



**Radioterapia w ramach leczenia skojarzonego chorych na
DKRP (sekwencyjna i jednoczesna radiochemioterapia)
– rekomendacje i rzeczywistość**

dr hab. n. med. A. Maciejczyk
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Zakład Teleradioterapii

Łódź, 06.10.17 r.

DRBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (DKRP)

SMALL-CELL LUNG CANCER (SCLC)

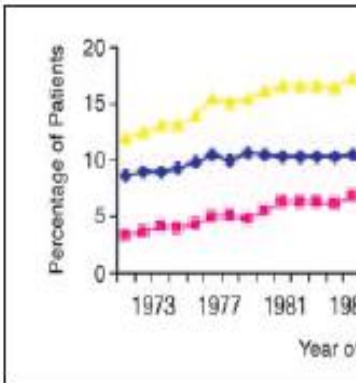


Fig 1. The diagnosis of small-cell lung cancer over 20 years

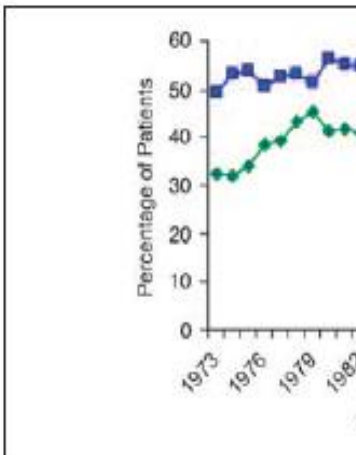
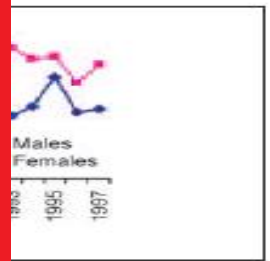
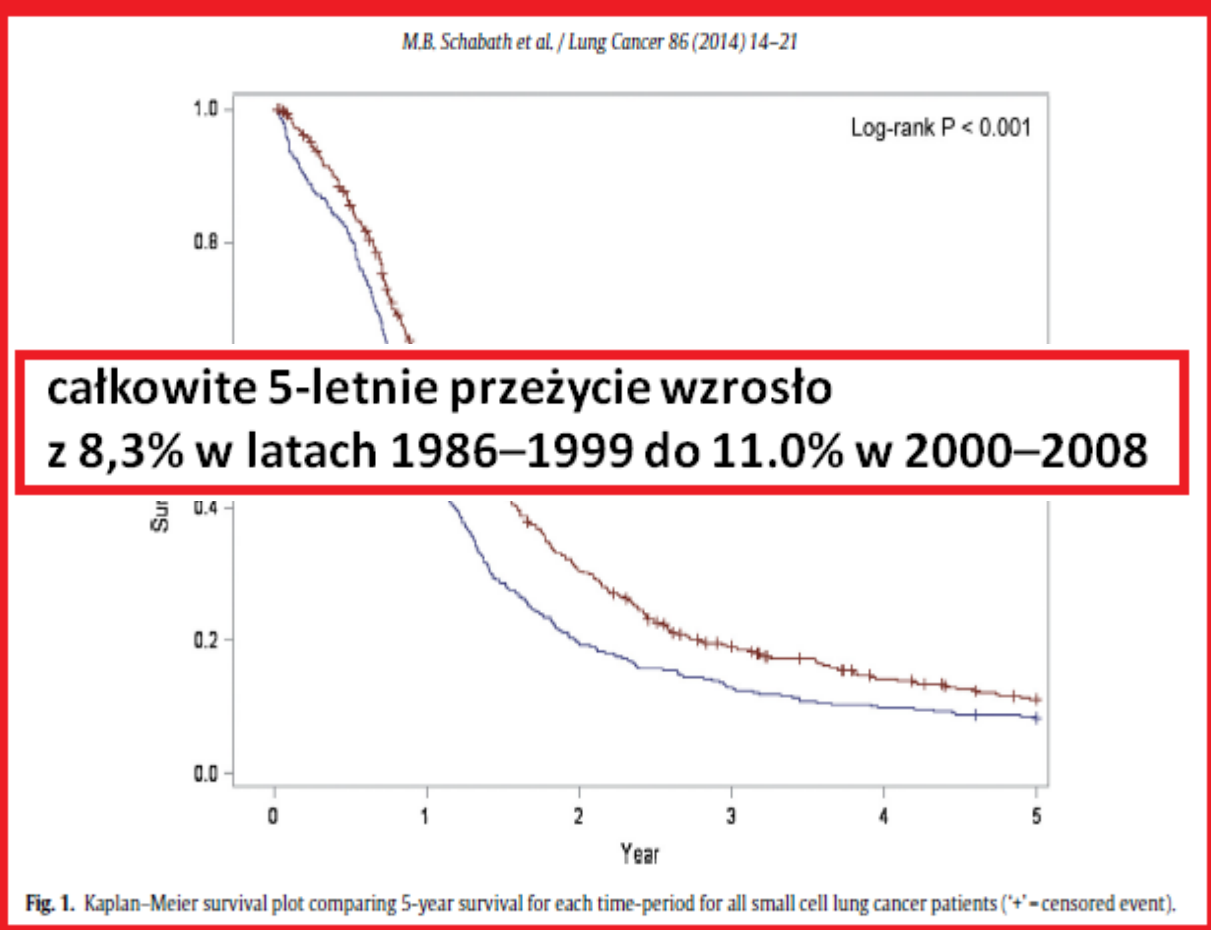
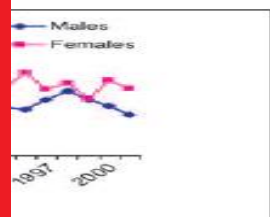


Fig 5. The diagnosis of small-cell lung cancer by stage.



small-cell lung cancer.



small-cell lung cancer.

ED-SCLC

4,6%
2-letnie

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA DKRP

- 1957 r. - definicja postaci ograniczonej i uogólnionej - Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) **limited-stage** (LS-SCLC) i **extensive-stage** (ES-SCLC) disease [Zelen M. Cancer Chemother Rep. 1973]
- 1989 r. - redefinicja - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) - włączenie do **LD** (limited stage disease) węzłów chłonnych śródpiersiowych i nadobojczykowych strony przeciwnej/kontralateralnej oraz ipsilateralnego wyсіęku w opłucnej [Stahel RA Lung Cancer. 1989]
- 2007 r. - IASLC/AJCC - klasyfikacja TNM [Shepherd J Thorac Oncol. 2007]

The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors

Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification

William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD,† Andrew G. Nicholson, MD,‡ Yasushi Yatabe, MD,§ John H. M. Austin, MD,|| Mary Beth Beasley, MD,¶ Lucian. R. Chirieac, MD,# Sanja Dacic, MD,** Edwina Duhig, MD,†† Douglas B. Flieder, MD,‡‡ Kim Geisinger, MD,§§ Fred R. Hirsch, MD,||| Yuichi Ishikawa, MD,¶¶ Keith M. Kerr, MD,### Masayuki Noguchi, MD,*** Giuseppe Pelosi, MD,††† Charles A. Powell, MD,‡‡‡ Ming Sound Tsao, MD,§§§ and Ignacio Wistuba, MD,||| |||*
On Behalf of the WHO Panel

NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE (*neuroendocrine tumours*)

główne postaci morfologiczne:

rak drobnokomórkowy (*small cell carcinoma*)

postać złożona (*combined SCC*)

rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny (*large cell neuroendocrine carcinoma*)

postać złożona (*combined LCNEC*)

rakowiaki (*carcinoid tumours*)

rakowiak typowy (*typical carcinoid*)

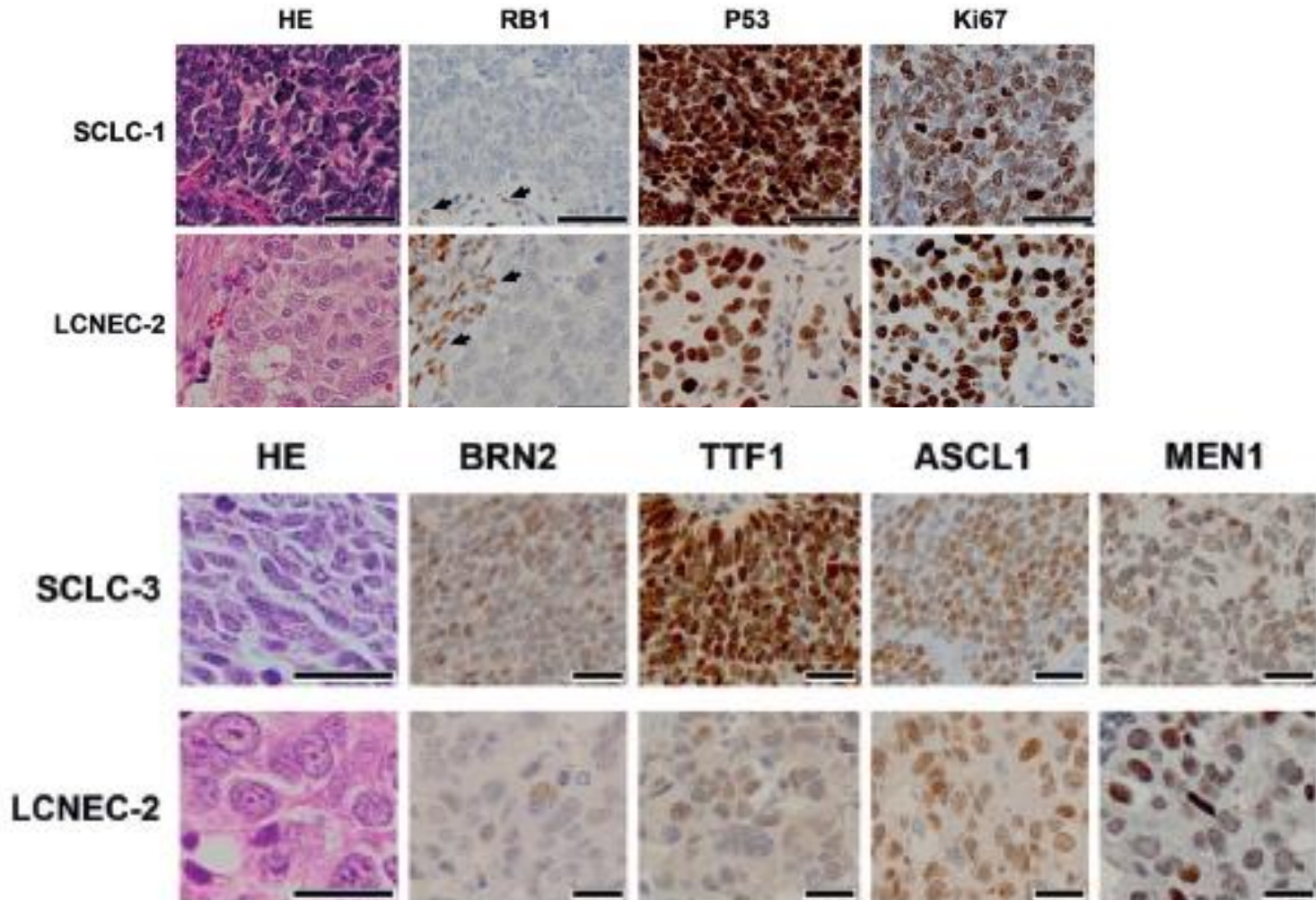
rakowiak atypowy (*atypical carcinoid*)

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA DKRP

Original Article

Expression of developing neural transcription factors in lung carcinoid tumors

Tetsuya Endo,^{1,2} Takuya Yazawa,^{1*} Yukiko Shishido-Hara,¹ Masachika Fujiwara,¹ Hiroaki Shimoyamada,¹ Jun Ishii,¹ Hanako Sato,³ Kelsel Tachibana,⁴ Hidefumi Takel,⁴ Haruhiko Kondo,⁴ Tomoyuki Goya,⁴ Shunsuke Endo² and Hiroshi Kamma¹



DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA DKRP

The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases

Erik Thunnissen, MD, PhD^a, Alain C. Borczuk, MD, PhD, Douglas B. Flieder, MD, PhD, Birgit Witte,

Table 4. IHC Stains in Differential Diagnosis of SCLC			
Differential	IHC	SCLC	Other Diagnosis
Pro-SCLC	Cytokeratin (types 8, 18, 7)	Dotlike cytoplasmic staining in SCLC	Diffuse cytoplasmic staining does not exclude SCLC but is also found in LCNECs and other SqCCs, crushed carcinoids, metastatic carcinoma
	MIB1/Ki67	50% of the nuclei are positive	>50% also in LCNEC, e.g. metastases CRC; <25% in carcinoid
	TTF1	Positive in 90% of SCLCs ^a	Lack of TTF1 may be present in LCNEC and in many carcinoids
	CD56	Membranous abundant staining in 98%	Lack of membranous staining fits with many other Dx (e.g. LCNEC)
	Chromogranin A	Focal positivity in occasional tumor cell, sensitivity 46%-90%	If strong diffuse staining, consider carcinoid; if focal or diffuse staining, few NSCLCs, nonepithelial tumors; negative staining fits with many other Dx
	Synaptophysin	Focal or diffuse staining, sensitivity 100%	Focal or diffuse staining, few NSCLC, nonepithelial tumors; negative staining fits with many other Dx
	p16	Nuclear staining 95%-100%	Nuclear staining in LCNEC in 95%. Lack of p16 positivity fits with many other Dx (e.g. NSCLC [also with NE staining])
	pRb	Negative in SCLC	LCNEC positive or negative, AC positive
Differential diagnostic stains depending of cytokeratin			
Negative cytokeratin stain result			
	Vimentin	Negative in SCLC	Positivity supports Dx other than carcinoma but also sarcomatoid carcinoma
	CD45	Negative in SCLC	Positivity supports non-Hodgkin's lymphoma ^c
	CD99	Negative in SCLC	Positivity supports Ewing sarcoma
	S100	Negative in SCLC	Positivity supports melanoma
Positive cytokeratin result			
	p40	Negative in SCLC	Positivity supports ^b (basaloid) SqCC, metastases of SqCC
	ER, PR	Negative in SCLC	Positivity supports metastatic breast carcinoma
	PSA	Negative in SCLC	Positivity supports metastatic prostate carcinoma
	p63	Occasionally focally positive in SCLC	Focal positivity may be present in LCNEC, carcinoid; positivity in >80% of nuclei favors SqCC.
	OTP	Negative in SCLC	Positive in typical carcinoid

REKOMENDACJE



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Small Cell Lung Cancer

Version 3.2017 — February 23, 2017

NCCN.org

Continue



Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2013 – Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi99-vi105.

Authors: M. Früh, D. De Ruysscher, S. Popat, L. Crinò, S. Peters, E. Felip

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

1. **LD - radioterapia radykalna skojarzona z chemioterapią - jednoczasowa i sekwencyjna:**
 - **rola radioterapii**
 - **czas napromieniania**
 - **frakcjonowanie**
 - **objętości tarczowe (ENI)**
 - **ograniczenia dawek**
 - **kombinacje CYTOSTATYK-RT**
2. LD – PCI.
3. ED - radioterapia paliatywna na obszar klatki piersiowej.
4. ED – PCI.
5. OLIGOMETASTATYCZNY SCLC.
5. Napromienianie po leczeniu chirurgicznym.

ROLA RADIOTERAPII W DKRP [EBM]

METAANALIZA PIGNONA

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Dec. 3, 1992

A META-ANALYSIS OF THORACIC RADIOTHERAPY FOR SMALL-CELL LUNG CANCER

JEAN-PIERRE PIGNON, M.D., RODRIGO ARRIAGADA, M.D., DANIEL C. IHDE, M.D., DAVID H. JOHNSON, M.D.,
MICHAEL C. PERRY, M.D., ROBERT L. SOUAMI, M.D., OLA BRODIN, M.D., RUDOLF A. JOSS, M.D.,
MERRILL S. KIES, M.D., BERNARD LEBEAU, M.D., TAISUKE ONOSHI, M.D., KELL ØSTERLIND, M.D.,
MARTIN H.N. TATTERSALL, M.D., AND HENRY WAGNER, M.D.

- metaanaliza 13 badań randomizowanych
- 21 000 pacjentów
- poprawa o **5,4%** wskaźnika 3-letniego przeżycia oraz zmniejszenie ryzyka zgonu o 14% po dodaniu RT do CHTH

METAANALIZA WARDE

*J Clin Oncol 10:890-895. © 1992 by American Society of
Clinical Oncology.*

Does Thoracic Irradiation Improve Survival and Local Control in Limited-Stage Small-Cell Carcinoma of the Lung? A Meta-Analysis

By P. Warde and D. Payne

- metaanaliza 11 randomizowanych badań klinicznych
- poprawa 2-letniego przeżycia OS o **5,4%** i , kontroli miejscowej o 25%, z nieznacznym zwiększeniem częstości śmierci związanej z leczeniem (zarówno RTCHTH skojarzona, jak i sekwencyjna) po dodaniu RT do CHTH

OBSERWACJA NCDB GASPAR

Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (Stages I-III):
Observations from the National Cancer Data Base

Laurie E. Gaspar, E. Greer Gay, Jeffrey Crawford, Joe B. Putnam, Roy S. Herbst, James A. Bonner

May 2005 Volume 6, Issue 6, Pages 355-360

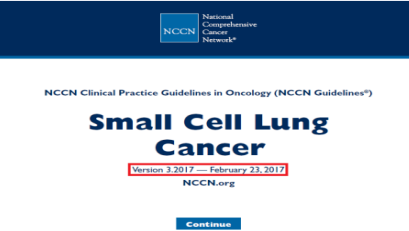
DOI: <http://dx.doi.org/10.3816/CLC.2005.n.015>



- retrospektywne
- poprawa przeżycia po zastosowaniu RTCHTH

CZAS RADIOTERAPII [REKOMENDACJE]

RTCHTH JEDNOCZASOWA VS SEKWENCYJNA RT WCZESNA VS PÓŹNA

WYTYCZNE	CZAS RADIOTERAPII
 Onkologia W PRAKTYCE KLINICZNEJ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Część 1 Aktualizacja na dzień 07.11.2014	• <u>ZAŁECANA JEDNOCZESNA RTCHTH, najpóźniej w trakcie 2. cyklu CTH</u> • w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia, jednak kosztem względnie <u>wysokiego udziału ostrych odczynów popromiennych</u>
 NCCN National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer Version 3.2017 — February 23, 2017 NCCN.org Continue	• <u>ZAŁECANA JEDNOCZESNA RTCHTH, WCZESNA, z 1 lub 2. cyklem chemioterapii</u> [kategoria 1] • preferowana jednoczasowa vs sekwencyjna
 ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2013 – Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi99-vi105 Authors: M. Früh, D. De Rijsscher, S. Popat, L. Crino, S. Peters, E. Felip	• <u>ZAŁECANA JEDNOCZESNA RTCHTH</u> [I, A] • warunek – dobry stan ogólny • rozpoczęcie RT KLP do 30 dni po rozpoczęciu CHTH [II, B]

RADIOCHEMIOTERAPIA JEDNOCZASOWA OGRANICZONA POSTAĆ – LD – I-III wg TNM

1. Wskazania:

- LD,
- dobry stan sprawności,
- bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań.

2. Przeciwwskazania:

- przerzuty do nadobojczykowych węzłów chłonnych,
- płyn w jamie opłucnej ,
- brak możliwości objęcia zmiany należną dawką RTH z powodu jej znacznych wymiarów.

CZAS RADIOTERAPII **[EBM]**

RTCHTH SEKWENCYJNA VS JEDNOCZASOWA

TAKADA (2002)

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 M¹, Fukuoka M, Kawahara M, Suqiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H, Saijo N.

• PRZEWAGA JEDNOCZASOWEJ RTCHTH NAD SEKWENCYJNĄ

- badanie **randomizowane III fazy**
- **231** pacjentów
- dwa ramiona – skojarzona radiochemioterapia hiperfrakcjonowana (45 Gy) - rozpoczynająca się w 2. dniu 1. cyklu vs chemioterapia sekwencyjna z radioterapią, rozpoczynającą się po 4. kursie chth
- kontrola miejscowa bez różnic; średni czas przeżycia **27,2 mies.** (jednoczasowa) vs **19,7 mies.** (sekwencyjna)

CZAS RADIOTERAPII **[EBM]**

RT WCZESNA VS PÓŻNA

METAANALIZA FRIED (2002)

VOLUME 22 · NUMBER 23 · DECEMBER 1 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Systematic Review Evaluating the Timing of Thoracic Radiation Therapy in Combined Modality Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer

Daniel B. Fried, David E. Morris, Charles Poole, Julian G. Rosenman, Jan S. Halle, Frank C. Detterbeck, Thomas A. Hensing, and Mark A. Socinski

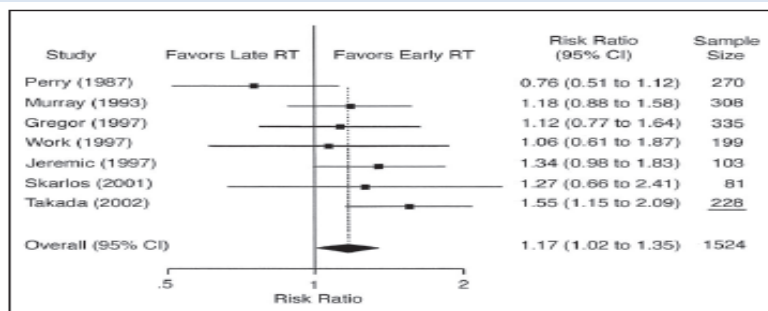


Fig 1. Two-year overall survival risk ratio forest plot for early v late thoracic radiation therapy (RT).

• PRZEWAGA WCZESNEJ RTCHTH NAD PÓŻNĄ

• metaanaliza

• 7 badań klinicznych

• 1524 pacjentów

• korzyść z zastosowania wczesnej RT większa dla pacjentów leczonych hiperfrakcjonacją (17% po 2 latach) i dla CHTH opartej na cisplatynie (10% po 2 latach)

• wczesna RT – początek do 9 tyg. po rozpoczęciu CHTH/przed 3 cyklem CHTH

METAANALIZA HUNCHAREK (2004)

The Oncologist®
Lung Cancer

The Oncologist 2004;9:665-672

A Meta-Analysis of the Timing of Chest Irradiation in the Combined Modality Treatment of Limited-Stage Small Cell Lung Cancer

MICHAEL HUNCHAREK,^a RONALD MCGARRY^b

^aDivision of Radiation Oncology, Department of Clinical Oncology, Marshfield Clinic Cancer Center, Marshfield, Wisconsin and The Meta-Analysis Research Group, Stevens Point, Wisconsin, USA; ^bDepartment of Radiation Oncology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

• PRZEWAGA WCZESNEJ RT NAD PÓŻNĄ

• metaanaliza

• 1574 pacjentów

CZAS RADIOTERAPII [EBM]

RT WCZESNA VS PÓŻNA

BADANIE SUN (2013)

original articles

Annals of Oncology

Annals of Oncology 24: 2088–2092, 2013
doi:10.1093/annonc/mdt1140
Published online 16 April 2013

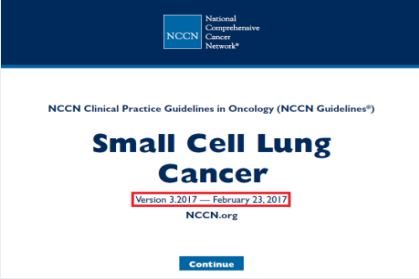
Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer[†]

