



ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Eva Ćirić

POVZETEK

V skupino bolnikov z lokoregionalno napreduvalim rakom pljuč (LRNRP) uvrščamo bolnike brez oddaljenih hematogenih zasevkov in s prisotnimi zasevki v regionalnih bezgavkah ter tiste z bodisi velikimi primarnimi tumorji ali pa takšnimi, ki vraščajo v pomembne torakalne organe. Pred pričetkom zdravljenja je zelo pomembna dobro opravljena diagnostika, ki zanesljivo opredeli TNM stadij bolezni. LRNRP je pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti in brez komorbiditet, ki pomembneje okvarjajo organe, potencialno ozdravljiva bolezen, če le obseg bolezni ni prevelik. Pri takih bolnikih se tako odločamo za radikalno zdravljenje, ki lahko vključuje kirurgijo, obsevanje in različne vrste sistemskega zdravljenja, kot so kemoterapija, imunoterapija ter tarčna zdravila. Pri bolnikih, pri katerih radikalno zdravljenje ni možno, prihaja v poštev sistemskega zdravljenja kot pri metastatskih bolnikih in/ali paliativno obsevanje. Zdravljenje bolnikov z drobnoceličnim LRNRP se razlikuje od zdravljenja bolnikov z nedrobnoceličnim LRNRP predvsem v tem, da nikoli ne vključuje kirurgije, da od sistemskega zdravljenja v poštev prihaja le kemoterapija ter v tem, da se po uspešno zaključenem zdravljenju s kemoradioterapijo odločamo še o profilaktičnem obsevanju celotnih možganov, saj drobnocelični rak pljuč zelo pogosto zaseva v možgane.

UVOD

Bolniki z lokoregionalno napreduvalim rakom pljuč predstavljajo heterogeno skupino bolnikov, pri katerih se je bolezen že razširila v bližnjo okolico, vendar ostaja omejena na prsni koš in so brez znanih hematogenih zasevkov v oddaljene organe (M0 po TNM klasifikaciji). Mednje sodijo vsi bolniki z zasevki v regionalnih bezgavkah (intrapulmonalnih, lobarnih, hilusnih, mediastinalnih in supraklavikularnih) ne glede na obseg primarnega tumorja (T stadij po TNM klasifikaciji) in bolniki s primarnim tumorjem v stadiju T4 po 8. TNM klasifikaciji (velikost nad 7 cm, vraščanje v mediastinalne organe, prepono ali vretenca, oz. s satelitsko lezijo v sosednjem režnju istega krila pljuč) ne glede na prizadetost regionalnih bezgavk (N stadij po TNM klasifikaciji).

Kadar je bolnik z LRNRP v dobrem stanju zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča, pristopimo k zdravljenju radikalno, to pomeni s ciljem ozdravitve. Zdravljenje je največkrat multimodalno, kar pomeni, da vključuje eno od kombinacij obsevanja, kirurgije in sistemske terapije, občasno pa tudi vse troje. Pred odločitvijo o zdravljenju je pomembna dobro opravljena diagnostika, ki poleg natančne funkcionalne ocene bolnika in CT preiskav vključuje tudi

PET/CT preiskavo ter dobro zamejitev bolezni v mediastinumu, za kar je pogosto potrebna uporaba endobronhialnega ultrazvoka (EBUZ), ki omogoča punkcijo bezgavk, ali pa celo kirurška mediastinoskopija. Po opravljeni diagnostiki odločitev o zdravljenju sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, kjer poleg diagnostikov sodelujejo še torakalni kirurg, onkolog radioterapevt in onkolog internist.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Kirurško zdravljenje

Pri odločitvi za kirurško zdravljenje je prvi pogoj vedno zadostna kardiopulmonalna rezerva bolnika. Kadar je temu zadoščeno, kirurško zdravljenje predlagamo bolnikom z operabilnimi tumorji in zasevki v prvih redih regionalnih bezgavk (N1 regije po 8. TNM klasifikaciji). Med N1 bezgavke uvrščamo intrapulmonalne, lobarne in hilusne bezgavke. Operacijo predlagamo tudi nekaterim bolnikom z zasevki v N2 bezgavčnih regijah. Med N2 bezgavke uvrščamo vse ipsilateralne mediastinalne bezgavke in subkarinalne bezgavke. Ni še povsem jasno, pri katerih bolnikih z N2 boleznijo ponuja kirurško zdravljenje boljše možnosti za dober izhod kot zdravljenje s kemoradioterapijo, saj raziskav, ki bi docela naslovile to vprašanje, zaenkrat še ni. Največkrat se za kirurško zdravljenje odločamo pri bolnikih z manjšimi zasevki v le eni regiji mediastinalnih bezgavk, predvsem kadar je možno v celoti odstraniti tumor s posegom do obsega lobektomije. Pri bolnikih z zasevki v N3 bezgavčnih regijah se za operacijo ne odločamo. Med N3 bezgavke uvrščamo kontralateralne hilusne in mediastinalne bezgavke ter vse supraklavikularne bezgavke.

