

ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA PLJUČ

Karmen Stanič

Onkološki inštitut Ljubljana

Zgodnji ali lokalni rak pljuč je opredeljen kot rak, ki ga je mogoče kirurško odstraniti. Sem vključujemo stadija I in II, čeprav je včasih operabilen tudi stadij IIIA, ki pa sodi med lokalno napredovali rak pljuč. Stadij I vključuje tumorje, ki so veliki do štiri centimetre in nimajo zasevkov v bezgavkah. Stadij II vključuje tumorje, velike do sedem centimetrov brez zasevkov v bezgavkah ali do pet centimetrov velike tumorje z zasevki v intrapulmonalne, interlobarne oziroma bezgavke hilusa na isti strani. Opredelitev stadija poleg velikosti tumorja in zajetosti bezgavk s tumorskim tkivom vključuje tudi njegovo lego ter odnos do sosednjih tkiv.

Zgodnje oblike pljučnega raka najpogosteje odkrijemo naključno (npr. ob predoperacijskih pripravah za kak drug kirurški poseg), saj večinoma ne povzročajo simptomov, ki bi bolnika privedli do zdravnika. V Sloveniji v tem stadiju odkrijemo približno dvesto bolnikov letno, kar predstavlja približno 15 odstotkov vseh obolelih za pljučnim rakom.

Osnovno zdravljenje nedrobnoceličnega operabilnega raka pljuč stadija I in II je kirurška odstranitev tumorja, ki lahko pri mnogih bolnikih vodi v popolno ozdravitev. Lobektomija, odstranitev celotnega režnja pljuč, predstavlja trenutno standardno zdravljenje. Pri razširjeni lobektomiji se odstrani še del parietalne plevre in prsne stene. Zgodnja pooperacijska smrtnost je okoli tri odstotke. Standardno lobektomijo s torakotomijo zadnja leta vse bolj zamenjuje minimalno invazivna kirurgija (videoskopska torakotomija – VATS), ki je zaradi manjše agresivnosti za bolnika manj obremenjujoč poseg, povezan z manj pooperacijskimi bolečinami in krajšo hospitalizacijo. Kadar bolezen sega čez meje enega režnja in pri centralno ležečih tumorjih sta potrebni bilobektomija ali pulmektomija. Odstranitev celotnega pljučnega krila (pulmektomija) je povezana z več zapleti (fistule, empiem) po operaciji in večjo smrtnostjo (6–10 odstotkov). Manjša resekcija je segmentektomija, pri čemer gre za kirurško odstranitev pljučnega segmenta s tumorskim procesom na periferiji pljuč, še manjši poseg pa je klinasta ekscizija, ki predstavlja neanatomsko odstranitev perifernega pljučnega tumorja s pripadajočim pljučnim parenhimom. Ti dve operaciji se izvajata le izjemoma, in sicer pri bolnikih, ki niso sposobni za radikalnejši poseg (npr. zaradi slabe pljučne funkcije), saj dosežena redukcija tumorske mase ne zadošča onkološkim merilom za radikalno operacijo. Zato tudi ne preseneča, da je stopnja lokalne ponovitve bolezni višja kot pri lobektomiji. Raziskave, ki še potekajo, bodo odgovorile na vprašanje, ali se lahko pri bolnikih z zelo majhnimi perifernimi tumorji izognemo lobektomiji in s segmentektomijo dosežemo enako raven ozdravitve. Pri pljučnem raku, ki vrašča v prsno steno in ne zaseva v bezgavke (bolezen T3N0), radikalna operacija vključuje tudi odstranitev dela prsne stene in pripadajočega lobusa pljuč. Obvezen del radikalnega kirurškega posega je limfadenektomija.



Obsega odstranitve istostranskih hilusnih in mediastinalnih bezgavk, kamor rak pljuč najpogosteje zaseva. Minimalna zahteva je odstranitev bezgavk iz vsaj šestih regij, od tega treh mediastinalnih.

