

Pismo uredništvu/Letter to the editor

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

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

Pljučni rak je največji krivec za smrt pri bolnikih z rakom. V razvitem svetu Zahodaštevilo umrlih zaradi tega raka presega skupno število umrlih zaradi raka dojke, debelega črevesa in prostate, ki so po številu zbolelih primerljivi z rakom pljuč.<sup>1</sup> V zadnjih letih dobivamo vedno več informacij o ugotovitvah vzrokov in mehanizmov za njegov nastanek in o različnih novih možnostih za ugotavljanje in zdravljenje pljučnega raka. Nekritično sprejemanje novosti lahko povzroči škodo bolnikom, nepotrebno delo zdravstvenim ustanovam, plačnikom storitev pa porast stroškov, ne da bi dosegli tudi boljše rezultate pri zgodnjem odkrivanju, učinkovitejše zdravljenje in boljšo kakovost življenja bolnikov po zdravljenju. Osmi evropski kongres z naslovom »Perspectives in lung cancer«, ki je potekal 2. in 3. marca v Seville (Španija), je bil namenjen nekakšni »inventuri« sedanje prakse in didaktični predstavitvi pomembnejših novosti in nerešenih problemov, ki jih intenzivno raziskujejo po vsem svetu. Predstavljam nekatere poudarke s tega srečanja.

**Zgodnje odkrivanje pljučnega raka**

Ker je 90 % tega raka posledica kajenja cigaret, je še vedno edina učinkovita primarna preventiva nekajenje. Opustitev kajenja pa ni enostavna. Po enem letu to uspe samo 10 % do 20 % kadilcev. Povečano tveganje za pljučnega raka ostaja še vrsto let po prenehanju kajenja. V ZDA danes ugotovijo polovico pljučnega raka pri bivših kadilcih. Ti so skupaj s kadilci ogrožena skupina. Dosedanji načini zgodnjega odkrivanja pljučnega raka niso bili uspešni. Dve randomizirani presejalni raziskavi pri moških kadilcih, ki so ju izvedli v 70. letih v ZDA, sta pokazali, da je z rentgenskim slikanjem pljuč sicer možno odkriti več zgodnjega pljučnega raka, vendar pa umrljivost ostane nespremenjena. Nove možnosti slikanja z večrezno (multi-slice) spiralno računalniško tomografijao (MSCT) omogočajo odkrivanje že 5 mm velikih tumorjev. Z MSCT je možno skenirati celotni prsni koš v enem vdihu (10 sekund) s posnetki na 1 mm, pri čemer je obremenitev z ionizirajočimi žarki samo četrtnina tiste pri običajni preiskavi s CT. V številnih nerandomiziranih presejalnih raziskavah z MSCT je bil odstotek začetnega pljučnega raka med 55 % in 85 % kar je bistveno bolje od običajnega deleža raka I stadija, ki je samo 15-20 %.<sup>2</sup> Teoretično bi odkrivanje majhnih, operabilnih tumorjev lahko zmanjšalo umrljivost za 20-30 %, česar sicer ne bi mogli doseči z nobenim drugim načinom zdravljenja. Da bi to tudi dokazali, so po letu 2002 pričeli več obširnih randomiziranih

presejalnih raziskav odkrivanja pljučnega raka z MSCT, v katerih so kontrolna skupina kadilci, ki niso vključeni v presejanje, ali pa kadilci, ki jim slikajo pljuča z rentgenom. Končne rezultate lahko pričakujemo po letu 2009.

**Napovedni dejavniki pri pljučnem raku**

Razlikujejo napovedne dejavnike, ki so povezani s krajšim ali daljšim preživetjem, neodvisno od zdravljenja - angl. prognostic factors - in napovedne dejavnike, ki so povezani z načinom zdravljenja in posredno tudi s trajanjem preživetja - angl. predictive factors.

Pri nedrobnoceličnem raku so ugotovljeni klinični napovedni (prognostični) dejavniki stadij bolezni, telesna zmogljivost in izguba telesne teže. Med potencialne napovedne dejavnike štejejo: spol, starost, histologijo, vrednosti LDH, hemoglobina, trombocitov, levkocitov in albuminov v krvi.

