

Radiochemioterapia raka płuca

Katarzyna Behrendt
II Klinika Radioterapii i Chemioterapii
Centrum Onkologii– Instytut im. MSC O/Gliwice

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC; RT-CT raka szczytu płuca
2. RT-CT zaawansowanego miejscowo NSCLC
3. RT-CT pooperacyjna
4. SCLC: CT+RT w obszarze klatki piersiowej, PCI

RT-CT przedoperacyjna w NSCLC

HETEROGENNOŚĆ

1. Stopień IIIA – T3N1 or T4N0/1
2. *pN2 – śródoperacyjnie lub w badaniu HP materiału.*
3. *cN2 – CT lub w PET/CT: pojedyncza stacja/wiele stacji*
4. „Bulky” cN2 – N2 węzły ≥ 2 cm.
5. Stopień IIIB – N3.

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC

- For patients treated with primary surgery,
- **5-year survival rates were as follows:**
- **mN2, one level involved (mN2L1,): 34%;**
- **mN2, multiple level involv.(mN2L2+, 11%;**
- **cN2L1 (n = 118): 8%; and cN2L2+ (n = 122): 3%).**
- Preoperative chemotherapy was associated with a better prognosis for those with cN2 (P <.0001).
- Five-year survival rates were 18% and 5% for cN2 patients treated with and without preoperative chemotherapy, respectively.

Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol. 2000;18(16):2981-2989

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

„Przedoperacyjna RCTH nie poprawia wyników i ma **charakter doświadczalny**, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. **guz Pancoasta**), u których równoczesne zastosowanie CTH (2 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę) oraz RTH (dawka 50-60 Gy lub wyższa) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4-6 tygodni od zakończenia RCTH.”

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC NCCN Guidelines V.6.2015

Last review date: 2013 ACR Appropriateness
Criteria®

Induction and Adjuvant Therapy – NSCLC
American College of Radiology ACR
Appropriateness Criteria®

INDUCTION AND ADJUVANT THERAPY FOR N2
NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC ACR Appropriateness Criteria®

- ▶ Patients with clinical N2 disease who are potential candidates for a lobectomy, both definitive concurrent chemotherapy and radiation therapy (60–70 Gy) and induction concurrent chemotherapy and radiation therapy (45–50 Gy) are usually appropriate treatment options while induction chemotherapy alone followed by surgery +/- PORT may also be appropriate.

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC ACR Appropriateness Criteria®

- In patients with clinical N2 disease who would require a pneumonectomy, definitive concurrent chemotherapy and radiation therapy (60–70 Gy) is most appropriate, whereas induction chemotherapy and radiation therapy may be appropriate in expert hands.

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC

- ▶ Based on the overall negative results of the Intergroup 0139 trial, level 1 evidence exists for the approach of **chemoradiation alone.**

- ▶ [Lancet](#). 2009 Aug 1;374(9687):379–86
Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. [Albain KS](#), [Swann RS](#), [Rusch VW](#), et al

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC Intergroup 0139 trial

- ▶ For arms 1 and 2, the median survival times and 5-year OS rates were 23.6 versus 22.2 months and 27% versus 20%, respectively (P=0.24)
- ▶ an unplanned subset analysis of **lobectomy-only patients**, the surgical group was compared to a matched control group, revealing a statistically significantly improved 5-year OS rate of 36% versus 18% (P=0.002).

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC

- In our analysis of 249 patients, the median age was 65 years, 43% were men, and 96.5% had N2 disease. **Chemoradiation followed by lobectomy yielded superior OS compared with chemoradiation (median OS 39 months vs 22 months, $P = .038$ after propensity score adjustment).** There was no significant survival benefit for pneumonectomy over chemoradiation (median survival 28 months vs 22 months, $P = .534$).
- [Cancer Control](#). 2014 Jan;21(1):57-62. Multidisciplinary therapy of stage IIIA non-small-cell lung cancer: long-term outcome of chemoradiation with or without surgery. [Aggarwal C](#), [Li L](#), [Borghaei H](#), [Mehra R](#), [Somaiah N](#), [Turaka A](#), [Langer CJ](#), [Simon GR](#).

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

„Przedoperacyjna RCTH nie poprawia wyników i ma **charakter doświadczalny**, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. **guz Pancoasta**), u których równoczesne zastosowanie CTH (2 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę) oraz RTH (dawka 50–60 Gy lub wyższa) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4–6 tygodni od zakończenia RCTH.”

1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC guz Pancoasta

- ▶ <5% raków płuca
- ▶ 60% miejscowych progresji po samodzielnej RT
- ▶ Rekomendacje towarzystw chirurgów klatki piersiowej zawierają wskazania do przedoperacyjnej RT-CT u chorych M0, w dobrym stanie sprawności

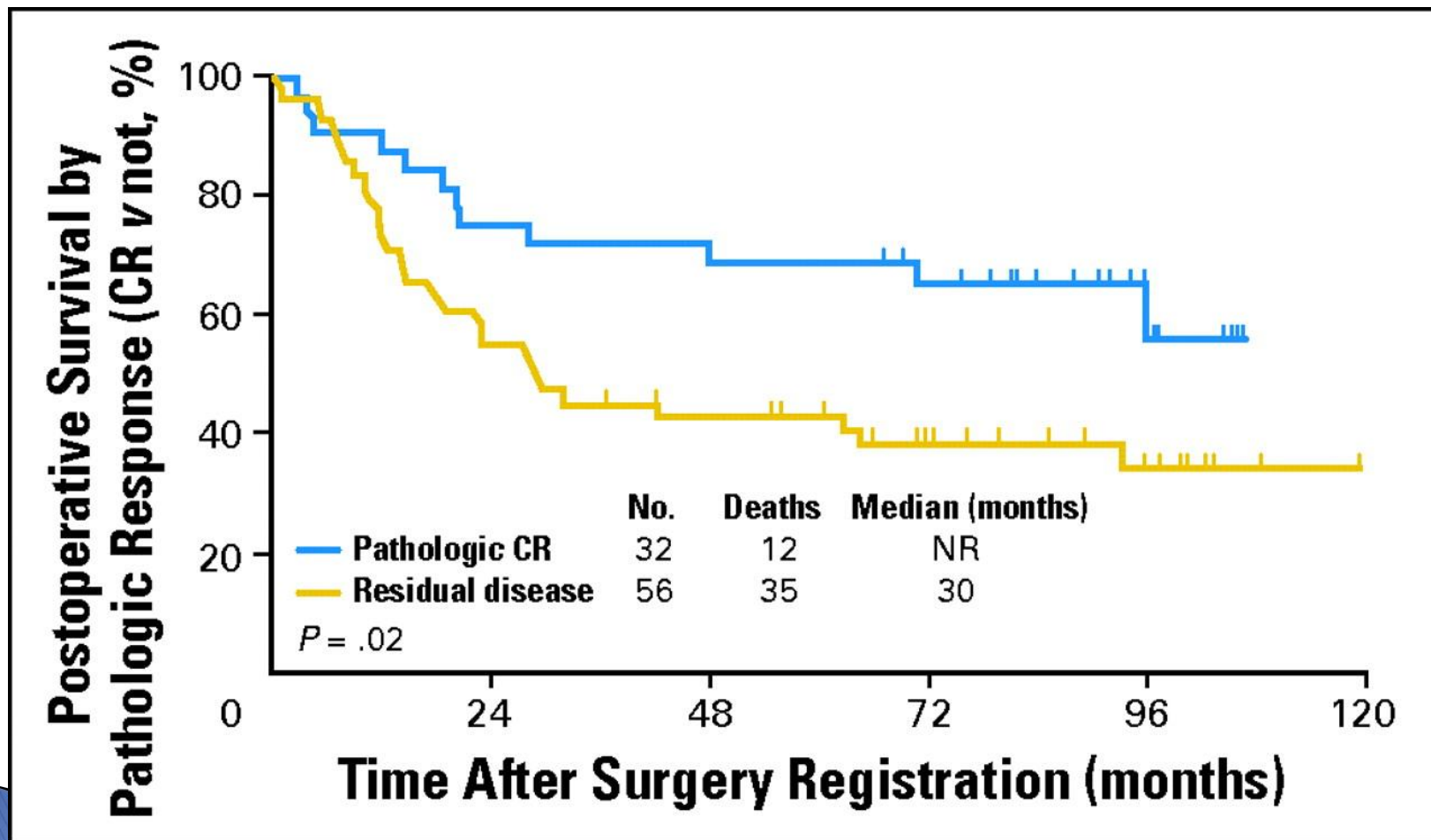
1. RT-CT przedoperacyjna w NSCLC guz Pancoasta

- ▶ Badania obejmujące chorych w stopniu cT3-4 i cN<2, gdzie zastosowano przedoperacyjną RT-CT + OP:
- ▶ SWOG-9416/INT-0160: odsetek przeprowadzonych zabiegów 87%, 2 letnie OS 55%
- ▶ JCOG 9806: odsetek przeprowadzonych zabiegów 79%, 2 letnie OS 76%

