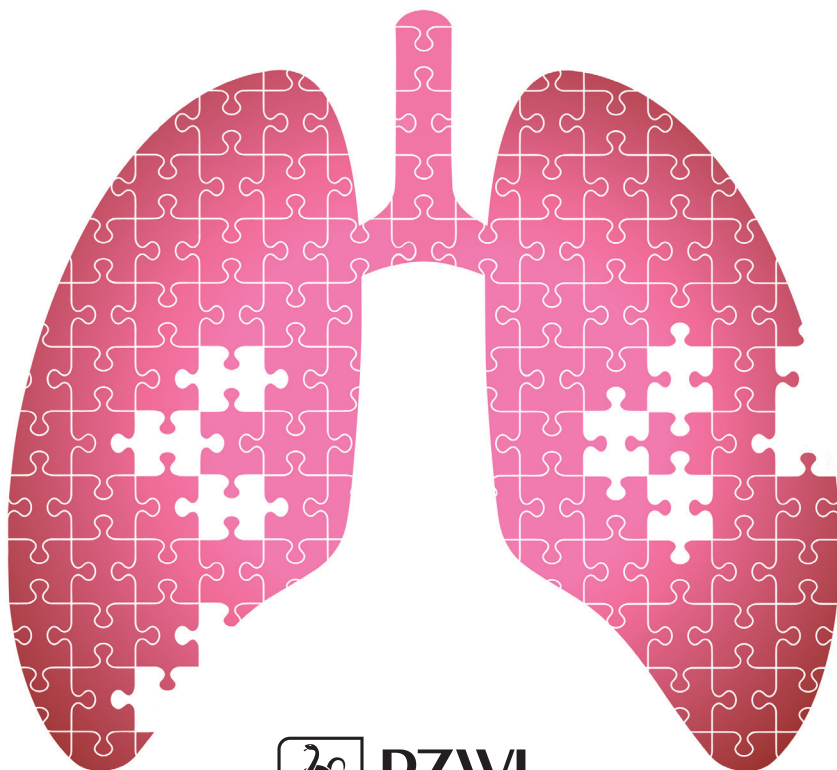


Jacek Fijuth | Adam Antczak | Dariusz Kowalski |
Łukasz Kuncman | Damian Tworek



LECZENIE skojarzone chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania

ZALECENIA W ZAKRESIE KWALIFIKACJI I REALIZACJI LECZENIA



PZWL

LECZENIE

skojarzone chorych
na nieoperacyjnego
niedrobnokomórkowego
raka płuca w III stopniu zaawansowania

ZALECENIA W ZAKRESIE KWALIFIKACJI I REALIZACJI LECZENIA



Jacek Fijuth | Adam Antczak | Dariusz Kowalski |
Łukasz Kuncman | Damian Tworek

LECZENIE skojarzone chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania

ZALECENIA W ZAKRESIE KWALIFIKACJI I REALIZACJI LECZENIA

© Copyright by PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020



Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i reprodukcja w jakiegokolwiek postaci całości bądź części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.

Autrzy i Wydawnictwo dołożyli wszelkich starań, aby wybór i dawkowanie leków w tym opracowaniu były zgodne z aktualnymi wskazaniami i praktyką kliniczną. Mimo to, ze względu na stan wiedzy, zmiany regulacji prawnych i nieprzerwany napływ nowych wyników badań dotyczących podstawowych i niepożądanych działań leków, Czytelnik musi brać pod uwagę informacje zawarte w ulotce dołączonej do każdego opakowania, aby nie przeoczyć ewentualnych zmian we wskazaniach i dawkowaniu. Dotyczy to także specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza w przypadku nowych lub rzadko stosowanych substancji.

Wydawca: *Agnieszka Kramza*

Redaktor prowadzący: *Beata Bednarczuk*

Redaktor merytoryczny: *Elżbieta Michalska*

Korekta: *Anna Perzyńska*

Producent: *Monika Dąbrowska*

Projekt wnętrza i redakcja techniczna: INT-MEDIA Dawid Mazur

Projekt okładki i stron tytułowych: *Lidia Michalak-Mirońska*

Ilustracja na okładce: *Fedor Labyntsev/Dreamstime*

Wydanie I
Warszawa 2020

ISBN 978-83-200-6098-0

PZWL Wydawnictwo Lekarskie
02-460 Warszawa, ul. Gottlieba Daimlera 2
tel. 22 695 43 21
www.pzwl.pl

Księgarnia wysyłkowa:
tel. 42 680 44 88; infolinia: 801 33 33 88
e-mail: wysylkowa@pzwl.pl

Skład i łamanie: INT-MEDIA Dawid Mazur
Druk i oprawa: Soft Vision Mariusz Rajski

Informacje w sprawie współpracy reklamowej: reklama@pwn.pl

Spis treści

1.	Epidemiologia – prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth	7
2.	Strategie leczenia chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego. Wyniki leczenia i toksyczność – prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth	7
3.	Diagnostyka obrazowa, inwazyjna – kryteria kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii – dr n. med. Łukasz Kuncman	9
4.	Diagnostyka czynnościowa i internistyczna – kryteria kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii – prof. dr hab. n. med. Adam Antczak, prof. dr hab. n. med. Damian Tworek	10
5.	Podsumowanie kryteriów kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii – prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth, prof. dr hab. n. med. Adam Antczak, prof. dr hab. n. med. Dariusz Kowalski, prof. dr hab. n. med. Dariusz Tworek, dr n. med. Łukasz Kuncman	11
6.	Optymalizacja stanu internistycznego pacjenta przed radiochemioterapią – prof. dr hab. n. med. Adam Antczak, prof. dr hab. n. med. Damian Tworek	11
7.	Planowanie i sposób realizacji radioterapii podczas jednoczesnej radiochemioterapii. Sposoby ograniczenia toksyczności – dr n. med. Łukasz Kuncman	13
8.	Sposób realizacji leczenia systemowego podczas jednoczesnej radiochemioterapii NDRP – prof. dr hab. n. med. Dariusz Kowalski.	16
9.	Leczenie konsolidujące po jednoczesnej radiochemioterapii. Kierunki rozwoju leczenia skojarzonego – prof. dr hab. n. med. Dariusz Kowalski	17
10.	Leczenie wspomagające w trakcie jednoczesnej radiochemioterapii – prof. dr hab. n. med. Adam Antczak, prof. dr hab. n. med. Damian Tworek	18
11.	Kontrola po leczeniu – dr n. med. Łukasz Kuncman	19
	Písmiennictwo	20

1 Epidemiologia

Jacek Fijuth

Rak płuca jest w Polsce najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 roku stwierdzono w naszym kraju 21 545 przypadków raka oskrzela i płuca (C34). Rak płuca jest też, wśród nowotworów, najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet i mężczyzn (23 324 przypadki zgonów w 2017 roku). W ostatnich latach obserwuje się zmniejszenie zapadalności i umieralności na raka płuca u mężczyzn i jednocześnie wzrost tych wskaźników u kobiet. Według prognoz KRN liczba zachorowań na raka płuca w roku 2025 wyniesie 23,5 tys., co oznacza wzrost liczby zachorowań o 1,5 tys. osób w stosunku do 2015 r.; 1/3 chorych będą stanowiły kobiety (7,7 tys.; 32,7%).

W przypadku raka niedrobnokomórkowego (NDRP), w chwili rozpoznania, jedynie około 17% chorych kwalifikuje się do przeprowadzenia doszczętnej resekcji chirurgicznej guza, u około 40% pacjentów choroba jest miejscowo zaawansowana, a u dalszych 40% chorych stwierdza się

przerzuty odległe. Pomimo olbrzymiego postępu, jaki dokonał się w czasie ostatnich lat w naszym kraju w zakresie leczenia systemowego – ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, rokowanie w miejscowo zaawansowanym, a zwłaszcza przerzutowym NDRP, pozostaje złe (według danych z KRN, opartych na wynikach badania CONCORD-3, średnie przeżycie 5-letnie w latach 2010–2014 wynosiło 14,4%, w tym odpowiednio około 11% u mężczyzn i 17% u kobiet). Wynika to w dużej części z utrudnionego dostępu chorych do nowoczesnej terapii, ale także opóźnionego rozpoznania oraz niepełnej i długotrwałej diagnostyki wstępnej. Dodatkowo, w Polsce, w chorobie miejscowo zaawansowanej, optymalny schemat nowoczesnej radiochemioterapii, pozwalający uzyskać długoletnie przeżycie u około 30% pacjentów, wciąż jest stosowany u nieakceptowalnie małego odsetka (poniżej 20%) chorych potencjalnie kwalifikujących się do tej wymagającej terapii. Z powyższych względów NDRP stanowi w Polsce istotny problem medyczny i organizacyjny.

