

Адъювантная лучевая терапия НМРЛ: всегда ли белое является белым?

Н.В.Деньгина

ГУЗ областной клинический
онкологический диспансер

Послеоперационная радиотерапия:

«Задачи послеоперационной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения сводятся к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудалённой клетчатке...»

PORT

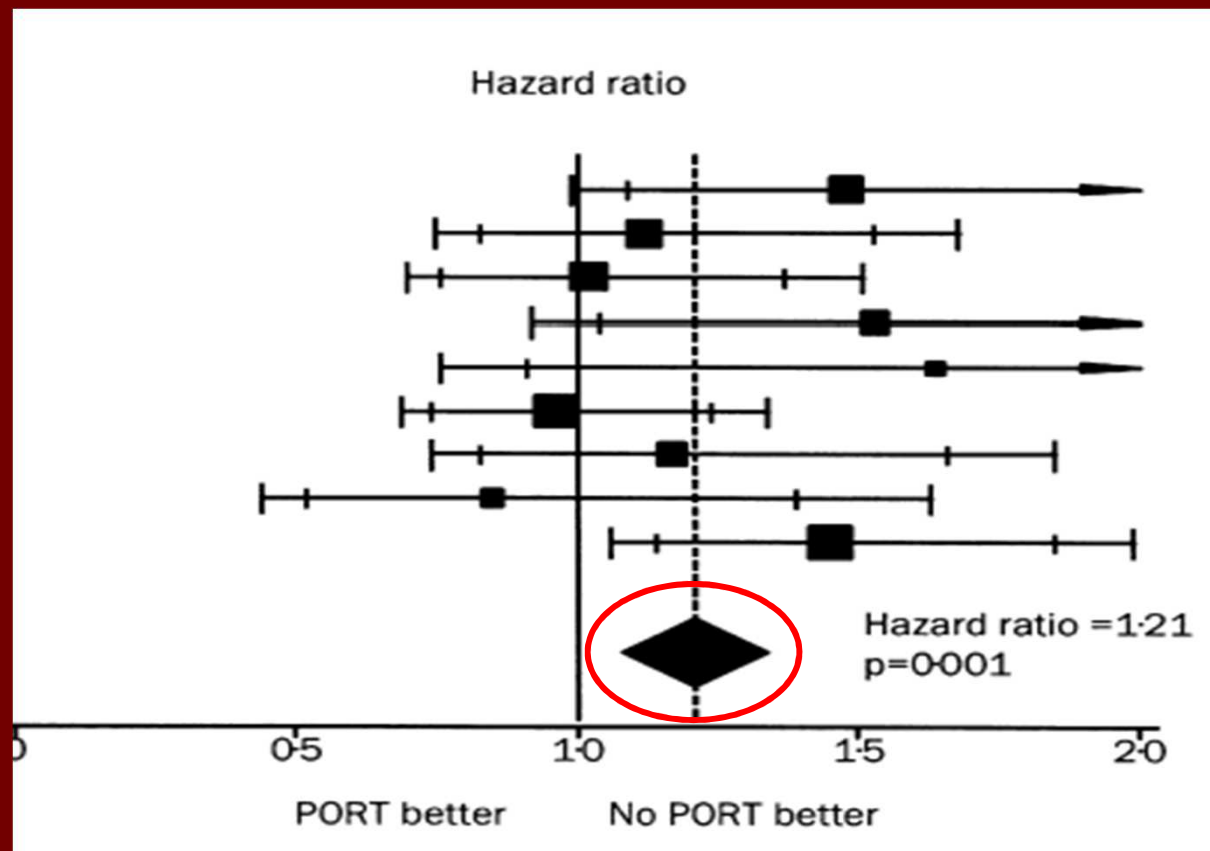
Послеоперационная радиотерапия?

Interpretation Postoperative radiotherapy is detrimental to patients with early-stage completely resected NSCLC and should not be used routinely for such patients. The role of postoperative radiotherapy in the treatment of N2 tumours is not clear and may warrant further research.

