

KEMOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA

Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Pljučni rak je eden glavnih vzrokov smrti zaradi raka na svetu. Petletno preživetje bolnikov s tem rakom se kljub odkritju in uporabi novih zdravil v zadnjih dvajsetih letih ni bistveno spremenilo. Osnovo zdravljenja bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč brez onkogene mutacije (*driver* mutacije), za katero poznamo specifično, tarčno terapijo, predstavlja polikemoterapija („dvojček“) s preparatom platine in citostatikom tretje generacije.

Zaključki. Polikemoterapija podaljša preživetje v primerjavi s podpornim zdravljenjem (*best supportive care*, BSC) in v primerjavi z monokemoterapijo. Kemoterapija je v zadnjih letih prejšnjega stoletja najverjetneje dosegla svoj vrh, vendar je še vedno izredno pomembna v zdravljenju napredovale bolezni, saj tarčna in imunomodulatorna terapija, ki prihajata v ospredje, nista primerni za večino bolnikov.

UVOD

Pljučni rak je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v razvitem svetu in le okoli 16 % ljudi s to boleznijo je živih pet let po postavitvi diagnoze.¹ V Sloveniji je leta 2010 za tem rakom zbolelo približno 1200 ljudi. Rak na pljučih je na tretjem mestu po pojavnosti pri obeh spolih, če izzamemo nemelanomski kožni rak. Petletno preživetje slovenskih bolnikov je od 12 % (moški) do 17 % (ženske).² Več kot polovica jih ima ob postavitvi diagnoze razširjeno bolezen in preživetje je slabo. Razširjena bolezen je neozdravljiva, zdravljenje je paliativno, z namenom izboljšanja simptomov in podaljšanja preživetja.

Temeljni napredek je bolniku prilagojeno zdravljenje (individualizacija, personalizacija); iz tako imenovanega pristopa „eden ustreza vsem“ (*one fits all*) prehajamo v zdravljenje, kjer upoštevamo bolnikove posebnosti in posebnosti tumorja. Naučili smo se, da če prilagodimo zdravljenje bolnikovim lastnostim (starost, splošno stanje, zmogljivost, spremljajoče bolezni) in bolezni (obseg bolezni - stadij, histološki podtip, molekularni podpis), lahko še dodatno izboljšamo izhod bolezni.³ Izboljšano razumevanje molekularne biologije tumorja, čemur je sledil razvoj novih, tarčnih zdravil, je velik korak naprej pri zdravljenju te bolezni.

OSNOVE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Pljučni rak lahko zdravimo kirurško, z obsevanjem, s kombinirano kemoradioterapijo ali sistemsko (s kemoterapijo, tarčnimi zdravili, imunoterapijo).

Način zdravljenja je odvisen od obsega bolezni, starosti bolnika, soobolenj, splošnega stanja zmogljivosti, histološkega podtipa in molekularnega podtipa.

Obseg bolezni določa način zdravljenja in s tem tudi napoved poteka bolezni.

Omejeno bolezen zdravimo lokalno – kirurško, včasih je potrebno še dopolnilno zdravljenje po operaciji; s kemoterapijo in z obsevanjem. Preživetja teh bolnikov so dobra (petletno je od 30 do 60 %).⁴

Dopolnilna kemoterapija na osnovi platine dokazano izboljša preživetje bolnikov po operaciji, če so v dobrem stanju zmogljivosti. Primerni so bolniki s patološkim stadijem II in III, dobrobit pa je dokazana tudi pri patološkem stadiju IB, vendar le pri tumorjih večjih od 4 cm.⁵

Razširjena (metastatska) bolezen je neozdravljiva, zdravimo jo sistemsko (s kemoterapijo ali tarčnimi zdravili ali imunoterapijo), vendar so dolgotrajna preživetja izjemno redka.

