



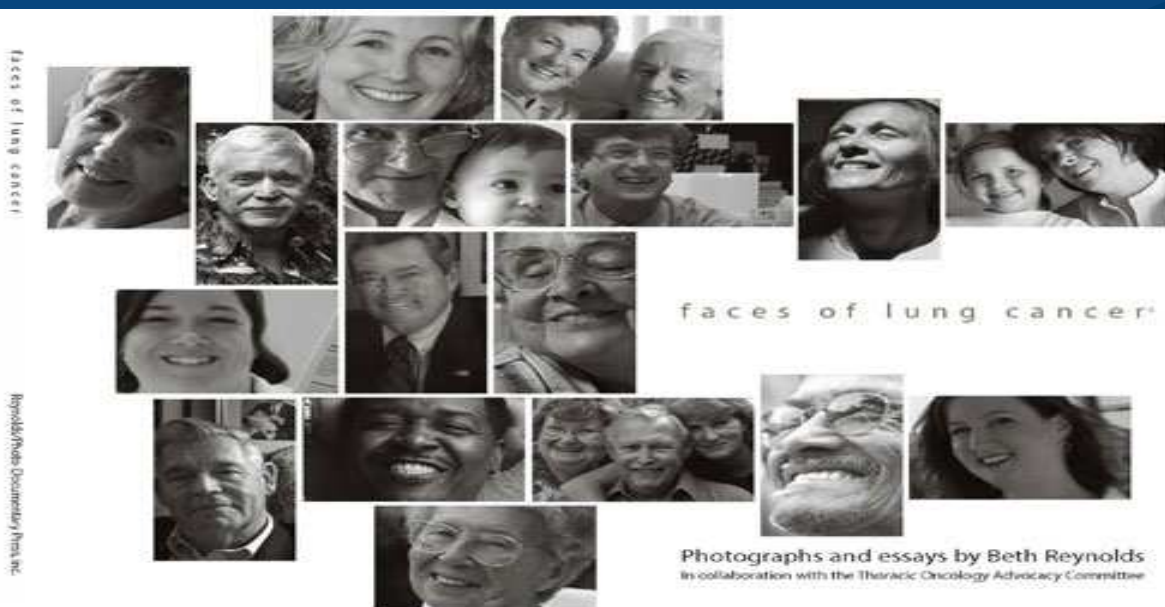
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC SOCIETY

## 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

ΑΘΗΝΑ 24-27 Νοεμβρίου 2011  
Ξενοδοχείο Athens Hilton

# IIIa-N2 :

## Μια νόσος με πολλά πρόσωπα



Κερενίδη Νόρα  
Λέκτορας Πνευμονολογίας  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Πνευμονολογική Κλινική

# IIIa-N2 :

## Μια νόσος με πολλά πρόσωπα

- Διαγνωστική προσέγγιση
- Ομάδες
- Θεραπευτική αντιμετώπιση
- Συμπεράσματα



# IIIa-N2

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. STAGE GROUPS ACCORDING TO TNM DESCRIPTOR AND SUBGROUPS.**

T/M	Subgroup	NO	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 <sub>&gt;7</sub>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 <sub>Inv</sub>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 <sub>Satell</sub>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 <sub>Inv</sub>	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 <sub>Ipsi Nod</sub>	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a <sub>Contra Nod</sub>	IV	IV	IV	IV
	M1a <sub>P1 Dissen</sub>	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

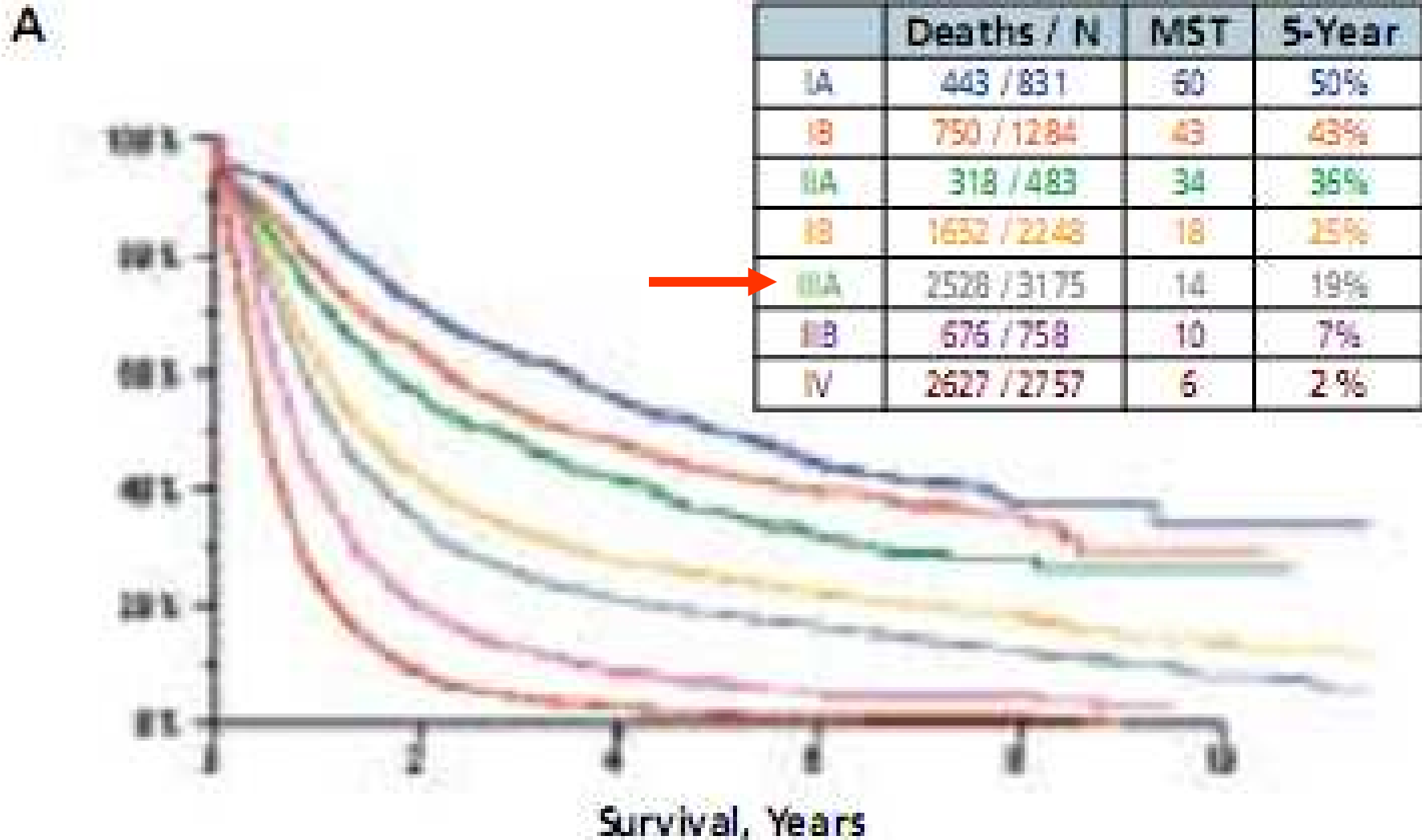
# Συχνότητα IIIa-N2

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. TNM ELEMENTS INCLUDED IN STAGE GROUPS.**