2 Strategie leczenia chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego. Wyniki leczenia i toksyczność

Jacek Fijuth

Chorzy na NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego stanowią bardzo heterogenną grupę. Według klasyfikacji AJCC z 2017 roku do stopnia IIIA zalicza się pacjentów z zaawansowaniem od T1aN2 do T4N1, do stopnia IIIB – od T1aN3 do T4N2, do IIIC – T3-T4N3. Decyzję o strategii leczenia powinno podejmować konsylium wielospecjalistyczne na podstawie prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki, umożliwiającej wiarygodne ustalenie stopnia zaawansowania. Zgodnie z rekomendacjami ESMO z 2017 roku i NCCN z 2020 roku, strategicznie ważnymi procedurami diagnostycznymi w NDRP są badania: PET-TK, TK o wysokiej rozdzielczości z kontrastem klatki piersiowej i RM mózgu, pozwalające ocenić zaawansowanie

miejscowe i regionalne oraz wykluczyć przerzuty odległe. Badanie obrazowe klatki piersiowej powinno być wykonane w czasie nie dłuższym niż 4 tygodnie do rozpoczęcia leczenia. Dla ustalenia sposobu leczenia (chirurgia pierwotna lub poprzedzona chemioterapią vs radiochemioterapia) najistotniejsza jest ocena stanu węzłów chłonnych śródpiersia – cecha N2. W przypadku podejrzenia ich zajęcia w badaniach TK i PET-TK należy przeprowadzić pogłębioną diagnostykę z zastosowaniem badań EUS, EBUS lub VAM (video-assisted mediastinoscopy). Chorzy, u których dostępnymi metodami wykluczono masywne zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia i jednocześnie spełniający chirurgiczne wymogi w zakresie resekcji guza pierwotnego

i pojedynczych, potencjalnie zajętych węzłów chłonnych śródpiersia, mogą być poddani pierwotnemu lub poprzedzonemu chemioterapią leczeniu operacyjnemu. W przypadku mikroskopowego potwierdzenia zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia w badaniu pooperacyjnym (pN2) chorzy kwalifikowani są do uzupełniającej chemioterapii i ewentualnie do uzupełniającej radioterapii.

Większość pacjentów w III stopniu zaawansowania klinicznego NDRP, z powodu chirurgicznej nieresekcyjności (głównie cecha N2-3), poddawanych jest leczeniu nieoperacyjnemu. Postępowaniem z wyboru jest w tych przypadkach jednoczesna radiochemioterapia. Jest to strategia o wyższej skuteczności w porównaniu z powyższymi metodami stosowanymi samodzielnie lub sekwencyjnie. Odstępstwo od jednoczesnej radiochemioterapii może być uzasadnione jedynie obiektywnymi przeciwwskazaniami, na przykład spodziewaną, zbyt wysoką toksycznością napromieniania obszaru tarczowego o bardzo dużej objętości. Kwalifikacja do jednoczesnej radiochemioterapii powinna być podejmowana po wykonaniu panelu badań dodatkowych pozwalających ocenić stopień sprawności ogólnej i wydolność oddechową pacjenta. Część chorych wymaga optymalizacji stanu internistycznego. Dawka napromieniania podawana w trakcie jednoczesnej radiochemioterapii wynosi 60–66 Gy. Schematy chemioterapii zawierają cisplatynę i etopozyd, winorelbina lub w przypadku raka gruczołowego – pemetreksed. Zgodnie z rekomendacjami ESMO, preferowane jest skojarzenie radioterapii ze schematem zawierającym cisplatynę oraz podanie co najmniej 2 kursów leczenia w trakcie trwania radioterapii. W aktualizacji z maja 2020 roku Komitet Naukowy ESMO rekomenduje dołączenie konsolidującej immunoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ komórek guza. W swoich aktualnych zaleceniach Panel Naukowy NCCN rekomenduje zastosowanie durwalumabu, bez względu na stopień ekspresji PD-L1, u wszystkich chorych na nieoperacyjnego NDRP w III stopniu zaawansowania i w stanie sprawności WHO 0–1, u których nie nastąpiła progresja choroby po jednoczesnej radiochemioterapii, w której trakcie co najmniej 2 kursy leczenia z zastosowaniem cisplatyny podano w trakcie napromieniania. Rekomendacja ta jest oparta na wynikach badania III fazy (PACIFIC), w którym wykazano, że chorzy prezentujący co najmniej stabilizację po przeprowadzeniu radio-

chemioterapii uzyskują korzyść w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu terapii konsolidującej durwalumabem przez 12 miesięcy.

Zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii w III stopniu zaawansowania NDRP pozwoliło znacząco poprawić wyniki leczenia w porównaniu z danymi historycznymi. Na efekt ten składa się także lepsza diagnostyka obrazowa i inwazyjna, pozwalająca na precyzyjną ocenę stopnia miejscowego zaawansowania i wykluczenie przypadków z przerzutami odległymi. W publikacjach z lat 80. ubiegłego wieku, pięcioletnie przeżycie chorych na NDRP po zastosowaniu wyłącznie radioterapii wynosiło około 5–7%. Dalsza poprawa wyników następowała po integracji radioterapii z chemioterapią. Metaanaliza opublikowana w 2010 roku wykazała istotną statystycznie poprawę 5-letniego przeżycia ogólnego (15,1 vs 10,6%) na korzyść jednoczesnej radiochemioterapii w stosunku do terapii sekwencyjnej. Istotny statystycznie zysk dotyczył także częstości miejscowej progresji raka ($p = 0,01$). Badanie III fazy (PROCLAIM) nie wykazało wyższości skojarzenia cisplatyny z pemetreksedem w stosunku do cisplatyny i etopozydu w zakresie przeżycia ogólnego chorych. Natomiast badanie RTOG 0617 wykazało pogorszenie przeżycia chorych po próbie eskalacji dawki do 74 Gy w trakcie radiochemioterapii w porównaniu do dawki standardowej 60 Gy. W obydwu badaniach chorzy otrzymujący standardową dawkę radioterapii (60–66 Gy) w skojarzeniu z jednoczesną radiochemioterapią uzyskali średnie przeżycie rzędu 25–28,7 miesięcy. W nierandomizowanych badaniach II fazy z zastosowaniem wysoce konformalnych technik radioterapii i umiarkowanego podwyższenia dawki uzyskano średnie przeżycie chorych wynoszące ponad 40 miesięcy. Dołączenie durwalumabu w terapii konsolidującej po jednoczesnej radiochemioterapii (badanie PACIFIC) pozwoliło podwyższyć 2-letnie przeżycie do 66%, a 3-letnie do 57%.