Zanimiva je razlika med spoloma. V ZDA je bilo med 170.000 bolniki, ki so umrli zaradi pljučnega raka v enem letu, kar 70.000 žensk, kar je 29 % vseh smrti zaradi raka in presega skupno število umrlih zaradi raka dojke, jajčnikov in maternice.<sup>3</sup> Drobnocelični rak in žlezni rak sta pogostejša pri ženskah kot pri moških, med mlajšimi (pod 50 let) je več žensk. Ženske naj bi bile bolj sprejemljive za kancerogeni vpliv tobačnega dima.<sup>4</sup> Estradiol izzove proliferacijo celic nedrobnoceličnega raka v kulturi, antiestrogeni pa blokirajo tak učinek. Zgodnja menopavza (pred 40. letom) zmanjša tveganje za žleznega raka, nadomestno hormonsko zdravljenje z estrogeni pa poveča tveganje zanj. Srednje preživetje žensk z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je bilo 1,9 meseca daljše, kar je bilo značilno daljše kljub podobnemu deležu odgovorov.<sup>5</sup> Razliko preživetja med spoloma velja upoštevati tudi pri vrednotenju rezultatov kliničnih raziskav.

Pri drobnoceličnem raku so ugotovljeni napovedni (prognostični) dejavniki: stadij, telesna zmogljivost, vrednosti LDH, natrija, alkalne fosfataze in bikarbonata v krvi.

Molekularni dejavniki, kot so rastni faktorji in njihovi receptorji, onkogeni, supresorski geni, regulatorji celičnega ciklusa, parametri apoptoze in angiogeneze, so se v nekaterih raziskavah pokazali kot napovedni dejavniki, vendar v obsežnih prospektivnih raziskavah tega niso uspeli potrditi. Za praktično uporabo kemoterapije in tarčnih zdravil najbolj potrebujemo napovedne (prediktivne) dejavnike, ki bi jih lahko

upoštevali pri izbiri načina zdravljenja in z njimi ocenili pričakovani učinek zdravljenja, predvsem delež terapevtskih odgovorov (response rate) in trajanje preživetja. Lažje bi se izognili nepotrebnim toksičnim sopojavom pri nerespoderjih in načrtovali stroške zdravljenja. Žal zanesljivih in praktično uporabnih prediktivnih dejavnikov za sedaj še ni, vendar jih pričakujemo v bližnji prihodnosti.

## Nagnjenost za pljučnega raka

Pri raku različnih organov, tudi pljuč, so ugotovili številne spremembe v genih, vendar ugotovitve praktično niso uporabne, ker so premalo zanesljive. Okvare kromosomov je mogoče ugotavljati v limfocitih periferne krvi. Zanimiva je ugotovitev, da predstavljajo značilno večje tveganje za pljučnega raka pri nekadilcih pasivno kajenje, izpostavljenost različnim vrstam prahu in družinska anamneza raka pred 50. letom starosti.<sup>6</sup> Tveganje za pljučnega raka naj bi bilo pri enaki izpostavljenosti pasivnemu kajenju pri ženskah večje kot pri moških, saj je med nekadilci 2- do 3-krat več žensk kot moških. Tudi predhodne pljučne bolezni naj bi vplivale na tveganje za pljučnega raka: emfizem je tveganje značilno povečal, visoka vročina (brez astme) v anamnezi pa je tveganje zmanjšala.<sup>7</sup>

## Napredek pri zamejitvi pljučnega raka

Zamejitev tega raka zahteva interdisciplinarni pristop, pri katerem sodelujejo kliniki, radiologi, specialisti nuklearne medicine in patohistologi. Pri določanju stadija T ima največjo težo izvid CT, po možnosti MSCT. Potrebno pa je upoštevati dejstvo, da ocena smo s CT pri mejnih primerih, kot so vraščanje v sapnik ali medplučje, ni dovolj zanesljiva. MRI je bolj zanesljiva pri ocenjevanju prizadetosti torakalne stene in velikih žil medplučja, slabša pa pri oceni endobronhialnih tumorjev.

Slikovna ocena bezgavk, torej določitev stadija N, ki sloni samo na velikosti prečnega premera bezgavke, je pravilna v 70–80 %, pri čemer MRI ni boljša od CT. Sum na metastaze je potrebno potrditi z mediastinoskopijo ali s PET, še bolje s PET-CT. Glede na pogostost oddaljenih zasevkov, ki jo ocenjujejo na 40 % vseh bolnikov z novo odkritim pljučnim rakom,<sup>8</sup> priporočajo MSCT prsnega koša, trebuha z medenico in glave pri vsakem bolniku s stadijem T3, stadijem N2, pri žlezem raku in pri slabo diferenciranem raku. Pri odkrivanju zasevkov v možganih in nadledvičnihkah je MRI zanesljivejša od CT. V prihodnosti naj bi MRI celega telesa po zanesljivosti in po ceni konkurirala PET-CT in ostalim preiskavam za odkrivanje oddaljenih zasevkov.<sup>9</sup>

