

NOWOCZESNE METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Modern methods of treatment of nonsmall cell lung cancer

Agata Śliwińska, Klaudia Wolańczyk

Studentki pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna we Wrocławiu

adres do korespondencji: izabella.uchmanowicz@am.wroc.pl

STRESZCZENIE:

Rak płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Pomimo rozwoju medycyny wciąż głównymi metodami walki z rakiem płuc są operacje chirurgiczne oraz radioterapia i chemioterapia, które stanowią alternatywę dla pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. W podjęciu decyzji dotyczącej zastosowania poszczególnych technik leczenia pod uwagę są brane: stadium zaawansowania choroby, stan ogólny pacjenta i choroby współistniejące. W związku z licznymi powikłaniami występującymi w przebiegu stosowania głównych metod terapii oraz brakiem pewności co do całkowitego wyleczenia opracowywane są coraz to nowsze, skuteczniejsze rozwiązania. Artykuł zawiera krótkie opisy wybranych najnowszych sposobów w terapii niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), tj. radioterapii stereotaktycznej z wykorzystaniem robota Cyber Knife, chemioterapii z zastosowaniem cysplatyny, leczenia za pomocą drobnocząsteczkowych inhibitorów tyrozynowej kinazy oraz ablacji prądem o wysokiej częstotliwości radiowej (radiofrequency ablation – RFA). Wymienione techniki są znacznie skuteczniejsze niż standardowe, a ponadto obserwuje się mniejsze zagrożenie wystąpienia powikłań po ich zastosowaniu. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że obecnie prowadzone są badania kliniczne nad nowymi obiecującymi metodami. Działania w kierunku poszukiwania coraz to nowszych sposobów leczenia roją na przyszłość dając nadzieję na znalezienie niezawodnej metody, pozwalającej na całkowity powrót do zdrowia chorych ze zdiagnozowanym rakiem płuc.

Słowa kluczowe: rak płuc, leczenie, metody terapii.

SUMMARY

Lung cancer is the leading cause of death from cancer. Despite the development of medicine is still the main methods of struggle with lung cancer are surgery and radiotherapy and chemotherapy, an alternative for patients ineligible for surgery. The decision regarding the use of various treatment techniques are taken into account: stage of disease, general condition of the patient and concomitant diseases. Following a number of complications occurring in the course of the main ways of treatment and the lack of certainty as to cure the disease are developed newer, more effective solutions. The article contains brief descriptions of the latest methods in the treatment of small cell lung cancer (NSCLC), ie, stereotactic radiotherapy using a robot Cyber Knife, chemotherapy with cisplatin, treatment with small molecule tyrosine kinase inhibitors and the ablation of high-frequency RF (Radiofrequency Ablation – RFA). These techniques are much more effective than standard, and also observed a lower risk of complications after their use. The available literature shows that current clinical trials are ongoing to develop new promising methods. Efforts to search for newer and newer therapies hold promise for the future by giving hope to find a reliable method that allows for complete recovery of patients diagnosed with lung cancer.

Key words: lung cancer, treatment, therapy methods.

WSTĘP

Rak płuc jest chorobą, która dotyka coraz większą liczbę ludzi. Ten rodzaj nowotworu jest szczególnie niebezpieczny, ponieważ na początku choroby nie daje żadnych niepokojących objawów. Jego „cichy” rozwój jest jedną z głównych przyczyn, dla której chorzy dowiadują się o jego istnieniu bardzo późno. Często w momencie wykrycia nowotworu płuc jedynym sposobem leczenia, jaki pozostaje, jest jego chirurgiczne usunięcie. Niekiedy jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego stosowana jest chemioterapia lub radioterapia. Niestety bywa też tak, że dla chorego na raka płuca jedyną alternatywą jest leczenie paliatywne.

Rak płuc jest jednym z najczęstszych nowotworów u ludzi. W Polsce rocznie umiera z tego powodu około 20 000 osób. Większość nowotworów złośliwych płuca (80–85%) stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Najczęstszymi typami NDRP są rak płaskonabłonkowy, gruczolowy i wielkokomórkowy.