J.-M. Sun^{1,‡}, Y. C. Ahn^{2,‡}, E. K. Choi^{3,‡}, M.-J. Ahn¹, J. S. Ahn¹, S.-H. Lee¹, D. H. Lee⁴, H. Pyo², S. Y. Song³, S.-H. Jung⁵, J. S. Jo⁶, J. Jo⁴, H. J. Sohn⁴, C. Suh⁴, J. S. Lee⁴, S.-W. Kim^{4,§} & K. Park^{1,§*}

- RT PÓŻNA NIE JEST GORSZA NIŻ WCZESNA
- badanie randomizowane III fazy
- **222** pacjentów
- radioterapia rozpoczęta z 3. cyklem chemioterapii nie jest gorsza niż wczesna radioterapia, a ma bardziej korzystny profil toksyczności w odniesieniu do częstości gorączki neutropenicznej

CZAS RADIOTERAPII [REKOMENDACJE]

SER - Start date to End of RT

WYTYCZNE	CZAS RADIOTERAPII
	-
	• <u>ZALECANY KRÓTKI CZAS OD ROZPOCZĘCIA CHTH</u> • krótszy czas od rozpoczęcia jakiejkolwiek terapii do końca RT (SER) jest związany z poprawą przeżycia
	-

CZAS RADIOTERAPII **[EBM]**

SER

BLACKSTOCK (2005)

original contribution

Clinical Lung Cancer, Vol. 6, No. 5, 287-292, 2005

Split-Course Versus Continuous Thoracic Radiation Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Final Report of a Randomized Phase III Trial

A. William Blackstock,¹ Jeffery A. Bogart,² Charles Matthews,¹ James F. Lovato,³ Thomas McCoy,³ Kim Livengood,⁴ Coty Ho,⁴ Douglas White,⁴ James N. Atkins,⁵ Antonius A. Miller⁴

- CZAS SER BEZ ZNACZENIA DLA PRZEŻYCIA
- badanie randomizowane II fazy
- 114 pacjentów
- przeżycie w ciągłej RT (SER 5 tyg.) i przerywanej radioterapii - split-course (SER 8 tyg.) porównywalne

CZAS RADIOTERAPII [EBM]

SER - Start date to End of RT

DE RUYSSCHER (2006)

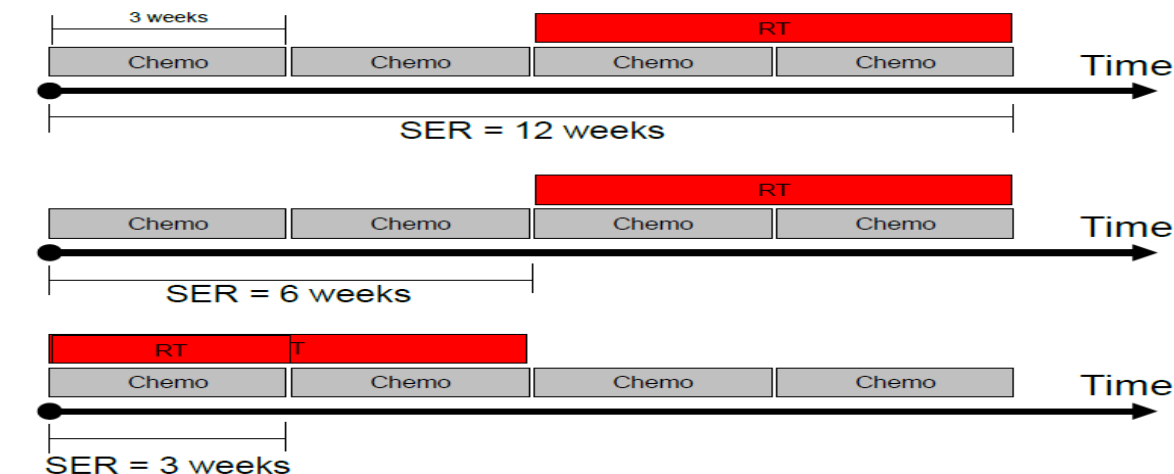
review

Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer

D. De Ruysscher^{1,2*}, M. Pijls-Johannesma², J. Vansteenkiste³, A. Kester⁵, I. Rutten⁴ & P. Lambin^{1,2}

Annals of Oncology 17: 543-552, 2006
doi:10.1093/annonc/mdj094
Published online 12 December 2005

- SKRÓCENIE SER POPRAWIA PRZEŻYCIA
- przegląd systematyczny
- SER <30 dni - 5-letni OS powyżej 20% i znacząco wyższy w porównaniu z dłuższym SER
- krótszy SER powoduje zwiększone ryzyko popromiennego zapalenia przełyku



RADIOCHEMIOTERAPIA JEDNOCZASOWA [RZECZYWISTOŚĆ]

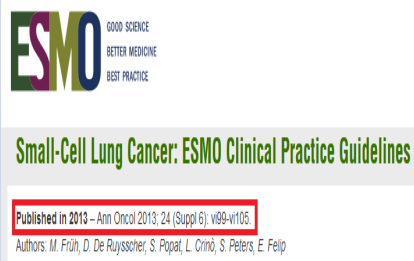
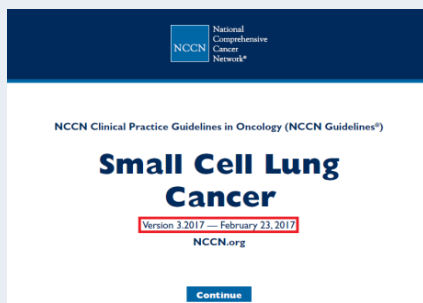
Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Olsztynie

Tabela I. Sposób leczenia (202 pacjentów)

Sposób leczenia	Liczba	%
Leczenie radykalne	126	62,4
Radiochemioterapia	123	97,6
Pooperacyjna radiochemioterapia	3	2,4
Radiochemioterapia jednoczasowa	77	61,1
Radiochemioterapia sekwencyjna	49	38,9
PCI	66	52,4
bez PCI	60	47,6
Radioterapia paliatywna	76	37,6

FRAKCJONOWANIE **[WYTYCZNE]**

WYTYCZNE



SCHEMAT FRAKCJONOWANIA

• KONWENCJONALNE LUB HIPERFRAKCJONOWANIE

- obecnie zaleca się konwencjonalnie frakcjonowaną RTH w dawce **55–60 Gy** lub RTH hiperfrakcjonowaną (**45 Gy w 2 frakcjach dziennie po 1,5 Gy** przez 3 tygodnie)

• KONWENCJONALNE LUB HIPERFRAKCJONOWANIE, ale optymalny sposób frakcjonowania nie został ustalony

- **45 Gy w 3 tyg.** (1,5 Gy dwa razy dziennie [BID]) jest lepsze (kategoria 1) w porównaniu z 45 Gy w 5 tyg. (1.8 Gy daily) [Turrisi, Schild]; w przypadku hiperfrakcjonacji BID 6-godzinna przerwa międzyfrakcyjna; jw. przypadku RTCHTH jednoczasowej BID jedynie chorzy w b. dobrym stanie ogólnym i z dobrą wydolnością płuc

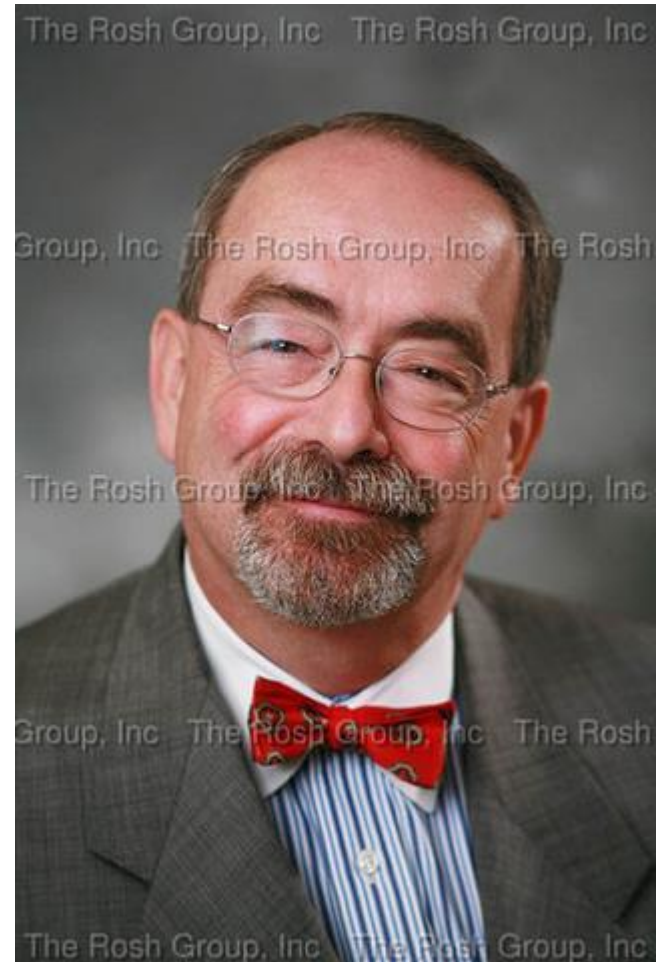
- w przypadku radioterapii raz dziennie – **60-70 Gy po 2 Gy/fr.**

• HIPERFRAKCJONOWANIE

- poza badaniami klinicznymi **schemat RT 2 razy dziennie po 1,5 Gy w 30 frakcjach (45 Gy)** powinien być zawsze rozważony u pacjentów w dobrym stanie, akceptujących przejściowo nasilone działania niepożądane [I, B]

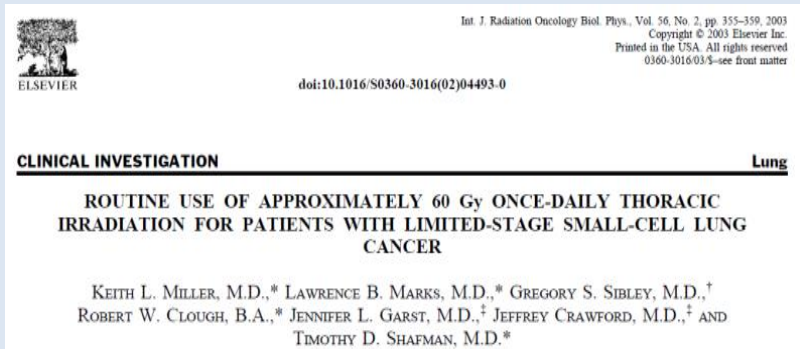
HIPERFRAKCJONOWANIE [EBM]

- **Turrisi AT, Glover DJ, Mason B, Alavi J, Fox K.** Concurrent **twice-daily** multi-field radiotherapy (2X/D XRT) and platinum-etoposide chemotherapy (P/E) for limited small cell lung cancer (LSCLC): update 1987. Proc Am Soc Clin Oncol **1987**;6:172. abstract.



FRAKCJONOWANIE KLASYCZNE **[EBM]**

MILLER (2003)



- DOBRA TOLERANCJA FRAKCJONOWANIA KONWENCJONALNEGO (60 Gy)
- badanie retrospektywne
- 65 pacjentów

BOGART (2004)



- FRAKCJONOWANIE KONWENCJONALNE JEST BEZPIECZNE (70 Gy)
- badanie prospektywne, randomizowane II fazy
- 57 pacjentów

FRAKCJONOWANIE [EBM]

HIPERFRAKCJONOWANIE VS KONWENCJONALNE

CHOI (1998)

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer.

N C Choi, J E Herndon 2nd, J Rosenman, R W Carey, C T Chung, S Bernard...L Leone, S Seagren, M Green

• USTALENIE MAKSYMALNYCH TOLEROWANYCH DAWEK

- badanie I fazy
- 50 pacjentów
- maksymalna tolerowana dawka w RT hiperfrakcjonowanej to 45 Gy w 30 fr., a konwencjonalna to 70 Gy w 35 fr.
- popromienne zapalenie przełyku jest toksycznością ograniczająca eskalację

TURRISI (1999)

ECOG/Intergroup 0096/RTOG 8815

TWICE-DAILY COMPARED WITH ONCE-DAILY THORACIC RADIOTHERAPY IN LIMITED SMALL-CELL LUNG CANCER TREATED CONCURRENTLY WITH CISPLATIN AND ETOPOSIDE

(N Engl J Med 1999;340:265-71.)

