

7. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA, Allen MS, Nichols FC, Shen KR, et al. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 381-7.
8. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 927-34.
9. Schirren J, Eberlein M, Fischer A, Bölükbas S. The role of sleeve resections in advanced nodal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1157-63.
10. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005. 80: 268-74.
11. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia. [Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]. [Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
12. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
13. Stephens N, Rice D, Correa A, Hoffstetter W, Mehran R, Roth J., et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with improved short-term and equivalent oncological outcomes compared with open lobectomy for clinical Stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of 963 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 607-13.

LOKOREGIONALNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Martina Vrankar

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Z lokalno napredovalim pljučnim rakom opredeljujemo tiste tumorje v prsnem košu, ki še nimajo oddaljenih zasevkov, niso pa primerni za kirurško zdravljenje zaradi vraščanja v okolne strukture ali zaradi prizadetosti mediastinalnih oz. supraklavikularnih bezgavk.

Zaključki. Najbolj pogosto zdravljenje lokalno napredovelega pljučnega raka je obsevanje. To je lahko edino zdravljenje ali pa ga kombiniramo s kemoterapijo, ki jo lahko predpišemo pred obsevanjem ali istočasno. Za takšno kombinirano zdravljenje so primerni predvsem bolniki z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in brez izrazitih sočasnihih bolezni. Redko obe obliki zdravljenja kombiniramo s kirurgijo, praviloma v kliničnih raziskavah.

UVOD

Obsevanje (radioterapija, RT) je poleg kirurške resekcije način lokalnega zdravljenja pljučnega raka, ki ima pomembno vlogo pri zdravljenju bolnikov v vseh stadijih bolezni, bodisi kot dokončno radikalno zdravljenje ali kot paliativno zdravljenje bolnikov z napredovalo boleznijo.

Z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom opisujemo bolnike s tumorji v prsnem košu, ki nimajo oddaljenih zasevkov in niso primerni za kirurško zdravljenje, bodisi zaradi vraščanja v okolne strukture (stadij T3 ali T4) ali zaradi prizadetosti istostranskih ali nasproti ležečih mediastinalnih bezgavk (stadij N2 ali N3). Lokalno napredovali neoperabilni pljučni rak vidimo pri bolnikih, ki imajo stadij bolezni IIIB kot tudi IIIA z makroskopsko boleznijo N2.¹

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE

Že pred tremi desetletji je bilo obsevanje standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Takrat so rezultati raziskav poka-

zali izboljšanje preživetja v primerjavi s podpornim zdravljenjem ali kemoterapijo.^{2,3} Zaradi sistemskega razvoja bolezni, ki so ga pogosto opazovali pri teh bolnikih, je bilo z razvojem kemoterapije na osnovi platine vedno več poskusov kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in kemoterapijo. Več randomiziranih raziskav je primerjalo zdravljenje samo z obsevanjem in kombinirano zdravljenje – obsevanje in kemoterapijo. Metaanaliza petih raziskav (1114 bolnikov),^{4,5} ki so primerjale sekvenčno in sočasno kemoterapijo z obsevanjem, je pokazala statistično značilno boljše preživetje v skupini bolnikov, zdravljenih s sočasno kemoterapijo - za 6,6 % po 3 letih (24,8 % proti 18,2 %). V teh raziskavah je bilo izboljšanje preživetja posledica boljše lokalne kontrole bolezni (razmerje tveganja [HR] = 0,76; p = 0,011). Delež sistemske ponovitve bolezni je bil v obeh skupinah podoben (HR = 1,04; p = 0,669). Vendar se rezultati zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom niso bistveno izboljšali v zadnjem desetletju, dolgotrajno preživetje s standardnim zdravljenjem ostaja nizko, 5-letno preživetje je le okoli 15 %.

