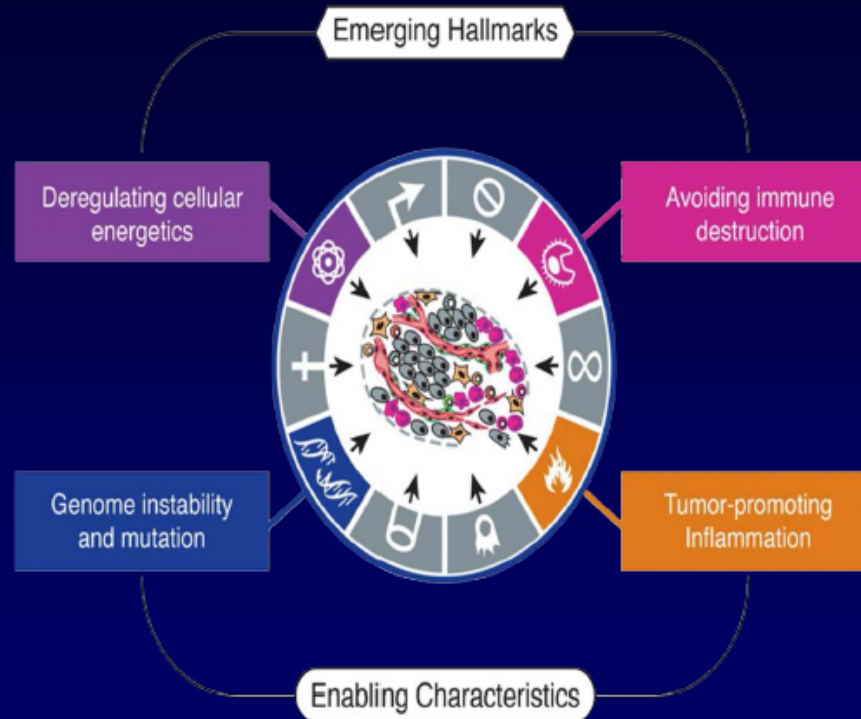


Summary of Tumor Responses in Patients with Advanced ROS1+ NSCLC (N=14*)



*Response-evaluable population. †Tumor ROS1 FISH-positive, but negative for ROS1 fusion gene expression. ‡Crizotinib held for >6 wks prior to first scans which showed PD.

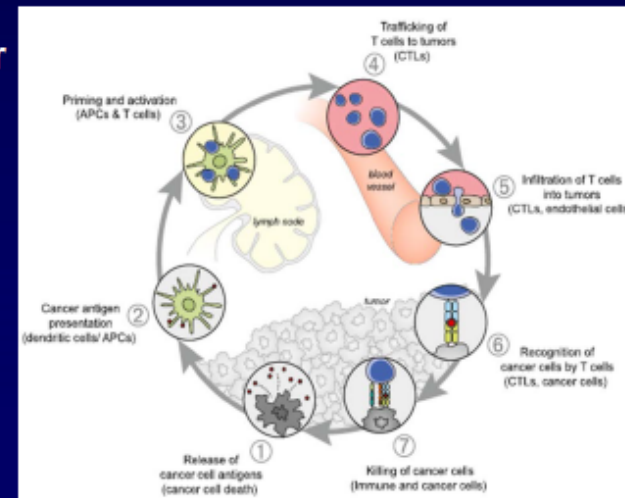
Immuno-Oncology and “Hallmarks of Cancer”



Hanahan D, et al. *Cell*. 2011;144(5):646-674.