Stage Groups	Descriptors, % of all			Patients, %*
	T	N	M	
Ia	T1a,b	N0	M0	15
Ib	T2a	N0	M0	13
IIa	T1a,b	N1	M0	2
	T2a	N1	M0	4
	T2b	N0	M0	4
IIb	T2b	N1	M0	2
	T3	N0	M0	14
IIIa	T1-3	N2	M0	20
	T3	N1	M0	6
	T4	N0,1	M0	2
IIIb	T4	N2	M0	1
	T1-4	N3	M0	3
IV	T <sub>Any</sub>	N <sub>Any</sub>	M1a,b	14

\*Percentage of patients in IASLC database according to best stage (rounded to nearest integer).<sup>3</sup>

# Επιβίωση



Stage grouping. A: overall survival by clinical stage for the proposed IASLC stage grouping. Reproduced from Goldstraw et al. B: overall Survival by pathologic stage for the proposed IASLC stage grouping. Reproduced from Goldstraw et al. See the legend of Figure 1 for abbreviations not used in the text.

# IIIa-N2 :

## Μια νόσος με πολλά πρόσωπα

- Διαγνωστική προσέγγιση
- Ομάδες
- Θεραπευτική αντιμετώπιση
- Συμπεράσματα



# Αλγόριθμος Σταδιοποίησης Λεμφαδένων (ACCP 2007)

CT με σκιαγραφικό

Ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα N- νόσου  
(περιφερικό T1, μη διογκωμένοι N στην  
CT) ίσως να μη χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης

Ανεξαρτήτως  
διόγκωσης  
λεμφαδένων

PET/CT

(+)

(-)

Περιφερικό T1

N μη διογκωμένοι

N διογκωμένοι

**Βιοψία**

Μεσοθωρακοσκόπηση  
TBNA, EBUS, EUS, VATS  
(λόγω ↓ PPV του PET)

**Άμεση  
θωρακοτομή**

(λόγω ↑ NPV του PET)

**Βιοψία**

Μεσοθωρακοσκόπηση  
TBNA, EBUS, EUS, VATS

# IIIa-N2 :

## Μια νόσος με πολλά πρόσωπα

- Διαγνωστική προσέγγιση
- **Ομάδες**
- Θεραπευτική αντιμετώπιση
- Συμπεράσματα



# Υποομάδες IIIa-N2

- **III A 1:** Στο χειρουργικό παρασκεύασμα - N2
- **III A 2:** Διεγχειρητική αποκάλυψη - N2 σε ταχείες βιοψίες
- **III A 3 :** Στον προεγχειρητικό έλεγχο- N2 σε 1-2 θέσεις ( 1 θέση <3cm)
- **III A 4:** εκτεταμένη N2 νόσος (bulky)

# IIIα-N2: Ανομοιογενής ομάδα

- «Αναπάντεχη» N2 νόσος μετά από χειρουργείο
- Δυνητικά εξαιρεσιμη νόσος
  - T1-T2 και T3 (όζοι στον ίδιο λοβό) με N2 σε 1 θέση
- Μη εξαιρεσιμη νόσος
  - T3 διήθηση
  - N2 > 1 θέση,
  - εκτεταμένη N2 νόσος
- Μη χειρουργήσιμος ασθενής

# IIIa-N2 :

## Μια νόσος με πολλά πρόσωπα

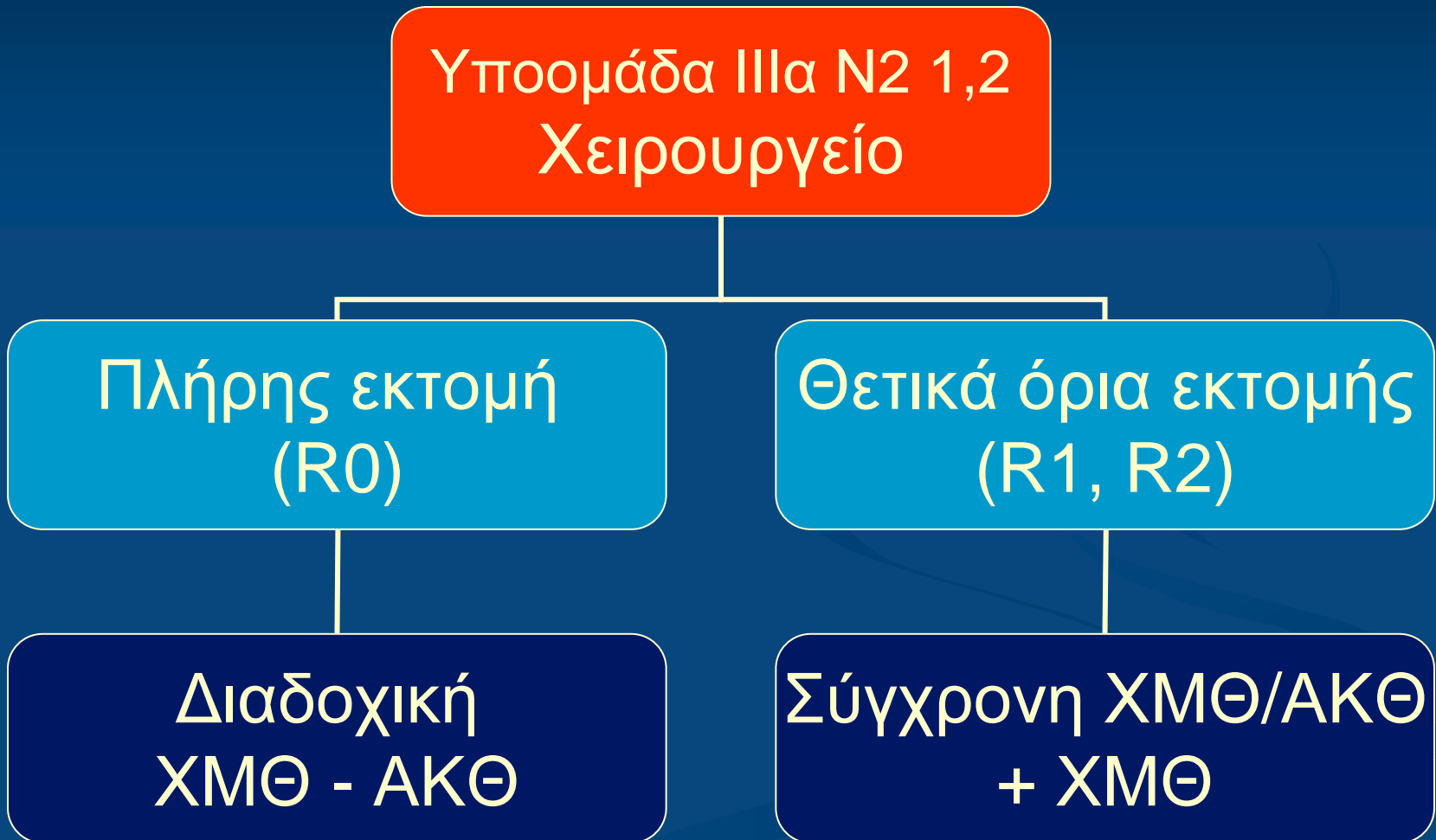
- Διαγνωστική προσέγγιση
- Ομάδες
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση**
- Συμπεράσματα