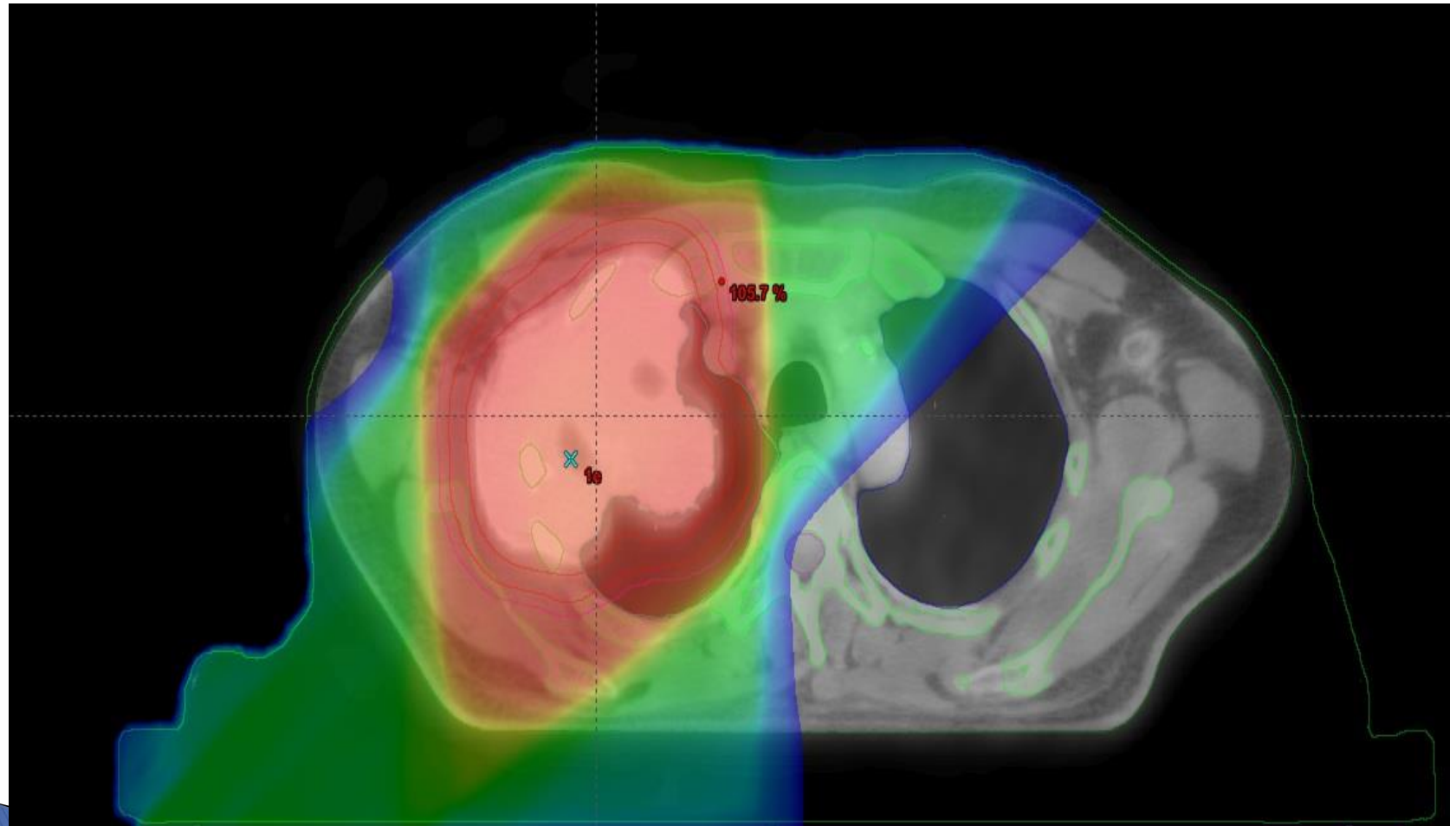
SWOG-9416/INT-0160

J Clin Oncol. 2007 Jan 20;25(3):313-8.

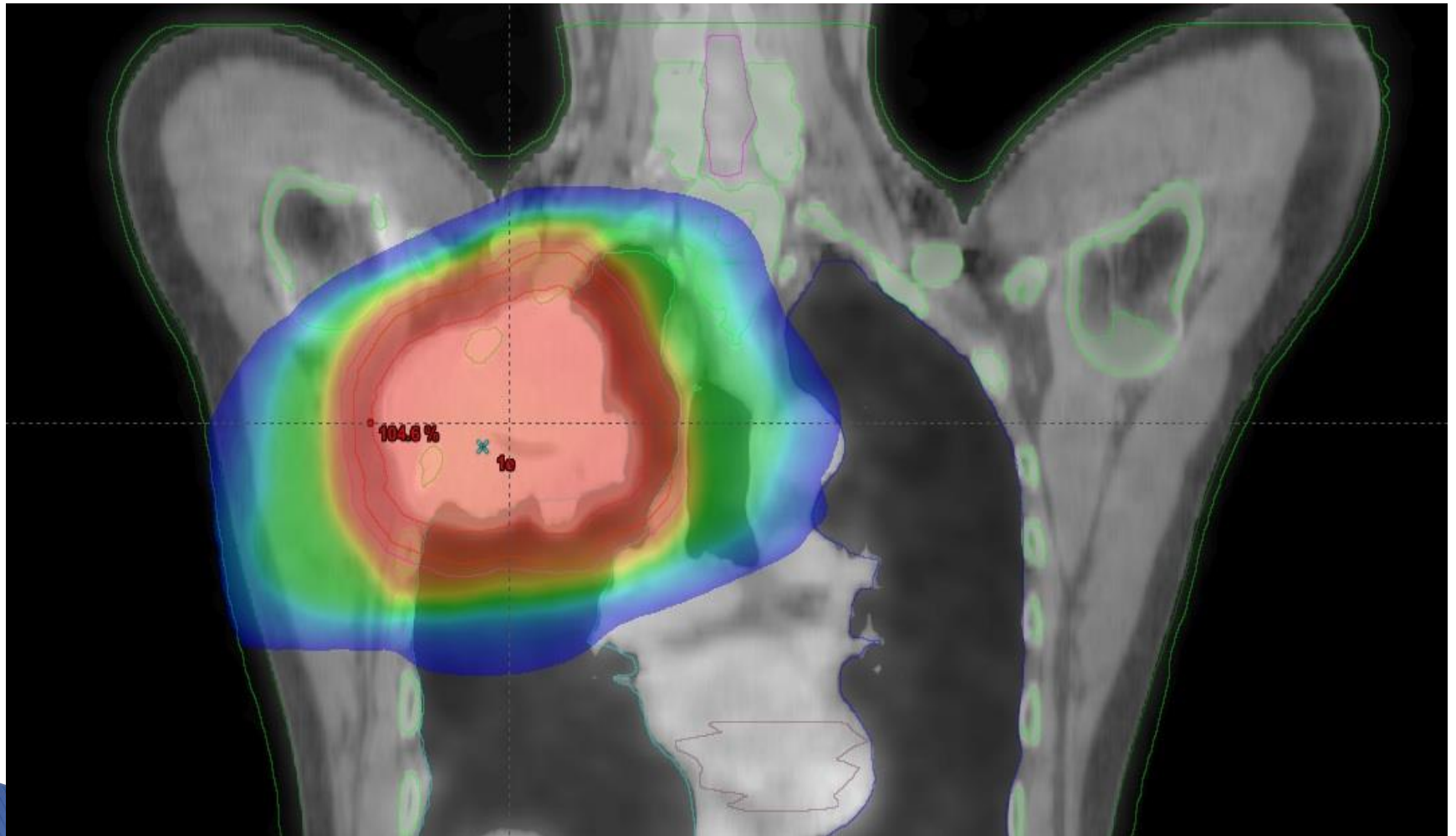
Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al



Guz Pancoasta – przypadek kliniczny



Guz Pancoasta – przypadek kliniczny



Guz Pancoasta – przypadek kliniczny

- ▶ Chory lat 58, wywiad: od 2 lat dolegliwości bólowe
- ▶ Przeskórna cienkoigłowa biopsja płuca – 11.07.2013, Wynik badania H-P: Cellulae carcinomatosae: carcinoma non microcellulare
- ▶ PET –CT (05.09.2013)
- ▶ 1.naciek ekspansywny obejmujący boczne części segmentów płata górnego płuca prawego, szeroko obejmujący ścianę klatki piersiowej, powodujący częściową destrukcję żeber II i III w okolicy linii pachowych, przekraczający ścianę klatki piersiowej, wrastający w obręb prawego dołu pachowego, guz w płaszczyźnie poprzecznej osiąga wielkość do około 9,5x10cm.

Guz Pancoasta – przypadek kliniczny

- ▶ Epikryza: Chory lat 58, po raz pierwszy hospitalizowany w II Klinice Radio i Chemioterapii z powodu raka szczytu płuca prawego (hp: Cellulae carcinomatosae: carcinoma non microcellulare). Badanie PET-CT wykonane w ramach procedur przygotowawczych do radioterapii, uwidocznilo rozległy naciek ekspansywny szczytu płuca prawego, naciekający ścianę klatki piersiowej, bez cech rozsiewu węzłowego i odległego.
- ▶ Z uwagi na dobry stan ogólny chorego, brak istotnych obciążeń, zakwalifikowany do przedoperacyjnej radiochemioterapii. W dniu 24.09.2013 rozpoczęto radioterapię fotonami X – 20 MV w obszarze guza płuca prawego do planowanej dawki całkowitej 50 Gy/g, dfx 2,0 Gy. **Do dnia 30.09.2013 podano 5 frakcji leczenia.** W dniach 25.09, – 27.09.2013 podano I cykl chemioterapii wg schematu PE, przy dobrej, wczesnej tolerancji leczenia.
- ▶ W dniu 01.10.2013 wystąpiły objawy "ostrego brzucha", podejrzenie perforacji przewodu pokarmowego, po konsultacji chirurgicznej, chory zakwalifikowany do leczenia operacyjnego.

Guz Pancoasta – przypadek kliniczny

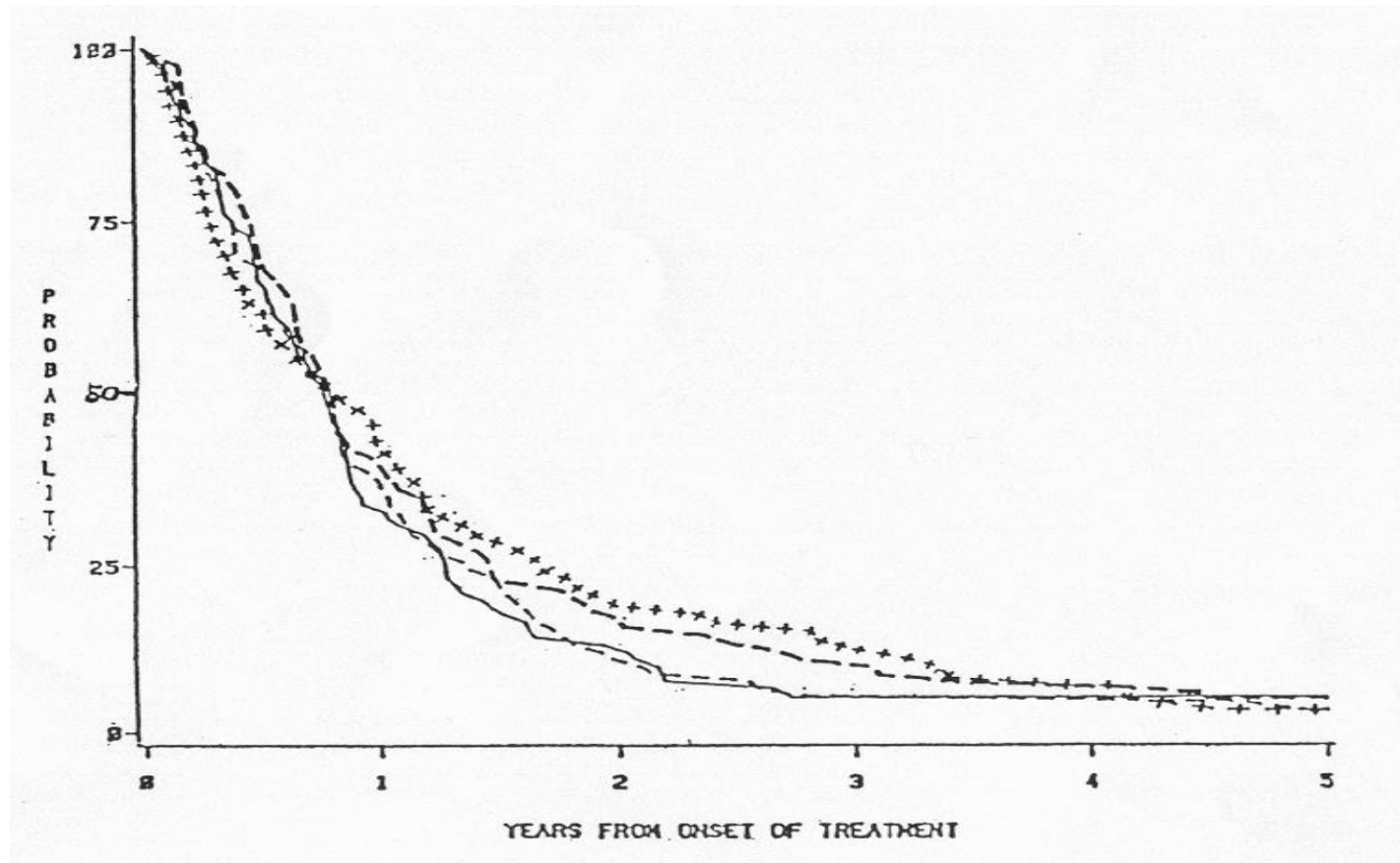
- ▶ 17.02.2014 r. – Lobektomia górna prawa z wycięciem fragmentu ściany klatki piersiowej z częścią żeber I–IV.
- ▶ OPIS MAKROSKOPOWY:
- ▶ Płat górny płuca prawego wraz z przylegającymi 4 żebrami dł. 6,5 cm, 12 cm, 12,5 cm i 13 cm. Guz położony od strony żeber (nacieka żebra) o wym. 60x45x40 mm.
- ▶ Wycinki pobrano z:
 - ▶ 1 / guza od strony żeber [a;b;c]
- ▶ ROZPOZNANIE:
- ▶ Ad.1 / Focus postneoplasticus
- ▶ Zmiany włóknisto–martwicze miejscami szkliwiejące ze szczątkowo zachowanymi martwiczo zmienionymi komórkami rakowymi, makrofagi i złogi cholesterolu
- ▶ Uwagi:
 - ▶ Typ raka trudny do ustalenia. W prawdzie dodatnia reakcja CK 7 może sugerować gruczolakoraka, ale zmiany komórkowe po zastosowaniu leczenia neoadjuwantowego są bardzo duże i może być niemiarodajna.