O morebitnem nadaljnjem zdravljenju se odločamo na podlagi patološkega izvida, iz katerega sta razvidna radikalnost posega in število z rakom zajetih bezgavk. Z dopolnilnim ali adjuvantnim sistemskim zdravljenjem (kemoterapija po kirurškem posegu) želimo uničiti obstoječe mikrozasveke ter preprečiti poznejši razvoj oddaljenih zasevkov. Korist dopolnilne kemoterapije prinaša do petodstotno absolutno izboljšanje celokupnega preživetja v petih letih pri bolnikih s tumorji, večjimi od štirih centimetrov, oziroma z zasevki v bezgavke. Petletno preživetje bolnikov, zdravljenih z operacijo ter dopolnilno kemoterapijo, danes znaša okoli 60 odstotkov. Tarčnih zdravil in imunoterapevtikov v dopolnilni sistemski terapiji kljub izraženim molekularnim tarčam ne uporabljamo.

Pooperacijsko obsevanje po radikalni operaciji raka pljuč brez zasevkov v bezgavke ali le z zasevki v hilusnih bezgavkah ni priporočljivo, saj so raziskave v preteklosti pokazale celo slabše preživetje teh bolnikov. Obsevamo bolnike z mikroskopskim (R1) ali makroskopskim (R2) ostankom tumorja in po presoji tudi bolnike s prizadetostjo številnih mediastinalnih bezgavk.

Podatkov o kirurškem zdravljenju drobnoceličnega raka je zelo malo, saj ga le izjemoma odkrijemo v operabilnem stadiju. Izjemno visok metastatski potencial tega tumorja narekuje čimprejšnje sistemsko zdravljenje. Ne glede na to pa omejeni podatki kažejo na zelo dobro preživetje bolnikov z DRP stadija I, zdravljenih z radikalnim kirurškim posegom, ki mu sledi sistemski terapija, pri zajetju bezgavk s tumorskim tkivom pa tudi obsevanje.

Kirurgija organov prsnega koša sodi zaradi narave bolezni, anatomskih posebnosti in samega kirurškega pristopa med težje operacijske postopke, ki so bolj obremenjujoči za operirance. Prav zaradi tega sta v predoperativnem obdobju pomembni dobra priprava in skrbna izbira bolnikov. Kljub sodobnemu razvoju medicinske znanosti in tehnologije in velikemu napredku operativne tehnike se določenim pooperacijskim zapletom ni mogoče izogniti. Pooperacijske zaplete razdelimo v zgodnje, ki se zgodijo neposredno po operaciji (krvavitve, motnje srčnega ritma, obilnejše puščanje zraka po torakalnem drenu z možnim razvojem podkožnega emfizema itd.), in pozne (pooperacijske pljučnice in bronhoplevralne fistule), zato sta nadvse pomembni dobra predoperacijska priprava kot tudi pooperacijska rehabilitacija operirancev. V sklop dobre predoperacijske priprave sodi absolutno prenehanje kajenja, izvajanje telesne aktivnosti za dvig splošne kondicije in izvajanje dihalnih vaj za boljšo predihanost in čiščenje dihalnih poti. Rehabilitacija po operaciji se nemudoma začne z respiratorno fizikalno terapijo za čiščenje dihalnih poti in povečanje pljučnih volumnov ter vlaženje dihalnih poti za lažje izkašljevanje. Pomembna je tudi zgodnja mobilizacija bolnika. Petletno preživetje bolnikov v stadiju I znaša 60 do 90 odstotkov, v stadiju II pa 30 do 60 odstotkov. Kljub uspešnemu kirurškemu posegu je možnost lokalne ponovitve bolezni med 20 in 50 odstotkov.

Kadar kirurško zdravljenje ni mogoče zaradi sočasnih bolezni ali pa ga bolnik odkloni, lahko bolnika zdravimo tudi z obsevanjem. Pri majhnih tumorjih brez zajetja bezgavk in primerno oddaljenostjo od sosednjih organov lahko bolniku ponudimo stereotaktično obsevanje pljuč (SBRT ang. *stereotactic body radiotherapy*).

