

KDAJ K PULMOLOGU

Matevž Harlander

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo,
Interne klinike, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Pljučni rak je pogosta bolezen, ki ima slabo napoved poteka. Petletno preživetje je manj kot 15 %. Močno je povezan z nekaterimi dejavniki tveganja, najbolj pa s kajenjem. Aktivno moramo zato nastopati proti tej škodljivi razvadi. Bolezen je v zgodnji fazi težko odkriti, saj takrat praviloma ne povzroča simptomov in znakov.

Zaključki. Podatki kažejo, da je struktura zdravstvene mreže pomembna pri sposobnosti odkrivanja zgodnje bolezni. Osebni zdravnik mora razpoznati simptome bolezni (zlasti pri tistih s povišanim tveganjem) in bolnika usmeriti v ustrezen diagnostični center. Diagnostična obravnava pljučnega raka postaja čedalje kompleksnejša in mora biti multidisciplinarna. Nove možnosti izboljševanja napovedi poteka bolezni se odpirajo z razvijanjem presejalnih programov, s katerimi lahko bolezen odkrijemo v bolj zgodnjem stadiju.

UVOD

Pljučni rak je pogosta bolezen, za katero letno zbolijo okoli 1200 ljudi v Sloveniji. Pri obeh spolih pri nas zavzema 4. mesto na lestvici pogostosti rakavih bolezni. Incidenca pri moških sicer že nekaj časa ne narašča več (starostno standardizirana pa celo upada), a zato porašča pri ženskah, čeprav slednje še vedno obolevajo 2,5-krat redkeje.¹ Epidemiološke spremembe so v glavnem povezane s spreminjajočimi se navadami kajenja. Najpomembnejši ukrep pri zmanjševanju incidence pljučnega raka je gotovo preventiva – programi proti kajenju in spodbujanje k opustitvi le-tega.

Petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom je slabo (okoli 12 % za moške in 18 % za ženske za rake odkrite v obdobju 2007-2011). Razlog za to je, da ima le okoli 15 % bolnikov ob diagnozi omejeno obliko pljučnega raka, tretjina lokalno razširjeno obliko, več kot polovica pa ima razsejano obliko.¹ Zlasti za slednjo obliko ni na voljo učinkovitega zdravljenja, čeprav v zadnjem obdobju pomemben napredek pomeni uporaba tarčnih zdravil, ki pa je (za zdaj) primerna le za manjši delež bolnikov. Druga smer pri izboljševanju preživetja bolnikov z rakom je iskanje načinov za zgodnje odkrivanje bolezni (presejalne preiskave rizičnih skupin), po vzoru uspešnih zgodb

presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu, dojke in debelega črevesja.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV PLJUČNEGA RAKA

Daleč najbolj pomemben dejavnik tveganja za pojav pljučnega raka je cigaretni dim, ki je vzrok za do 90 % pljučnih rakov.² Dokazana je tudi povezava med količino pokaženih cigaret in tveganjem za pljučnega raka.³ Drugi dejavniki tveganja so še okoljska izpostavljenost toksinom (pasivnemu kajenju, azbestu, radonu, nekaterim kovinam in policikličnim hidrokarbonom),² izpostavljenost ionizirajočemu sevanju (vključno z radioterapijo), prisotnost pljučne fibroze (do sedemkrat povišano tveganje),⁴ okužba s HIV⁵ in pozitivna družinska anamneza.⁶ Pljučni rak se redko pojavi pred 40 letom starosti, izraziteje pa se incidenčna stopnja poviša po 50 letu.¹

VLOGA OSEBNEGA ZDRAVNIKA

Bolnika s pljučnim rakom pogosto odkrije osebni zdravnik, bodisi ker posumi na to bolezen zaradi kliničnih znakov, bodisi bolezen odkrije naključno s slikanjem pljuč zaradi drugih razlogov. Dostop do primarnega in specialističnega zdravstva je pomembna determinanta zgodnjega odkritja pljučnega raka. To trditev ilustrirajo podatki iz registra raka,⁷ po katerih največ primerov omejene bolezni odkrijemo v osrednjeslovenski regiji (19,3 %), najmanj pa v pomurski (samo 11 %). Dober dostop bolnika do zdravnika in senzibilizacija slednjega za bolnikove težave (še posebej, če pri bolniku razpozna dejavnike tveganja) ima lahko torej pomemben vpliv na izhod bolezni.

