

Местно-распространенный немелкоклеточный рак легкого. Тактика лечения

Бесова Наталия Сергеевна

**к.м.н., старший научный сотрудник отд. химиотерапии
под руководством проф. Горбуновой В.А.**

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в разных возрастных группах. (Давыдов М.И., Аксель Е.М, 2008)

Ранг	Все возрасты	Возраст, годы					
		0 - 14	15 - 39	40 - 54	55 - 69	70 - 84	85 и старше
Мужчины							
I	Рак легкого (20,4%)	Лейкозы (30,1%)	Лимфомы (16,9%)	Рак легкого (20,7%)	Рак легкого (23,1%)	Рак легкого (19,2%)	Рак простаты (14,7%)
II	Рак желудка (10,0%)	Опухоли ЦНС (17,9%)	Опухоли яичка (9,6%)	Рак желудка (10,5%)	Рак желудка (10,1%)	Рак простаты (14,9%)	Рак легкого (12,8%)
III	Рак простаты (9,7%)	Лимфомы (14,5%)	Лейкозы (8,6%)	Рак почки (6,7%)	Рак простаты (9,3%)	Рак желудка (10,4%)	Рак желудка (10,0%)
IV	Рак ободочной кишки (5,7%)	Рак почки (7,0%)	Опухоли ЦНС (8,1%)	Рак прямой и ободочной кишки(по 4,5%)	Рак ободочной кишки (5,3%)	Рак ободочной кишки (7,1%)	Рак ободочной кишки (7,8%)
V	Рак прямой кишки (5,1%)	Опухоли костей и суставных хрящей (5,4%)	Рак желудка (5,6%)	Рак гортани (4,0%)	Рак прямой кишки (5,1%)	Рак прямой кишки (5,9%)	Рак мочевого пузыря (5,9%)
Женщины							
I	РМЖ (20,0%)	Лейкозы (29,3%)	Рак шейки матки (20,6%)	РМЖ (29,4%)	РМЖ (21,7%)	Рак желудка (14,3%)	РМЖ (12,2%)
II	Рак тела матки и ободочной кишки (по 7,2%)	Опухоли ЦНС (17,8%)	РМЖ (17,6%)	Рак шейки матки (9,2%)	Рак тела матки (9,5%)	РМЖ (13,7%)	Рак ободочной кишки (10,3%)
III	Рак желудка (6,8%)	Лимфомы (10,3%)	Лимфомы (9,3%)	Рак тела матки (8,7%)	Рак ободочной кишки (7,2%)	Рак ободочной кишки (9,7%)	Рак желудка (9,7%)
IV	Рак шейки матки (5,3%)	Рак почки (9,9%)	Рак щитовидной железы (8,4%)	Рак яичников (7,3%)	Рак желудка (6,2%)	Рак прямой кишки (5,8%)	Рак легкого (5,8%)
V	Рак яичников (4,9%)	Опухоли мезотелиальных и мягких тканей (5,6%)	Рак яичников (7,5%)	Рак щитовидной железы (5,1%)	Рак прямой кишки и яичников (по 5,0%)	Рак легкого (5,1%)	Рак прямой кишки (4,7%)

НМРЛ. Стадии и выживаемость больных

Стадия	TNM	5-летняя выживаемость, %
I	T1-2N0M0	55-75
II	T1-2N1M0	25-50
IIIA	T3N0-1M0 / T1-3N2M0	20-40
IIIB	T4Nлюбое M0 или ТлюбоеN3M0	<5
IV	M1	<5

**МЕСТНО-
РАСПРОСТРАНЕННЫЙ НМРЛ.
ЛЕЧЕНИЕ.
ЛУЧЕВОЕ ИЛИ
ХИМИОЛУЧЕВОЕ?**

CALGB 8433.

НМРЛ III ст. Индукционная ХТ→ЛТ vs ЛТ

	Группа ХЛТ	Группа ЛТ
Лечение	Pt 100мг/м ² в 1 и 29дн + Vbl 5мг/м ² дни1,8,15,22,29 ЛТ с 50 дня, 6 нед, СОД=60Гр	ЛТ 6 нед, СОД=60Гр
n	78	77
ОЭ после ХТ	36% (ПР=4%)	-
ОЭ по окончании ЛТ	ОЭ=56% (ПР=19%) <i>p=0,092</i>	43% (ПР=16%)
Инф. осложнения с госпитализацией	7%	3%
Выраженная потеря веса	14%	6%

CALGB 8433.