KAKŠNO OBSEVANJE JE NAJPRIMERNEJŠE

Standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je tako na podlagi rezultatov raziskav sočasna radiokemoterapija. Vse smernice priporočajo zdravljenje z dvema citostatikoma, od katerih je eden cisplatin. Največkrat uporabljena citostatika, ki ju uporabljamo sočasno z obsevanjem, sta cisplatin in etoposid. Možne so tudi druge kombinacije.^{6,7}

Bolniki z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju III so izrazito heterogena skupina bolnikov. Pri teh bolnikih je bolezen pogosto lokalno razširjena preko meja možnosti radikalnega zdravljenja, ali pa so to bolniki s številnimi spremljajočimi boleznimi, pogosto v slabšem stanju splošne zmogljivosti. Po podatkih v literaturi je srednja starost bolnikov ob diagnozi pljučnega raka 71 let.⁸ Čeprav starost preko 70 let ni razlog za opustitev radikalnega zdravljenja, incidenca drugih sočasnih bolezni, povezanih s starostjo, strmo narašča prav po 70. letu starosti.⁹ Za bolnike v slabšem stanju zmogljivosti in s spremljajočimi boleznimi je zdravljenje izbora zaporedna kemoterapija in radikalno obsevanje ali pa samo radikalno obsevanje.^{10,11} V teh primerih ima prednost krajši režim obsevanja z radikalno celokupno dozo.^{12,13}

Glavni cilj moderne radioterapije je doseči čim boljše lokalno kontrolo tumorja s čim manjšimi toksičnimi učinki na zdrave kritične organe. V zadnjih letih nam diagnostični PET-CT omogoča boljše natančnost in preciznost obsevanja tumorja in prizadetih bezgavk (*involved field irradiation*),¹⁴ zato smo lahko opustili elektivno obsevanje bezgavnih lož (*elective nodal irradiation*) ter s tem povečali možnost obsevanja z visoko dozo.¹⁵⁻¹⁹ Raziskave potrjujejo, da je planiranje s PET-CT značilno zmanjšalo lokalne ponovitve bolezni in izboljšalo preživetje.

Obsevanje načrtujemo tridimenzionalno s pomočjo CT prsnega koša, ki ga posnamemo v ponovljivem položaju z rokami v posebnem kalupu ob plitkem dihanju v 5 mm rezih. Na vseh rezih vrišemo makroskopski tumorski volumen (*gross tumour volume*, GTV) in vse intratorakalne organe: pljuča, srce, požiralnik, hrbtenjačo. GTV obsega vidni tumor in prizadete bezgavke, ta volumen pa povečamo zaradi mikroskopskega širjenja malignih celic v okolico za 5–7 mm v klinični tarčni volumen (*clinical target volume*, CTV) in nato v planirani tarčni volumen (*planning target volume*, PTV), ki vključuje dodaten varnostni rob 10–15 mm zaradi premikov organov in premikov pri vsakodnevni nastavitvi bolnikov v položaj za obsevanje.²⁰ Doza obsevanja je predpisana na PTV, porazdelitev doze pa lahko ocenjujemo in primerjamo z dozno-volumskim histogramom, ki prikaže volumen organa, ki prejme določeno dozo obsevanja. Iz teh podatkov je možna ocena verjetnosti za nastanek z obsevanjem povzročene poškodbe zdravih tkiv in zapletov zdravljenja za vsak kritični organ.²¹ Obsevamo z žarki X, energije 5–10 MeV. Standardna celokupna tumorska doza je od 60–70 Gy v frakcijah po 2 Gy v 6–7 tednih.²²