Pomemben vidik obravnave pljučnega raka je tudi spodbujanje k opustitvi kajenja, ki je daleč najbolj pomemben dejavnik tveganja za obolenje za to boleznijo.

Dodatna dimenzija delovanja osebnega zdravnika se bi lahko odprla na področju presejalnega programa za odkrivanje pljučnega raka, v kolikor bi bil v prihodnosti uveden v Sloveniji. Zasnova teh programov je namreč usmerjena v skupino bolnikov z visokim tveganjem za razvoj pljučnega raka, katerih odkrivanje bi gotovo potekalo tudi preko primarnega zdravstva.

KLINIČNA SLIKA PLJUČNEGA RAKA

Simptomi in znaki se običajno pojavijo pozno v razvoju bolezni, zato ima večina bolnikov ob odkritju napredovalo bolezen. Zgodnja razpoznavla lahko izboljša bolnikove možnosti za zdravljenje.⁷ Simptomi so lahko posledica lokalnega tumorskega učinka, širjenja bolezni ali pa gre za paraneoplastični sindrom. Najbolj pogosti simptomi ob ugotovitvi bolezni so: kašelj (55 %), zadihanost (45 %), bolečina (38 %) in hujšanje (36 %).^{8,9}

NEKATERI POGOSTI SIMPTOMI IN ZNAKI PLJUČNEGA RAKA

- *Kašelj* se pojavlja pogosto pri tumorjih, ki zajemajo centralne dihalne poti. Kadar je produktiven, je bolezen pogosto že napredovala. Zaradi zapore centralne dihalne poti lahko pride tudi do obstruktivne pljučnice. Ob novonastalem kašlju pri bolniku z dejavniki tveganja za pljučnega raka (predvsem kadilci) moramo zmeraj pomisliti na pojav pljučnega raka. Podobno velja za lobarno/segmentno pljučnico, ki ne regredira dobro po antibiotični terapiji.
- *Hemoptize* (izkašljevanje krvi) se pojavljajo pogosto pri bolnikih s pljučnim rakom. Pri okoli 20 % bolnikov s hemoptizami je v ozadju pljučni rak.¹⁰ Bolnik s hemoptizo praviloma potrebuje pulmološko obravnavo (vključno z bronhoskopijo).
- *Bolečina v prsnem košu* se navadno pojavi na isti strani kot tumor in je posledica direktne ali indirektne prizadetosti lokalnih struktur (plevra, prsna stena).
- *Zadihanost (dispneja)* je pogost simptom pri bolnikih s pljučnim rakom in običajno napoveduje napredovalo bolezen. Povzročijo jo obstrukcija večjih dihal zaradi tumorske rasti, obstruktivna pljučnica, atelektaza, limfangiokarcinomatosa, plevralni izliv, pnevmotoraks, perikardialni izliv s tamponado ali pareza prepone (navadno enostranska) zaradi zajetja freničnega živca.
- *Hripavost* je tudi znak napredovelega pljučnega raka, saj jo povzroči zajetje povratnega laringealnega živca v tumorsko raščo, kar povzroči parezo glasilke.
- *Sindrom zgornje vene kave* nastane, kadar tumorska rast zapre zgornjo votlo veno. Bolniki navadno navedejo občutek otekanja vratu in glave, tudi zadihanost. V kliničnem statusu lahko opazimo otekanje obraza in zgornjih okončin, močno poudarjene vratne vene in poudarjeno vensko risbo na prsnem košu.
- *Pancoastov sindrom* povzroči tumor, ki raste v apeksu pljuč (superiorni sulkus) in vrašča v strukture zgornje torakalne odprtine (prvo vretenca, prvo rebro), v brahialni pletež in v cervikalne simpatične živce. Pojavi se bolečina v rami s sevanjem v pazduho in ularno stran roke, atrofija mišič roke in dlani ter Hornerjev sindrom (ptoza, mioza, hemianhidroza in enoftalmus).
- *Zunajtorakalni zasevki* povzročajo simptome in znake povezane s prizadetim organom. Pljučni rak najbolj pogosto zaseva v jetra, nadledvične žleze, kosti in v centralni živčni sistem. Zasevki v jetrih in v nadledvičnih žlezah so praviloma asimptomatski, oziroma povzročijo težave šele pozno v poteku bolezni. Nasprotno pa zasevki v kosteh pogosto povzročajo bolečine v prizadeti regiji. Pozorni moramo biti na morebitne periferne nevrološke izpade, ki jih lahko povzroči patološki zlom vretenca. Pri nekaterih bolnikih je prvi simptom bolezni posledica zasevkov v centralnem živčnem sistemu, ki povzročijo simptome praviloma zaradi povečanega intrakranialnega pritiska. Pojavijo se bruhanje, glavobol, izguba vidnega polja, motnje zavesti, izpadi možganskih živcev, epileptični napadi, hemipareza. Pljučni rak je vzrok za do 50 % metastatskih lezij v možganih.¹¹

