

# NAŠE IZKUŠNJE S CITOSTATSKIM ZDRAVLJENJEM DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

*Andrej Debeljak, Nadja Triller, Peter Kecelj, M. Šluga*

## Uvod

Drobnoceličnega raka najdemo v Sloveniji pri 20 do 25% bolnikov s pljučnim rakom. Prek 90% bolnikov ima ob diagnozi že zasevke v oddaljene organe. Majhne zasevke imajo najverjetneje tudi bolniki, pri katerih jih z našimi grobimi metodami nismo potrdili. Drobnocelični pljučni rak je torej sistemska bolezen. Nedrobnocelični rak pljuč (ploščatocelični, velikocelični in žlezni) je lahko omejen na pljuča in regionalne bezgavke. Zdravljenje je zato pri drobnoceličnem raku sistemsko, pri nedrobnoceličnem pa lokalno.

Nezdravljeni bolniki z drobnoceličnim rakom pljuč, omejenim v glavnem na pljuča in regionalne bezgavke, so umirali v 3 mesecih, če je bila bolezen razširjena v oddaljene organe, pa v 1,5 meseca. Obsevanje in operacija nista bistveno podaljšala preživetja. V 70-ih letih so pričeli uvajati kombinirano citostatsko zdravljenje. Od tedaj so mnogi avtorji preizkusili številne kombinacije citostatikov. Še v 90-ih letih so prisotne mnoge kombinacije. Tako v priložniku iz leta 1992 za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka s citostatiki omenjajo 15 različno sestavljenih kombinacij in 22 različnih odmerkov ter načinov dajanja.

Prognosa bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč je odvisna od tega, ali je bolezen omejena na eno stran prsnega koša z regionalnimi bezgavkami in plevralnim izlivom (s potrjeno karcinozo ali brez) ali pa je bolj razširjena. Ker je zdravljenje omejene in razširjene oblike drobnoceličnega raka različno, je potrebno ugotoviti razširjenost bolezni pri vsakem bolniku.

Razširjeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka zdravimo s kombinacijami citostatikov, omejeno obliko pa s kombinirano kemoterapijo in obsevanjem primarnega tumorja in mediastinuma.

Klasifikacija TNM je potrebna le za izjemno redke bolnike z "zelo omejeno obliko" drobnoceličnega raka pljuč (brez zasevkov v bezgavke ali z zasevki samo v reženjske bezgavke), ki so primerni za kirurško zdravljenje, in ki je vedno kombinirano s citostatskim zdravljenjem.

Če dosežemo popolno izginotje tumorja, pride v poštev tudi obsevanje glave, s katerim naj bi preprečili nastanek zasevkov v možganih.

Standardne kombinacije citostatikov so: kombinacija CAV: ciklofosamid (Eudoxan), doksorubicin (Adriablastina) in vinkristin (Oncovin), kombinacija PE: cisplatin (Platimit) in etopozid (Vepesid) ter kombinacija CDE: ciklofosamid,

doksorubicin in etopozid. Citostatsko kemoterapijo dobivajo bolniki vsake tri tedne štirikrat do šestkrat zapored. Uspehi teh kombinacij so podobni.

Pri poslabšanju bolezni pride v poštev ponovno citostatsko zdravljenje. Če traja prosto obdobje brez simptomov več mesecev, izberemo citostatike, ki so bili v začetnem zdravljenju uspešni. Kadar pa se bolezen hitro poslabša, je treba dati bolniku citostatike, ki jih še ni dobival in drugače delujejo ter nimajo navzkrižne rezistence. V tumorju namreč ostanejo kloni rezistentnih celic, ki povzročijo poslabšanje.

S tem načinom zdravljenja izboljšamo kakovost življenja, ga podaljšamo, ne moremo pa bolnikov pozdraviti. Velika večina bolnikov umre v prvem letu bolezni. Citostatsko zdravljenje drobnoceličnega raka v zadnjih 25 letih ni bistveno napredovalo. Poskušali so z večjimi odmerki citostatikov, skrajševanjem posameznih krogov citostatskega zdravljenja, podaljševanjem citostatskega zdravljenja prek 4 do 6 krogov, z izmenjujočim dajanjem citostatikov, ki niso navzkrižno rezistentni. Tudi študijska uporaba transfuzije, presaditve kostnega mozga in uporaba granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja, kar je omogočilo višje odmerke citostatikov ter obsevanja, niso pripeljali do boljšega rutinskega zdravljenja te bolezni.