НМРЛ III ст. Индукционная ХТ→ЛТ vs ЛТ Общая выживаемость

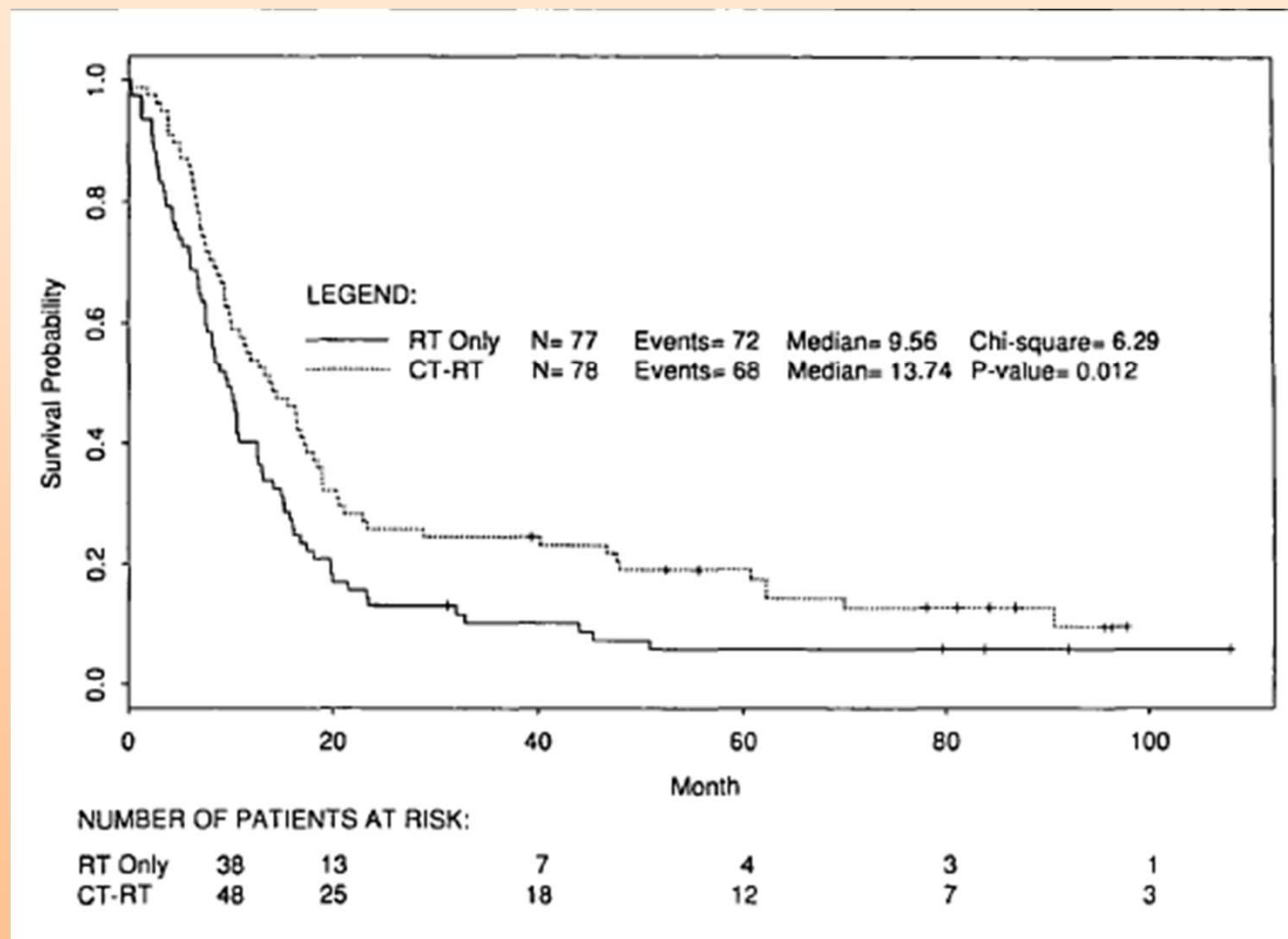


Fig. 1. Overall survival of patients with stage III non-small-cell lung cancer after sequential chemotherapy-radiation therapy (CT-RT) compared with that of patients after radiation therapy alone (RT only). *P* value was two-sided.

	ХЛТ	ЛТ
МОВ, мес	13,7 p=0,012	9,6
1г	55%	40%
2г	26%	13%
3г	23%	10%
4л	19%	7%
5л	17%	6%
6л	13%	6%
7л	13%	6%

[J Natl Cancer Inst 1996;88:1210-5]

CALGB 8433.

НМРЛ III ст. Индукционная ХТ→ЛТ vs ЛТ Общая выживаемость. Плоскоклеточный рак

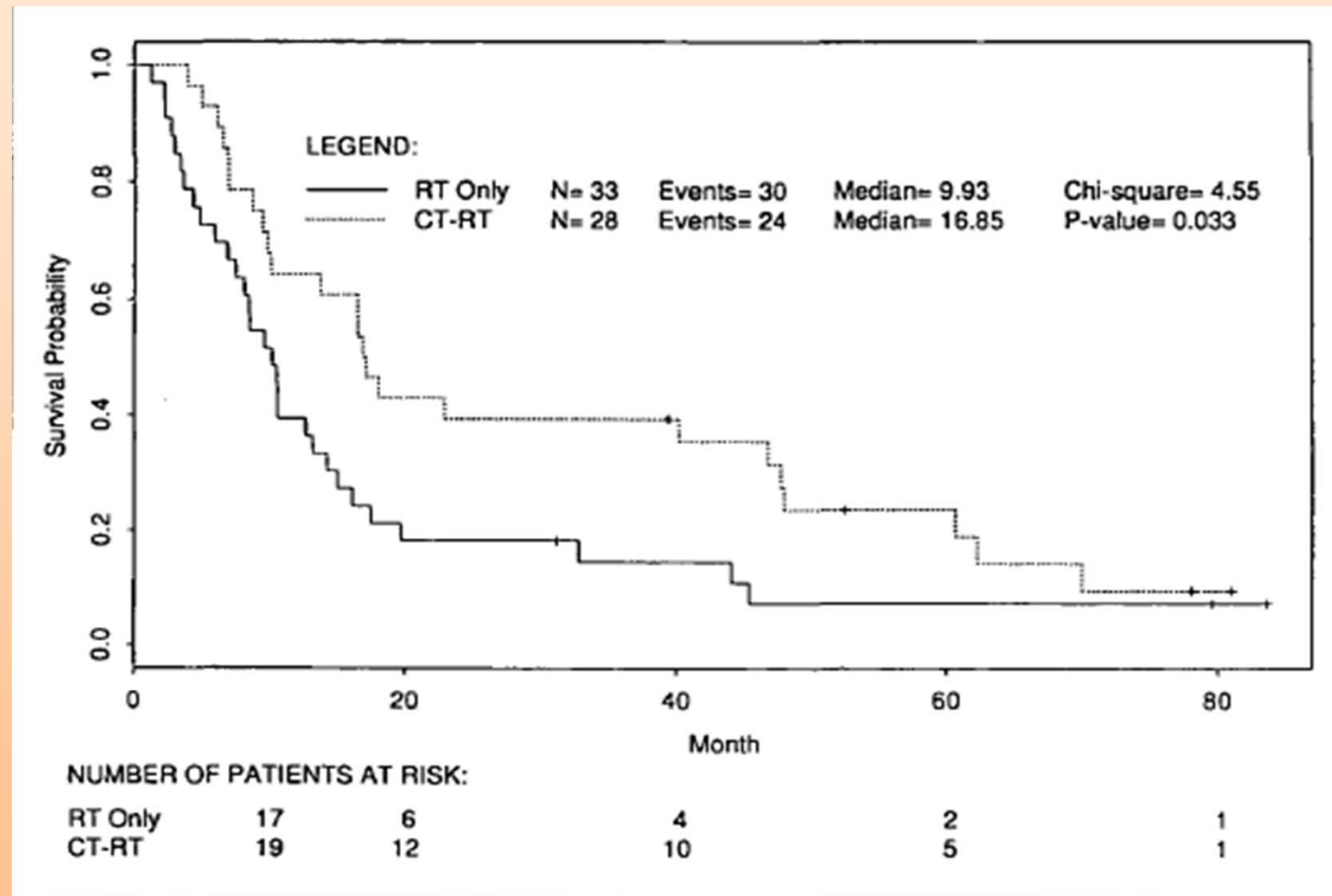


Fig. 3. Survival of patients with stage III non-small-cell lung cancer of squamous cell histology after sequential chemotherapy-radiation therapy (CT-RT) compared with that of patients after radiation therapy alone (RT only). *P* value was two-sided.
[J Natl Cancer Inst 1996;88:1210-5]

CALGB 8433.

