

Łomża Aleksandra, Rodzajewska Anna, Kowaleczko Magda, Łaba Łukasz, Chmielewska Izabela, Milanowski Janusz. Rapid course of small cell lung cancer and treatment options - case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):572-579. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.060> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.060> <https://zenodo.org/record/7010219>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 19.08.2022.

Gwałtowny przebieg drobnokomórkowego raka płuca i możliwości leczenia - opis przypadku Rapid course of small cell lung cancer and treatment options - case report

Aleksandra Łomża¹, Anna Rodzajewska¹, Magda Kowaleczko¹, Łukasz Łaba¹,
Izabela Chmielewska², Janusz Milanowski²

¹ Student Research Group at the Chair and Department of Pneumology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin

² Department of Pneumonology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin

Key words: small cell lung cancer, treatment, survival outcomes

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, leczenie, wyniki przeżycia

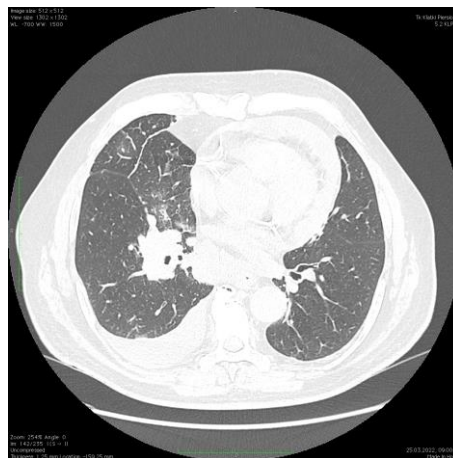
Abstract: Small cell lung cancer (SCLC) is a disease with an unfavorable prognosis. Factors contributing to losing prognosis include: systemic disease, many comorbidities, smoking and the patient's low performance status (PS). Early diagnosis and treatment initiation seem to be the most significant in the diagnostic and therapeutic process. However, most of patients are diagnosed in metastatic stage. The basic method of metastatic SCLC treatment is chemotherapy, which, according to the latest research (CASPIAN, IMPower133), can be linked to immunotherapy, which is associated with a major improvement in therapeutic efficiency. We present a case of 64-year-old man with a rapidly progressive course of small cell lung cancer, where the fulminant course of the disease led to death within about one month of the first imaging examinations, equally preventing the initiation of systemic treatment. The presented case shows how important is paying attention to the first symptoms, timely diagnosis of the disease and initiation of effective and targeted therapy in patients with SCLC.

Streszczenie: Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) to choroba o niekorzystnym rokowaniu. Do czynników wpływających na złe rokowanie należą: uogólniona postać choroby, obecność chorób towarzyszących, palenie tytoniu oraz niski stopień sprawności pacjenta. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia zdaje się być najbardziej kluczowe w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Jednak u większości chorych diagnoza jest stawiana w stadium choroby przerzutowej. Podstawową metodą leczenia DRP w stadium rozsiewu jest chemioterapia, która według najnowszych badań

(CASPIAN, IMPower133) może zostać połączona z immunoterapią, co wiąże się ze znaczną poprawą skuteczności terapeutycznej. Prezentujemy przypadek 64-letniego mężczyzny z gwałtownie postępującym przebiegiem raka drobnokomórkowego płuca, u którego piorunujący przebieg choroby doprowadził do zgonu w ciągu około miesiąca od wykonania pierwszych badań obrazowych, jednocześnie uniemożliwiając rozpoczęcie leczenia systemowego. Przedstawiony przypadek ukazuje jak ważne jest zwracanie uwagi na pierwsze objawy, szybka diagnostyka choroby oraz rozpoczęcie skutecznej i ukierunkowanej terapii u pacjentów z DRP.

Wstęp: Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) charakteryzuje się wysoką złośliwością poprzez szybki wzrost i wczesny rozsiew. Podstawowym czynnikiem etiopatologicznym raka drobnokomórkowego płuca jest palenie tytoniu [1]. Obecnie rak drobnokomórkowy płuca stanowi 10-15% wszystkich rozpoznań raka płuca na świecie. Około 70% pacjentów w momencie diagnozy prezentuje uogólnioną postać choroby [2]. Leczenie raka drobnokomórkowego płuca opiera się na chemioterapii w postaci choroby uogólnionej oraz chemio- i radioterapii w postaci choroby ograniczonej [3]. Wysoka immunogenność SCLC wskazuje również na możliwość wykorzystania immunochemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby [4]. Na podstawie wielośrodkowych, randomizowanych badań III fazy wykazano, że połączenie chemioterapii cisplatyną i etopozydem z immunoterapią atezolizumabem (IMpower-133) lub durwalumabem (CASPIAN) wydłuża całkowity czas przeżycia pacjentów oraz czas przeżycia wolny od progresji u chorych w dobrym stopniu sprawności [5]. Przedstawiony opis przypadku dotyczy 64-letniego pacjenta z rozpoznaniem uogólnionego drobnokomórkowego raka płuca prawego, u którego piorunujący przebieg choroby uniemożliwił zastosowanie leczenia systemowego.