KLASYFIKACJA RAKA PŁUCA

Ocena stopnia zaawansowania raka płuca ma zasadnicze znaczenie dla podejmowania decyzji leczniczych i wyboru sposobu postępowania. Ocena ta opiera się na danych uzyskanych podczas badania przedoperacyjnego, wynikach mediastinoskopii, torakotomii oraz na wynikach badania patomorfologicznego preparatu pooperacyjnego [1].

Nieinwazyjną metodą oceny stopnia zaawansowania nowotworu jest standardowe tyłno-przednie oraz boczne zdjęcie rentgenowskie. Oprócz zmian o charakterze guza oraz zmian wew-

nątrz oskrzeli można również wykryć zmiany w węzłach chłonnych wnek i śródpiersia oraz obecność płynu w opłucnej [2].

Klasyfikacja raka płuca według systemu TNM (zmodyfikowanego międzynarodowego systemu oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworów) opiera się na cechach guza pierwotnego (T), obecności przerzutów do węzłów chłonnych (N) i przerzutów w narządach odległych (M). Służy do oceny rozprzestrzenienia nowotworu złośliwego w chwili pierwszego przyjęcia pacjenta do szpitala. Jej wynik jest istotny, ponieważ umożliwia ocenę postępu choroby i skuteczności leczenia [1, 3].

T – guzy pierwotne:

TX – guz jest rozpoznany na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinach z układu oddechowego, ale nie jest uwidoczniony radiologicznie ani bronchoskopowo, także każdy guz, którego nie można ocenić w badaniach kontrolnych.

T0 – nowotwór bezobjawowy.

T1S – nowotwór *in situ*, przedinwazyjny.

T1 – guz o największym wymiarze wynoszącym 3 cm lub mniejszy, otoczony przez tkankę płucną lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie wykazujący naciekania oskrzela płatowego.

T2 – guz o największym wymiarze przekraczającym 3 cm lub guz każdej wielkości, który albo nacieka opłucną trzewną, albo powoduje niedodmę lub stan zapalny płuca (wskutek upośledzenia drożności oskrzela), sięgające okolicy wneki. Bronchoskopowo nie wykracza poza oskrzele płatowe lub też nie leży bliżej niż 2 cm od ostrogi głównej. Towarzysząca guzowi niedodma lub stan zapalny nie mogą obejmować całego płuca.

T3 – guz każdej wielkości, bezpośrednio szerzący się na ścianę klatki piersiowej (łącznie z guzem Pancoasta), przeponę, opłuc-

ną śródpiersiową lub osierdzie, ale nie naciekający serca, wielkich naczyń, tchawicy, przełyku ani trzonu kręgowego.

N – zajęcie węzłów chłonnych:

N0 – niewyczuwalne, nie stwierdza się przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych.

N1 – przerzuty do węzłów chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza, także zajęcie tych węzłów przez bezpośrednie naciekanie.

N2 – przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie guza.

N3 – przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie przeciwnej, węzłów wnekowych po stronie przeciwnej, także zajęcie węzłów okolicy mięśni pochyłych lub węzłów nadobojczykowych (po stronie guza lub przeciwnej).

M – przerzuty odległe:

M0 – brak, nie stwierdza się obecności przerzutów odległych.

M1 – obecność przerzutów w narządach odległych [1].

Wyodrębnia się dwa stadia niedrobnokomórkowego nowotworu płuc:

- stadium choroby ograniczonej (LD) – zmiany nowotworowe ograniczają się do obszaru połowy klatki piersiowej,
- stadium choroby uogólnionej (ED) – zmiany nowotworowe naciekają przeciwną połowę klatki piersiowej, stwierdza się również występowanie przerzutów odległych.

W NDRP na podstawie tej klasyfikacji szczegółowo możemy wyróżnić następujące stopnie zaawansowania klinicznego choroby:

Stopień **0**: Tis N0 M0.