# Θεραπεία «Αναπάντεχης» IIIA –N2 νόσου

Υποομάδα IIIA 1	Στο χειρουργικό παρασκεύασμα - N2	Adjuvant θεραπεία
Υποομάδα IIIA2	Διεγχειρητική αποκάλυψη μόνο σε μία θέση - N2 σε ταχείες βιοψίες	Εκτομή και ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό εφόσον αυτό είναι τεχνικά εφικτό  Adjuvant θεραπεία

# Adjuvant θεραπεία



# IIIα-N2: Ανομοιογενής ομάδα

- «Αναπάντεχη» N2 νόσος μετά από χειρουργείο
- Δυνητικά εξαιρεσιμη νόσος
  - T1-T2 και T3 (όζοι στον ίδιο λοβό) με N2 σε 1 θέση
- Μη εξαιρεσιμη νόσος
  - T3 διήθηση
  - N2 > 1 θέση,
  - εκτεταμένη N2 νόσος
- Μη χειρουργήσιμος ασθενής

# Θεραπεία IIIA – N2

## Υποομάδα IIIA 3

Στον προεγχειρητικό έλεγχο N2 σε 1 θέση (<3cm)

- Σε προσεκτικά επιλεγμένα περιστατικά IIIa-N2
  - PFTs
  - Βρογχοσκόπηση
  - PET/CT
  - Ιστολογική επιβεβαίωση N2
  - Μαγνητική εγκεφάλου
- Σχεδιασμός θεραπευτικής αντιμετώπισης  
Συνδυασμός ΧΜΘ, ΑΚΘ, χειρουργείου  
(multimodality treatment)

# Η θέση του Χειρουργείου?

What is “Resectable”?

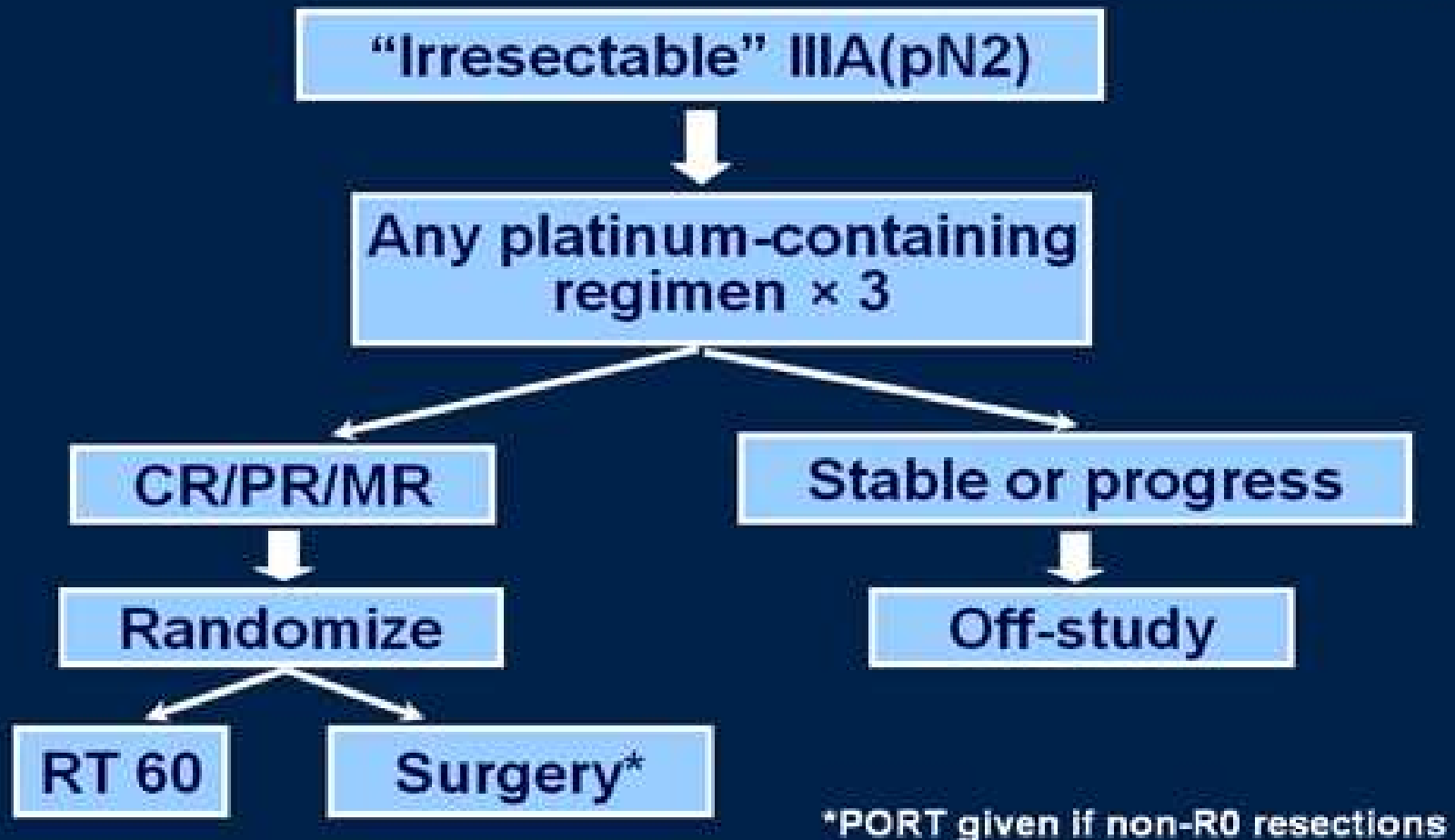


Resectability is all in the mind of the surgeon!

NaelMartini. 7th IASLC WLCC.

van Meerbeeck JP, J Natl Cancer Inst 2007; Cerfolio RJ, Ann Thorac Surg 2008;  
Decaluwe H, Eur J Cardiothorac Surg 2009; Albain KS, Lancet 2009;

# EORTC 08941 Phase III Trial



# EORTC 08941 Outcomes Summary

Outcome	Radiotherapy Arm (n = 165)	Surgery Arm (n = 167)	P
Median follow-up, mo	73	67	
<b>Overall survival (95%CI)</b>			
Median, mo	17.5 (15.8, 23.2)	16.4 (13.3, 19.0)	
2 years, %	41 (33, 47.9)	35 (28, 42)	
5 years, %	14 (9, 20)	15.7 (10, 22)	
Hazard ratio (95% CI)	1 (referent)	1.06 (0.84, 1.35)	.6
<b>Site of first relapse</b>			
Locoregional	71 (55)	37 (32)	
Distant	50 (39)	70 (61)	
Both	9 (7)	8 (7)	
<b>PFS (95% CI)</b>			
Median, mo	11.3 (8.9, 12.7)	9 (7.6, 11.2)	
2 years, %	24 (18, 31)	27 (20, 33)	
Hazard ratio (95% CI)	1 (referent)	1.06 (0.85, 1.33)	.6

