

RADIOTERAPIJA IN NJENE POSLEDICE V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

asist. dr. Martina Vrankar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Obsevanje (radioterapija) predstavlja pomemben del zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom, pa naj gre za paliativno, pooperativno ali definitivno radikalno obsevanje. Po podatkih Registra raka je bilo v Sloveniji leta 2012 od 1254 novo zbolelih v okviru prvega zdravljenja obsevanih 547 (43,6 %), zdravljenih s sistemsko terapijo 478 (38,1 %) in operiranih 253 (20,2 %) bolnikov s pljučnim rakom.¹ V poteku napredovanja bolezni, ki ga zaznamo pri več kot 80 % bolnikov, pa se delež paliativnega obsevanja v razmerju z drugimi načini zdravljenja še povečuje.

V zadnjih dveh desetletjih smo na področju radioterapije pričali izjemnemu razvoju tehnik obsevanja. Sodobne obsevalne naprave so varne, natančne in zmogljive, kar omogoča večjo učinkovitost obsevanja ob manjši verjetnosti poškodbe tkiva v neposredni okolici obsevanega tumorja (Slika 1).



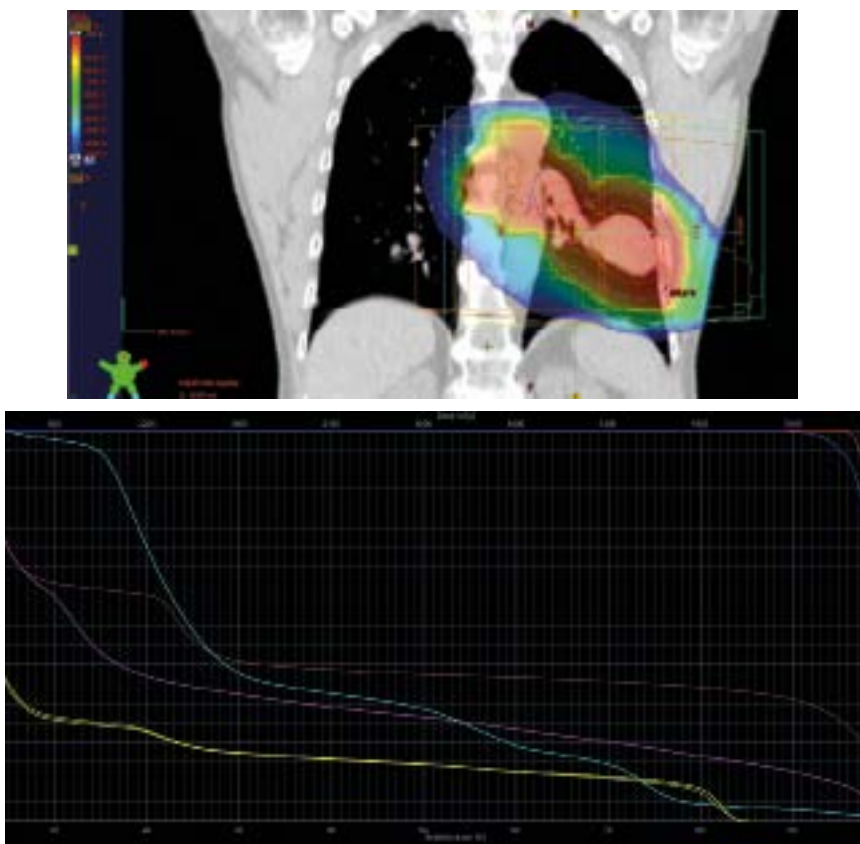
Slika 1. Sodobni obsevalni aparat. Položaj bolnika med obsevanjem prsnega koša.



RADIKALNO OBSEVANJE BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Radikalno obsevanje je poleg kirurške resekcije način lokalnega zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Standardno zdravljenje bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) v stadiju II in III, pri katerih operacija ni možna, je kombinirano obsevanje in sočasna kemoterapija.^{2,3} Pogosto pa je omenjeno zdravljenje pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, v slabšem stanju zmogljivosti in starejših bolnikih preveč tvegano, zato jih zdravimo sekvenčno z obsevanjem in kemoterapijo ali pa samo z obsevanjem. Z obsevanjem zdravimo tudi bolnike po operaciji, pri katerih s histološko preiskavo odkrijemo N2 bolezen. V tem primeru bolniki pooperativno najprej prejmejo kemoterapijo, ki ji sledi obsevanje.⁴

Obsevanje načrtujemo tridimenzionalno s pomočjo CT prsnega koša, ki ga posnamemo v 5 mm rezih. Na vsakem rezu vrišemo načrtovani tarčni volumen in vitalne organe v prsnem košu. Po izdelavi načrta obsevanja lahko z dozno-volumskim histogramom napovemo verjetnost poškodbe zdravih tkiv (Slika 2). Obsevamo z X žarki, energije 5–10 MeV. Standardna celokupna tumorska doza radikalnega obsevanja je 60–70 Gy v 30–35 frakcijah, pooperativnega obsevanja pa 50–54 Gy v 25–27 frakcijah.⁵



Slika 2. Plan obsevanja in dozno-volumski histogram.

