

SCLC 2009  
ДКБК 2009

доц. д-р Димитър Калев, д.м.  
Клиника по онкология  
УМБАЛ "Св. Марина" – Варна

- \* туморна биология
- \* клинично поведение
- \* клинично стадиране
- \* терапевтичен отговор

**карцином чудаќ**

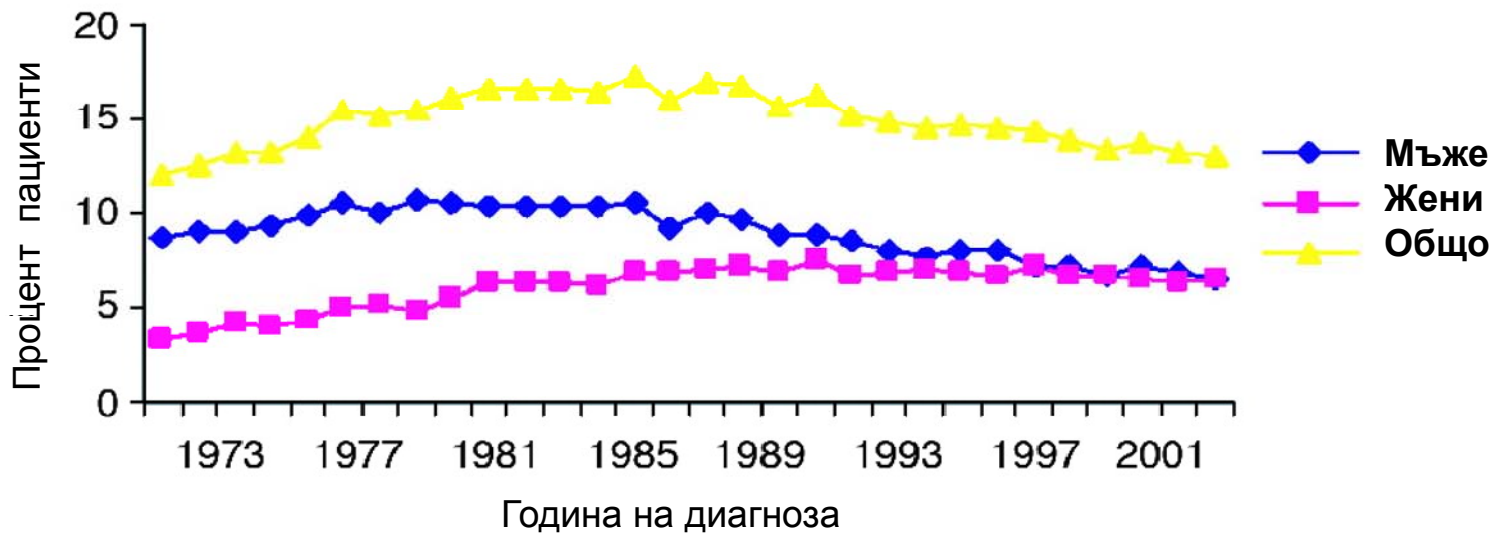
SCLC, 2009  
ДКБК, 2009

стандартният  
нестандартният

карцином чудақ

- \* **епидемиология**
- \* **два стадия**
- \* **без хирургия**
- \* **I линия химиотерапия**
- \* **лъчетерапия**
- \* **профилактично краниално облъчване**
- \* **II линия химиотерапия**

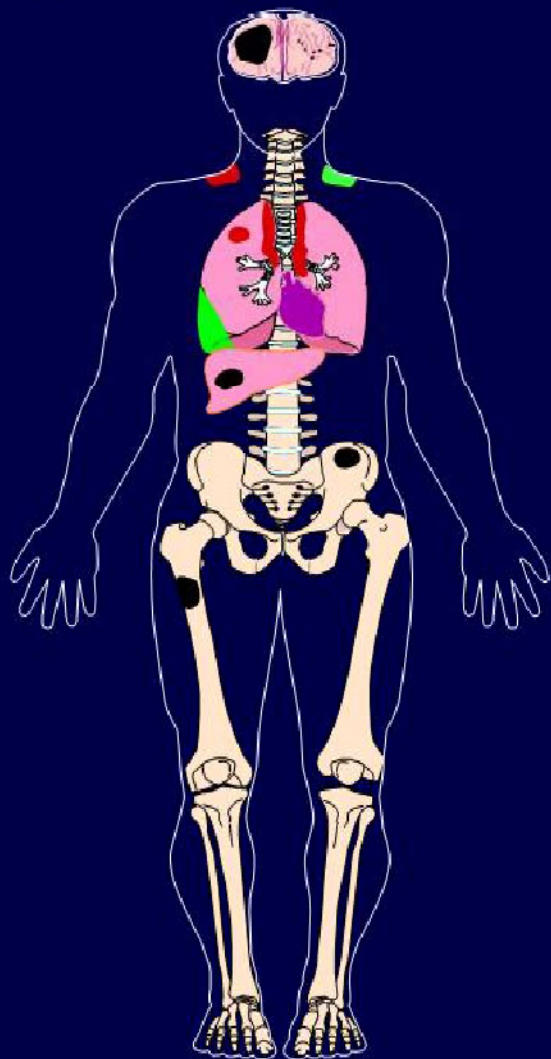
**SCLC стандартният**






Govindan R, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539-4544

## Епидемиология

снижение на относителен дял на заболяемост  
от 17.26% (1986) до 12.95% (2002)