Opis przypadku: 64-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii w celu diagnostyki guza śródpiersia, wykrytego w badaniach obrazowych klatki piersiowej, przeprowadzonych w warunkach ambulatoryjnych (Rys. 1), (Rys. 2), (Rys.3). Pacjent obciążony licznymi chorobami towarzyszącymi: migotanie przedsionków, cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, RZS oraz hiponatremia. Dodatkowo w wywiadzie zanotowano 70 paczkołat.





Rys. 1. TK klatki piersiowej z dnia 25.03.2022 r.

Rys. 2. TK klatki piersiowej z dnia 25.03.2022 r.

Rys. 3. TK klatki piersiowej z dnia 25.03.2022 r.

Podczas pobytu w Klinice wykonano pacjentowi bronchoskopię z biopsją igłową przezoskrzelową pod kontrolą USG (EBUS-TBNA) stwierdzając nacieczenie 1/3 dystalnej części tchawicy i oskrzeli głównych, zwężonych do około 8 mm. Na podstawie wykonanych badań odczynów immunohistochemicznych: synaptofizyna (+), chromogranina A (+), Ki-67 (+) ustalono ostateczne rozpoznanie raka drobnokomórkowego. Z wykorzystaniem tomografii komputerowej określono zaawansowanie raka płuca prawego z naciekiem naczyń sąsiadujących, przełyku, tchawicy, tarczycy z przerzutami do płuca lewego i wątroby w stopniu T4N3M1c.

Pacjent zakwalifikowany na podstawie decyzji konsylium onkologicznego do leczenia systemowego. W trakcie oczekiwania na termin rozpoczęcia leczenia stan pacjenta gwałtownie się pogorszył. Chory został przyjęty ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z objawami silnej duszności, ortopnoe, wzmożonego wysiłku oddechowego, z licznymi rżeniami i furczeniami nad polami płucnymi oraz niemierną akcją serca. Badanie RTG klatki piersiowej ukazało spłycony kąt przeponowo-żebrowy prawy ze śladową ilością płynu oraz znacznie powiększoną sylwetkę serca (Rys. 4). Badanie gazometryczne wskazało na kwasicę (pH krwi = 7,2) z hipoksją i hiperkapnią. U chorego rozpoznano obrzęk płuc.



Rys. 4. RTG klatki piersiowej z dnia 20.04.2022 r.

Mimo stosowanego intensywnego leczenia farmakologicznego w trakcie hospitalizacji, doszło u pacjenta do nagłego zatrzymania krążenia, spowodowanego prawdopodobnie obrzękiem płuc. Chory zmarł w czasie około 1 miesiąca od wykonania pierwszych badań obrazowych oraz 16 dni od uzyskania rozpoznania.

Dyskusja: Wysoka agresywność biologiczna DRP wiąże się ze szczególnie niepomyślnym rokowaniem dla chorego, mniej niż 10% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania. DRP rozwija się dynamicznie: szybko podwaja masę i dają przerzuty do narządów odległych. Postać DRP w stadium rozległym (extensive disease, ED) rozpoznaje się u około 75% chorych, u których 3-letnie przeżycia wynoszą <5% [6]. Leczenie chirurgiczne u chorych na DRP nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego (OS, overall survival). Przyjmuje się, że nawet w przypadkach z obecnością niewielkich zmian pierwotnych, obecne są już mikroprzerzuty odległe, w tym przerzuty do OUN-u.

Z uwagi na wysoką chemiowrażliwość komórek nowotworowych, przez ponad trzy dekady podstawową i praktycznie jedyną metodą leczenia chorych na DRP w stadium rozległym była chemioterapia. Znaczącą aktywność przeciwnowotworową wykazują leki o działaniu alkilującym (cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, lomustyna), inhibitory topoizomeraz (doksorubicyna, tenipozyd, etopozyd, topotekan, irynotekan), leki antymitotyczne (winkrystyna, paklitaksel) oraz niektóre antymetabolity (metotreksat). Standardem postępowania jest połączenie cisplatyny oraz etopozydu (schemat PE). Czas leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi obiektywnej ocenianej według kryteriów RECIST. Wprowadzenie schematów wielolekowych przyczyniło się do istotnej poprawy wyników leczenia - mediana całkowitego czasu przeżycia wzrosła z 1,5 miesiąca do 9–11 miesięcy w stadium rozległym. Wyniki chemioterapii są jednak nadal złe - wskaźnik 3-letniego przeżycia w stadium choroby ograniczonej wynosi 6–10% po zastosowaniu wyłącznej chemioterapii oraz do 25% u chorych, którzy są poddawani skojarzonemu leczeniu z udziałem chemioterapii i radioterapii [7]. Nowym zalecanym standardem postępowania jest chemioimmunoterapia. Wyniki badań wskazują, iż połączenie inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią cytotoksyczną wykazuje efekt synergistyczny i poprawia skuteczność leczenia.

