



KLINIČNI PRIMER MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ STADIJA III

Staša Jelerčič, Jan Žagar

POVZETEK

Nedrobnocelični rak pljuč stadija III predstavlja izjemno heterogeno skupino bolezni, kjer so podobno heterogene tudi možnosti zdravljenja; od primarne operacije ter dopolnilne kemoterapije, do predoperativne kemoradioterapije in nato operacije ter nenazadnje definitivne kemoradioterapije in imunoterapije pri inoperabilnih bolnikih. O najustreznejši strategiji zdravljenja se za vsakega pacienta odločamo individualno na multidisciplinarnih konzilijih.

KLINIČNI PRIMER

37-letni gospod, po poklicu slikopleskar, do nedavnih težav aktivni kadilec, brez znanih pridruženih obolenj, je bil prvič obravnavan pri pulmologu decembra 2018 zaradi dalj časa trajajočega kašlja kljub več redom antibiotičnega zdravljenja. Že na rentgenogramu prsnih organov je bil razviden neopredeljen infiltrat levo perihilarno, na CT preiskavi pa ugotovljen 6 x 5,6 centimetrov velik centralni tumor v levem zgornjem režnju s popolno zaporo bronha za levi zgornji pljučni reženj, z vraščanjem v levi glavni bronh, mediastinum in levo glavno pljučno arterijo. Tumor je utesnjeval pulmonalni trunkus in ga ni bilo moč ločiti od povečanih bezgavk levo paratrahealno. Dodatno so patološko povečane bezgavke opisovali še subkarinalno in v levem hilusu. Na CT glave in CT trebuha ni bilo znakov za zasevke.

Opravljena je bila bronhoskopija, kjer so ugotavljali tumorske granulacije na zgornji in zadnji steni levega glavnega bronha, ki se širijo iz bronha za levi zgornji reženj, odvzeti vzorci pa malignoma niso potrdili. Opravil je CT vodeno punkcijo tumorja, kjer sta citološka in histološka analiza dokazali molekularno negativen, PD-L1 10 % pozitiven adenokarcinom.

V začetku februarja 2019 je nato opravil še PET/CT, ki je potrdil centralno nekrotičen tumor z najverjetneje patološkimi bezgavkami v aortopulmonalnem oknu ter pred levim glavnim bronhom. Stadij bolezni je bil ocenjen na T4N2M0. Preiskava pljučne funkcije je bila, razen nekoliko zmanjšane difuzijske kapacitete za CO, v mejah normale.

Pacient je bil nato predstavljen na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju, ki je podal sklep, da je bolnik kandidat za zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo.

Ob pregledu v ambulanti onkologa radioterapevta gospod razen kašlja drugih težav ni navajal, stanje zmogljivosti je bilo ocenjeno po WHO 1, v splošnem statusu posebnosti ni bilo. Bolnik se je strinjal s predlaganim zdravljenjem.

Bolnik je zdravljenje pričel z uvodno kemoterapijo po shemi gemcitabin/cisplatin, aplikacije so potekale brez večjih posebnosti. Po dveh ciklikih je bila dokumentacija ponovno predstavljena torakalnemu kirurgu, ki je bil mnenja, da bi prišla v poštev pulmektomija, ki jo je bolnik po premisleku zavrnil ter nadaljeval z radikalnim obsevanjem in konkomitantno kemoterapijo po shemi etopozid/cisplatin. Prvi ciklus le-te je bil predčasno zaključen zaradi respiratornega infekta, drugi pa zaradi izrazito slabega počutja, slabosti in neješčnosti. Zdravljenje je nadaljeval z obsevanjem, ki ga je zaključil po prejeti dozi 66 Gy v 33 frakcijah.

Mesec dni po zaključeni radiokemoterapiji opravljen evalvacijski CT je pokazal delni regres bolezni. Pulmološki konzilij je bil mnenja, da je gospod kandidat za dopolnilno zdravljenje z durvalumabom.

Med enoletno vzdrževalno imunoterapijo so ugotavljali blage oblike imunske pogojenih neželenih učinkov: izpuščaj na koži rok, paronihijo ter artralgijske okončin. Omenjene težave so minile po jemanju antihistaminikov, lokalnih kortikosteroidov ter analgetikov. Ob koncu zdravljenja je bil gospod napoten na obravnavo k psihologu.