2. RT-CT

zaawansowanego miejscowo NSCLC

- ▶ Niedrobnokomórkowy raka płuca (NSCLC) stanowi co najmniej 80% rozpoznań raka płuca.
- ▶ U około 35% spośród tych chorych rozpoznaje się chorobę zaawansowaną miejscowo.

2. RT-CT zaawansowanego miejscowo NSCLC



- 5-letnie przeżycia po napromienianiu w miejscowo zaawansowanym NDRP: 5-7%
Perez. Cancer 59: 1874-1881, 1987

2. RT-CT w przypadku zaawansowanego miejscowo NSCLC

- ▶ Konwencjonalna RT do DC około 60 Gy pozwala uzyskać mniej niż 50%-60% miejscowych wyleczeń.
- ▶ Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych 5-10%.

2. RT ZM NSCLC

niekonwencjonalne frakcjonowanie

- B&M: A randomised controlled trial in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), compared CHART which employs 36 fractions of 1.5 Gy 3 times per day to give 54 Gy in 12 consecutive days with conventional radiotherapy—30 fractions of 2 Gy to a total dose of 60 Gy in 6 weeks.
- R: Overall there was a 22% reduction in the relative risk of death, which is equivalent to an absolute improvement in 2 year survival of 9% from 20 to 29%.
- [Radiother Oncol.](#) 1999 Aug;52(2):137–48. [Saunders M](#), [Dische S](#), [Barrett A](#), et al.

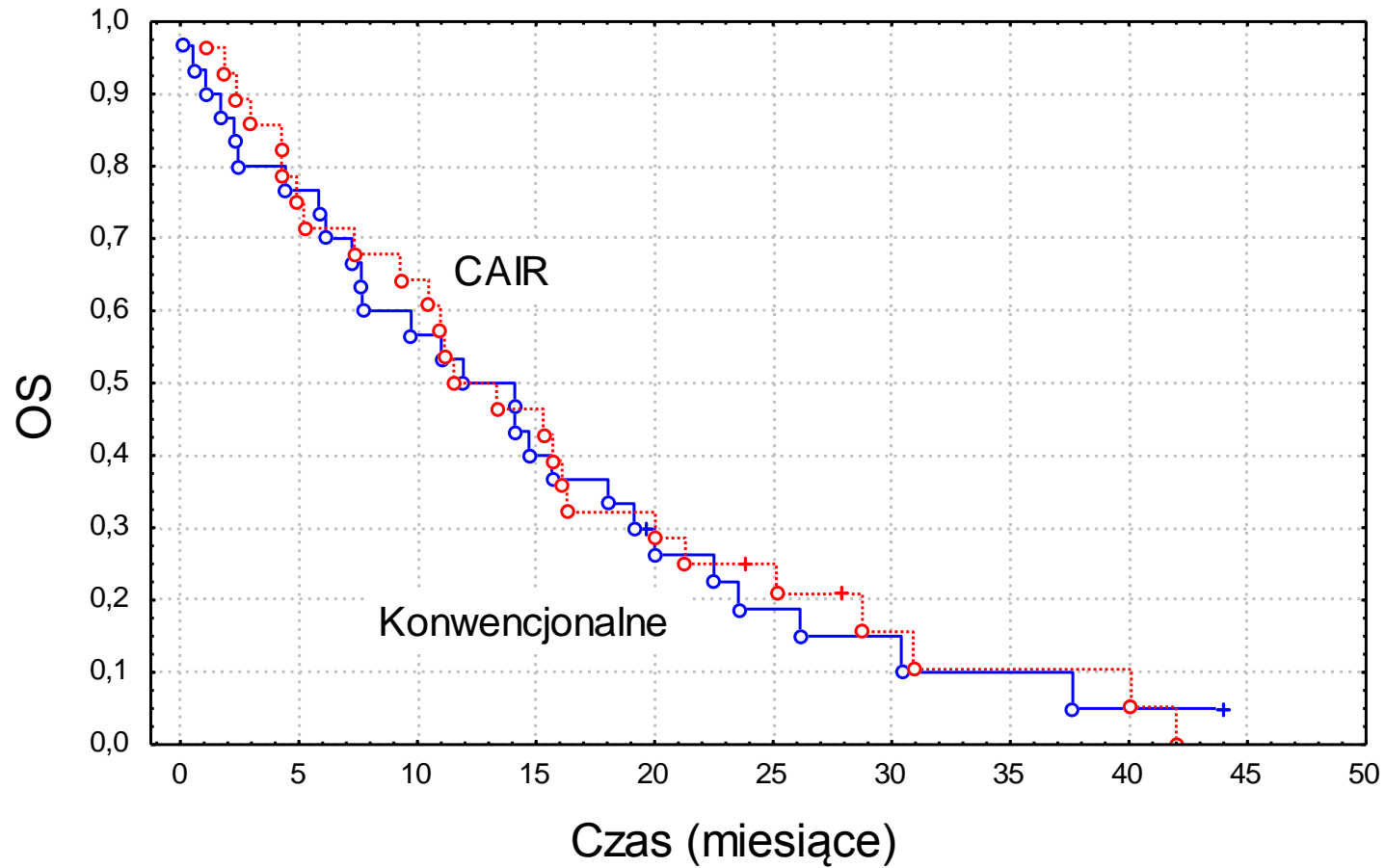
2. RT ZM NSCLC

niekonwencjonalne frakcjonowanie

- ▶ W okresie od czerwca 2001 do stycznia 2006 do badania włączono 58 chorych. Do ramienia A zakwalifikowano 28, a do ramienia B 30 chorych.
- ▶ Ramię A – badane: leczenie przyspieszone – jeden raz dziennie 7 razy w tygodniu (CAIR).
- ▶ Ramię B – kontrolne: leczenie konwencjonalne – jeden raz dziennie 5 razy w tygodniu.

2. RT ZM NSCLC

niekonwencjonalne frakcjonowanie

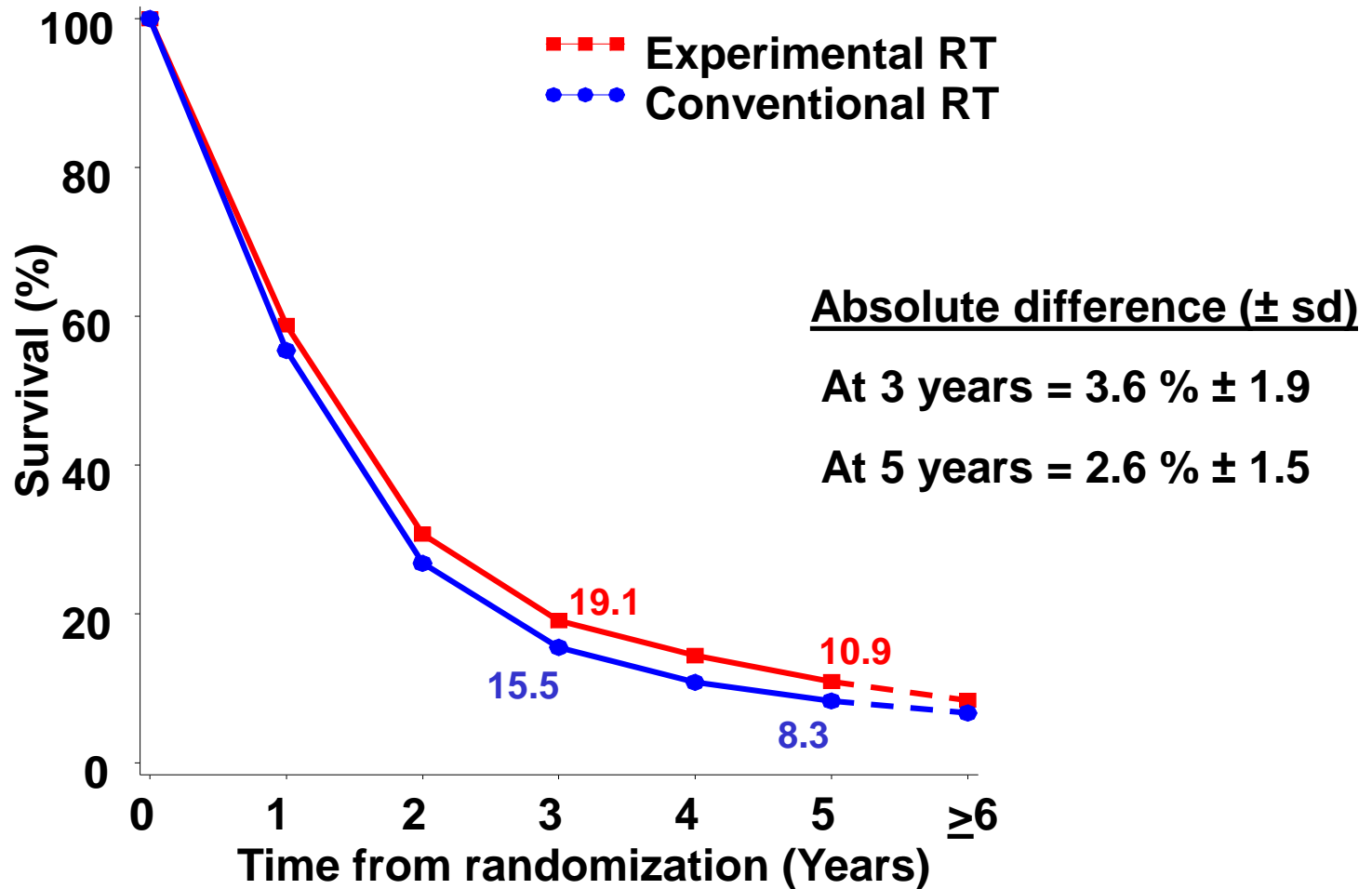


Trials classification

Total dose		LOWER			IDENTICAL ($\pm 5\%$)			HIGHER					
A C C E L E R A T I O N	0-13%				NCCTG 89 <u>SCLC</u>			RTOG 88-08					
	14-49%				NCCTG 90 NCCTG 94			ECOG 3588 <u>SCLC</u>			Gliwice 2001		
	$\geq 50\%$	CHART			ECOG 2597			PMCI PMCI CT					
Dose per fraction (Gy)		Hyperfractionated < 1.25		Normal 1.25-1.75	Hyperfractionated < 1.25		Normal 1.25-1.75	Normal 1.8-2		Hyperfractionated < 1.25		Normal 1.25-1.75	Normal 1.8-2