Zadovoljive uspehe je pokazalo zdravljenje z etopozidom. Zdravilo so dajali starim bolnikom v slabem splošnem stanju z razširjeno obliko bolezni.

Daljše preživetje je pokazalo kombinirano zdravljenje bolnikov z omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka s sočasnimi citostatskim in obsevalnim zdravljenjem. Ta način zdravljenja je bil zelo toksičen. Boljše uspehe je imela tudi vključitev obsevanja že po drugem ali tretjem krogu citostatskega zdravljenja. Obsevanje so vključevali med kroge citostatskega zdravljenja.

Želeli smo ugotoviti, kakšni so bili uspehi rutinskega zdravljenja bolnikov z drobnoceličnim rakom v Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo na Golniku in jih primerjati s podatki iz prejšnjih let in iz drugih dežel.

## **Material in metode**

Pregledali smo popise 142 bolnikov s citološko in/ali histološko potrjenim drobnoceličnim rakom pljuč, ki so se zdravili v Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo v letih 1994 in 1995. Deset bolnikov smo izključili iz nadaljnega proučevanja, ker citostatikov niso dobivali. Žensk je bilo 25 (19%) in moških 107 (81%). Bolniki so bili stari 63,8 +/- 8,7 leta.

Pri bolnikih smo napravili anamnezo, klinični pregled, rentgensko sliko pljuč v dveh projekcijah, elektrokardiografijo, spirometrijo, pletizmografijo, transferni faktor za ogljikov monoksid in krvno sliko, jetrne encime, proteinogram, ionogram, sečnino in kreatinin.

Bronhoskopije smo delali z upogljivimi bronhoskopi Olympus 1T30 v lokalni anesteziji z lidokainom. Bronhoskopske pljučne biopsije smo delali pod kontrolo rentgena v več projekcijah. Kadar z bronhoskopijo nismo uspeli narediti diagnoze, smo uporabljali pertorakalno igelno aspiracijsko biopsijo pod kontro-

lo rentgena. Uporabljali smo citološka barvanja May Grünwald Giemsa in Papanicolaoua. Pri vseh bolnikih, ki so imeli narejeno kleščno biopsijo tumorja, je bila narejena tudi histološka preiskava, občasno tudi z uporabo imunoloških metod.

Pri zamejevanju (staging), smo za oceno mediastinalnih bezgavk uporabljali bronhoskopsko igelno aspiracijo. Rutinsko smo uporabljali ultrazvočni pregled trebušnih organov.

Scintigrafijo in rentgensko slikanje skeleta smo uporabili le pri bolnikih z omejenimi bolečinami. Računalniško tomografijo glave smo delali pri bolnikih s kliničnimi simptomi možganskih metastaz. Biopsije kostnega mozga in računalniške tomografije prsnega koša nismo uporabljali rutinsko.

Vse omenjene preiskave za zamejevanje bolezni, ki smo jim dodali še mediastinoskopijo, pa smo napravili pri bolnikih z "zelo omejeno boleznijo" pred morebitnim kirurškim zdravljenjem.

Podatkov o paraneoplastičnih sindromih, stranskih učinkih citostatskega zdravljenja, podatkih, ki so pomembni za prognozo kot splošno stanje po Karnofskem, hujšanje, vrednosti laktat dehidrogenaze in alkalne fosfataze, pa v naši retrospektivni raziskavi nismo dobili.

## Rezultati

Pri 10 bolnikih od 142 se za citostatike nismo odločili zaradi preslabega splošnega stanja po Karnofskem pod 30. V dveh letih smo s kemoterapijo zdravili 132 bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč. Zdravljenje bolnikov je spremljal pnevmološko-onkološki konzilij.

Tabela 1 prikazuje preiskave, ki smo jih uporabili za zamejevanje.

**Tabela 1:** Preiskave za ugotavljanje oddaljenih zasevkov pri 132 bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom v letih 1994 in 1995.