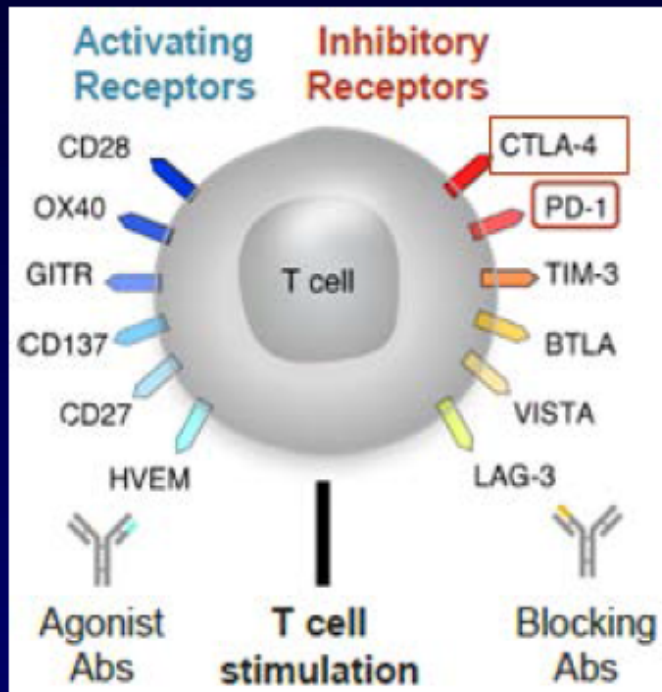
Immune System and Cancer: Optimal Activity

1. Antigenes are released from tumor cells and captured by antigen-presenting cells (APCs)
2. APCs then present the tumor antigens to T cells
3. T cells require a costimulatory signal to become fully activated and proliferate to initiate an antitumor immune response
4. Activated T cells recognize tumor antigens
5. T cells kill tumor cells



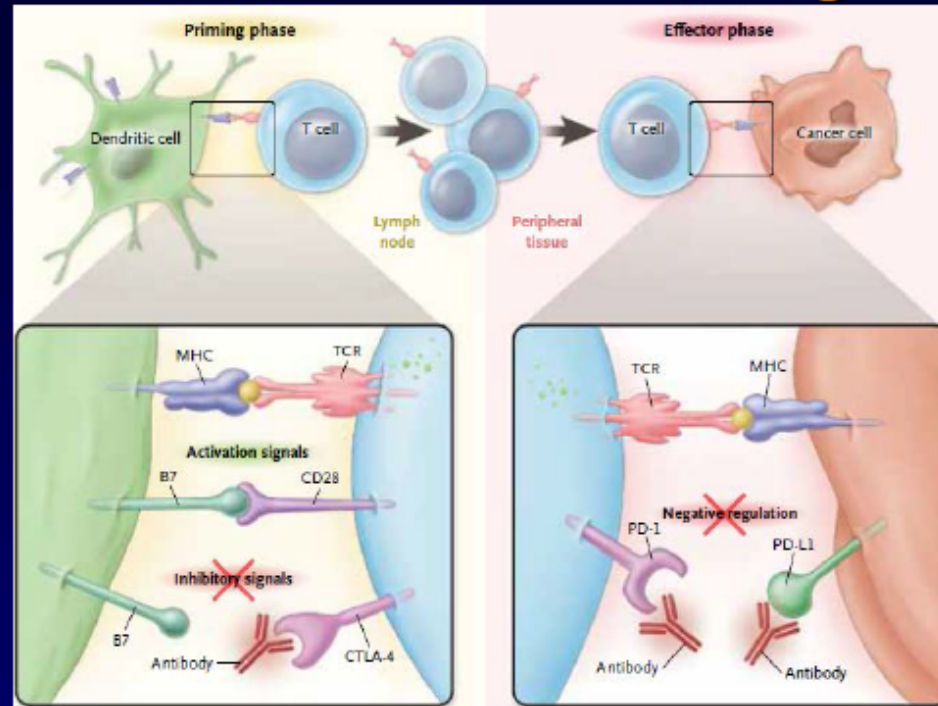
Chen DS, et al. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.

Targeting Checkpoint Pathways



- Tumors can deregulate checkpoint and activating pathways, and consequently alter the immune response
- Targeting checkpoint pathways may restore optimal immune response

Blockade of CTLA-4 and PD-1 Signaling



- CTLA-4 blocks CD-28 related T-cell activation
- Antibody against CTLA-4 restores CD-28 related T-cell activation

- Binding of PD-L1 to PD-1 receptor downregulates T-cell effector functions
- Antibodies to PD-1 or PD-L1 inhibit the PD-1 pathway, allowing for T-cell mediated rejection of tumor

Ribas A. *N Engl J Med.* 2012;366 (26):2517-2519.