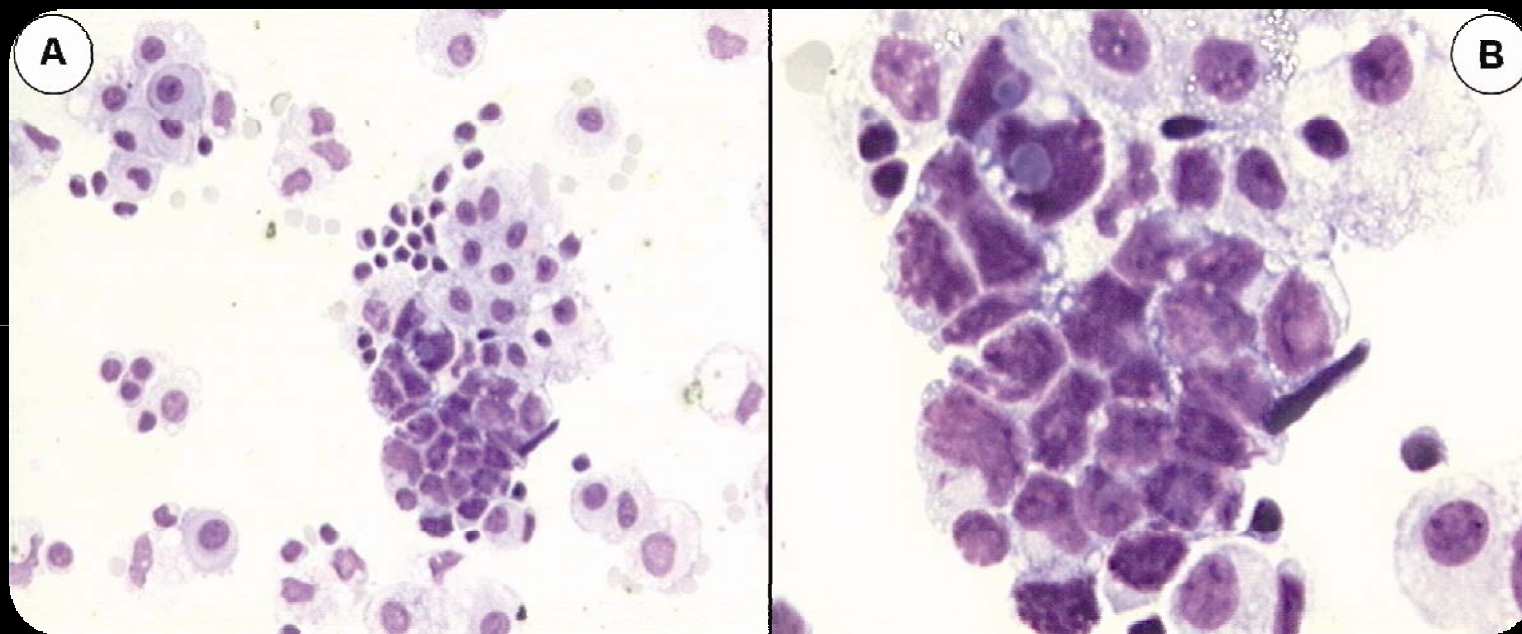
-  Ограничена болест (LD)
-  Разпространена болест (ED)
-  Дискутабилна