ANDREW T. TURRISI, III, M.D., KYUNGMIN KIM, PH.D., RONALD BLUM, M.D., WILLIAM T. SAUSE, M.D., ROBERT B. LIVINGSTON, M.D., RITSUKO KOMAKI, M.D., HENRY WAGNER, M.D., SEENA AISNER, M.D., AND DAVID H. JOHNSON, M.D.

• PRZEWAGA HIPERFRAKCJONACJI

- badanie prospektywne, randomizowane
- 417 pacjentów
- porównanie 45/25 fr po 1.8 Gy QD przez 5 tyg vs. 45/30 po 1.5 Gy BID przez 3 tyg. (RT od 1. dnia CHTH)

• ZASTRZEŻENIA!

FRAKCJONOWANIE	once-daily QD	twice-daily BID
2-letnie OS	41%	47%
5-letnie OS	16%	26%
TOX. G3-4 przełyk	16%	32%

FRAKCJONOWANIE [EBM]

HIPERFRAKCJONOWANIE VS KONWENCJONALNE

Table 1

Comparison of two phase III studies in limited stage small cell lung cancer (SCLC) using concurrent chemoradiotherapy

	Convert study (NCT00433563)	CALGB 30610 / RTOG 0538 (NCT00632853)
Recruitment target	532	729
Upper age limit	No	No
Radiotherapy treatment	Arm A: 45 Gy (1.5 Gy bd) over 3 weeks Starts with chemotherapy day 22 of cycle 1 Arm B: 66 Gy (2.0 Gy od) over 6.5 weeks Starts with chemotherapy day 22 of cycle 1	Arm A: 45 Gy (1.5 Gy bd) over 3 weeks Starts with day 1 of cycle 1 or 2 Arm B: 70 Gy (2.0 Gy od) for 7 weeks Starts with day 1 of cycle 1 or 2 Arm C (discontinued in 2013 at planned interim analysis): 61.2 Gy with concomitant boost (1.8 Gy od for 16 days then 1.8 Gy bd for 9 days) over 5 weeks Starts with day 1 of cycle 1
Chemotherapy schedule	Cisplatin 75 mg/m ² IV on day 1 or 25 mg/m ² days 1–3 Etoposide 100 mg/m ² IV days 1–3 Given every 21 days for 4–6 cycles	Cisplatin 80 mg/m ² IV on day 1 or carboplatin AUC 5 IV on day 1 Etoposide 100 mg/m ² IV days 1–3 Given every 21 days for 4 cycles
Elective nodal irradiation	Not permitted	Yes Ipsilateral hilum, subcarinal and bilateral mediastinal nodal stations (3, 4R, 4L, 7 as well as 5 and 6 for left sided tumours)
Granulocyte colony stimulating factor use	Permitted	Not permitted
Radiotherapy quality assurance	Yes (led by UK NCRI RTTQA)	Yes (led by RTOG)

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE [EBM]

CONVERT TRIAL

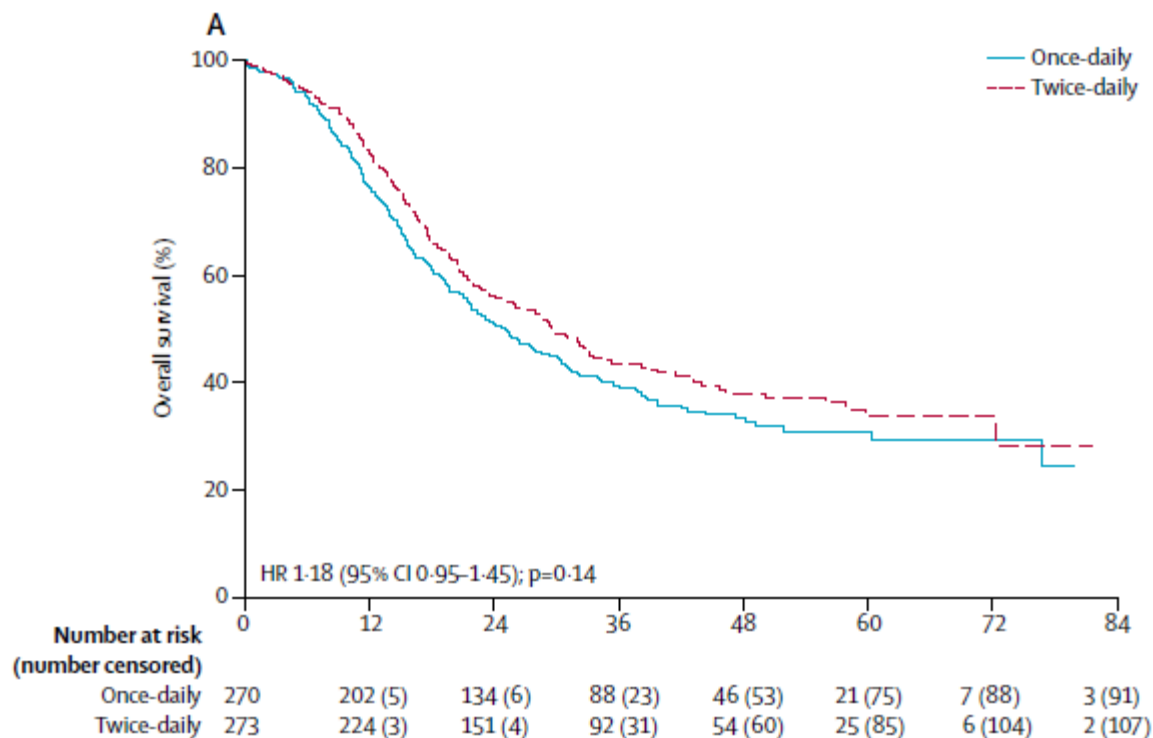
	Twice-daily group				Once-daily group				p value
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
Adverse events in the population assessed for chemotherapy toxicity (n=266 in the twice-daily group; n=263 in the once-daily group)									
Nausea	172 (65%)	23 (9%)	–	–	171 (65%)	26 (10%)	–	–	0.63
Vomiting	105 (40%)	13 (5%)	–	–	95 (36%)	13 (5%)	–	–	0.99
Mucositis	88 (33%)	3 (1%)	–	–	87 (33%)	5 (2%)	1 (<1%)	–	0.34
Fatigue	212 (80%)	31 (12%)	–	–	216 (82%)	31 (12%)	2 (1%)	–	0.77
Neuropathy (motor)	12 (5%)	1 (<1%)	–	–	15 (6%)	2 (1%)	–	–	0.62
Neuropathy (sensory)	63 (24%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	61 (23%)	5 (2%)	–	–	>0.99
Infection	43 (16%)	27 (10%)	7 (3%)	–	52 (20%)	27 (10%)	2 (1%)	2 (1%)	0.52
Anaemia	194 (73%)	32 (12%)	1 (<1%)	–	184 (70%)	34 (13%)	1 (<1%)	–	0.72
Febrile neutropenia	NA	49 (18%)	13 (5%)	1 (<1%)	NA	38 (14%)	8 (3%)	3 (<1%)	0.13
Neutropenia	38 (14%)	68 (26%)	129 (49%)	–	47 (18%)	69 (26%)	101 (38%)	–	0.05
Anorexia	135 (51%)	18 (7%)	–	–	129 (49%)	21 (8%)	–	–	0.60
Other*	150 (57%)	65 (24%)	9 (3%)	1 (<1%)†	177 (67%)	44 (17%)	8 (3%)‡	1 (<1%)	0.02
Adverse events in the population assessed for radiotherapy toxicity (n=254 in the twice-daily group; n=246 in the once-daily group)									
Oesophagitis	159 (63%)	46 (18%)	1 (<1%)	–	135 (54%)	47 (19%)	–	–	0.85
Pneumonitis	51 (20%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	49 (19%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0.70

Data are n (%). The radiotherapy toxicity population was used to analyse the prevalence of these adverse events because it would not be possible to report radiotherapy-related toxicity in patients who did not receive radiotherapy. NA=not applicable. *Other grade 3 reported toxicities included diarrhoea (n=7), hyponatremia (n=1), urinary retention (n=5), dysphagia (n=5), and lymphopenia (n=6) in the once-daily group; and diarrhoea (n=3), constipation (n=7), hyponatremia (n=1), dysphagia (n=8), lymphopenia (n=8), dyspnoea (n=8), and leucopenia (n=4) in the twice-daily group. Other grade 4 reported toxicities included pulmonary embolism (n=4), hyponatremia (n=2), dyspnoea (n=1), and myocardial infarction (n=1) in the once-daily group; and pulmonary embolism (n=2), hyponatremia (n=3), lymphopenia (n=3), and fast atrial fibrillation (n=1) in the once-daily group. †Two deaths (peripheral arterial ischaemia [n=1] and septic shock [n=1]). ‡Two deaths (peripheral arterial ischaemia [n=1] in the twice-daily group and dementia possibly related to prophylactic cranial irradiation [n=1] in the once-daily group).

Table 4: Acute adverse events (≤3 months after completion of study treatment)

PRZEŻYCIE DKRP [EBM]

CONVERT TRIAL



PRZEŻYCIE	BID	OD
2-LETNIE	56%	51%
5-LETNIE	34%	31%

FRAKCJONOWANIE [EBM]

THE LANCET Oncology



Volume 18, Issue 8, August 2017, Pages 994-995

Comment

Which fractionation of radiotherapy is best for limited-stage small-cell lung cancer?

Rainer Fietkau ^a 

PARAMETR	BID twice-daily	QD once-daily	p
RT w zaplanowanym <u>czasie</u>	63%	48%	P=0,0004
RT w zaplanowanej <u>dawce</u>	98%	83%	P<0,0001

FRAKCJONOWANIE [RZECZYWISTOŚĆ]

ARTYKUŁ	WYKORZYSTANIE HIPERFRAKCJONACJI
MOVSAAS 2003 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Official Journal of the American Society of Clinical Oncology LUNG CANCER Radiotherapy Patterns of Care Study in Lung Carcinoma B. Movsas , J. Moughan , R. Komaki , H. Choy , R. Byhardt , C. Langer ... Show More	6% • 1998-99 (JCO 2003)
2006 ASTRO AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY www.astro.org	28% • wg ASTRO Survey

FRAKCJONOWANIE [RZECZYWISTOŚĆ]

Utilization of Hyperfractionated Radiation in Small-Cell Lung Cancer and Its Impact on Survival

(*J Thorac Oncol.* 2015;10: 1770–1775)

David Schreiber, MD,*† Andrew T. Wong, MD,*† David Schwartz, MD,*† and Justin Rineer, MD‡

Fractionation

45 Gy/1.5 Gy BID	2821 (11.3%)
45 Gy/1.8 Gy QD	996 (4.0%)
46–59.4 Gy/1.8–2 Gy QD	11,116 (44.4%)
60–61.2 Gy/1.8–2 Gy QD	5095 (20.3%)
62–72 Gy/1.8–2 Gy QD	5017 (20.0%)

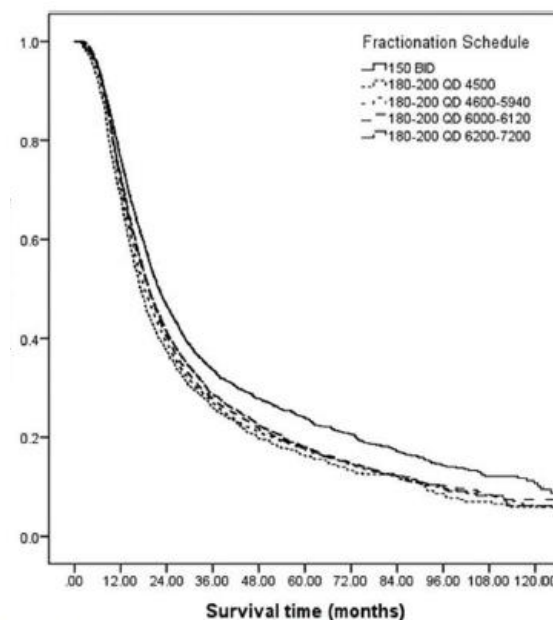


FIGURE 1. Kaplan-Meier curve for overall survival according to fractionation schedule, $p < 0.001$. BID, twice-daily radiation; QD, once-daily radiation, radiation dose is given in centiGray.