## Kirurgija mejno operabilnega pljučnega raka

Nedrobnocelični rak je lahko mejno operabilen zaradi razširjenosti primarnega tumorja – stadij T4, ali pa zaradi metastatskih bezgavk mediastinuma – stadij

N2. Bolniki z ugotovljenim stadijem N2 pred operacijo imajo slabo prognozo. Če klinično ni sumljivih bezgavk mediastinuma in ugotovijo metastaze v njih šele pri torakotomiji, je prognoza boljša in je petletno preživetje po radikalni resekciji 25–30 %.<sup>10</sup> Kar nekaj randomiziranih raziskav je pri ugotovljenem stadiju N2 potrdilo korist indukcijskega (neoadjuvantnega) zdravljenja s kemoterapijo oz. kemoradioterapijo pred operacijo, vendar ne pri vseh bolnikih. Tako so oblikovali naslednja merila za kombinirano (multimodalno) zdravljenje bolnikov, pri katerih lahko pričakujemo do 30 % petletnega preživetja: 1. bolnik mora biti sposoben za operacijo pred pričetkom indukcijske kemo(radio)terapije in po njej; 2. odstranljivost tumorja mora oceniti izkušen torakalni kirurg pred začetkom zdravljenja in po indukcijskem zdravljenju; 3. pred indukcijskim zdravljenjem mora biti tumor odstranljiv z lobektomijo ali rokavasto (sleeve) lobektomijo; 4. metastaze samo na eni ali največ dveh ravneh (regijah) bezgavk mediastinuma; 5. pred pričetkom zdravljenja ne sme biti ekstrakapsularnih metastaz v bezgavkah mediastinuma. Po indukcijskem zdravljenju je upravičen poskus operacije v primeru znižanja (downstaging) stadija N ali odgovora primarnega tumorja. Sama kirurgija je pri tumorjih kliničnega stadija T4 dala slabe rezultate: operativno umrljivost 17 % in petletno preživetje 13 %, pri čemer je bila resekcija radikalna (stadij R0) samo pri tretjini bolnikov.<sup>11</sup> Po neoadjuvantni kemoradioterapiji tumorjev stadija T4N0-1 so imeli v 17 % 5-letno preživetje.<sup>12</sup> Tudi Pancoastov tumor se najbolje zdravi z neoadjuvantno kemo(radio)terapijo in resekcijo, če se le da brez ostanka tumorja, po kateri so dosegli petletno preživetje celo v 54 %.<sup>13</sup>

Kombinirano zdravljenje z neoadjuvantno kemo(radio)terapijo je upravičeno poskusiti samo pri bolnikih z dobro telesno zmogljivostjo in se po možnosti izogniti desnostranski pnevmonektomiji, po kateri je največ kirurških zapletov.

## Zahtevnejši načini obsevanja

Obsevanje nedrobnoceličnega raka je veljalo kot ustrezen način zdravljenja za bolnike, ki niso imeli pogojev za operacijo, ali pa so to odklonili. Ker je bilo preživetje po resekciji bistveno daljše kot po obsevanju, ni bilo opravljene do sedaj nobene randomizirane raziskave primerjave uspehov obeh načinov zdravljenja pri povsem primerljivih bolnikih. Novejši uspehi stereotaktičnega ciljanega obsevanja majhnih, lokalno omejenih pljučnih tumorjev brez področnih in oddaljenih zasevkov ob uporabi 4-dimenzionalnega prilagoditvenega obsevanja – četrto dimenzijo predstavlja upoštevanje premikanja obsevanih anatomskih struktur zaradi dihanja – pa so povečali možnosti za boljše dosežke obsevanja. Po takem obsevanju je preživetje daljše, postradiacijski ezofagitis, pnevmonitis in miokarditis pa so manj pogosti in tudi manj izraženi. Ker pri obsevanih bolnikih ni operativne umrljivosti in bolečin po torakotomiji, je boljša tudi kakovost življenja bolnikov po obsevanju. Merila za stereotaktično obsevanje so: 1. stadij bolezni IA ali IB; 2. medicinsko inoperabilni tumorji (odstranljivi tu-

morji, ki niso primerni za operacijo zaradi slabe telesne zmogljivosti, različnih boleznih ali starosti) in bolniki, ki operacijo odklonijo; 3. velikost tumorja manj kot 6 cm; 4. odsotnost zasevkov v hilusnih in mediastinalnih bezgavkah, dokazana s PET. Omejena pljučna funkcija ne predstavlja ovire. Napovedujejo, da bo kmalu upravičena randomizirana prospektivna raziskava uspešnosti stereotaktičnega obsevanja v primerjavi z operativnim zdravljenjem, kar do sedaj etično ni bilo dopustno.