TNM шеста редакция, *UICC*, 2002

## Стадиране: LD

ограничен в хемиторакс, безопасно обхващан  
в удовлетворително радиационно поле

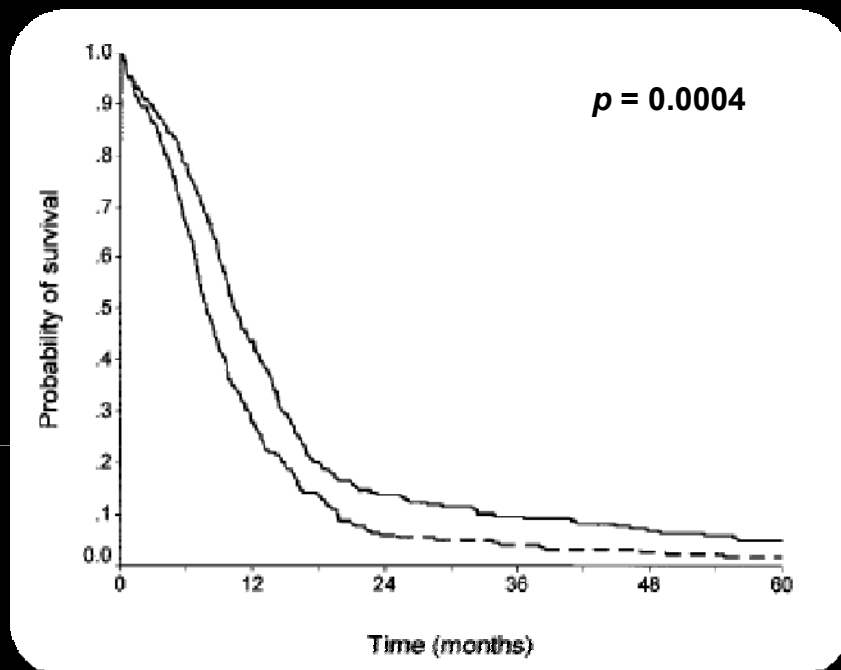
## Плеврална цитология



Костов К, Калев Д. *Плеврата*, стр. 274; ИК Анкос, София, 2006

“Системна” болест  
нерезектабилна, независимо от стадия

### III фаза изпитване



EP (14.5m) vs CEV (9.7m) – mOS  
EP (10%) vs CEV (3%) – 5y OS

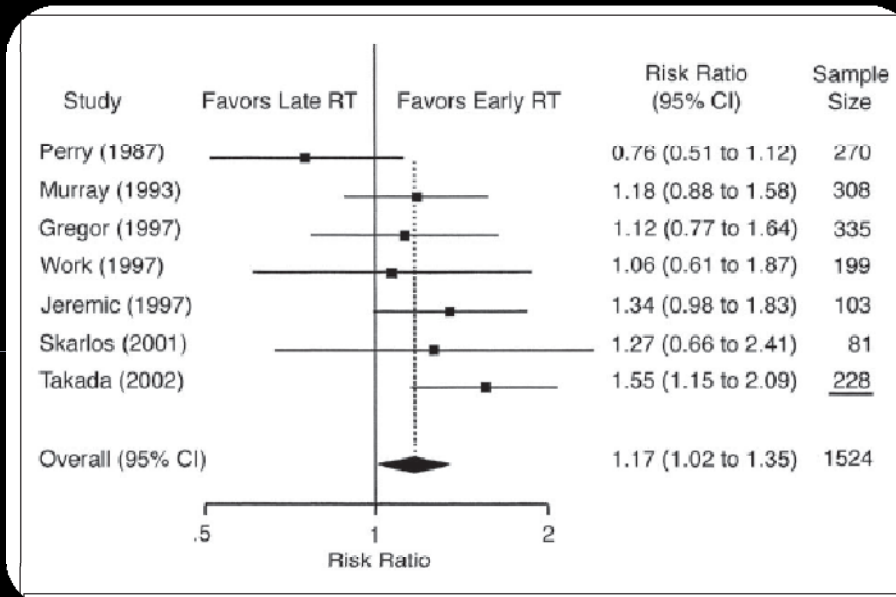
Sundstrom S, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665-4672

## I линия химиотерапия

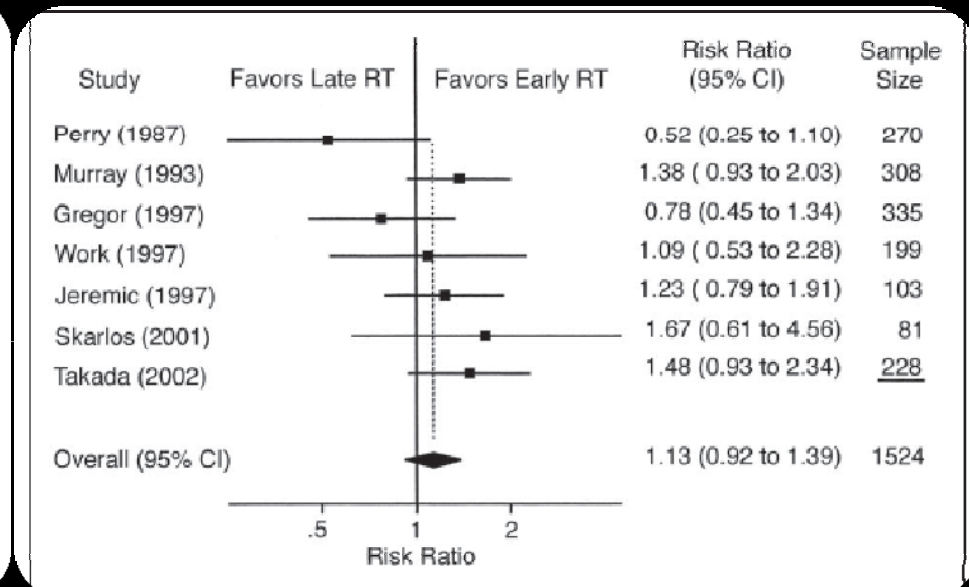
*Etoposide/Cisplatin* превъзхожда  
алкиратор/антрациклин базирани режими при LD и ED



