

Pismo uredništvu/Letter to the editor

**OBETI PRI PLJUČNEM RAKU***Lučka Debevec*

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 4204 Golnik

Tradicionalni, že 9. evropski kongres z naslovom *Perspectives in Lung cancer*, je letos potekal 14. in 15. marca v Torinu (Italija). Srečanja s tem naslovom so namenjena izobraževanju zdravnikov vseh strok, ki se ukvarjajo z obravnavo bolnikov z rakom prsnega koša. Izključno vabljeni predavatelji pod vodstvom P. E. Postmusa iz Amsterdama in G. V. Scagliottija iz Torina, ki sta vodila tudi vsa dosedanja srečanja s tem naslovom, so pregledno in učiteljsko predstavili novejša spoznanja in izkušnje pri pljučnem raku, ki so za nas koristna iz dveh razlogov: 1. primerjamo lahko svoje razmere z dosežki na tem področju in 2. se skušamo pripraviti na nadaljnji razvoj obravnave pljučnih tumorjev. Ker je ravno pljučni rak tudi pri nas še vedno najpogostejši rak pri moških in največji »ubijalec« med vsemi vrstami raka, imamo zdravniki v Sloveniji veliko možnosti, da se kot zdravniki, bolniki ali svojci bolnikov z njim srečamo. Zato ne bo odveč, da nekaj poudarkov in novosti predstavim v Zdravniškem vestniku.

**Sprememba epidemiologije**

Poleg kajenja, ki je že desetletja priznано kot povzročitelj 9/10 pljučnega raka, in pasivnega kajenja oziroma t. i. »secondhand smoke«, so priznani tudi plin radon, onesnažen zrak in, kar je zame novo, humani papiloma virus, sicer poznan kot povzročitelj raka materničnega vratu ter tumorjev glave in vratu. Tako je pljučni rak v korelaciji s prevalenco kajenja cigaret v posamezni državi. Ker naj bi 10 do 20 % kadilcev dobilo pljučnega raka, je potrebno slediti epidemijo kajenja kot napovednik epidemije pljučnega raka. Sprememba v deležu ploščatoceličnega in žleznega raka pljuč je odvisna od razlike med spoloma in sestave cigaret v posamezni državi: ženske več kadijo tanjše cigarete s filtrom, kar povečuje delež žleznega raka. Med prikazom krivulj umrljivosti v posameznih državah je bil predstavljen tudi padec umrljivosti moških v Sloveniji v obdobju 1950–60 od prek 60 na pod 50 na 100.000 in porast pri ženskah od dobrih 7 na skoraj 12 na 100.000.<sup>1</sup> Na prikazu petletnega preživetja 19 evropskih držav v obdobju 2000–2002 je Slovenija z 9,9 % blizu povprečja, ki je 10,9 %, a precej pod Islandijo, ki ima najvišje preživetje, 16,8 %.<sup>2</sup>

Opustitev kajenja je bistven ukrep za preprečevanje pljučnega raka. Tisti, ki prenehajo do 35. leta starosti, imajo enako pričakovano življenjsko dobo kot nekadilci. Nikotinsko nadomestno zdravljenje (obliži, žvečilke, inhalatorji, nosna pršila), bupropion in vareniclin so lahko učinkovita pomoč pri tem. Ni poročil,

da bi sočasna uporaba več pripomočkov povzročila predoziranje z nikotinom. Kot nepreverjene metode, ki jih ne priporočajo, so navedli hipnozo, akupunkturo in clonidin. V preizkušanju pa je že cepivo proti nikotinu.<sup>3</sup>

**Zamejitev bolezni**

CT je danes rutinska slikovna preiskava za zamejitev pljučnega raka. Omogoča oceno razširjenosti in odstranljivosti raka v prsnem košu in zunaj njega. Vendar kljub bolj kakovostnim posnetkom CT ne omogoča zanesljive ocene vraščanja tumorja v interlobarno fisuro in mediastinum, pa tudi ne prizadetosti mediastinalnih bezgavk. Novejše CT naprave sicer omogočajo posnetke tudi v drugih ravninah, ne več samo v aksialni, kar je bila nekoč bistvena prednost MRI, ki je še vedno dražja in težje dostopna preiskava. Prednost MRI je v tem, da bolj zanesljivo pokaže prizadetost ožilja, vretenca in brahialnega pleteža, in da ni potrebno vbrizgati kontrastnega sredstva, ki lahko ogroža bolnike, ki so preobčutljivi na jod v njem. V prihodnosti naj bi MRI celotnega telesa omogočal tudi oceno M-stadija. Kot dopolnilne preiskave priporočajo endoskopski ultrazvok bronhijev (EBUZ) in požiralnika (EUZ) kakor tudi PET oz. PET-CT. Novejše raziskave kot tudi njihova metaanaliza so pokazale, da ima PET enako ali celo boljše napovedno vrednost kot mediastinoskopija,<sup>4,5</sup> izboljša pa tudi zamejitev zunaj prsnega koša.<sup>6</sup>

Invazivne preiskave za zamejitev ne omogočajo samo dokončne diagnoze, ampak tudi analizo tumorskih označevalcev (markerjev), kar vpliva na nadaljnje, predvsem podporno zdravljenje. Poleg običajne vratne mediastinoskopije izvajajo tudi videomediastinoskopijo, v nekaterih centrih celo z odstranjenjem bezgavk – VEMLA (video-assisted mediastinal lymphadenectomy).<sup>7</sup>

