

Паллиативная лучевая терапия рака легкого

Динамика показателей заболеваемости и смертности от ЗНО легких (С33-34) населения Челябинской области и РФ за период 2006-2015 гг. (грубый показатель)



Данные представлены сотрудниками Оргметодотдела Аксеновой И.А Доможировой А.С Новиковой Т.С из доклада «Анализ выживаемости пациентов с ЗНО легких в Челябинской области»

Динамика стадийной структуры ЗНО легких (С33-34) в Челябинской области за период 2006-2015 гг.



Данные представлены сотрудниками Оргметодотдела Аксеновой И.А. Доможировой А.С. Новиковой Т.С. из доклада «Анализ выживаемости пациентов с ЗНО легких в Челябинской области»

Рак легкого III стадии при наличии противопоказаний к радикальной лучевой терапии (общий статус ECOG 3-4) для устранения или предупреждения симптомов заболевания (ССВПВ; боль в грудной клетке; обструкция крупных бронхов, включая обструктивную пневмонию; кровохарканье, одышка, кашель).

НМРЛ IV ст при общем статусе ECOG 0-2 и при наличии симптомов заболевания или риска их развития (ССВПВ, боль в грудной клетке; обструкция крупных бронхов, включая обструктивную пневмонию; кровохарканье, одышка, кашель).

Проведение лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным мелкоклеточным раком легкого целесообразно лишь в группе больных, имеющих ответ на системную терапию.

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



Ben J Slotman, Harm van Tinteren, John O Praag, Joost L Kneijens, Sherif Y El Sharouni, Matthew Hatton, Astrid Keijser, Corinne Faivre-Finn*, Suresh Senan*

Systematic review

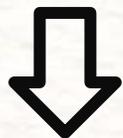
We searched PubMed and the Cochrane Library databases without language restrictions for studies published between Jan 1, 1990 and Jan 1, 2014, with the terms "small cell lung cancer", "extensive", and "radiotherapy" or "radiation therapy". We also searched clinical trial registers (ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform) for ongoing trials and searched reference lists of relevant publications. We excluded retrospective studies and found one published randomised trial.⁷ This trial showed a survival benefit for patients with extensive stage small-cell lung cancer given thoracic radiotherapy in combination with chemotherapy, in a highly selected group of patients with a complete response outside the thorax and a partial or complete response in the thorax.

Interpretation

Our findings suggest that the addition of thoracic radiotherapy after any response to chemotherapy in patients with extensive stage small-cell lung cancer leads to a significant reduction in intrathoracic recurrence and, despite the lack of a significant benefit in overall survival at 1 year, there were significant improvements in overall survival at 2 years and progression-free survival at 6 months.

МРЛ

распространенный:
После ХТ:
Полный ответ вне легкого +
частичный или полный
ответ первичной опухоли



ЛТ улучшает 2-х летнюю ОВ
и 6-месячную ВБП!