Stopień **IA**: T1 N0 M0.

Stopień **IB**: T2 N0 M0.

Stopień **IIA**: T1 N1 M0.

Stopień **IIB**: T2 N1 M0, T3 N0 M0.

Stopień **IIIA**: T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0.

Stopień **IIIB**: każde T N3 M0, T4 każde N M0.

Stopień **IV**: każde T, każde N M1.

WYNIKI BADAŃ

Sposób leczenia pacjentów cierpiących na NDRP zależy od stadium zaawansowania nowotworu, ogólnego stanu chorego i chorób współistniejących. Do resekcji mięszu płucnego kwalifikuje się jedynie około 15–20% ogółu chorych na NDRP. Niestety, wyniki leczenia chorych na ten nowotwór są wysoce niezadowolające, ponieważ wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego nie przekracza 15%. Najczęstszą formą niepowodzenia w leczeniu NDRP, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.

Ogólnie leczenie NDRP obejmuje chirurgię, radioterapię, klasyczną chemioterapię i, od niedawna, leczenie ukierunkowane na cele molekularne [4, 5].

Radioterapia

W ostatnim okresie coraz więcej autorów sugeruje stosowanie radioterapii przyspieszonej także w leczeniu paliatywnym, ponieważ przynosi ona rezultaty zbliżone do leczenia o założeniu radykalnym. Opiera się na skróconym czasie napromieniania, tj. napromienianie 6–7 dni w tygodniu lub podwyższenie dawki dziennej. Napromienianie przyspieszone może być techniką stosowaną w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto radioterapia prowadzona metodą napromieniania przyspieszonego jest dobrze tolerowana przez chorych [6].

W leczeniu NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania, nieoperacyjnego z powodu schorzeń współistniejących, wskazuje się możliwość zastosowania nowej metody leczenia promieniami – radioterapii stereotaktycznej. Do metody tej od niedawna zaliczany jest nowoczesny robot Cyber Knife z opcją śledzenia guza, który używa nieinwazyjnych technik lokalizacji guza na podstawie analizy obrazu. Robot jest niezwykle pomocny przy precyzyjnym nakierowywaniu wiązki promieniowania, gdzie

jest ona zawsze skierowana bezpośrednio na guz. Poruszenie się pacjenta w trakcie operacji jest natychmiast wykrywane przez kamery, co jest sygnałem dla robota o konieczności korekcji ustawienia akceleratora liniowego, przed wypuszczeniem wiązki promieniowania. Zastosowanie Cyber Knife znacznie skraca czas trwania zabiegu operacyjnego.

W Polsce ten system leczenia jest dostępny już od stycznia 2011 r. w Centrum Onkologii w Gliwicach. Dokonany przegląd piśmiennictwa wskazuje, że ta nowoczesna technika radioterapii pozwala na osiągnięcie 85–100% wyleczeń miejscowych u chorych na NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania, przy akceptowalnej tolerancji tkanek zdrowych [7].

Chemioterapia pierwszej linii w zaawansowanej postaci NDRP

W przypadku chemioterapii również można zaobserwować znaczne postępy. W okresie kilku ostatnich lat przeprowadzono liczne badania skuteczności nowych preparatów działających na poziomie komórki w leczeniu zaawansowanej postaci NDRP. Prowadzone próby skupione były na analizie wyników leczenia z użyciem chemioterapii, w której zastosowano cysplatinę z dodatkiem nowych obiecujących substancji terapeutycznych i porównywały je z wynikami standardowego leczenia. Cysplatina jest nieorganicznym związkiem chemicznym platyny o działaniu cytostatycznym. W 2004 r. przedstawiono rezultaty międzynarodowego wieloośrodkowego badania, w którym u około 2000 chorych leczonych chemioterapią uzupełniającą z użyciem cysplatyny wykazano zwiększenie o 4% całkowitego 5-letniego przeżycia w I, II, III stadium NDRP. Korzyść tej metody terapeutycznej jest szczególnie zauważana w stadiach IB, II, IIIA. Ponadto chemioterapia z zastosowaniem cysplatyny prowadzona jednocześnie z radioterapią zwiększa przeżywalność chorych w stadium IIIB w porównaniu ze stosowaniem tych metod jedna po drugiej oraz radioterapii jako samodzielnego leczenia.