Badanie CASPIAN

Badanie CASPIAN było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy, prowadzonym w trybie otwartym, w którym wzięło udział 805 pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca w uogólnionym stadium rozwoju. Pacjenci, którzy otrzymywali durwalumab w połączeniu z chemioterapią osiągnęli dłuższy całkowity czas przeżycia (overall survival, OS) niż chorzy poddani jedynie standardowej chemioterapii. Różnica w medianie przeżycia całkowitego wyniosła 2,4 miesiąca (12,9 mies. vs. 10,5 mies.), różnica w odsetku przeżyć 18 miesięcy o około 10 proc. Co więcej, odsetki działań niepożądanych trzeciego i czwartego stopnia oraz działań niepożądanych, które prowadziły do zgonu lub też takich, które prowadziły do przerwania leczenia – były takie same w obu analizowanych grupach [8].

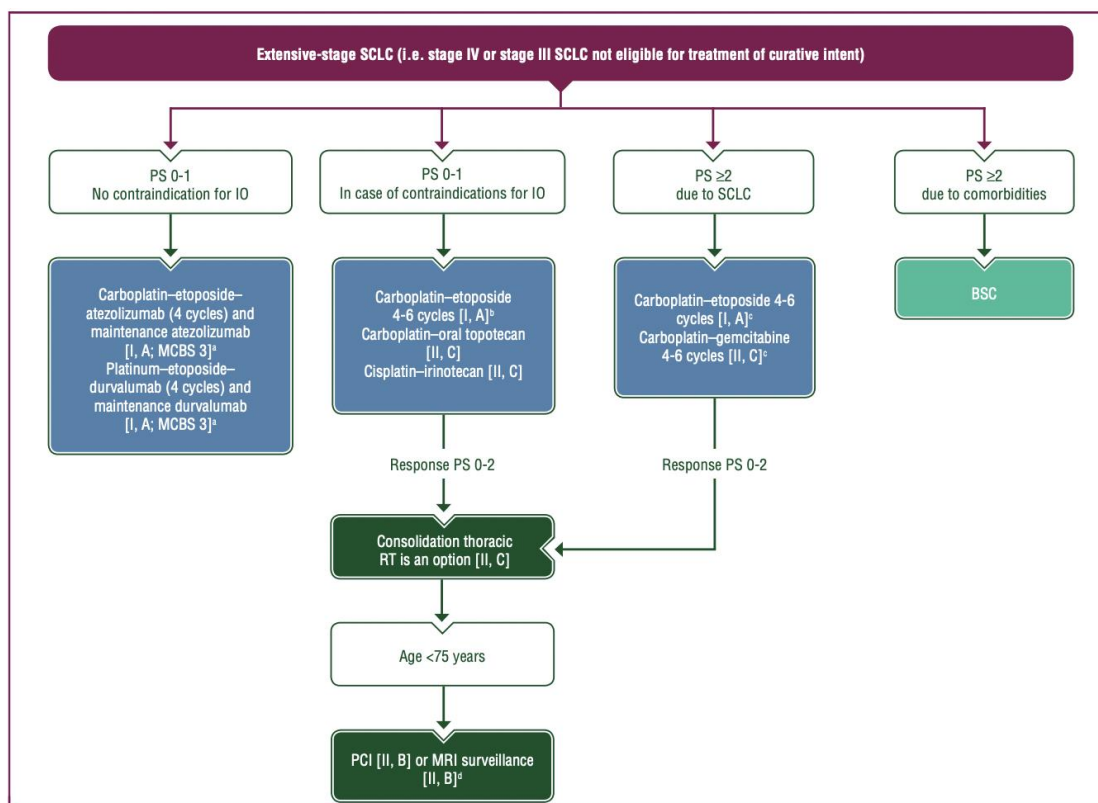
Badanie IMpower133

Randomizowane, wielośrodkowe badanie fazy I/III z podwójnie ślepą próbą, które zostało zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności atezolizumabu (anty-PD-L1) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyną plus (+) etopozyd) w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (placebo + karboplatyna + etopozyd) w leczeniu pierwszej linii drobnokomórkowego raka płuca o rozległym stopniu zaawansowania. W badaniu wzięło udział 403 pacjentów. Dodanie atezolizumabu do karboplatyny i etopozydu spowodowało istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z placebo i karboplatyna/etopozyd (mediana OS: 12,3 miesiąca vs 10,3 miesiąca, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby PFS: 5,2 miesiąca vs. 4,3 miesiąca). Profil bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu oraz karboplatyny i etopozydu był zgodny z wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa stosowania poszczególnych terapeutyków [9,10,11]. Korzyści z chemioimmunoterapii obserwowano niezależnie od stężenia PD-L1 we krwi i gęstości mutacji guza (tumor mutational burden, TMB), a zatem wartość PD-L1 i TMB nie są predykcyjnymi biomarkerami poprawy wyników leczenia [9]. Istnieje silna potrzeba prowadzenia dalszych badań w celu poszukiwania wiarygodnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na chemioimmunoterapię u chorych z DRP w stadium rozległym. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, European Society for Medical Oncology) do chemioimmunoterapii powinni być kwalifikowani chorzy ze stopniem sprawności ECOG 0-1 (skala sprawności pacjenta z chorobą nowotworową według Eastern Cooperative Oncology Group) (Rys. 5) (Rys. 6) [12,13,14]. W przypadku opisywanego pacjenta odstąpiono od leczenia systemowego, zostało wdrożone jedynie leczenie objawowe. Czynnikiemami, które przemawiały za wybraniem tej ścieżki terapeutycznej były: zaawansowany stan kliniczny pacjenta wynikający z dużej dynamiki choroby nowotworowej oraz

szybko postępującego obrzęku płuc, stopień sprawności ECOG 3, a także liczne choroby współistniejące.

Tabela 15.13-3. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	
Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

Rys. 5. Skala sprawności wg ECOG



„Leczenie nowotworów” [w:] "Choroby wewnętrzne", red. A. Szczeklik, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