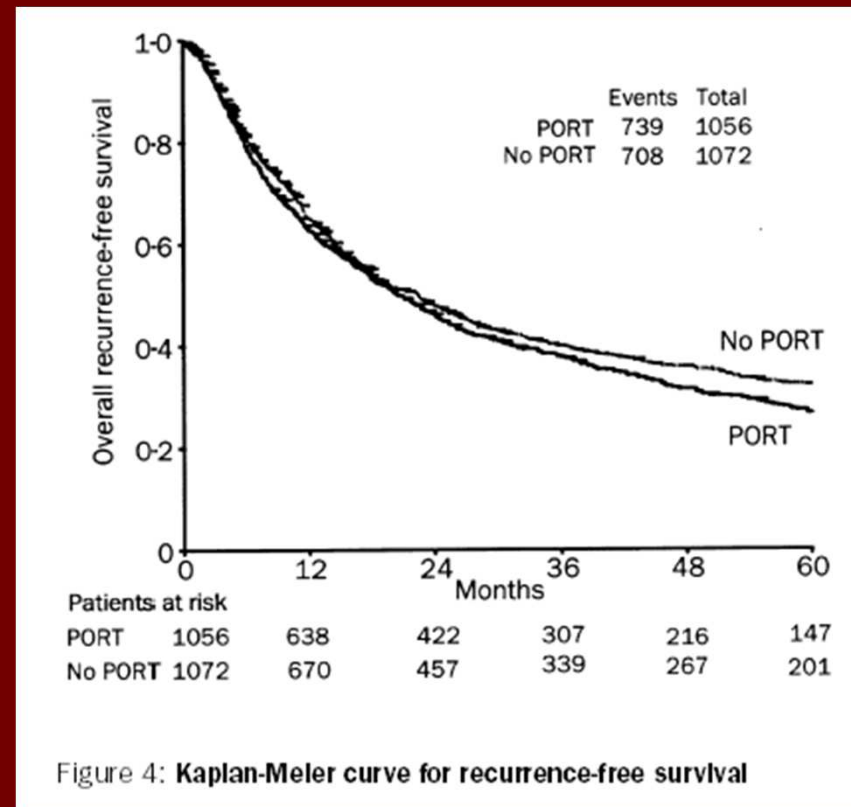
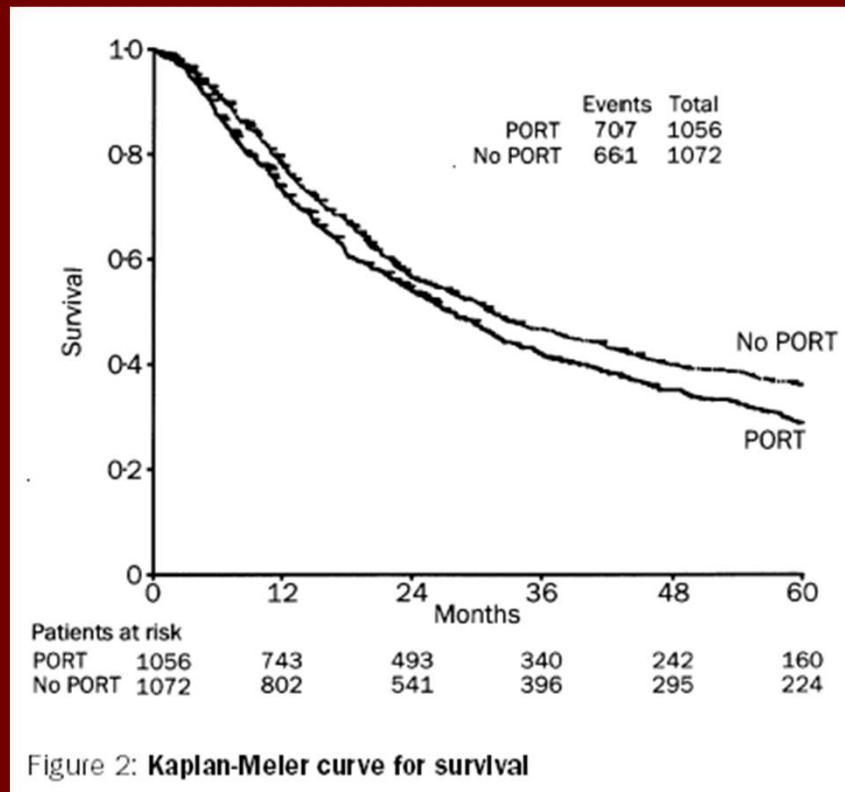
Lancet 1998; **352**: 257–63

- PORT мета-анализ 1998 год, 2128 больных, 9 исследований, срок наблюдения – 3,9 лет:
- Увеличение риска смерти на 21%, снижение 2-летней выживаемости больных на 7 %
(более справедливо для I/II, N0-N1)

