

SMERNICE ZA DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ

Urednik: prof. dr. Matjaž Zwitter, dr. med. (1)

Sodelavci: prim. Jože Antonič, dr. med. (2), Tanja Bavčar Vodovnik, dr. med. (3), prim. Olga Cerar, dr. med. (1), Rok Cesar, dr. med. (4), doc. dr. Anton Crnjac, dr. med. (2), prof. dr. Andrej Debeljak, dr. med. (4), Majda Drnovšek, dr. med. (5), asist. mag. Janez Eržen, dr. med. (3), doc. dr. Matjaž Fležar, dr. med. (4), prim. Jože Jerman, dr. med. (3), Maja Jerše, dr. stom. (6), asist. Peter Kecelj, dr. med. (4), Izidor Kern, dr. med. (4), doc. dr. Igor Kocijančič, dr. med. (1), asist. mag. Vilijem Kovač, dr. med. (1), mag. Nada Kozjek Rotovnik, dr. med. (1), Karmen Kramer, dr. med. (5), prim. Slavica Lahajnar, dr. med. (1), Ilonka Osrajnik, dr. med. (2), prof. dr. Tomaž Rott, dr. med. (6), Andreja Schwarzbartl Pevec, dr. med. (1), Anja Simonič, dipl. psih. (4), Uroš Smrdel, dr. med. (1), doc. dr. Miha Sok, dr. med. (3), mag. Andreja Cirila Škufca Smrdel, dipl. psih. (1), Saša Štern, dipl. fizioterap. (4), asist. dr. Marjeta Terčelj, dr. med. (3), prim. Nadja Triller, dr. med. (4), asist. mag. Matjaž Turel, dr. med. (3), Tomaž Varga, dr. med. (2), asist. mag. Bojan Veingerl, dr. med. (2), Barbara Vidergar Kralj, dr. med. (1), dr. Stanko Vidmar, dr. med. (3), Martina Vrankar, dr. med. (1), asist. Vesna Zadnik, dr. med. (1), doc. dr. Branko Zakotnik, dr. med. (1), prim. Jurij Zalar, dr. med. (2), prim. Anton Zorko, dr. med. (2)

- (1) Onkološki inštitut Ljubljana
- (2) Splošna bolnišnica Maribor
- (3) Klinični center Ljubljana
- (4) Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo
- (5) Bolnica Topolšica
- (6) Medicinska fakulteta Ljubljana

Obravnavano in sprejeto na sejah Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo
20. junija 2005 in 5. decembra 2005

Marec 2006

VSEBINA

1. Uvodne pripombe
 - 1.1. Pljučni rak v nacionalni patologiji
 - 1.2. Namen in omejitve zapisa smernic
 - 1.3. Klinične raziskave
 - 1.4. Vloga bolnika
2. Etiologija, epidemiologija, primarna preventiva, zgodnje odkrivanje
 - 2.1. Etiologija
 - 2.2. Epidemiologija
 - 2.3. Primarna preventiva
 - 2.4. Zgodnje odkrivanje
3. Stadiji in patologija
 - 3.1. TNM klasifikacija
 - 3.2. Patologija
4. Klinična slika in diagnostika
 - 4.1. Klinična slika
 - 4.2. Diagnostika, zamejitev in verifikacija pljučnega raka
 - 4.2.1. Slikovna diagnostika
 - 4.2.2. Minimalno invazivna diagnostika in verifikacija bolezni
 - 4.2.3. Invazivna diagnostika in verifikacija bolezni
 - 4.2.4. Ocena splošnega stanja bolnika
 - 4.2.5. Ocena delovanja organskih sistemov
5. Metode zdravljenja
 - 5.1. Kirurško zdravljenje
 - 5.2. Radioterapija
 - 5.2.1. Radikalna radioterapija
 - 5.2.2. Paliativna radioterapija
 - 5.2.3. Paliativna brahiradioterapija
 - 5.3. Sistemska terapija
 - 5.3.2. Sistemska terapija ne-drobnoceličnega pljučnega raka
 - 5.3.2. Sistemska terapija drobnoceličnega pljučnega raka
 - 5.4. Podporno in paliativno zdravljenje

- 5.4.1. Splošna načela podpornega zdravljenja
 - 5.4.2. Endoskopski posegi
 - 5.4.3. Zdravljenje plevralnega in perikardnega izliva
 - 5.4.4. Zdravljenje s kisikom
 - 5.4.5. Zdravljenje zapletov kemoterapije in obsevanja
 - 5.4.6. Zdravljenje bolečine
 - 5.4.7. Prehrana
 - 5.4.8. Fizioterapija pri bolnikih s pljučnim rakom
 - 5.4.9. Psihoonkološka oskrba bolnikov s pljučnim rakom
- 6. Zdravljenje po stadijih
 - 6.1. Povzetek predloga smernic za zdravljenje
 - 6.2. Uvodna pripomba
 - 6.3. Ne-drobnocelični karcinom
 - 6.3.1. Operabilni pljučni rak
 - 6.3.2. Mejno operabilni tumorji
 - 6.3.3. Inoperabilni tumorji
 - 6.3.4. Razširjena bolezen
 - 6.3.5. Razširjena bolezen, bolniki v slabšem splošnem stanju in starejši bolniki
 - 6.3.6. Progres po kemoterapiji 1. reda
 - 6.4. Drobnocelični karcinom
 - 6.4.1. Omejena oblika
 - 6.4.2. Razširjena oblika
 - 6.4.3. Ponovitev bolezni
- 7. Tekoče klinične študije
- 8. Priloge
 - 8.1. Ocena stanja zmogljivosti po lestvicah WHO in Karnofsky
 - 8.2. Bolnikova ocena simptomov raka pljuč
 - 8.3. Opazovalčeva ocena simptomov raka pljuč
 - 8.4. Ocena prehrabnega stanja
 - 8.5. Priporočene tehnike psihoonkološke obravnave bolnikov s pljučnim rakom
- 9. Literatura

