



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Mojca Unk

UVOD

Zdravljenje pljučnega raka je kompleksno. Kako bomo bolnika zdravili, je odvisno od več dejavnikov. Zdravljenje se razlikuje glede na obseg bolezni, histološki podtip, prisotnosti ali odsotnosti molekularnih prediktivnih označevalcev ter izraženosti liganda beljakovine programirane celične smrti 1 (PD-L1), stanja zmogljivosti bolnika in njegovih spremljajočih bolezni in stanj. Glavni vrsti zdravljenja sta lokalno (operacija, obsevanje ...) in sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčno zdravljenje, zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), bispesificna zdravila, konjugati protiteles in zdravil). Za doseganje najboljših odgovorov se različne vrste zdravljenj prepletajo med potekom bolezni. Danes je sistemsko zdravljenje vpleteno v obravnavo skorajda vseh bolnikov s pljučnim rakom v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih bolezni in stanj.

KEMOTERAPIJA

Čeprav je napredek na področju tarčnega zdravljenja in imunomodulatornih zdravil vodil v revolucijo zdravljenja pljučnega raka, ostaja kemoterapija še vedno ena od bistvenih vrst njegovega zdravljenja. Kemoterapija ima prepričljivo klinično (in statistično) dobrobit, bodisi kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenj, v preživetju in kakovosti življenja bolnikov z zgodnjim, lokalno napredovalim in razsejanim pljučnim rakom. Kombinirani pristopi z drugimi vrstami sistemskih in lokalnih zdravljenj so že pokazali obetavne rezultate in so še vedno aktivno raziskovani.

Vsi citostatiki delujejo tako, da zmanjšujejo celično rast in proliferacijo ne samo rakavih celic, ampak tudi zdravih. To vodi v učinek zdravljenja in sopojava. Kemoterapija deluje v različnih fazah celičnega ciklusa: nastanek dvojne vijačnice (alkilirajoči agensi, preparati platine), podvojevanje DNK (topoizomerazni zaviralci, antimetaboliti, antitumorski antibiotiki) ali nastajanja delitvenega vretena (zaviralci mikrotubulnega vretena). Nameni zdravljenja s kemoterapijo pri pljučnem raku so različni: pri omenjeni bolezni nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) se uporablja v sklopu dopolnilnega zdravljenja pred ali po operaciji (danes sicer večinoma v kombinaciji z ZIKT) za izboljšanje preživetja operabilne bolezni. Pri lokalno napredovali bolezni, tako pri NDPR kot drobnoceličnem pljučnem raku (DRP), se uporablja kot radiosenzibilizator med obsevanjem, kar prav tako vodi v izboljšanje preživetja. Paliativna kemoterapija pri bolnikih z razsejano boleznijo ima cilj zmanjšanje obsega bolezni in s tem izboljšanje kakovosti in dolžine življenja.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Rakave celice se zaradi razlik v svojem genskem zapisu in s tem končnih proteinih razlikujejo od normalnih celic. Posledično se lahko hitreje delijo in metastazirajo. Tarčno zdravljenje raka deluje na podlagi teh razlik in cilja na specifične gene in proteine raka, ki prispevajo k rasti in preživetju raka. S tem zavira rast in širjenje rakavih celic. Ker je delovanje usmerjeno na izbrane celice, se izboljša učinkovitost zdravljenja ter omeji poškodba zdravih celic (manj izraženih pojavov).

Tarčno zdravljenje danes uporabljamo v vseh stadijih NDRP; njihova uporaba izboljša preživetje bolnikov z omejeno boleznijo (izbrani bolniki z dokazano mutacijo EGFR in preureditvijo ALK), lokalno napredovalo boleznijo (izbrani bolniki z dokazano mutacijo EGFR) ter bolnike z razsejano boleznijo (izbrani bolniki z dokazano mutacijo EGFR, BRAF, KRAS, MET, HER2 ter preureditvami ALK, ROS-1, RET in NTRK). Da bi našli najučinkovitejše zdravljenje za primernega bolnika, je danes potrebno prepoznati genske spremembe ali spremembe končnih proteinov. V Sloveniji se rutinsko uporablja refleksno testiranje z metodo sekvenciranja naslednje generacije pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP. Lahko pa se testiranje izvede tudi na zahtevo klinika (pri mlajših bolnikih, nekadilcih) pri bolnikih s ploščatoceličnim NDRP. Prediktivni molekularni označevalci po navadi niso izraženi pri DPR. Kljub temu, da gre za izredno učinkovito zdravljenje, pa ima tarčno zdravljenje tudi nekaj omejitev. Te so: razvoj odpornosti na zdravljenje, sopojava zdravljenja in visoka cena novih tarčnih zdravil (kar omejuje dostopnost za vse primerne bolnike).

ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Največji dosežek pri zdravljenju raka v zadnjem desetletju je nedvomno uvedba imunomodulatornih zdravil, usmerjenih proti limfocitom T. Ta zdravila zavirajo kontrolne točke imunskega sistema, kot na primer s citotoksičnimi T-limfociti povezana beljakovina 4 (CTLA-4), beljakovina programirane celične smrti 1 (PD-1), PD-L1 in gen za aktivacijo limfocitov 3 (LAG-3). Leta 2011 je bil odobren ipilimumab (protitelo, ZIKT) za zdravljenje bolnikov z malignim melanomom. Danes pa ZIKT predstavljajo nepogrešljiv del zdravljenja vseh stadijev NDRP in DPR pri izbranih bolnikih. V redni klinični praksi danes uporabljamo zaviralce PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab), zaviralce PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) in zaviralca CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab). Uporabljamo jih kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji. Glavni razlog za široko uporabo ZIKT je izboljšanje preživetja omejene in lokalno napredovale bolezni ter možnost ozdravitve pri razsejani, do nedavno popolnoma neozdravljivi bolezni. Kateri bolniki bodo na zdravljenje z ZIKT odgovorili, danes ni popolnoma razjasnjeno.



KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO

Razvoj zdravil iz skupine konjugati protitelo-zdravilo je omogočil napredek v tehnologiji izdelave treh ključnih komponent zdravila: monoklonsko protitelo, citotoksična učinkovina (angl. payload) in veznik (angl. linker) ter napredek v prepoznavanju molekularnih prediktivnih označevalcev. Trastuzumab-derukstekan predstavlja dodatno možnost sistemskega zdravljenja po izčrpanem zdravljenju prvega reda pri izbranih bolnikih z razsejanim NDPR in dokazano gonilno spremembo, mutacijo HER-2.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

Bispecifična protitelesa (angl. bispecific antibodies; bsAB) predstavljajo dodaten napredek v zdravljenju pljučnega raka, saj ponujajo nov pristop z delovanjem na več antigenov na rakavih celicah ali z vključevanjem imunskih celic za povečanje uničevanja tumorskih celic. S tem sicer povečamo odgovor na zdravljenje, vendar je tudi sopojavov več. V redni uporabi je danes pri razsejanem NDPR amivantamab za izbrane bolnike z razsejano boleznijo NDPR in dokazano insercijo 20 EGFR v kombinaciji s kemoterapijo in pogostima mutacijama EGFR v kombinaciji z zaviralcem EGFR. Pri razsejanem DPR pa zelo obetajoče rezultate kaže tarlatamab, tako v monoterapiji kot v kombinaciji z ZIKT, vendar v Evropski uniji še ni odobren.

ZAKLJUČEK

Sistemsko zdravljenje pljučnega raka, ki vključuje kemoterapijo, tarčno zdravljenje, ZIKT, konjugate protitelo-zdravilo in bispecifična protitelesa, je v zadnjih dveh desetletjih doživelo znaten napredek. Vpleta se v multimodalno obravnavo vseh stadijev bolezni pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih bolezni in stanj. Čeprav kemoterapija še vedno ostaja ena od temeljev zdravljenja, zlasti v kombinaciji z ZIKT, danes sistemsko zdravljenje temelji na personaliziranem pristopu z upoštevanjem genetike tumorja in molekularnih značilnosti.

LITERATURA

1. Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom 2023; 27(1):[30 ‘ 8 p.].
2. Hendriks LE, Cortiula F, Mariamidze E, Martins Branco D, Pentheroudakis G, Reck M. ESMO Non-Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Living Guideline v1.2. 2025.
3. Hendriks LE, Cortiula F, Mariamidze E, Martins Branco D, Pentheroudakis G, Reck M. ESMO Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Living Guideline v1.2. 2025.
4. Duratović Konjević A. Dnevi internistične onkologije 2024. 2024.