Preživetje bolnikov brez zdravljenja je okoli štiri mesece, s paliativno kemoterapijo na osnovi platine, ki je temelj zdravljenja razširjene bolezni, pa se je srednje preživetje teh bolnikov podaljšalo.^{6,7}

Dve metaanalizi, objavljeni leta 1995 in 2008, sta pokazali, da kemoterapija izboljša preživetje in zmanjša simptome razširjene bolezni v primerjavi s samo podporno terapijo. Absolutna korist v 12-mesečnem celokupnem preživetju je 9 % (z 20 je naraslo na 29 %), srednje celokupno preživetje pa smo podaljšali iz 4,5 na 6 mesecev. Dobrobit kemoterapije so ugotovili ne glede na bolnikove ali tumorske lastnosti.⁶ Največjo učinkovitost so dokazali za kemoterapijo na osnovi platine. Dodatno korist so doprinesli t.i. kemoterapevtski dvojčki s tretjo generacijo citostatikov pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.⁷ Med shemami s citostatiki tretje generacije ni bilo statistično pomembnih razlik, sheme s tremi citostatiki pa niso bile učinkovitejše kot sheme z dvema citostatikoma, prisotnih je bilo le več sopojavo.

S prilagoditvijo shem glede na histološki podtip tumorja (in s tem na količino encima timidilatne sintaze) in z vzdrževalnim zdravljenjem so se še dodatno, vendar malo, izboljšali rezultate v preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo.⁸

Bevacizumab je biološko zdravilo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku za žilje. Njegovo učinkovitost v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih, ki so

bili v dobrem splošnem stanju in imeli napredovali nedrobnocelični pljučni rak, neploščatocelični podtip, so dokazali v dveh velikih kliničnih raziskavah in tudi z metaanalizo.⁹ Kljub temu se za zdravljenje s to kombinacijo odločamo redko (v Evropi praktično ne) zaradi neznane tarče (ni jasno, kateri bolniki imajo res dobrobit) ob velikem tveganju za zaplete (krvavitve).

Večina bolnikov s pljučnim rakom je starejših od 65 let. Ker je v večini raziskav starejša populacija suboptimalno zastopana (28 % > 70 let in 8 % > 80 let zdravljenih s specifično terapijo), bolnikov, starejših od 70 let navadno sploh nismo zdravili. Raziskava CALGB 9730 (kombinirana terapija proti monoterapiji) je pokazala dobrobit zdravljenja z ‚dvojčkom‘, ni pa pokazala razlik v preživetju bolnikov, ki so mlajši od 70 let, v primerjavi s starejšimi od 70 let, ne glede na to, ali so bili zdravljeni s kombinirano terapijo ali monoterapijo.¹⁰ Po objavi rezultatov te raziskave starost ni več kontraindikacija za zdravljenje.

Poleg tega, da so bolniki s pljučnim rakom večinoma starejši, imajo tudi več spremljajočih boleznih in s tem tudi slabšo splošno stanje zmogljivost. Zaradi slabše zmogljivosti je slabša tudi napoved poteka bolezni. Stanje zmogljivosti je pomembno pri odločanju o vrsti sistemske terapije. Pri bolnikih s slabim stanjem zmogljivosti se izjemoma odločamo za ‚dvojčke‘ s platino, pogosteje jih zdravimo z monokemoterapijo,¹¹ ki pa je že sama po sebi manj učinkovita od polikemoterapije. Tudi uporaba učinkovite kemoterapije drugega^{12,13} in tretjega¹⁴ reda, predvsem pa izboljšano podporno zdravljenje,¹⁵ so še dodatno izboljšali preživetje teh bolnikov.

Različni citostatiki, katere uporabljamo pri zdravljenju raka pljuč, imajo skupne in različne stranske učinke. Večina povzroča oslabelelost, motnje okusa in slabši apetit, različne stopnje slabosti in bruhanja, večina je mielosupresivnih, nekateri so nefrotoksični, nevrotoksični, nekateri, a ne vsi, povzročajo izpad las. Bolnikovo splošno stanje, spremljajoče bolezni, pa tudi želje še dodatno vplivajo na izbiro citostatika.

Verjetno je zdravljenje z obstoječimi citostatiki doseglo svoj vrh. Kljub temu ima kemoterapija izredno pomembno mesto pri zdravljenju, saj pri večini bolnikov še vedno ne poznamo genske spremembe, ki vodi onkogenezo, oziroma jo poznamo, pa še ni učinkovitega tarčnega zdravila.

Zadnja leta je bil namreč dosežen izreden napredek na področju zdravljenja s tarčnimi zdravili in zdravili, ki vplivajo na imunski sistem, pri razširjenem pljučnem raku, o tem bo govorilo v drugo predavanje.