## Мета анализ



ERT (RR 1.17) vs LRT – 2y OS

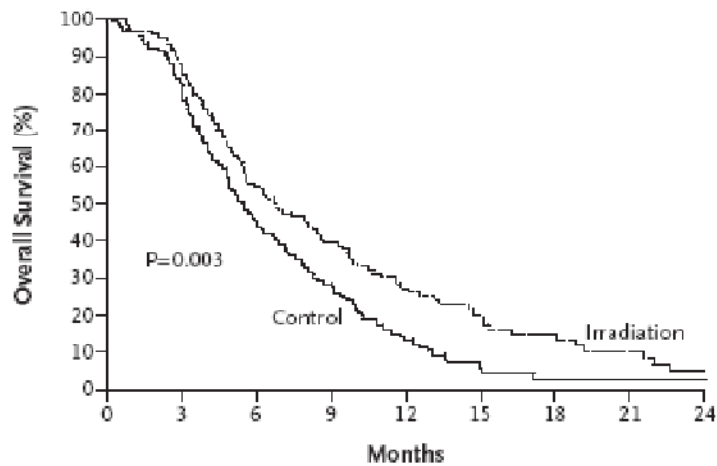


ERT (RR 1.13) vs LRT – 3y OS

Fried DB, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22:4837-4845

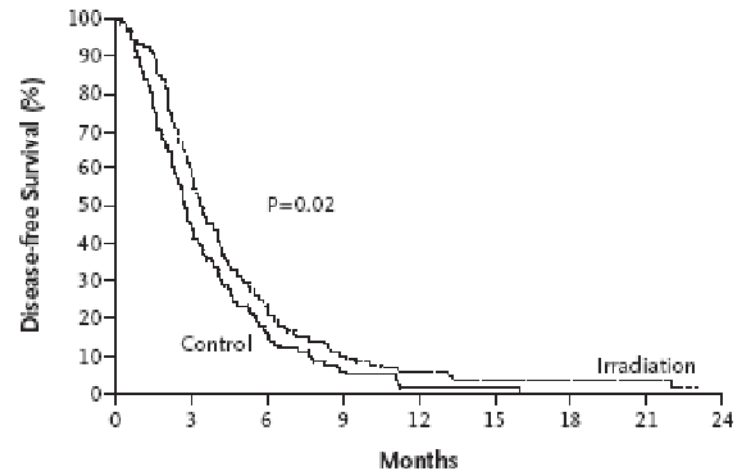
**Торакална лъчетерапия**  
**Ранната лъчетерапия (до 9 седм.)**  
**превъзхожда късната (след 9 седм.) при LD**

### III фаза изпитване



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Control	143	115	58	36	15	3	2	1	
Irradiation	143	119	67	44	26	17	11	6	

PCI (6.7m) vs Control (5.4m) – mOS



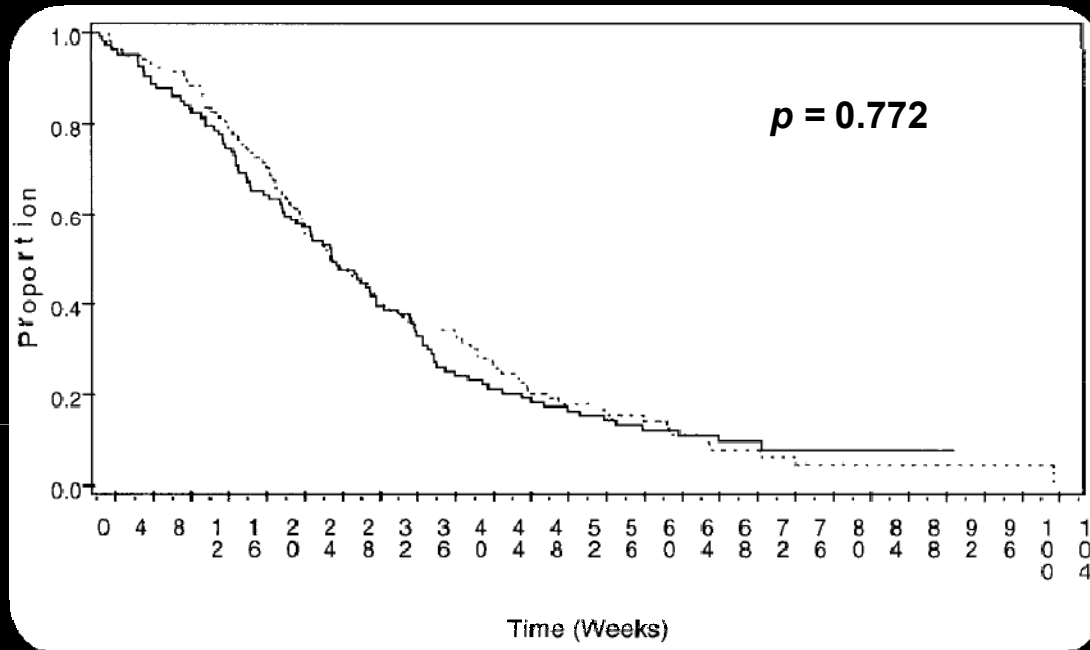
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Control	143	62	20	8	1	1	0	0	
Irradiation	143	79	30	13	6	3	3	2	

PCI (14.7w) vs Control (12w) – DFS

Slotman B, et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672

Профилактично краниално облъчване  
превъзхожда групата без PCI при LD и ED

## III фаза изпитване



*Topotecan* (13.3w) vs CAV (12.3w) – PFS  
*Topotecan* (25.5w) vs CAV (24.7w) – mOS

von Pawel J, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-667

**II линия химиотерапия (рецидив > 3 мес.)**  
 монотерапия с *Topotecan* е с ефективност,  
 подобна на алкиратор/антрациклин базиран триплет