Stosowanie jednoczesnej radiochemioterapii jest obarczone porównywalną toksycznością wczesną i późną w stosunku do leczenia sekwencyjnego. Wyjątek stanowi wczesna toksyczność ze strony przełyku. W referencyjnej metaanalizie (Auperin i wsp.) stwierdzono wzrost częstości popromiennego zapalenia przełyku w stopniu 3–4 z 4% do

18%. W opublikowanych badaniach II fazy wskazuje się na potencjalnie gorszą tolerancję jednoczesnej radiochemioterapii u chorych powyżej 75. roku życia i dwukrotnie wyższą śmiertelność u osób starszych w czasie 90 dni po zakończeniu leczenia (8,7% vs 4%). Toksyczność radioterapii jest związana z dawką podaną na serce (< 10 Gy vs ≥ 20 Gy), tętnicę wieńcową przednią (V15 Gy $< 10\%$ vs V15 Gy $\geq 10\%$) i z wywiadem kardiologicznym. W publikacjach z ostatnich lat dotyczących zastosowania techniki IMRT lub SIB-IMRT

toksyczność 3. stopnia w zakresie płuc stwierdzono u 1–2,3%, przetyku u 1,3–3,1%, leukopenię u 9,4–11,7%, trombocytopenię u 1–2,3% chorych. Toksyczność jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu z analogicznym leczeniem uzupełnionym durwalumabem nie różniła się istotnie. Najczęściej występującym powikłaniem 3.–4. stopnia było zapalenie płuc (odpowiednio 3,8% vs 4,4%). Powikłania ≥ 3 . stopnia innego typu występowały w obydwu grupach nie częściej niż u 10% chorych.

3 Diagnostyka obrazowa, inwazyjna – kryteria kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii

Łukasz Kuncman

Warunkiem uzyskania korzyści klinicznych z jednoczesnej radiochemioterapii jest odpowiednia kwalifikacja chorych i taka realizacja leczenia, aby zminimalizować ryzyko toksyczności. Jest to krytycznie ważne zagadnienie w kontekście, raportowanej przez niektórych autorów, znacznej, 180-dniowej śmiertelności związanej z jednoczesną radiochemioterapią, dotyczącej 10% chorych. Odpowiednie określenie zasięgu choroby nowotworowej umożliwia rezygnację z elektywnego napromieniania obszarów węzłowych i ograniczenie dawki w zdrowych narządach, co prowadzi do redukcji toksyczności.

Badanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-TK) z użyciem ^{18}F fluorodeoksyglukozy (FDG) umożliwia diagnostykę węzłów chłonnych śródpiersia z czułością 77–81% i swoistością 79–90% w zależności od przyjętej metody badania, podtypu histologicznego NDRP i przewyższa możliwości tomografii komputerowej (TK) z kontrastem. Badanie FDG PET-TK powinno być wykonywane do 3–4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Pomimo relatywnie dużej czułości i swoistości badania PET-TK zalecane jest wykonanie diagnostyki histopatologicznej węzłów chłonnych śródpiersia na drodze ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS)

i wewnątrzprzełykowej (EUS) z biopsją. W przypadku: negatywnego wyniku EBUS przy pozytywnym wyniku PET-TK, cechy cN1 i guzów centralnych o średnicy > 3 cm może być rozważona dodatkowo mediastinoskopia (czułość – 90%, specyficzność – 100%) z pobraniem materiału histopatologicznego. Wartość diagnostyczna badania PET-TK po chemioterapii indukcyjnej przed rozpoczęciem radioterapii (radiochemioterapii) jest ograniczona. W tej sytuacji klinicznej zalecane jest wykonanie TK z kontrastem.

Preferowanym badaniem służącym do oceny mózgowia jest badanie MR z kontrastem, akceptowalną jest diagnostyka przy użyciu TK z kontrastem. W przypadku stwierdzenia płynu w jamie opłucznej konieczne jest wykluczenie obecności komórek nowotworowych w badaniu cytologicznym.

Wnikliwe poszukiwanie ognisk przerzutowych, przy użyciu badania PET-TK i MRI mózgowia, nabiera znaczenia w ostatnim czasie ze względu na możliwość radykalnego leczenia chorych z ograniczoną liczbą przerzutów. Taka opcja leczenia została ujęta w ostatnich zaleceniach NCCN na podstawie obiecujących wyników badań II fazy.

4 Diagnostyka czynnościowa i internistyczna – kryteria kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii

Adam Antczak, Damian Tworek

Jednoczesna radiochemioterapia ze względu na wyższą toksyczność niż w przypadku radiochemioterapii sekwencyjnej i częstość występowania działań niepożądanych wymaga szczególnie starannego doboru kandydatów do leczenia. Kwalifikacja do jednoczesnej radiochemioterapii pacjentów w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (PSO-1 według skali WHO/ECOG) oraz bez chorób współistniejących zwiększa szansę na powodzenie leczenia, nawet w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowo, przy kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii powinno uwzględnić się wiek chorego – pacjenci w wieku > 70 lat mogą odnosić mniejszą korzyść z takiego typu leczenia w porównaniu z terapią sekwencyjną ze względu na większe ryzyko powikłań. Istotne jest określenie statusu palacza i wczesne wdrożenie leczenia nikotynizmu, ponieważ palenie tytoniu w trakcie radioterapii może zwiększać ryzyko popromiennego zapalenia płuc i powikłań infekcyjnych oraz pogarsza rokowanie.

Ocena stanu chorego na raka płuca kwalifikowanego do jednoczesnej radiochemioterapii powinna obejmować ogólną diagnostykę internistyczną ze szczególnym uwzględnieniem chorób układu krążenia i chorób układu oddechowego. Podstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię ze wzorem odsetkowym leukocytów, ocenę stężenia elektrolitów w surowicy, ocenę funkcji nerek (stężenie kreatyniny i EGFR w surowicy krwi) i wątroby (stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny w surowicy krwi). W zależności od sytuacji klinicznej może być konieczne wykonanie innych badań, np. ocena stężenia peptydów natriuretycznych lub badanie echokardiograficzne u chorych z niewydolnością krążenia, gazometria krwi tętniczej lub arterializowanej krwi włósniczkowej u chorych na POChP, ocena ryzyka wystąpienia i diagnostyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w razie ich podejrzenia (USG doppler żył kończyn dolnych, angio-TK tętnic płucnych).

Chorzy kwalifikowani do jednoczesnej radiochemioterapii powinni mieć również wykonane badania czynnościowe płuc obejmujące badanie spirometryczne oraz badanie dyfuzji tlenu węgla (DL_{CO}). Wyniki tych badań umożliwiają identyfikację chorych, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań płucnych radioterapii pod postacią popromiennego zapalenia płuc. Wykonanie badań czynnościowych płuc, szczególnie badania spirometrycznego z próbą rozkurczową, pozwala na rozpoznanie POChP, co umożliwia rozpoczęcie leczenia wcześniej niezdiagnozowanej choroby obturacyjnej.

Ponadto, jednoczesna radiochemioterapia może prowadzić do trwałego upośledzenia czynności płuc. Przykładowo, pokazano, że jednoczesna radiochemioterapia wywołuje obniżenie FEV_1 o średnio 12%, TLC 25% i DLCO o 17%, przy czym upośledzenie funkcji płuc dotyczy zarówno chorych z popromiennym zapaleniem płuc, jak i tych, u których takie powikłanie leczenia nie wystąpiło. To zjawisko należy uwzględnić w przypadku chorych z wyjściowo upośledzoną czynnością płuc, takich jak chorzy na POChP czy na choroby śródmiąższowe płuc (np. idiopatyczne włóknienie płuc). Po zakończeniu radiochemioterapii powinni oni być ściśle monitorowani nie tylko w kontekście onkologicznym, lecz także w zakresie objawów i parametrów czynnościowych płuc w celu ewentualnej intensyfikacji leczenia.

Chorzy z ciężką postacią POChP oraz zaawansowanym włóknieniem płuc w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc, szczególnie pacjenci z niewydolnością oddychania, są obarczeni wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych jednoczesnej radiochemioterapii, mogących prowadzić do trwałego inwalidztwa oddechowego. Z tego względu, w powyższej grupie chorych, decyzje o kwalifikacji do tej formy leczenia należy podejmować bardzo ostrożnie.