PORT мета-анализ, 1998, Hazard ratio=1.21



PORT мета-анализ, 1998, общая и безрецидивная выживаемость

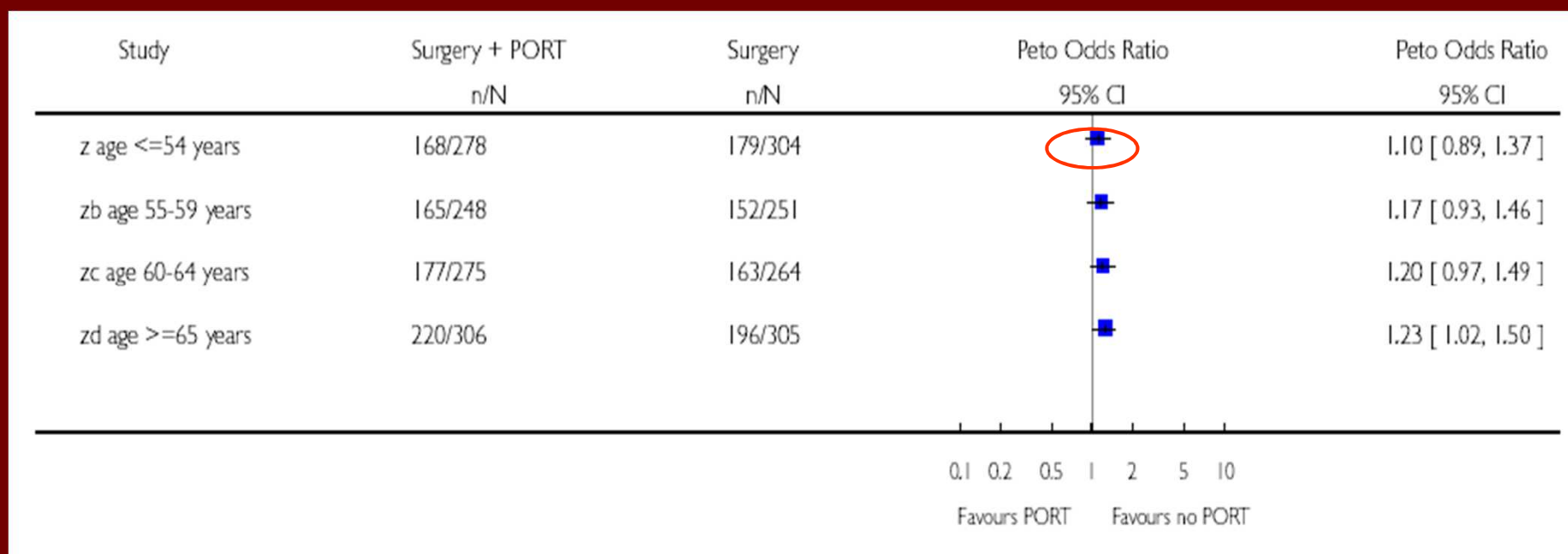


PORT meta-analysis 2005

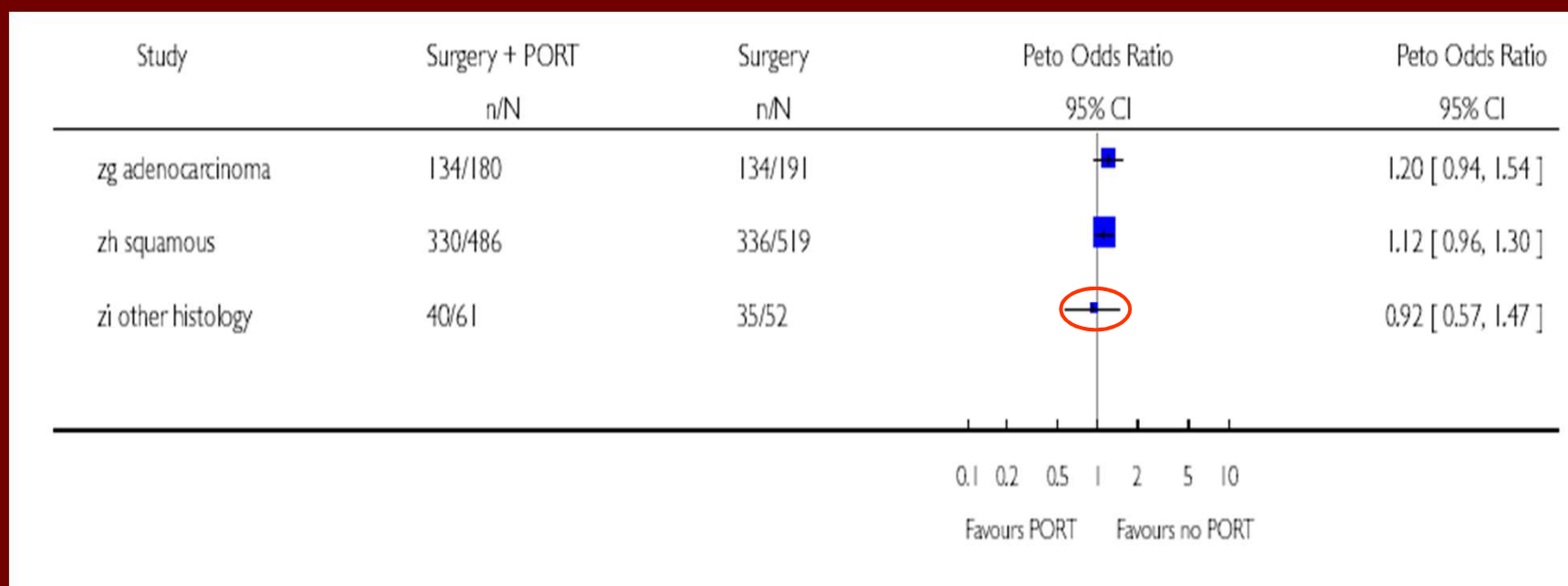
2232 больных, 10 исследований

- Hazard Ratio – 1.18 (1998 год – 1.21)
- ↓ общей выживаемости на 6%
- Наиболее справедливо для I/II, N0-N1
- Для III, N2 – не очевидно

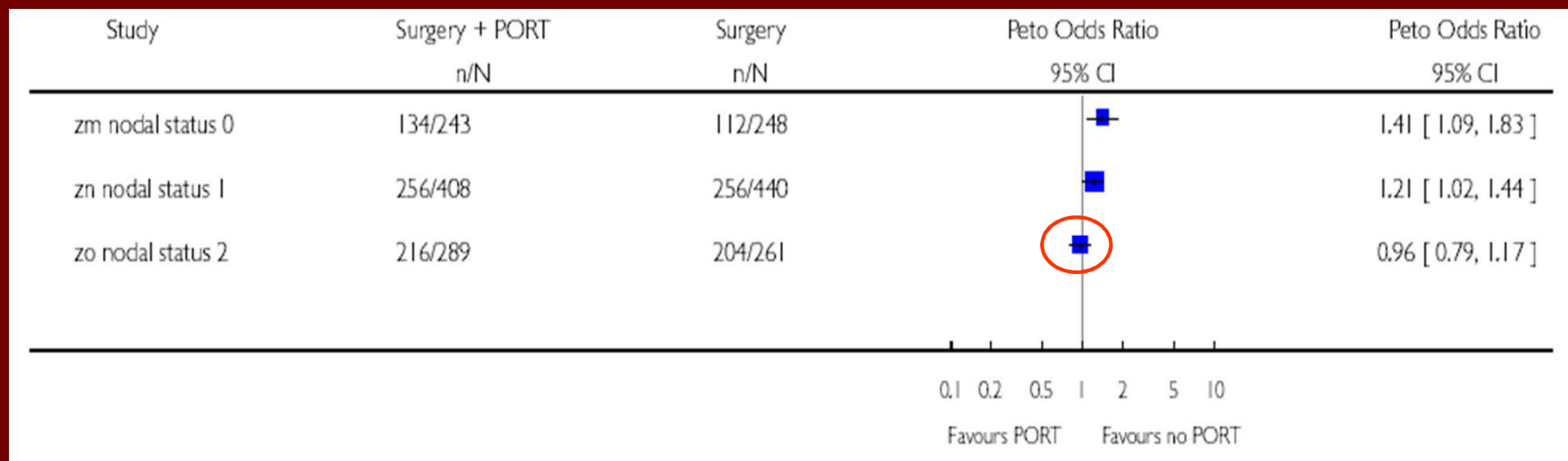
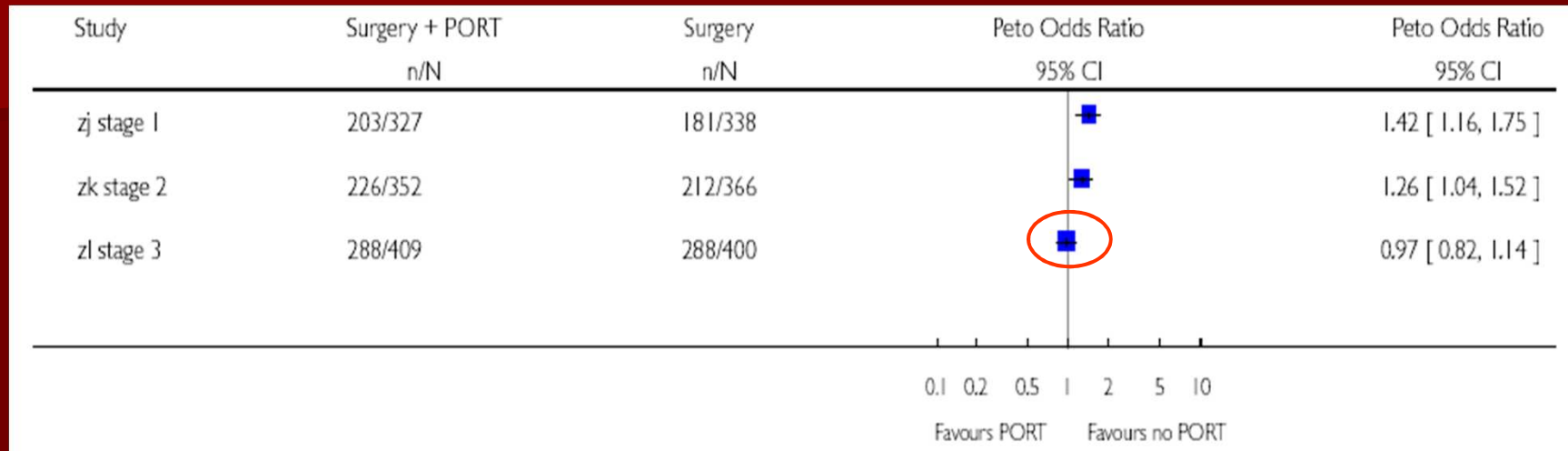
Выживаемость в соответствии с возрастом