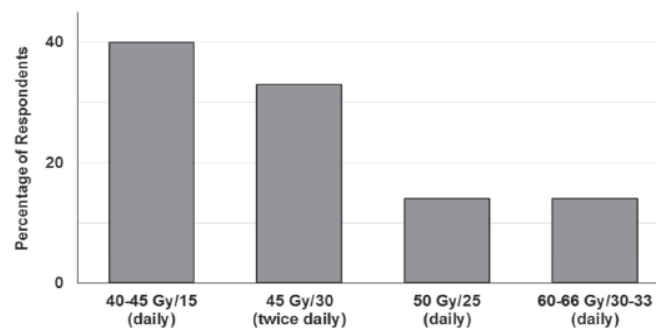
FRAKCJONOWANIE [RZECZYWISTOŚĆ]

Management of small-cell lung cancer with radiotherapy—a pan-Canadian survey of radiation oncologists

Curr Oncol. 2016 June;23(3):184-195

J. Shahi MD,* J.R. Wright MD,*† Z. Gabos MD,*§ and A. Swaminath MD*†

A



B

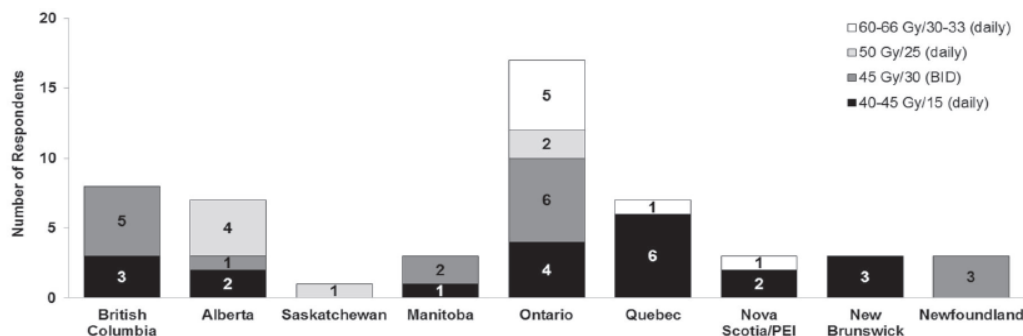


FIGURE 3 (A) Dose and fractionation schedules commonly used for thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. (B) Dose and fractionation used for thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer by province.

HIPOFRAKCJONOWANIE [REKOMENDACJE I EBM]

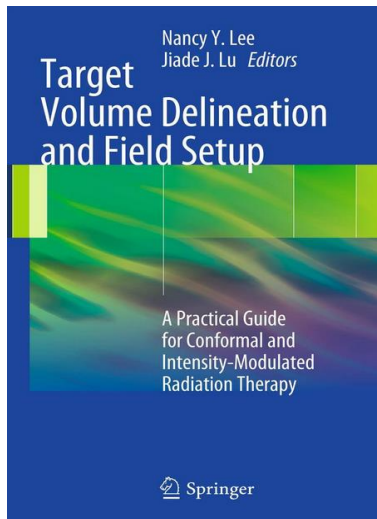
42 Gy/15fr.

(39 Gy/15 fr., dfr=2,6 Gy+boost 0,2 Gy/fr.)

WYTYCZNE	OPIS
PUO	-
NCCN	-
ESMO	-

BADANIA	OPIS
Socha et al. <i>JBUON 2015</i>	• <u>PRZEWAGA HIPOFRAKCJONACJI</u> • badanie retrospektywne • 217 pacjentów • 3-l. przeżycie: 26% dla gr. histor. vs 39% dla 42 Gy w 15 fr.
Zhang et al. R&O 2017	• <u>RÓWNOWAŻNOŚĆ HIPOFRAKCJONACJI</u> • badanie retrospektywne • 170 pacjentów - HypoTRT (n = 69) oraz ConvTRT (n = 101) • bez różnicy w OS, LRF, TOX

OBJĘTOŚCI TARCZOWE [KSIĄŻKI I ATLASY]



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 1, pp. 170–178, 2005
Copyright © 2005 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/05/\$-see front matter

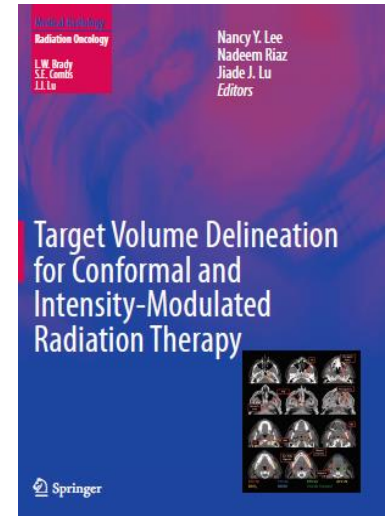
doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.060

CLINICAL INVESTIGATION

Lung

CT-BASED DEFINITION OF THORACIC LYMPH NODE STATIONS: AN ATLAS FROM THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

OLIVIER CHAPET, M.D.,* FENG-MING KONG, M.D., PH.D.,* LESLIE E. QUINT, M.D.,†
ANDREW C. CHANG, M.D.,‡ RANDALL K. TEN HAKEN, PH.D.,* AVRAHAM EISBRUCH, M.D.,*
AND JAMES A. HAYMAN, M.D.*



Journal of Radiation Research, Vol. 58, No. 1, 2017, pp. 86–105
doi: 10.1093/jrr/rww076
Advance Access Publication: 8 September 2016

Journal of
Radiation
Research

OXFORD

Practical Radiation Oncology (2013) 3, 54–66

practical radiation oncology
pro
www.practicalmdonc.org

The Japan Lung Cancer Society–Japanese Society for Radiation Oncology consensus-based computed tomographic atlas for defining regional lymph node stations in radiotherapy for lung cancer

Tomoko Itazawa^{1,2*}, Yukihiro Tamaki^{1,3}, Takafumi Komiyama^{1,4},
Yasumasa Nishimura^{1,5}, Yuko Nakayama^{1,6}, Hiroyuki Ito^{7,8}, Yasuhisa Ohde^{7,9},
Masahiko Kusumoto^{7,10}, Shuji Sakai^{7,11}, Kenji Suzuki^{7,12},
Hirokazu Watanabe^{7,13} and Hisao Asamura^{7,14}

Special Article

Computed tomographic atlas for the new international lymph node map for lung cancer: A radiation oncologist perspective

Rod Lynch MBBS, FRANZCR^{a,*}, Graham Pitson MBBS, FRANZCR^a,
David Ball MD, FRANZCR^b, Line Claude MD^c, David Sarrut PhD^{c, d}

OBJĘTOŚCI TARCZOWE

GTV

- konturowanie na podstawie TK do planowania radioterapii (np. 4D TK)
- podział **GTV-T** – guz pierwotny, **GTV-N** – patologiczne węzły chłonne - zajęte histopatologiczne, z nekrozą, >1 cm w osi krótkiej, awidne w PET [CALBG 30904]
- iGTV/IGTV – internal GTV – GTV na wszystkich fazach oddechowych; ITV – obszar ruchomości GTV w oparciu o MIP (maximum intensity projection) [Peng et al. Oncotarget. 2016 Apr 19; 7(16): 22523–22530]
- nie ma konsensusu – czy GTV jest obszarem sprzed czy po chemioterapii, konturujemy guz **PO CHTH** oraz całe grupy węzłów chłonnych zajęte pierwotnie [NCCN]

OBJĘTOŚCI TARCZOWE

GTV

- pomocniczo **PET-TK** – sugerowane wykonanie PET w celu wystopniowania – [ASCO Guideline, Rudin et al. J Clin Oncol 33:4106-4111. 2015]; wykorzystanie do konturowania – artykuły z NSCLC - **reGTV – respiration expanded gross tumor volume** [Konert et al. Radiother Oncol. 2015 Jul;116(1):27-34]

Radiotherapy and Oncology 116 (2015) 27–34

T. Konert et al. / Radiotherapy and Oncology 116 (2015) 27–34

31



IAEA consensus report

PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014



Tom Konert^{a,b,*}, Wouter Vogel^{a,b}, Michael P. MacManus^c, Ursula Nestle^d, José Belderbos^b, Vincent Grégoire^e, Daniela Thorwarth^f, Elena Fidarova^g, Diana Paez^g, Arturo Chiti^h, Gerard G. Hannaⁱ

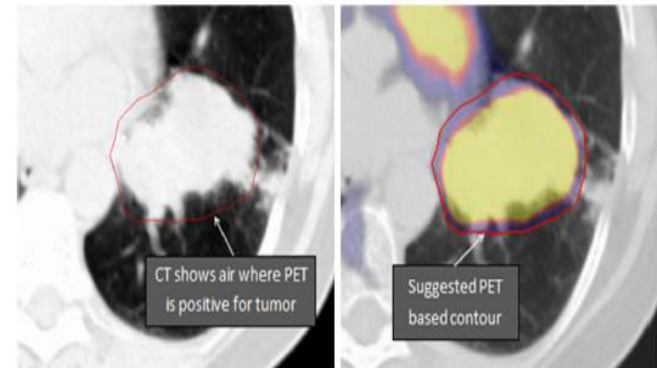


Fig. 3. Example of a delineation of the reGTV based on PET in combination with a 3DCT. A primary tumor can be seen in the left upper lobe with high FDG uptake. The PET signal shows FDG uptake in air when the modalities are combined which is due to the movement of the tumor.

OBJĘTOŚCI TARCZOWE

CTV

- $CTV = GTV + \text{margines}$
- możliwy podział na CTV-T i CTV-N
- brak jednoznacznych wytycznych
- konturujemy całe grupy węzłowe pierwotnie zajęte wg atlasu
- margines od GTV (lub iGTV) do CTV – **0,6-0,8 cm** [Giraud P et al. 2000 Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1015–1024], ale rekomendowany margines CTV dla węzłów chłonnych <2 cm to **0,3 cm** [Yuan et al. Biol Phys 2007; 67:727–34] - badania dla NSCLC
- margines od GTV do CTV – **0,5 cm** [CONVERT]
- CTV należy edytować zgodnie z granicami anatomicznymi (brak konsensusu jak głęboko w obręb tkanki płucnej)

OBJĘTOŚCI TARCZOWE

ENI (ELECTIVE NODAL IRRADIATION)

- SNI – selective nodal irradiation (involved field)
- ENI – elective nodal irradiation – elektywne napromienianie węzłów chłonnych
- **ENI obejmuje – włąkę po tej samej stronie (ipsi), gr. 3 (do łuku aorty), 4R, 4L i 7, gr. 5 i 6 w przypadku guza płuca lewego [CALBG 30904], + ewentualnie 1 stacja w kier. głowy i okolice nadobojczykowe w przyp. „bulky disease” i zajęcia górnego śródpiersia [Kęпка L. Zasady definiowania objętości tarczowych w radioterapii chorych na drobnokomórkowego raka płuca Olsztyn, 18.09.2015]**

OBJĘTOŚCI TARCZOWE [REKOMENDACJE]

ENI (ELECTIVE NODAL IRRADIATION)

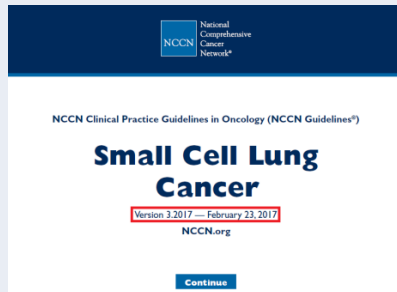
WYTYCZNE

OBJĘTOŚCI TARCZOWE



- **ZAŁECANE ENI**

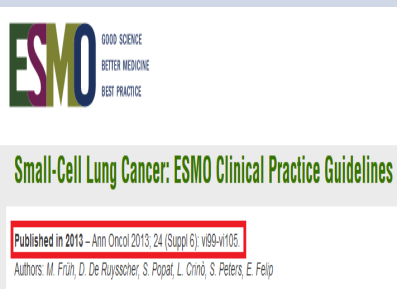
- napromieniany powinien obejmować zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne, a także obszar sąsiednich niezmiennych węzłów chłonnych



- **ZAŁECANE SNI**

- ENI – wiele nowoczesnych badań prospektywnych i retrospektywnych sugeruje, iż ominięcie ENI skutkuje niskim odsetkiem izolowanych wznów węzłowych (0%–11%, najczęściej <5%), zwłaszcza jeśli definiowanie obszarów tarczowych w oparciu o PET (1,7%–3%), najlepiej wykonany do 4 tyg. przed leczeniem

- ENI zostało pominięte w aktualnych prospektywnych badaniach – CONVERT i CALBG 30610 (?)



