

Marta Olszyna-Serementa, Piotr Jaśkiewicz

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Radiochemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią — opis przypadku chorego z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Non-small-cell lung cancer concomitant radiochemotherapy with immunotherapy as consolidation treatment — a case report

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marta Olszyna-Serementa
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej,
 Narodowy Instytut Onkologii
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: marta.olszyna-serementa@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Opis przypadku 75-letniej chorej z rozpoznaniem płaskonabłonkowym rakiem płuca, z wznową po 6 latach od radykalnego leczenia operacyjnego. Chora w III stopniu zaawansowania klinicznego została zakwalifikowana do skojarzonego leczenia jednoczasową chemioradioterapią z konsolidującą immunoterapią. Chora otrzymała zaplanowaną dawkę radioterapii i zaplanowane dawki należne chemioterapii. W trakcie leczenia wystąpił odczyn popromienny 2. stopnia ze strony przełyku, wymagający leczenia z koniecznością hospitalizacji i podawaniem płynów dożylnie. W ocenie tomografią komputerową po zakończonej chemioradioterapii uzyskano regresję w ramach stabilizacji według kryteriów RECIST 1.1. Chora planowo rozpoczęła konsolidującą immunoterapię.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia

ABSTRACT

A 75-year-old woman with squamous cell lung cancer, recurring 6 years after radical surgery. The patient in clinical stage III was qualified for combined treatment with concurrent chemoradiotherapy with consolidating immunotherapy. The patient received the planned dose of radiotherapy and the planned doses of chemotherapy. Grade 2 radiation esophagitis occurred during treatment, requiring treatment with hospitalization and intravenous fluids administration. In the evaluation of CT scans after completion of chemoradiotherapy, regression was achieved within the stabilization according to the RECIST 1.1 criteria. The patient started consolidating immunotherapy as planned.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy

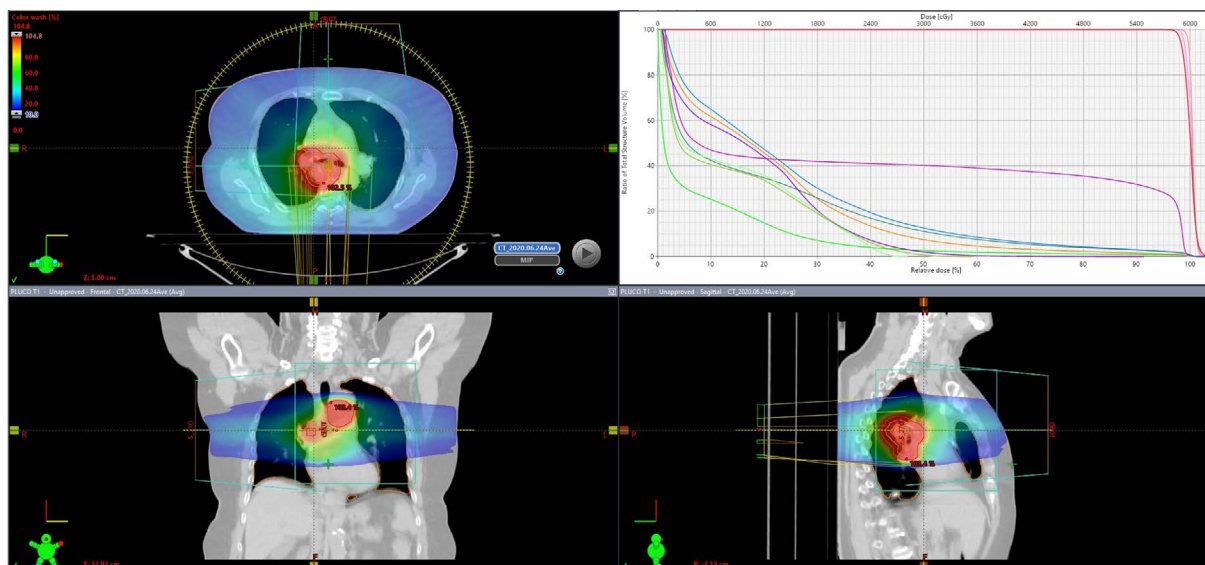
Copyright © 2021 Via Medica
 ISSN 2450-1646
 e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 307–310

Chora, lat 75, zgłosiła się w czerwcu 2020 roku do poradni onkologicznej z powodu guza płuca prawego. Zmiana została wykryta przypadkowo w 2019 roku przy kwalifikacji do leczenia operacyjnego zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie lędźwiowym. Wykonano badania obrazowe, w pierwszej kolejności radiogram klatki piersiowej, który wykazał zmianę ogniskową w płucu prawym. Chora przeżyła przed 6 laty lobektomię górną prawostronną. Zaawansowanie pooperacyjne było na-

stępujące: rak gruczołowy G3 pT2a N1 M0 R0 L1 V1 CS IIB. Nie otrzymała wówczas systemowego leczenia uzupełniającego. Obecnie chora zgłasza dodatkowo nadciśnienie tętnicze, jest otyła oraz to, że była nałogową palaczką od 30. do 73. roku życia. Nie potwierdzono kontaktu chorej z azbestem, a wywiad rodzinny nie był obciążony pod kątem chorób nowotworowych.