В соответствии с морфологией опухоли



...стадия и статус л/у



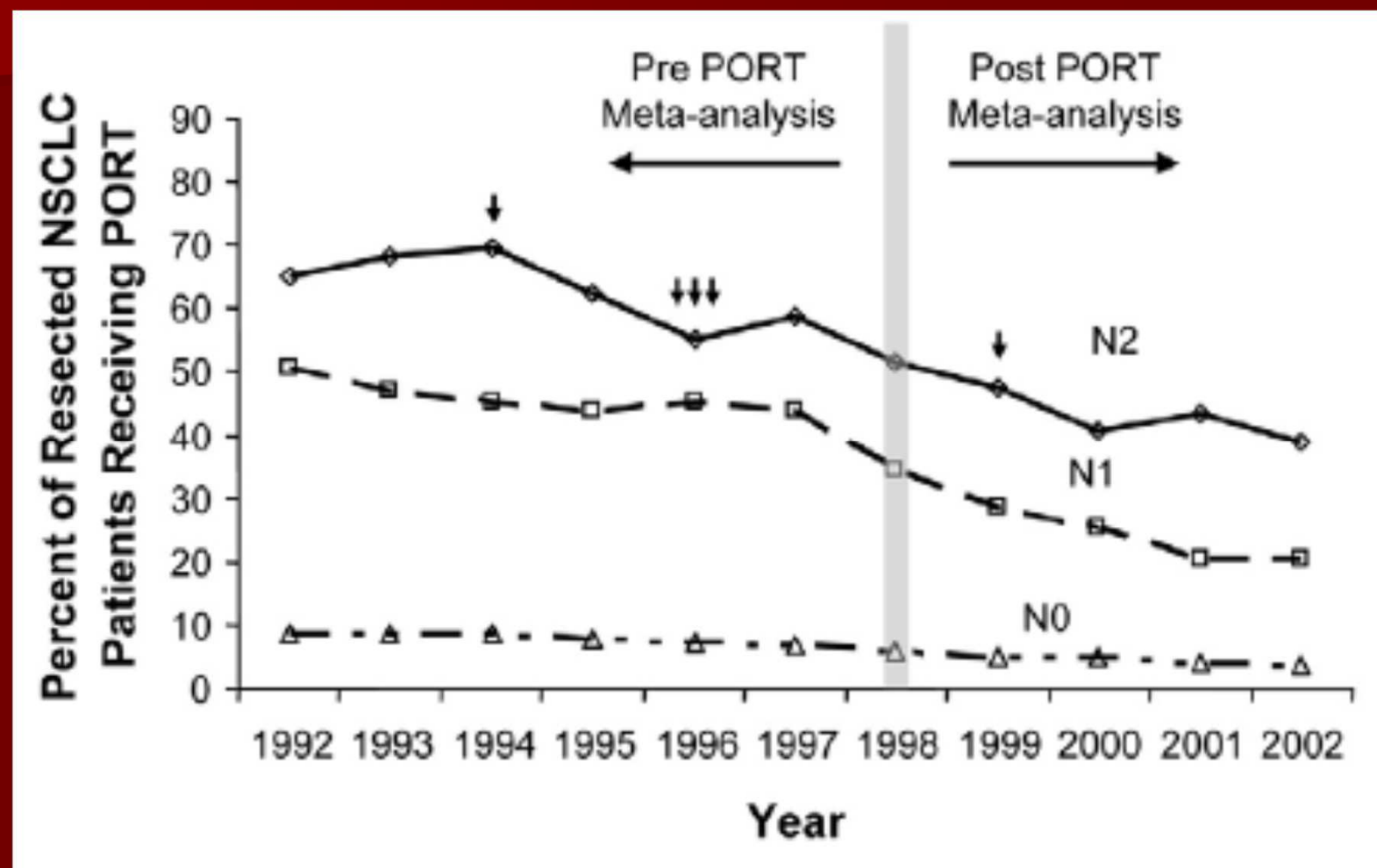
Bekelman JE et al,
Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2006
мета-анализ SEER Program, USA

- 22 953 больных с резектабельным НМРЛ I,II,IIIA стадий
- «В контексте неопределённости в отношении оптимального адъювантного лечения резецированного НМРЛ, можно сказать, что **использование послеоперационной лучевой терапии значительно ухудшает результаты лечения»**

PORT meta-analysis, обновление данных 2010 в Cochrane Library

- 2343 больных, 11 исследований
- Срок наблюдения – 4,4 года
- увеличение относительного риска смерти на 18%
- снижение 2-летней выживаемости на 5%.