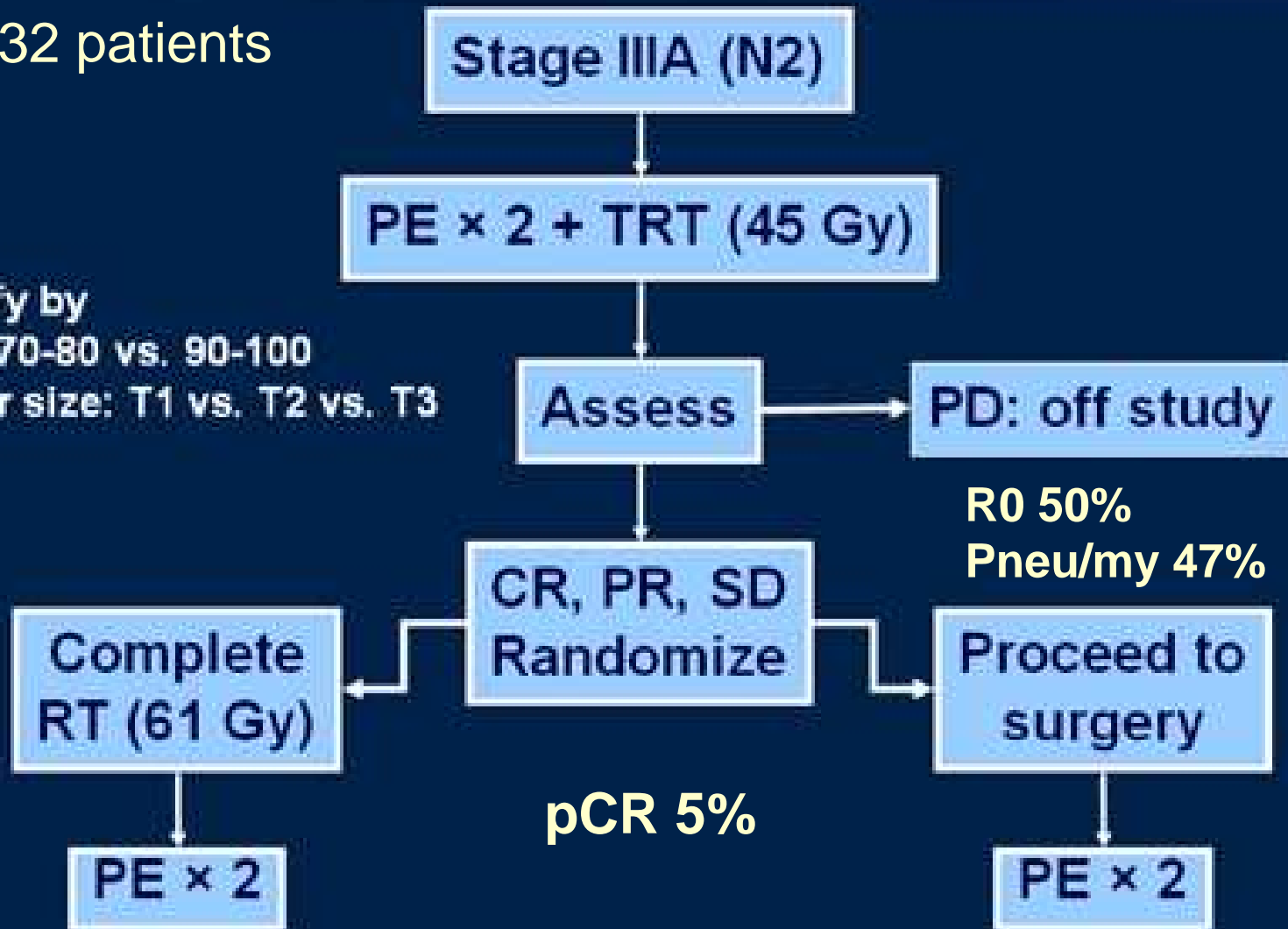
## Exploratory Cox Model for Significant Predictors of Overall Survival Surgery Arm

Subgroup	Median OS, mos (95% CI)	5-year OS, %	P
<b>Extent of resection</b>			
(Bi-)lobectomy	25.4 (17.7, 48.9)	27	.03
Pneumonectomy	13.4 (11.1, 19.5)	12	
<b>Mediastinal status</b>			
pN0-1	22.7 (17.6, 42.7)	29	.04
pN2	14.9 (11.2, 18.5)	7	
<b>Type of resection</b>			
Complete	24.1 (16.7, 42.4)	27	.01
Incomplete	12.1 (9.5, 17.1)	7	
<b>Port?</b>			
No	14.1 (11.2, 19.9)	19	.004

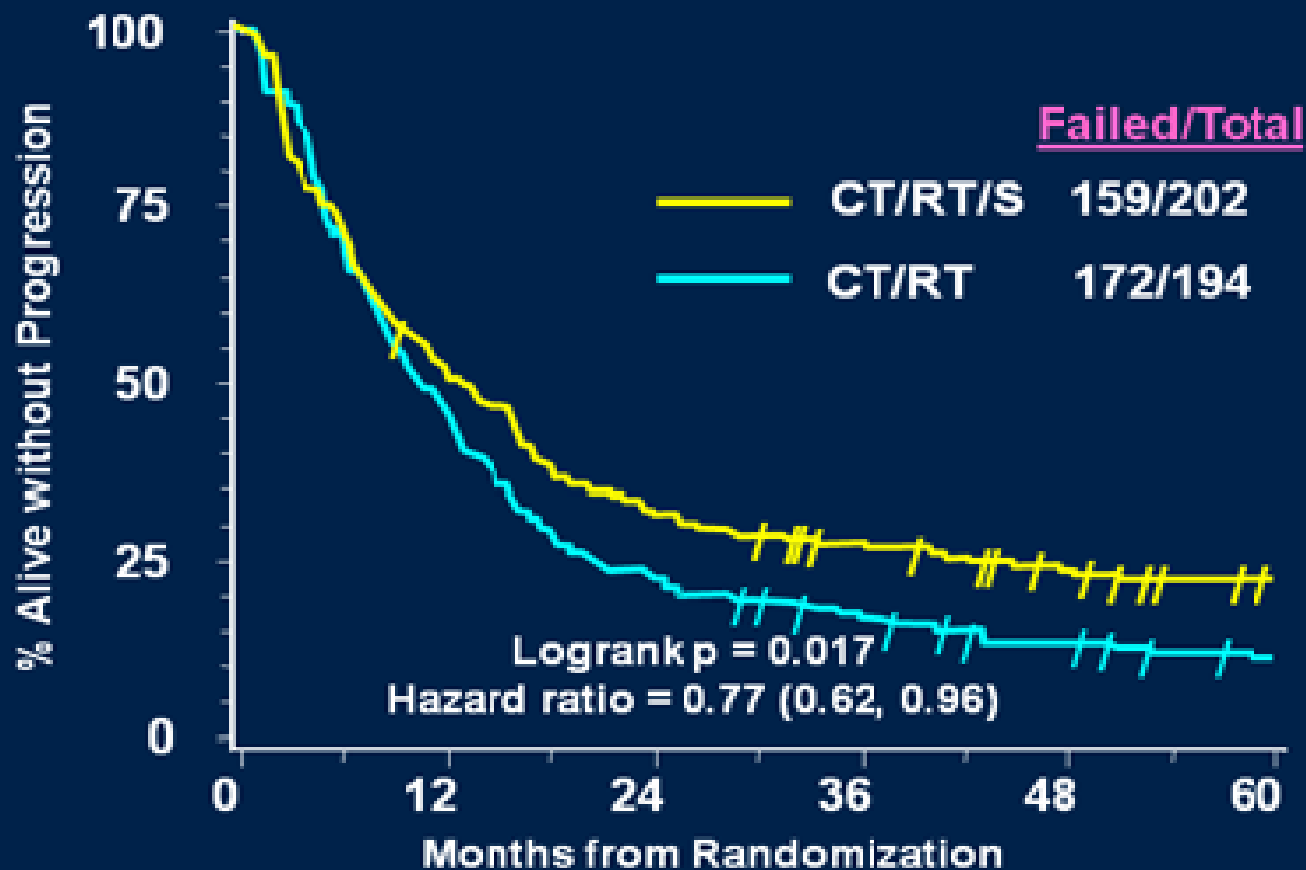
# Schema of Lung Intergroup Trial 0139 (R9309)