Dopolnilno sistemsko zdravljenje po operaciji ali pred njo

Po operaciji vsem bolnikom z zasevki v bezgavkah in/ali tumorjem večjim od 4 cm, ki so za to sposobni, predlagamo še dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine, ki podaljša 5-letno preživetje za 4 do 5 %. Redkeje se pri operabilnih bolnikih odločimo za predoperativno kemoterapijo, ki sicer prav tako zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in to v podobnem obsegu kot pooperativna kemoterapija.

V zadnjih letih je v teku več študij z dopolnilnim zdravljenjem pred in po operaciji z novejšimi zdravili iz skupine imunoterapije in tarčnih zdravil. Zaenkrat lahko nekaterim bolnikom z mutacijami v genu EGFR po operaciji priporočamo dopolnilno zdravljenje s tirozin-kinaznim inhibitorjem osimertinibom in nekaterim bolnikom brez mutacij v genih za EGFR in ALK po operaciji in dopolnilni kemoterapiji še zaviralec imunskih kontrolnih točk atezolizumab. Obe zdravili pomembno zmanjšata tveganje za ponovitev bolezni.

Pooperativno in predoperativno obsevanje

Pooperativno obsevanje (PORT) predlagamo bolnikom z nepopolno mikroskopsko ali makroskopsko kirurško resekcijo (R1, R2). Če je bolnik sposoben, prejme pred ali sočasno s PORT tudi kemoterapijo.



Za predoperativno KT/RT se praviloma vedno odločimo pri bolnikih s Pancoastovimi tumorji (tisti, ki zajemajo 1. rebro in rastejo preko zgornje aperture prsnega koša v okolna tkiva), saj precej povečuje možnost popolne resekcije tumorja in izboljšuje preživetje teh bolnikov. Za predoperativno KT/RT se občasno odločimo tudi pri bolnikih z N2 boleznijo in/ali večjimi primarnimi tumorji, ki so mejno operabilni.

Zdravljenje z radikalno kemoradioterapijo

Radikalna KT/RT na osnovi platine predstavlja najoptimalnejše zdravljenje za bolnike z nedrobnoceličnim LRNPR, ki niso kandidati za operacijo. Kemoterapijo lahko bolniki prejmejo pred ali sočasno z obsevanjem. Boljši izhod zdravljenja omogoča sočasna kemoterapija (4,5 % boljše 5-letno preživetje), ki pa je bolj toksična in tako primerna za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti. Bolniki s kontraindikacijami za kemoterapijo in večina starostnikov prejme le radikalno obsevanje, kadar seveda obseg bolezni in njihovo stanje zmogljivosti to dopušča.

Radikalno obsevanje LRNPR poteka s konvencionalno frakcionacijo. To pomeni, da je za doseganje radikalne doze potrebnih okrog 30 frakcij oz. okrog 6 tednov obsevanja. Neželeni učinki KT/RT obsegajo tipične neželene učinke zdravljenja s citostatiki (penije, slabost, utrujenost, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, alopecija ipd.) in pa neželene učinke, ki so posledica obsevanja prsnega koša. Od teh je najpogostejši radioezofagitis, ki lahko ovira hranjenje, ter radiodermatitis, ki je običajno blag in razen vlažilnega mazila ne zahteva drugih ukrepov. Obe težavi običajno v nekaj tednih po zaključenem obsevanju v večji meri izzvenita. Redkejši neželeni učinek obsevanja prsnega koša je radiopnevmonitis, ki lahko nastopi že ob zaključku ali pa celo nekaj tednov in celo mesecev po zaključenem obsevanju. Kaže se s suhim kašljem, zadihanostjo, lahko s subfebrilnimi temperaturami in kadar doseže višjo stopnjo, lahko ogroža bolnikovo življenje. V teh primerih je indicirano nekajtedensko zdravljenje s kortikosteroidi. Kljub temu pnevmonitis včasih napreduje v postobsevalno pljučno fibrozo, ki lahko pomembno okrni bolnikovo kvaliteto življenja.