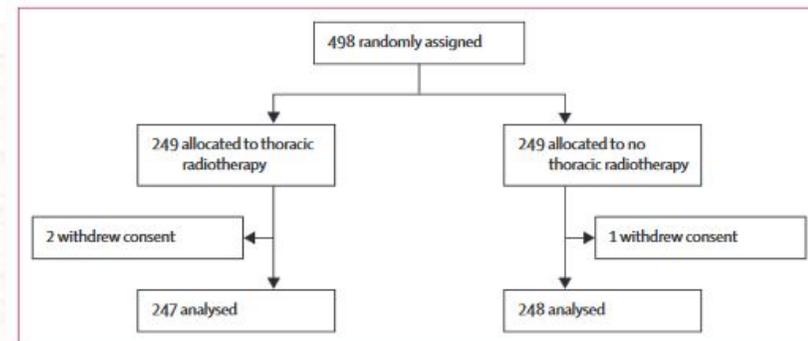


Figure 1: Trial profile

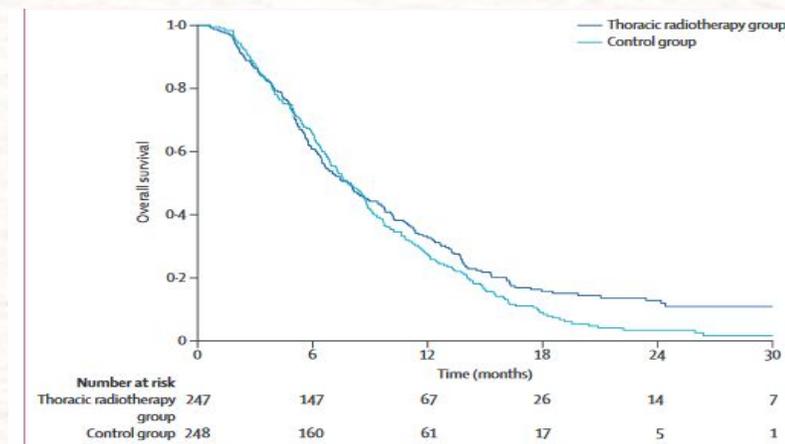


Figure 2: Kaplan-Meier curves for overall survival

Эффективность паллиативной ЛТ при осложненном НМРЛ по данным рандомизированных исследований

Исследование (год)	n	Кровохарканье	Кашель	Боль в грудной клетке	Одышка
MRC(1991)	369	81-86%	56-65%	75-80%	57-66%
MRC(1992)	233	72-75%	48-56%	59-72%	41-43%
MRC(1996)	509	89-95%	36-48%	50-58%	37-46%
Sundorm (2004)	421	80-82%	20%	–	–
Eridge (2005)	149	87-97%	51-58%	84%	40%
Senkus-Konefka (2005)	100	86%	51%	83%	60%

НМРЛ

режимы паллиативной ЛТ

Рандомизированное исследование, 1991

369 пациентов НМРЛ местно-распространенный	17Гр за 2 фракции по 8,5 Гр 1 раз в неделю	30Гр за 10 фракций 27Гр за 6 фракций
↓ Кашель	65%	56%
↓ Кровохарканье	81%	86%
Токсичность	1 случай миелита Дисфагия	Дисфагия
Медиана ОВ	179 дней	177 дней

Паллиативный эффект сопоставим

НМРЛ

режимы паллиативный ЛТ

Sundstrøm S, 2004

Норвежское исследование n = 421 НМРЛ III-IV ст	17 Гр за 2 фракции в 1 и 8 дни	42Гр за 15 фракций по 2,8Гр	50Гр за 25 фракций по 2,0 Гр
Медиана ОВ	8,2 мес	7 мес	6,8 мес
Токсичность	Эзофагиты развивались раньше		
Симптоматический контроль	Сопоставим симптоматический эффект и качество жизни		

Паллиативный эффект ДЛТ

≥ 30 Гр vs < 30 Гр

J.T.Ma, 2014

Мета-анализ 5 рандомизированных исследований, 1730 пациентов НМРЛ

Нет различий в симптоматическом эффекте при кашле, боли и кровохарканье (ОР 0.88, 1.83, 1.39)

Нет различий в 1-2 летней ОВ (ОР 1.09 и 1.38)

СОД Гр	фракции	Продолжительность (нед)	BED (Gy ₁₀) Гр
≥ 30 Гр			
30	10	2	33,5
42	15	3	42.7
50	25	5	37.8
39	13	2.5	42.4
< 30 Гр			
16	2	1,5	28.0
10	1	1	24.8
17	2	1,5	30.7

НМРЛ: режим паллиативной ЛТ

Kramer GW, 2005

Симптомы: одышка, кашель, боль, кровохарканье

1999 – 2002 НМРЛ n=297, III ст ECOG 3-4, IV ст ECOG 0-2	8Гр x 2	3Гр x 10
Усиление симптомов (лучевая реакция)	1 неделя	2 неделя
Сроки достижения паллиативного эффекта	5 недель	7 недель
Продолжительность эффекта	13 недель	22 недели
1-летняя ОВ	10,9%	19,6%
3-летняя ОВ	1,6%	5,6%

