

Nove podobe pljučnega raka

Matjaž Zwitter

Ko sem pred petimi leti na Onkološkem inštitutu prevzel vodenje skupine za zdravljenje pljučnega raka, se mi je to zdelo skoraj kot kazensko imenovanje. Živo je bila pred menoj izkušnja izpred dvajsetih let, ko sem za magistrsko nalogo obdeloval rezultate novega zdravljenja pljučnega raka in ko sem moral razočarano priznati našo nemoč, da bi spremenili potek bolezni. Kasneje sem delal in raziskoval na področjih malignih limfomov, otroške onkologije, tumorjev mehkih tkiv, raka prebavil – torej z bolniki, ki smo jih pogosto tudi ozdravili. Naj zdaj na vse to znanje pozabim in se spet posvetim bolnikom, pri katerih naj bi bilo skoraj brez izjeme zdravljenje usmerjeno le v lajšanje bolnikovih težav?

Prav tisti, ki smo bili s svojim delom dolgo odmaknjeni od pljučnega raka, najlaže zaznamo napredek, ki ga je prineslo zadnje desetletje in na zdravljenje gledamo z več upanja. Zgrešili bi, če bi svojo pozornost usmerili le v nove načine uravnavanja imunskega odziva in genskega zdravljenja, kjer laboratorijski poskusi veliko obetajo, pri praktičnem delu pa imamo za zdaj malo oprijemljivega. Najpomembnejša novost je spoznanje, da lahko tudi s skrbnim načrtovanjem in usklajenim združevanjem standardnih načinov zdravljenja – kirurgije, obsevanja in citostatske terapije – dosežemo bistveno več, kot se je še pred kratkim zdelo mogoče.

Novosti pri treh osnovnih načinih zdravljenja se medsebojno podpirajo: kirurgija, obsevanje in kemoterapija si vzajemno odpirajo vrata. Ozka pozornost le na problem primarnega tumorja ali pa le na sistemsko zdravljenje bolezni nas hitro popelje v slepo ulico. Pri mejno operabilnih tumorjih lahko nove kirurške tehnike pokažejo pravo vrednost le v povezavi z dobro načrtovanim obsevanjem in z učinkovito citostatsko terapijo, kar naj zmanjša nevarnost lokalne ponovitve ali razsoja bolezni. Podobno velja za obsevanje, pa tudi za kemoterapijo. Kot pravi Berta Jereb: tumorji ne berejo naših knjig, doktrin in popisov bolezni. Na nas je zato, da raku pogledamo pod kožo in vnaprej predvidimo, kje nas utegne presenetiti.

V zadnjih letih smo začeli pri nekaterih bolnikih opuščati stare, pri nas uhojene poti paliativnega zdravljenja. Ko smo sledili smernicam dobre klinične prakse in pravilom kliničnega raziskovanja, smo nekatere novosti po tujih izkušnjah povzeli dobesedno, druge pa smo prilagodili našim razmeram ali jih dopolnili s svojim razumevanjem bolezni.

Ta zapis ni pregleden članek ali povzetek sodobnih smernic zdravljenja pljučnega raka. To tudi ni poročilo o štirih kliničnih raziskavah, ki smo jih v skupini za zdravljenje pljučnega raka zastavili v zadnjih nekaj letih. Odločil sem se za drugačen, bolj berljiv prikaz. Najprej bomo nekaj besed namenili našemu odnosu do bolnika s pljučnim rakom. Nato

bomo na kratko omenili nekaj izbranih novosti v zdravljenju nedrobnoceličnega in drobnoceličnega raka, temu pa bomo priložili zgodbe šestih bolnikov, ki smo jih zdravili v zadnjih letih. Več kot očitno je, da ne gre za naključen izbor bolnikov, pač pa za izbrane »zgodbe o uspehu«. Kot je na eni strani res, da tak prikaz ne dokazuje ničesar, pa je na drugi strani kar verjetno, da bi tem bolnikom šlo slabše, če bi jih zdravili po starem. Do konca tega pisanja bo bralec morda bogatejši za kak dvom ali premislek – in to je vse. Za kakšne trdne zaključke je naših izkušenj še mnogo, mnogo premalo.