579/332 patients

Stratify by  
KPS: 70-80 vs. 90-100  
Tumor size: T1 vs. T2 vs. T3



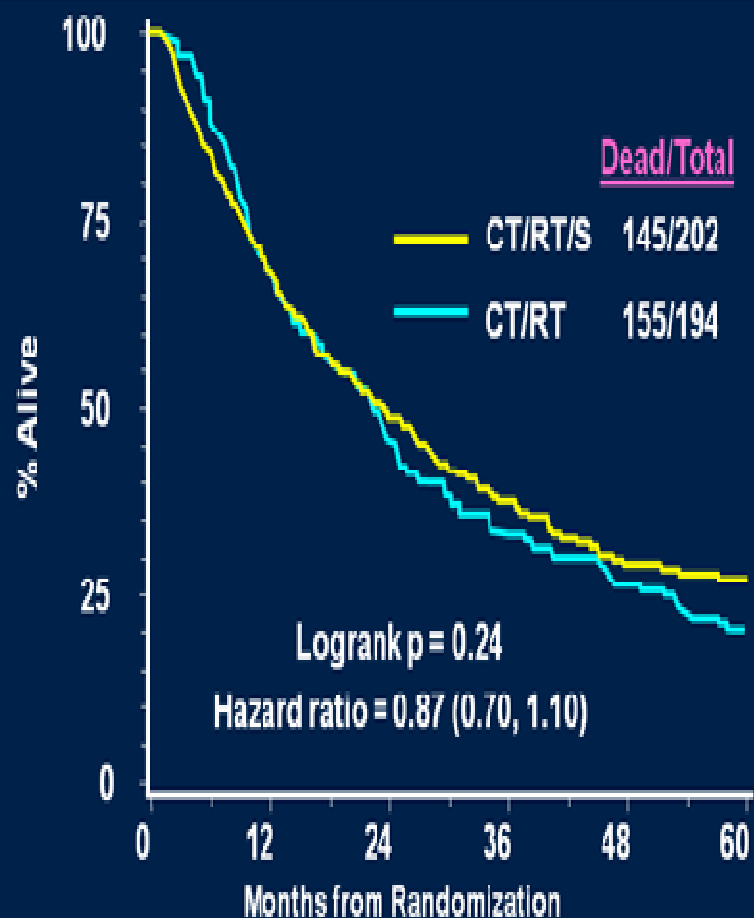
## Intergroup 0139/RTOG 9309: Progression-Free Survival by Treatment Arms



Albain KS, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(16Spt1). Abstract 7014.

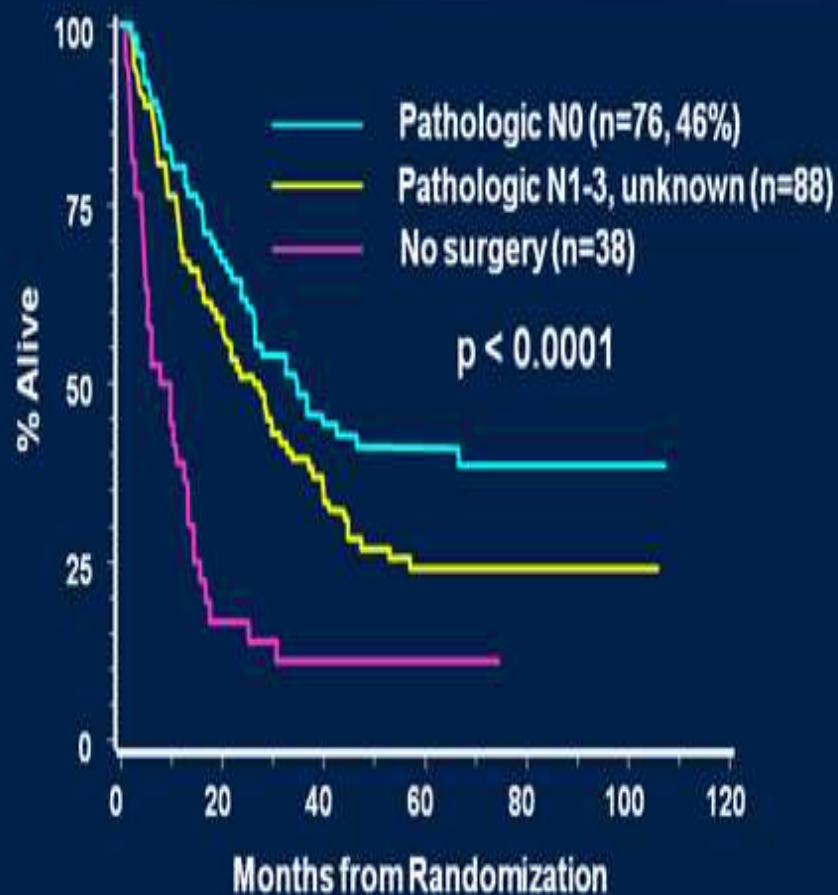
Albain KS, Lancet 2009

## Intergroup 0139/RTOG 9309: Overall Survival by Treatment Arms



Albain KS, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(16Spt 1). Abstract 7014.

## Intergroup 0139 Trimodality Arm: Overall Survival by Pathologic Nodal Status



Albain KS, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(16Spt 1). Abstract 7014.