Naše izkušnje zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so podobne kot drugje. V času od septembra 2005 do novembra 2010 smo na Onkološkem inštitutu izvajali prospektivno randomizirano klinično raziskavo II. faze, v kateri smo primerjali dve različni shemi uvodne kemoterapije pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, čemur je sledilo radikalno obsevanje s sočasno kemoterapijo.²³ V skupini A so bolniki prejeli gemcitabin v odmerku 1250 mg/m² v polurni infuziji, v skupini B pa v odmerku 250 mg/m² v 6-urni infuziji. Vsi bolniki so prejeli cisplatin v standardnem odmerku 75 mg/m². Bolniki so prejeli 3 kroge uvodne sistemske terapije vsakih 21 dni. V raziskavo smo vključili 106 bolnikov, 52 v skupino A in 54 v skupino B. Ob sprejemljivih neželenih učinkih uvodne kemoterapije kot tudi sočasne radiokemoterapije so bili rezultati vzpodbudni. Srednji čas sledenja bolnikov je bil 86,6 mesecev. Srednje preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 15,7 mesecev v skupini A in 18,9 mesecev v skupini B (p = 0,24). Srednje celokupno preživetje v skupini A je bilo 24,7 mesecev in v skupini B 28,4 mesecev (p = 0,228). Eno-, dvo-, tri- in petletno preživetje je bilo v skupini A 73,1, 51,9, 32,7 in 19,0 %, v skupini B pa 81,5, 55,6, 46,3 in 31,2 %. Razlike v preživetju med skupinama niso bile statistično značilne (p = 0,189). Rezultati te raziskave so tudi odraz uspešnosti zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v Sloveniji v tem obdobju. Vsi bolniki z lokalno napredovalim pljučnim rakom, ki smo jih zdravili v tem obdobju in so izpolnjevali pogoje za sodelovanje, so bili zdravljeni v naši raziskavi.

ZAKLJUČKI

Zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom še vedno ni optimalno navkljub velikim spremembam in napredku pri sistemskem zdravljenju napredovalega pljučnega raka. Standardno zdravljenje

bolnikov v dobrem stanju splošne zmogljivosti in brez resnejših spremljajočih bolezni ostaja obsevanje in sočasna kemoterapija na osnovi cisplatina.

Velik del bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom zaradi obsega bolezni, stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni ni primeren za intenzivno kombinirano zdravljenje. Pri teh bolnikih je pomembno obsevanje ki ga izvajamo kot dokončno radikalno radioterapijo ali pa kot paliativno radioterapijo.

V prihodnosti si obetamo izboljšanje rezultatov zdravljenja z razvojem novih tehnik obsevanja. Pri določanju končne skupne doze (izotoksično obsevanje) bodo upoštevali ne samo tolerance zdravih tkiv temveč tudi visoko biološko heterogenost tumorjev. Govorimo o obsevanju s tehnikami molekularnega slikanja, kjer bomo ponovno uporabljali PET (biološko konformno obsevanje). Na drugi strani pa z nadaljnjimi raziskavami in določanjem genskega profila pri bolnikih s pljučnim rakom pričakujemo določanje podskupin bolnikov, ki bodo zdravljeni bolj optimalno z ustreznimi kombinacijami obsevanja, citostatikov, tarčnih zdravil in/ali imunoterapije. To bo omogočilo bolniku še bolj prilagojeno zdravljenje (personalizirano zdravljenje).

LITERATURA

1. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-9.
2. Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlberg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90: 688-97.
3. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1547-52.
4. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.
5. Kovač V, Smrdel U. Meta-analyses of clinical trials in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2004; 51: 334-40.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 6.2015. [citirano 2015 Sep 1], dosegljivo na www.nccn.org/patients.
7. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Strojman P. Gemcitabine, cisplatin and hyperfractionated accelerated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 662-6.
8. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570-7.
9. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1741-54.
10. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
11. Dilman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-5.
12. Baumann M, Hermann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011; 100: 76-85.
13. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2788-97.
14. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 91: 85-94.
15. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 335-342.
16. Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 435-41.
17. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009; 91: 433-437.
18. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009; 4: 5-11.
19. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5557-61.
20. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, USA: International Commission on Radiation Units and measurements; 1999.
21. Chapet O, Kong FM, Lee JS, Hayman JA, Ten Haken RK. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77: 176-81.
22. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874-81.
23. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, Milic A, Kovac V. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low-dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radiol Oncol* 2014; 48: 369-80.