- **ZAŁECANE ENI**

- ominięcie ENI powinno być dokonywane z ostrożnością, ponieważ może skutkować wznową węzłową [III, C]

- możliwość zastąpienia ENI radioterapią selektywną węzłów chłonnych, opartą o PET przed leczeniem zostało potwierdzone w zbyt małej ilości badań [van Loon, Shirvani], jednak badania są obiecujące – mała ilość wznów węzłowych

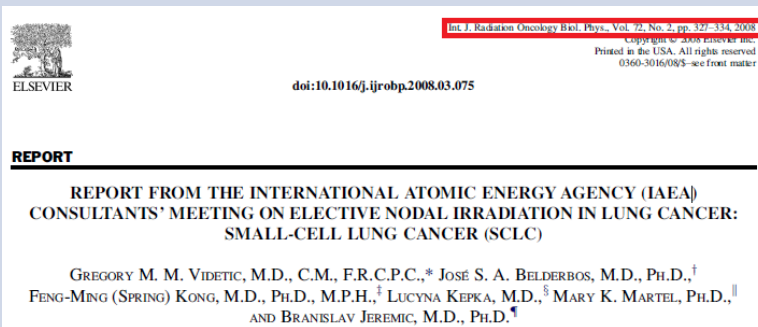
- niektóre wytyczne zalecają jednak ominięcie ENI [III, D]

OBJĘTOŚCI TARCZOWE [REKOMENDACJE]

ENI (ELECTIVE NODAL IRRADIATION)

WYTYCZNE

WYTYCZNE MIĘDZYNARODOWEJ AGENCJI ATOMOWEJ 2008



• ZALECANE ENI

- brak dowodów wysokiej jakości dot. ominięcia ENI
- ominięcie ENI może skutkować zwiększoną częstością wznów węzłowych
- PET-TK jest wartościową metodą uzupełniającą
- konieczne indywidualne decyzje
- konieczne badania prospektywne

OBJĘTOŚCI TARCZOWE **[EBM]**

ENI (ELECTIVE NODAL IRRADIATION)

BADANIE	OPIS	ENI/SNI	INF (izolowane wznowy węzłowe)	TOKSYCZNOŚĆ G3 PRZEŁYK
De Ruyscher (R&O 2006)	• badanie II fazy • 27 pacjentów	• SNI	11%	30%
Van Loon (IJROBP 2008)	• badanie prospektywne • 60 pacjentów	• SNI (w oparciu o PET)	3,3% (uwaga definicja INF)	11,7 %
Xia (R&O 2006)	• badanie retrospektywne • 108 pacjentów	• SNI	4,6%	14, 8% (≥G3)
Hu (Cancer 2012)	• badanie prospektywne • 85 pacjentów • target pre- czy postcht	• SNI (w oparciu o PET)	2,5%	30% (G2+G3)
Shirvani (2012)	• badanie retrospektywne • 60 pacjentów	• SNI (w oparciu o PET)	1,7%	23%
Colacao (2012)	• badanie II fazy • 31 pacjentów	• SNI	1%	23%

OBJĘTOŚCI TARCZOWE **[EBM]**

BADANIE	ENI/SNI
CONVERT (EORTC 08072/NCT00433563)	• <u>ZALECANE SNI</u> (w oparciu o PET)
THE LANCET Oncology Volume 18, Issue 8, August 2017, Pages 994-995 Comment Which fractionation of radiotherapy is best for limited-stage small-cell lung cancer? Rainer Fietkau  	• SNI w oparciu o PET powinno być standardem postępowania w LD-SCLC
CALBG 30610/RTOG 0538/(NCT00632853)	• <u>ZALECANE ENI</u> (ipsilateralna wnęka, podostrogowe i obustronnie śródpiersiowe - 3, 4R, 4L, 7 - oraz 5 i 6 dla guzów lewostronnych)

OBJĘTOŚCI TARCZOWE [RZECZYWISTOŚĆ]

CTV

CURRENT
ONCOLOGY
A Canadian Cancer Research Journal

ORIGINAL ARTICLE

Management of small-cell lung cancer with radiotherapy—a pan-Canadian survey of radiation oncologists

Curr Oncol. 2016 June;23(3):184-195

J. Shahi MD,* J.R. Wright MD,** Z. Gabos MD,†§ and A. Swaminath MD**†

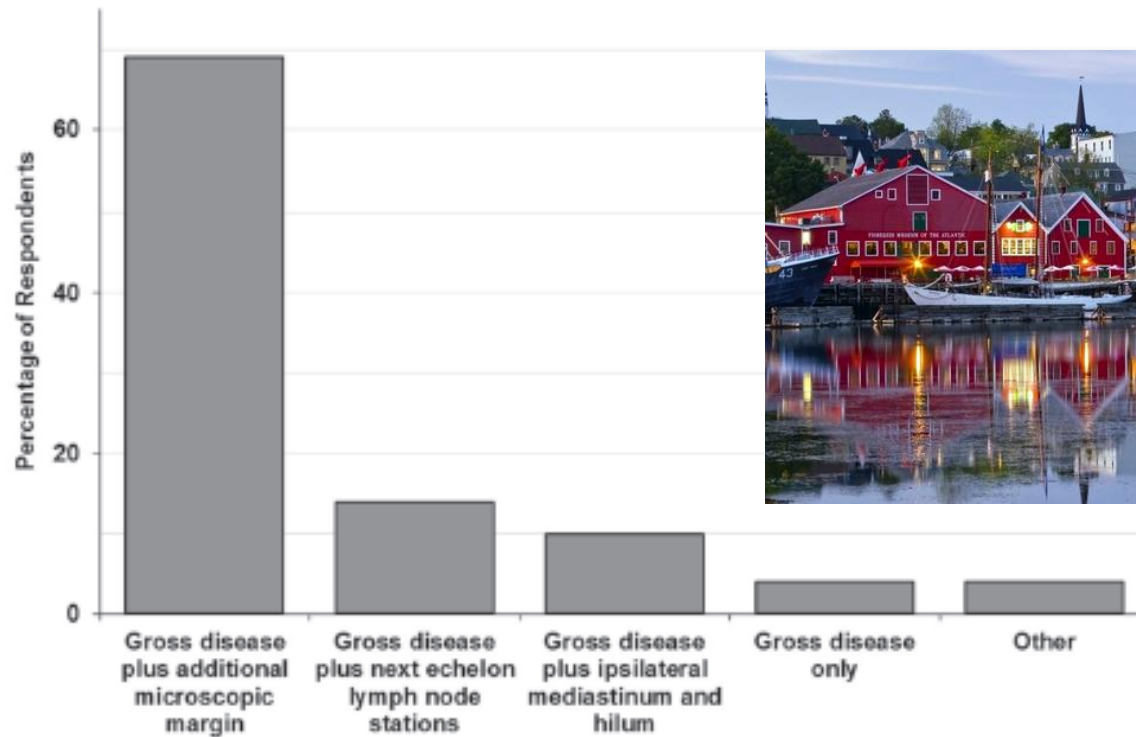


FIGURE 4 Clinical target volume for patients with T2N2M0 (nodal station 4R) limited-stage small-cell lung cancer undergoing chemo-radiotherapy.

OBJĘTOŚCI TARCZOWE

PTV

- $PTV = CTV (ITV) + \text{margines}$
- **1,0–1,5 cm** bez IGRT
- **0,5–1,0 cm** przy planowaniu 4D CT lub obrazowaniu CBCT
- **0,5 cm** przy planowaniu 4D CT i codziennie obrazowanie kV (ew. CBCT 1x w tyg.)
- **0,3 cm** przy planowaniu 4D CT i obrazowaniu CBCT

OBJĘTOŚCI TARCZOWE [RZECZYWISTOŚĆ]

IGRT

CURRENT
ONCOLOGY
A Canadian Cancer Research Journal

ORIGINAL ARTICLE

Management of small-cell lung cancer with radiotherapy—a pan-Canadian survey of radiation oncologists

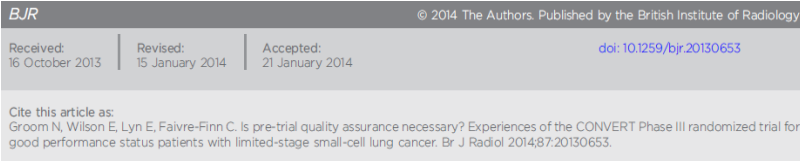
Curr Oncol. 2016 June;23(3):184-195

J. Shahi MD,* J.R. Wright MD,** Z. Gabos MD,*§ and A. Swaminath MD**†

TABLE II Image guidance strategies in thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer

Variable	Responses [<i>n</i> (%)]
Image guidance strategy	
Kilovolt cone-beam CT	56 (29)
Kilovolt orthogonal	23 (12)
Megavolt CT/cone-beam CT	12 (6)
Other	10 (5)
Frequency of image guidance	
Daily	58 (29)
Weekly	27 (14)
Treatment start only	8 (4)
Other	8 (5)

NARZĄDY KRYTYCZNE [EBM]



FULL PAPER

Is pre-trial quality assurance necessary? Experiences of the CONVERT Phase III randomized trial for good performance status patients with limited-stage small-cell lung cancer

¹N GROOM, BSc (Hons), MSc, ²E WILSON, BSc (Hons), MD, ³E LYN, BA (Hons), MB BChir and ⁴C FAIVRE-FINN, MD, PhD

- serce, płuca, rdzeń kręgowy, przełyk, splot ramienny [ATLAS, Kong et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(5):1442–1457] dla guzów położonych w górnych płatach lub w przypadku zajęcia przytchawiczych/nadobojczowych węzłów chłonnych, **wątroba** w przypadku guza dolnego, prawego płata w pobliżu przepony



DOSE CONSTRAINTS [EBM]

<https://uwlmedicaldosimetry2013.wikispaces.com/file/view/Constraints.pdf>

Normal Tissue Constraint Guidelines

Thoracic (1.8-2.0 Gy/fx)

Brachial plexus	max 66 Gy, V60 <5% (RTOG 0619)
Lung (combined lung for lung cancer treatment)	mean <20-23 Gy, V20 <30%-35% (QUANTEC)
Lung (ipsilateral lung for breast cancer treatment)	V25 <10% (JHH)
Single lung (after pneumectomy)	V5 <60%, V20 <4-10%, MLD <8 Gy (QUANTEC)
Bronchial tree	max 80 Gy (QUANTEC)
Heart (lung cancer treatment)	Heart V45 <67%; V60 <33% (NCCN 2010)
Heart (breast cancer treatment)	V25 <10% (QUANTEC)
Esophagus	V50 <32% (Maguire), V60 <33% (Emami)

NCCN National Comprehensive Cancer Network
NCCN Guidelines Version 8.2017
Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY (8 of 10)

