

# ZDRAVLJENJE LOKOREGIONALNO NAPREDOVALEGA PLJUČNEGA RAKA

Eva Ćirić

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Z izrazom lokoregionalno napredovali pljučni rak (LRNPR) označujemo tiste stadije bolezni, pri katerih poleg primarnega tumorja v pljučih najdemo še zasevke v regionalnih bezgavkah (lobarne, hilusne, mediastinalne, supraklavikularne), ter stadije, pri katerih sam tumor pomembneje vrašča v okoliška tkiva. Po klasifikaciji TNM označujemo stadije bolezni z zasevki v lobarnih in/ali ipsilateralnih hilusnih bezgavkah z N1, stadije z zasevki v ipsilateralnih mediastinalnih in/ali subkarinalnih bezgavkah z N2 in stadije z zasevki v supraklavikularnih in/ali kontralateralnih mediastinalnih ali hilusnih bezgavkah z N3.

Namen zdravljenja LRNPR pri dobro zmogljivih bolnikih z obsegom bolezni, ki dopušča radikalno zdravljenje, je vedno ozdravitev. A kljub temu je tudi pri najnižjih stadijih LRNPR, kot je IIB (T2 N1), 5-letno preživetje le dobrih 50 odstotkov. Pri višjih stadijih LRNPR je pričakovano preživetje še slabše, npr. 5-letno preživetje v stadiju IIIC (T3 N3, T4 N3) je le okrog 10-odstotno.

## ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA LRNPR

### Kirurško zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo in/ali obsevanjem

Kirurško zdravljenje je indicirano pri vseh bolnikih z LRNPR z boleznijo N1, ki imajo operabilne tumorje in bezgavke ter dovolj dobro pljučno funkcijo. Operacijsko zdravljenje prihaja v poštev tudi pri nekaterih bolnikih z boleznijo N2, in sicer pri tistih z manjšimi zasevki v le eni regiji mediastinalnih bezgavk, predvsem kadar je mogoče v celoti odstraniti tumor s posegom do obsega lobektomije.

Po operaciji vsi bolniki z zasevki v bezgavkah, ki so za to sposobni, prejmejo še dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine, ki dokazano podaljša 5-letno preživetje za 4 do 5 odstotkov. Nekaterim bolnikom z mejno operabilno boleznijo in nekaterim z boleznijo N2 predlagamo tudi predoperativno kemoterapijo, ki podobno vpliva na preživetje kot dopolnilna kemoterapija. Pooperativno obsevanje (PORT) predlagamo večini bolnikov z nepopolno mikroskopsko in makroskopsko kirurško resekcijo (R1, R2). Če je le mogoče, v teh primerih PORT-u dodamo še kemoterapijo. PORT predlagamo tudi nekaterim bolnikom s patološkim stadijem N2, saj



dokazano izboljšuje lokoregionalno kontrolo bolezni. Vpliv PORT-a na preživetje teh bolnikov zaradi pomanjkanja prospektivnih raziskav še ni popolnoma jasen.

Predoperativno obsevanje skupaj s kemoterapijo je indicirano pri bolnikih s Pancoastovimi tumorji (tisti, ki zajemajo 1. rebro in rastejo prek zgornje aperture prsnega koša v okoliška tkiva), saj precej povečuje možnost popolne resekcije tumorja.

Dopolnilno zdravljenje z imunoterapijo oz. s tarčnimi zdravili za zdaj nima vloge v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem, so pa v teku številne raziskave, ki bi lahko v prihodnosti to prakso spremenile.

### Zdravljenje z radikalno kemoradioterapijo (KT/RT)

Radikalna KT/RT na osnovi platine predstavlja najoptimalnejše zdravljenje za bolnike z nedrobnoceličnim LRNPR, ki niso kandidati za operacijo (glej zgoraj). Če je le mogoče, izberemo režim dajanja kemoterapije sočasno z obsevanjem, saj v primerjavi z zaporednim režimom (uvodna kemoterapija, nato radikalno obsevanje) omogoča boljši izhod zdravljenja (4,5-odstotka boljše 5-letno preživetje). Neželeni učinki zdravljenja so pri sočasnem režimu pogostejši in višjih stopenj, zato je tak način zdravljenja primeren za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti brez pomembnejših komorbidnosti. Nekoliko šibkejši bolniki prejmejo samo uvodno kemoterapijo, ki ji sledi radikalno obsevanje. Tisti s kontraindikacijami za kemoterapijo in večina starostnikov prejme le radikalno obsevanje, kadar obseg bolezni v prsnem košu in njihovo stanje zmogljivosti to dopušča.

Radikalno obsevanje LRNPR poteka s standardno frakcionacijo. To pomeni, da je za doseganje radikalne doze potrebnih 25 do 33 frakcij (vsakodnevnih obsevanj) oz. 5 do 7 tednov obsevanja (vsak delovnik brez koncev tedna). Kadar bolniki prejmejo še uvodno kemoterapijo (običajno 2 ali 3 kroge), se zdravljenje podaljša še za 6 do 9 tednov.

Neželeni učinki KT/RT obsegajo tipične neželene učinke zdravljenja s citostatiki (penije, slabost, utrujenost, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, alopecija ipd.), ki so seveda odvisni od vrste uporabljenih citostatikov, in pa neželene učinke, ki so posledica obsevanja prsnega koša. Od teh je najpogostejši akutni radioezofagitis, ki je lahko tudi hujše stopnje in pomembno ovira hranjenje, ter radiodermatitis, ki je običajno nižje stopnje in razen vlažilnega mazila ne zahteva drugih ukrepov. Obe težavi običajno v nekaj tednih po zaključenem obsevanju v večji meri izzvenita. Nekoliko redkejši neželeni učinek obsevanja prsnega koša je radiopnevmonitis, ki lahko nastopi že ob zaključku obsevanja 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 zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov, ki jih le počasi znižujemo.