RADIKALNO OBSEVANJE BOLNIKOV Z DROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Vse bolnike z omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka (DPR), ki imajo s standardnimi preiskavami ocenjen stadij bolezni več kot T1-2N0 in niso kandidati za operacijo, zdravimo z radikalnim obsevanjem. Pri bolnikih z DPR je zelo pomembno zdravljenje s sistemsko terapijo, s katero pričnemo čim prej. Priporočeno je, da z obsevanjem pričnemo ob 1. ali 2. krogu od skupno 6 krogov kemoterapije.⁶ Principi načrtovanja, izvedbe in doze obsevanja so isti kot pri NDPR. Pri bolnikih z omejeno obliko DPR in dobrim odgovorom na zdravljenje profilaktično obsevanje glave zmanjša možnost za nastanek možganskih zasevkov in izboljša preživetje.⁷

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Stereotaktično obsevanje (ang. stereotactic body radiotherapy, SBRT) bolnikov s pljučnim rakom je zelo natančna tehnika zunanega obsevanja, pri čemer uporabljamo 1–8 frakcij in visoko dozo na posamezno frakcijo. Ta metoda zdravljenja je pri bolnikih s pljučnim rakom primerna v zgodnjem stadiju bolezni, ko je tumor na pljučih velikosti do 5 cm in ni prizadetih regionalnih bezgavk. S to metodo zdravimo bolnike, pri katerih je operacija preveč tvegana zaradi spremljajočih bolezni, slabe pljučne funkcije ali pri starejših bolnikih. Včasih pa bolniki operacijo tudi odklonijo. Postopek priprave in samo obsevanje sta precej bolj zapletena in zahtevata posebne tehnične lastnosti obsevalnega aparata. Obsevanje s tehniko SBRT bolnikom ponuja primerljive rezultate zdravljenja kot operacija ob manjšem tveganju za zaplete.⁸ Zaradi manjšega števila obsevanj je zdravljenje krajše in bolnikom prijaznejše.

BOLNIKI Z OLIGOMETASTATSKIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

V zadnjih letih se izpostavlja bolnike z razsejanim NDPR z omejenim številom zasevkov v enem ali več organskih sistemih. Govorimo o bolnikih z oligometastatskim NDPR, ki postajajo posebna entiteta med bolniki s pljučnim rakom. Ocenjuje se, da je takih bolnikov okoli 15 %. Pri izbranih bolnikih lahko s kombiniranim zdravljenjem z radikalnim lokalnim pristopom, tj. z operacijo, s standardnim radikalnim obsevanjem ali SBRT ter sistemsko terapijo dosežemo dolgotrajna preživetja ali celo ozdravitev.⁹

NEŽELENI UČINKI OBSEVANJA

Pomemben del obravnave bolnika med in po zdravljenju z obsevanjem je lajšanje zgodnjih in poznih posledic zdravljenja. Za najboljši rezultat obsevanja je pomembno, da je končano v predvidenem obsegu in brez prekinitev. Neželene učinke lahko pogosteje pričakujemo pri radikalnem obsevanju pri uporabi višjih skupnih obsevalnih doz. Poznamo akutne neželene učinke, ki se pojavijo med zdravljenjem in praviloma izzvenijo po končanem obsevanju, ter kasnejše (kronične), ki se pojavijo več mesecev ali celo več let po zaključenem zdravljenju.



Akutni neželeni učinki obsevanja se razvijejo v hitro obnavljajočih se tkivih, kot so koža, sluznice in krvotvorne celice. Najpogostejši akutni neželeni učinki obsevanja pljučnih tumorjev so vnetje kože – dermatitis (Slika 3), vnetje sluznic – ezofagitis ter posledično bolečina pri požiranju in ulceracija. V primeru zdravljenja s sočasno kemoterapijo pogosteje kot sicer opažamo tudi vpliv na hematopoetske matične celice, kar privede do znižanega števila vseh treh vrst zrelih krvnih celic.



Slika 3. Dermatitis po obsevanju tumorja pljuč.