Pri napredovalih stadijih nedrobnoceličnega raka dvodimenzionalno planiranje obsevanja danes ni več ustrezno. Zahtevajo trodimenzionalno planiranje obsevanja z več obsevalnimi polji, da bi dosegli čim manjšo obremenitev zdravih pljuč, požiralnika in srčne mišice. Po ustreznem izboru bolnikov so uspehi obsevanja in sočasne kemoterapije povsem primerljivi z uspehi operacije.

## Vpliv kemoterapije na preživetje

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom stadija IV kemoterapija nekoliko podaljša kratkoročno preživetje, nič pa ne vpliva na dolgoročno (petletno) preživetje. Več vpliva ima kemoterapija kot podporno zdravljenje bolnikov z operiranim tumorjem. Najbolj znana je raziskava IALT, v kateri se je po kemoterapiji izboljšalo petletno preživetje za 4,1%.<sup>14</sup> Tudi meta-analiza 52 podobnih raziskav je potrdila pozitiven učinek podporne kemoterapije.<sup>15</sup> V nasprotju s tem pa raziskava ALPI tega ni potrdila.<sup>16</sup> Nadaljnje raziskave bodo morale dokončno ugotoviti korist podporne kemoterapije posameznih stadijev resecirane pljučnega raka. Pri tem ni pomembno samo trajanje preživetja, ampak tudi toksični sopojavi kemoterapije in njihov vpliv na kakovost življenja po zdravljenju.

Kemoterapijo drugega reda je v letu 2002 prejelo 35 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom, ki so dobivali kemoterapijo. Kot najbolj primerna še vedno velja kemoterapija z docetakselom ali pemetreksedom. Preživetje bolnikov, ki so dobivali prvi ali drugi citostatik, ni bilo značilno različno, pač pa je bilo po pemetreksedu značilno manj nevtropenij in vročinskih okužb kot po docetakselu.

Številne raziskave so pokazale, da pri bolnikih s slabo telesno zmogljivostjo (ECOG performance status ? 2) in pri bolnikih, starejših od 70 let, zaradi spremljajočih boleznih in slabšega delovanja srca, ožilja, ledvic, jeter in kostnega mozga polikemoterapija ni bolj pripevala k preživetju kot monoterapija, pač pa je bilo več toksičnih sopojavov.

## Zdravljenje kostnih zasevkov

Zasevke v kosteh ima 30–40 % bolnikov s pljučnim rakom stadija IV. Taki zasevki so napovedni dejavnik slabega preživetja. Slaba kakovost življenja zaradi bolečin oz. prizadete mobilnosti zahteva ustrezno analgezijo, fizikalno zdravljenje, včasih tudi kirurške ukrepe, kar vse povečuje stroške zdravljenja. Poleg medikamentozne analgezije je pomembna paliativna radioterapija, ki približno v enem mesecu odpravi bolečino pri 25 % bolnikov, pri 41 % bolnikov pa zmanjša

bolečino za polovico. Pri zdravljenju kostnih zasevkov so se pokazali kot učinkoviti tudi bisfosfonati, ki poleg tega, da zmanjšajo razgradnjo kosti, kažejo protitumorski učinek na kulture celic pljučnega raka, sinergistično delujejo z nekaterimi citostatiki, zavirajo angiogenezo in stimulirajo limfocite T, ki imajo potencialno protitumorsko delovanje.<sup>17</sup>

## Tarčna zdravila pri pljučnem raku

Najnovejši in obetaven način zdravljenja tumorjev, tudi pljučnega raka, so tarčna zdravila. Vsi pljučni raki pa nimajo prijemališča – tarče za monoklonska protitelesa, še bolj pomembno pa je, da za sedaj (še) nimamo zanesljivih testov za določanje receptorjev za vsa tarčna zdravila. Tudi prisotnost EGFR (Epidermal Growth Factor Receptors) ni napovedni dejavnik dobre odgovora na zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki delujejo proti EGFR. Uporaba tarčnih zdravil pri pljučnem raku je za sedaj predvsem izkustvena: boljše uspehe z gefitinibom in erlotinibom so dosegli pri ženskah, pri žleznem raku in pri nekadilcih.