NAŠ ODNOS DO BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Ob besedah o pljučnem raku mnogi zdravniki pomislijo na brezizhodno napoved bolezni, na trpljenje in umiranje. Mnogim se potihem ali naglas prikrade tudi misel, da jim je kar prav tako, kadilcem namreč. Sami so si priklicali bolezen, torej naj se sedaj ne pritožujejo nad njo.

Naj najprej odgovorim na očitek o krivdi. Seveda je res, da si je velika večina naših bolnikov sama kriva za bolezen. Pa je to res nekaj izjemnega v medicini? Kaj si ni tudi smučar kriv za svojo poškodbo? Imamo pravico, da bi nekomu zaradi njegove krivde odrekli najboljšo pomoč? Ne, seveda bolnikova krivda za bolezen nikomur ne daje pravice do diskriminacije. Da se zapostavljanje naših bolnikov vendarle dogaja, pa čutimo mnogi zdravniki, ki nam je zaupano delo z bolniki s pljučnim rakom. Ko bomo v glavnem delu tega zapisa govorili o praktičnih poteh napredka pri zdravljenju pljučnega raka, bo pozoren bralec videl, da skrbno izbiramo bolnike za nekatere drage in zamudne postopke zdravljenja. Bolj kot kolegi, ki delajo z bolniki z drugimi kroničnimi boleznimi, čutimo omejitve pri kadrih, pri možnostih sprejema v bolnišnico in pri dostopnosti diagnostike in zdravljenja. Pred nekaj meseci sem že pisal o etičnih dilemah, kadar smo pri svojih odločitvah prisiljeni omejevati število bolnikov, ki jih lahko zdravimo po novem, dragem postopku.

Kdor piše ali predava o napredku pri zdravljenju pljučnega raka v zadnjem desetletju, ne ravna prav, če se pri svojem prikazu omeji le na podrobnosti samega zdravljenja. Če primerjamo sedanje stanje s položajem v osemdesetih letih, je največja sprememba zanesljivo v obveščenosti bolnikov. Mnogi bolniki s pljučnim rakom so v odlični splošni kondiciji, polni življenja in odločeni, da aktivno sodelujejo pri zdravljenju. In čeprav seveda ne odobravam kajenja, naj vendarle priznam: bolniki s pljučnim rakom so povečini prijazni, prijetni ljudje. Če jih primerjam s kakšnim zateženim nekadilcem, morda malo manj resno jemljejo življenje – in nato nekateri to svojo razvado drago plačajo.

NOVI POGLEDI NA RADIOTERAPIJO NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

V svojih pogledih na vlogo obsevanja pri nedrobnoceličnem pljučnem raku je bila Evropa desetletja precej bolj zadržana od kolegov onstran oceana. Američani so zagovarjali radikalno obsevanje do znatno višjega skupnega odmerka, v Evropi pa je prevladovalo stališče, da radikalno obsevanje le zviša odstotek komplikacij, ne more pa pomembno izboljšati prognoze bolezni. Bolnike smo običajno obsevali v dveh delih: najprej do skupnega odmerka obsevanja 30 Gy v dveh tednih, nato po odmoru treh tednov še dodatno z okrog 15 Gy. Skupen odmerek obsevanja je bil torej okrog 45 Gy v šestih tednih. Naše izkušnje po takem obsevanju so bile podobne tujim: tudi pri domnevno omejeni obliki pljučnega raka je pet let preživel manj kot 3% bolnikov. Pri veliki večini bolnikov namreč s takim obsevanjem nismo mogli uničiti tumorja znotraj obsevanega področja, hkrati pa v programu zdravljenja nismo ničesar ukrenili proti nenehni nevarnosti razvoja oddaljenih zasevkov.