Z uwagi na zaawansowanie określone na podstawie dostarczonej przez chorą tomografii komputerowej jako



Rycina 1. Rozkład dawek promieniowania w radioterapii z zastosowaniem modulacji intensywności dawki, histogramy DVH (*dose-volume histogram*) opisujące zależność między dawką otrzymaną przez daną strukturę a jej objętością

III stopień zaawansowania klinicznego, potwierdzonego histopatologicznie gruczolowego raka płuca, chora została wstępnie zakwalifikowana do próby radykalnej jednoczesnej radiochemioterapii (RTCT).

W kwalifikacji uczestniczył zespół wielodyscyplinarnej, w składzie: onkolog kliniczny, radioterapeuta i torakochirurg. Za dyskwalifikację od leczenia operacyjnego przemawiała przebyta ipsilateralna lobektomia, zajęcie węzłów chłonnych grupy 4L, wiek chorej i umiejscowienie zmiany w płucu prawym, predysponujące do konieczności wykonania pneumonektomii. Wartości spirometryczne nie stanowiły przeciwwskazania do ponownej lobektomii.

W dniu 22.06.2020 roku wykonano chorej badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography*) w ramach planowania radykalnej radioterapii. Uwidoczniono aktywny metabolicznie węzeł chłonny przytchawiczy dolny lewy 17×14 mm SUVmax lbm-4,7 oraz węzły przytchawicze dolne prawe z nieznacznie podwyższonym wychwytem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (FDG), najpewniej odczynowe — 13×7 mm SUVmax lbm — 1,1 i 15×11 mm SUVmax lbm — 1,3. Za oskrzelem głównym prawym, przy klip-sach pooperacyjnych zobrazowano aktywną metabolicznie masę tkankową około 27×24 mm (wymiar cc ok. 31 mm) SUVmax lbm — 6,5. W badaniu PET-CT nie wykazano innych odległych zmian patologicznych oraz nie stwierdzono zmian w okolicach nadobojczykowych obustronnie. Chora dostarczyła wynik biopsji gruboigłowej wykonanej na drodze bronchofiberoskopii z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS, *endo-bronchial ultrasound*).

W dniu 30.06.2020 roku pacjentka rozpoczęła pierwszy kurs chemioterapii według schematu karboplatyna/winorelbina). Leczenie systemowe zaplanowano co 21 dni. Z pierwszym dniem chemioterapii rozpoczęto radioterapię radykalną w ramach jednoczesnej RTCT na obszar guza płuca prawego i węzłów chłonnych śródpiersia w dawce frakcyjnej 200 cGy do dawki całkowitej 6000 cGy, w warunkach fotonów X6MeV, techniką 4D-IGRT (ryc. 1). Obecnie standardem napromieniania radykalnego chorych na raka płuca jest radioterapia planowana oparta na PET-CT i tomografii komputerowej 4D, czyli z zastosowaniem systemu detekcji ruchów oddechowych pacjenta. Dodatkowo możliwość planowania RT techniką obrotową z wykorzystaniem modulacji intensywności mocy dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) sprawia, że główne zastosowanie ma terapia łukowa, VMAT (*volumetric modulated arc therapy*) w radioterapii 4D [1]. W planowaniu RT zastosowano dwa pełne łuki, które różniły się ustawieniem kąta kolimatora, dzięki czemu uzyskano precyzyjne modelowanie rozkładu dawki promieniowania, z wysokim jej gradientem poza obszarem guza i węzłów chłonnych z marginesem 5 mm. Osiągnięto zalecane ograniczenia dawki w narządach krytycznych przy prawidłowym objęciu dawką terapeutyczną zmian chorobowych. Wartość V20 (objętość otrzymująca dawkę 20 Gy) dla sumy płuc wynosiła 20% (maksymalnie 35%), a średnia dawka na sumę płuc — 12,59 Gy (maksymalnie 20 Gy).

Realizacja planu wykonanego techniką IMRT była poprzedzona weryfikacją dozymetryczną zaplanowanego rozkładu dawki promieniowania [2]. Po ułożeniu chorej w pozycji terapeutycznej wykonywana była weryfikacja

obrazowa (IGRT, *image-guided radiotherapy*). Takie postępowanie pozwala na precyzyjną ocenę położenia obszaru napromienianego. Użycie do weryfikacji CBCT (*cone beam computer tomography*) polega na wykonaniu tomografii komputerowej po ułożeniu pacjenta na stole terapeutycznym, przy użyciu stożkowej wiązki promieniowania ortowoltowego, dzięki której uzyskuje się obraz przy mniejszej ekspozycji niż ta stosowana w diagnostycznej tomografii komputerowej.