5 Podsumowanie kryteriów kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii

Jacek Fijuth, Adam Antczak, Dariusz Kowalski, Dariusz Tworek, Łukasz Kuncman

Podsumowanie kryteriów kwalifikacji do jednoczesnej radiochemioterapii

Histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie NDRP z oceną stadium zaawansowania na podstawie adekwatnej diagnostyki (szczegóły w tekście)

Stan sprawności 0 albo 1 według ECOG-WHO, bez ubytku masy ciała lub ubytek mniejszy niż 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Lokalizacja i objętość zmian umożliwiające realizację radykalnej radioterapii (spełnienie dawek tolerancji narządów krytycznych)

Odpowiednia wydolność oddechowa analizowana z uwzględnieniem objętości i lokalizacji zmian nowotworowych (minimalna wartość: FEV1 > 1000 ml, FEV1 > 40% w.n. [przy małej powierzchni ciała])

Brak istotnych zaburzeń hematologicznych (szczegóły w tekście)

Brak istotnych chorób przewlekłych uniemożliwiających realizację radiochemioterapii (zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, czynności nerek i wątroby)

6 Optymalizacja stanu internistycznego pacjenta przed radiochemioterapią

Adam Antczak, Damian Tworek

Jak wcześniej wspomniano, do jednoczesnej radiochemioterapii kwalifikuje się pacjentów w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności. W Polsce niemalże połowa chorych na raka płuca charakteryzuje się stanem sprawności PS ≥ 2 według skali WHO/ECOG. Gorszy stan kliniczny może wynikać z zaawansowania nowotworu oraz współchorobowości.

W przypadku gdy pogorszenie stanu ogólnego wynika z obecności nowotworu, wskazane może być zastosowanie systemowej steroidoterapii, podanie morfiny w celu zmniejszenia nasilenia duszności oraz skuteczne leczenie przeciwbólowe. Konieczne może być przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych u pacjentów z objawową niedokrwistością, której przyczyną nie jest choroba przewlekła, a wynika ona z nagłej utraty krwi, np. w wyniku masowego krwioplucia.

Optymalizacja stanu internistycznego obejmuje wyrównanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych, leczenie współistniejącego zapalenia płuc oraz modyfikację, jeśli to konieczne, terapii przewlekłych chorób współistniejących.

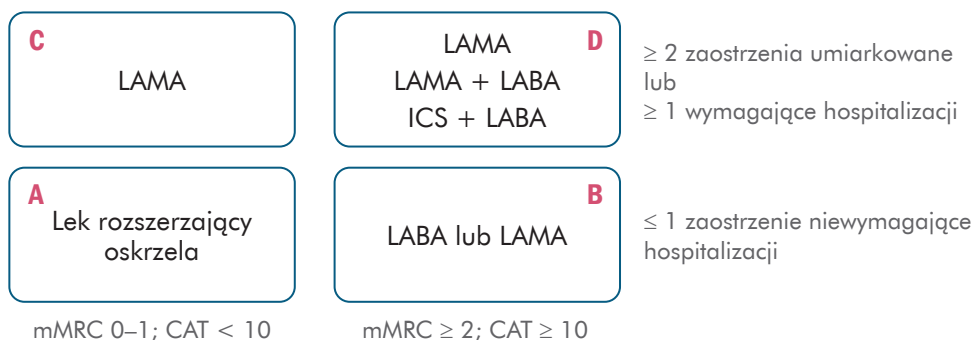
Najczęstszą współchorobowością ze strony układu oddechowego, występującą u około 1/3 chorych na raka płuca, jest POChP. Podstawowymi objawami choroby są duszność i zła tolerancja wysiłku oraz kaszel. W przypadku nowego rozpoznania należy rozpocząć leczenie POChP (ryc. 1). Jeśli chory miał rozpoznaną POChP wcześniej, a objawy choroby pomimo to utrzymują się, należy zmodyfikować terapię (ryc. 2 i 3).

Jedną z chorób, które należy uwzględnić przy diagnostyce różnicowej raka płuca, jest gruźlica.

Ocenia się, że współistnieje ona aż w 3% przypadków raka płuca. Przed rozpoczęciem leczenia raka płuca konieczne jest wdrożenie leczenia przeciwprątkowego przez co najmniej 2 miesiące.

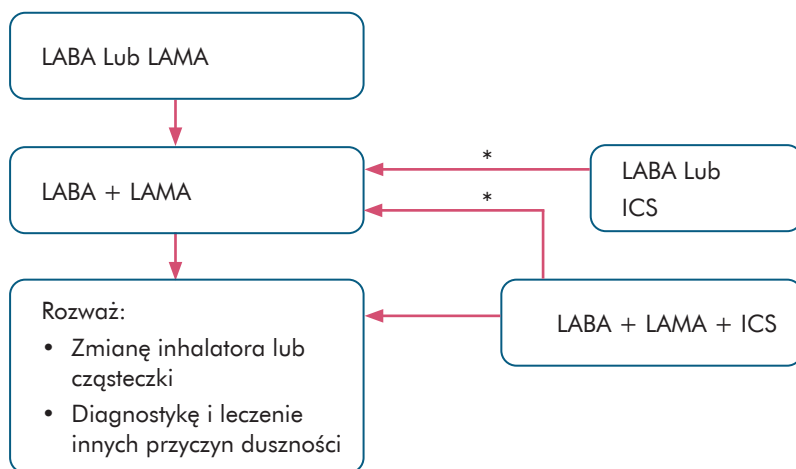
Kolejną grupą chorób często współistniejących z rakiem płuca (w zależności od badań 12,9–43% przypadków) są choroby sercowo-naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca i rozwijająca się na ich tle oraz z powodu innych przyczyn niewydolność serca. Objawowa niewydolność krążenia jest

szczególnym wyzwaniem, gdy planuje się chemioterapię. Należy pamiętać, że podstawowymi grupami leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, modyfikującymi przebieg choroby, są inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne, antagoniści receptora dla angiotensyny, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny (sakubitril/walsartan) oraz inhibitory kanału I_f (iwabradyna). Leki moczopędne są zalecane jedynie w celu zmniejszenia objawów zastój i nie powinny być stosowane w monoterapii.



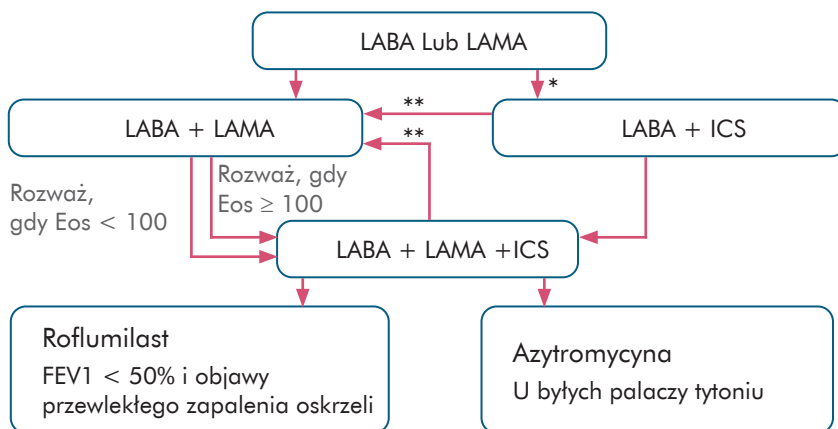
Rycina 1. Leczenie początkowe chorego na POChP według GOLD.

mMRC – zmodyfikowana skala duszności; CAT – COPD Assessment test, test oceny POChP; Zaostrzenie umiarkowane – wymaga leczenia antybiotykiem lub glikokortykosteroidoterapii systemowej; LAMA – długo działający cholinolityk; LABA – długo działający beta2-mimetyk; ICS – glikokortykosteroid wziewny



Rycina 2. Zmiana farmakoterapii w przypadku utrzymującej się duszności według GOLD.

ICS – wziewny glikokortykosteroid; LAMA – długo działający cholinolityk; LABA – długo działający beta2-mimetyk



Rycina 3. Zmiana farmakoterapii w przypadku wystąpienia zaostrzeń według GOLD.