Na nadaljnjih kontrolnih CT preiskavah so opisovali radiološko stabilno bolezen v obsevanem področju, še vedno pa prisoten ostanek tumorja, brez jasnega napredovanja bolezni drugje po telesu.

Dokumentacija je bila ponovno predstavljena na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju z vprašanjem možnosti operativne odstranitve ostanka tumorja. Bolnik se je z operativnim posegom strinjal.

Septembra 2020 je bila opravljena levostranska pulmektomija v UKC Ljubljana, pooperativni potek je minil brez zapletov. Histološki izvid resektata je pokazal dve žarišči rezidualnega adenokarcinoma, tako v levem zgornjem kot v levem spodnjem režnju ter rezidualne metastatske depozite adenokarcinoma v hilarnih in lobarnih bezgavkah. Šlo je za patološki stadij po neoadjuvantnem zdravljenju ypT4N1. Malignom je bil izrezan v zdravo.

Po zaključenem zdravljenju je pacient potreboval laringoplastiko zaradi intraoperativne poškodbe laringealnega živca, ki se je kazala s hripavostjo ter oteženim govorom. Med nadaljnjim sledenjem je sprva navajal občasen pojav izpuščajev na rokah, najverjetneje kot posledico predhodnega zdravljenja z imunoterapijo. Ostajajo tudi občasne bolečine po levi



strani prsnega koša ter pričakovano zmanjšana telesna zmogljivost po pulmektomiji. Na zadnji CT preiskavi oktobra 2022, torej 2 leti po zaključenem multimodalnem zdravljenju, znakov za recidiv ali progres bolezni nismo zabeležili.

RAZPRAVA

Definitivna kemoradioterapija in dopolnilna imunoterapija že nekaj let veljata za standard zdravljenja bolnikov z inoperabilnim nedrobnoceličnim rakom v stadiju III. Kljub dodatku vzdrževalne imunoterapije, ki je v prelomni PACIFIC raziskavi pokazala njeno dobrobit tako v času do progressa kot v celokupnem preživetju, žal še vedno ugotavljamo tako lokoregionalno ponovitev bolezni kot rezidualno bolezen pri okrog tretjini bolnikov. Zaenkrat v takih primerih ni splošnega poenotenja glede najbolj primerne strategije zdravljenja. Odločitev je vezana na konkretno situacijo bolnika ter podana na multidisciplinarnem konziliju, kjer sodelujejo različni strokovnjaki torakalne onkologije. Možnosti zdravljenja so zelo različne: nadaljevanje s sistemsko terapijo, ponovnim obsevanjem, z reševalno operacijo, oz. s konzervativnimi (simptomatskimi) ukrepi.

Reševalna operacija, torej operacija po predhodnem radikalno zastavljenem zdravljenju z obsevanjem, ki ni bila izhodno predvidena, je praktično edini način zdravljenja, ki lahko nudi ozdravitev bolezni; ostali načini so usmerjeni v podaljšanje časa do nadaljnega progressa oz. usmerjeni v lajšanje bolnikovih težav. Pooperativni zapleti take vrste operacij, kot so nastanek bronhopulmonalne fistule, okužbe, poškodbe laringealnega živca, akutnega respiratornega distress sindroma (ARDS) itd., so pogostejši kot po primarnih resekcijah. Vzrok zato gre predvsem na račun poobsevalne fibroze in slabšega celjenja tkiv v obsevanem področju. Tehten izbor bolnikov ter izkušnost torakalnega kirurga znotraj specializiranih ustanov sta ključna dejavnika za čim ugodnejši izhod reševalnih operacij.

LITERATURA

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2342-2350.
2. Bertolaccini L, Spaggiari L. Salvage pneumonectomy after definitive chemo-radiotherapy. *Shanghai Chest.* 2020; 4: 14-18.
3. Hamada A, Soh J, Mitsudomi T. Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for patients with non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(1):555-562.
4. Schreiner W, Dudek W, Lettmaier S, et al. Should salvage surgery be considered for local recurrence after definitive chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer? *Journal of Cardiothor Surg.* 2016; 11:9-16.