Overall survival

NSCLC



No. events / PY	Years 0-2	Years 3-5	Years ≥ 6
Experimental RT	587 / 1037	164 / 445	41 / 167
Conventional RT	550 / 851	130 / 293	26 / 111

2. RT ZM NSCLC

niekonwencjonalne frakcjonowanie

- [J Clin Oncol](#). 2012 Aug 1;30(22):2788–97. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677. Epub 2012 Jul 2.
- **Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis.**
- [Mauguen A](#), [Le Péchoux C](#), [Saunders MI](#), [Schild SE](#), [Turrisi AT](#), [Baumann M](#), [Sause WT](#), [Ball D](#), [Belani CP](#), [Bonner JA](#), [Zajusz A](#), [Dahlberg SE](#), [Nankivell M](#), [Mandrekar SJ](#), [Paulus R](#), [Behrendt K](#), [Koch R](#), [Bishop JF](#), [Dische S](#), [Arriagada R](#), [De Ruysscher D](#), [Pignon JP](#).

2. Rola chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią – metaanaliza

- The results for modern regimens containing cisplatin favoured chemotherapy in all comparisons and reached conventional levels of significance when used with radical radiotherapy and with supportive care. **Trials comparing radical radiotherapy with radical radiotherapy plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death; absolute benefit of 4% at two years), and trials comparing supportive care with supportive care plus chemotherapy 0.73 (27% reduction in the risk of death; 10% improvement in survival at one year)**
- [BMJ](#). 1995 Oct 7;311(7010):899–909. Chemotherapy in non–small cell lung cancer: a meta–analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non–small Cell Lung Cancer Collaborative Group.

2. RT-CT sekwencyjna

- ▶ Patients were randomly assigned to receive either 1) **cisplatin** (100 mg/m² body surface area intravenously on days 1 and 29) and **vinblastine** (5 mg/m² body surface area intravenously weekly on days 1, 8, 15, 22, and 29) followed by radiation therapy with **6000 cGy** given in 30 fractions beginning on day 50 (CT-RT group) or 2) radiation therapy with 6000 cGy alone beginning on day 1 (RT group) for a maximum duration of 6-7 weeks.
- ▶ [J Natl Cancer Inst.](#) 1996 Sep 4;88(17):1210-5. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. [Dillman RO](#), [Herndon J](#), [Seagren SL](#), [Eaton WL Jr](#), [Green MR](#).

2. RT-CT sekwencyjna

- After more than 7 years of follow-up, the median survival remains greater for the CT-RT group (13.7 months) than for the RT group (9.6 months) ($P = .012$)
- The longer follow-up to this study showed that the 5-year survival rate of patients who received combined treatment was 19%, compared to 7% for those who received RT alone.
- [Dillman RO](#)

2. RT-CT sekwencyjna

- Radiation dose was 65 Gy in both groups and chemotherapy included vindesine, cyclophosphamide, cisplatin and lomustine.
- 177 patients received radiotherapy alone, and 176 received the combined treatment.
- The **2-year survival** rate was **14%** for patients receiving radiotherapy vs. **21%** for patients receiving the combined treatment. ($P = 0.02$).
- [Lung Cancer](#). 1994 Mar;10 Suppl 1:S239-44. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. [Le Chevalier T](#), [Arriagada R](#), [Quoix E](#), et al

2. RT-CT sekwencyjna

- Patients were prospectively randomized to 2 months of **cisplatin, vinblastine chemotherapy** followed by **60 Gy of radiation at 2.0 Gy per fraction or 1.2 Gy per fraction radiation delivered twice daily to a total dose of 69.6 Gy, or 2.0 Gy per fraction of radiation once daily to 60 Gy.**
- [Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W Jr, Byhardt R, Dar AR, Turrisi A 3rd. Chest. 2000 Feb;117\(2\):358-64. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group.](#)

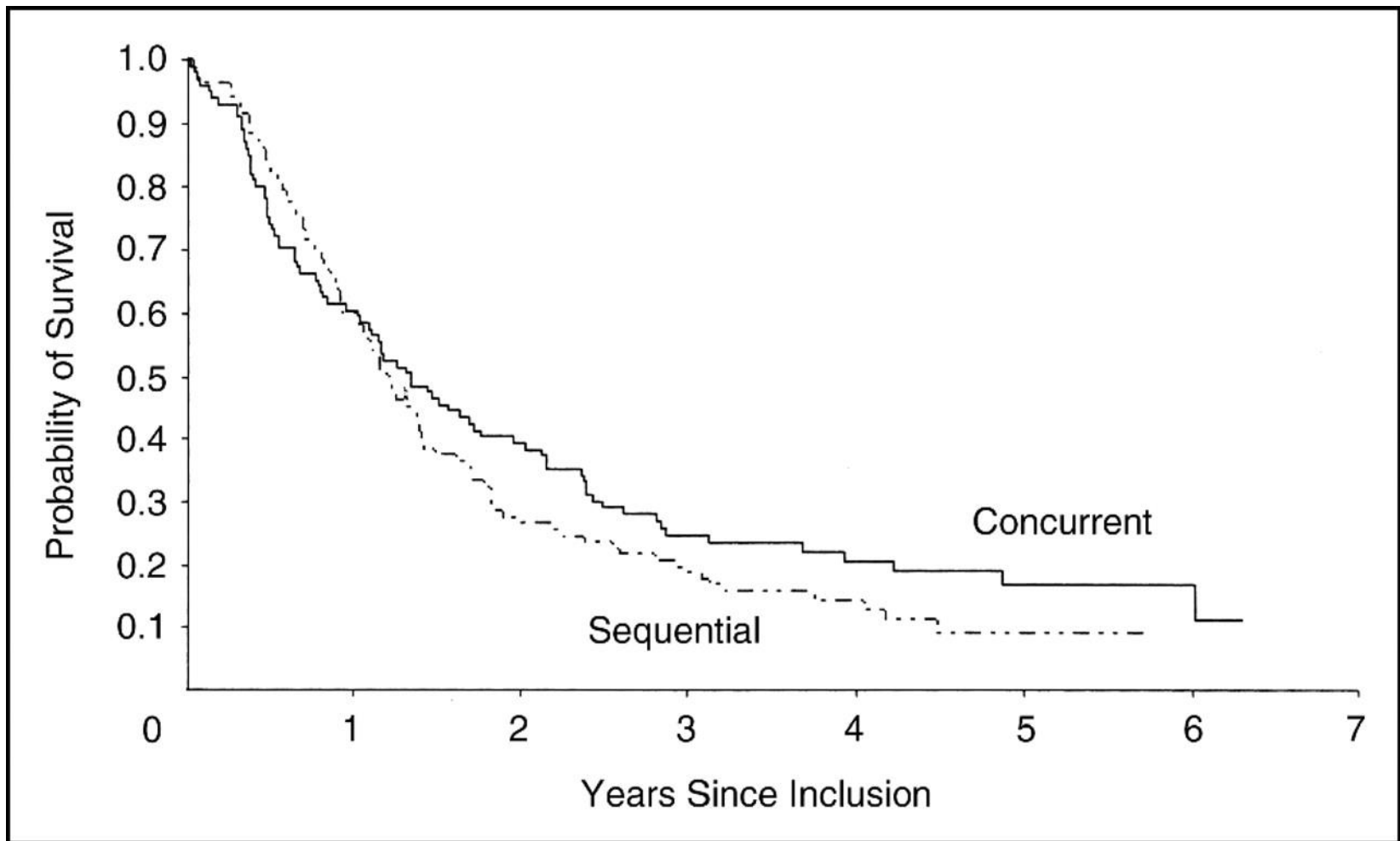
2. RT-CT sekwencyjna

- **Median survival** for standard radiation was 11.4 months; **for chemotherapy and irradiation, 13.2 months**; and for hyperfractionated irradiation, 12 months.
- The respective 5-year survivals were 5% for standard radiation therapy, **8%** for chemotherapy followed by radiation therapy, and 6% for hyperfractionated irradiation.
- [Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W Jr, Byhardt R, Dar AR, Turrisi A 3rd. Chest. 2000 Feb;117\(2\):358-64. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group.](#)

2. RT-CT sekwencyjna vs jednoczasowa

- **Badanie japońskie:** 320 chorych, mediana przeżycia u chorych leczonych jednoczasowo **16.5 m. vs 13.3 m.** w grupie sekwencyjnej CT-RT, (P =.03998).
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17(9):2692-2699. 44.
- **Badanie francuskie:** 205 chorych, mediana przeżycia u chorych leczonych jednoczasowo **16.3 m. vs 14.5 m.** w grupie sekwencyjnej CT-RT, (P =.24)
- Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-SaintEtienne d'Oncologie Thoraacique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005;23(25):5910-5917.

Overall survival according to the treatment in the Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 study.