Table 4. Commonly Used Doses for Conventionally Fractionated and Palliative RT

Treatment Type	Total Dose	Fraction Size	Treatment Duration
Definitive RT with or without chemotherapy	60-70 Gy	2 Gy	6-7 weeks
Preoperative RT	45-54 Gy	1.8-2 Gy	5 weeks
Postoperative RT			
• Negative margins	50-54 Gy	1.8-2 Gy	5-6 weeks
• Extracapsular nodal extension or microscopic positive margins	54-60 Gy	1.8-2 Gy	6 weeks
• Gross residual tumor	60-70 Gy	2 Gy	6-7 weeks
Palliative RT			
• Obstructive disease (SVC syndrome or obstructive pneumonia)	30-45 Gy	3 Gy	2-3 weeks
• Bone metastases with soft tissue mass	20-30 Gy	4-3 Gy	1-2 weeks
• Bone metastases without soft tissue mass	8-30 Gy	8-3 Gy	1 day-2 weeks
• Brain metastases	CNS GLs* 17 Gy	CNS GLs* 8.5 Gy	1-2 weeks
• Symptomatic chest disease in patients with poor PS	8-20 Gy	8-4 Gy	1 day-1 week
• Any metastasis in patients with poor PS			

*NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers

Please note: Tables 2-5 provide doses and constraints used commonly or in past clinical trials as useful references rather than specific recommendations.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

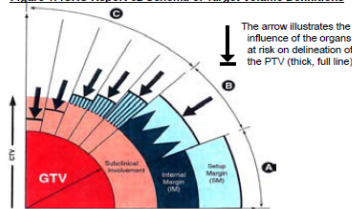
Table 5. Normal Tissue Dose-Volume Constraints for Conventionally Fractionated RT

OAR	Constraints in 30-35 Fractions
Spinal cord	Max ≤50 Gy
Lung	V20 ≤35%; V5 ≤65%; MLD ≤20 Gy
Heart**	V40 ≤80%; V45 ≤60%; V60 ≤30%; Mean ≤35 Gy
Esophagus	Mean ≤34 Gy; Max ≤105% of prescription dose
Brachial plexus	Max ≤66 Gy

Vxx = % of the whole OAR receiving xx Gy.

**RTOG 0517 data suggest that even lower radiation doses to the heart than previously appreciated may be detrimental to survival after thoracic RT, and more stringent constraints may be appropriate.

Figure 1. ICRU Report 62 Schema of Target Volume Definitions



(Journal of the ICRU, Report 62 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1999, Figure 2.16 from p 16.

- płuca V20 (RT) < 40%; RTCHTH < 35%
- dawka średnia w płucach < 15 Gy, ew. < 20 Gy
- rdzeń kręgowy: Turrisi: 36 Gy.
- rdzeń kręgowy: NCCN: ≤ 41 Gy (BID); ≤ 50 Gy QD
- serce: V40 (RT) ≤ 50%; V40 (RTCHTH) ≤ 40%
- przełyk: V60 (RT) < 50%; V55 (RTCHTH) < 50%, dawka średnia < 34 Gy per RTOG 0538

KOMBINACJA CYTOSTATYK – RT **[WYTYCZNE]**

WYTYCZNE



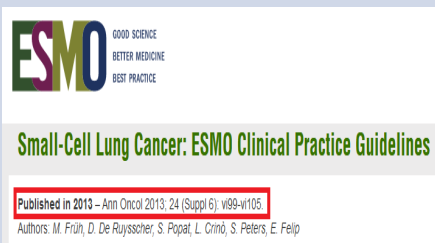
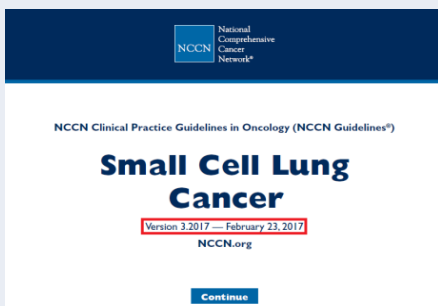
CYTOSTATYKI

• ZALECANA CISPLATYNA I ETOPOZYD

- ZALECANA CISPLATYNA I ETOPOZYD (kategoria 1)
- cisplatyna 60 mg/m² dzień 1. i etopozyd 120 mg/m² dzień 1., 2., 31.
- cisplatyna 80 mg/m² dzień 1. i etopozyd 100 mg/m² dzień 1., 2., 32
- karboplatyna AUC 5–6 dzień 1. i etopozyd 100 mg/m² dzień 1., 2., 33.

• ZALECANA CISPLATYNA I ETOPOZYD

- chemioterapia składa się z 4 cykli cisplatyna-etopozyd lub 4-6 cykli, jeśli RT 1x dziennie [I, B]



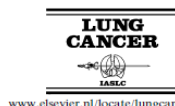
KOMBINACJA CYTOSTATYK – RT **[EBM]**

BADANIE

MASEAUX 2000



Lung Cancer 30 (2000) 23–36



A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis

European Lung Cancer Working Party (ELCWP), C. Mascaux ^a, M. Paesmans ^a, T. Berghmans ^a, F. Branle ^a, J.J. Lafitte ^b, F. Lemaître ^a, A.P. Meert ^a, P. Vermeylen ^a, J.P. Sculier ^{a,*}

^a Service de Médecine, Institut Jules Bordet, 1 rue Hôger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgium

^b Service de Pneumo-physiologie, CHU Calmette, Lille, France

Received 5 November 1999; received in revised form 2 February 2000; accepted 17 February 2000

CYTOSTATYKI

• ZALECANA CISPLATYNA I ETOPOZYD

• przegląd systematyczny

• 36 badań

• **7173** pacjentów

• poprawa OS w przypadku stosowania kombinacji etopozyd/cisplatyna

PUJOL 2000

British Journal of Cancer (2000) 83(1), 8–15

© 2000 Cancer Research Campaign

doi: 10.1054/bjoc.2000.1164, available online at <http://www.ideslibrary.com> on IDEAL[®]

Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent

• ZALECANA CISPLATYNA I ETOPOZYD

• _metaanaliza

• 9 badań

• **1579** pacjentów

• cisplatyna zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi i przeżycia w porównaniu z innymi lekami alkilującymi

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE **[EBM]**

WYTYCZNE	OPIS
PUO	-
NCCN	• <u>NIE REKOMENDUJE SIĘ STOSOWANIA G-CSF</u> lub GM-CSF podczas jednoczasowej skojarzonej radiochemioterapii (kategoria 1 dla NIESTOSOWANIA GM-CSF)
ESMO	-

BADANIA	OPIS
BUNN 1995 	• <u>NIE REKOMENDUJE SIĘ STOSOWANIA GM-CSF</u> przy jednoczasowej radiochemioterapii z powodu LD-SCLC • badanie randomizowane III fazy • w ramieniu z GM-CSF więcej powikłań w tym śmierci z przyczyn działań niepożądanych
GOMES 2017 	• na podstawie badania <u>CONVERT</u> • <u>G-CSF</u> stosowane z nowoczesnymi technikami RT podczas RTCHTH nie wpływają na zwiększenie częstość ciężkiego, ostrego popromiennego zapalenia przełyku i płuc, ale <u>zwiększają częstość trombocytopenii i niedokrwistości</u>; <u>nie mają wpływu na przeżycie</u> • profilaktyczne stosowanie antybiotyków pogarsza OS

LD – PCI **[WYTYCZNE/EBM]**



WYTYCZNE	OPIS
PUO	• <u>ZALECANA PCI</u>; chorzy, u których w wyniku RCTH lub CTH <u>uzyskano odpowiedź</u> • <u>25 Gy w 10 frakcjach</u>, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia CTH
NCCN	• <u>ZALECANA PCI</u>, w przypadku <u>dobrej odpowiedzi</u> PCI redukuje ryzyko przerzutów do mózgu i wydłuża przeżycie (kategoria 1) • preferowana dawka <u>PCI 25 Gy w 10 fr.</u> • nie powinno się stosować u pacjentów w złym stanie i z zaburzeniami neurokognitywnymi
ESMO	• <u>ZALECANA PCI</u> - pacjenci z <u>dobrym PS i bez progresji</u>[I, A] • <u>25 Gy w 10 fr. lub 20 Gy w 5 fr.</u>

BADANIA	OPIS
METAANALIZA AUPERIN N Engl J Med 1999	• <u>PCI POPRAWIA OS</u> • 7 badań klinicznych, 987 pacjentów • poprawa 3-letniego OS o 5,4% w przypadku zastosowania PCI
LE PECHOUX Lancet 2009	• badanie randomizowane, 720 pacjentów • u pacjentów z CR optymalna dawka PCI jest <u>25Gy w 10 fr.</u> • wyższe dawki mogą pogarszać przeżycie

III Dutch HA-PCI study (NCT01780675) i Spanish PREMIER-TRIAL (NCT02397733)

BADANIA DOT. RT Z OCHRONĄ HIPOKAMPA W TRAKCIE

CHORZY W WIEKU PODESZŁYM[REKOMENDACJE]

RTCHTH SEKWENCYJNA VS JEDNOCZASOWA ELEKTYWNE NAPROMIENIANIE MÓZGU

WYTYCZNE	OPIS
PUO	-
NCCN	• RTCHTH (dobry stan ogólny), CHTH - karboplatyna AUC 5 i etopozyd • UWAGA PCI – zwiększone ryzyko neurotoksyczności u starszych
ESMO	-

CHORZY W WIEKU PODESZŁYM**[EBM]**

RTCHTH SEKWENCYJNA VS JEDNOCZASOWA ELEKTYWNE NAPROMIENIANIE MÓZGU

BADANIA	OPIS
YUEN Cancer 2000	• <u>przeżycie w RTCHTH podobne u starszych</u>, ale niższy compliance i więcej toksyczności • retrospektywne badanie Intergroup 0096
CORSO J Clin Oncol 2015	• <u>RTCHTH POPRAWIA WYNIKI</u> - korzyść z RTCHTH w zakresie OS 15,6 mies, vs 9,3 mies. u pacjentów powyżej 70 rż. • badanie retrospektywne • 8637 pacjentów
Christodoulou JTO 2017	• <u>RTCHTH u starszych dobra opcja w dobrym PS</u> • analiza retrospektywna CONVERT • przeżycie i toksyczności porównywalne
WOLFSON IJROBP 2011	• <u>czynnikiem predykcyjnym neurotoksyczności PCI jest wiek</u> powyżej 60 rż. 83% vs 56% • badanie prospektywne II fazy • 265 pacjentów
EATON CANCER 2013	• PCI POPRAWIA PRZEŻYCIE • badanie retrospektywne
RULE J Geriatr Oncol 2015	• PCI POPRAWIA PRZEŻYCIE W ED (10.8months versus 7.1 months, P=0.003) • badanie prospektywne

ED - KONSOLIDACYJNA RT KLATKI PIERSIOWEJ

[WYTYCZNE]



WYTYCZNE	OPIS
PUO	• można rozważać napromienianie klatki piersiowej u chorych na DRP w stadium rozległej choroby (IV stopień wg klasyfikacji TNM) po uzyskaniu odpowiedzi na CTH i zastosowaniu elektywnej RTH mózgowia • zastosowanie napromieniania klatki piersiowej (30 Gy w 10 frakcjach) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na CTH z udziałem cisplatyny i etopozynu u chorych na DRP w stopniu IV wydłuża znamienne czas przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększa wskaźnik dwuletniego przeżycia (13% wobec 3%) • korzyści u chorych, których nie stwierdzono zmian poza klatką piersiową
NCCN	• konsolidacyjna radioterapia klatki piersiowej jest korzystna dla wybranych pacjentów z ED-SCLC, którzy odpowiedzieli na chemioterapię • jest dobrze tolerowana, skuteczna (rzadkie nawroty miejscowe) i poprawia przeżycie u niektórych pacjentów
ESMO	• brak wytycznych dot. RT w ED