НМРЛ III ст. Индукционная ХТ→ЛТ vs ЛТ
Общая выживаемость. Аденокарцинома.

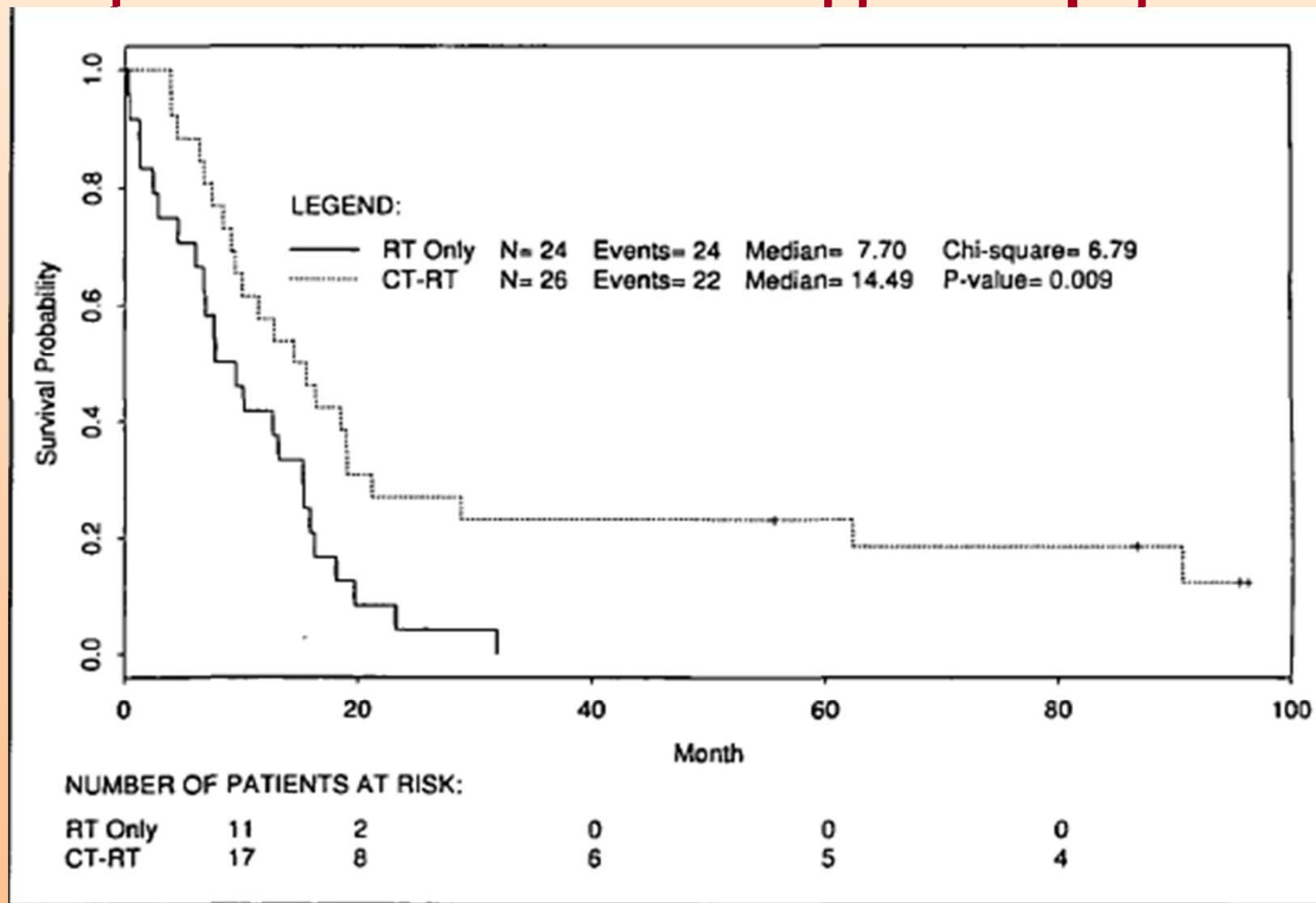


Fig. 4. Survival of patients with stage III non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology after sequential chemotherapy-radiation therapy (CT-RT) compared with that of patients after radiation therapy alone (RT only). *P* value was two-sided.

[J Natl Cancer Inst 1996;88:1210-5]

Неоперабельный НМРЛ. ХЛТ vs ЛТ.

Роль цисплатина

		ЛТ	ХЛТ/еженед	ХЛТ/ежедневно	
		2нед (по 3Гр X5 фр/нед X10р)→ перерыв 3 нед → по 2,5Гр/день, 5 фр /нед, 10раз	+ цисплатин по 30 мг/м ² в 1 день каждой лечебной недели	+ цисплатин по 6 мг/м ² /день перед ЛТ	
Выживаемость:	1г	46%	44%	54%	p=0,009 vs ЛТ
	2г	13%	19%	26%	
	3г	2%	13%	16%	
Выживаемость без местного рецидива	1г	41%	42%	59%	p=0,003 vs ЛТ
	2г	19%	30%	31%	

Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):524-30.Amsterdam.

SWOG-9019

НМРЛ III В ст. Индукционная ХЛТ

Этопозид+Цисплатин/3нед x 2/4 курса + ЛТ до СОД=45/60Гр

n	51
МОВ	15 мес
3-годовая выживаемость	17%
5-летняя выживаемость	15%
Токсичность	Нейтропения – 32% больных Эзофагит: 3ст – 12% 4ст – 8%

**ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ.
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО ИЛИ
ОДНОВРЕМЕННО?**

Неоперабельный НМРЛ (плоско- и крупноклеточный). ХЛТ vs ЛТ

	ХЛТ (виндезин, циклофосфамид, цисплатин, ломустин)	ЛТ (СОД=65Гр)
n	176	177
2-г выживаемость	21% ($p=0,02$)	14%
Отдаленные мтс	Реже, $p< 0,001$	
1г локальный контроль	15%	17%

*Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Lung Cancer. 1994 Mar;10 Suppl 1:S239-44
Département de Médecine, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France*