- \* **епидемиология**
- \* **биология**
- \* **два стадия**
- \* **резектабилност**
- \* **I линия химиотерапия**
- \* **лъчетерапия**
- \* **II линия химиотерапия**

**SCLC нестандартният**

УМБАЛ “Св. Марина” – Варна  
2004–2006

**ДКБК – 19.34%**

Митева–Попова Д, и съавт., *Сърце – бял дроб* 2006; 12: 44-50

Епидемиология

у нас заболеваемостта задържа висок относителен дял

**Table 1. Genetic Abnormalities Specific in the Lung to Non-Small-Cell Lung Cancer and Small-Cell Lung Cancer.\***

Abnormality	Non-Small-Cell Lung Cancer		Small-Cell Lung Cancer
	Squamous-Cell Carcinoma	Adenocarcinoma	
<b>Precursor</b>			
Lesion	Known (dysplasia)	Probable (atypical adenomatous hyperplasia)	Possible (neuroendocrine field) †
Genetic change	p53 mutation	KRAS mutation (atypical adenomatous hyperplasia in smokers), EGFR kinase domain mutation (in nonsmokers)	Overexpression of c-MET
<b>Cancer</b>			
KRAS mutation	Very rare	10 to 30% ‡	Very rare
BRAF mutation	3%	2%	Very rare
<b>EGFR</b>			
Kinase domain mutation	Very rare	10 to 40% ‡	Very rare
Amplification §	30%	15%	Very rare
Variant III mutation	5% ¶	Very rare	Very rare
<b>HER2</b>			
Kinase domain mutation	Very rare	4%	Very rare
Amplification	2%	6%	Not known
ALK fusion	Very rare	7%	Not known
<b>MET</b>			
Mutation	12%	14%	13%
Amplification	21%	20%	Not known
TTF-1 amplification	15%	15%	Very rare
p53 mutation	60 to 70%	50 to 70% ‡	75%
LKB1 mutation	19%	34%	Very rare
<b>PIK3CA</b>			
Mutation	2%	2%	Very rare
Amplification	33%	6%	4%

Herbst R, et al. *N Engl J Med* 2008; 359:1367-1380

## Генетични нарушения свърхекспресия на c-MET и p53

Table 3. Systemic Chemotherapy Results in the Study of First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer

Parameter	New Small-Cell Lung Cancer		Small-Cell Lung Cancer
	Systemic-Cell Chemotherapy	Adjuvant Chemotherapy	
Median	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)
Survival Range	8.0-12.0	8.0-12.0	8.0-12.0
Overall Survival	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)
Time to Progression	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)
Quality of Life	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)
Adverse Effects	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)
Conclusion	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)	10.0 (range 8.0-12.0)

## BSAP, транскрипторен фактор на Pax5, регулира експресията на c-MET

### Легенда

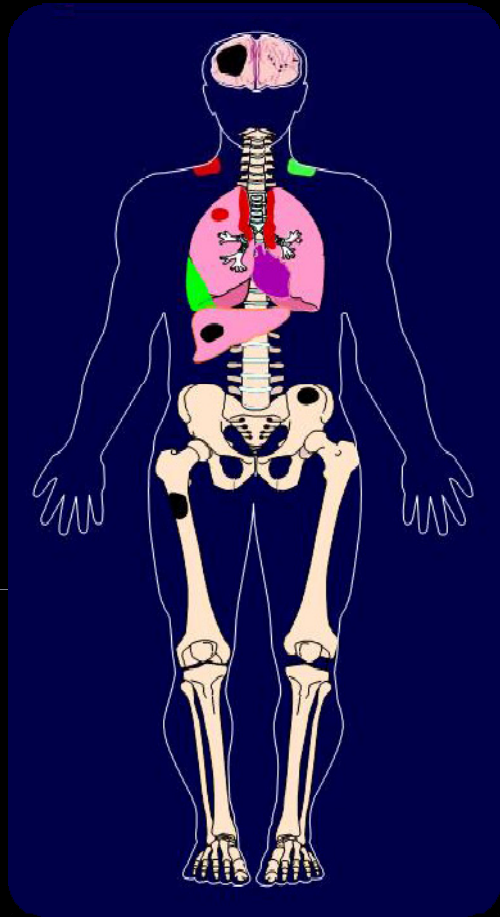
Pax5 (paired box-containing) гена фамилия, кодираща транскрипторни фактори


BSAP – В-клетъчно-специфичен активатор протеин

c-MET – мезенхимно-епителен преходен фактор (HGF)

Kaneti RP, et al. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (S4): S271

Предиктивни маркери  
свръхекспресия на Pax5 корелира с  
резистентност на SCLC към топоизомераза I инхибитори