Preiskava:	Število bolnikov:
Ultrazvok trebuha	117 - 89 %
CT glave	52 - 39 %
Scintigram skeleta	39 - 30 %
CT prsnega koša	23 - 17 %
Punkcija perifernih bezgavk	14 - 11 %
Rentgen kosti	8 - 6 %
CT trebuha	7 - 5 %
Biopsija kostnega mozga	7 - 5 %
Ultrazvok srca	1 - 1 %

Omejeno obliko bolezni je imelo 69 (52%) in razširjeno 63 (48%) bolnikov.

Kot začetno shemo smo uporabili ciklofosamid (Endoksan) 1000 mg/m<sup>2</sup>, epidosorubicin (Farmorubicin) 45 mg/m<sup>2</sup> in vinkristin (Oncovin) 1,4 mg/m<sup>2</sup>, ven-

dar ne več kot 2 mg. Bolnik je dobil citostatike z infuzijami 5% glukoze in 0,9% raztopine natrijevega klorida. Bolniki so citostatike dobivali vsake tri tedne.

Ker ti citostatiki velikokrat povzročijo bruhanje, smo bolnikom dajali ondanson (Zofran), deksametazon (Dexamethason) in diazepam (Apaurin). Pet dni po citostatikih so prejeli metoklopramid (Reglan).

Bolnike z omejeno obliko smo po drugem ali tretjem krogu citostatikov pošiljali na Onkološki inštitut na obsevanje. Dobili so polovični odmerek, nato smo nadaljevali do 6. kroga citostatskega zdravljenja. Po končanem 6. krogu citostatikov so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani bolniki prejeli še drugo polovico obsevanja do polnega odmerka 6000 Gy. Kadar nismo dosegli zmanjšanja tumorja, smo uvedli cisplatin (Platimit) 80 mg/m<sup>2</sup> prvi dan ter etopozid (Vepesid) 80 mg/m<sup>2</sup> tri dni zapored z infuzijami 10% manitola, 5% glukoze in 0,9% raztopine natrijevega klorida.

Bolniki z razširjeno obliko bolezni so dobivali iste citostatike. Če po dveh do treh krogih nismo dosegli zmanjšanja tumorja, smo uvedli spremenjeno citostatsko zdravljenje. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani so obsevali tumor in mediastinum bolnikom z zoženjem velikih bronhijev, težkim dihanjem ali hemoptizami ali sindromom zgornje votle vene.

Povprečno število citostatskih krogov pri 132 bolnikih je bilo 4,73 +/- 2,31. Največ bolnikov je prejelo citostatike 6-krat, razpon je bil od 1-krat do 9-krat.

Primarni tumor in mediastinum so na Onkološkem inštitutu v Ljubljani obsevali pri 55 bolnikih (45%). Obsevanje glave je bilo narejeno pri 14 bolnikih. Zasevke v možgane smo dokazali z računalniško tomografijo.

Pri 3 bolnikih so na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo v Ljubljani napravili resekcijo režnja. Po operaciji so bolniki dobivali citostatike. Pred operacijo smo zamejevali bolezen z ultrazvokom trebuha, scintigrafijo skeleta, računalniško tomografijo prsnega koša, trebuha in glave, biopsijo kostnega mozga na eni kristi iliaki in vratno mediastinoskopijo. Pri dveh bolnikih so profilaktično obsevali glavo. Eden od operiranih bolnikov je umrl v prvem mesecu, drugi po 12 mesecih, tretji živi brez simptomov 33 mesecev.

Povprečno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo je bilo 9,7 meseca, z razširjeno pa 7,3 meseca.

Deset bolnikov s slabim splošnim stanjem, ki niso dobili citostatikov, je umrlo v prvem mesecu. Osem bolnikov, ki so dobili citostatike le enkrat, je umrlo v 1,5 meseca. V 1,5 meseca je umrlo 18 bolnikov (13%).

Od 132 bolnikov, jih je 9 (7%) preživelo več kot 18 mesecev, od 69 bolnikov z omejeno boleznijo 5 (7%) in od 63 bolnikov z razširjeno 4 (6%).