ZAKLJUČKI

V zadnjih 10 letih je bil dosežen velik napredek v zdravljenju razširjenega pljučnega raka, predvsem zaradi bolniku prilagojenega zdravljenja (*one fits all* postane prilagojeno

zdravljenje) na podlagi histologije, molekularnega podpisa, stanja zmogljivosti in starosti. Osnova zdravljenja večine bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, brez znane onkogene mutacije (*driver* mutacije) je še vedno kemoterapija, ki podaljša preživetje in izboljša kvaliteto življenja neozdravljivih bolnikov. Preživetje teh bolnikov se izboljšuje z novimi zdravljenji in tudi zaradi zgodnje vključitve v paliativno oskrbo.

LITERATURA

1. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer statistics. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na <http://seer.cancer.gov>
2. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2013.
3. Gandara DR, Mack PC, Li T, Lara PN Jr, Herbst RS. Evolving treatment algorithms for advanced non-small-cell lung cancer: 2009 looking toward 2012. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 392-4.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2006; 7: 719-27.
5. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043-51.
6. 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 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
7. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 4617-25.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
9. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al; meta-analysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 20-30.
10. Lilenbaum RC, Herndon JE, List M, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life, and cost-effectiveness. *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-6.
11. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079-88.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 2095-103.
13. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.

14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-13.
15. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.

TARČNA TERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA

Tanja Čufer, Lea Knez

Univerzitetna klinika Golnik

IZVLEČEK

Izhodišča. V zadnjem desetletju so se pregovorno slaba preživetja bolnikov s pljučnim rakom pričela izboljševati. Začeli smo prepoznavati molekularne označevalce vodilnih onkogenov, ki vodijo rakavo celico, in nanje usmerjamo tarčna zdravila. Danes pri pljučnem raku rutinsko določamo mutacije EGFR in prerazporeditve ALK, bolniki s temi spremembami pa prejmejo v primeru razsejane bolezni tarčna zdravila. Proti EGFR ali ALK usmerjena zdravila v primerjavi s kemoterapijo vodijo v večji delež in daljše trajanje zazdravitev. Bolnikom z razsejano boleznijo omogočajo preživetja okoli 30 mesecev, ki do sedaj še nikoli niso bila dosežena.

Zaključki. V standardni praksi trenutno s tarčnimi zdravili zdravimo le okoli tretjino bolnikov z neploščatoceličnim pljučnim rakom. Znani so že tudi drugi molekularni označevalci pljučnega raka, kot npr. ROS1, HER2 in BRAF, za katere so že poznana tarčna zdravila. Proučujejo še številne druge tarče in razvijajo nova tarčna zdravila, ki bodo omogočila tarčno zdravljenje bolnikom z drugimi podtipi pljučnega raka. Imunoterapija z zaviralci imunskih stikal je druga, zelo obetavna vrsta biološkega zdravljenja raka pljuč. Na zdravljenje s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi monoklonskimi protitelesi, kot so nivolumab, pembrolizumab in atezolizumab, odgovori okoli tretjina vseh bolnikov s pljučnim rakom. Pomembno pa je, da dosednji podatki kažejo na dolgotrajne zazdravitve in izjemno dolga preživetja teh bolnikov in da je imunoterapija učinkovita tudi pri ploščatoceličnem in drobnoceličnem pljučnem raku. Kmalu bomo lahko pričeli rutinsko uporabljati zdravilo nivolumab, ki je pri razsejanem ploščatoceličnem pljučnem raku veliko bolj učinkovito in varno zdravilo od kemoterapije drugega reda z docetakselom. Neželeni učinki tarčnega zdravljenja in imunoterapije so sicer pogosti, a le redko hudi. Pri njihovem obvladovanju je najpomembnejše, da tako medicinsko osebje kot bolniki zelo dobro poznajo ukrepe za njihovo preprečevanje in zdravljenje. Gotovo bosta razvoj novih tarčnih zdravil in razmah imunoterapije v bližnji bodočnosti izboljšala možnosti zdravljenja in vodila v boljša preživetja bolnikov z vsemi oblikami pljučnega raka.