- * Rozważ, gdy liczba eozynofili krwi obwodowej $\geq 100/\mu\text{l}$ lub $\geq 300/\mu\text{l}$ i ≥ 2 zaostrzenia umiarkowane lub ≥ 1 ciężkie.
 - ** Rozważ odstąpienie od leczenia ICS w przypadku wystąpienia zapalenia płuc, niewłaściwego wyjściowego wskazania lub braku odpowiedzi na leczenie ICS.
- ICS – wziewny glikokortykosteroid; LAMA – długo działający cholinolityk; LABA – długo działający beta2-mimetyk

7 Planowanie i sposób realizacji radioterapii podczas jednoczesnej radiochemioterapii. Sposoby ograniczenia toksyczności

Lukasz Kuncman

Planowanie radioterapii zmian nowotworowych obszaru klatki piersiowej jest szczególnie wymagające z powodu różnic w gęstości elektronowej między strukturami anatomicznymi klatki piersiowej oraz ich ruchomości oddechowej i związanej z czynnością serca. Sposób realizacji radioterapii zmienił się w istotny sposób w ciągu ostatnich lat, zapewniając lepsze wyniki onkologiczne i mniejszą liczbę powikłań. Postęp jest dostrzegalny w porównaniu wyników 5-letniego przeżycia chorych poddawanych jednoczesnej radiochemioterapii obserwowanych w starszych (15,1% – Auperin 2010) i nowszych badaniach (32,1% – RTOG 0617). Główny postęp dokonał się w zakresie:

- bardziej szczegółowej diagnostyki z wykorzystaniem PET-TK i diagnostyki inwazyjnej węzłów chłonnych śródpiersia,

- realizacji radioterapii z wykorzystaniem nowoczesnych systemów planowania leczenia (techniki dynamicznego napromieniania, śledzenie ruchu guza w fazach oddechowych).

Przygotowanie do leczenia

Ułożenie pacjenta powinno zapewniać odtwarzalność i stabilność pozycji w trakcie planowania i realizacji leczenia. Standardowo stosowanym ułożeniem jest pozycja z ramionami unieruchomionymi ponad głowę i stabilizacją kolan; wykorzystanie unieruchomień próżniowych jest opcjonalne. Zalecane jest wykonanie TK klatki piersiowej w dwóch fazach (z kontrastem i bez) z gęstościami skanów nie rzadziej niż co 3 mm i wielkością matrycy 512×512 voxel. Rekomendowana jest ocena ruchomości zmian nowotworowych

w cyklu oddechowym, standardowo z użyciem protokołu 4D-TK z 8–10 fazami oddechowymi. Rekomendowane jest wykonanie PET-TK w pozycji terapeutycznej. Prawdopodobieństwo wykonania fuzji powinna zostać zweryfikowana przez onkologa radioterapeutę.

Wyznaczenie obszarów napromienianych i narządów krytycznych (OAR)

Gross Tumour Volume (GTV)

Wyznaczenie obszaru GTV powinno być dokonywane na podstawie danych uzyskanych z TK z kontrastem, PET-TK i innych danych klinicznych. W przypadku przeprowadzenia indukcyjnej chemioterapii do planowania leczenia konieczny jest dostęp do badań obrazowych sprzed leczenia. Zalecaną formą oceny rozległości procesu nowotworowego na podstawie wychwytu FDG w PET-TK i danych z TK jest metoda oceny wizualnej. Ewentualne konturowanie oparte na progach wychwytu FDG powinno być używane z ostrożnością, tylko po walidacji metody w danym ośrodku.

Obszar GTV położony w obrębie śródpiersia powinien być konturowany w zakresie okna TK: $W = 400$ i $L = 20$. Zalecane jest włącznie do obszaru GTV węzłowego objętości pierwotnie zajętych przez proces nowotworowy, nawet w przypadku częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię. Obszar węzłowy GTV powinien zawierać wszystkie węzły chłonne potwierdzone histopatologicznie jako zajęte oraz węzły chłonne o zwiększonym wychwycie FDG (nawet w przypadku negatywnego wyniku biopsji w EBUS/EUS). Węzły o zwiększonym wychwycie FDG mogą być wyłączone z obszaru GTV, gdy nie stwierdzono komórek nowotworowych po usunięciu węzła w mediastinoskopii lub gdy istnieje nienowotworowe wyjaśnienie histopatologiczne zwiększonego wychwytu FDG.

Obszar GTV położony w obrębie tkanki płuc powinien być konturowany w zakresie okna TK: $W = 1600$ i $L = -600$. Na podstawie wytycznych EORTC i ESTRO obszar niedodmy położony poza obszarem zwiększonego wychwytu FDG w PET-TK może być wyłączony z obszaru GTV, pomimo braku obiektywnej weryfikacji histopatologicznej.

Clinical Target Volume (CTV)

Według najnowszych wytycznych ESTRO/ACROP obszar CTV obejmujący okolice węzłowe może być wyznaczony dwoma sposobami. Pierwszy obejmuje geometryczne poszerzenie obszaru węzłowego GTV o 5–8 mm, z dopasowaniem do barier anatomicznych. Drugim zalecanym sposobem jest włączanie do obszaru CTV grupy węzłowej, w której znajdują się patologiczne węzły chłonne (minimalny margines 5–8 mm wokół GTV węzłowego). Według wytycznych ESTRO/ACROP akceptowalne jest włączenie obszaru sąsiadującej grupy węzłowej. Jednocześnie w wytycznych EORTC zaleca się pominięcie elektywnego napromieniania obszarów węzłowych.

Obszar CTV obejmujący zmiany zlokalizowane w obrębie tkanki płucnej powinien stanowić geometryczne poszerzenie odpowiedniego obszaru GTV o 5–8 mm i zostać dopasowany do naturalnych barier anatomicznych.

Planning Target Volume (PTV)

Obszar PTV obejmuje geometryczny margines wokół CTV, stanowi kompensację niepewności obrazowania i realizacji radioterapii. Wynika z błędów systematycznych i losowych ułożenia chorego, deformacji, wzrostu i ruchomości guza (oddechowej oraz związanej z czynnością serca). Wielkość marginesu PTV-CTV jest związana z przyjętą metodą obrazowania ruchomości guza i obrazowania w trakcie realizacji radioterapii (IGRT – Image Guided Radiotherapy). Protokół ustalania wielkości obszaru PTV powinien zostać opracowany w danym zakładzie/oddziale radioterapii na podstawie wytycznych ICRU.

W radioterapii wykorzystywane są dwie grupy strategii kompensacji ruchu oddechowego. Metody pasywne to: kompresja brzuszna, kompensacja oparta na koncepcji internal target volume (ITV) oraz mid-ventilation, wentylacja dyszowa (jet-ventilation). Metodami aktywnymi są: technika głębokiego wstrzymanego wdechu (DIBH), bramkowanie oddechowe i technika podążania wiązki za guzem (tracking). Nie ma badań wskazujących na przewagę którejś z powyższych metod. W konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii raka płuca zastosowanie znajdują głównie metody mniej czasochłonne i możliwe do realizacji w grupie chorych o ograniczonej wydolności oddechowej, takie jak np. kompensacja oparta na koncepcji ITV.

Preskrypcja i planowanie leczenia

W jednoczesnej radiochemioterapii rekomendowane są dawki 60–66 Gy we frakcjach po 2 Gy. Dane z prospektywnego badania RTOG 0617 wskazują na pogorszenie wyników leczenia i zwiększenie toksyczności przy eskalacji dawki (60Gy vs 74 Gy). Schematy napromieniania hipofrakcjonowanego są zalecane w przypadku samodzielnej radioterapii lub radiochemioterapii sekwencyjnej, natomiast w przypadku radiochemioterapii jednoczesnej, mimo obiecujących wstępnych wyników onkologicznych, pojawiają się obawy o toksyczność i ta strategia nie jest obecnie rekomendowana.

Planowanie i raportowanie leczenia powinno być realizowane zgodnie z zaleceniami raportów ICRU 62 i 83, odpowiednio dla technik 3D-CRT i IMRT. Preferowaną techniką realizacji RT (RCHT) raka płuca jest technika IMRT, która umożliwia redukcję toksyczności płucnej stopnia 3/4 o ponad 50% oraz dawki na serce, bez pogorszenia kontroli miejscowej.