Ανοσοθεραπεία στη 2^η γραμμή πλακώδους Ca πνεύμονα



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

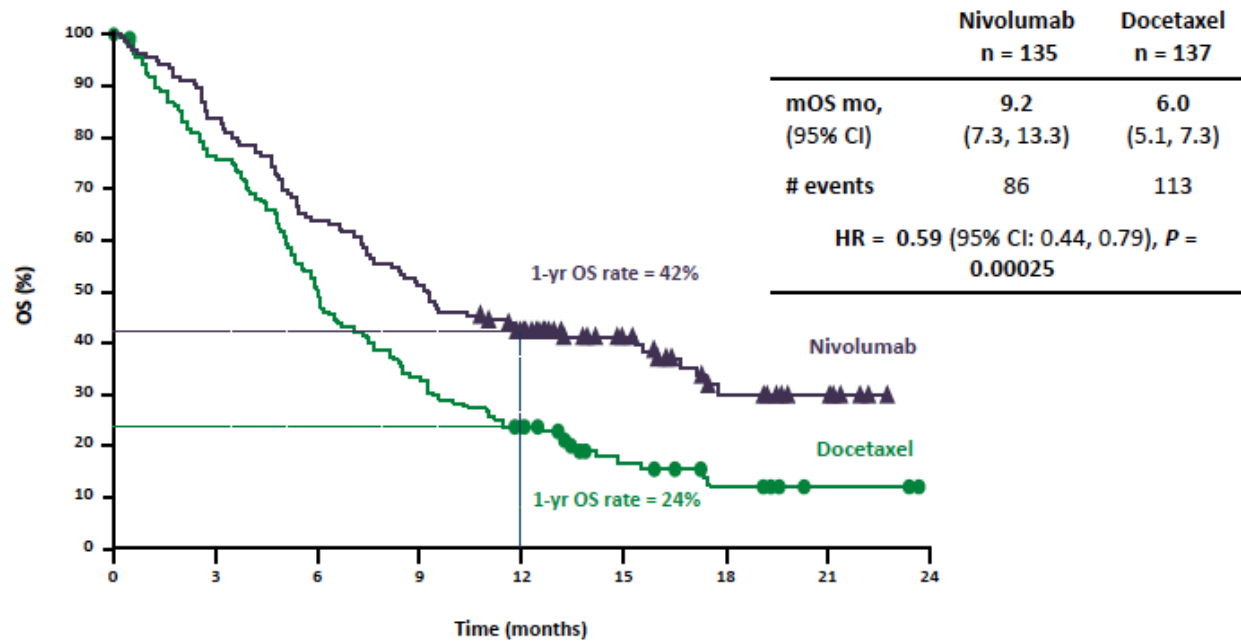
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer

Julie Brahmer, M.D., Karen L. Reckamp, M.D., Paul Baas, M.D.,
Lucio Crinò, M.D., Wilfried E.E. Eberhardt, M.D., Elena Poddubskaya, M.D.,
Scott Antonia, M.D., Ph.D., Adam Pluzanski, M.D., Ph.D., Everett E. Vokes, M.D.,
Esther Holgado, M.D., Ph.D., David Waterhouse, M.D., Neal Ready, M.D.,
Justin Gainor, M.D., Osvaldo Arén Frontera, M.D., Libor Havel, M.D.,
Martin Steins, M.D., Marina C. Garassino, M.D., Joachim G. Aerts, M.D.,
Manuel Domine, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Martin Reck, M.D.,
Christine Baudelet, Ph.D., Christopher T. Harbison, Ph.D.,
Brian Lestini, M.D., Ph.D., and David R. Spigel, M.D.