Chemioterapia drugiej i trzeciej linii zaawansowanego NDRP

Jeżeli stan ogólny pacjenta na to pozwala, możliwe jest wprowadzenie leczenia drugiego rzutu. Najczęściej podawanymi lekami w drugim etapie leczenia są: docetaksel, pemetreksed, gefitynib oraz erlotynib. Wszystkie opublikowane do tej pory wyniki badań wykazują, że leczenie drugiej linii odniesie lepszy skutek u chorych, którzy dobrze odpowiedzieli na leki pierwszego rzutu, niż u pacjentów pierwotnie opornych na leczenie.

Terapie celowane dla NDRP

Terapia ukierunkowana na cele molekularne stanowi nowy kierunek w systemowym leczeniu chorych na nowotwory złośliwe. Działanie terapii celowanej ukierunkowane jest na tkanki nowotworowe i polega na hamowaniu poszczególnych szlaków molekularnych onkogenezy oraz na indukcji niszczenia tych tkanek przez naturalne siły obronne organizmu.

Aktualnie najczęstszą tendencją w onkologii klinicznej jest poszukiwanie substancji terapeutycznych mających zdolność oddziaływania na struktury molekularne wewnątrz komórek rakowych. W przypadku NDRP wyróżnia się dwa szlaki komórkowe, których hamowanie wiąże się z najlepszym efektem terapeutycznym. Są to te z udziałem receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR). Obecnie kilka innych szlaków molekularnych mogących odgrywać rolę w angiogenezie znajduje się we wczesnym stadium badań klinicznych lub w fazie badań przedklinicznych.

Działanie doustnych drobnocząsteczkowych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynibu i gefitynibu – polega na odwracalnym hamowaniu receptorowego białka, które występuje u chorych na NDRP w związku z mutacjami w genie EGFR. Oba te leki w badaniach klinicznych II fazy wykazały się aktywnością w drugiej oraz trzeciej linii leczenia zaawansowanej postaci NDRP. W 2003 r. gefitynib otrzymał zgodę *Food and Drug Administration* (FDA) na wykorzystanie jako lek trzeciej linii w zaawansowanej postaci NSCLC [8, 9].

Ablacja prądem o wysokiej częstotliwości radiowej (radio-frequency ablation – RFA)

Ablacja prądem o częstotliwości radiowej jest technologią małoinwazyjną, której wstępne wyniki są bardzo obiecujące, aczkolwiek brak jest wieloletnich obserwacji potwierdzających jej skuteczność. Zabieg polega na wbiciu igły elektrody RFA dokładnie w tkankę guza pod kontrolą przezskórnej tomografii. Metoda ta powoduje jedynie minimalne uszkodzenia otaczającej tkanki, co jest nieuniknionym następstwem działania prowadzącego do śmierci komórki i martwicy w sferycznym obszarze wokół elektrody. Warunkami jej zastosowania są guz, którego średnica nie przekracza 5 cm oraz jego lokalizacja w zasięgu igły. Najczęściej występującym powikłaniem zabiegu jest odma.

Tabela 1. Standardy leczenia pacjentów z NDRP w zależności od stopnia zaawansowania [8]

Stadium zaawansowania	Leczenie
IA	operacja
IB, IIA, IIB	zabieg chirurgicznej i adiuwantowa chemioterapia z cysplatyną
IIIA	jeżeli jest możliwe wykonanie lobektomii – chemioterapia neo-adiuwantowa i zabieg chirurgiczny, jeżeli wykonanie lobektomii jest niemożliwe – radykalna chemioterapia
IIIB	radykalna chemioradioterapia
„Mokry” IIIB, IV	leczenie paliatywne systemowe z wyboru