## **Razpravljanje**

Naša skupina bolnikov z drobnoceličnim rakom ni bila študijska. Zamejevanje je bilo zato narejeno glede na klinične simptome. V študijskih skupinah je zamejevanje narejeno pri vsakem bolniku ne glede na klinične simptome. Ker je znano, da so zasevki lahko klinično nemi, je možno, da je bilo v naši skupi-

ni z omejeno obliko bolezni tudi nekaj bolnikov z razširjeno boleznijo. Tako si razlagamo kratko preživetje bolnikov v skupini z omejeno boleznijo (9,7 meseca). Podobno preživetje (10,5 meseca) je našel Debevec in sod. leta 1981 ali Štern (9 mesecev) leta 1991. Povprečno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo je bilo v študijskih skupinah (13 študij s kombiniranim citostatskim in obsevalnim zdravljenjem ter 3 študije samo s citostatskim zdravljenjem) med 10,6 in 17,5 meseca.

Kljub temu menimo, da v rutinskem delu ni potrebno opraviti vseh preiskav za zamejevanje, ker bi bilo to predrago. Pri lokalnih simptomih delamo usmerjeno preiskave za dokaz zasevkov. Kadar pa imajo bolniki splošne simptome in znake, kot sta hujšanje prek 5 kilogramov ali anemija, nekateri avtorji predlagajo postopno zamejevanje: scintigram kosti, CT pregled trebuha, CT glave, obojestranska biopsija kostnega mozga in nazadnje CT prsnega koša. Pri prvi preiskavi, ki dokaže zasevke, zamejevanje prenehamo. Na ta način zmanjšamo stroške za tretjino. Verjetno smo ravno pri bolnikih s splošnimi simptomi in znaki v naši skupini opravili premalo natančno zamejevanje, saj razen UZ trebuha, drugih metod za zamejevanje nismo uporabljali.

V tem prepričanju nas še bolj utrjuje to, da je preživetje naših bolnikov z razširjeno boleznijo (7,3 meseca) tako, kot so ga našli Lassen s sod. leta 1998 pri svojih študijsko sledenih bolnikih (7,2 meseca) ali Debevec s sod. (8 mesecev) leta 1981. Skupina bolnikov z razširjeno boleznijo, zdravljenih v naši bolnišnici v letih 1983 do 1987, pa je preživela 4 mesece. Nekoliko daljše preživetje prek 18 mesecev smo podobno pogosto opazovali pri bolnikih z omejeno in z razširjeno obliko bolezni. Tudi ta podatek se ujema z mislijo, da nismo dovolj natančno ločevali omejene in razširjene bolezni.

Pomembno vprašanje je tudi ocena uspešnosti zdravljenja. Ponavadi se avtorji zadovoljijo s klinično oceno in rentgenskim slikanjem. Pri naših bolnikih smo s kontrolnimi bronhoskopijami pogosto našli, celo če tumorja ni bilo več videti, še vedno citološke ali histološke ostanke tumorskega tkiva. Nujno pa je natančno oceniti popolno izginotje tumorja po zdravljenju bolnikov z omejeno boleznijo pred odločitvijo za profilaktično obsevanje glave.

V naši prvi citostatski shemi smo namesto doksorubicina uporabljali epidok-sorubicin, ker manj škoduje srcu.

Kombinacijo EP (etopozid, cisplatin), smo namenoma hranili za zdravljenje pri poslabšanju bolezni. Pri bolnikih, ki so se zdravili najprej s kombinacijo CAV, je bila učinkovitost pri poslabšanih s kombinacijo EP 40 do 50%. V obratnem vrstnem redu je bila uspešnost kombinacije CAV za zdravljenje poslabšanj le 15%.

Za kombinirano zdravljenje omejene oblike bolezni z obsevanjem pa bi bila boljša kombinacija EP, ker skupaj z obsevanjem povzroča manj neželenih učinkov.

Da bi dosegli boljše uspehe, bomo morali pri omejeni bolezni prej uporabiti obsevanje primarnega tumorja in mediastinuma. Če z obsevanjem čakamo 3 mesece, se daljša preživetja zmanjšajo za 50%.

Načini obsevanja (manjši odmerki večkrat dnevno, uporaba CT in računalnika pri načrtovanju obsevanja) bi omogočali dajanje večjih odmerkov in manjšo obremenitev zdravega tkiva in morebiti tudi boljše uspehe zdravljenja.

Pri popolnem izginotju tumorja bi pri omejeni obliki morali večkrat preventivno obsevati glavo.

Bolnike z zelo omejeno obliko brez zasevkov v bezgavke bi vedno morali zdraviti kombinirano z resekcijo, kemoterapijo, obsevanjem mediastinuma in profilaktičnim obsevanjem glave.