May 31, 2015

Overall Survival



Number of Patients at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Symbols represent censored observations

Gettinger ASCO 2015

Ανοσοθεραπεία στη 2^η γραμμή μη-πλακώδους Ca πνεύμονα

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

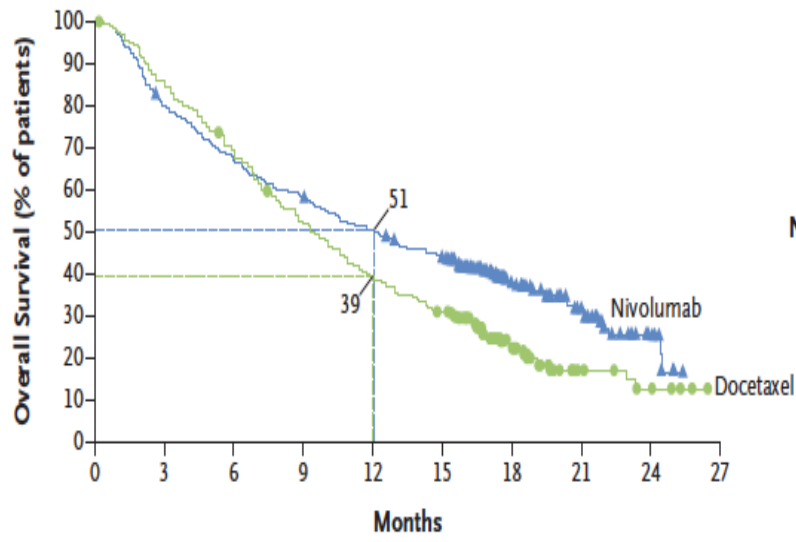
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer

H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlhäufel, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Poddubskaya, D.E. Gerber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, L. Crinò, G.R. Blumenschein, Jr., S.J. Antonia, C. Dorange, C.T. Harbison, F. Graf Finckenstein, and J.R. Brahmer

September 27, 2015


A Overall Survival



	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) <i>%</i>
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0	
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0	



KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC With a PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Abstract LBA8

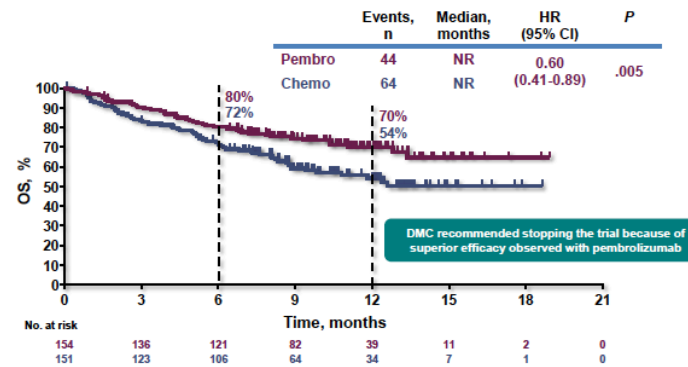
Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR



Οκτώβριος 2016

Η ανοσοθεραπεία καλύτερη από τη ΧΜΘ στην 1^η γραμμή
θεραπείας σε μη-μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα σε επιλεγμένους
ασθενείς

Overall Survival

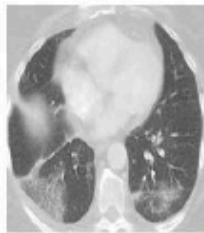


Data cut-off: May 9, 2016

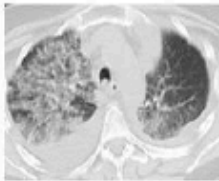
Reck M, et al. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6): Abstract LBA8. Reck M, et al. *N Engl J Med.* 9 Oct 2016. [Epub ahead of print].