Rys. 6. Algorytm leczenia drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z rozległym stadium choroby

„Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” A.-M.C. Dingemans, M. Früh, A. Ardizzoni, et. al. April 2021

Podsumowanie: Wczesne rozpoznanie raka drobnokomórkowego płuca jest kluczowe w procesie diagnostycznym i terapeutycznym. Omawiany przez nas przypadek ukazuje wyjątkowo gwałtowny przebieg DRP. Biorąc pod uwagę dynamikę choroby nowotworowej, nagle pogorszenie stanu

pacjenta, a także stopień sprawności ECOG 3 oraz liczne choroby współistniejące pacjent został zakwalifikowany jedynie do leczenia objawowego. Podstawowym kryterium włączenia do badań CASPIAN i IMpower133 był dobry stopień sprawności ECG 0-1. Wydłużony czas do wdrożenia leczenia skutkuje gwałtowną progresją choroby i pogarsza stopień sprawności. Pomimo postępu w leczeniu DRP jakim okazało się zastosowanie połączenia inhibicji punktów kontrolnych układu immunologicznego ze standardowymi cytostatykami, drobnokomórkowy rak płuca nadal pozostaje chorobą o złym rokowaniu. Immunochemioterapia stanowi innowacyjną metodę niosącą duże nadzieje w pokonaniu drobnokomórkowego raka płuca. Należy jednak pamiętać o profilaktyce pierwotnej. Nierozpoczynanie lub zaprzestanie palenia odgrywa tu szczególną rolę. Kolejnym krokiem w celu szybkiego wykrycia raka płuca jest niebagatelizowanie objawów choroby. Wzrost świadomości wśród pacjentów może przyspieszyć zgłoszenie się do lekarza. Szybka i celowana diagnostyka umożliwi zastosowanie nowoczesnej i skutecznej terapii.

Bibliografia:

1. Sarah Sharman Moser, Jair Bar, Inna Kan, et al. Real World Analysis of Small Cell Lung Cancer Patients: Prognostic Factors and Treatment Outcomes. *Curr. Oncol.* 2021, 28(1); <https://doi.org/10.3390/curroncol28010036>
2. Society AC. Cancer Facts & Figures 2019 Atlanta, GA. Available online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
3. Byers, L.A.; Rudin, C.M. Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer* 2015, 121; doi: 10.1002/cncr.29098
4. Reck, M.; Heigener, D.; Reinmuth, N. et al. Immunotherapy for small-cell lung cancer: Emerging evidence. *Future Oncol.* 2016 <https://doi.org/10.2217/fon-2015-0012>
5. Esposito G, Palumbo G, Carillio G, et al. Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 4;12(9):2522. doi: 10.3390/cancers12092522
6. Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG et al. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. *Clin Lung Cancer*. 2012 Mar;13(2):115-22. doi: 10.1016/j.clcc.2011.05.008
7. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2530-5. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1061
8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
9. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):619-630.
10. Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):310-317.

11. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
12. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi99–v105, doi: 10.1093/annonc/mdt178
13. Dómine M, Moran T, Isla D, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020; 22(2): 245–255, doi: 10.1007/s12094-020-02295-w
14. A.-M.C. Dingemans, M. Früh, A. Ardizzoni, et. al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; April 2021, doi :<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>