-  LD
-  ED
-  Дискутабилна

**TNM седма редакция, IASLC, 2007**

**Превъзхожда UICC6  
в обособяване на криви на преживяемост**

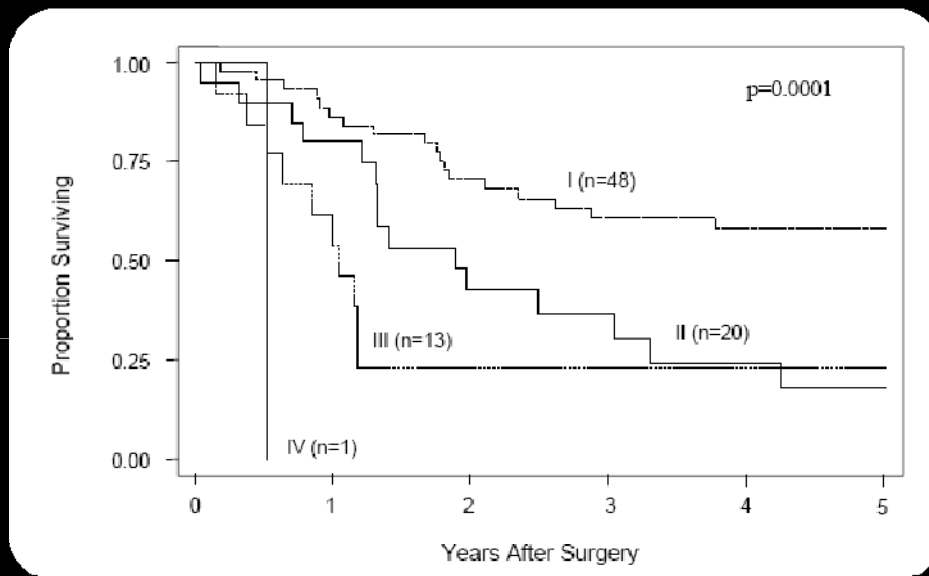
Ou SI, et al. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (S4): S270-S271

## Стадиране

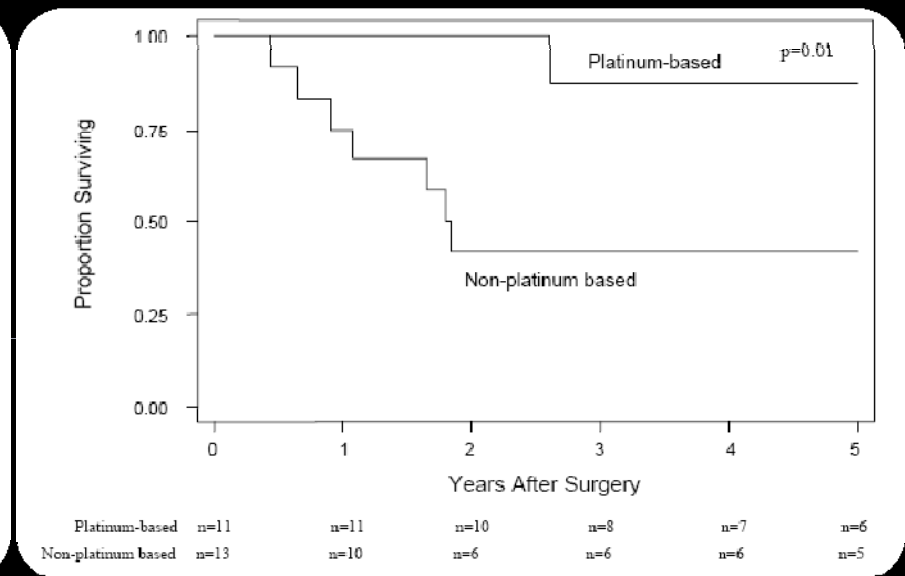
категория M1a (плеврален и/или перикарден излив, двустранни пулмонални метастази) – прогнозира ED



## Ретроспективен анализ *Johns Hopkins Medical Institutions*



**Surgery I (58%) vs II (18%), III (23%), IV (0%) stage – 5y OS**



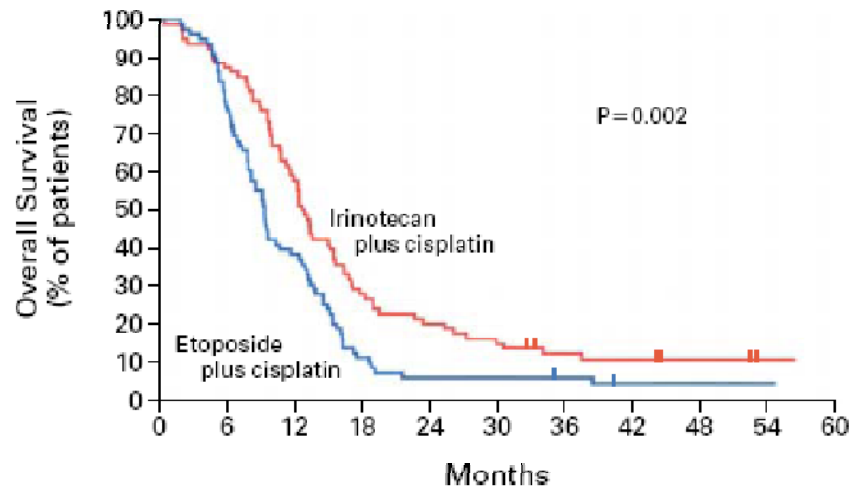
**Platinum-базирана (85.7%) vs nonplatinum-базирана (41.7%) адювантна терапия – 5y OS**