PORT до и после мета-анализа



Doulliard, ANITA study, 5-летняя выживаемость в соответствии с лечением

	N0	N1	N2
Наблюдение	62,3%	31,4%	16,6%
PORT	43,8%	42,6%	21,3%
ПХТ	59,7%	56,3%	34,0%
ПХТ+ PORT	44,4%	40,0%	47,4%

Заметки наблюдателя

- 2005 год – 17, 2006 – 9 больных РЛ, получивших PORT в р/о, обработано – 21
- По стадиям: I - 1
II - 11
III - 9
- Гистология: плоскоклеточный рак – 10
аденокарцинома – 5
крупноклет. недиффер. – 1
другие – 3
мелкоклеточный рак (!) - 2

Март 2007...

- Оба МКРЛ умерли в сроки 1-3 мес. после лечения...
- 5 – рецидивы, метастазы, усугубление сопутствующих заболеваний (до 1 года)
- 3 – не появлялись в течение многих месяцев
- 11 (все – после ПХТ) – живы на момент начала 2007 года, некоторые продолжали лечение...

Около половины больных
получали лечение в р/о в
течение 5-6 недель без
особых на то показаний?..

«В чём правда, брат?..»



...N

НМРЛ: клиническое стадирование ненадёжно!

	pN0 (n = 67)	pN1 (n = 46)	pN2 (n = 56)	pN3 (n = 1)	Total No. of Patients
cN0 (n = 82)	47	18	16	1	82
cN1 (n = 38)	10	16	12	0	38
cN2 (n = 50)	10	12	28	0	50

NOTE. Missing data on six patients.

- Depierre et al JCO 2002;20;247

Nx?...
.

М.И.Давыдов, 2005: «В настоящее время идеология хирургического лечения в России отстаёт как минимум на 20 лет!»

- Удалить орган – не главная цель, гораздо важнее произвести адекватную полноценную лимфодиссекцию клетчатки средостения с лимфатическими узлами не только первого, но и второго, третьего порядка

Медиастинальная лимфодиссекция

- Keller et al, 2000: n=373 больных НМКР II и IIIa стадии
- Проспективное рандомизированное исследование III фазы

187 – систематическая выборка (рутинная биопсия л/узлов на различных уровнях)

186 – полная медиастинальная лимфодиссекция

Медиастинальная лимфодиссекция

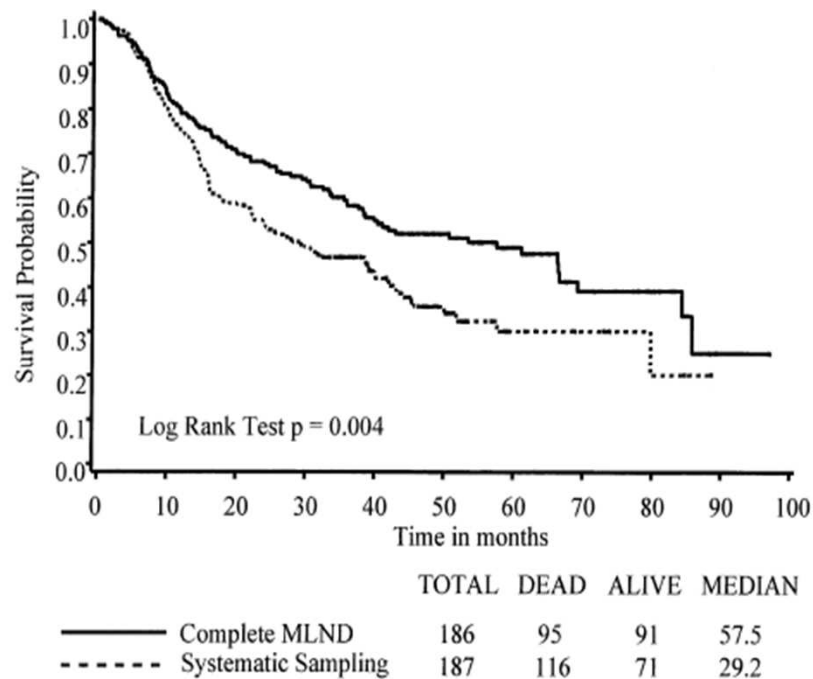


Fig 2. Survival. Patients who underwent complete MLND survived significantly longer than those patients who underwent SS.

- Более справедливо для опухолей правого лёгкого

Медиастинальная лимфодиссекция

- Wu Y. Lung Cancer 2002,
рандомизированное исследование, N=532
5%-летняя выживаемость – 50,4% vs 34.0%

- Lardinois D et al 2005, n=100

Безрецидивная выживаемость: 60,2 мес. vs 44,6 мес.