V zatišju, kakršno je vladalo pri razpravah o radioterapiji pljučnega raka, pa so nas v zadnjem desetletju prijetno vznemirila poročila o povsem novem pristopu k radikalnemu obsevanju. Korenine tega novega načina obsevanja segajo še kako desetletje nazaj, ko se je izoblikovalo teoretično vodilo: skupni odmerek obsevanja naj bolnik prejme v čim več majhnih posamičnih frakcijah v čim krajšem skupnem času. Tedaj so bili raziskovalci Onkološkega inštituta pod vodstvom Marjana Budihne tudi v svetovnem merilu med prvimi, ki so objavili opazovanja o neugodnem vplivu dolgega skupnega časa obsevanja. Tumor namreč med posameznimi odmerki obsevanja okreva in preživele celice se delijo še hitreje kot pred obsevanjem. To je bila podlaga za priporočilo, da naj bo skupni čas obsevanja čim krajši. Drugo pomembno spoznanje

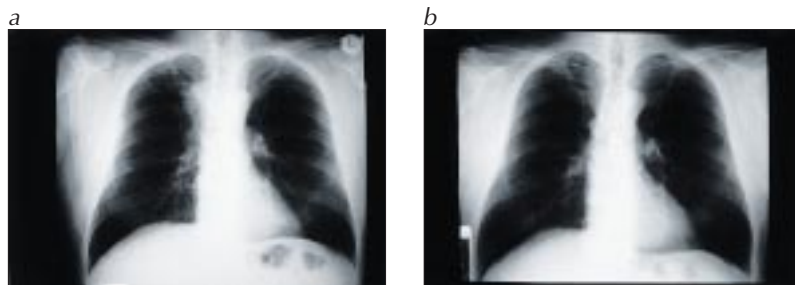
je, da je kasnih neugodnih posledic obsevanja manj, če je obsevanje razdeljeno na številne majhne odmerke.

Dolgo je trajalo, preden so uspeli ta radiobiološka spoznanja dokazati tudi v klinični praksi. Pred nekaj leti so angleški raziskovalci izpeljali študijo »CHART – continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy«. V njej so bolnike obsevali z majhnimi posamičnimi odmerki trikrat na dan – zjutraj, opoldne in zvečer, skupni čas obsevanja pa so skrajšali na 12 dni in so jih obsevali neprekinjeno tudi preko sobote in nedelje. Ko so v študiji z naključno izbiro primerjali rezultate takega zdravljenja z običajnim, šest tednov trajajočim programom obsevanja, so teorijo lepo potrdili. Dve leti po zdravljenju je preživel 30% bolnikov, ki so bili zdravljeni po programu CHART in le 20% bolnikov, ki so jih obsevali na običajen način. Ker je angleška študija zajela velik vzorec 563 bolnikov, je razlika v uspešnosti obeh načinov zdravljenja tudi statistično značilna ($p < 0.006$).

Študija CHART kaže na pomemben napredek v zdravljenju pljučnega raka. Rezultati bi bili še odmevnejši, če bi za njimi stala finančno močno farmacevtsko podjetje in ne le skupina neodvisnih raziskovalcev brez marketinškega znanja in ambicij. Mnogi se sprašujemo, kako naj te izkušnje prenesemo v klinično prakso: obsevanje zvečer in preko sobote in nedelje ni izvedljivo brez dodatnih zaposlitev in tudi ne brez novih aparatov. Če gre za novo, obetavno, vendar zelo drago zdravilo, se povsod nekako najde denar, pri razumevanju za potrebe radioterapije pa marsikje po Evropi še trčimo na nepremostljive ovire.

V Ljubljani smo se pred štirimi leti odločili za prospektivno klinično študijo prve faze, v kateri smo preskušali program hiperfrakcioniranega pospešenega obsevanja, prilagojen našemu delavniku. Skupino bolnikov s pljučnim rakom smo obsevali petkrat dnevno v razmakih na dve uri, vendar brez sobote in nedelje.