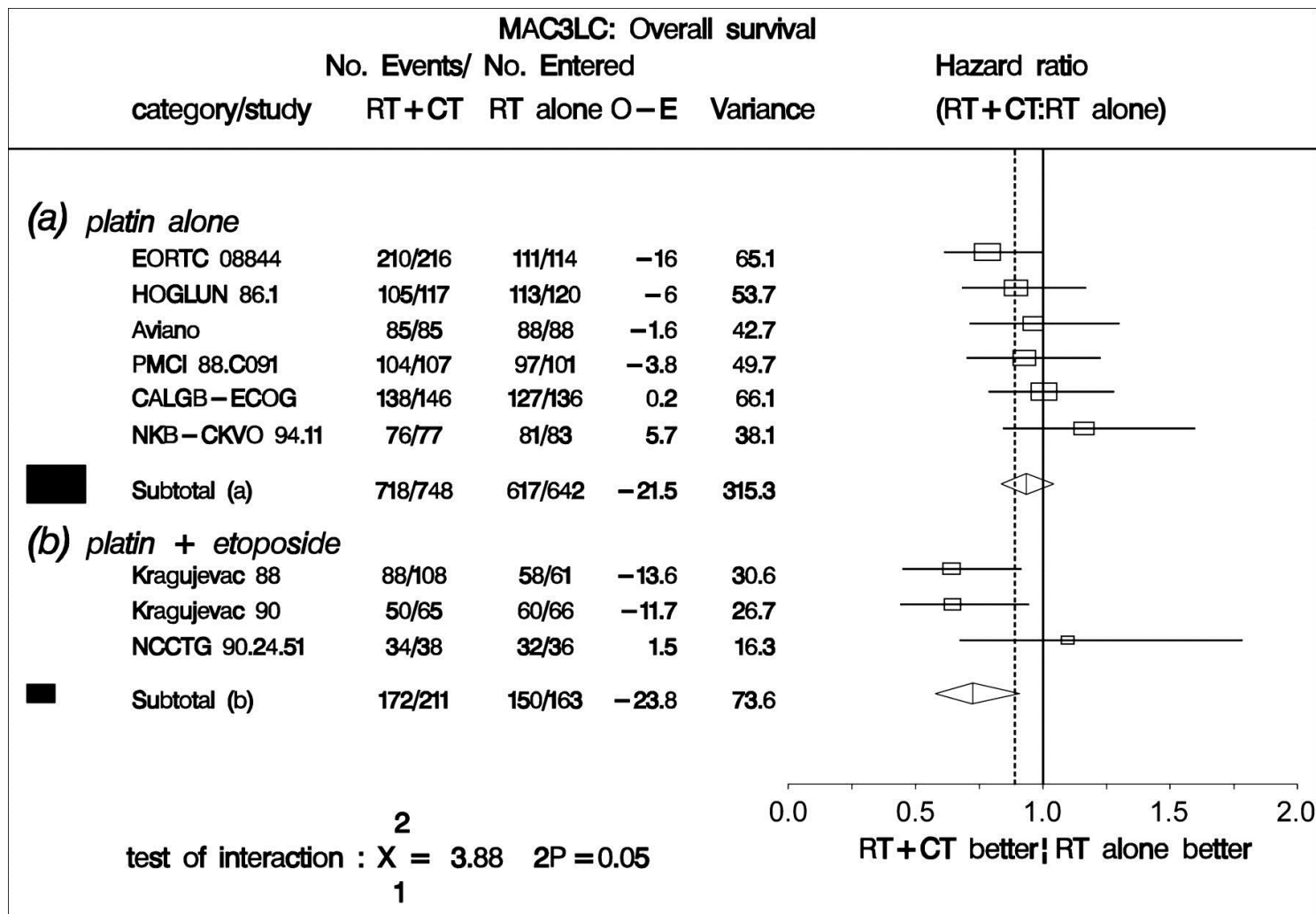


Pierre Fournel et al. JCO 2005;23:5910-5917

2. RT-CT jednoczasowa – metaanaliza

- Therefore, the analysis was based on 9 trials including **1764 patients**. Median follow-up was 7.2 years. The hazard ratio of death among patients treated with radio-chemotherapy compared to radiotherapy alone was 0.89 (95% confidence interval, 0.81–0.98; $P = 0.02$) corresponding to an absolute benefit of chemotherapy of **4% at 2 years**. There was some evidence of heterogeneity among trials and sensitivity analyses did not lead to consistent results. The combination of platin with etoposide seemed more effective than platin alone.
- [Ann Oncol](#). 2006 Mar;17(3):473–83. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. [Aupérin A](#), [Le Péchoux C](#), [Pignon JP](#)

Hazard ratio plot for survival according to the number of agents (symbols as in Figure 1)



A. Aupérin et al. Ann Oncol 2006;17:473-483

2. RT-CT sekwencyjna vs jednoczasowa-metaanaliza

- Of seven eligible trials, data from six trials were received (1,205 patients, 92% of all randomly assigned patients). Median follow-up was 6 years. There was a significant benefit of concomitant radiochemotherapy on **overall survival** (HR, 0.84; 95% CI, 0.74 to 0.95; P = .004), with an absolute benefit of 5.7% (from 18.1% to 23.8%) at 3 years and **4.5% at 5 years.**
- [J Clin Oncol.](#) 2010 May 1;28(13):2181-90. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. [Aupérin A](#), [Le Péchoux C](#), [Rolland E](#)

2. RT-CT sekwencyjna vs jednoczasowa-metaanaliza

- ▶ Concomitant treatment decreased locoregional progression (HR, 0.77; $P = .01$).
- ▶ Concomitant radiochemotherapy increased acute **esophageal toxicity** (grade 3-4) from 4% to 18% with a relative risk of 4.9 (95% CI, 3.1 to 7.8; $P < .001$). There was no significant difference regarding acute pulmonary toxicity.
- ▶ [J Clin Oncol.](#) 2010 May 1;28(13):2181-90

2. RT–CT sekwencyjna vs jednoczasowa

- Badanie 3–ramienne, 610 chorych zrandomizowanych:
- 1.RT–CT sekwencyjna: cisplatin at 100 mg/m² on days 1 and 29 and vinblastine at 5 mg/m² per week for 5 weeks with **63 Gy TRT** delivered as **once–daily** fractions beginning on day 50.
- 2.RT–CT jednoczasowa: the same chemotherapy regimen as arm 1 with 63 Gy TRT delivered as once–daily fractions beginning on day 1.
- 3.RT–CT jednoczasowa: cisplatin at 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36 with oral etoposide at 50 mg twice daily for 10 weeks on days 1, 2, 5, and 6 with **69.6 Gy delivered as 1.2 Gy twice–daily** fractions beginning on day 1.
- [J Natl Cancer Inst.](#) 2011 Oct 5;103(19):1452–60. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non–small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. [Curran WJ Jr](#), [Paulus R](#), [Langer CJ](#), [Komaki R](#), et al.

2. RT-CT sekwencyjna vs jednoczasowa

Mediana przeżyć:

1.14.6 m. 2.17.0 m. 3.15.6 m.

5 letnie OS:

1.10% 2.15% 3.13%

2. RT-CT – rola eskalacji dawki

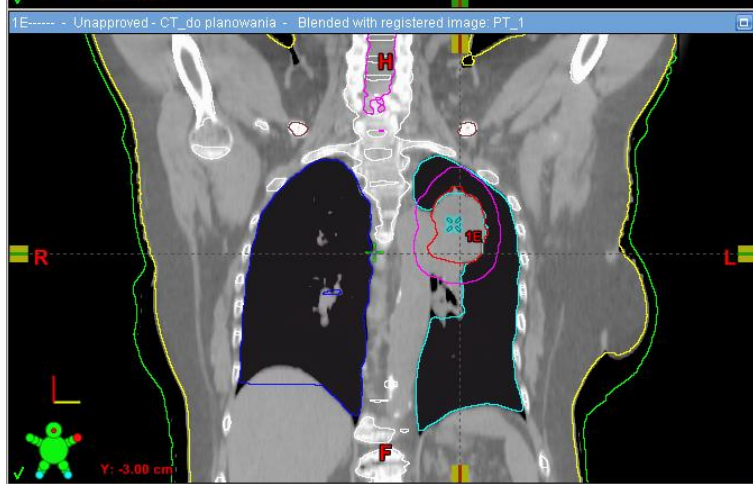
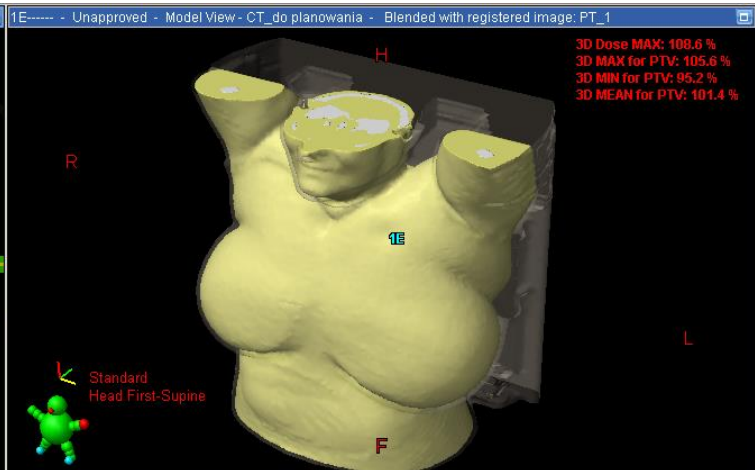
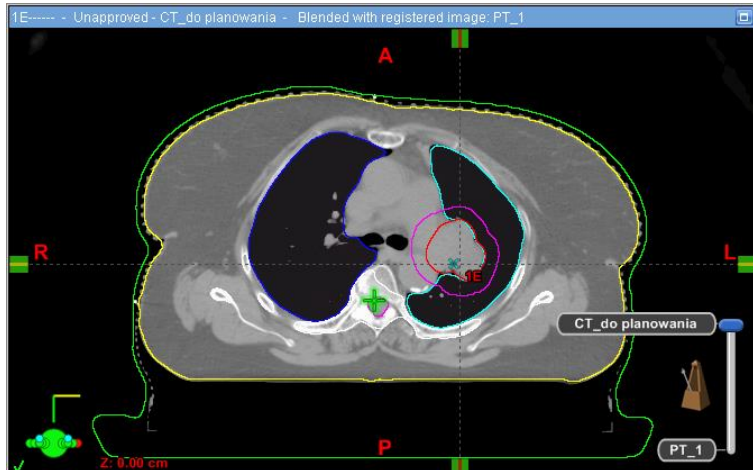
- **RTOG 7301 Dawka całkowita radioterapii 60 Gy**
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980;45(11):2744–2753.

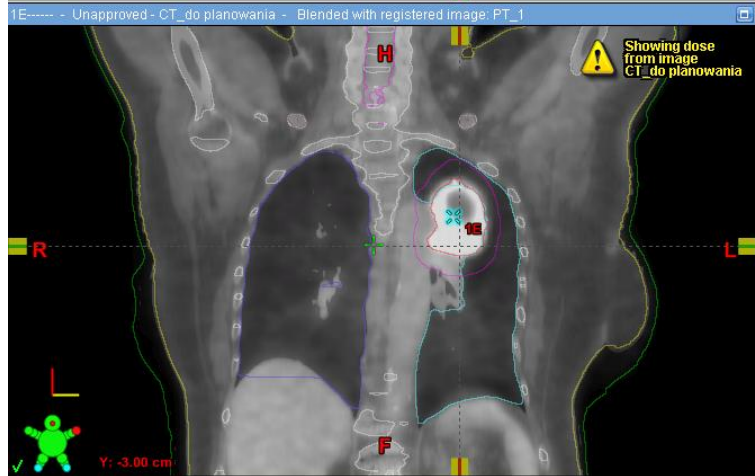
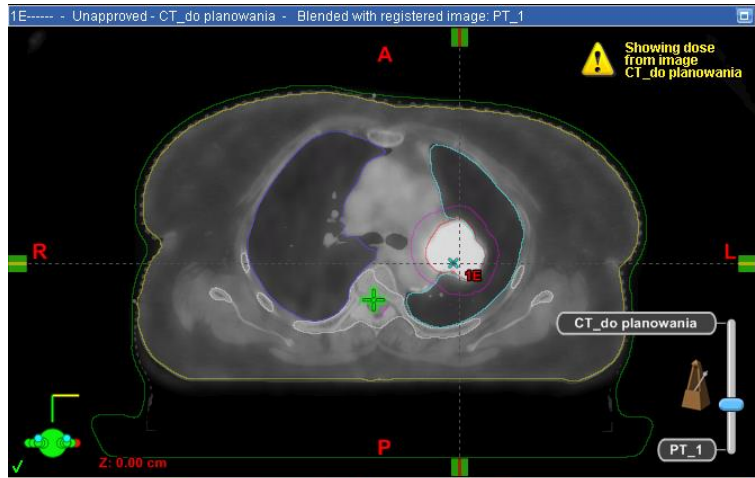
2. RT-CT

zaawansowanego miejscowo NSCLC

Najważniejsze zmiany, które dokonały się od czasu publikacji wyników badania RTOG 7301, to:

- zastosowanie chemioterapii,
- rozwój technik radioterapii: konformalna RT 3-D, IMRT
- postęp w zakresie oceny stopnia zaawansowania choroby i określania obszaru tarczowego dzięki wprowadzeniu badania PET oraz EBUS-TBNA i EUS-FNA.