Brock MV, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 64-72

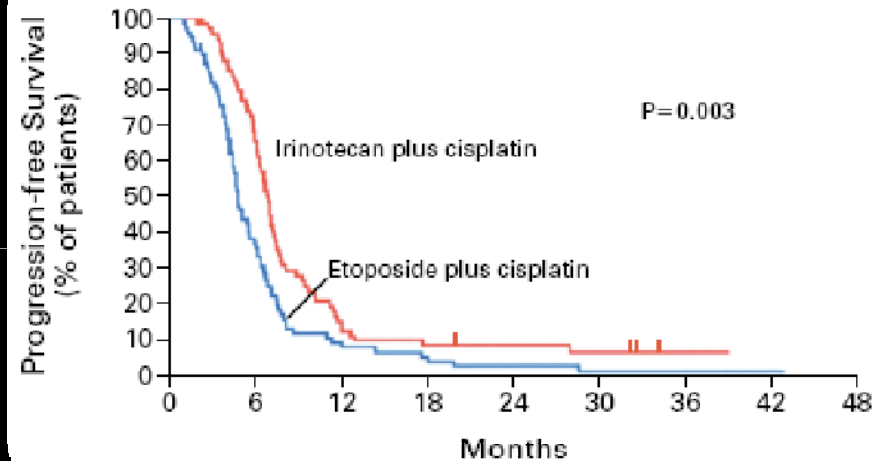
## Хирургия при SCLC T1-2, N0

**Обсъждане за хирургично лечение след PET/CT. При нодални метастази – постоперативна химиолъчетерапия (NCCN, 2009)**

### III фаза изпитване



IP (12.8m) vs EP (9.4m) – mOS



IP (6.9m) vs EP (4.8m) – DFS

Noda K, et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91

## I линия химиотерапия при ED

*Irinotecan/Cisplatin* превъзхожда *Etoposide/Cisplatin* (2002)

## III фаза изпитване

Outcome	IP	EP
Response (CR + PR)	4% + 55% = 59%	1% + 54% = 55%
PFS (months)	5.7*	5.2*
OS (months)	9.7	8.9
% 1 Year Survival	39%	33%

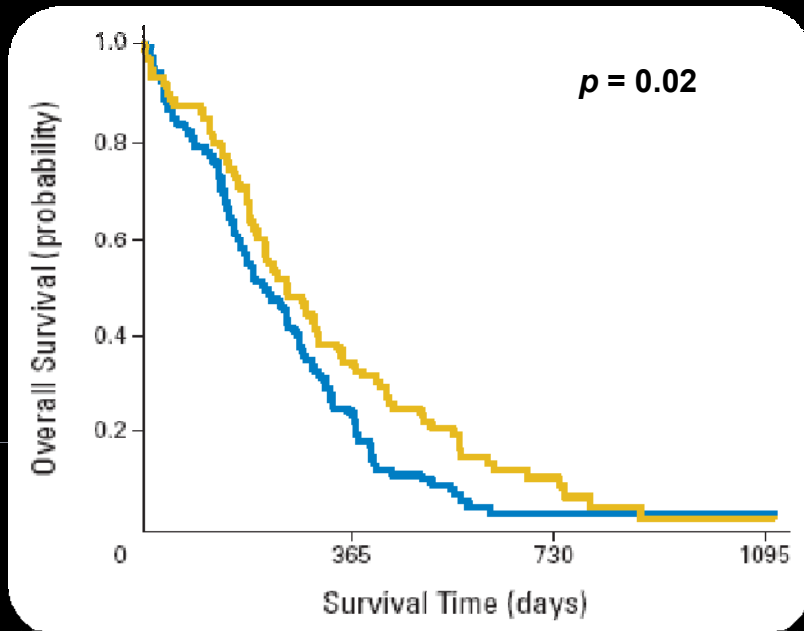
\*  $p = 0.03$ 

- *Irinotecan* (60 mg/m<sup>2</sup> d1, 8, 15) + *Cisplatin* (60 mg/m<sup>2</sup> d1)
- *Etoposide* (100 mg/m<sup>2</sup> d1-3 + *Cisplatin* (80 mg/m<sup>2</sup> d1)

Natale RB, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 7512

I линия химиотерапия при ED  
IP не превъзхожда EP (2008)

### III фаза изпитване



- *Irinotecan* (175 mg/m<sup>2</sup> d1) + *Carboplatin* AUC5 d1
- *Carboplatin* AUC5 + oral *Etoposide* (125 mg/m<sup>2</sup> d1-5)

