

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – KEMOTERAPIJA

Mojca Unk

## POVZETEK

Leta 2019 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka zbolelo okoli 1600 in umrlo preko 1200 ljudi, kar uvršča pljučni rak v enega izmed rakov z najslabšo prognozo. Petletna preživetja so slaba (okoli 20 %), preživetje pa je odvisno od razširjenosti obolenja. Polovico bolnikov odkrijemo v obdobju, ko je bolezen že razsejana in s tem neozdravljiva. Eno od možnosti zdravljenja pljučnega raka predstavlja sistemsko zdravljenje in enega od treh stebrov predstavlja kemoterapija (preostala dva sta tarčna terapija in zaviralci imunskih nadzornih točk). Kemoterapija podaljša preživetje bolnikov tako pri omejeni bolezni, kjer se uporablja perioperativno, kot pri lokalno napredovali bolezni, kjer se uporablja sočasno z obsevanjem in seveda tudi pri razsejani bolezni, kjer še vedno predstavlja pomembno modaliteto zdravljenja. Kemoterapijo uporabljamo kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z zaviralci nadzornih točk.

## KEMOTERAPIJA

Pred ero kemoterapije je bilo povprečno celokupno preživetje (OS) razsejanega pljučnega raka ob najboljši podporni oskrbi le 2 do 4 mesece. Čeprav so se v 70. letih prejšnjega stoletja za zdravljenje pljučnega raka uporabljale prve generacije kemoterapevtikov, vključno z metotreksatom in doksorubicinom, je bila klinična korist zelo skromna. Bistvena dobrobit kemoterapije za preživetje bolnikov s pljučnim rakom se je pokazala šele po razvoju in uvedbi platine in citostatikov nove generacije, vključno s taksani, vinorelbinom in gemcitabinom v 80-ih in 90-ih letih prejšnjega stoletja. Prelomna metaanaliza kliničnih raziskav, ki jo je leta 1995 izvedla skupina za sodelovanje pri zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka, je pokazala, da je kemoterapija na osnovi platine bistveno izboljšala OS v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo (delež 1-letnega preživetja 15 % proti 5 %). Poleg tega je kemoterapija na osnovi platine pokazala boljšo učinkovitost v primerjavi s shemami brez platine ali z monoterapijo. Klinična raziskava, ki je primerjala štiri različne kombinacije na osnovi platine in citostatikov nove generacije (dvojčki s platino) pri napredovalem nedrobnoceličnem raku pljuč, je pokazala, da se preživetje med različnimi shemami ni razlikovalo, mediano OS je bilo 7,9 meseca; dobro stanje zmogljivosti (ECOG 0 ali 1) pa je bilo pomembno povezano z boljšim preživetjem. Glede na to raziskavo so bile kombinacije platine in navedenih citostatikov nove generacije priporočene kot prvi izbor zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč ne glede na histologijo tumorja.



V začetku leta 2000 je bil uveden pemetreksed kot še en citostatik nove generacije z dokazano učinkovitostjo pri pljučnem raku. Pokazal je izrazito klinično dobrobit pri neploščatoceličnem podtipu, s čimer je potrdil, da je tudi histologija pomembna pri odločitvi glede sistemskega zdravljenja pljučnega raka.

Nove oblike zdravil, ki omogočajo učinkovitejši transport citostatikov po telesu, kot na albumin vezani nanodelci paklitaksela (nab-paklitaksel), so po letu 2010 prav tako pokazali dodatne klinične koristi v smislu učinkovitosti in prenašanja ter bili odobreni kot nove možnosti zdravljenja pljučnega raka.

V zadnjih letih so kombinirani pristopi, ki temeljijo na kombinaciji kemoterapije in zaviralcev imunskih nadzornih točk, pokazali še dodatno izboljšanje OS v primerjavi s samo kemoterapijo.

## SOPOJAVI KEMOTERAPIJE

Neželeni učinki, ki lahko spremljajo kemoterapijo, so različni. Odvisni so od vrste citostatika in so posledica mehanizma delovanja citostatika (celični strupi). Ni nujno, da so neželeni učinki sploh izraženi. Jih pa pričakujemo in poskušamo že vnaprej preprečiti oziroma vsaj omiliti z dobrim podpornim zdravljenjem. Neželeni učinki so lahko splošni (splošna oslabeledost) ali pa lahko prizadenejo katerikoli organski sistem: prebavila (slabost, bruhanje, izguba apetita, sprememba zaznave okusa in vonja, zaprtje, driska), kožo in sluznice (vnetje sluznic, kožne spremembe, izguba las, spremembe nohtov), kostni mozeg (in s tem povečano dovzetnost za okužbe, slabokrvnost, nagnjenje h krvavitvam), mišice in sklepe (bolečine). Citostatiki lahko prizadenejo tudi delovanje jeter, pljuč in ledvic. Neredke so tudi psihične težave, kot so strah, depresija, motnje spomina in koncentracije. Večina neželenih učinkov po prekinitvi uporabe citostatika, z ali brez podpornega zdravljenja, s časom izzveni.

## ZAKLJUČEK

Bolniki z rakom pljuč so lahko med svojo boleznijo zdravljeni tudi s kemoterapijo. Pred odkritjem zaviralcev imunskih nadzornih točk in tarčne terapije je bila kemoterapija edina možnost sistemskega zdravljenja, ki je podaljšala preživetje bolnikov ne glede na stadij. Danes ima vlogo predvsem v kombiniranemu zdravljenju z zaviralci nadzornih točk pri razsejani bolezni, kot samostojno zdravljenje pa je v uporabi še pri zgodnjem in lokalno napredovalem raku pljuč.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.

3. Karnofsky DA. Chemotherapy of neoplastic disease; agents of clinical value. *N Engl J Med.* 1948;19;239(8):299-305.
4. Rockswold GL, Ramsey HE, Buker GD. The results of treatment of lung cancer by surgery, radiation and chemotherapy at a USPHS hospital. *Mil Med.* 1970;135(5):362-8.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311(7010):899-909.
6. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2926-36.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, 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(21):3543-51.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092.
10. Šeruga B. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka: kaj morate vedeti? 4. ponatis 2. izd. iz leta 2014. - Ljubljana: Onkološki inštitut, 2021.