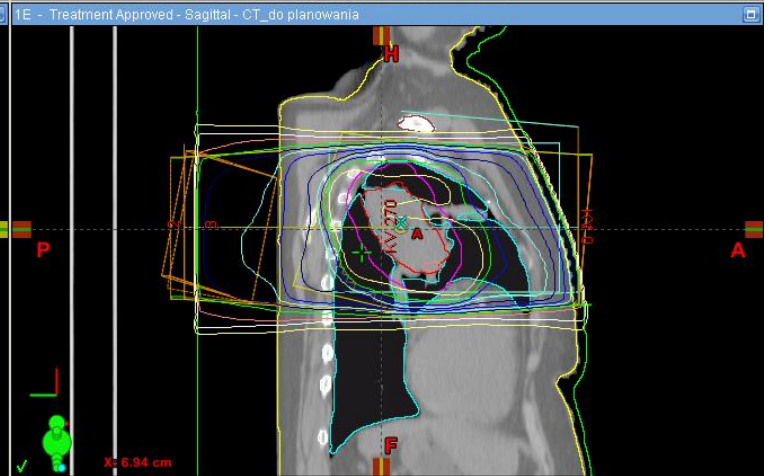
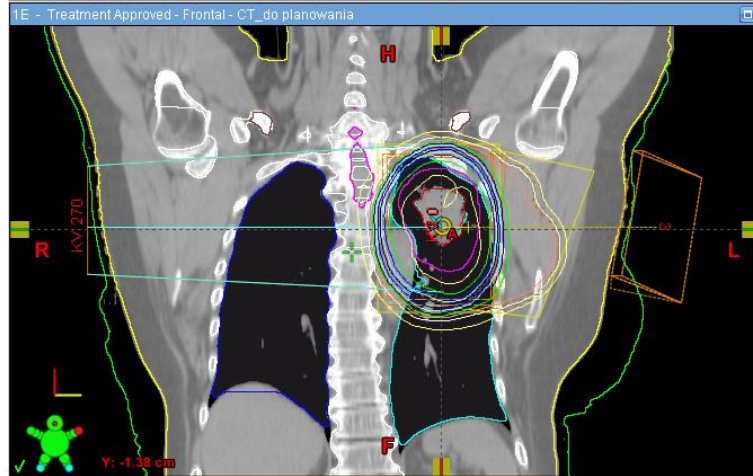
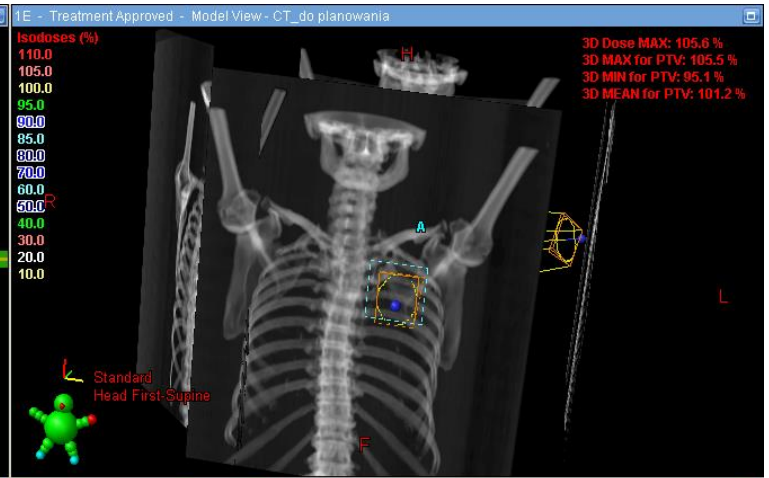
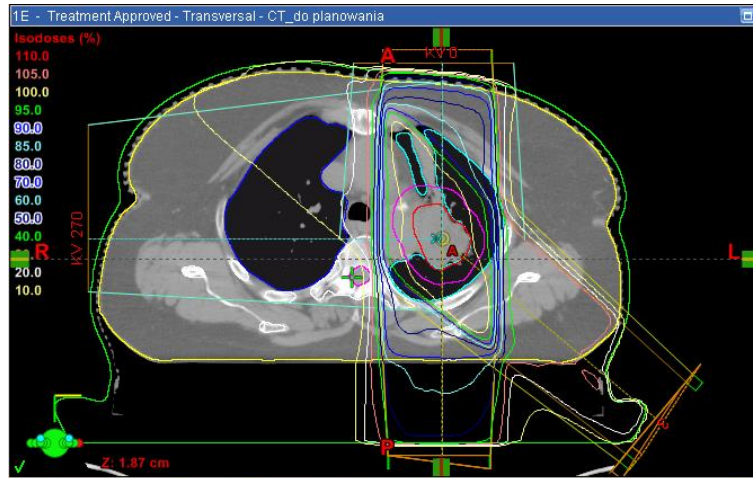




2. RT-CT

zaawansowanego miejscowo NSCLC

- Dane kliniczne wskazują, że odstąpienie od elektywnej radioterapii regionalnych węzłów chłonnych nie wpływa na obniżenie szans na miejscowe wyleczenie. Odnotowano mniej niż 8% nawrotów węzłowych (poza obszarem napromienianym).
- Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(3):681–685.
- Senan S, Burgers S, Samson MJ, et al. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small-cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(4):999–1006.
- Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2009;4:5



2. RT-CT

zaawansowanego miejscowo NSCLC

- Patients in the IFI arm achieved better overall response rate (90% vs. 79%, $P = 0.032$) and better **5-years local control rate** (51% vs. 36%, $P = 0.032$) than those in the ENI arm. The **radiation pneumonitis** rate in patients with IFI was lower than in patients with ENI (17% vs. 29%, $P = 0.044$).
- The 1-, 2-, and 5-year survival rates were 60.4%, 25.6%, and **18.3%** for the ENI arm and **69.9%**, 39.4%, and **25.1%** for the IFI arm, respectively. Only the **2-year survival rates** were statistically significant ($P = 0.048$).

Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. Am J Clin Oncol. 2007;30(3):239-244

2. RT-CT zaawansowanego miejscowo NSCLC

	V20≤35%	V20>35%
Popromienne zapalenie płuc ≥3	4%	10%
Średnie przeżycie	24 m-ce	12 m-cy

V20 a wyniki leczenia RT+CT
(SWOG 2003, ASTRO 2006)

2. RT-CT

ZM NSCLC – rola eskalacji dawki

- 74 Gy radiation given in 2 Gy fractions with concurrent chemotherapy was not better than **60 Gy plus concurrent chemotherapy** for patients with stage III non-small-cell lung cancer, and might be potentially **harmful**. Addition of **cetuximab** to concurrent chemoradiation and consolidation treatment provided **no benefit** in overall survival for these patients.
- 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. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):187-99

2. RT-CT

ZM NSCLC – rola eskalacji dawki

- Concurrent chemotherapy with 45 mg/m² paclitaxel and carboplatin once a week (AUC 2); 2 weeks after chemoradiation, two cycles of consolidation chemotherapy separated by 3 weeks were given consisting of paclitaxel (200 mg/m²) and carboplatin (AUC 6)
- Median overall survival was **28.7 months standard-dose radiotherapy,**
- **20.3 months – high-dose radiotherapy**
- Median overall survival in patients who received cetuximab was 25.0 months
- 24.0 months – in those who did not
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):187–99

2. RT-CT ZM NSCLC – rola terapii indukcyjnej/konsolidującej

- Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1698–1704.
- 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(25):5883–5891.
- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2004–2010.
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5755–5760.

2. RT-CT – ZM NSCLC

American College of Radiology, ACR Appropriateness Criteria® NONSURGICAL TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED NON- SMALL-CELL LUNG CANCER: GOOD PERFORMANCE STATUS/DEFINITIVE INTENT

- ▶ Summary – Date of origin: 1996 – Last review date: 2014
- ▶ Concurrent chemotherapy and RT remains the standard care for nonsurgical treatment of stage III NSCLC with good performance status.
- ▶ Although we should continue to explore radiation dose escalation/acceleration in locally advanced NSCLC, 60 to 66 Gy with concurrent chemotherapy remains the standard regimen in community setting.
- ▶ Both 3-D conformal radiotherapy and IMRT are acceptable for treatment of locally advanced NSCLC. Proton therapy may have the potential to further spare critical normal tissues, although more prospective studies are needed.
- ▶ Molecular marker-based targeted therapy might have the potential to improve therapeutic ratio in locally advanced NSCLC, but more prospective studies are needed. At this moment, there is no level I evidence to Support adding targeted therapy with concurrent chemotherapy/radiotherapy.

2. RT–CT – zaawansowanego miejscowo NSCLC Zalecenia postępowania diagnostyczno– terapeutycznego w nowotworach złośliwych —

- „...skojarzenie RTH z CTH (RCTH) jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RTH.
- Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennego wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamiennej większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności.
- Jednoczesną RCTH można stosować jedynie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących obiema metodami oraz możliwościami leczenia powikłań.

2. RT-CT – zaawansowanego miejscowo NSCLC Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych

- ...U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCTH (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć podanie 2–3 cykli CTH przed RTH, przy ścisłym monitorowaniu odpowiedzi i rozpoczęciu RTH w ciągu 2–3 tygodni od zakończenia CTH.
- W przypadku progresji należy zakończyć CTH i niezwłocznie rozpocząć RTH.
- W prospektywnych badaniach nie potwierdzono wartości CTH stosowanej przed lub po równoczesnej RCTH i wspomniane postępowanie nie jest uzasadnione w praktyce klinicznej.