WNIOSKI

Wymienione nowoczesne techniki pomocne w leczeniu NDRP są wykorzystywane w Polsce, aczkolwiek ich dostępność nie jest satysfakcjonująca. Każde Centrum Onkologiczne w Polsce powinno być zaopatrzone w najnowsze sprzęty oraz środki farmakologiczne. Należałoby również wprowadzać procedury leczenia i opieki uwzględniające najnowsze standardy. W zakresie radioterapii opracowano nowy system leczenia NDRP – radioterapię przyspieszoną, a także radioterapię stereotaktyczną. Jednym z najnowocześniejszych osiągnięć jest robot Cyber Knife wchodzący w zakres radioterapii stereotaktycznej. Jeżeli chodzi o chemioterapię, to nowością jest stosowanie takich leków, jak: cysplatyny, docetakselu, pemetreksedu, gefitynibu oraz erlotynibu. Również terapia ukierunkowana na cele molekularne stanowi nowy kierunek w systemowym leczeniu chorych na NDRP. Kolejną nowoczesną, obiecującą metodą jest ablacja prądem o częstotliwości radiowej. Wymienione w korzyści ze stosowania nowych metod dają nadzieję na poprawę jakości i skuteczności leczenia pacjentów cierpiących na raka płuca, przez skrócenie czasu trwania zabiegu, ograniczenie możliwych powikłań, a co z tym się wiąże – skrócenie czasu hospitalizacji. Nowoczesne metody dają szansę zarówno pacjentom cierpiącym na NDRP we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby. Inwestycja w zakup nowych sprzętów i wprowadzenie najnowszych procedur dają szansę na uzyskanie niewymiernych korzyści dla jednostek i całego społeczeństwa.

BIBLIOGRAFIA

1. Jeziorski A. *Onkologia. Podręcznik dla pielęgniarek*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
2. Jarrel BE, Carabasi RA. *Chirurgia*. W. Rowiński W, red. wyd. I pol. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1997.
3. Kruś S. *Patologia. Podręcznik dla licencjackich studiów medycznych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
4. Sas-Korczyńska B, Łuczyńska E, Korzeniowski S. Możliwości terapeutyczne u chorych na drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu. <http://www.nowotwory.edu.pl/archiwum.php?rok=2008&zeszyt=5> (29.05.12, 22:06).
5. Wójcik E, Sas-Korczyńska B, Tarapacz J, i wsp. Możliwości wykorzystania markerów ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 w diagnostyce raka płuca. <http://www.nowotwory.edu.pl/archiwum.php?rok=2008&zeszyt=3> (29.05.12, 21:12).
6. Chmielewska E, Jodkiewicz Z, Michalski W, i wsp. Wartość przyspieszonej radioterapii stosowanej wraz z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym, nieoperacyjnym rakiem płuca – analiza retrospektywna. <http://www.nowotwory.edu.pl/archiwum.php?rok=2008&zeszyt=2> (29.05.12, 21:30).
7. Idasiak A, Galwas-Kliber K, Grządziel A, i wsp. Wdrożenie systemu CyberKnife z opcją śledzenia (tracking) w radioterapii stereotaktycznej chorych na raka płuca we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania. <http://www.nowotwory.edu.pl/archiwum.php?rok=2011&zeszyt=6> (29.05.12, 20:15).
8. Bruce A, Thomas J, Lynch Jr, et al. *Onkologia*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2009.
9. Huszno J, Nowara E, Suwiński R. Rola polimorfizmów genowych w terapii przeciwnowotworowej ukierunkowanej na cele molekularne – przeciwciała monoklonalne. http://www.cornetis.pl/pliki/OP/2011/3/OP_2011_3_146.pdf (30.05.2012, 15:35).

Adres do korespondencji:

Klaudia Wolańczyk
ul. Starojaworska 74
59-400 Jawor
Tel.: 783 202-021

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.03.2012 r.

Po recenzji: 02.06.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 14.06.2012 r.