Prva podoba. Gospodu I.E., po poklicu kuharju, so v starosti 48 let ugotovili velikocelični karcinom desnega zgornjega pljučnega režnja (slika 1a). Pri mediastinoskopiji so potrdili prizadetost bezgavk desno ob sapniku in zato ocenili, da rak ni operabilen. Bolnik je pristal na vključitev v študijo pospešenega obsevanja. Obsevali smo ga s skupnim odmerkom 48 Gy v 40 frakcijah v 8 obsevalnih dneh. Zdravljenje je zaključil oktobra 1996 in je imel zaradi od obsevanja vnetega požiralnika le prehodne blage simptome. Več kot tri leta kasneje je v odličnem splošnem stanju in brez znakov bolezni (slika 1b).



Slika 1: Inoperabilni velikocelični karcinom desnega zgornjega režnja ob diagnozi (a) in tri leta po zdravljenju s hiperfrakcioniranim pospešenim obsevanjem (b).

Dve okoliščini sta prispevali k odločitvi, da smo na tak način zdravili le deset bolnikov. Naše tehnične možnosti za

obsevanje so se v zadnjih letih bistveno poslabšale, saj nam ostaja le en visokoenergijski pospeševalnik. Na tem edinem,

trinajst let starem stroju moramo izpeljati obsevanje vseh bolnikov z rakom prebavil, ginekološkim rakom, pljučnimi tumorji in vsemi drugimi rakavimi boleznimi v področju trupa. Ob takih obremenitvah aparata in osebja pač ne moremo posamičnih bolnikov obsevati na vsaki dve uri. Druga okoliščina pa je dejstvo, da se je kljub uspešnemu lokalnemu zdravljenju večini tako zdravljenih bolnikov v kratkem času po zaključku obsevanja rakava bolezen pokazala na drugem mestu – pojavili so se oddaljeni zasevki. Študijo pospešenega obsevanja sedaj nadaljujemo z nekoliko manj obremenjujočim programom le dvakrat dnevnega obsevanja, hkrati pa dodajamo tudi citostatsko terapijo, ki naj »pokrije« mikroskopske zasevke izven prsnega koša.

KEMOTERAPIJA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

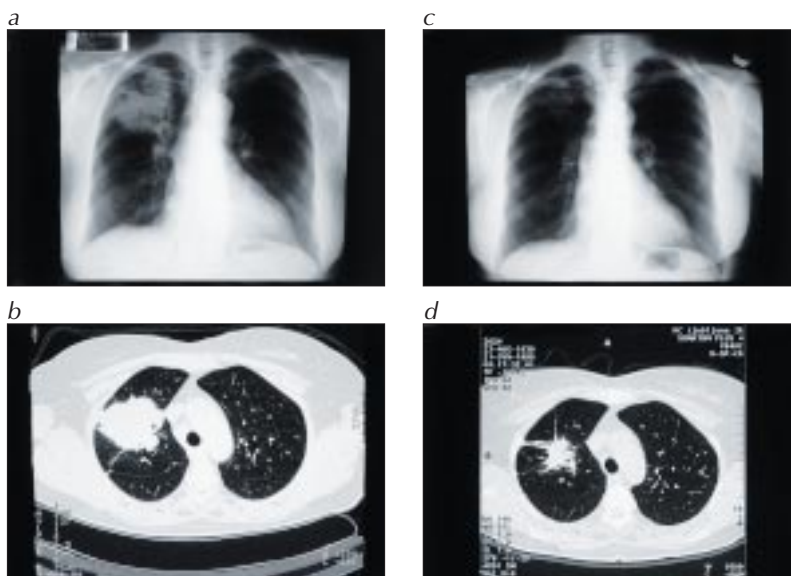
Zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka s kemoterapijo lahko razdelimo na tri obdobja. Pred uvedbo cisplatina v osemdesetih letih kemoterapija ni imela vloge v zdravljenju tega raka. Drugo obdobje predstavlja cisplatin in predvsem njegove kombinacije z drugimi citostatiki: tedaj so prvič lahko dokazali razmeroma skromno, vendar jasno prednost sistemskega citostatskega zdravljenja v primerjavi s podpornim zdravljenjem. Tretje obdobje prinašajo taksoli, vinorelbin in gemcitabin, ki so jih v