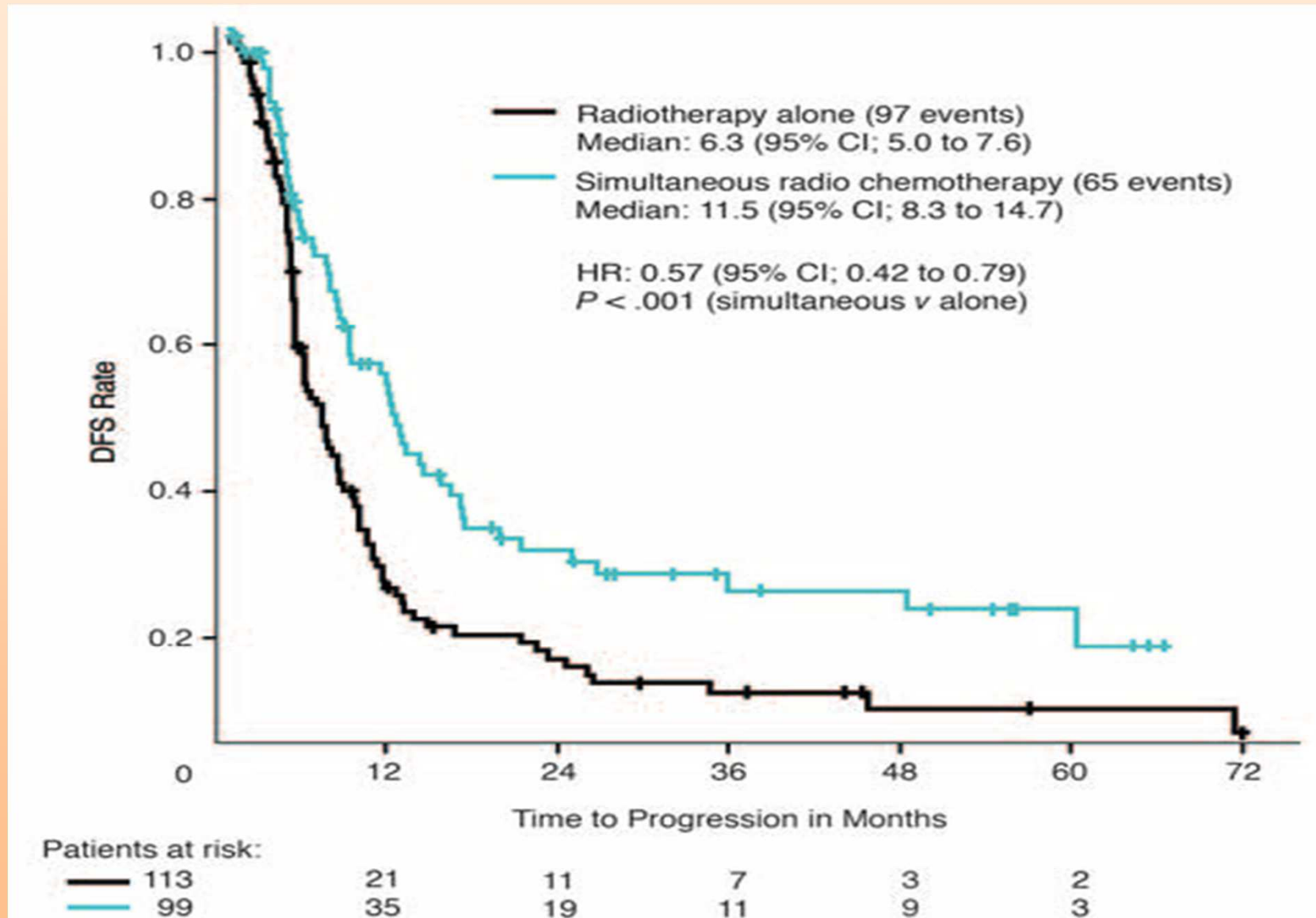
СТРТ99/97. Неоперабельный НМРЛ IIIA/IIIB ст. ХЛТ vs ХТ → ЛТ.

	ИХТ: Паклитаксел 200мг/м ² + Карбоплатин АУС 6/3 нед x 2 курса		
	ЛТ, СОД=60Гр	ЛТ + Паклитаксел по 60 мг/м ² /нед	<i>p</i>
n	113	101	
МОВ, мес	14,1	18,7	0,091
МВБП, мес	6,3	11,5	<0,001
ОЭ, % (ПР)	38,9 (5,3)	46,4 (12,1)	0,02

*Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al; Bronchial Carcinoma Therapy Group. Germany
J Clin Oncol. 2006 Sep 20;24(27):4397-404.*

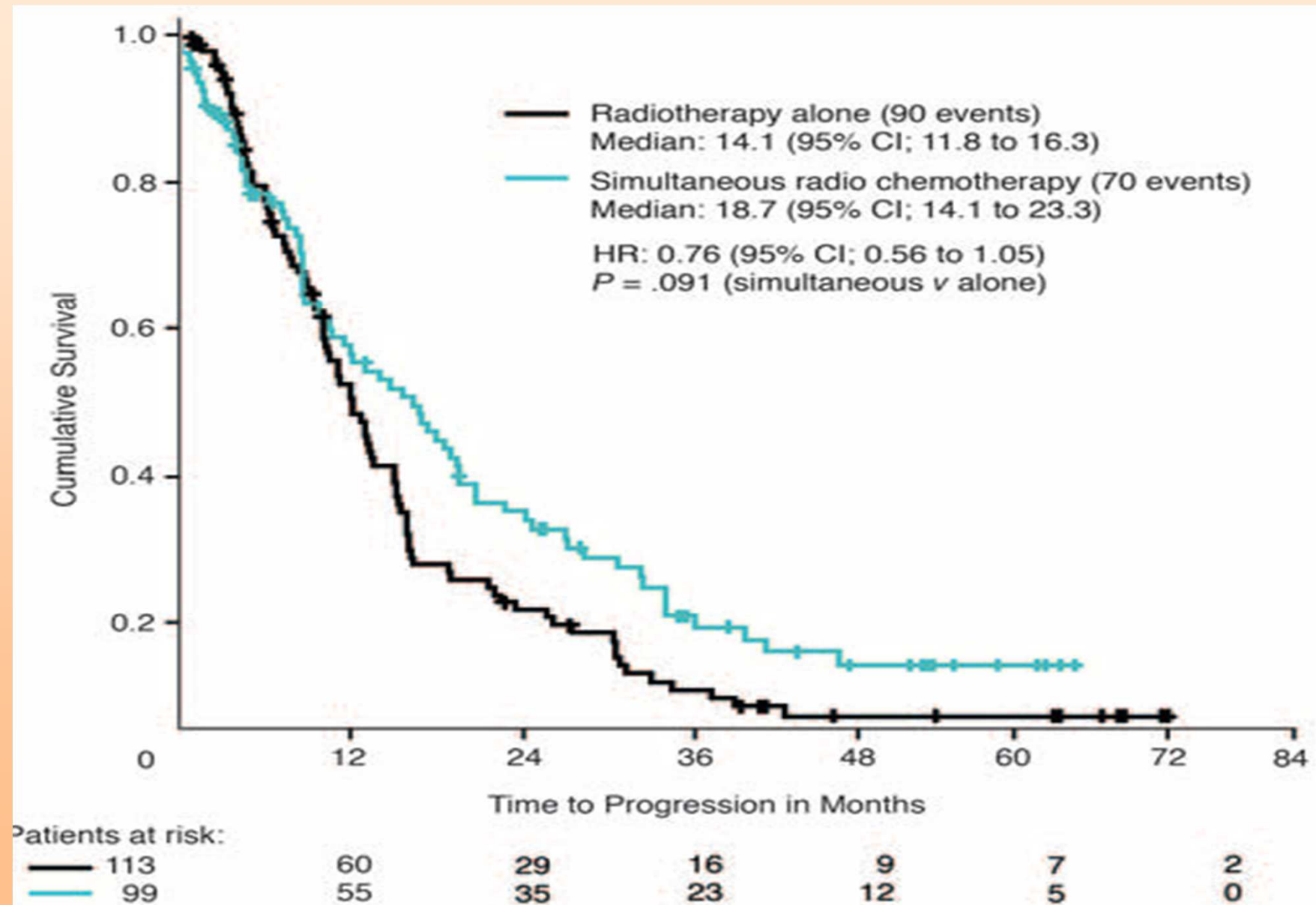
STRT99/97.