3.RT-CT pooperacyjna

- ▶ PORT meta-analiza Lancet 1999
- ▶ Badania III fazy nad wartością uzupełniającej chemioterapii - z udziałem RT: IALT, ANITA, ALPI

3.RT-CT pooperacyjna – ANITA

Prezentacja Rosell Barcelona 2005

	Pooperacyjna RT		Bez pooperacyjnej RT	
	Bez CT	CT	Bez CT	CT
N1 Liczba chorych	60	25	76	82
5- cio letnie OS	42,6	40	31,4	56,3
N2 Liczba chorych	68	48	38	70
5- cio letnie OS	21	47,4	16,6	34

3.RT-CT pooperacyjna

- We identified 15 trials evaluating **surgery plus radiotherapy plus chemotherapy** versus surgery plus radiotherapy alone. IPD were available for 12 of these trials and our analyses are based on 2660 participants (1909 deaths) in 13 trial comparisons. There was also evidence of a benefit of adding chemotherapy to surgery plus radiotherapy (HR= 0.88, 95% CI= 0.81 to 0.97, p= 0.009). This represents an absolute improvement in survival of **4% at five years**.
- [Cochrane Database Syst Rev](#). 2015 Mar. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. [Burdett S](#), [Pignon JP](#), [Tierney J](#), et al; [Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group](#)

3.RT-CT pooperacyjna

Induction and Adjuvant Therapy – NSCLC

American College of Radiology ACR

Appropriateness Criteria®

- „ who are found to have incidental N2 involvement at time of resection or in the final pathological report. In surgically resected patients such as these, **adjuvant cisplatin-based chemotherapy is the standard of care and improves OS. PORT remains a reasonable treatment option, but it is unknown whether it improves OS. PORT is the subject of an ongoing randomized phase III study in Europe. In the interim, the pros and cons of PORT (after completion of chemotherapy) should be discussed with these patients.**”

3. RT-CT pooperacyjna

- ▶ Lung Art
- ▶ Rola RT w N2

SCLC

- ▶ Około 13% wszystkich rozpoznań raka płuca.
- ▶ U większości chorych rozpoznanie choroby rozległej.
- ▶ Wyniki leczenia chorych złe.
- ▶ W chorobie rozległej 2-letnie przeżycia < 5%.
- ▶ Mediana czasu do progresji 4-6 miesięcy,
- ▶ Mediana przeżyć całkowitych 7-11 miesięcy.

SCLC

- ▶ Wartość radioterapii w obszarze klatki piersiowej 5%-owy wzrost 3-letnich przeżyć
 - A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. NEJM 1992 JP Pignon
- ▶ Schematy chemioterapii
- ▶ Wartość PCI

SCLC: Chemioterapia

- Najczęściej stosowany schemat EP
- Cisplatyna może być zastępowana przez Karboplatynę
- [J Clin Oncol.](#) 2012 May 10;30(14):Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. [Rossi A](#), [Di Maio M](#), [Chiodini et al.](#)
- Irinotekan + pochodna platyny?
- Badanie japońskie ([N Engl J Med.](#) 2002 Jan 10;346(2):85–91).
- vs badania amerykańskie ([J Clin Oncol.](#) 2009 May 20;27(15):2530–5, [J Clin Oncol.](#) 2006 May 1;24(13):2038–43.)

SCLC: Chemioterapia

- Four eligible trials with 663 patients (328 assigned to cisplatin and 335 to carboplatin) were included in the analysis.
- Median **OS** was **9.6 months** for cisplatin and **9.4 months** for carboplatin (hazard ratio [HR], 1.08; 95% CI, 0.92 to 1.27; $P = .37$).
- Median **PFS** was 5.5 and 5.3 months for cisplatin and carboplatin, respectively (HR, 1.10; 95% CI, 0.94 to 1.29; $P = .25$). ORR was 67.1% and 66.0%, respectively (relative risk, 0.98; 95% CI, 0.84 to 1.16; $P = .83$).
- [J Clin Oncol](#). 2012 May 10;30(14): Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. [Rossi A](#), [Di Maio M](#), [Chiodini et al.](#)

SCLC: PCI metaanaliza

- **987 patients** with small-cell lung cancer in complete remission who took part in **seven** trials that compared prophylactic cranial irradiation with no prophylactic cranial irradiation. The main end point was survival.
- The relative risk of death in the treatment group as compared with the control group was 0.84 (95 percent confidence interval, 0.73 to 0.97; P=0.01), which corresponds to a **5.4 percent** increase in the rate of survival at **three years** (15.3 percent in the control group vs. 20.7 percent in the treatment group).
- [N Engl J Med.](#) 1999 Aug 12;341(7):476–84. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. [Aupérin A](#), [Arriagada R](#), [Pignon JP](#), et al.

SCLC: PCI

- ▶ The incidence of symptomatic brain metastases decreased significantly in the prophylactic cranial irradiation group compared with the control group (15% *vs* 40%), and survival at 1 year improved (27% *vs* 13%).
- ▶ Slotman, B, Faivre-Finn, C, Kramer, G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 664-672

SCLC: timing in LD

- We treated 231 patients with LS-SCLC.
- TRT consisted of 45 Gy over 3 weeks (1.5 Gy twice daily), and the patients were randomly assigned to receive either sequential or concurrent TRT. All patients received four cycles of cisplatin plus etoposide every 3 weeks (sequential arm) or 4 weeks (concurrent arm).
- TRT was begun on day 2 of the first cycle of chemotherapy in the **concurrent arm** and **after the fourth cycle in the sequential arm.**
- [J Clin Oncol.](#) 2002 Jul 15;20(14):3054–60. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. [Takada M](#), [Fukuoka M](#), [Kawahara M](#), et al.

SCLC: timing in LD

- The median survival time was **19.7 months** in the sequential arm versus **27.2 months** in the concurrent arm.
- The **2-, 3-, and 5-year** survival rates for patients who received sequential radiotherapy were **35.1%, 20.2%, and 18.3%**, respectively, as opposed to **54.4%, 29.8% and 23.7%**, respectively, for the patients who received concurrent radiotherapy. Hematologic toxicity was more severe in the concurrent arm. However, severe esophagitis was infrequent in both arms, occurring in **9%** of the patients in the concurrent arm and **4%** in the sequential arm.
- [J Clin Oncol.](#) 2002

SCLC: timing in LD -metaanalysis

- ▶ **A small but significant improvement in 2-year OS for ERT versus LRT in LS-SCLC was observed, similar to the benefit of adding RT to chemotherapy or prophylactic cranial irradiation. A greater difference was evident for hyperfractionated RT and platinum-based chemotherapy.**
- ▶ [J Clin Oncol](#). 2004 Dec 1;22(23):4837-45. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. [Fried DB](#), [Morris DE](#), [Poole C](#), [Rosenman JG](#), [Halle JS](#), [Detterbeck FC](#), [Hensing TA](#), [Socinski MA](#).

SCLC: timing in LD -metaanalysis

- ▶ At present, it is uncertain whether the timing of chest radiotherapy as such is important for survival. The optimal integration of chemotherapy and chest radiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer is unknown.
- ▶ [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2005 Jan 25;(Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer.[Pijls-Johannesma MC](#), [De Ruysscher D](#), [Lambin P](#), [Rutten I](#), [Vansteenkiste JF](#).)

SCLC: timing in LD

- **Conclusion:** A low time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiotherapy is associated with improved survival in LD-SCLC patients.
- Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, Hochstenbag M, Boersma L, Wouters B, Lammering G, Vansteenkiste J, Lambin P. J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1057-63.

SCLC: CT+RT

Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013

- ▶ „Jednoczesna RCTH w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia,
- ▶ jednak kosztem względnie wysokiego udziału ostrych odczynów popromiennych.

SCLC: CT+RT

Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013

- ▶ Jeśli CTH i RTH nie można rozpocząć równocześnie, należy dążyć do rozpoczęcia RTH nie później niż w trakcie 2-go cyklu CTH.
- ▶ Zastosowanie jednoczesnej RCTH nie może zmniejszyć należnej intensywności CTH.”

SCLC –radioterapia

2x dziennie lepiej niż 1x dziennie???

- ▶ median survival was ***19 months*** for the once-daily group and **23 months** for the twice-daily group. The survival rates for patients receiving once-daily radiotherapy – ***16 percent*** at five years. For patients receiving twice-daily radiotherapy, **26 percent** at five years.
- ▶ [N Engl J Med.](#) 1999 Jan 28;340(4):265–71. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. [Turrisi AT](#) 3rd, [Kim K](#), [Blum R](#), [Sause WT](#), [Livingston RB](#), [Komaki R](#), [Wagner H](#), [Aisner S](#), [Johnson DH](#).

SCLC: Konsolidujuća RT – ED SCLC

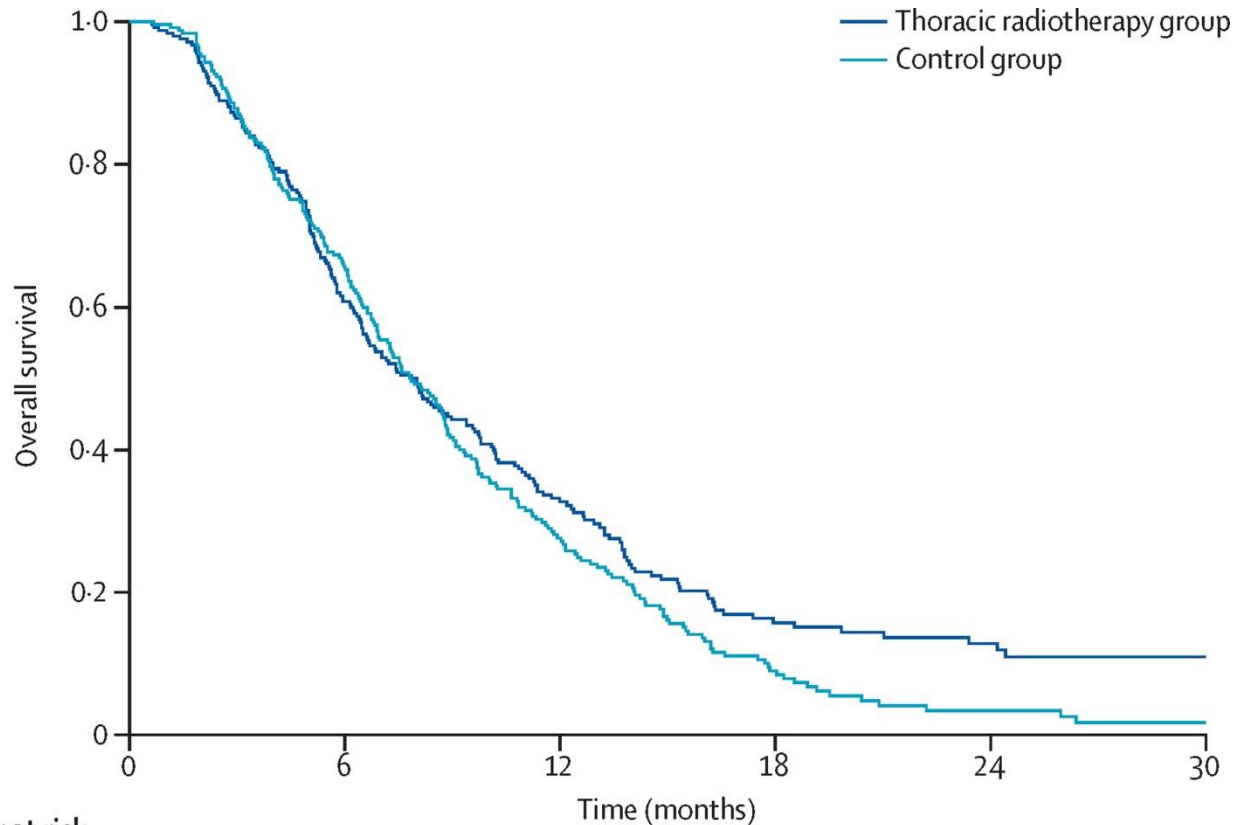
-ACC HFX RT with 54 Gy in 36 fractions over 18 treatment days in combination with CE followed by two cycles of PE (group 1, n = 55) or an additional four cycles of PE (group 2, n = 54). All patients with a CR at the distant level received prophylactic cranial irradiation.
- median survival time – **17 v 11 months**; 5-year survival rate, **9.1% v 3.7%**,
- [J Clin Oncol](#). 1999 Jul;17(7):2092–9. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. [Jeremic B](#), [Shibamoto Y](#), [Nikolic N](#), [Milicic B](#), [Milisavljevic S](#), [Dagovic A](#), [Aleksandrovic J](#), [Radosavljevic-Asic G](#).