zdravljenje pljučnega raka vpeljali pred nekaj leti. Učinkovitost teh zdravil posamič ali v kombinacijah (običajno na osnovi cisplatina) je znatno večja kot pri starejših citostatikih in delež objektivnih remisij boleznih se bliža petdesetim odstotkom – uspeh, ki ga poprej nismo dočakali. Prvič lahko torej zatrdimo, da nedrobnocelični pljučni rak ni več bolezen, ki je rezistentna na kemoterapijo.

V tem zapisu bom pri novih citostatikih največ omenjal gemcitabin. Za preskušanje tega zdravila smo se v skupini za zdravljenje pljučnega raka na Onkološkem inštitutu dogovorili zaradi možnosti ambulantnega zdravljenja in majhne toksičnosti. Gemcitabin apliciramo v preprosti polurni infuziji, citostatik pa ne povzroča pomembnih slabosti, alopecije ali drugih stranskih sopojavov. Glede na omejene kadrovske, prostorske in finančne razmere se nam doslej ni zdelo smotno, da bi svoje izkušnje drobili še s preskušanjem drugih novih citostatikov. Omenjanje le enega od vrste novih zdravil pa seveda ne pomeni, da dajemo temu citostatiku prednost pred ostalimi. Nasprotno, zelo bomo veseli, če se bodo kolegi v eni od drugih bolnišnic odločili za preskušanje ostalih zdravil in njihovih kombinacij.

Čas je, da si malo oddahnemo in prekinemo pripoved z dvema primeroma.

Druga podoba. Pri 60 letih so višji medicinski sestri Š.E. ugotovili ploščatocelični karcinom desnega zgornjega pljučnega režnja (sliki 2a in 2b). S punkcijo glavne karine so potrdili zasevke v subkarinalnih bezgavkah. Bolnico smo zdravili z uvodno kemoterapijo z gemcitabinom in cisplatinom. Zdravljenje je zelo dobro prenašala. Po dveh mesecih zdravljenja je rentgenska slika pljuč pokazala odlično izboljšanje, saj se je tumor v pljučih bistveno zmanjšal (sliki 2c in 2d). Bolnica je bila nato operirana, napravili so ji desnostransko pulmektomijo. Pri histopatološki preiskavi v mediastinalnih bezgavkah ni bilo več zasevkov. Dobro leto po začetku zdravljenja pacientka nima težav, ki bi kazale na ponovitev bolezni.



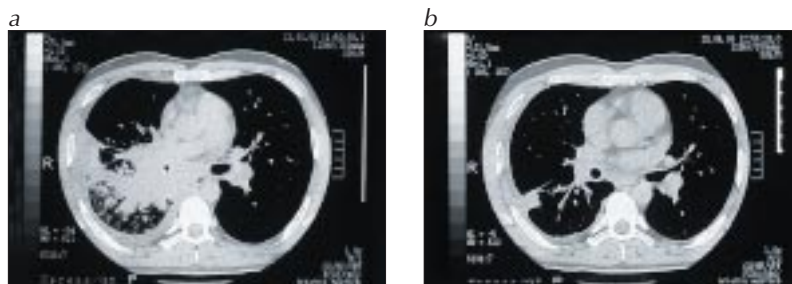
Slika 2: Žlezni karcinom desnega zgornjega pljučnega režnja ob diagnozi (a, b) in dva meseca po uvedbi citostatske terapije z gemcitabinom in cisplatinom (c, d).