Локальные рецидивы: 12,5% vs 45%

- Gajra A et al 2003, n=442

5-летняя выживаемость в зависимости от
количества удалённых л/узлов:

47% – 73% – 76% – 79%

Медиастинальная лимфодиссекция (Gajra 2003)

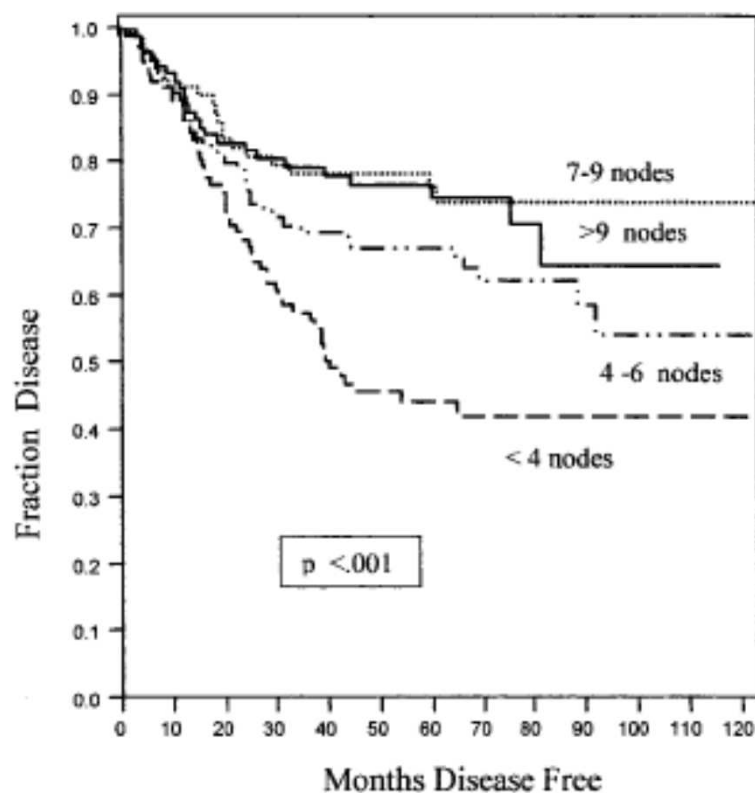


Fig 3. Overall survival with total number of lymph nodes assessed.

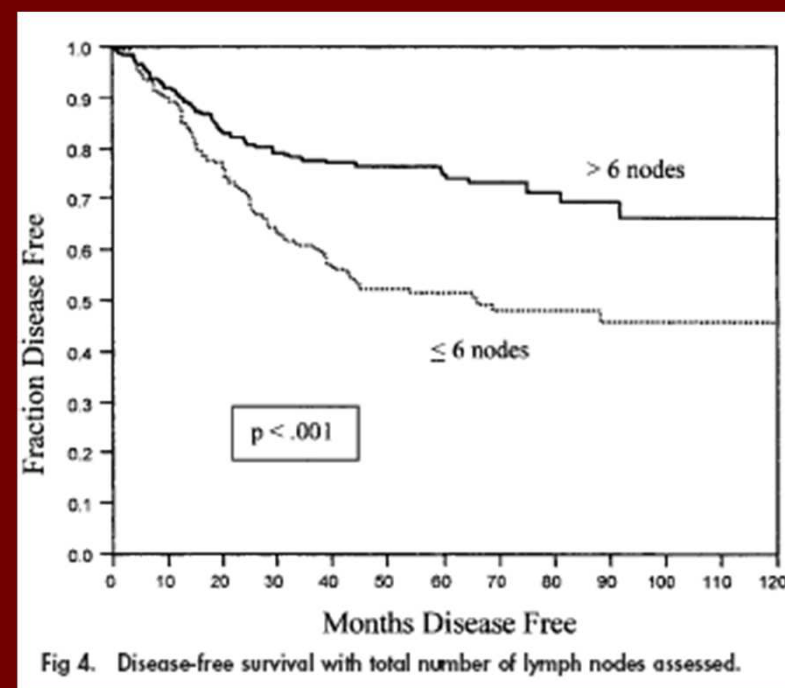


Fig 4. Disease-free survival with total number of lymph nodes assessed.

Медиастинальная лимфодиссекция — и
диагностическая, и лечебная процедура!

Рекомендации по PORT при IIA-B зарубежные и отечественные

	National Cancer Institute www.cancer.gov	Алгоритмы диагностики и лечения ЗНО 2010
Оперативное вмешательство	Очевидное при IB-II: - 4-летняя выживаемость при резекции лёгкого с ПМД выше, чем при резекции с ЧМД (1 ур.)	При ст.II (T1-2N1M0) -лобэктомия -Билобэктомия -пневмонэктомия
	- Риск локального и отдалённого рецидива достоверно ниже при ПМД (1 уровень)	-лобэктомия с клиновидной или циркулярной резекцией бронха
	- Нет разницы в послеоперационной летальности	Все операции выполняют с медиастинальной лимфодиссекцией!

Рекомендации по PORT при IIA-B зарубежные и отечественные

	National Cancer Institute	Алгоритмы диагностики и лечения ЗНО 2010
PORT	PORT-мета-анализ: Увеличение 18% риска смерти при PORT в сравнении с только операцией	При ст.II (T1-2N1M0) Послеоперационная лучевая терапия после радикальной операции
	Результаты выживаемости без локальных, отдалённых и общих рецидивов хуже при PORT (1A уровень)	Конвенциональная или конформная лучевая терапия на регионарные л/узлы РОД – 2Гр, СОД – 40-45 Гр
	Необходимо подтверждение позитивного влияния технического усовершенствования, точного определения объёмов облучения и лимитирования дозы на сердце	

Сертификационный курс по радиотерапии: Казань, апрель 2012

- «Согласно отечественным стандартам, больным немелкоклеточным раком лёгкого I-II стадии показана послеоперационная лучевая терапия на зону средостения со стороны поражения после реабилитации дыхательной функции через 4-5 недель после операции, в режиме традиционного или ускоренного фракционирования до суммарной дозы 50-70 Гр. Рассматривается вопрос о повышении СОД свыше 70Гр»...



Адьювантная химиотерапия

- мета-анализ 1995 года (Stewart et al, Br Med J 1995) – нет преимуществ
- IALT 2004 – 5% преимущества в 5ти летней выживаемости! ($p=0.03$)
- CALGB 2004 – 12% в 4хлетней выж-ти, в т.ч. для IB (ASCO 2006 – не рекомендовано для IB)
- Канадское исследование (Winton et al, 2005) – 15% в 5-летней выживаемости (при II, но не IB)!