3Грх10 vs 8Грх2

Паллиативный эффект сопоставим, но более стойкий и ↑ ОВ

НМРЛ

Режимы паллиативной ЛТ Кокрейновский систематический обзор

Macbeth, 2001; Lester, 2006; Stevens, 2015

14 рандомизированных исследований, 3576 пациентов

НМРЛ (местно-распространенный или метастатический)

10Гр/1 → 16-17Гр/2 → 30Гр/10 → 45Гр/15 → 60Гр/30

Паллиативный эффект при одышке, кровохарканье, боли, кашле

- Нет достоверных различий в выраженности и продолжительности эффекта, качестве жизни
- Миелопатия 0 – 1,6% (17Гр/2, 39Гр/13), пневмонит 1,6 – 6%, эзофагит 0 – 54%

1-летняя ОВ:

- **ECOG 2-4:** нет достоверных различий ОВ
- **ECOG 0-1:** улучшение ОВ не убедительно

Цель исследования

- Оценить продолжительность жизни пациентов с I – IV стадиями рака легких, получивших паллиативную лучевую терапию, в зависимости от стадии, морфологии, возраста и общего статуса

Синдром ССВП / обструктивная пневмония

30 – 45Гр / 3,0Гр / 2 – 3 недели

Паллиативная ЛТ

Для уменьшения или предупреждения: боли, кровотечения, обструкции

Неудовлетворительный статус, плохой прогноз

8,5Гр x 2 фракции = 17Гр за 2 недели

Удовлетворительный статус

30Гр за 10 фракций

Материалы и методы

СОД \leq 30 Гр
n=24

Рак легких I-IV ст
170 пациентов
2010 – 2017гг
Паллиативная ДЛТ

СОД $>$ 30 Гр
n=146

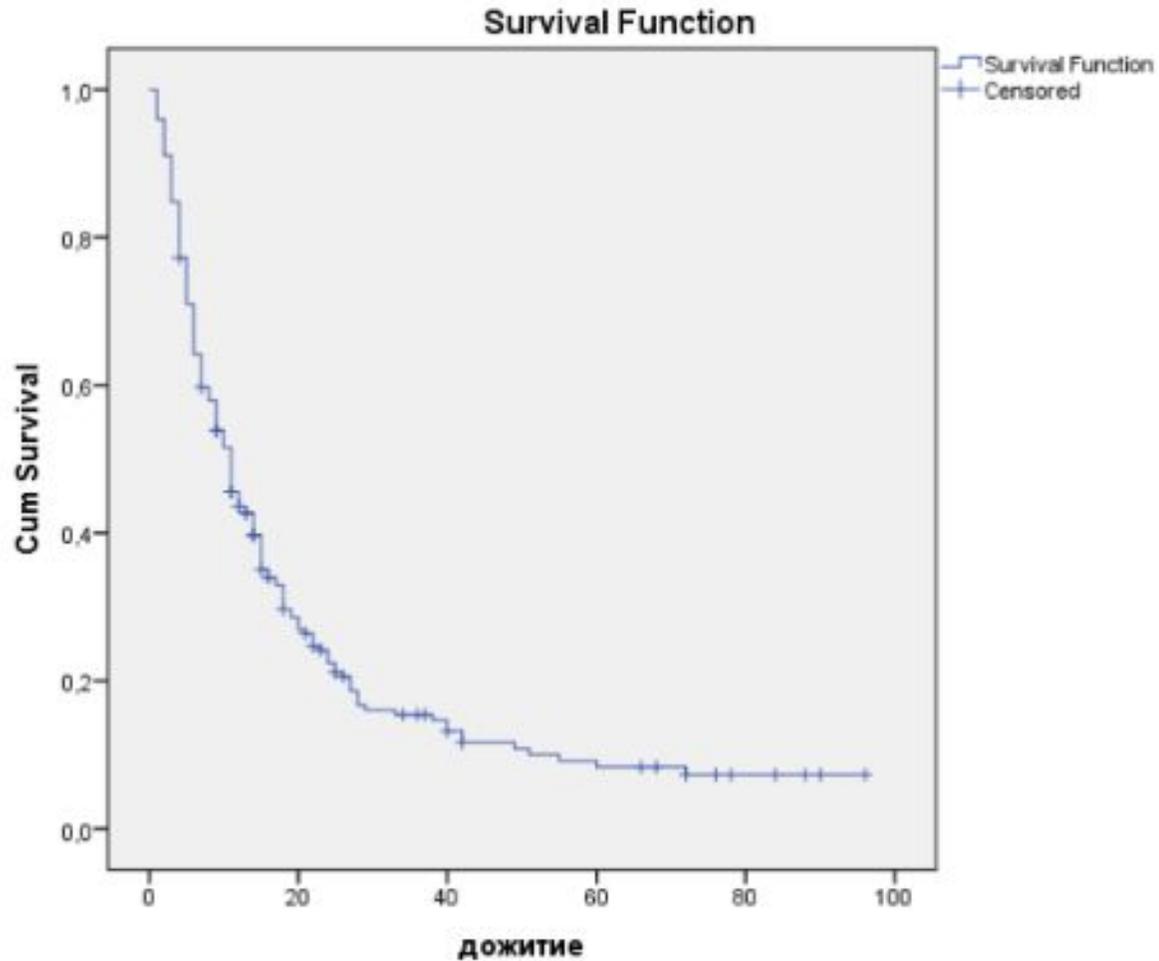
n=170	< 30Гр	> 30Гр	Всего
I-II	6 (25%)	24 (16%)	30
III	12 (50 %)	83 (57 %)	95
IV	6 (25 %)	39 (27%)	45
< 70 лет	12 (50 %)	69 (47%)	81
>70 лет	12 (50 %)	77 (53 %)	89
ECOG 0-2	19 (79 %)	129 (88 %)	148
ECOG 3	5 (21 %)	17(12 %)	22
МКЛ	5 (21 %)	43 (30 %)	48
НМРЛ	19 (79 %)	103 (70 %)	122