Bolnikom z nedrobnoceličnim LRNRP brez nekaterih mutacij (EGFR, ALK itd.) in brez progressa bolezni po zaključeni radikalni KT/RT ter z izraženostjo PD-L1 molekularnega označevalca več kot 1 % priporočamo enoletno dopolnilno zdravljenje z zaviralcem imunskih kontrolnih točk durvalumabom. Raziskava, ki je preverjala tovrstno zdravljenje, je pokazala kar 10 % izboljšanje 5-letnega preživetja s tem pristopom. Tarčna zdravila zaenkrat nimajo vloge v zdravljenju v kombinaciji s KT/RT, so pa tudi na tem področju v teku raziskave, ki bodo morda v prihodnosti to prakso spremenile.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DROBNOCELIČNIM LOKOREGIONALNO NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Drobnocelični rak pljuč je visokomaligna neoplazma, ki jo le redko odkrijemo v stadiju, ko še ni zasevkov v regionalnih bezgavkah. Tako je velika večina omejenih oblik te bolezni (brez oddaljenih zasevkov – M0) odkrita v lokoregionalno napredovalnem stadiju.

Podobno kot pri nedrobnoceličnem LRNRP se tudi tukaj odločamo za radikalno zdravljenje z namenom ozdravitve pri vseh bolnikih, ki so v zadovoljivem stanju zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča. Kirurgija pri teh bolnikih nima vloge. Osnovo radikalnega zdravljenja predstavlja kemoterapija v sestavi etopozid/platina v kombinaciji s sočasnim radikalnim obsevanjem, ki poteka podobno kot pri nedrobnoceličnem LRNRP. Drobnocelični rak je praviloma močno kemo- in radio-senzitivna bolezen, zato se simptomi pogosto kmalu po pričetku zdravljenja izboljšajo. Kadar bolnik kemoterapije ne more prejeti, pa radikalno zdravljenje ni možno, saj zaradi agresivne biologije teh tumorjev vedno prej ali slej pride do oddaljenih zasevkov. V teh primerih se največkrat odločimo za paliativno obsevanje z namenom lajšanja ali odložitve simptomov.

Profilaktično obsevanje celotnih možganov

Drobnocelični rak pljuč pogosto zaseva v možgane, zato pri vseh bolnikih po zaključeni radikalni KT/RT opravimo še MR glave. Kadar zasevkov ne najdemo, bolnikom priporočamo profilaktično obsevanje celotnih možganov, ki dokazano zmanjša pojavnost možganskih zasevkov in izboljša preživetje. Tovrstno zdravljenje lahko povzroča kronično nevrotoksičnost (tudi v smislu kognitivnega upada), zato odločitev o zdravljenju skrbno pretehtamo z bolnikom, ki ga pred tem podrobno seznanimo s pričakovano dobrobitjo in tveganji.

Paliativno zdravljenje bolnikov z lokoregionalno napredovalim rakom pljuč

Kadar zaradi obsega bolezni v prsnem košu radikalno lokalno zdravljenje ni možno, se bolnike zdravi po principih za metastatsko bolezen. Če bolnik za sistemsko zdravljenje ni sposoben, se pogosto odločimo za paliativno obsevanje. To še posebej prihaja v poštev, kadar bolezen povzroča simptome (utesnitev bronha, hrbtenjače, sindrom zgornje vene kave, bolečina, pritisk na požiralnik, hemoptize ipd.). Pri paliativnem obsevanju uporabljamo nižjo obsevalno dozo in manjše število frakcij. Neželenih učinkov je tako bistveno manj.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje LRNRP je pogosto zahtevno in vključuje agresivne lokalne pristope, kot je kirurgija in radikalno obsevanje, različne vrste sistemskega zdravljenja, pri drobnoceličnem raku pa še profilaktično obsevanje možganov. Če je le možno, je namen zdravljenja ozdravitev, zato je v prvi vrsti pomembna dobra diagnostika z natančno opredelitvijo TNM stadija, nato pa skrbno pretehtana odločitev o najbolj primernem zdravljenju, ki jo sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

LITERATURA

1. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Oktober 2022, dostop na: www.onko-i.si/priporocila



2. Remon J, Soria JC, Peters S; Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1637-1642.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NSCLC v2.2023, dostop na: www.nccn.org