Wczesna tolerancja leczenia u chorej była dobra, gdy zgłosiła się ona na podanie drugiego cyklu chemioterapii. W badaniu morfologii krwi nie stwierdzono leukopenii, ani neutropenii. Drugi cykl chemioterapii podano w zaplanowanym terminie w określonych należnych dawkach. Po drugim kursie chemioterapii zaczął narastać odczyn popromienny ze strony przełyku i ogólne osłabienie, nie obserwowano innych powikłań. Od 2 do 6.08.2020 roku zdecydowano się na hospitalizację chorej z powodu popromiennego zapalenia przełyku G2 oraz osłabienia G2. Włączono paracetamol 3×500 mg *p.o.*, transdermalny fentanyl 12 mcgg, nawodnienie *i.v.*, leczenie żywieniowe z zastosowaniem wysokoenergetycznych preparatów odżywczych, nie stosowano antybiotykoterapii. Po 3 dniach przerwy wznowiono radioterapię w dniu 6.08.2020 roku. Do końca radioterapii nie obserwowano innych istotnych klinicznie zdarzeń i następowała stopniowa poprawa stanu ogólnego.

Po zakończonej RTCT wykonano 26.08.2020 roku kontrolną tomografię komputerową (TK), której wynik wykazał odpowiedź na leczenie spełniającą kryteria stabilizacji choroby. Od 17.09.2020 roku rozpoczęto leczenie konsolidujące durwalumabem w dawce 10 mg/kg masy ciała (dawka 860 mg) *i.v.* co 2 tygodnie.

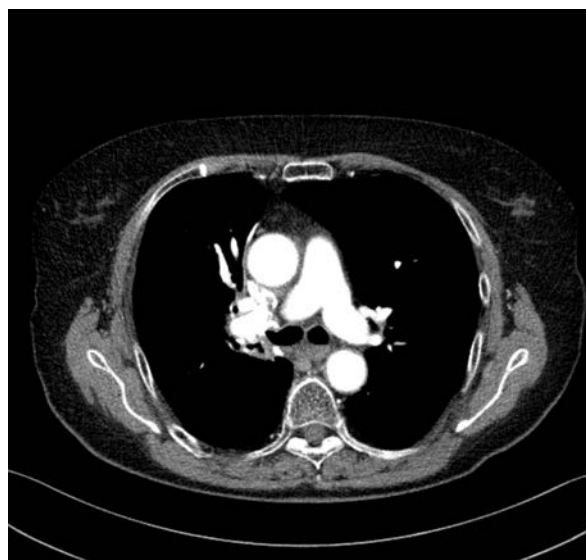
Obecnie chora kontynuuje immunoterapię konsolidującą. W wykonanych obrazowych badaniach kontrolnych nie stwierdza się cech wznowy ani rozsiewu choroby. Wyniki kontrolne badań morfologii i biochemii krwi są prawidłowe. Obrazy z tomografii komputerowej po zakończonej radiochemioterapii i po dziewięciu podaniach durwalumabu przedstawiono na rycinach 2 i 3.

Podsumowanie

Wyniki badania PACIFIC udowodniły jednoznacznie, że najlepszym postępowaniem terapeutycznym w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP jest jednoczasowa RTCT oraz immunoterapia konsolidująca. Niestety, toksyczność jednoczasowej RTCT świadczy o tym, że nie wszyscy chorzy mogą być tak intensywnie leczeni. Od stycznia 2021 roku durwalumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego. Wskazania do stosowania leku obejmują chorych na nieoperacyjnego NDRP w III stopniu zaawansowania, z regresją lub stabilizacją choroby po jednoczasowej chemioradioterapii stwierdzonej w badaniach obrazo-



Rycina 2. Przekrój poprzeczny tomografii komputerowej wykonanej po zakończeniu radiochemioterapii (RTCT)



Rycina 3. Przekrój poprzeczny tomografii komputerowej wykonanej po dziewięćciu podaniach durwalumabu

wych (TK klatki piersiowej i nadbrzusza z kontrastem *i.v.*), wykonanych do sześciu tygodni (optymalnie do dwóch tygodni) od zakończenia RTCT. Dodatkowo chorzy muszą pozostawać w stanie sprawności ECOG 0–1, mieć prawidłową czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego, a wszystkie działania niepożądane RTCT muszą się zmniejszyć przynajmniej do stopnia pierwszego. Chorzy z poważnymi chorobami autoimmunologicznymi i/lub przyjmujący glikokortykosteroidy w dawce ekwiwalentnej dla > 10 mg prednizonu/dobę nie mogą być zakwalifikowani do immunoterapii.

Leczenie konsolidujące jest prowadzone maksymalnie przez 12 miesięcy lub do progresji choroby czy nieakceptowalnej toksyczności. W trakcie leczenia zalecane jest rutynowe wykonywanie badań laboratoryjnych, EKG, z obiektywną oceną odpowiedzi na leczenie co 3 miesiące [3].

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Ong CL, Verbakel WF, Cuijpers JP, et al. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol.* 2010; 97(3): 437–442, doi: [10.1016/j.radonc.2010.09.027](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.027), indexed in Pubmed: [21074878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074878/).
2. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(5): 1079–1085, doi: [10.1016/s0360-3016\(96\)00593-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00593-7), indexed in Pubmed: [9169816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9169816/).
3. Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937), indexed in Pubmed: [28885881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/).