Медиана возраста
71 год (55-89)

Женщины 53 (22,3%)

Мужчины 171 (77,7%)

Общая выживаемость



- Медиана общей выживаемости 9 мес
- 1-летняя ОВ 43,7 %
- 2-х летняя ОВ 22,4 %
- 3-х летняя ОВ 8,3 %

Выживаемость в зависимости от стадии

Общая выживаемость

стадия	n	Медиана выживаемости
I	10	14,5
II	20	10,5
III	95	7,0
IV	45	10,0

I
II
III
IV

Выживаемость в зависимости от морфологии

Общая выживаемость

Гистологический тип	n	Медиана выживаемости
немелкоклеточный	122	10 мес
мелкоклеточный	48	6 мес

p=0,02

НМКР
МКР

Выживаемость в зависимости от возраста

Общая выживаемость

Возраст	n	Медиана выживаемости
До 70 лет	81	10 мес
После 70 лет	89	8 мес

< 70
> 70

Выживаемость в зависимости от общего статуса

Общая выживаемость

Возраст	n	Медиана выживаемости
ECOG 0-2	148	11 мес
ECOG 3	22	3 мес

ECOG 0-2
ECOG 3

Выживаемость в зависимости от дозы

Общая выживаемость

СОД	n	Медиана ОВ
< 30 Гр	24	7 мес
> 30Гр	146	9 мес

	Медиана ОВ в мес	
	< 30 Гр	> 30Гр
I-II	9,0	10,5
III	4,0	6,0
IV	7,0	9,0
< 70 лет	10,0	9,0
> 70 лет	4,0	7,0
МРЛ	5,0	6,0
НМРЛ	7,0	9,0
ECOG 0-2	11	9
ECOG 3	2	4