Realizacja radioterapii nowotworów w obrębie klatki piersiowej za pomocą wiązek protonowych jest bardziej wymagająca technicznie i uzależniona od zmian warunków anatomicznych. W prospektywnym badaniu, w którym porównano terapię wiązkami protonowymi z IMRT, zaobserwowano redukcję objętości płuc otrzymujących dawki 5–10 Gy z jednoczesnym wzrostem objętości otrzymującej dawki > 20 Gy. Równolegle wykazano redukcję dawki w obrębie serca.

Dawki tolerancji uzależnione od parametru dawka-objętość
Analizując plan leczenia, należy mieć świadomość, że ograniczenia uzależnione od parametru dawka-objętość (DVH) często wynikają z empirycznych dowodów naukowych i powinny być analizowane indywidualnie w zależności od wieku, chorób współistniejących, wydolności oddechowej i innych czynników klinicznych. Dawki uważane za „bezpieczne” mogą być przyczyną istotnie częstych powikłań popromiennych. Wykazano, że popromienne zapalenie płuc stopnia > 2. występuje u 10–15% pacjentów przy dawkach niższych niż wartości zawarte w poniższej tabeli, uznanych za „bezpieczne”.

Realizacja napromieniania

Codzienna weryfikacja obrazowa przed realizacją frakcji, szczególnie za pomocą tomografii komputerowej wiązką stożkową (CBCT), pozwala na redukcję marginesów CTV-PTV i może umożliwić redukcję toksyczności. Z tego względu preferowany jest ten sposób weryfikacji. Pierwotne zmiany nowotworowe są zazwyczaj widoczne w CBCT, natomiast weryfikacja położenia zmian węzłowych często musi być dokonana za pomocą surogatów anatomicznych (np.: ostroga tchawicy) dla grup węzłowych. Dodatkowo weryfikacja CBCT umożliwia adaptację planu leczenia w razie stwierdzenia różnic w trakcie leczenia (m.in. zmniejszenie/zwiększenie obszaru niedodmy i guza).

Tabela 1. Dawki tolerancji w zależności od parametru dawka-objętość w konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii chorych na raka płuca.

OAR	
Płuca	$D_{\text{średnia}} < 20 \text{ Gy}$, $V_{20} < 35\text{--}40\%$, $V_5 < 65\%$ (trudne dla IMRT)
Serce	$D_{\text{średnia}} \leq 20 \text{ Gy}$ (ALARA), $V_{50} \leq 25\%$
Przełyk	$D_{\text{średnia}} < 34 \text{ Gy}$ (ALARA), $V_{60} \leq 17\%$, $V_{50} < 40\%$, $D_{\text{max}} < 105\% \text{ PD}$; ochrona przeciwległej strony przełyku
Splot ramienny	$D_{\text{mediana}} \leq 69 \text{ Gy}$
Proksymalne drzewo oskrzelowe	$D_{\text{max}} < 80 \text{ Gy}$

ALARA – As Low As Reasonably Achievable (tak małe dawki jak jest to realnie możliwe).

8 Sposób realizacji leczenia systemowego podczas jednoczesnej radiochemioterapii NDRP

Dariusz Kowalski

Radykalne leczenie metodą radiochemioterapii sekwencyjnej lub jednoczesnej

Teoretyczne przesłanki leczenia skojarzonego opierają się na założeniu istnienia mikroprzerzutów w momencie rozpoznania. Potencjalny zysk z zastosowania chemioterapii wynika z możliwości zniszczenia mikroprzerzutów w efekcie potencjalizacji działania promieniowania. W wyniku badań z losowym doбором chorych, przeprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku, zdefiniowano i oceniono skuteczność leczenia skojarzonego. W badaniach III fazy z losowym doбором chorych i na podstawie metaanaliz wykazano wyższość leczenia skojarzonego (radiochemioterapia) nad radioterapią samodzielną.

W większości badań, w których porównywano radiochemioterapię sekwencyjną z jednoczesną, wykazywano zysk terapeutyczny na korzyść leczenia jednoczesnego. Odnotowano również większą toksyczność leczenia jednoczesnego, głównie pod postacią większego odsetka popromiennych zapaleń przełyku. Reasumując: leczeniem z wyboru chorych na nieoperacyjnego NDRP w III stopniu zaawansowania miejscowego z dobrymi czynnikami prognostycznymi powinna być skojarzona radiochemioterapia (sekwencyjna lub jednoczesna).

Realizacja jednoczesnej radiochemioterapii NDRP wymaga ścisłej współpracy, w szczególności, pomiędzy onkologiem klinicznym i radioterapeutą. Jednoczesna radiochemioterapia polega na rozpoczęciu chemioterapii i radioterapii tego samego dnia. Wlew cytostatyków powinien poprzedzać naświetlanie. W trakcie realizacji procesu radiochemioterapii planowane powinno być podanie dwóch cykli chemioterapii. Jednoczesna radiochemioterapia nie powinna być intensyfikowana chemioterapią wstępną lub uzupełniającą po zakończeniu radiochemioterapii. Tego typu postępowanie nie poprawia wyników leczenia, narażając chorego na większe ryzyko powikłań, głównie hematologicznych. W przypadku chorych w dobrym stanie ogólnym (WHO 0–1), kwalifikowa-

nych a priori do jednoczesnej radiochemioterapii, u których duża objętość zmian nowotworowych, ze względu na spodziewaną toksyczność, uniemożliwia przeprowadzenie radioterapii w bezpieczny sposób, wyjątkowo dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia od podania 1–2 kursów chemioterapii w celu uzyskania regresji guza, a następnie przeprowadzenie jednoczesnej radiochemioterapii z podaniem kolejnych dwóch kursów leczenia cytostatycznego. Podanie dwóch cykli chemioterapii i radioterapii do dawki 60–66 Gy (napromienianie frakcjonowane konwencjonalnie) kończy leczenie metodą jednoczesnej radiochemioterapii.

Rekomendowanymi schematami leczenia systemowego są:

- schemat PN (cisplatyna 80 mg/m² w dniu 1. z winorelbina 30 mg/m² w dniach 1. i 8.; rytm podawania co 21 dni);
- schemat PE (cisplatyna 80 mg/m² w dniu 1. z etopozydem 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3.; rytm podawania co 21 dni);
- schemat KP (karboplatyna AUC = 6 w dniu 1. z paklitakselem 200 mg/m² w dniu 1.; rytm podawania co 21 dni). Stosując powyższy schemat, należy pamiętać o zastosowaniu premedykacji przed podaniem paklitakselu (deksametazon w dawce 20 mg po. podany 12 i 6 godzin przed rozpoczęciem wlewu oraz klemastyna w dawce 2 mg iv. 30 minut przed rozpoczęciem wlewu). Zalecane jest również jednorazowe podanie ranitydyny lub omeprazolu iv.

Nie zaleca się prowadzenia jednoczesnej radiochemioterapii z „rozfrakcjonowanym” podawaniem cytostatyków (np. cisplatyna w niskich dawkach w rytmie codziennym lub cotygodniowym). W trakcie radiochemioterapii konieczna jest okresowa kontrola parametrów bezpieczeństwa (co najmniej raz w tygodniu morfologia krwi z rozmazem oraz ocena parametrów wydolności nerek i wątroby).

Minimalne progi hematologiczne przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii to:

- liczba leukocytów równa lub powyżej 3000/mm³,
- liczba neutrocytów równa lub powyżej 1500/mm³,
- liczba płytek krwi równa lub powyżej 150 000/mm³,
- stężenie hemoglobiny równe lub powyżej 9 g/dl.

Wystąpienie neutropenii 2. lub 3. stopnia w trakcie radioterapii bez objawów gorączki neutropenicznej nie jest przeciwwskazaniem do jej kontynuacji. Wystąpienie neutropenii 4. stopnia wymaga ścisłego, stałego monitorowania stanu chorego (głównie w aspekcie ryzyka gorączki neutropenicznej) i wartości parametrów morfologii krwi. W trakcie radiochemioterapii NDRP nie rekomenduje się zastosowania profilaktyki pierwotnej i wtórnej czynnikami stymulującymi granulopoezę. W przy-

padku wystąpienia gorączki neutropenicznej (GN) konieczne jest natychmiastowe przerwanie CTH i RTH i wdrożenie protokołu leczenia GN zgodnie z obowiązującymi standardami. Stosując schematy CTH z cisplatyną, konieczne jest zastosowanie profilaktyki emetogennej z użyciem blokera receptora NK-1 (aprepitant, netupitant) oraz receptora 5-HT-3 (ondansetron, palonosetron, granisetron) w połączeniu z deksametazonem.