- Paraneoplastični sindromi so posledica biokemične in imunske aktivnosti tumorja. Pojavlja se hiperkalcemija (navadno zaradi kostnih zasevkov), sindrom neustreznega izločanja antiidiuretičnega hormona (SIADH), Cushingov sindrom, dermatomiozitis/polimiozitis, miastenični sindrom (Lambert-Eatonov sindrom) in različne nevropatije.
- *Spremembe v krvni sliki* vključujejo pojav anemije (kar lahko prispeva k dispneji), levkocitoze in trombocitoze. Slednji dve nenormalnosti sta negativna prognostična dejavnika.
- *Hiperkoagulabilnost*, ki vodi do globoke venske tromboze, pljučne embolije, diseminirane intravaskularne koagulopatije in mikroangiopatije.

Ob pojavu simptomov ali znakov sumljivih za pljučni rak je indicirana naporitev k pulmologu. Še pred tem je smiselno opraviti rentgenogram pljuč, s katerim lahko že takoj potrdimo sum. To omogoči boljšo triažo bolnikov. Obravnavo bolnika s pljučnim rakom mora biti hitra in učinkovita. Čeprav ni raziskav, ki bi opredelile idealno časovno okno, se pogosto pojavlja mnenje, da čas od prve razpoznavne simptomov in znakov do zaključka izhodiščne diagnostične obravnave naj ne bi presegal 6 tednov.¹² Pomembno je, da bolnike usmerimo v obravnavo v centre, kjer sta na voljo ustrezno znanje in diagnostična oprema.

PULMOLOŠKA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Diagnostično obravnavo novoodkritega bolnika s sumom na pljučni rak vodi pulmolog. Cilji začetne obravnave so opredeliti razširjenost bolezni, izbrati ustrezno mesto in način za histološko (ali če to ni mogoče, citološko) opredelitev raka, oceniti komorbidnosti, ki vplivajo na izbor načina zdravljenja, in informirati bolnika o bolezni ter možnosti zdravljenja.¹² Ustrezen center za obravnavo pljučnega raka mora biti sposoben dosegati vse cilje oziroma mora imeti vzpostavljeno pot do dodatne obravnave v drugi ustanovi, če je potrebna.

Prva ocena bolnikovega stanja je sestavljena iz anamneze, kliničnega statusa, laboratorijskih preiskav, preiskave pljučne funkcije in rentgenograma pljuč v dveh projekcijah. Kadar so rentgenografske spremembe sumljive za pljučni tumor, je potrebno opraviti preiskavo CT prsnega koša s kontrastnim sredstvom, ki jo pogosto razširjamo še s CT zgornjega trebuha in CT glave. Na tak način je obravnavo učinkovitejša, bolniku pa apliciramo kontrastno sredstvo le enkrat. S preiskavami CT že dobro opredelimo razširjenost bolezni. Kadar bolnik nima metastatsko bolezni, je priporočljivo razširiti zamejevanje bolezni še s preiskavo PET-CT, saj so raziskave pokazale, da z njeno uporabo zmanjšamo število nepotrebnih operativnih posegov (zaradi preveč razširjene bolezni).¹³ PET-CT lahko tudi dodatno vpliva na odločitve o mestih biopsij/punkcij in lahko tudi nadomesti nekatere druge zamejitvene preiskave. Idealno bi bilo zato PET-CT narediti že pred pričetkom invazivnejših preiskav,

toda pri nas to zaradi omejenega dostopa do preiskave trenutno ni možno. Občasno moramo za izključevanje zasevkov v oddaljenih organih uporabiti še druge slikovne metode (npr. MRI možganov).