Οκτώβριος 2016

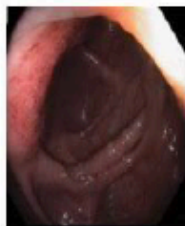
Immune-Related Adverse Events (irAEs)



Endocrine
Thyroiditis
Hypothyroidism
Hyperthyroidism
Hypophysitis
Hypopituitarism
Adrenal
Insufficiency



Pulmonary
Pneumonitis
Respiratory Failure



Gastrointestinal
Nausea, Emesis,
Diarrhea, Colitis,
Perforation,
Pancreatitis

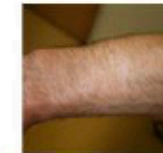
Neurologic
Neuropathy
Meningitis
Guillain-Barré Syndrome



Ocular
Iritis
Uveitis
Conjunctivitis



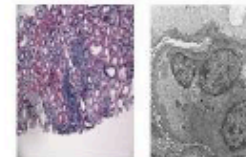
Cardiac
Pericarditis



Dermatologic
Mucositis
Rash
Vitiligo



Hepatic
Transaminitis
Hepatitis



Renal
Nephritis
Renal Insufficiency

Μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα SCLC

- Περιορισμένη νόσος
 - Διάμεση επιβίωση 14-20 μήνες
 - 2-ετής επιβίωση 40%
- Εκτεταμένη νόσος (μεταστατική)
 - Διάμεση επιβίωση 9-11 μήνες
 - 2-ετής επιβίωση <5%

ΧΜΘ σε περιορισμένο SCLC

- Ταχέως εξελισσόμενος όγκος με τάση να διασπείρεται νωρίς
- Ευαίσθητος στη ΧΜΘ και στην ΑΚΘ
- Η καθιερωμένη θεραπεία είναι ο συνδυασμός cisplatin και etoposide και ΑΚΘ (ανταποκρίσεις 70-90%)
- Μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση από την αρχή και ΑΚΘ βελτιώνουν τα αποτελέσματα και την επιβίωση
- Αν η νόσος σε πλήρη ύφεση μετά τη ΧΜΘ/ΑΚΘ γενικά συνιστάται προφυλακτική ΑΚΘ εγκεφάλου

ΧΜΘ σε εκτεταμένο SCLC

- Καθιερωμένη θεραπεία είναι ο συνδυασμός πλατίνας και etoposide
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί carboplatin αντί για cisplatin
- Ανταποκρίσεις 60-70%
- Ο συνδυασμός cisplatin και irinotecan φάνηκε καλύτερος σε μία μελέτη αλλά δεν επιβεβαιώθηκε σε μία δεύτερη μελέτη
- Χρησιμοποίηση εναλλασσόμενων σχημάτων και μεγαθεραπείας δε βελτίωσαν τα αποτελέσματα

MPM

- ❖ καρκίνος μεσοθηλίου
- ❖ υπαίτιο για 1% των θανάτων από καρκίνο
- ❖ οφείλεται σε εισπνοή μικροϊνών ορυκτού αμιάντου (πιο σπάνια εριονίτη)
- ❖ Διάμεση επιβίωση:
 - ❖ 5 μήνες (προχωρημένη νόσος)
 - ❖ 16 μήνες (πλευριτική μόνο νόσος)



μετά από πολυετή εισπνοή συγκριμάτων
αμιάντου πρωτοεκδηλώνεται σαν γκριζολευκωπά
μικροζία στο τοιχωματικό και σπλαχνικό
υπεζωκότα σε θέσεις milky spots



- ▶ η ακριβής διάγνωση είναι σημαντική για λόγους ιατρικού χειρισμού αλλά και για νομικούς λόγους
- ▶ Η κυτταρολογική εξέταση μειονεκτεί και σε ειδικότητα και σε ευαισθησία (35-75% διάγνωση)
- ▶ Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες (calretinin, Wilms' tumor 1 antigen (WT1) μπορούν να υποστηρίξουν την μεσοθηλιακή προέλευση
- ▶ Μεσοθωρακοσκοπική βιοψία συχνά χρειάζεται

- ➔ Ως εντοπισμένο θεωρείται το κακόηθες μεσοθηλίωμα κλινικού σταδίου I
- ➔ Διήθηση καρδιάς, διαφράγματος, θωρακικού τοιχώματος σημαίνει στάδιο III

χειρουργική

- ▶ σε εξειδικευμένα κέντρα
- ▶ εξοϋπεζωτική πνευμονεκτομή
- ▶ πάντα σε συνδυασμό με adjuvant χημειο
- ▶ video-assisted θωρακοσκοπική πνευμονεκτομή

Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma

By Nicholas J. Vogelzang, James J. Rusthoven, James Symanowski, Claude Denham, E. Kaukel, Pierre Ruffie, Ulrich Gatzemeier, Michael Boyer, Salih Emri, Christian Manegold, Clet Niyikiza, and Paolo Paoletti

Purpose: Patients with malignant pleural mesothelioma, a rapidly progressing malignancy with a median survival time of 6 to 9 months, have previously responded poorly to chemotherapy. We conducted a phase III trial to determine whether treatment with pemetrexed and cisplatin results in survival time superior to that achieved with cisplatin alone.

Patients and Methods: Chemotherapy-naïve patients who were not eligible for curative surgery were randomly assigned to receive pemetrexed 500 mg/m² and cisplatin 75 mg/m² on day 1, or cisplatin 75 mg/m² on day 1. Both regimens were given intravenously every 21 days.

Results: A total of 456 patients were assigned: 226 received pemetrexed and cisplatin, 222 received cisplatin alone, and eight never received therapy. Median survival time in the pemetrexed/cisplatin arm was 12.1 months versus 9.3 months in the control arm ($P = .020$, two-sided log-rank test). The hazard ratio for death of patients in the pemetrexed/

cisplatin arm versus those in the control arm was 0.77. Median time to progression was significantly longer in the pemetrexed/cisplatin arm: 5.7 months versus 3.9 months ($P = .001$). Response rates were 41.3% in the pemetrexed/cisplatin arm versus 16.7% in the control arm ($P < .0001$). After 117 patients had enrolled, folic acid and vitamin B₁₂ were added to reduce toxicity, resulting in a significant reduction in toxicities in the pemetrexed/cisplatin arm.

Conclusion: Treatment with pemetrexed plus cisplatin and vitamin supplementation resulted in superior survival time, time to progression, and response rates compared with treatment with cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. Addition of folic acid and vitamin B₁₂ significantly reduced toxicity without adversely affecting survival time.

J Clin Oncol 21:2636-2644. © 2003 by American Society of Clinical Oncology.