Stereotaktično obsevanje je natančno obsevanje, pri katerem je doza vsakega posameznega obsevanja zelo visoka, prav tako je zelo visoka skupna doza. Za obsevanje je potrebna imobilizacija bolnika s posebnimi pripomočki, ki omogočajo čim udobnejšo namestitev in s tem čim manj premikov med pripravami in samim obsevanjem. Zaradi premikanja pljuč in z njimi tumorja med dihanjem, za pripravo na obsevanje posnamemo tako imenovani 4-D CT prsnega koša, pri katerem lahko vidimo premike tumorja v različnih fazah dihanja. Ob vsakem posameznem obsevanju s posebno tehniko slikanja preverimo ujemanje lege tumorja in načrtovanega obsevalnega polja. Danes je stereotaktično obsevanje v svetu dobro uveljavljena metoda izbora za zdravljenje zgodnjih oblik pljučnega raka, pa tudi zasevkov drugih vrst raka v pljučih, saj so rezultati zdravljenja s SBRT primerljivi z operacijo. Ker je število obsevanj manjše in je skupni čas zdravljenja skrajšan na tri do osem dni, je zdravljenje za bolnika prijaznejše in manj obremenjujoče kot pri standardnem zdravljenju s tridesetimi obsevanji.

Tudi stereotaktično obsevanje ima lahko neželene učinke. Pri zdravljenju perifernih tumorjev lahko del prsne stene prejme visoko dozo, kar povzroči poškodbe kože, mehkih tkiv, kosti ali živčevja. Akutne kožne spremembe, ki se običajno pokažejo v treh do šestih tednih po obsevanju, se kažejo kot akutna rdečina, zelo redko kot ulceracija, pozne pa kot hiperpigmentacija in fibroza. Medtem ko vsi bolniki po operaciji izkusijo določeno stopnjo bolečine, je nevropatska bolečina pri SBRT redka. Pri visoki dozi na prsno steno so možni zlomi reber, ki so običajno asimptomatski, le pri tretjini bolnikov je potrebno zdravljenje z analgetiki. Največjo skrb za zaplete povzroča možnost povečanega števila pnevmonitsov, še posebej pri bolnikih z okrnjeno pljučno rezervo, vendar se je izkazalo, da ne presega deleža standardnega obsevanja. Rezultati stereotaktičnega obsevanja kažejo na odlično dvoletno lokalno kontrolo (do 89 odstotkov) in 80-odstotno preživetje po dveh letih. Po petih letih je možnost lokalnih ponovitev približno 12-odstotna, regionalnih 15-odstotna, 20 odstotkov pa je oddaljenih zasevkov. Petletno preživetje kaže primerljive rezultate kirurškemu zdravljenju in znaša 60 do 70 odstotkov, srednje preživetje pa je od 30 do 48 mesecev.

Kadar anatomsko lokalizacija ne dovoljuje stereotaktičnega obsevanja, lahko bolnike radikalno obsevamo na standarden način v šestih tednih ali z višjo dozo posameznega obsevanja v treh do štirih tednih. Po standardnem obsevanju je petletno preživetje nekoliko manjše, do 50 odstotkov, stopnja lokalne ponovitve je okrog 15-odstotna, srednje preživetje znaša 18 do 33 mesecev.



ZAKLJUČEK

Zgodnji rak pljuč je opredeljen kot operabilni rak. Lobektomija in VATS lobektomija predstavljata standard zdravljenja teh bolnikov, glede na patološki izvid se odločamo o dopolnilni kemoterapiji in obsevanju. Bolnike, ki niso sposobni za operacijo ali jo odklonijo, zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2017.
2. 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. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28 (suppl_4): iv1–iv21.
3. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul; 16(7): 807–821.
4. Chang JY, Senan S, Paul M, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 630–637.