Albain KS, Lancet 2009

# Εάν απαιτείται πνευμονεκτομή?

- Υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα <sup>1,2</sup>
- Ασφαλής <sup>3-6</sup>

1. Albain KS, Lancet 2009
2. van Meerbeeck JP, J Natl Cancer Inst 2007
3. Evans NR, J Thorac Cardiovasc Surg 2010
4. Gaissert HA, J Thorac Cardiovasc Surg 2009
5. Mansour Z, Eur J Cardiovasc Surg 2007
6. Weber W, J Thorac Cardiovasc Surg 2010

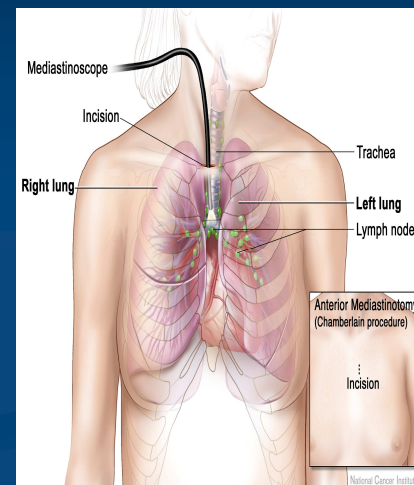
# Επανασταδιοποίηση μετά την εισαγωγική θεραπεία ?

- CT ± PET/CT

Πρόοδο νόσου, μεταστάσεις

- Μεσοθωρακοσκόπηση

Η επανάληψη της είναι εφικτή αλλά τεχνικά δύσκολη.  
Προτείνεται η αρχική σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου με EBUS/EUS



Thomas M, Lancet Oncol 2008  
Bueno R, Ann Thorac Surg 2000  
Decaluwe H, Eur J Cardiothorac Surg 2009

# Δυνητικά εξαιρέσιμη νόσος IIIa-N2

Εισαγωγική  
ΧΜΘ

ΕΠΑΝΑΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ  
Χωρίς πρόοδο νόσου  
DOWN STAGE

Χειρουργείο  
Επικουρική ΑΚΘ

Εισαγωγική σύγχρονη  
ΧΜΘ/ΑΚΘ

ΕΠΑΝΑΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ  
Χωρίς πρόοδο νόσου  
DOWN STAGE

Χειρουργείο

NCCN Guidelines v. 2.2012

Thomas M, Lancet Oncol 2008  
Higgins K, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009  
De Cabanyes Candela S, J Thorac Oncol 2010

# IIIα-N2: Ανομοιογενής ομάδα

- «Αναπάντεχη» N2 νόσος μετά από χειρουργείο
- Δυνητικά εξαιρεσιμη νόσος
  - T1-T2 και T3 (όζοι στον ίδιο λοβό) με N2 σε 1 θέση
- Μη εξαιρεσιμη νόσος
  - T3 διήθηση
  - N2 > 1 θέση,
  - εκτεταμένη N2 νόσος
- Μη χειρουργήσιμος ασθενής

# Μη εξαιρέσιμη νόσος IIIα-N2

## Θεραπευτικές επιλογές

- ΑΚΘ
- ΧΜΘ
- Διαδοχική ΧΜΘ-ΑΚΘ
- Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ
- Εισαγωγική ΧΜΘ - Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ
- Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ – ΧΜΘ Σταθεροποίησης
- Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ - Χειρουργείο

# Τοπικά εκτεταμένη νόσος IIIΑ-N2

Αναπάντητα ερωτήματα ?