Выживаемость без прогрессирования болезни



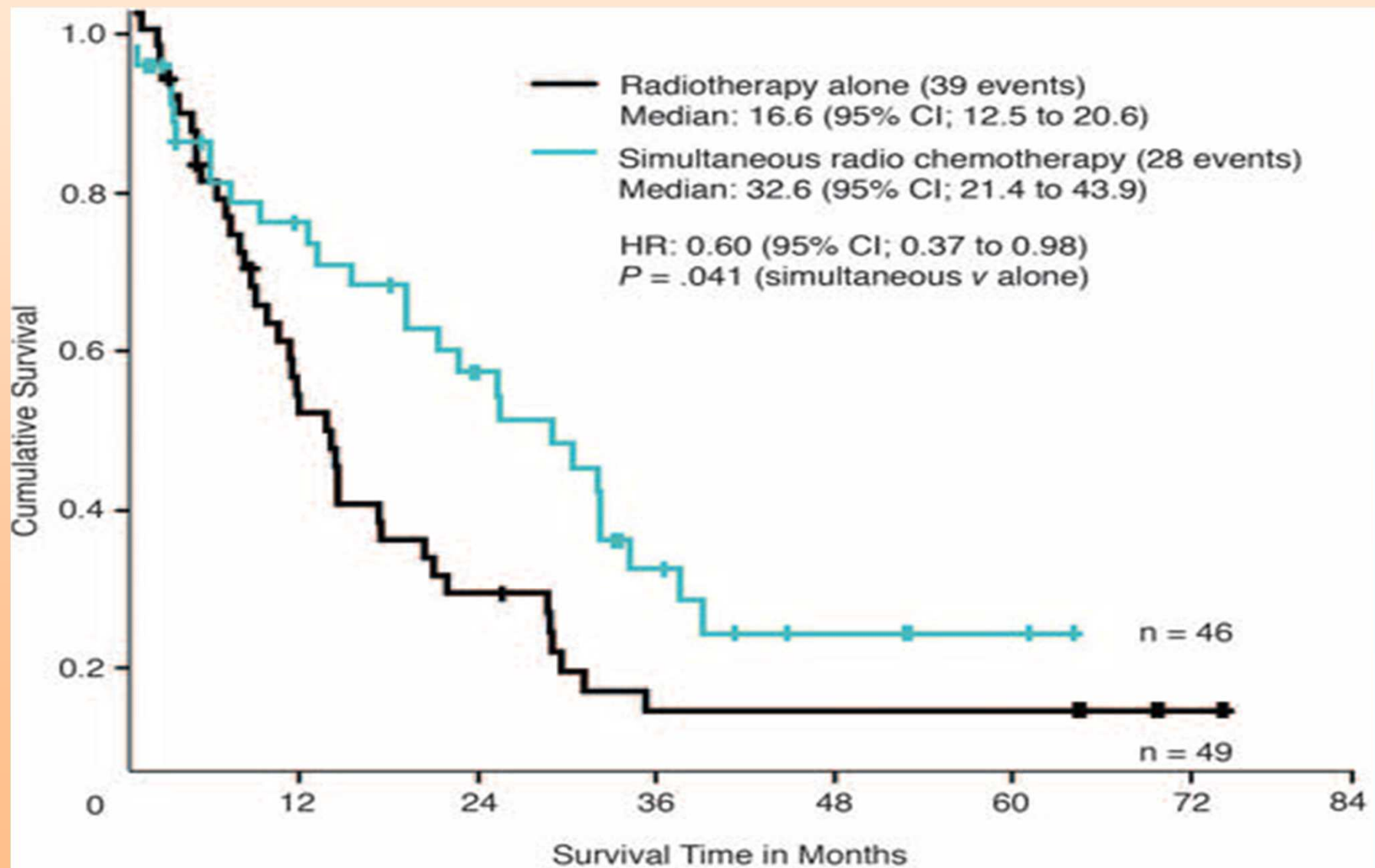
СТРТ99/97.

Общая выживаемость



СТРТ99/97.

Общая выживаемость больных с ОЭ (ПР+ЧР)



RTOG 94510

НМРЛ III ст. Индукционная ХТ→ЛТ vs ХЛТ.

5-летняя общая выживаемость

	ХТ →ЛТ	ХЛТ	ХЛТ
	cisPT 100 мг,м ² 1,29д+ Vbl затем ЛТ с 50-го дня	cisPT 100 мг,м ² 1 и 29д+ Vbl + ЛТ с 1-го дня	cisPT 50 мг,м ² в 1,8 , 29 и 36 д + VP по 50мгх2р/д 10 нед (в 1,2,5,6дн) + ЛТ с 1-го д
МОВ	14,6 мес	17 мес	15,6 мес
5-лет В	10%	16% p=0,046	13%