Obecnie nie zaleca się stosowania w trakcie radiochemioterapii NDRP oraz po jej zakończeniu leków antyangiogennych i ukierunkowanych na cele molekularne.

Zastosowanie leków immunokompetentnych jest przedmiotem osobnego rozdziału.

9 Leczenie konsolidujące po jednoczesnej radiochemioterapii. Kierunki rozwoju leczenia skojarzonego

Dariusz Kowalski

Obecnie standardem leczenia nieoperacyjnego NDRP w III stopniu zaawansowania jest radiochemioterapia sekwencyjna lub jednoczesna. Leczenie jednoczesne jest rekomendowane w przypadku możliwości jego bezpiecznego przeprowadzenia.

Zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii pozwala uzyskać odsetek przeżyć 5-letnich w zakresie 20–30%. W celu poprawy parametrów przeżycia podejmowane były próby intensyfikacji radiochemioterapii NDRP dzięki zastosowaniu:

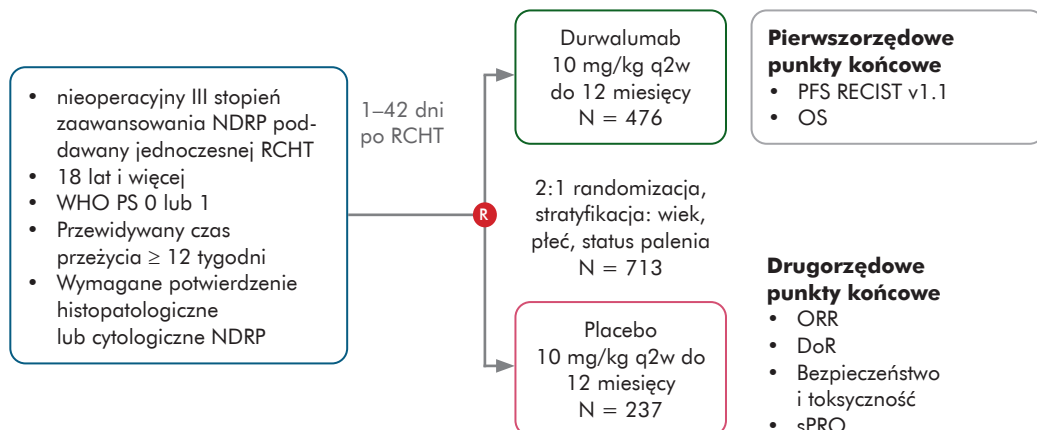
- chemioterapii uzupełniającej po radykalnej radiochemioterapii,
- leków antyangiogennych (przeciwciała anti-VEGF),
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy,
- leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR i przeciwciała monoklonalne),
- niespecyficznego modulacji układu immunologicznego (tekemotyld, belagenpematucel-L),
- innych cząsteczek.

Wszystkie zaplanowane i przeprowadzone badania kliniczne II i III fazy z losowym doбором cho-

rych z ww. lekami zakończyły się niepowodzeniem w zakresie założonych pierwszorzędowych punktów końcowych.

Przełomem w leczeniu nieoperacyjnego NDRP w III stopniu zaawansowania była prezentacja danych dotyczących immunokompetentnego leczenia konsolidującego po jednoczesnej radiochemioterapii z użyciem durwalumabu (badanie PACIFIC). Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaniem nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego. Po przeprowadzonej jednoczesnej radiochemioterapii chorych przydzielano losowo do leczenia konsolidującego durwalumabem (przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1, PD-L1) lub placebo. Pacjenci rozpoczynali leczenie durwalumabem w okresie 1–42 dni od zakończenia radioterapii. Leczenie konsolidujące prowadzono przez 12 miesięcy. Durwalumab/placebo podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 14 dni (ryc. 4).

Prezentowane badanie jest pierwszym badaniem klinicznym, w którym uzyskano znamienne



Rycina 4. Schemat badania PACIFIC (Antonia, NEJM 2018).

RCHT – radiochemioterapia, PFS – przeżycie wolne od progresji (progression-free survival), OS – przeżycie całkowite (overall survival), ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (objective response rate), DoR – czas trwania odpowiedzi (duration of response), sPRO – czas do powtórnej progresji (time to second progression).

statystycznie różnicę w czasie wolnym od progresji (PFS) i całkowitym czasie przeżycia na korzyść nowej strategii postępowania po radiochemioterapii NDRP. PFS był 3-krotnie dłuższy po leczeniu durwalumabem (17,2 miesiąca vs 5,6 miesiąca). Średni czas do zgonu lub wystąpienia przerzutów odległych w grupie z durwalumabem wyniósł 28,3 miesiąca vs 16,2 miesiąca w grupie z placebo. Odsetek przeżyć 24-miesięcznych wyniósł 66,3 miesiąca po zastosowaniu durwalumabu vs 55,5 miesiąca po użyciu placebo, a 36-miesięcznych odpowiednio 57% vs 43,5%. Durwalumab, jako leczenie konsolidujące po jednoczesnej radiochemioterapii, jest obecnie procedurą zarejestrowaną i refundowaną w większości krajów Unii Europejskiej poza Polską.

Kierunki badań radiochemioterapii NDRP obejmują głównie obszary:

- implementacji leków immunokompetentnych do jednoczesnej radiochemioterapii w różnej sekwencji czasowej (w tym już od 1. dnia leczenia),
- czasu trwania leczenia konsolidującego,
- kojarzenia samodzielnej RTH z lekami immunokompetentnymi,
- zastosowania leków immunokompetentnych z wysokodawkową techniką napromieniania (SBRT),
- napromieniania w połączeniu z lekami immunokompetentnymi i wpływającymi na mikrośrodowisko,
- implementacji leków immunokompetentnych z zastosowaniem radioterapii frakcjonowanej niekonwencjonalnie (w tym hipofrakcjonowanej).

10 Leczenie wspomagające w trakcie jednoczesnej radiochemioterapii

Adam Antczak, Damian Tworek

Leczenie wspomagające pacjenta poddanego jednoczesnej radiochemioterapii ma na celu utrzymanie stabilnego stanu klinicznego w trakcie leczenia, co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz, jeśli wystąpią, ich nasilenia.

Chorzy wymagają odpowiedniego nawodnienia, stosowania skutecznych leków antyemetycznych i przeciwbólowych oraz profilaktyki gorączki neutropenicznej, jeśli istnieją do niej wskazania.

Jednym z kluczowych elementów opieki nad chorym na raka płuca jest udzielenie informacji dotyczących właściwego odżywiania, ponieważ pacjenci ci należą do grupy szczególnie narażonej na niedożywienie. Dzielne zapotrzebowanie energetyczne u chorego z prawidłowym stanem odżywiania jest podobne jak u osób zdrowych i wynosi 25–30 kcal/kg mc./dzień. Chociaż kaloryczność posiłków powinna być podobna jak u osób zdrowych, należy zwiększyć ilość spożywanego białka do ok. 1,5 g/kg mc./dzień. U chorych zagrożonych niedożywieniem lub niedożywionych wskazane są interwencje żywieniowe, takie jak fortyfikacja diety (wzbogacenie o składniki o wysokiej wartości odżywczej lub zastosowanie diet przemysłowych, w pierwszej kolejności drogą doustną). Interwencje te podejmuje się zamiast zwiększenia ilości pokarmów (jeśli ilość i wartość kaloryczna przyjmowanych pokarmów jest właściwa). Stosowanie diety przemysłowej powinno odbywać się pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego (lekarz, dietetyk, farmaceuta, wykwalifikowana pielęgniarka). U chorych z utratą łaknienia można poprawić apetyt środkami farmakologicznymi (glikokortykosteroidy, megestrol), pamiętając o możliwych działaniach niepożądanych takiego postępowania.