Tarčna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje metastatskih oblik nedrobnoceličnega raka pljuč s prisotnostjo EGFR, ALK, ROS-1 mutacij, za zdaj nimajo vloge pri zdravljenju LRNPR

v kombinaciji s KT/RT. V prihodnosti se obeta za bolnike s PD-L1-izraženo boleznijo na tumorskih celicah vsaj v 1 odstotku zdravljenje z zdravilom durvalumab, ki je imunoterapevtik. Zdravilo je v Evropi že registrirano, trenutno pa ga že uporabljamo v programu sočutne uporabe za konsolidacijsko zdravljenje po radikalni KT/RT (če bolezen med zdravljenjem ni napredovala), saj glede na nedavno objavljeno raziskavo takšno zdravljenje pomembno izboljša preživetje bolnikov in čas brez napredovanja bolezni.

### **Paliativno obsevanje pri LRNPR**

Kadar zaradi obsega bolezni v prsnem košu ali stanja bolnika radikalno zdravljenje ni mogoče, se v primerih, kadar bolezen povzroča simptome (utesnitev bronha, hrbtenjače, sindrom zgornje vene kave, bolečina, pritisk na požiralnik ipd.), odločimo za paliativno obsevanje. Obsevalno dozo in število frakcij izberemo glede na indikacijo (običajno 1 do 12 frakcij) in stanje bolnika. Po takšnem obsevanju bolnik lahko začne oz. nadaljuje sistemsko terapijo po principih zdravljenja bolnikov z metastatsko boleznijo.

## **ZDRAVLJENJE DROBNOCELIČNEGA LRNPR**

Zaradi visokomaligne narave drobnoceličnega raka pljuč je ta izjemo redko odkrit v stadiju, ko še ni zasevkov v regionalnih bezgavkah. Tako je velika večina omejenih oblik (brez oddaljenih zasevkov) drobnoceličnega raka pljuč odkrita v lokoregionalno napredovalem stadiju.

Osnovo radikalnega zdravljenja drobnoceličnega LRNPR predstavlja kemoterapija v sestavi etopozid/platina v kombinaciji s sočasnimi radikalnim obsevanjem. Bolniki, če je le mogoče, prejmejo 6 krogov kemoterapije in 30 frakcij obsevanja. V poštev prihaja obsevanje enkrat dnevno ali dvakrat dnevno. Zdravljenje se običajno začne s kemoterapijo, je pa pomembno, da kemoterapiji čim prej priključimo obsevanje, saj tak pristop omogoča najboljši izhod zdravljenja. Začetek obsevanja odložimo le v primerih, kadar je obseg bolezni v prsnem košu prevelik, da bi ga lahko varno vključili v obsevalno polje. Ker je drobnocelični rak pljuč v večini primerov zelo kemosenzitivna bolezen, se po nekaj krogih kemoterapije obseg bolezni pogosto dovolj zmanjša, da je mogoče obsevanje z radikalno dozo. Če bolnik zaradi katerega koli razloga ne more prejeti kemoterapije, radikalno zdravljenje ni mogoče, saj so zaradi agresivne biologije teh tumorjev že ob diagnozi prisotne mikrometastaze pri praktično vseh bolnikih. V teh primerih se tako praviloma odločamo le za paliativno obsevanje z namenom lajšanja in odložitve simptomov.

Po zaključku zdravljenja s KT/RT bolnikom z dobrim odzivom na zdravljenje priporočamo še profilaktično obsevanje možganov. Drobnocelični rak pljuč namreč zelo pogosto zaseva v možgane, kamor pa citostatiki zaradi hematoencefalne bariere slabo prehajajo. Več raziskav potrjuje zmanjšano pojavnost možganskih zasevkov in izboljšano preživetje pri bolnikih, ki so po radikalnem zdravljenju prejeli še profilaktično obsevanje možganov. Do tovrstnega dopolnilnega zdravljenja smo zadržani le pri starejših bolnikih in tistih s predhodnimi okvarami možganov, saj je možnost kronične nevrotoksičnosti (v smislu kognitivnega upada) pri njih razmeroma visoka.



## ZAKLJUČEK

Temeljno zdravljenje tako nedrobnoceličnega (z izjemo najzgodnejših stadijev) kot drobnoceličnega LRNPR predstavlja KT/RT. Gre za intenzivno in naporno zdravljenje, ki je povezano s številnimi akutnimi in kroničnimi stranskimi učinki. Izhodi zdravljenja so še vedno slabši, kot bi si želeli, vendar pa nenehen napredek tako pri radioterapiji (v smislu tehnoloških in programskih izboljšav obsevalnih naprav) kot pri sistemski terapiji (imunoterapija) daje veliko upanja za prihodnost.

## LITERATURA

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4): iv1–iv21.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NSCLC v6.2018, dostop na [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
3. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1109–1121.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–9.
5. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2014; 110: 3–8.
6. Marra A, Eberhardt W, Pöttgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J* 2007; 29: 117–26.
7. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(13): 2181–2190.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology SCLC v1.2019, dostop na [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
10. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *NEJM* 1999; 341: 476–84.