Starejše bolnike v slabem splošnem stanju bi morali večkrat zdraviti s kapsulami etopozida.

Morebiti bodo pri drobnoceličnem raku uspešni novi citostatiki, kot so taksani (paclitaksel, docetaksel), gemcitabin, vinorelbin ali kamptotecini (vinotekan, topotekan), ki jih preizkušajo predvsem pri nedrobnoceličnem raku pljuč.

## Sklepi

Preživetje naših bolnikov z razširjeno obliko drobnoceličnega raka je podobno, bolnikov z omejeno obliko pa je krajše kot pri drugih avtorjih. Verjetno je vzrok manj natančno opravljeno zamejevanje.

Morebiti bo z uporabo kombiniranega zdravljenja, novejših metod obsevanja in novih citostatikov mogoče doseči boljše uspehe.

Danes lahko z našim zdravljenjem dosežemo podaljšanje življenja in izboljšanje njegove kakovosti. Ozdravitve ne moremo doseči.

## Literatura

1. Burkert H, Herdrich K. Selected schedules of therapy for malignant tumours. 7<sup>th</sup> ed. Frankfurt: Asta Medica, 1992: 10-12.
2. Debeljak A. Pljučni rak. In: Velepich M, Skela-Savič B, Koblar O, eds. 22. izobraževalni dnevi iz onkologije za medicinske sestre. Brdo pri Kranju: Zbornica zdravstvene nege Slovenije. Sekcija medicinskih sester v onkologiji, 1998: 5-14.
3. Debeljak A, Mermolja M, Mušič E, Eržen J, Rott T. Bronchoscopic needle aspiration with flexible and rigid bronchoscope in lung cancer. In: Antypas G, ed. Balkan Congress of Oncology. Athens: Monduzzi, 1996: 675-9.
4. Debevec M, Klevišar M. Hemoterapija karcinoma bronha. *Pluć Bol Tuberk* 1981; 33: 238-44.
5. De Vore RF, Johnson DH. Chemotherapy of small cell lung cancer. In: Pass H, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi AT, eds. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 825-36.
6. Giaccone G, Dalesio O, Mc Vie GJ et al. Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long-term results of a randomised trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230-40.
7. Ginsberg RJ. Surgery for small cell lung cancer. In: Bunn PA, ed. Current topics in lung cancer. Berlin (etc): The European school of oncology, 1991: 61-2.

8. Gregor A. Prophylactic cranial irradiation (PCI) in small cell lung cancer (SCLC)-when is it indicated ? *Lung Cancer* 1997; 18: suppl 2: 128.
9. Hansen HH, Dombrowsky P, Hirsch FR. Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. *Sem Oncol* 1978; 5: 280-7.
10. Ihde DC. Current treatment of advanced small cell lung cancer. *Lung cancer* 1997; 18: suppl 2: 120.
11. Karnofsky DA, Burdenal JH. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McLeod CM ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949: 199-205.
12. Murray N, Payne DG, Coldman AJ. Multimodality therapy for limited stage small cell lung cancer: combining chemotherapy and thoracic irradiation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi AT, eds. *Lung cancer: principles and practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 875-98.
13. Postmus PE. Staging and treatment for small cell lung cancer. In: Bunn PA, ed. *Current topics in lung cancer*. Berlin etc: The European school of oncology, 1991: 47-60.
14. Raghavan D. Chemotherapy: new agents, combinations in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18: suppl 2: 23.
15. Shepherd FA. Surgical management of small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi AT, eds. *Lung cancer: principles and practice*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 899-913.
16. Silvestri GA. Staging strategies for patients with newly diagnosed bronchogenic carcinoma: the importance of the clinical evaluation. *Sem Respir Crit Care Med* 1996; 17: 343-8.
17. Stahel R, Aisner J, Ginsberg R et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5: 119-26.
18. Štern A. Preživetje pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Magistrsko delo. Rijeka, 1991: 1-57.
19. Turissi AT. Combined modality therapy for limited small cell lung cancer. In: Bunn PA ed. *Current topics in lung cancer*. Berlin (etc). The European school of oncology, 1991: 63-6.
20. Zwitter M, Plaper-Vernik M, Kovač V. Smernice za ne-kirurško zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1997: 8-10.