<30 Гр
>30 Гр

p=0,2

Продолжительность жизни после ЛТ

n=154	До 1 мес	1 - 3 мес	3 - 6 мес	6 - 12 мес	Прожили > 12 мес
Умершие	8 из 146 (5%)	21 из 146 (14%)	38 из 146 (26%)	37 из 146 (25%)	42 из 146 (29%)
СОД ≤ 30Гр	2 из 21 (9%)	5 из 21 (24%)	4 из 21 (19 %)	5 из 21 (24%)	5 из 21 (24 %)
СОД > 30Гр	6 из 125 (5 %)	16 из 125 (13 %)	34 из 125 (27 %)	32 из 125 (26%)	37 из 125 (30%)
I-II ст	1 из 22 (4 %)	4 из 22 (18 %)	3 из 22 (17 %)	5 из 22 (23 %)	9 из 22 (41 %)
III ст	2 из 81 (2%)	12 из 81 (15 %)	29 из 81 (36%)	20 из 81 (25 %)	18 из 81 (22 %)
IV ст	5 из 43 (12 %)	5 из 43 (12 %)	6 из 43 (14 %)	12 из 43 (28%)	15 из 43 (35%)

Из 170 живы 24

Медиана наблюдения 9 мес (от 1 до 96 мес), медиана продолжительности жизни 7 мес (от 1 до 55 мес)

Рак легких I-II ст

		n=30		
Возраст > 70 лет		23 из 30		
Статус ECOG 3		4 из 30		
СОД > 30Гр		24 из 30		
Продолжительность жизни n=22				
До 1 мес	1 – 3 мес	3 – 6 мес	6 – 12 мес	> 12 мес
1 из 22 (4 %)	4 из 22 (18 %)	3 из 22 (16 %)	5 из 22 (22 %)	9 из 22 (40 %)

Роль ЛТ у неоперабельных пациентов с НМРЛ I-II ст

Ретроспективный анализ
128 пациентов с НМРЛ I-II ст

Средняя продолжительность жизни:

1) Без лечения 14.2 ± 2.37 мес

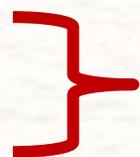
2) ЛТ (30 – 50Гр): 19.9 ± 5.6 мес

3) Операция: 46.2 ± 3.15 мес

Паллиативная ЛТ при наличии кашля, ателектаза, болей в грудной клетке и др.

Нет значимых различий ОВ при дозе ЛТ < 30 Гр $>$: 20.3 мес vs 16.0 мес, $p = 0.229$.

Результаты:



Неоперабельные пациенты

Observation-Only Management of Early Stage, Medically
Inoperable Lung Cancer

Ronald C. McGarry,



РЛ I-II ст - без лечения - прогноз неблагоприятный.

Операция – метод выбора.

**Для неоперабельных больных с I-II ст
нет оптимального метода лечения !**

Влияние коморбидности на ОВ при НМРЛ I-II ст

Inoperable early stage non-small cell lung cancer:
Comorbidity, patterns of care and survival

Smith SL, 2011

НМРЛ I-II ст, 1043 пациента:

- 1) Без лечения
- 2) Паллиативная ЛТ
- 3) Радикальная ЛТ ([BED] > 58 Gy₁₀),
ИК (индекс коморбидности) > 5 во всех группах.

1-летняя ОВ в группе радикальной ЛТ наибольшая.

ИК коррелировал с ОВ, но

не с опухоль - специфической выживаемостью.

ОВ после ЛТ > 50 Гр превышала ОВ после ЛТ < 50 Гр ($p < 0.0001$)

Заключение

1. Основная цель паллиативной ЛТ заключается в устранении или предупреждении симптомов, связанных с первичной опухолью у пациентов с III – IV стадиями рака легких. Паллиативный эффект обеспечивается подведением дозы в 30Гр.
2. Не получено значимого увеличения выживаемости при увеличении дозы ЛТ более 30Гр. Среди пациентов с НМРЛ, проживших более 12 мес, отмечена тенденция к увеличению выживаемости с увеличением дозы ЛТ более 30Гр.
3. Необходимо индивидуализировать подходы к назначению паллиативной ЛТ с учетом возраста, общего статуса, морфологии.
4. При I-II ст НМРЛ при противопоказаниях к радикальным методам лечения, включая СТЛТ, паллиативная ЛТ должна проводиться при наличии симптомов заболевания или высоком риске их развития. Пациентам старше 70 лет с I-II стадиями рака легких, имеющих противопоказания к радикальной ЛТ, при отсутствии симптомов заболевания паллиативная ЛТ не показана.