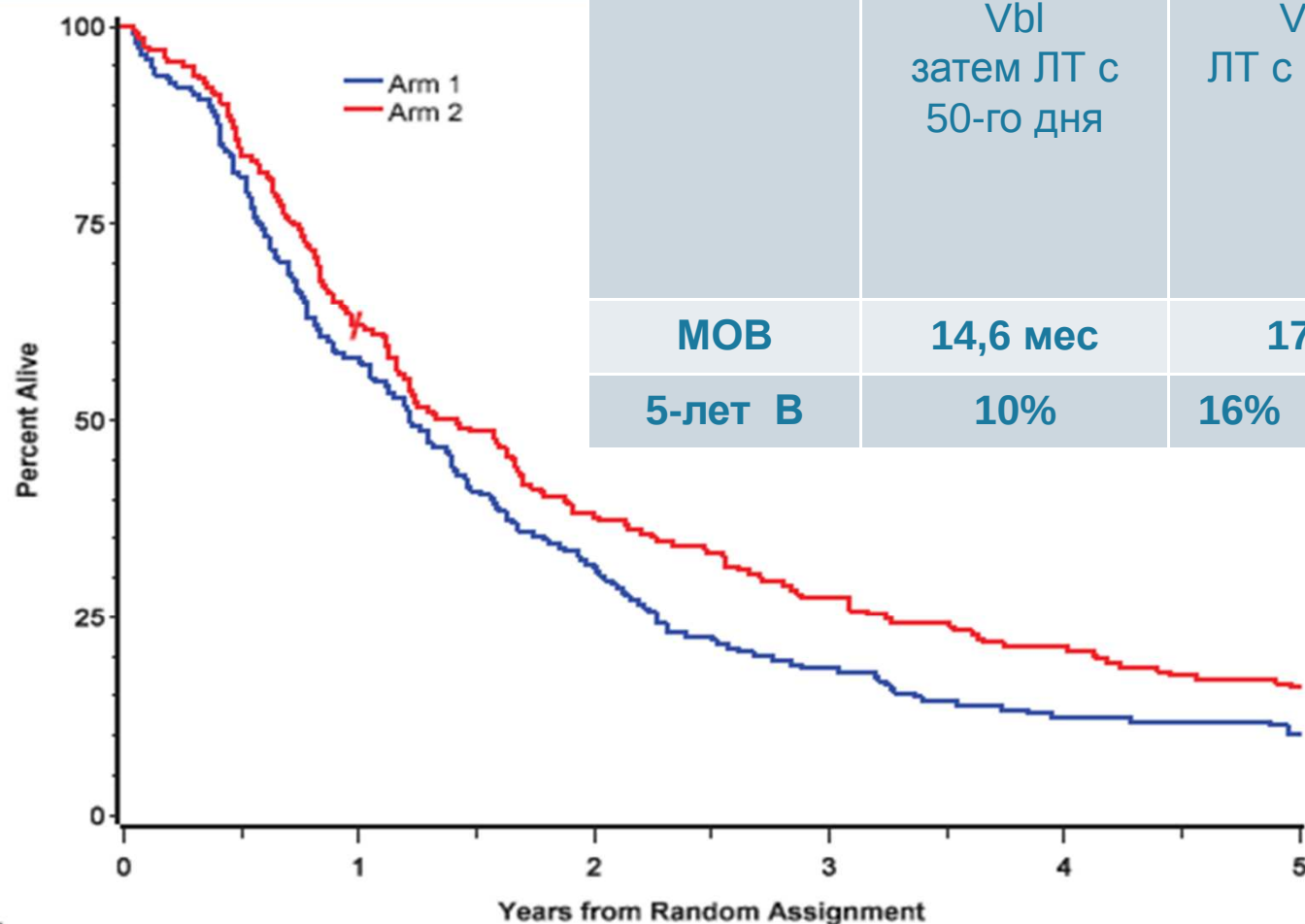


Figure 3. Five-year survival results for patients assigned to receive standard radiation with concurrent chemotherapy compared with patients assigned to receive sequential chemotherapy and radiotherapy. Hazard ratio for death = 0.812, 95% confidence interval = 0.663 to 0.996, $P = .046$, two-sided log-rank test. Total dead at any time: Arm 1 = 189 and Arm 2 = 185. Slash marks indicate censored observations.

Неоперабельный НМРЛ IIIA/B ст.

Лучевая терапия с эскалацией суммарной
очаговой дозы в комбинации с индукционной и
одновременной ХТ: исследование I/II фазы.

N=62

Индукционная ХТ (ИХТ):

Карбоплатин АУС 6+Паклитаксел 225мг/м²х3час/21д X 2 курса

С 43 дня одновременная ХЛТ:

Карбоплатин АУС 2 + Паклитаксел 45мг/м²х3час 1р/нед X 6 нед +
ЛТ до СОД= 60, 66, 70 и 74 Гр

ИХТ: ОЭ=40% ПБ=13%

Токсичность. Дозолимитирующей не получено.

Эзофагит 3-4ст – 8% больных при СОД=60-74Гр

Общая эффективность.

ОЭ=52%

МОВ= 26 мес; 1год – 71%, 2 года – 52%, 3 года – 40%, 4 года – 40%

ВБП: 1 год – 47%, 2 года - 35%, 3 года – 29%

**ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ.
ОПТИМИЗАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ**

Неоперабельный НМРЛ , ст III. ХЛТ. Оптимизация ХТ. CALGB 9431. II фаза

Цисплатин по 80 мг/м ² в 1, 22, 43, 64 дни +			
	Gem	Pacl	Vnr
	1250 мг/м ² 1,8,22,29 д	225мг/м ² 1,22 д	25мг/м ² 1,8,15,22,29д
	600мг/м ² 43,50,64,71 д	130мг/м ² 43,64 д	15мг/м ² 43,50,64,71д
С 43 дня + ЛТ РОД=2ГР, СОД=66Гр			
ОЭ,%	74%	67%	73%
Выживаемость : медиана 17 мес			
1 г	68%	62%	65%
2 г	37%	29%	40%
3 г	28%	19%	23%

*Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. USA
J Clin Oncol. 2002 Oct 15;20(20):4191-8*

Неоперабельный НМРЛ , ст IIIA/B. ХЛТ.

Оптимизация последовательности и интеграции паклитаксела с карбоплатином.

II фаза

	Паклитаксел 200мг/м ² + Карбоплатин AUC 6 x 2 курса		
	ЛТ СОД=63Гр	ЛТ + 1р/нед Пакли 45 мг/м ² + Карбо AUC 2	ЛТ+ 1р/нед Пакли 45 мг/м ² + Карбо AUC 2 →
			2 курса Пакли+Карбо
МОВ	13 мес	12,7 мес	16,3 мес
Эзофагит 3+4ст		19%	28%
			Наибольшие эффективность и токсичность

*Belani CP, Choy H, Bonomi P et al. USA
J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5883-91. Epub 2005 Aug 8..*

**НУЖНА ЛИ
КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ/
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ?**

НМРЛ. ІІВ ст. ХЛТ + консолидація таксотером. SWOG 9504

ЛТ в СОД=61Гр +
ХТ (цисРт 50мг/м² 1,8,29,36д + Етор 50мг/м² 1-5,29-33д



через 4-6 недель
Доцетаксел 75 мг/м²

МВБП, мес	16	
МОВ, мес	26	(SWOG 9019 – 15 мес)
1г	76%	
2г	54%	
3г	40%	(SWOG 9019 – 17%)
4г	29%	(SWOG 9019 - 17%
5л	29%	(SWOG 9019 – 15%)

*Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. USA.
Clin Lung Cancer. 2006 Sep;8(2):116-21*

НМРЛ, ст.III. ХЛТ. Исследование III фазы. HOG LUN 01-24/USO-023.