ED - KONSOLIDACYJNA RT KLATKI PIERSIOWEJ

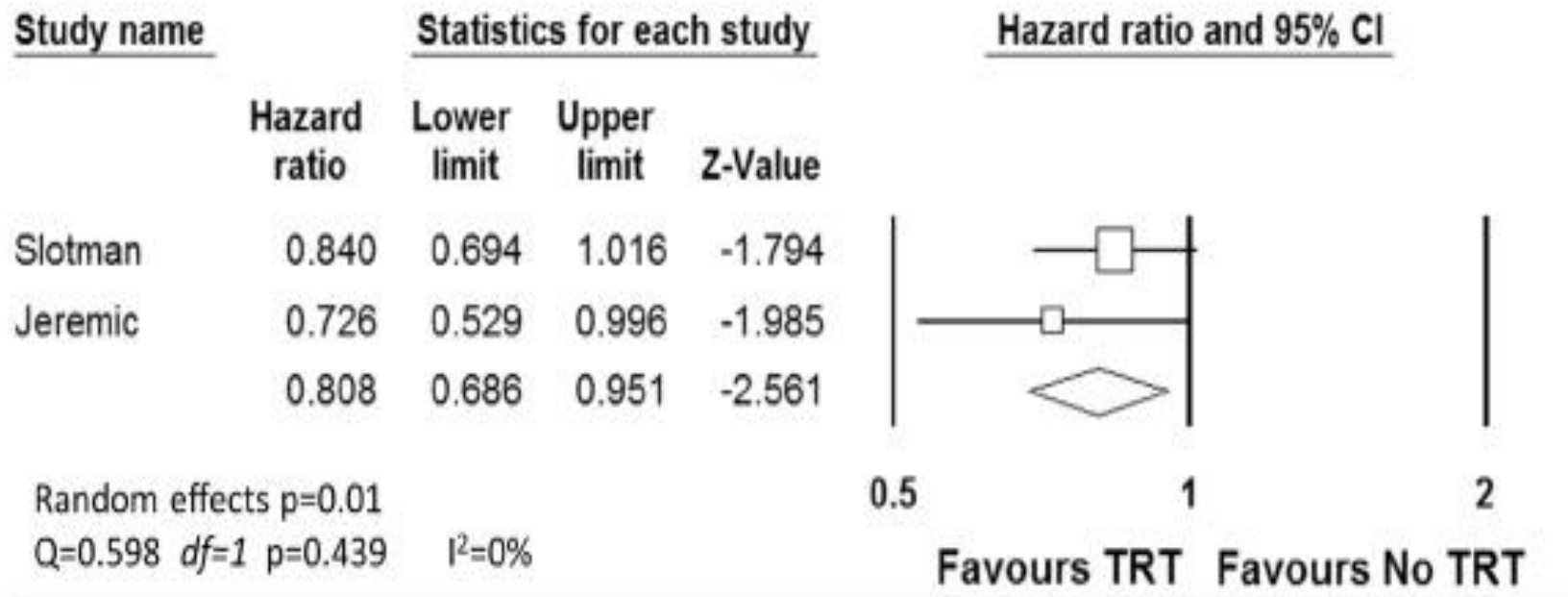


[EBM]

BADANIA

OPIS

A Overall Survival _____ Palma et al. *Clinical Lung Cancer*, Vol. 17, No. 4, 239-44 © 2015



HASLETT 2016

OC-0140
 Management of patients with extensive-stage small-cell lung cancer: A European survey of practice
 K. Haslett¹, D. De Ruysscher², R. Dziadziuszko³, M. Guckenberger⁴, C. Le Pechoux⁵, U. Nestle⁶, C. Faivre-Finn⁷

- publikacja badania CREST doprowadziła do zmiany praktyki klinicznej - zastosowanie RT po uzyskaniu odpowiedzi na CHTH wzrosło z 25% do 81%

ED – PCI **[WYTYCZNE]**



WYTYCZNE	OPIS
PUO	• <u>ZAŁECANA PCI W ED</u> • chorzy, u których w wyniku RCTH lub CTH <u>uzyskano odpowiedź</u>, powinni być następnie poddani elektywnej RTH mózgowia • zalecana dawka 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia CTH
NCCN	• chorzy, u których w wyniku chth uzyskano odpowiedź, PCI redukuje ryzyko przerzutów do mózgu • badanie randomizowane EORTC wykazało poprawę przeżycia po zastosowaniu PCI w ED [Slotman], natomiast wyniki japońskiego randomizowanego badania wskazują na brak poprawy OS u chorych, którzy mieli MRI mózgu [Seto]
ESMO	• <u>ZAŁECANA PCI W ED</u> - pacjenci <u>z dobrym PS i jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie</u> [II, B] • PCI redukuje ryzyko objawowych przerzutów do mózgu z 40,4% do 14,6% po 1 roku i poprawę OS, w tym badaniu badanie obrazowe mózgu nie było wymagane

ED – PCI **[EBM]**



BADANIA

OPIS

SLOTMAN 2007

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer

Ben Slotman, M.D., Ph.D., Corinne Faivre-Finn, M.D., Ph.D., Gijs Kramer, M.D.,
Elaine Rankin, M.D., Michael Snee, D.M., Matthew Hattton, F.R.C.R.,
Pieter Postmus, M.D., Ph.D., Laurence Collette, Ph.D., Elena Musat, M.D.,
and Suresh Senan, Ph.D., F.R.C.R., for the EORTC Radiation Oncology Group
and Lung Cancer Group†

N Engl J Med 2007;357:664-72.

ABSTRACT

• PCI POPRAWIA OS

- badanie **randomizowane III fazy**
- **287** pacjentów
- poprawa 1-rocznego przeżycia o **14%** (z 13,5% do 27%) po zastosowaniu PCI
- redukuje ryzyko objawowych przerzutów do mózgu o **25,8%** z 40,4% do 14,6%
- brak badania obrazowego przed MRI

SETO 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

LUNG CANCER—NON-SMALL CELL LOCAL-REGIONAL/SMALL CELL/OTHER

THORACIC CANCERS

Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial.

Takeshi Seto, Toshiaki Takahashi, Takeharu Yamamoto, Hideyuki Harada, Hiroshi Kashiwara, Hideo Saito, Makoto Nishio, Kazuhiko Nishigawa, Koichi Takayama, Osamu Ishimoto, Koji Takeda, Hiroshige Yoshioka, Motoko Tachibana, Hiroshi Sakai, Koichi Goto, Nobuyuki Yamamoto

• PCI POGARSZA PRZEŻYCIE

- badanie **randomizowane III fazy**
- **163** pacjentów
- średni OS wynosił 10,1 w grupie PCI i 15,1 mies. w przypadku obserwacji

TAKAHASHI 2017

Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial  

Lancet Oncol 2017;18:640-51

Toshiaki Takahashi, Takeharu Yamamoto, Takeshi Seto, Hideyuki Harada, Hiroshi Kashiwara, Hideo Saito, Makoto Nishio, Hiroyasu Kaneda, Koichi Takayama, Osamu Ishimoto, Koji Takeda, Hiroshige Yoshioka, Motoko Tachibana, Hiroshi Sakai, Koichi Goto, Nobuyuki Yamamoto

- PCI NIE POPRAWIA PRZEŻYCIA w ED-SCLC, zwłaszcza w przypadku braku potwierdzenia przerzutów (?) i kontroli MR w trakcie follow-upu
- badanie **randomizowane III fazy**
- **224** pacjentów

OLIGOMETASTATYCZNE SCLC [EBM]



RTOG 0937

CLOSED

S	Response to Treatment	R	Arm 1: Prophylactic Cranial Irradiation
T	1. Complete Response (CR)	A	2.5 Gy per fraction for a total of 25 Gy
R	2. Partial Response (PR)	N	
A		D	Arm 2: Prophylactic Cranial Irradiation
T			2.5 Gy per fraction for a total of 25 Gy
I	Number of Metastases		and
F	1. 1	r	Consolidative Radiation to
Y	2. 2-4	Z	Locoregional and Residual Metastatic Disease
	Age	E	45 Gy at 3 Gy per fraction*
	1. <65		
	2. ≥65		*Acceptable alternative regimens: 30-40 Gy in 10 fractions

SCLC - POSTĘPOWANIE PO LECZENIU CHIRURGICZNYM

[WYTYCZNE/EBM]



1. LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE?

WYTYCZNE	OPIS
PUO	• CHTH (N0) lub RTCHTH (N+)
NCCN	• CHTH (N0) lub RTCHTH (N+)
ESMO	• CHTH (N0) lub RTCHTH (N+ lub NX)

2. PCI?

WYTYCZNE	OPIS
PUO	• ZALECANE PCI
NCCN	• ZALECANE PCI
ESMO	• ZALECANE PCI

SCLC - POSTĘPOWANIE PO LECZENIU CHIRURGICZNYM

[WYTYCZNE/EBM]



BADANIA	OPIS
GASPAR 2012 Original Study Small-Cell Lung Cancer: Prognostic Factors and Changing Treatment Over 15 Years Laurie E. Gaspar,¹ Erica J. McNamara,² E. Greer Gay,² Joe B. Putnam,³ Jeffrey Crawford,⁴ Roy S. Herbst,⁵ James A. Bonner⁶ Abstract	• <u>LECZENIE</u> <u>UZUPEŁNIAJĄCE</u> <u>POPRAWIA</u> • <u>WYNIKI</u> • analiza retrospektywna • uzupełnienie chirurgicznego leczenia chemioterapią lub radiochemioterapią wydłuża czas całkowitego przeżycia odpowiednio do ok. 39 i 59 miesięcy
YANG 2016 VOLUME 34 • NUMBER 10 • APRIL 1, 2016 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer Chi-Fu Jeffrey Yang, Derek Y. Chan, Paul J. Speicher, Brian C. Gulack, Xiaofei Wang, Matthew G. Hartwig, Mark W. Onaitis, Betty C. Tong, Thomas A. D'Amico, Mark F. Berry, and David H. Harpole	• <u>LECZENIE</u> <u>UZUPEŁNIAJĄCE</u> <u>POPRAWIA</u> • <u>WYNIKI</u> • analiza retrospektywna • 1574 pacjentów

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

Clinical Oncology 28 (2016) 712–719



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Oncology

journal homepage: www.clinicaloncologyonline.net



Overview

The Current Role of Radiotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer



D.K. Woolf^{*}, B.J. Slotman[†], C. Faivre-Finn^{*†}

^{*}The Christie Hospital NHS Foundation Trust, Manchester, UK

[†]VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

[‡]The University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Institute of Cancer Sciences, Manchester Cancer Research Centre (MCRC), Manchester, UK



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 4, pp. 998–1003, 2011
Copyright © 2011 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved.
0360-3016/\$ - see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.039

CRITICAL REVIEW

RADIOTHERAPY IN SMALL-CELL LUNG CANCER: LESSONS LEARNED AND FUTURE DIRECTIONS

BEN J. SLOTMAN, M.D., PH.D., AND SURESH SENAN, M.R.C.P., F.R.C.R., PH.D.

Department of Radiation Oncology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Table 2

Areas of focus for future research in radiotherapy for small cell lung cancer (SCLC)

Area of controversy	Question to be answered
Surgery	What is the role of surgery as compared with concurrent CTRT in stage I–II SCLC? What is the optimal adjuvant therapy in stage I–II SCLC patients treated with surgery?
Stage migration	What is the optimal treatment for patients with stage I–III disease on computed tomography scan who would have had concurrent CTRT in the past who are now upstaged to stage IV disease on positron emission tomography-computed tomography?
PCI	What is the role of PCI in patients with stage I–II SCLC? What is the role of PCI in patients who have a partial response or stable disease post-CTRT? What is the role/toxicity of PCI in the elderly population? What is the role of PCI in patients screened with magnetic resonance imaging of the brain?
Use of GCSF	Can GCSF be safely administered with radiotherapy?
CTRT	What is the tolerance and efficacy of CTRT in the elderly?
Oligometastatic SCLC	What is the role of intensified thoracic and extrathoracic radiotherapy in oligometastatic SCLC?
Radiotherapy volumes	Can the use of elective nodal irradiation be safely omitted? What is the benefit of consolidation thoracic radiotherapy in stage IV patients with a complete response in the thorax?