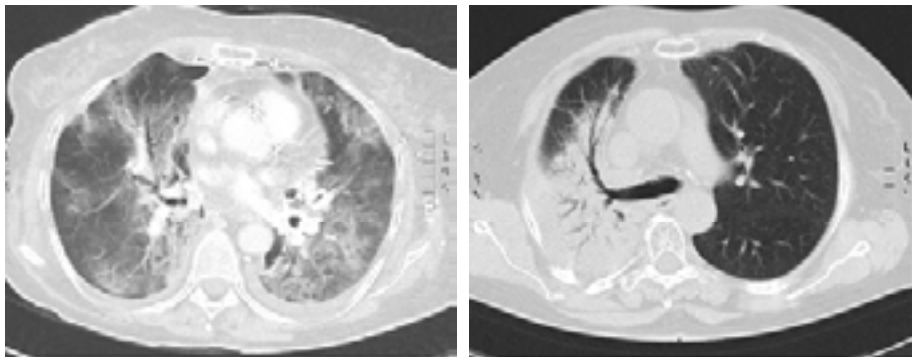
Pozni neželeni učinki obsevanja so posledica poškodbe žilnega, vezivnega in parenhimskega tkiva in se pri obsevanju pljučnih tumorjev kažejo na pljučih kot pnevmonitis in pljučna fibroza, na požiralniku pa kot ulceracija, stenoza ali perforacija.

Najpogostejši zgodnji neželeni učinek med obsevanjem prsnega koša je ezofagitis, ki se pojavi po 2–3 tednih obsevanja, izzveni pa v 2–3 tednih po zaključenem obsevanju. Kaže se kot občutek pekoče bolečine pri požiranju, ki se lahko stopnjuje do hude bolečine, ob nepravilni negi in neustrezni dieti pa stanje lahko dodatno poslabšajo različne okužbe. Ukrepi za zmanjšanje težav vključujejo primeren dietni režim in ustrezno zdravljenje okužb, redko je potrebno obsevanje prekiniti do umiritve težav. Kronična toksičnost obsevanja požiralnika se lahko izraža različno intenzivno, od blagih težav pri požiranju do nezmožnosti požiranja trde hrane, ko je potrebno terapevtsko ukrepanje z dilatacijo požiralnika. Najtežji pozni neželeni učinek, ki je na srečo redek, je nekroza s perforacijo požiralnika in fistulo, ki je lahko za bolnika usodna.

Pnevmonitis je zaplet, ki se tipično začne med 4. in 12. tednom po zaključku obsevanja, lahko pa se pojavi že ob koncu obsevanja, kar velja predvsem za bolnike, ki imajo predpisano visoko dozo obsevanja in/ali sočasno kemoterapijo (Slika 4).

Znaki pnevmonitisa so kašelj, težko dihanje, blago povišana telesna temperatura, neprijetni občutki v prsnem košu in plevritična bolečina. Zaradi nespecifičnih znakov lahko težave lažno pripišemo infekcijski pljučnici, karcinomskemu limfangitisu ali progresu tumorja. Za diagnozo so pomembne radiološke preiskave, predvsem CT prsnega koša, ki prikaže tipične

spremembe na pljučih na mestih vstopa žarkov obsevanja. Zdravljenje s kortikosteroidi lahko zmanjša simptome in tudi kasnejši nastanek pljučne fibroze (Slika 5). Za razliko od akutnih neželenih učinkov, ki po koncu zdravljenja izzvenijo, so kronične okvare tkiv nepopravljive in z leti lahko še napredujejo.



Slika 4. Pnevmonitis 4 tedne po obsevanju pljuč.

Slika 5. Pljučna fibroza več let po obsevanju pljuč.

ZAKLJUČEK

Obsevanje je najpogostejši način zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Razvoj novih tehnik obsevanja sledi napredku, ki smo mu v zadnjih dveh desetletjih priča pri zdravljenju bolnikov, katerih preživetje se le počasi izboljšuje. Nove tehnike obsevanja nam omogočajo dobro obvladovanje neželenih učinkov in manjšo verjetnost za resne in usodne zaplete obsevanja.

V doseganju najboljših rezultatov zdravljenja ima personalizirana multidisciplinarna obravnava bolnikov s pljučnim rakom večji pomen kot kdajkoli prej.



LITERATURA

1. Cancer in Slovenia 2012. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2015.
2. Auperin A, Rolland E, Curran WJ, et al. Concomitant radiochemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2: S310.
3. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. 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.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 695–701.
5. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher Biologically Effective Dose of Radiotherapy Is Associated With Improved Outcomes for Locally Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma Treated With Chemoradiation: An Analysis of the Radiation Therapy Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 425–434.
6. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systemic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.
7. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivièrè A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 748–54.
8. Chang JY, Senan S, Paul M a, 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.
9. Palma DA, Videtic GMM. Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 223–226.