Tretja podoba. Petdesetletnemu strojnemu ključavničarju B.P. je epidermoidni karcinom desnega zgornjega pljučnega režnja zajel glavno karino, bezgavke pa so z desne strani vtiskale na spodnji del sapnika. Bolnik je privolil, da ga vključimo v prospektivno klinično študijo prve faze, v kateri pri bolnikih z lokalno inoperabilnim pljučnim karcinomom preskušamo kombinacijo sistemske citostatske terapije in obsevanja. Po uvodni kemoterapiji z gemcitabinom in cisplatinom smo zdravljenje nadaljevali z dvakrat dnevnim obsevanjem. Da bi povečali občutljivost raka, smo med obsevanjem dodajali še nizke odmerke gemcitabina. Po koncu obsevanja smo še tri mesece nadaljevali s citostatsko terapijo. Leto po zaključku zdravljenja je pacient brez znakov bolezni.

Doslej smo govorili o bolnikih, ki niso imeli dokazanih oddaljenih zasevkov, vendar zaradi rasti primarnega tumorja ali zajetja bezgavk v mediastinumu uvodno kirurško zdravljenje ni bilo na mestu. Videli smo, da lahko z vključitvijo uvodne citostatske terapije dosežemo remisijo bolezni. Po ponovni oceni razširjenosti bolezni se pri nekaterih bolnikih odločimo za operativno zdravljenje, druge pa zdravimo z obsevanjem in z dodatno citostatsko terapijo. Vsaj nekaj od teh bolnikov ima možnosti za dolgotrajno preživetje.

Bolnikom z zasevki izven prsnega koša gre povečini slabše in ozdravitev je zanje še mnogo bolj oddaljena možnost. Toda prvi korak je tu: imamo zdravila, s katerimi lahko tudi napredovalo bolezen potisnemo v remisijo. Na to novost v zdravljenju nedrobnoceličnega raka lahko gledamo z različne perspektive. Sceptik ali pesimist se bo vprašal, kakšna je korist zdravljenja, ki le za kakšnega pol leta odloži napredovanje bolezni. Optimist bo dejal, da je večji del poti že za nami: remisijo že znamo doseči, odkriti moramo le še način, da preprečimo ponovni zagon bolezni.

Četrta podoba. Enaintridesetletnega kovinostrugarja D.K. smo sprejeli na zdravljenje žleznega karcinoma desnega spodnjega pljučnega režnja z vraščanjem v plevro in mediastinum in s številnimi zasevki po kosteh (slika 3a). Bolnika smo vključili v mednarodno študijo, v kateri primerjamo dolgotrajno in kratkotrajno citostatsko zdravljenje napredovalega pljučnega karcinoma. Po uvedbi kemoterapije se je bolniku splošno stanje zelo popravilo. Bolečine v kosteh in težave z dihanjem so manjše, remisijo pa smo potrdili tudi s kontrolno CT preiskavo (slika 3b).



Slika 3: Žlezni karcinom desnega spodnjega pljučnega režnja s prizadetostjo plevre, mediastinalnih bezgavk in z zasevki po kosteh. Stanje ob diagnozi (a) in po treh mesecih citostatske terapije (b).

Peta podoba. Štiridesetletnemu traktoristu B.J. so na Kliniki za nevrokirurgijo iz leve možganske hemisfere odstranili solitarno metastazo velikoceličnega karcinoma. Na Onkološki inštitut smo ga sprejeli za postoperativno obsevanje glave. Ko smo potrdili tudi izvor bolezni v levem zgornjem pljučnem režnju, smo bolnika predstavili torakalnim kirurgom. Pol leta po levi zgornji lobektomiji smo s citološko punkcijo potrdili metastazo karcinoma v steni prsnega koša. Zdravljenje s kemoterapijo z gemcitabinom in vinkristinom je bolnik sicer odlično prenašal, objektivno pa se metastaza ni zmanjšala. Bolnik je bil nato še tretjič operiran in metastazo so kirurško odstranili. Poldrugo leto kasneje je v odličnem splošnem stanju in brez znakov bolezni.