Исследование ANITA, 2005:

уменьшение риска прогрессирования на 26%, риска смерти – на 21%

	Наблюдение	Адъюв. ХТ
Число больных	433	407
Медиана времени до прогрессирования	20,7 мес.	36,3 мес.
Медиана продолжительности жизни	43,8 мес	65,8 мес.
5-летняя выживаемость для всех больных:	42,6%	51,2%
Ст. IV	63%	62%
Ст. II	39%	52%
Ст. IIIA	26%	42%

J.I.Doulliard, 2007:

- «В клинической практике, для больных НМРЛ II-IIIА стадий, **адъювантная химиотерапия должна быть новым золотым стандартом**. Комбинация цисплатин-винорельбин явно лучше, хотя другие цисплатин-содержащие комбинации демонстрируют, по крайней мере, почти идентичную эффективность».
- При IV стадии адъювантная ХТ не может быть рекомендована как стандарт лечения

Резектабельный НМРЛ, ВЫВОДЫ:

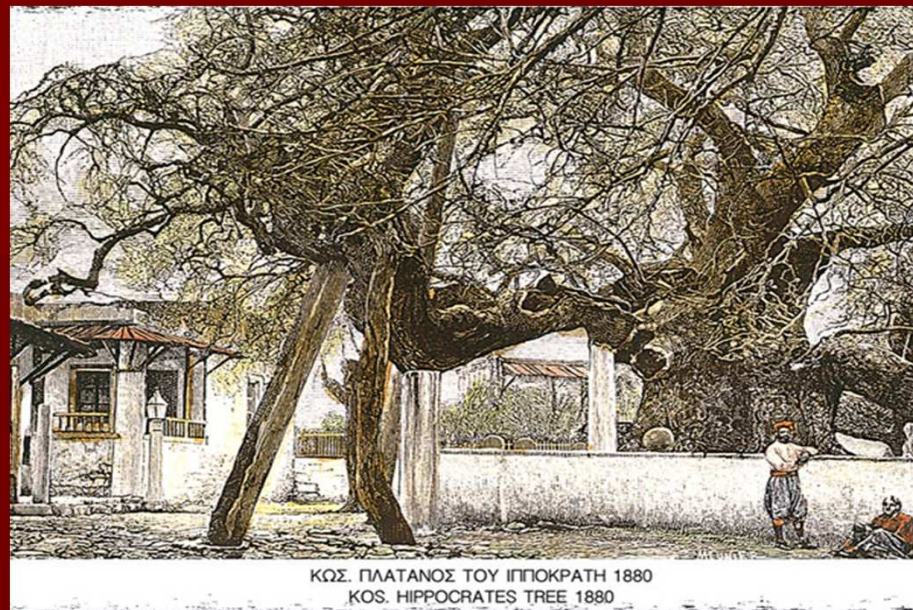
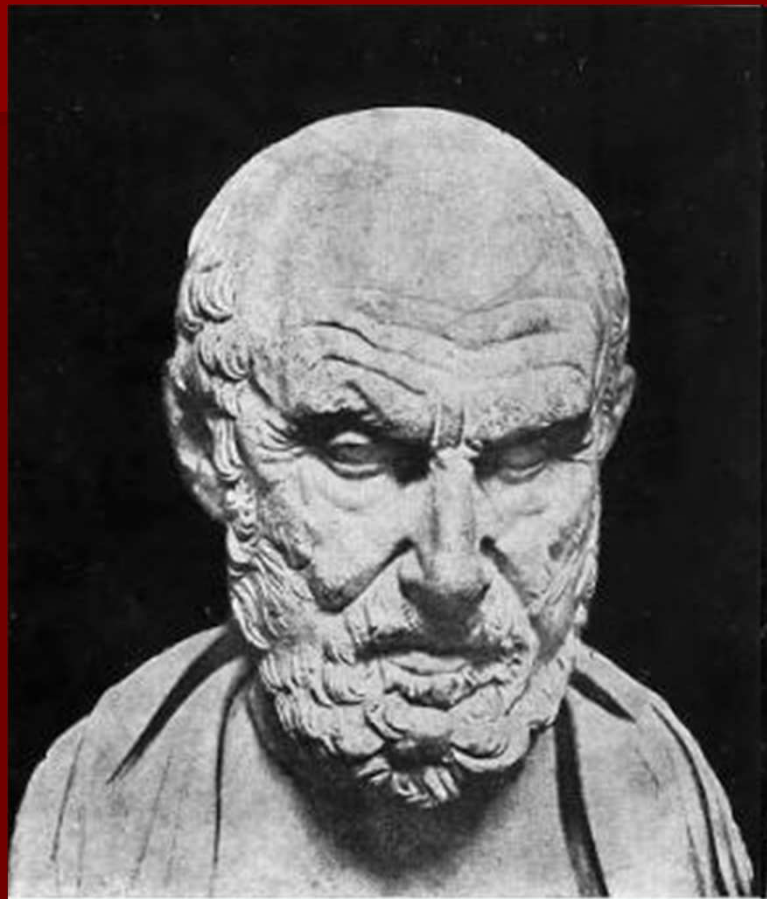
- **Истинный радикализм** оперативного вмешательства
- Адьювантная ПХТ, но не ЛТ - стандарт
- Возможно - более широкое применение неоадьювантного лечения при III стадии

Резектабельный НМРЛ, ВЫВОДЫ:

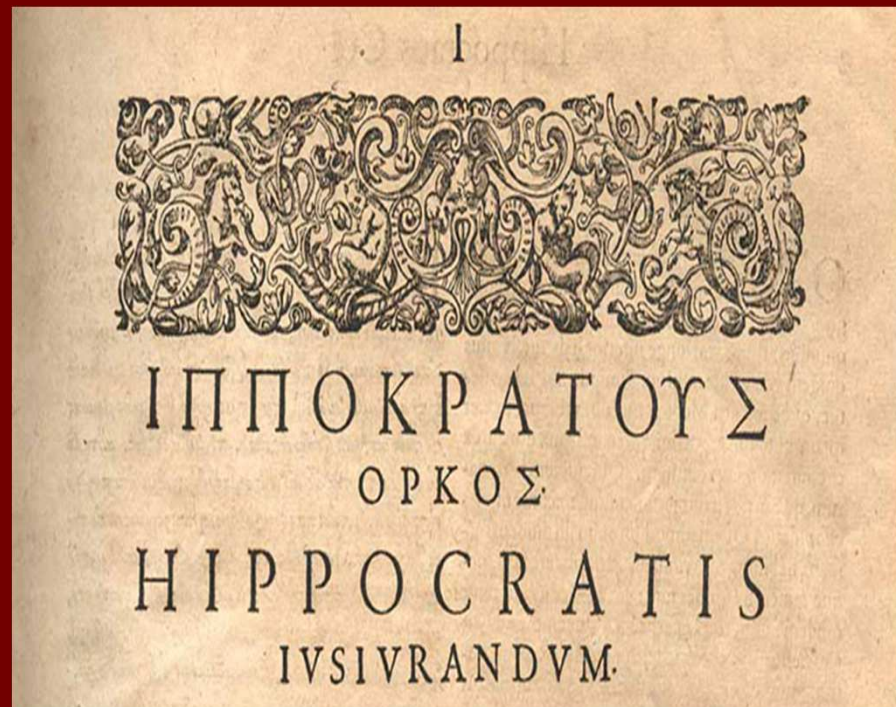
- Послеоперационная ЛТ у больных резектабельным НМРЛ I-II стадий НЕ ДОЛЖНА применяться в качестве рутинного метода
- НО: возможны особые показания к назначению PORT:
 - наличие опухолевых клеток в линии резекции
 - III стадия, N2
 - молодой возраст больных (до 50 лет) - ??
 - Редкие морфологические варианты - ?

Резектабельный НМРЛ, ВЫВОДЫ:

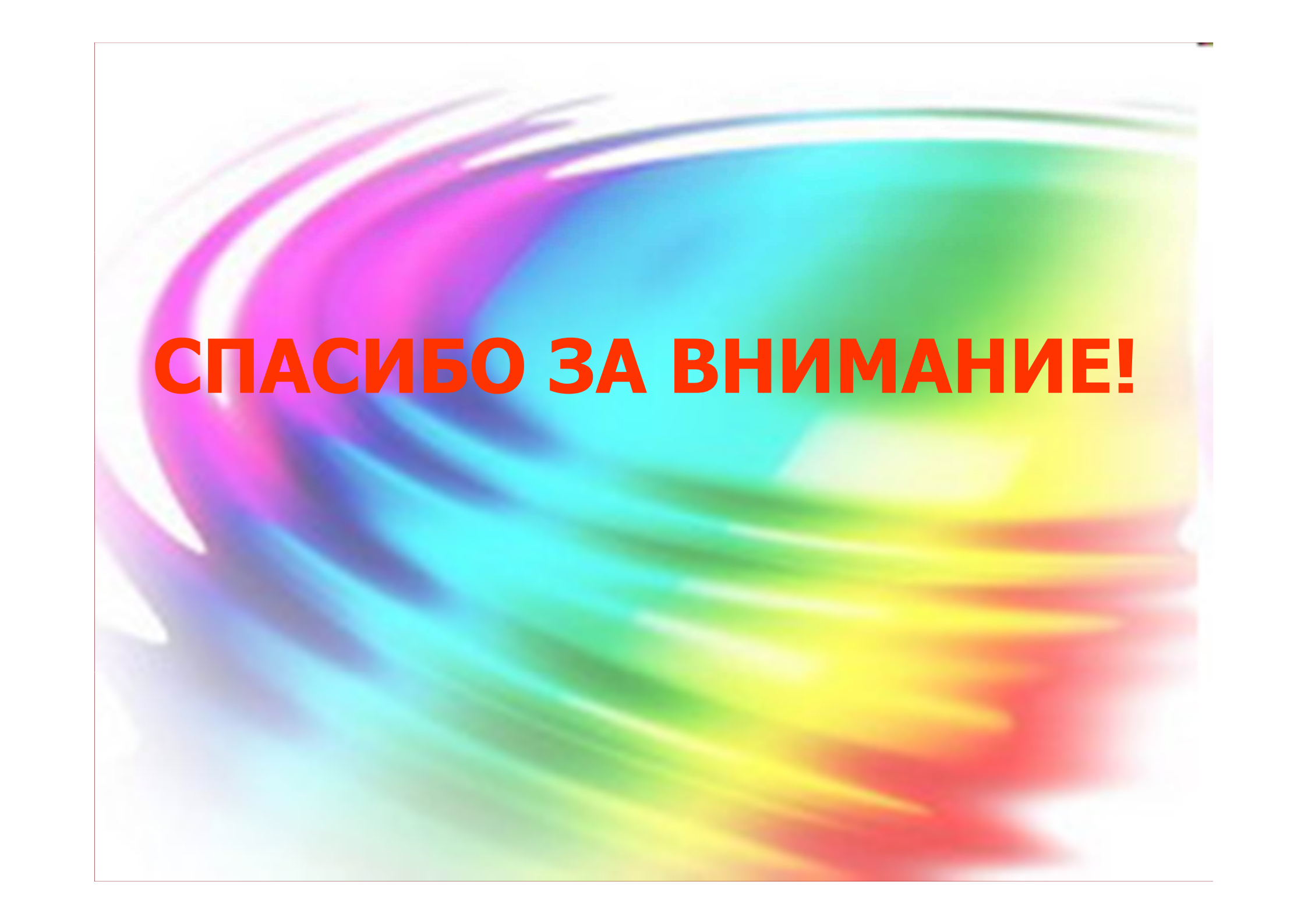
- Роль адъювантной лучевой терапии должна быть переоценена в новых исследованиях на новом витке развития техники и технологий



«Не навреди»



*«...Я направляю режим
больных к их выгоде
сообразно с моими
силами и моим
разумением,
воздерживаясь от
причинения всякого вреда
и несправедливости...»*



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!