SCLC: Chest RT in ED SCLC

- ▶ 42 hospitals: 16 in Netherlands, 22 in the UK, three in Norway, and one in Belgium. We enrolled patients with WHO performance score 0–2 and confirmed ES–SCLC who responded to chemotherapy. They were randomly assigned (1:1) to receive either thoracic radiotherapy (30 Gy in ten fractions) or no thoracic radiotherapy. All underwent prophylactic cranial irradiation. The primary endpoint was overall survival at 1 year in the intention-to-treat population
- ▶ We randomly assigned 498 patients between Feb 18, 2009, and Dec 21, 2012.
- ▶ [Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial.](#) Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S. Lancet. 2015 Jan 3;385(9962):36–42

SCLC: Chest RT in ED SCLC

- ▶ **2-year overall survival was 13%** (95% CI 9–19) versus **3%** (95% CI 2–8; $p=0.004$). Progression was less likely in the thoracic radiotherapy group than in the control group (HR 0.73, 95% CI 0.61–0.87; $p=0.001$). **At 6 months, progression-free survival was 24%** (95% CI 19–30) versus **7%** (95% CI 4–11; $p=0.001$). We recorded no severe toxic effects.
- ▶ Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015



Number at risk		Time (months)					
	0	6	12	18	24	30	
Thoracic radiotherapy group	247	147	67	26	14	7	
Control group	248	160	61	17	5	1	

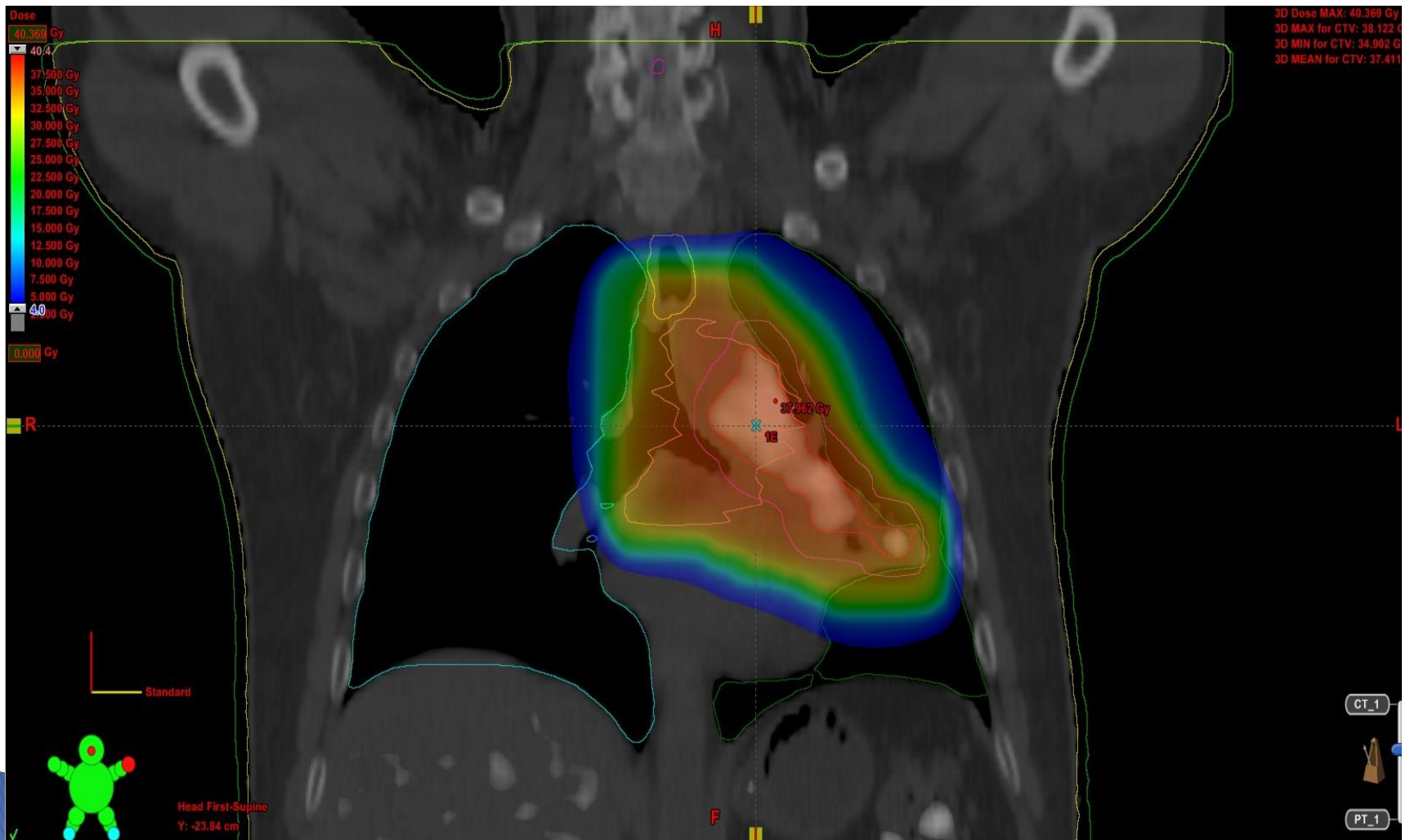
Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015



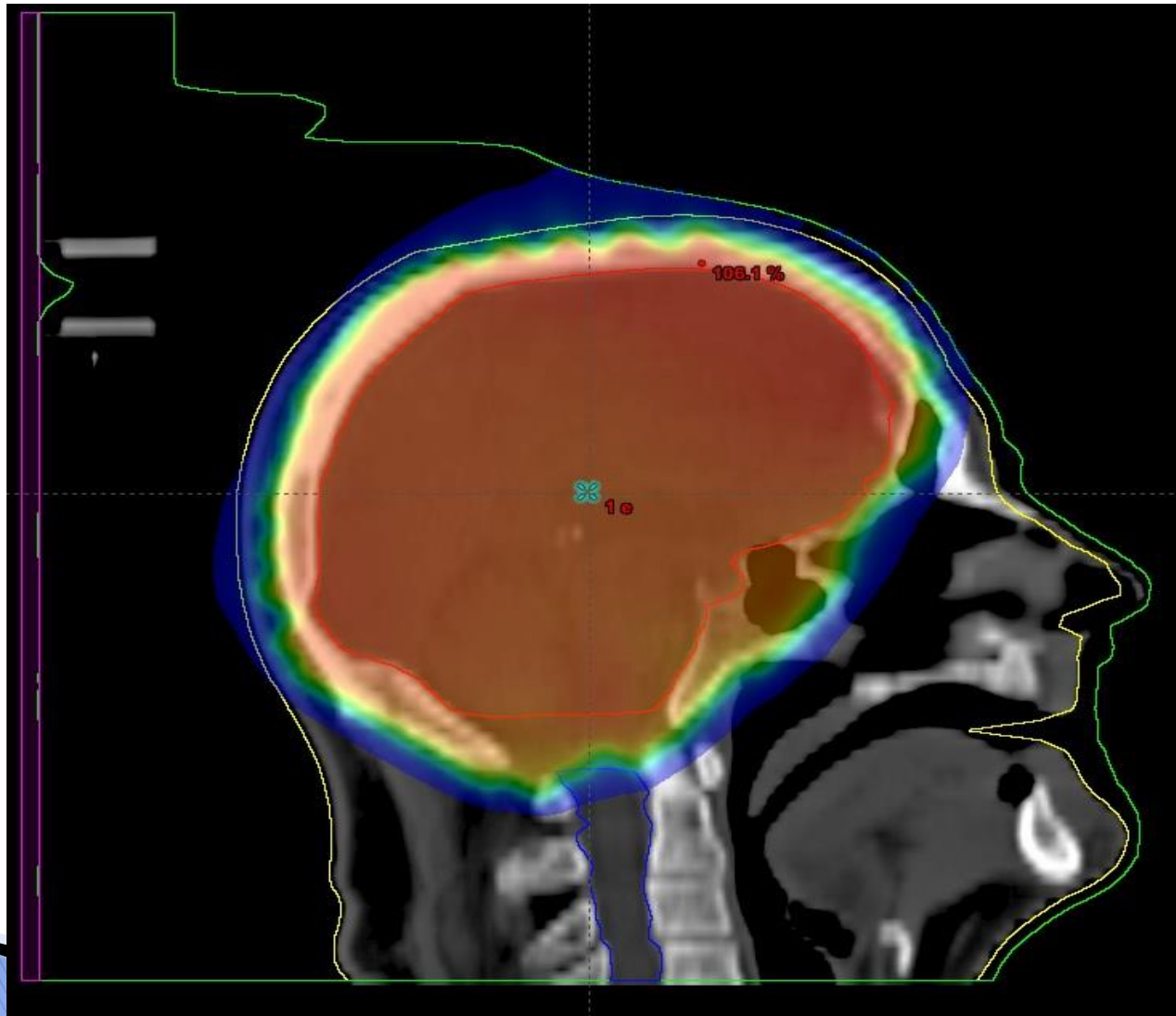
SCLC –przypadek kliniczny– leczenie od V–VIII 2012

- ▶ Chory lat 61,
- ▶ Wynik badania HP: rak neuroendokryny drobnokomórkowy płuca lewego, w stadium choroby ograniczonej.
- ▶ Chemioterapia wg schematu PE – IV cykle
- ▶ Chory napromieniany fotonami X – 20 MV w obszarze guza płuca lewego i śródpiersia, podano zaplanowaną dawkę 37,5 Gy/, w obszarze guza płuca i powiększonych węzłów chłonnych 45 Gy/g, dfx– 1,5 Gy/g, (napromienianie 2 x dziennie).
- ▶ Radioterapię profilaktyczną w obszarze mózgowia. Napromieniany fotonami X 6 MV w obszarze mózgowia – podano 25 Gy/g.

SCLC –przypadek kliniczny



SCLC – przypadek kliniczny



SCLC – przypadek kliniczny