## ■ ΑΚΘ

- Χρόνος
- Δόση
- Volume
- Τεχνική

## ■ ΧΜΘ

- Φάρμακα ΧΜΘ
- Εισαγωγική (induction) ΧΜΘ
- Σταθεροποίησης (consolidation) ΧΜΘ

# Τοπικά εκτεταμένη νόσος IIIA-N2

## ΑΚΘ

- Χρόνος
- Δόση
- Volume
- Τεχνική

•ΑΚΘ

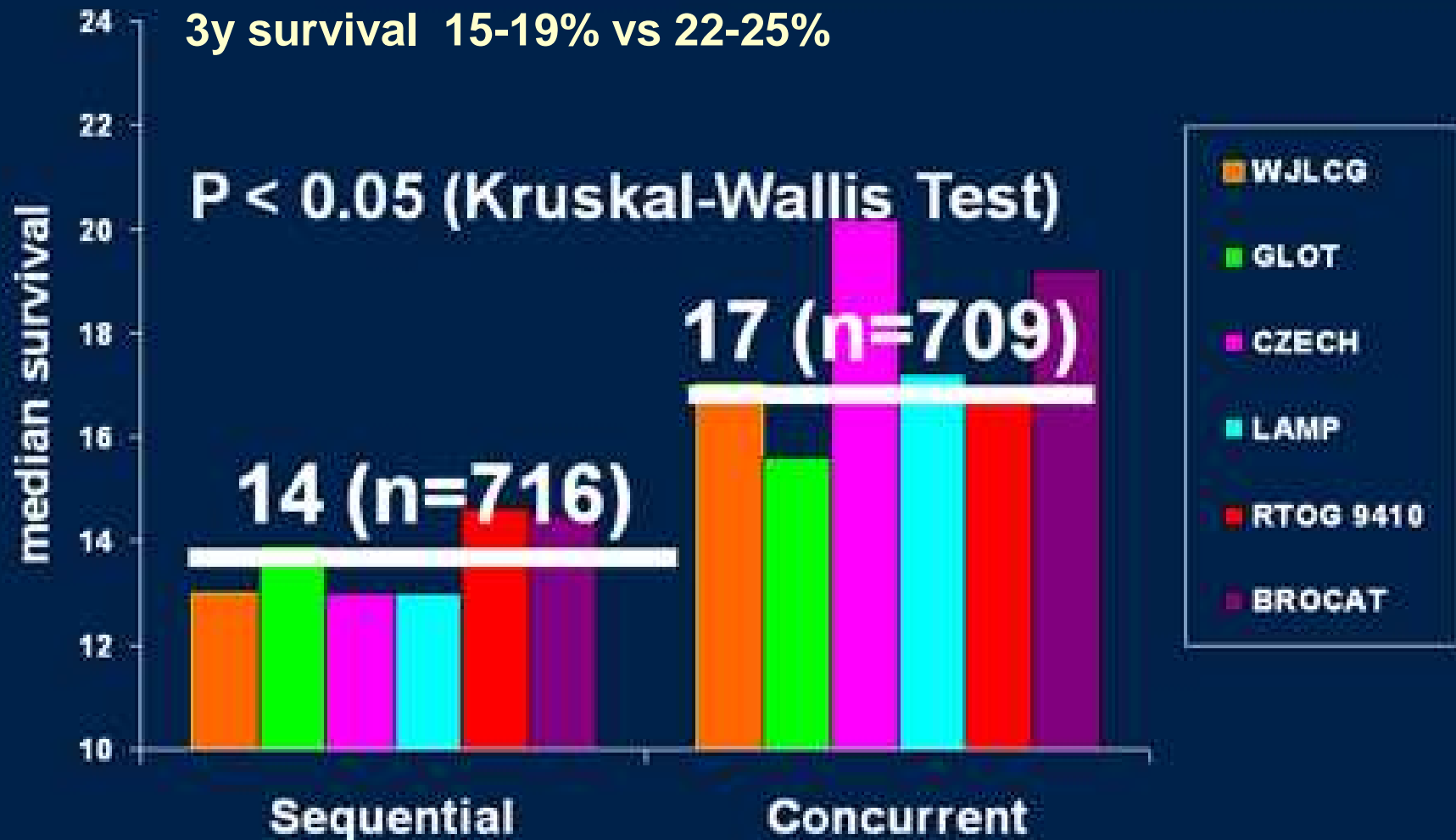
•Διαδοχική ΧΜΘ-ΑΚΘ

•Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ

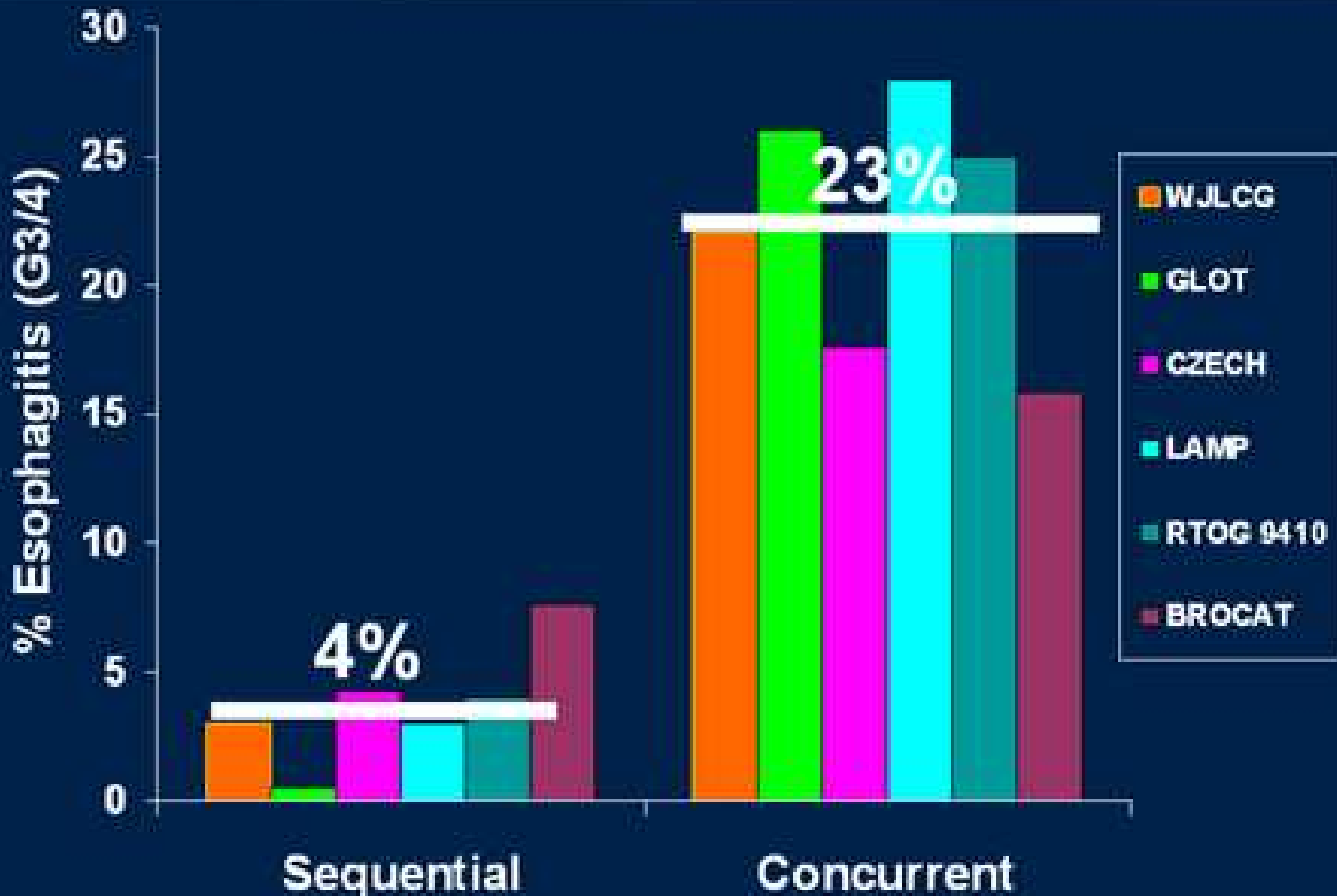
**ΑΚΘ vs Διαδοχική Χ/Α:** GALGB 1996, RTOG 8808 2000,  
9-12m vs 12-14m  
CEBI 1997, SLCSG 1996

**ΑΚΘ vs Σύγχρονη Χ/Α:** EORTC 1992, GOCCINE 1992, HOG 1995,  
CALGB 1999, DUTCH 2005

# Survival Comparison Between Sequential and Concurrent Chemoradiation Therapy



# Early Toxicity Comparison Between Sequential and Concurrent Chemoradiation Therapy



# Sequential vs Concurrent

Meta-analysis (6 phase III studies) by NSCLC Collaborative Group

- MS 18m
- ↑3y Survival **κατά** 5.7% (18.1% vs 23.8%, HR= 0.84, P = 0.004)
- ↑5y Survival **κατά** 4.5%
- ↓Τοπικής υποτροπής (HR = 0.77, P = 0.01)
- ↑ Οισοφαγίτιδας 3/4 (4% vs 18%, P <0.001)

# Sequential vs Concurrent

- Cochrane review (5 phase III)
- ↑ 2 ετούς επιβίωσης κατά 10% (HR 0.74)
- ↑ Οισοφαγίτιδας 3/4
- - Πνευμονίτιδα

# Τοπικά εκτεταμένη νόσος IIIA-N2

Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ Αναπάντητα ερωτήματα ?