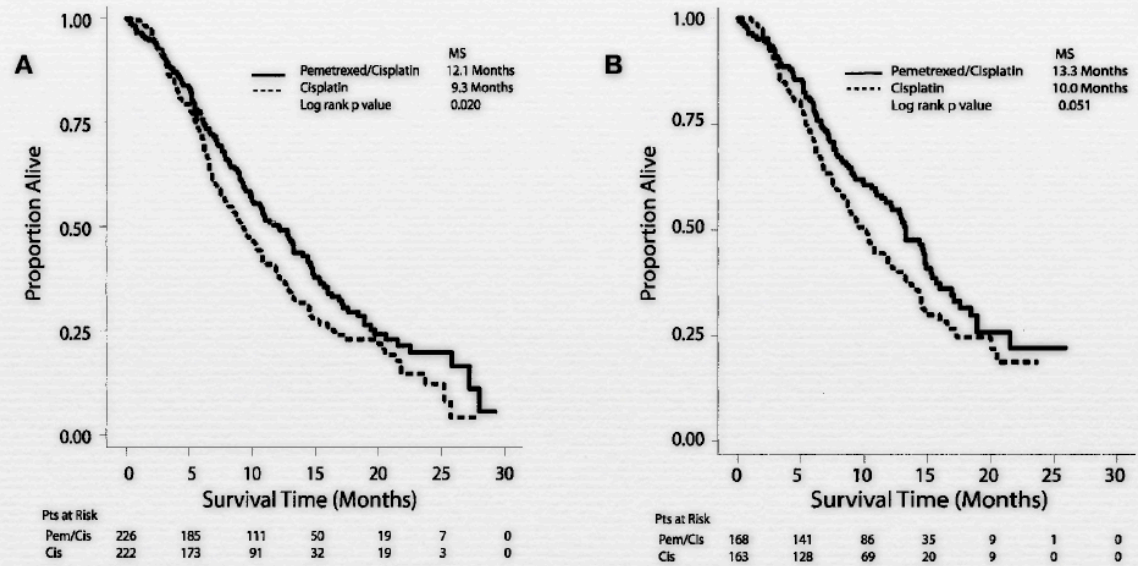


Fig 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival time for all patients (Pts) (A) and for fully supplemented patients (B). Overall survival was significantly longer for the pemetrexed/cisplatin-treated patients (Pem/Cis) in the group of all patients ($P = .020$) and approached significance for the group of fully supplemented patients ($P = .051$). MS, median survival; Cis, cisplatin alone.

ΘΥΜΩΜΑ

- Σπάνιοι όγκοι (1.5 περιπτώσεις/ έτος/ 1.000.000)
- Εντοπίζονται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο
- 20% των όγκων μεσοθωρακίου
- 75% είναι καλοήθειες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Τυχαίο απεικονιστικό εύρημα (40%)
- Παρουσία θωρακικών συμπτωμάτων
 - Θωρακικό άλγος
 - Δύσπνοια
 - Βήχας
 - Πάρεση φρενικού νεύρου
 - Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας
- Παρανεοπλασματικά σύνδρομα
 - Myasthenia gravis
 - Pure red cell aplasia

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
- ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

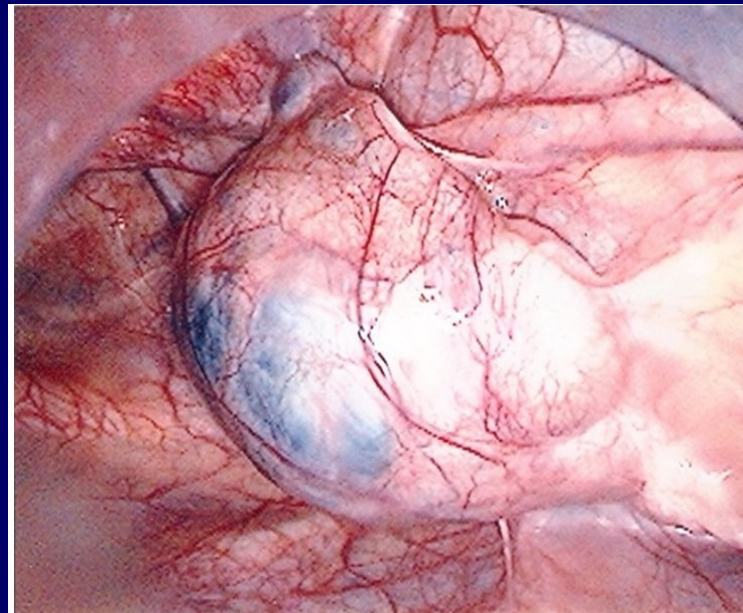


Image taken from VATS

5ετής επιβίωση

- Stage I 94-100%
- Stage II 86-95%
- Stage III 56-69%
- Stage IV 11-50%

Συμπεράσματα

- Η θεραπεία του μη-μικροκυτταρικού Ca πνεύμονα (NSCLC) στα αρχικά στάδια (I και II) βασίζεται στη χειρουργική αφαίρεση και στη συμπληρωματική ΧΜΘ.
- Το NSCLC σταδίου III αντιμετωπίζεται κυρίως με συνδυασμένη ΧΜΘ / ΑΚΘ.
- Υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της βιολογίας του Ca πνεύμονα που έχουν οδηγήσει στην εφαρμογή νέων θεραπειών που έχουν αλλάξει το τοπίο.
- Στο προχωρημένο NSCLC η συστηματική θεραπεία (ΧΜΘ, στοχεύουσες θεραπείες και η ανοσοθεραπεία) αποτελούν την βασική αντιμετώπιση.
- Η ΑΚΘ βελτιώνει τον έλεγχο της τοπικής νόσου
- Στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα τον κυρίαρχο ρόλο στην αντιμετώπιση έχουν η ΧΜΘ και η ΑΚΘ.