Po opravljenih slikovnih preiskavah izberemo ustrezno metodo za histološko (citološko) opredelitev. Največkrat diagnozo postavimo z bronhoskopijo, s katero lahko pridobimo histološki material. S posebnim bronhoskopom opremljenim z ultrazvočno napravo lahko tudi opravimo punkcije hilarnih in mediastinalnih bezgavk, kar je del zamejitvenih preiskav pri bolnikih z nemetastatsko boleznijo. Če sprememba ni dosegljiva endoskopsko, lahko naredimo (navadno CT vodeno) pertorakalno punkcijo spremembe. Diagnozo lahko postavimo tudi s punkcijo plevralnega izliva, povečane periferne bezgavke ali metastaze (npr. jetrne). Redko je za postavitev diagnoze potreben kirurški poseg. Zaželeno je, da so pridobljeni vzorci zadostni za zanesljivo opredelitev raka. Potrebno je potrditi pljučni rak in da spremembe niso metastaze drugega malignoma, navadno s pomočjo imunohistokemičnih barvanj. Važna je ugotoviti genetske mutacije zaradi morebitnega zdravljenja s tarčnimi zdravili (EGFR, ALK in druge).

Po opravljenih preiskavah se odločimo o primerni obliki zdravljenja za bolnika. Velja omeniti še, da v kolikor že prva ocena bolnika kaže, da ni primeren za radikalna zdravljenja (slaba pljučna funkcija, napredovale srčno-žilne bolezni, slabo stanje splošne zmogljivosti...), široka in agresivna diagnostika ni primerna, saj za bolnika pomeni le potencialna tveganja, ne prinaša pa mu koristi.

POTENCIALNA USPEŠNOST PRESEJALNIH PROGRAMOV

Še do nedavnega je veljalo, da ni učinkovitega načina za zgodnje odkrivanje pljučnega raka. V randomiziranih presajalnih raziskavah, ki so za odkrivanje uporabljale rentgenogramе pljuč in citološke preiskave izmečka, so sicer odkrili nove primere pljučnega raka, vendar pa ni bilo posledičnega zmanjšanja smrtnosti zaradi pljučnega raka. Aplikacije teh metod v prakso zato niso priporočali.

Leta 2010 pa so objavili rezultate dolgotrajne raziskave, ki je vključila 53.454 posameznikov z visokim tveganjem za pljučnega raka brez kliničnih znakov bolezni (starost 55–74 let, obremenitev s kajenjem vsaj 30 škatlic-let).¹⁴ Polovico preiskovancev so tri leta zapored pregledovali z nizkodoznim CT, polovico pa s standardno rentgensko preiskavo pljuč v projekciji P-A. V skupini bolnikov, ki je opravila nizkodozni CT, so odkrili več primerov pljučnega raka in v bolj nizkem stadiju. Celokupen izplen je bil zmanjšanje smrtnosti zaradi pljučnega raka za 20 %. Težava takšnega presejanja je veliko število pozitivnih rezultatov (okoli 25 % bolnikov, od tega 95 % vseh pozitivnih rezultatov ni pomenilo končne diagnoze maligne bolezni), ki zahtevajo nadaljnjo multidisciplinarno obravnavo. Kljub določenim pomanjkljivostim (obremenitev za bolnike, stroški) so tovrstno presejanje za bolnike z visokim tveganjem začele

priporočati velike organizacije, kot so Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), Ameriško onkološko združenje (ACS) in Nacionalna (ameriška) mreža raka (NCCN). Pomembna je opomba, da izvajanje preiskav CT ni zadosti, temveč mora biti vzpostavljen celoten sistem obravnave bolnika. Pred aplikacijo takšnega programa na nacionalnem nivoju bo potrebno pridobiti več dokazov o učinkovitosti, finančni znosnosti in verjetno bo potrebno tudi nadgraditi aktualne tehnike.