Razdelitev drobnoceličnega raka samo na omejeni in razširjeni stadij ne zadostuje več; tudi pri rutinski obravnavi je priporočljiva klasifikacija TNM. Preživetje drobnoceličnega raka je v neposredni korelaciji s stadijem T in N. Bolniki s plevralnim izlivom pa imajo ne glede na to, ali gre za citološko pozitiven ali negativen izliv, napoved izida, ki je vmes med omejenim in razširjenim stadijem.<sup>8</sup>

**Vloga kemoterapije**

Tudi po radikalni operaciji nedrobnoceličnega raka se zaradi mikrometastaz, ki so prisotne v času pose-

ga, pojavi ponovitev bolezni pri do 70 % bolnikov. Metaanaliza randomiziranih raziskav je potrdila korist podporne kemoterapije, ki je podaljšala petletno preživetje za 5 %.<sup>9</sup> Podporno kemoterapijo ponekod že dajejo standardno pri bolnikih s stadijem II in III, z dobro telesno zmogljivostjo, hitrim pooperativnim okrevanjem, primernim delovanjem kritičnih organov za kemoterapijo, in seveda pri bolnikih, ki se s takim zdravljenjem strinjajo. Enako velja za izbrane bolnike s stadijem IB (velik tumor, vraščanje v visceralno pleuro, mejno radikalna resekcija), medtem ko pri bolnikih s stadijem IA kemoterapija ni dokazana kot koristna.<sup>10</sup>

Metaanaliza je tudi za neoadjuvantno (preoperativno) kemoterapijo pokazala, da podaljša preživetje.<sup>11</sup> Sicer pa ocenjujejo, da je kemoterapija s standardnimi citostatiki že dosegla zgornjo raven. Zato skušajo doseči napredek na eni strani z iskanjem takih genskih sprememb, ki vplivajo na kemosenzibilnost,<sup>12</sup> na drugi strani pa z vključevanjem takih bioloških zdravil, ki izboljšajo učinek kemoterapije.<sup>13</sup> V kemoterapiji drugega reda se največ uporabljata docetaxel in pemetrexed. Preživetje in delež odgovorov sta pri obeh enaka, vendar je pemetrexed manj hematotoksičen.<sup>14</sup>

### Biolška zdravila

Ta so sintetizirane t. i. drobne molekule in monoklonska protitelesa, ki se uporabljajo pri nedrobnoceličnem raku, in sicer: po zaključeni kemoterapiji ob ponovnem napredovanju tumorja namesto kemoterapije 2. reda ali kot dodatek h kemoterapiji 1. ali 2. reda. Primerjalne randomizirane raziskave s kontrolno skupino s placebom so pokazale, da delež odgovorov (response rate) ni edini kazalec učinkovitosti. Daljše preživetje so lahko imeli tudi bolniki s stabilno boleznijo ali celo z napredovalo boleznijo.<sup>15</sup> V primerjavi s kemoterapijo imajo biološka zdravila manj neželenih učinkov, vendar pa lahko tudi ti predstavljajo nevarno oviro za njihovo uporabo.

Najbolj je razširjena uporaba zaviralcev tirozinske kinaze EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) erlotiniba in gefitiniba. Čeprav sta se pokazala kot bolj učinkovita pri ženskah, nekadilcih in pri žlezem raku, se njuna uporaba ne omejuje samo na take bolnike. Prisotnost različnih mutacij EGFR se določa s testom FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). V primeru, da je ta pozitiven, so večji izgledi za odgovor na zdravljenje. V preskušanju so še cetuximab, matuzumab in panitumumab.

Druga skupina bioloških zdravil so zaviralci VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ki uravnava angiogenezo tumorja. Največ uporabljajo bevacizumab, ki ga nekateri že vključujejo v kemoterapijo karboplatin-paklitaksel ne-epidermoidnega pljučnega raka,<sup>13</sup> medtem ko drugi tega zaradi nevarnosti krvavitve in skromnega, komaj nekaj tednov daljšega preživetja, tega ne zagovarjajo.<sup>16</sup> Preskušajo tudi druge zaviralce angiogeneze, in sicer axitinib, vandetanib in sorafenib, pa tudi kombinacijo erlotinib-bevacizumab.

Pokazalo se je, da biološka zdravila niso izpolnila pričakovanj. Zato iščejo možnosti za aktivno imunoterapijo z cepivi proti raku, ki bi spodbujale bolnikov imunski sistem, da bi prepoznal tumorske celice kot tujek in proti njim »izdelal«<sup>17</sup> specifična protitelesa in/ali citotoksične celice T. Kljub nekaterim novejšim poročilom o uporabi nekaterih cepiv<sup>17</sup> smo še daleč od uporabnega in učinkovitega cepiva proti pljučnemu raku.

### Literatura

1. Dresler C. The changing epidemiology of lung cancer. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-96.
3. Cornuz J. How and why to quit smoking. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
4. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142-9.
5. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 659-66.
6. Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
7. Weder W. Invasive staging. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
8. Postmus PE. Small cell lung cancer staging. Perspectives in lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
9. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
10. Horn L, Sandker AB, Putnam JB, Johnson DKI. The rationale for adjuvant chemotherapy in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 3: 377-83.
11. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929-37.
12. Rosell R. NSCLC: Early disease management. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
13. Manegold C. Is bevacizumab a new standard of care in NSCLC? YES. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
14. Crino L. Second and third line chemotherapy in NSCLC. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
15. Capuzzo F. EGFR inhibition: An update on tyrosine kinase inhibitors. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
16. Thatcher N. Is bevacizumab a new standard of care in NSCLC? NO. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.
17. Vansteenkiste J. Vaccines in lung cancer. Perspectives in Lung cancer. Final Program and Presentation Summaries. 9th European Congress 14-15 March 2008, Torino, Italy.