## ΑΚΘ

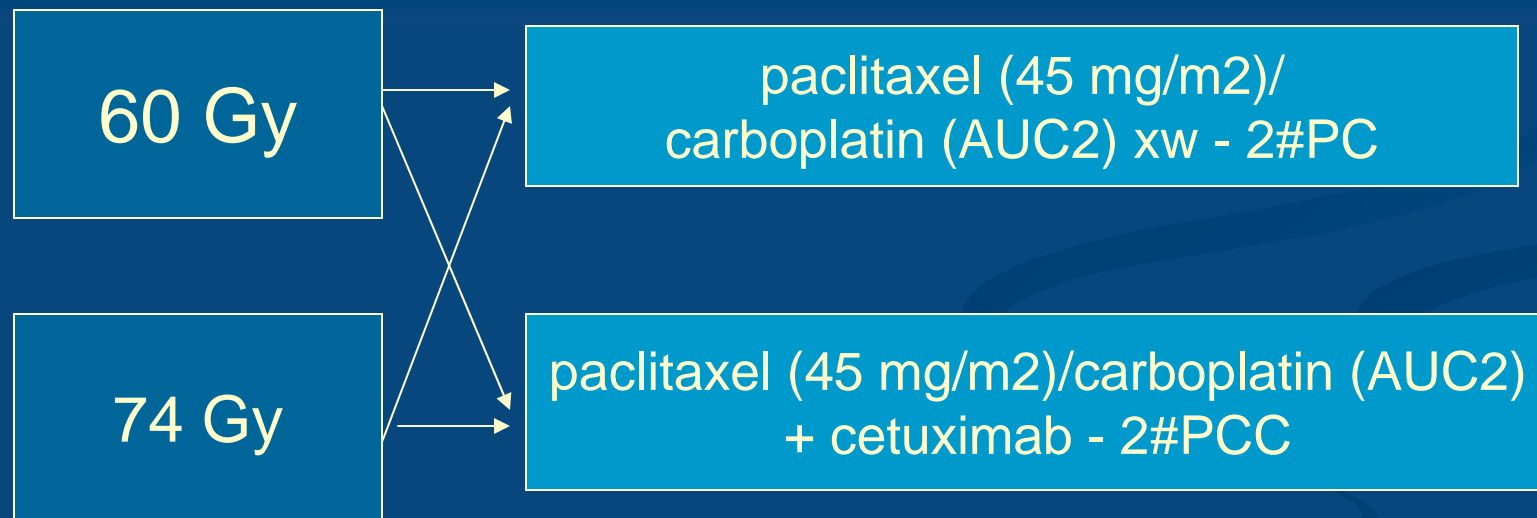
- Χρόνος
- Δόση
- Volume
- Τεχνική

Κλασική δόση 60 Gy  
2 Gy x 30 fractions (6 weeks)

70-90 Gy ?  
(RTOG, MSK, NKI,  
NCCTG, UNK)

# Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617

- 423 ασθενείς (IIIA/IIIB) 11/2007 - 4/2011
- 4 arms



- MS (60 Gy vs 74 Gy) 21.7 vs 20.7 months;  $P = .02$



# Τοπικά εκτεταμένη νόσος IIIΑ-N2

Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ Αναπάντητα ερωτήματα ?

## ■ ΑΚΘ

- Χρόνος
- Δόση
- Volume
- Τεχνική

## ■ ΧΜΘ

- Φάρμακα ΧΜΘ
- Εισαγωγική ΧΜΘ (Induction)
- Σταθεροποίησης ΧΜΘ (Consolidation)

# Πιο φάρμακο ΧΜΘ με σύγχρονη ΑΚΘ?



- **cisplatin-etoposide**
- carboplatin-paclitaxel
- cisplatin-vinorelbine
- cisplatin-gemzar
- cisplatin-pemetrexed

# Cisplatin vs Carboplatin

- Οι μελέτες με Carbo – MS 14 - 17 m
- Carbo/Pac το πιο διαδεδομένο σχήμα στην USA

Stinchcombe TE, *J Thorac Oncol* 2001; Vokes EE, *J Clin Oncol* 2007

# West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105

Phase III study 440 ασθενείς σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ 60Gy

- arm A (the control group) 4# MVC
- arm B irinotecan/carboplatin qw (6 weeks) – 2# IC
- arm C paclitaxel/carboplatin qw (6 weeks) – 2# PC
- PFS 8.2, 8.0 και 9.5 m αντίστοιχα
- OS 20.5, 19.8 και 22 m αντίστοιχα

# Cisplatin or carboplatin /pemetrexed

## Phase II study

- **XMΘ/AKΘ** Carbo/Pem
- consolidation 3# Carbo/Pem  
**RR 85.7%, PFS 12m**

## Phase II study

- **XMΘ/AKΘ** C/Pem
- consolidation 3# Docetaxel  
**1y S 66%, MS 34m**

# PROCLAIM

- Phase III study
- Stage III, other than predominantly squamous cell histology
- Concurrent CT/RT

**Cisplatin/pemetrexed**

**Consolidation pemetrexed**

**Cisplatin/etoposide**

**Consolidation CT of choice**

# Στοχευμένη θεραπεία + ΑΚΘ

- Cetuximab <sup>1-4</sup>
  - phase II studies, καλά ανεκτό, MS 19-22m
- Bevacizumab <sup>5</sup>
  - Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο

1. Blumenschein GR, *J Clin Oncol* 2008 (abst) 2. Jensen AD, *Cancer* 2011  
3. Jatoi A, *Ann Oncol* 2010, 4. Govindan R, *J Clin Oncol* 2011;  
5. Spigel DR, *J Clin Oncol* 2010

# Τοπικά εκτεταμένη νόσος IIIA-N2

Σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ Αναπάντητα ερωτήματα ?

## ■ ΑΚΘ

- Χρόνος
- Δόση
- Volume
- Τεχνική

## ■ ΧΜΘ

- Φάρμακα ΧΜΘ
- Εισαγωγική ΧΜΘ (Induction)
- Σταθεροποίησης ΧΜΘ (Consolidation)

# Induction

## Phase III Randomized Study of Induction Chemotherapy Followed by CT/XRT vs. CT/XRT Alone in Unresectable NSCLC (CALGB 39801)

- 366 stage III patients entered between 10/98 – 5/02
- Goal: to show a 40% ↑ in median survival: 13 to 18 mo.

	<u>CT/XRT</u>	<u>CT → CT/XRT</u>	
# of patients	182	184	
Grade 3/4 ANC (%)	11/4	21/6	
Grade 3 anemia (%)	5	11	
Grade 3/4 esoph. (%)	30/1	28/7	
MS (mo.)	11.4	13.7	p = 0.154
1-year survival (est.%)	48	54	

# Consolidation

## ΦΤΆΝΟΥΝ 2 ΚΥΚΛΟΙ ΧΜΘ?

### 1. S9504 phase II (stage IIIB):

- PE/RT - Consolidation docetaxel
- MS 26 m, 5y survival 29%

### 2. HOG study, phase III (stage IIIA/IIIB):

- PE/RT -observation or consolidation docetaxel
- MS 26.1 vs 24.2 m
- 3y survival 34.5 vs 29.9%

### ■ SWOG 0023 study, phase III (stage IIIA/IIIB):

- PE/RT - Consolidation docetaxel -maintenance placebo vs gefitinib
- MS 35 vs 23 m

1. Gandara, DR, *J Clin Oncol* 2003

2. Hanna N, *J Clin Oncol* 2008

3. Kelly K, *J Clin Oncol* 2008

# Concurrent ΧΜΘ/ΑΚΘ

- PS 0-1
- Χωρίς απώλεια βάρους
- Καλή πνευμονική λειτουργία
- Μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν μπορούν να λάβουν σύγχρονη ΧΜΘ/ΑΚΘ

# IIIa-N2 :

## Μια νόσος με πολλά πρόσωπα

- Διαγνωστική προσέγγιση
- Ομάδες
- Θεραπευτική αντιμετώπιση
- **Συμπεράσματα**



# Συμπεράσματα...IIIΑ-N2

- Σε «αναπάντεχη» N2 νόσο - Adjuvant θεραπεία (ΧΜΘ-ΑΚΘ)
- Σε πολύ προσεκτικά επιλεγμένα περιστατικά το χειρουργείο θα μπορούσε να έχει θέση σε συνδυασμό με ΧΜΘ και ΑΚΘ
- Ριζική ΧΜΘ/ΑΚΘ η θεραπεία εκλογής για τους μη εξαιρεσίμους όγκους

Don't let the  
situation  
confuse you . . .



Jim Kloss, Whole Wheat Radio



Ευχαριστώ...