



NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ - PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA Z NEOBIČAJNIM MOLEKULARNIM PROFILOM

Ana Geltar, Urška Janžič

UVOD

Pljučni rak predstavlja vodilni vzrok smrti zaradi raka po vsem svetu, pri čemer nedrobnocelični rak pljuč (NDRP) predstavlja več kot 80 % vseh primerov. Približno 25–30 % bolnikov z NDRP ima ob diagnozi potencialno resektabilno bolezen, delež le-teh pa se bo z uvajanjem presejalnih programov v prihodnosti verjetno še povečal. Kirurško zdravljenje ima pri zgodnjem stadiju bolezni ključno vlogo, vendar je tveganje za ponovitev bolezni visoko. Znotraj petih let po operaciji se rak ponovi pri kar 30–55 % bolnikov. Adjuvantna ali neoadjuvantna kemoterapija prinaša zgolj pribl. 5 % izboljšanje 5-letnega preživetja v primerjavi s samo operacijo.

V zadnjem času so klinične študije pokazale, da vključitev zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v perioperativnem zdravljenju pomembno izboljša stopnjo kompletnega patološkega odgovora, preživetja brez ponovitve bolezni (angl. EFS – event free survival oz. DFS – disease free survival) in celokupnega preživetja (OS – angl. overall survival). Pri manjši podskupini bolnikov s prisotnimi molekularnimi alteracijami (EGFR mutacije, ALK preureditve) pa so že na voljo dokazi o izboljšanju preživetja z uporabo tarčne terapije v pooperativnem zdravljenju. Čeprav so ALK preureditve bolj značilne pri bolnikih z neskvamoznoceličnim NDRP, so opisane tudi pri skvamoznoceličnem raku pljuč, kar potrjuje pomen razširjenega molekularnega testiranja tudi pri bolnikih brez klasičnega histološkega profila. V nadaljevanju predstavljamo klinični primer bolnika z zgodnjim rakom pljuč, pri katerem smo morali pristop zdravljenja zaradi zapleta in molekularnega testiranja nekoliko prilagoditi.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

61-letni moški, kadilec s KOPB, sladkorno boleznijo tipa 2 na per os terapiji, hiperlipidemijo in PAOB (st. po femoralnem obvodu leta 2021) je bil marca 2025 obravnavan pri osebnem zdravniku zaradi napredovale dispneje, dražečega kašlja in hujšanja. Opravil je rentgenogram pljuč, nato pa še CT slikanje prsnega koša, kjer je bila opisana 85 mm velika konsolidacija v desnem spodnjem režnju (DSR) v tesnem stiku s posteriorno plevro. CT glave in trebuha ni pokazal znakov za razsoj bolezni, kar je potrdilo tudi PET-CT slikanje. Klinični stadij je bil opredeljen kot T4N0M0.

Bronhoskopija z endobronhialnim ultrazvokom (EBUZ), pri kateri so bile odvzete biopsije bronha ter punktirane mediastinalne bezgavke, ni potrdila maligne bolezni, zato je bila v nadaljevanju opravljena še CT-vodena punkcija tumorja. Histološki izvid je potrdil skvamoznocelični karcinom DSR z nizko izraženostjo PD-L1 1 %.

Funkcionalna ocena pljučne funkcije je bila zadovoljiva z rahlimi odkloni, ki so jih pripisali dolgoletnemu kajenju. Gospodova dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem konziliju, kjer je bilo predlagano neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, kateremu bi sledila operacija.

Ob prvem pregledu v ambulantni internista onkologa je bil bolnik v dobrem splošnem stanju (PS po WHO 1), avskultatorno je bila desno bazalno prisotna zamolkline, v preostalem kliničnem statusu ni bilo večjih posebnosti. Rentgenska slika je poleg znanega tumorja na novo pokazala izliv desno. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna blaga levkocitoza (Lkci 10,3), povišan CRP (57) ter hiperkalcemija (korigirani Ca 3,21 mmol/L), ki je bila korigirana z izdatno parenteralno hidracijo. Ob sumu na hiter progres bolezni je bil gospod sprejet za dodatno diagnostiko. Citološki izvid plevralnega punktata je pokazal eozinofilni eksudat, v mikrobioloških vzorcih pa je porasel *Streptococcus anginosus*, občutljiv na vse testirane antibiotike. Gospod je nato prejemal antibiotično terapijo s piperacilin tazobaktamom, kljub vstavljenemu torakalnemu drenu je empiem vztrajal. Bolnik je bil za toaleta empiema in sočasno operativno zdravljenje karcinoma premeščen na kirurški odderek. Opravljena je bila dekortikacija pljuč ter desna spodnja lobektomija z limfadenektomijo. Brisi plevralne votline so bili sterilni, bolnik je po operaciji nadaljeval z antibiotičnim zdravljenjem, ob čemer je prišlo do upada vnetnih parametrov. Histopatološki izvid je ponovno potrdil skvamoznocelični karcinom, patološki stadij pT4 pN0, šlo je za R0 resekcijo. Z metodo sekvenciranja nove generacije (NGS) je bila dokazana prisotnost treh različnih fuzij tipa EML4-ALK.

Gospodova dokumentacija je bila ponovno predstavljena na multidisciplinarnem konziliju, kjer so glede na molekularne ugotovitve svetovali spremembo pristopa adjuvantnega zdravljenja. Predvidena je uvedba adjuvantnega tarčnega zdravljenja z ALK inhibitorjem.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Klinični primer prikazuje dinamiko odločanja v obravnavi lokalno napredovalega NDRP. Kljub začetnemu načrtu za neoadjuvantno sistemsko zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in ZIKT je potek bolezni z zapletom še pred pričetkom zdravljenja ter naknadno ugotovitvijo redke ALK fuzije pri skvamoznoceličnem karcinomu privedlo do spremembe pristopa zdravljenja.

S tem želimo poudariti pomen celostne molekularne diagnostike tudi pri tumorjih, kjer takšnih sprememb ne pričakujemo. Kljub netipični histologiji je odkritje ALK preureditve omogočilo uvedbo tarčnega zdravljenja skladno z novo paradigmo zdravljenja zgodnjih stadijev NDRP.



Študija ALINA je pokazala, da ima adjuvantno zdravljenje z alektinibom pri bolnikih z operabilnim ALKpozitivnim NDRP stadija IB-IIIa pomembno prednost pred kemoterapijo. Dvoletno preživetje brez ponovitve bolezni je doseglo 93,6 % (v primerjavi s 63,7 % pri kemoterapiji), ob znatnem zmanjšanju tveganja za ponovitev bolezni v centralnem živčevju. Gre za pomemben premik pri zdravljenju bolnikov z zgodnjim ALKpozitivnim NDRP, kjer je operacija šele prvi korak celostne obravnave.

LITERATURA

1. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Alectinib in Resected ALKPositive Non-SmallCell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1265–1276.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51.
3. Camidge DR, Doebele RC, Kerr KM. Management of ALK-positive non-small cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):676–692.
4. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–1985.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–3559.