Dodatna možnost odkrivanja pljučnega raka bi lahko bila uporaba krvnih bioloških označevalcev (delec komplementa C4d, avtoprotitelesa, mikroRNA).¹⁵ Senzitivnost in specifičnost bioloških označevalcev sicer ni zadostna za samostojno uporabo pri odkrivanju pljučnega raka, toda privlačna je možnost integracije v algoritem presejanja z nizkodoznim CT in s tem izboljšanje izplena presejanja.

ZAKLJUČKI

Pljučni rak je pogosta bolezen s slabo napovedjo poteka. Ker je močno povezan s kajenjem, je potrebno ljudi ves čas spodbujati k opustitvi te škodljive razvade. Potek bolezni lahko nekoliko izboljšamo z ustrezno občutljivostjo in pozornostjo zdravnikov na prve simptome in znake pri ljudeh s povišanim tveganjem in z napotitvijo v ustrezne centre za obravnavo bolezni. Preboj pri izboljševanju napovedi poteka bolezni bi lahko pomenil razvoj novih tarčnih zdravil ter uvedba presejalnega programa.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 21S-49S.
3. Law MR, Morris JK, Watt HC, Wald NJ. The dose-response relationship between cigarette consumption, biochemical markers and risk of lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 1690-3.
4. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 5-8.
5. Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 103-10.
6. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93: 825-33.
7. Triller N. Rak pljuč v Sloveniji in kakovost obravnave teh bolnikov. In: Triller N, editor. Zbornik sestanka: kardiovaskularne bolezni in rak pljuč. Zbornik srečanja Zveze pnevmologov Slovenije. 2010 december 10.–11.; Laško, Slovenija. Zveza pnevmologov Slovenije; 2010.
8. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87: 193-200.
9. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. In: UpToDate, Post TW, Editor. Waltham MA UpToDate. [cited 2015 Aug 31].
10. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112: 440-4.

11. Nichols EM, Patchell RA, Regine WF, Kwok Y. Palliation of brain and spinal cord metastases. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 1766-78.
12. Ost DE, Yeung SCJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 May;143(5 Suppl): e121S-41S.
13. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med 2009; 361: 32-9.
14. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395-409.
15. Sozzi G, Boeri M. Potential biomarkers for lung cancer screening. Transl lung cancer Res 2014; 3: 139-48.

URGENTNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU

Viljem Kovač, Karmen Stanič

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Urgentna stanja pri pljučnem raku so največkrat posledica rasti tumorja ali izločanja različnih snovi iz tumorskih celic (paraneoplastični sindromi), nastanejo pa lahko tudi zaradi specifičnega onkološkega zdravljenja. Akutno ogrožajo življenje bolnika, ter zato zahtevajo takojšnje ukrepe.

Zaključki. Urgentna stanja moramo poznati, da jih lahko preprečimo ali ob njih pravilno ukrepamo. Če so posledica rasti tumorja, dolgoročno najbolje zdravimo specifično onkološko, s kirurgijo, obsevanjem in sistemsko, takoj pa težave omilimo s simptomatskim zdravljenjem.

UVOD

Čeprav se onkologi pogosto srečujemo z urgentnimi stanji pri bolnikih s pljučnim rakom, jih najpogosteje ugotovijo specialisti drugih strok, še zlasti družinski zdravniki. Najboljša preprečitev urgentnih stanj je seveda učinkovito onkološko zdravljenje. Na ta način preprečimo resna stanja, kajti učinkovitost zdravljenja urgentnih stanj je slaba ali zelo kratkotrajna, če ne uspemo ozdraviti ali vsaj zazdraviti rakave bolezni. Dodatno lahko s pravilnim podpornim zdravljenjem preprečimo ali omilimo razvoj urgentnih stanj, ki so posledica specifičnega onkološkega zdravljenja.¹

Kadar urgentno stanje prepoznamo, moramo takoj ukrepati (Tabela 1). Zato je posebej pomembna komunikacija med družinskimi zdravniki, specialisti drugih strok in onkologi.