Utrzymanie aktywności fizycznej na umiarkowanym poziomie lub adekwatnej do stanu ogólnego chorego zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu prowadzi do poprawy jakości życia oraz pozwala utrzymać sprawność i wydolność wysiłkową.

Szczepienia ochronne są jednym z istotnych, ale często pomijanych sposobów leczenia wspomagającego u chorych na raka płuca. Zakażenie wirusem grypy u chorego na nowotwór związane jest ze zwiększonym ryzykiem powikłań, może prowadzić do zaburzenia schematu leczenia onkologicznego i zwiększać ryzyko zgonu. Szczepienie przeciwko grypie może zapobiegać tym negatywnym zjawiskom. Podobnie, szczepienie przeciwko *Streptococcus pneumoniae* chorych na raka płuca poddawanych terapii antynowotworowej zmniejsza ryzyko zapalenia płuc, hospitalizacji i śmiertelność z tego powodu. Wskazane jest również szczepienie przypominające przeciw krztuścowi i *Haemophilus influenzae*.

Szczepienia powinny być wykonane przed planowanym leczeniem. Szczepionki inaktywowane (a do takich należą zarejestrowane w Polsce szczepionki przeciwko grypie stosowane u osób dorosłych oraz 13-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom) powinny być podane co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem radiochemioterapii lub 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Żywe atenuowane szczepionki powinny być podane co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii lub 3 miesiące po jej zakończeniu (dostępna w Polsce żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie jest zarejestrowana do stosowania u osób w wieku > 2 i < 18 lat); istnieją wszakże doniesienia o skuteczności szczepień także w trakcie leczenia systemowego.

11 Kontrola po leczeniu

Lukasz Kuncman

Chorzy na NDRP w III stopniu zaawansowania, poddawani radykalnemu leczeniu, mają zwiększoną śmiertelność z powodów kardiologicznych oraz pulmonologicznych i powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą odpowiednich poradni specjalistycznych.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz TK klatki piersiowej z kontrastem z objęciem nadnerczy u bezobjawowych pacjentów powinno być wykonywane co 3–6 miesięcy przez pierwsze 3 lata, następnie co 6 miesięcy przez 2 lata (według NCCN) albo (według ASCO) co 6 miesięcy przez pierwsze

2 lata. Po tym okresie powinna być wykonywana nisko-dawkowa TK co rok. Nie ma danych, aby większa częstota kontroli po leczeniu i aktywne poszukiwanie ognisk przerzutowych wpływały na przeżycie chorych. Badanie PET-TK nie powinno być wykorzystywane jako pierwotne badanie kontrolne.

Zaprzestanie palenia tytoniu ma istotne znaczenie u chorych na nowotwór płuca, pacjenci powinni mieć zaoferowaną pomoc psychologiczną lub farmakologiczną w celu porzucenia tego nałogu.

1. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. i wsp.: *Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919–1929.
2. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. i wsp.: *Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC*. N Engl J Med 2018; 379: 2342–2350.
3. Arends J., Bachmann P., Baracos V. i wsp.: *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients*. Clin Nutr 2017; 36(1): 11–48.
4. Ariza-Heredia E.J., Chemaly R.F.: *Practical review of immunizations in adult patients with cancer*. Hum Vaccin Immunother 2015; 11(11): 2606–2614.
5. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. i wsp.: *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1/05/2010; 28(13): 2181–2190.
6. Baker S., Dahele M., Lagerwaard F.J., Senan S.: *A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer*. Radiat Oncol Lond Engl [Internet] 6 września 2016 [cytowane 6/12/2016]; 11(1).
7. Bradley J.D., Hu C., Komaki R.R. i wsp.: *Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1/03/2020; 38(7): 706–714.
8. Cataldo J.K., Dubey S., Prochaska J.J.: *Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment*. Oncology 2010; 78(5-6): 289–301.
9. Chun S.G., Hu C., Choy H. i wsp.: *Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 01/2017; 35(1): 56–62.
10. Curran W.J. Jr, Paulus R., Langer C.J. i wsp.: *Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 [published correction appears in J Natl Cancer Inst 2012 Jan 4; 104(1): 79]. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19): 1452–1460.*
11. De Ruysscher D., Fairre-Finn C., Moeller D. i wsp.: *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer*. Radiother Oncol 07/2017; 124(1): 1–10.
12. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i wsp.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku*. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019.
13. Dutkowska A.E., Antczak A.: *Comorbidities in lung cancer*. Pneumonol Alergol Pol. 2016;84(3): 186–192. doi:10.5603/PiAR.2016.0022
14. Ellis P.M., Vandermeer R.: *Delays in the diagnosis of lung cancer*. J Thorac Dis 2011; 3: 183–188.
15. Głinski K., Socha J., Wasilewska-Tesluk E. i wsp.: *Accelerated hypofractionated radiotherapy with concurrent full dose chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I/II study*. Radiother Oncol [Internet]. 24/04/2020 Dostępne na: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(20\)30214-0/abstract](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(20)30214-0/abstract).
16. Gray J.E., Villegas A.E., Daniel D.B. i wsp.: *Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. Lung cancer – non-small cell local-regional/small cell/other thoracic cancers*. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526 J Clin Oncol – published online before print May 26, 2019.
17. Hansen O., Schytte T., Nielsen M., Brink C.: *Age dependent prognosis in concurrent chemo-radiation of locally advanced NSCLC*. Acta Oncol 2015; 54(3): 333–339.
18. Keam B., Kim M.K., Choi Y. i wsp.: *Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles*. Cancer 2017; 123(5): 841–848.
19. Kłęk S., Jankowski M., Kruszczyński W.J. i wsp.: *Clinical nutrition In oncology: Polish recommendations*. Oncol Clin Pract 2015; 11: 172–188.
20. Komaki R., Scott C.B., Sause W.T. i wsp.: *Induction cisplatin/vinblastine and irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588*. Radiation Therapy Oncology Group. Eastern Cooperative Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 537–544.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2020.
22. Nestle U., De Ruysscher D., Ricardi U. i wsp.: *ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer*. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2018; 127(1): 1–5.
23. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M. i wsp.: *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 07/2017;28: iv1–21. z eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations Published: 04/05/2020.
24. Radzikowska E., Głaz P., Roszkowski K.: *Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases*. Ann Oncol 2002; 13(7): 1087–1093.
25. Rolland E., Le Chevalier T., Auperin A. i wsp.: *Sequential radiochemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus TR alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCTs)*. J Thorac Oncol 2007; 2(sup; 4): 309.
26. Schmidt-Hansen M., Baldwin D.R., Zamora J.: *FDG-PET/CT Imaging for Mediastinal Staging in Patients With Potentially Resectable Non-Small Cell Lung Cancer*. JAMA 14/04/2015; 313(14): 1465–1466.
27. Schneider B.J., Ismaila N., Aerts J. i wsp.: *Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1/03/2020; 38(7): 753–766.
28. Segal R., Zwaal C., Green E. i wsp.: *Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline*. Curr Oncol 2017; 24(1): 40–46.
29. Torre-Bouscoulet L., Muñoz-Montaño W.R., Martínez-Briseno D. i wsp.: *Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer*. Respir Res 2018; 19: 72.
30. Warner A., Dahele M., Hu B. i wsp.: *Factors Associated With Early Mortality in Patients Treated With Concurrent Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1/03/2016; 94(3): 612–620.
31. Wijn D.H., Groeneveld G.H., Volvaard A.M. i wsp.: *Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events*. Eur J Cancer 2018; 104: 182–187.
32. www.dane-i-analizy.pl na podstawie KRiN
33. www.goldcopd.org
34. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Kardiologia Polska 2016; 74(10): 1037–1147.

LECZENIE skojarzone chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania

ZALECENIA W ZAKRESIE KWALIFIKACJI I REALIZACJI LECZENIA



PZWL

PZWL Wydawnictwo Lekarskie Sp. z o.o.
infolinia: 801 33 33 88
www.pzwl.pl