Консолидирующая терапия доцетакселом не улучшает результаты сочетанной ХЛТ.

	Неоперабельный НМРЛ, III ст. n=243 ЛТ в СОД=61Гр + ХТ (цисРт 50мг/м² 1,8,29,36д + Етор 50мг/м² 1-5, 29-33д ↓ Нет прогрессирования болезни ↓ R			
	Доцетаксел 75 мг/м ² (n=82)		Наблюдение (n=84)	
МОВ, мес	24,25		25,95	
МВБП, мес	12,3		12,9	
3г выж-ость	29,6%		33,6%	

L. A. Mina, M. A. Neubauer, R. H. Ansari, et al. USA JCO2008 (ASCO) Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 7519

НМРЛ, ст. III. ХЛТ.

Консолидирующая терапия не улучшает результаты ХЛТ.

Исследование GILT <i>Huber RM, ASCO 2012 A7001</i>	
Индукционная ХЛТ (n=288) → n=201	
Консолидация	BSC
cisPt 80 мг/м ² 1 и 22д + Vrb p.o. 60мг/м ² 1 и 8 д и 80 мг/м ² 22 и 29д	
KPO = 66.7%; 95% CI, 56.3–76.0	KPO = 56.2%; 95% CI, 46.2%–65.9%
p=0,12	

Yamamoto, ASCO 2012. A 7000

Анализ 41 исследования: мрНМРЛ III ст.

Лечение: индукционная ХЛТ (на основе цисPt или Carbo)

20 подгрупп – консолидирующая ХТ vs 25 подгрупп без ХТ

HR, 0.98; 95% ДИ, 0.84–1.13; p=0.757

ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

мрНМРЛ. Цетуксимаб+ЛТ в лечении пожилых и/или ослабленных больных. N0422, фаза II

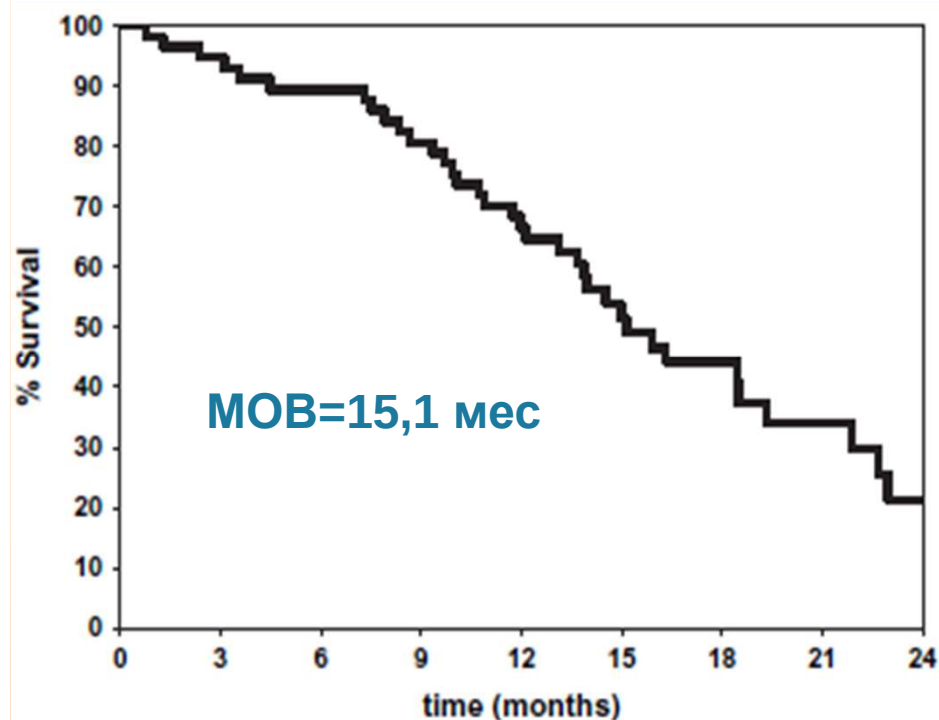


Figure 1. The median survival for this 57-patient evaluable cohort was 15.1 months (95% confidence interval 13.1–19.3 months).

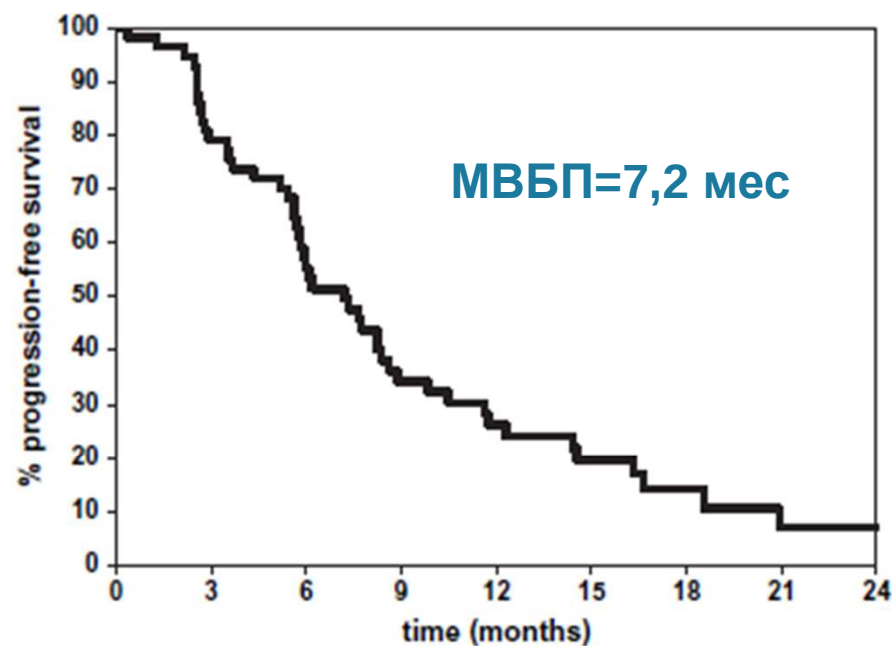


Figure 2. The median time to cancer progression within this 57-patient evaluable cohort was 7.2 months (95% confidence interval 5.8–8.6 months).