Potrebno je poudariti, da se uspeh takega zdravljenja ne »meri« samo z deležem terapevtskih odgovorov, ampak predvsem s trajanjem in kakovostjo preživetja. Tarčna zdravila imajo tudi stranske sopojave, ki pa so manj izraženi kot pri večini citostatikov, in jih bolniki večinoma kar dobro prenašajo. Pri indikacijah za uporabo tarčnih zdravil ostajajo še nerešeni naslednji problemi: pri kakšni telesni zmogljivosti bolnikov, pri katerih histoloških vrstah, pri katerih stadijih bolezni, v kakšnih kombinacijah in kakšnem zaporedju z drugimi načini zdravljenja (radioterapijo, kemoterapijo, operacijo), katere kombinacije več tarčnih zdravil uporabiti. Že sedaj je potrebno upoštevati kontraindikacije za bevacizumab, ki zavira neoangiogenezo. To so zasevki v možganih, hemoptize pol čajne žličke ali več dnevno, predhodna tromboza globokih ven, znaki pljučne embolije na CT in bolniki, ki jemljejo varfarin zaradi predhodne tromboze.<sup>18</sup>

Sopojavi tarčnih zdravil so nekoliko drugačni kot pri kemoterapiji. Pri zaviralcih angiogeneze so to krvavitve iz tumorja ali drugih predelov telesa, kjer ni stabilnega ožilja (sveže operacijske rane, spremembe po poškodbah in medicinskih ukrepih). Pri uporabi inhibitorjev EGFR, kot so erlotinib, gefitinib, cetuximab, so to predvsem spremembe kože, sluznic, las in nohtov (aknam podobne spremembe, ekcemaste spremembe, hiperpigmentacije, fisure, teleangiektazije, kseroza, sindrom »hand-foot«). Zaviralci angiogeneze bevacizumab, sunitinib, sorafenib lahko povzročijo hipertenzijo. Pri peroralnih tarčnih zdravilih se lahko pojavijo prebavne motnje, predvsem driska. Stopnje naštetih sopojavov so razvrščene v skladu s CTC (Common Toxicity Criteria), ki se uporabljajo pri citostatikih. Mehanizmi teh sopojavov niso povsem pojasnjeni, zdravljenje pa je simptomatsko.<sup>19</sup>

## Sklep

Diagnostika in zdravljenje pljučnega raka napreduje ta z majhnimi koraki. Tarčna zdravila so podaljšala srednje preživetje bolnikov v primerjavi s placebom

za približno 2 meseca. V naslednjih nekaj letih lahko pričakujemo izostritev indikacij za njihovo uporabo. Glede na visoko ceno teh zdravil pa je zelo vprašljivo, ali bodo lahko pri nas bolniki deležni tovrstnega zdravljenja in v kolikšni meri.

## Literatura

1. Crino L. Treatment choices in second line therapy. Perspectives in lung cancer. Final program and presentation summaries. 8<sup>th</sup> European Congress, 2-3 March 2007, Seville, Spain, 103-10.
2. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 352: 2714-20.
3. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291: 1763-8.
4. Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006; 296: 180-4.
5. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 441-6.
6. Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, Lei L, Zhang Q, Amos CI, et al. Never smokers and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1798-804.
7. Schabath MB, Delclos GL, Martynowicz MM, Greisinger AJ, Lu C, Chamberlain RM, et al. Opposing effects of emphysema, hay fever, and select genetic variants on lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 412-22.
8. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992; 42: 19-38.
9. Schmidt GP. Whole-body MRI and PET/CT in tumor diagnosis. *Radiologie* 2004; 44: 1079-87.
10. De Leyn P, Schoonooghe P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Vansteenkiste J, et al. Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 649-54.
11. Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, Goya T, Naruke T. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 960-5.
12. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JL, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase III study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454-60.
13. Rush VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection of superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-8.
14. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, Interantional Adjuvant Lung Cancer Trial Collaboration Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
15. NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
16. Scagliotti G, Fassati R, Torri W. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I-II- or III non small cell lung cancer. *INCI* 2003; 95: 1453-61.
17. Harper PG. Biomarkers and treatment of bone metastases. Perspectives in lung cancer. Final program and presentation summaries. 8<sup>th</sup> European Congress, 2-3 March 2007, Seville, Spain, 127-34.
18. Thacher N. Hurdles and benefits of targeted therapies. Perspectives in lung cancer. Final program and presentation summaries. 8<sup>th</sup> European Congress, 2-3 March 2007, Seville, Spain, 51-8.
19. Novello S. Management of the side-effects of targeted therapies. Perspectives in lung cancer. Final program and presentation summaries. 8<sup>th</sup> European Congress, 2-3 March 2007, Seville, Spain, 135-46.