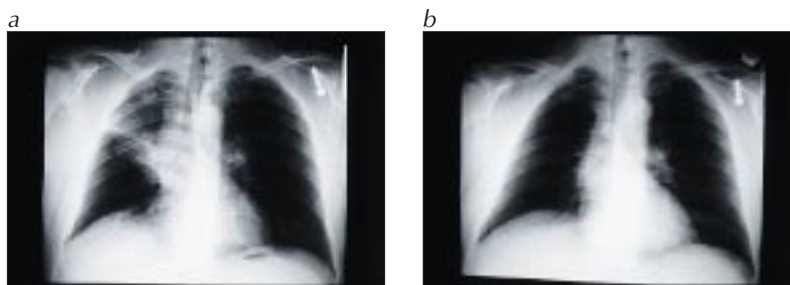
Zadnji bolnik je res izjema, ki pa dokazuje, da je kirurško zdravljenje na mestu tudi pri izbranih bolnikih z napredovalim pljučnim rakom.

DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Če je uspešnost kemoterapije pri drugih podvrstah pljučnega raka novost, pa je občutljivost drobnoceličnega pljučnega raka na kemoterapijo in na obsevanje znana že dolgo. Spoznanja zadnjega desetletja lahko na kratko povzamemo v treh točkah. Prvič: drobnocelični pljučni rak zelo hitro razvije

rezistenco na posamezne citostatike. Na tem opazovanju temelje študije, ki kažejo na boljše preživetje, če so bolnikom po uvodni kemoterapiji zdravila zamenjali in dodali še dva kroga citostatikov drugega reda. Drugo spoznanje je, da je za bolnike z omejeno boleznijo bolje, če jih obsevamo zgodaj v poteku bolezni in ne šele po zaključku kemoterapije. Tretje spoznanje pa kaže na prednosti preventivnega obsevanja centralnega živčevja. Bolnikom, ki so po uvodnem zdravljenju v popolni remisiji, namreč grozi velika nevarnost zasevkov v možganih, to nevarnost pa s preventivnim obsevanjem bistveno zmanjšamo.

Šesta podoba. Šestinsiridesetletni kmet M.S. je bil pri nas prvič v oktobru 1996. V Topolšici so mu ugotovili drobnocelični karcinom, ki je za 90% ožil svetlino desnega glavnega bronhija. Zajete so bile tudi mediastinalne bezgavke (slika 4a). Po uvodni kemoterapiji s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom so se težave z dihanjem hitro izboljšale. Že šest tednov po začetku kemoterapije smo v zdravljenje vključili tudi obsevanje. Da bi skrajšali celotni čas obsevanja, smo tudi tega bolnika obsevali dvakrat dnevno. Neposredno po zaključku obsevanja smo nadaljevali najprej z isto kombinacijo citostatikov, kasneje pa še z dvema krogoma kemoterapije s cisplatinom in vepesidom. Tri leta po zdravljenju klinično in rentgensko ni znakov za ponovitev bolezni (slika 4b).



Slika 4: Drobnocelični karcinom desnega glavnega bronhija z zasevki v mediastinalne bezgavke ob diagnozi (a) in tri leta po zdravljenju s kemoterapijo s petimi različnimi citostatiki ter s pospešenim obsevanjem (b).

Kaj naj zapišem namesto zaključka? Pljučni rak je seveda še vedno hudo resna, za večino bolnikov usodna bolezen. Tudi tu pa se odpirajo nove možnosti zdravljenja. Imamo nova zdravila, nove načine obsevanja, nove kirurške tehnike in nove indikacije za vsakega od teh načinov zdravljenja. Da bi se izognili stihijskemu razvoju, novosti uvajamo s skrbno načrtovanimi raziskavami.

Problem zdravljenja pljučnega raka pa ni le v zdravilih ali v tehniki, pač pa tudi v našem odnosu do te bolezni. Upam, da bo ta prispevek nekaj premaknil tudi na tem področju.

■