Изучение Бевацизумаба при НМРЛ

Table 1. Selected clinical trials of bevacizumab (bev) in early and locally advanced non-small cell lung cancer.

Trial	Phase	Stage	Setting	n pts	Treatment	Primary Endpoint
ECOG 1505	III	IB–IIIA	Adjuvant	1500	CDDP+TXT ± bev; CDDP+VNR ± bev; CDDP+GEM ± bev; CDDP+PEM* ± bev;	OS
BEACON Rizvi <i>et al.</i> 2007	II –	IB–IIIA IB–IIIA	Neoadjuvant Neoadjuvant	– 70	cisplatin-based chemotherapy ± bevacizumab bev CDDP + TXT + bev CDDP + TXT [§]	Rate of downstaging Response to single agent bev, rate of downstaging
SWOG S0533	I–II	IIIA (N2)–IIIB	Adjuvant Locally advanced	182	Induction therapy: CDDP+ETO+ RT ± bev	Frequency and severity of toxicity
B021247	I		Locally advanced	<100	Consolidation therapy: TXT + bev for 3 cycles Cohort 1: CDDP + VNR + RT + bev (7.5 mg/kg) for 5 cycles Bev for 4 cycles Cohort 2: CDDP + VNR + RT + bev (15 mg/kg) for 5 cycles bev for 4 cycles	Safety and tolerability, PfD of bev
B021563	I		Locally advanced	<100	Cohort 1: CDDP + ETO + RT + bev (7.5 mg/Kg) for 3 cycles Cohort 2: CDDP + ETO + RT + bev (15 mg/Kg) for 3 cycles Cohort 3: CDDP + ETO + RT + bev PfD bev for 6 cycles	Safety and tolerability, PfD of bev
UNC-LCCC-0511	I–II	IIIA/IIIB	Locally advanced	50	Induction therapy: CBDCA+PTX+ bev Cohort 1: CBDCA+ PTX + bev + RT Cohort 2: CBDCA+ PTX + bev + RT + Er (100 mg/die) Cohort 3: CBDCA+ PTX + bev + RT + Er (150 mg/die)	MTD of bev and Er; safety and toxicity; PFS

CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; Er, erlotinib; ETO, etoposide; GEM, gemcitabine; MTD, maximum tolerated dose; OS, overall survival; PEM, pemetrexed; PFS, progression free survival; PfD, preferred dose; pts, patients; PTX, paclitaxel; TXT, docetaxel; VNR, vinorelbine.
 *(nonsquamous histology only); §(squamous histology; central location or recent hemoptysis).

**ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ.
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ
ОБЛУЧЕНИЕ ГОЛОВНОГО
МОЗГА КАК ПОПЫТКА
УЛУЧШИТЬ ОТДАЛЕННЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ**

мрНМРЛ. Обзор исследований по профилактическому Облучению головного мозга

Table 4: Studies of prophylactic cranial irradiation for patients with locally advanced non-small cell lung cancer in recursive partitioning analysis group I.

Reference	N patients	Histology	Primary Tx	Dose of PCI	BM PCI- (%)	BM PCI+ (%)	P-value
Albain et al. ¹	126	All NSCLC	Trimodality	36 Gy (2 Gy/fr)	16	8	0.36
Strauss et al. ⁴	54	Non-squamous	Trimodality	30 Gy (2 Gy/fr)	12	0	0.32
Skarin et al. ¹²	41	All NSCLC	Trimodality	NS	27	14	
Rusch et al. ¹¹	75	NS	Ctx+TRT	36 Gy (2 Gy/fr) 30 Gy (3 Gy/fr)	-	0	-
Stuschke et al. ¹⁰	75	All NSCLC	Trimodality	30 Gy (2 Gy/fr)	54	13	0.0004
Cox et al. ⁵	281	All NSCLC	TRT	20 Gy (2 Gy/fr)	13	6	0.038
Unsawadi. ⁷	97	All NSCLC	Trimodality Ctx+TRT	30 Gy (3 Gy/fr)	27	4	0.002
Russell et al. ⁶	187	Non-squamous	TRT	30 Gy (3 Gy/fr)	19	9	0.06
Mira et al. ³²	111	All NSCLC	Ctx + TRT	30 Gy (2 Gy/fr) 37.5 Gy (2.5Gy/fr)	11	0	0.0001
Pöttgen et al. ¹⁴	112	All NSCLC (Stage IIIA)	Trimodality	30 Gy (2 Gy/fr)	27.2	9.1	0.02 0.04
Yavuz et al. [*]	62	Squamous and adeno ca (Stage IIIB)	Ctx + TRT	30 Gy (2 Gy/fr)	-	9.7	-

(*) Current study.

Abbreviations: Tx = treatment; NSCLC = non-small cell lung cancer, Ctx = chemotherapy, TRT = thoracic radiotherapy; PCI = prophylactic cranial irradiation, BM = brain metastasis.

Заключение. мрНМРЛ. Обзор исследований. Выживаемость.

Author	Study	Arm	Survival			
			Median (months)	1 Year (%)	2 Years (%)	3 Years (%)
Dillman ⁴	CALGB 8433	qdRT	9.6	40	13	10
Orton ⁵	RTOG 88-08	qdRT	11.4	46	19	6
Saunders ¹³	CHART	qdRT	12	50	20	10
Orton ⁵	RTOG 88-08	bid RT	12.3	51	24	13
Saunders ¹³	CHART	tid RT	15	61	30	20
Dillman ⁴	CALGB 8433	CT → qdRT	13.7	54	26	24
Orton ⁵	RTOG 88-08	CT → qdRT	13.8	60	32	15
Furuse ⁶	Japan	CT → qdRT	13	55	27	14
Curran ⁷	RTOG 9410	CT → qdRT	14.6	57	—	31
Belani	ECOG 2597	CT → qdRT	13.7	53	28	15
Belani	ECOG 2597	CT → tid RT	20.3	59	37	20
Furuse ⁶	Japan	CT + qdRT	17	64	34	22
Curran ⁷	RTOG 9410	CT + qdRT	17.1	63	—	37
Curran ⁷	RTOG 9410	CT + bid RT	19.6	61	—	40

Abbreviations: CALGB, Cancer and Leukemia Group B; qdRT, once-daily radiation therapy; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; CHART, continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy; CT, chemotherapy.

Благодарю

за

внимание!



Вопросы?..