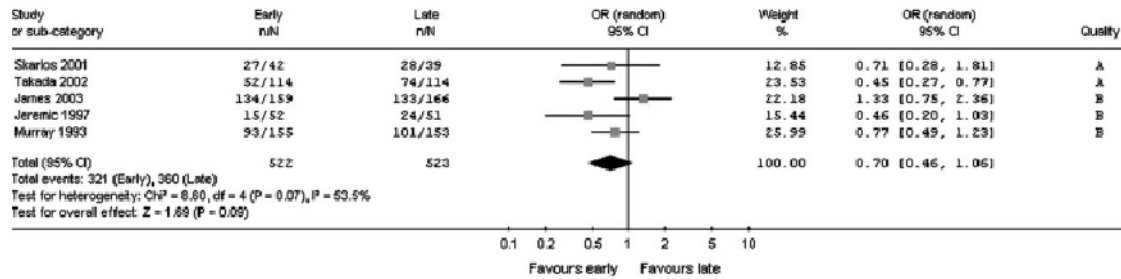
IC (8.5m) vs EC (7.1m) – mOS

Hermes A, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261-4267

I линия химиотерапия при ED  
*Irinotecan/Carboplatin* е на избор (NCCN, 2009)

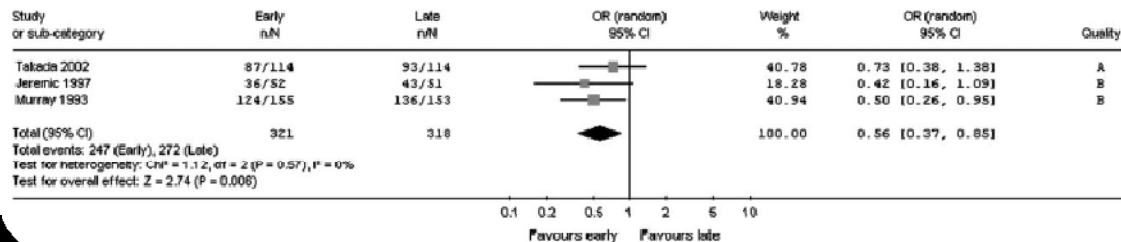
# Мета анализ

**A**  
 Review: Early versus Late Chest Radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer (Version 250105)  
 Comparison: 01 Early versus Late Chest RT  
 Outcome: OS 2-3-yrs Survival (death within 2 or 3 years) only studies with overall treatment time of chest RT less than



**ERT (> 30d) vs LRT (< 30d) – 2-3y OS**  
 $p < 0.09$

**B**  
 Review: Early versus Late Chest Radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer (Version 250105)  
 Comparison: 01 Early versus Late Chest RT  
 Outcome: OS 5-yrs Survival (death within 5 years) only studies with overall treatment time of chest RT less than 30 day



**ERT (> 30d) vs LRT (< 30d) – 5y OS**  
 $p < 0.006$

De Ruysscher D, et al. *Ann Oncol* 2006; 17: 543–552

**Торакална лъчетерапия при LD**  
 ранна лъчетерапия (до 30-и ден) превъзхожда  
 късна (след 30-ден)

**PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY****Radiotherapy for limited disease:**

- Radiotherapy should be delivered as either 1.5 Gy bid to a total dose of 45 Gy, or 1.8-2.0 Gy once daily to 60-70 Gy.<sup>1-4</sup>
- **Start with chemotherapy cycle 1 or 2 (category 1)**
- The radiation target volumes should be defined on the CT scan obtained at the time of radiotherapy planning. However, the pre-chemotherapy CT scan should be reviewed to include the originally involved lymph node regions in the treatment fields.<sup>5,6</sup>
- **Concurrent chemoradiotherapy preferable to sequential therapy in fit patients (category 1)**
- Three-dimensional (3D) conformal radiation techniques are preferred, if available.
- PCI dose 25 Gy in 10 fractions<sup>7</sup>

NCCN clinical practice guidelines in oncology, SCLC v.2.2009

**Торакална лъчетерапия при LD**  
**съчетана химиолъчетерапия се предпочита**  
**пред секвенциална (NCCN 2009)**

### III фаза изпитване

Events	Standard dose	Higher dose	HR	p
Brain metastasis	30% (25%-36%)	24% (18%-30%)	0.77 (0.55-1.08)	0.13
Other metastases	41% (35%-47%)	42% (37%-48%)	1.19 (0.93-1.52)	0.16
Chest relapse	40% (34%-46%)	48% (42%-54%)	1.32 (1.04-1.69)	0.02
Overall survival	42% (37%-48%)	37% (32%-42%)	1.22 (1.02-1.47)	0.03

25 Gy/10 fractions/12 d vs 36 Gy/18 fractions/24 d

Le Pechoux C, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): LBA7514

## Профилактично краниално облъчване

високодозна PCI с 36 Gy  
не превъзхожда доза 25 Gy

SCLC, 2009  
ДКБК, 2009

стандартният  
нестандартният

карцином чудақ



- \* ДКБК в България е 1/5 от белодробния карцином.
- \* нодално негативният ДКБК, потвърден с PET/CT, е кандидат за хирургия.
- \* дублетът EP е незаменим на I линия при LD.
- \* съчетана и ранна химиолъчетерапия (в хода на 1 или 2 курс) е най-адекватен подход при LD.
- \* при ED на I линия има нов фаворит – дублетът IC.
- \* 25 Gy профилактично краниално облъчване е задължително при пълна ремисия.
- \* самостоятелен *Torotecan* е несменяем лидер на II линия.

# карцином чудака