1. UVODNE PRIPOMBE

1.1. PLJUČNI RAK V NACIONALNI PATOLOGIJI

Po incidenci in po mortaliteti je pljučni rak med vsemi rakavimi boleznimi na prvem mestu. V Sloveniji za pljučnim rakom zboli vsako leto od 1000 do 1100 ljudi¹. Za večino bolnikov je prognoza neugodna²; relativno 5-letno preživetje je le okrog 10%. Pljučni rak je torej nacionalni zdravstveni problem. Ni dvoma, da je potrebna usklajena dejavnost pri preprečevanju, diagnostiki in zdravljenju pljučnega raka.

1.2. NAMEN IN OMEJITVE ZAPISA SMERNIC

Smernice za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom so bile v slovenskem prostoru zapisane že nekajkrat^{3 4 5 6 7}. Nova spoznanja zadnjih let terjajo, da smernice napišemo na novo. Te smernice predstavljajo naša skupna prizadevanja, da bi uskladili in izboljšali delo na področjih preventive, diagnostike in zdravljenja pljučnega raka.

Smernice postavljajo okvir za standardne postopke v diagnostiki in zdravljenju. Smernice predstavljajo osnovo za nadzor kvalitete dela, za spremljanje uspešnosti zdravljenja in za razpravo o spremembah priporočenih postopkov. Smernice predstavljajo tudi osnovo za racionalizacijo dela in za načrtovanje potrebnih kadrov, opreme, prostorov in finančnih sredstev.

V zapisu smo želeli biti karseda konkretni in smo se pri opisu postopkov diagnostike in zdravljenja izogibali posplošenim priporočilom. To seveda pomeni, da bomo morali pričujoče smernice nenehno dopolnjevati.

Vnaprej zapisane smernice ne morejo zaobjeti vseh kliničnih situacij. Drugače od tukaj zapsanega bomo postopali z bolniki, pri katerih boleznimi ne moremo umestiti v standarden okvir in ki zahtevajo individualen pristop. Odločitev sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

Drugače od tukaj zapsanega bomo obravnavali tudi bolnike, ki so vključeni v naše lastne ali v mednarodne klinične študije.

Sestavljalci smernic se zavedamo, da smo soodgovorni za materialne posledice svojih priporočil. Prav zato želimo poudariti potrebo, da pri bolnikih s pljučnim rakom (pa tudi z drugimi rakavimi boleznimi in tudi v širšem polju medicine) jasneje razlikujemo med bolniki, pri katerih je ozdravitev realno dosegljiva ter med bolniki, kjer je realen cilj zdravljenja le dobra paliacija in podaljšanje preživetja. Tej splošni usmeritvi mora slediti tudi odločanje o prioritetah pri zahtevnih in dragih diagnostičnih in terapevtskih posegih.

Sestavljalci smernic smo prepričani, da bomo po uskladitvi priporočil za preventivo, diagnostiko in zdravljenje pljučnega raka lažje storili naslednji korak in pripravili nacionalni program za obvladovanje problema pljučnega raka. Slovenija ima zaradi svoje povezanosti in obvladljive velikosti vse možnosti, da pripravi vzorčen program, ki bo združil vsa spoznanja in pokazal na realen domet prizadevanj, da bi zmanjšali breme pljučnega raka.

1.3. KLINIČNE RAZISKAVE

Klinično raziskovanje, ki vključuje vse v teh smernicah zastopane veje medicine, mora postati ključni del nacionalne strategije, usmerjene v zmanjšanje bremena pljučnega raka. Kliničnemu raziskovanju bomo zagotovili ustvarjalno ozračje, korektno sodelovanje med vsemi vejami medicine in med vsemi ustanovami ter primerne materialne, prostorske in kadrovske pogoje. Klinično raziskovanje pomembno koristi tako bolnikom, ki so vključeni v raziskave, kot tudi bodočim generacijam bolnikov.

Sodelovanje v mednarodnih kliničnih raziskavah nam prinaša nove možnosti diagnostike in zdravljenja, ki še niso dostopne pri rutinski obravnavi bolnikov. Mednarodne klinične raziskave tako zagotavljajo nenehen stik z najnovejšimi dosežki. Sponzorji zagotavljajo sredstva za izvedbo raziskav in zagotavljajo brezplačna zdravila. Sodelovanje v teh raziskavah prinaša v naš prostor tudi visoke standarde strokovnega in raziskovalnega dela po načelih "good clinical practice".

Veliko število bolnikov s pljučnim rakom nam omogoča, da načrtujemo in izvajamo tudi lastne klinične raziskave. Te raziskave nam omogočajo, da preskušamo inovativne zamisli in posežemo tudi na področja, za katera je malo komercialnega interesa. Lastno raziskovanje nam sicer ne prinaša sponzorskih sredstev ali materialnih vzpodbud, zato pa večjo uveljavitev naše medicine v svetu.

Razumljivo je, da morajo biti vse klinične raziskave strokovno in znanstveno korektne, z vsemi spremljajočimi dokumenti in sprejete po dogovorjenem postopku, ki vključuje odobritev Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje.

Med prilogami navajamo seznam kliničnih študij, ki so trenutno odprte za vključevanje novih bolnikov. To naj spodbudi sodelovanje tudi na raziskovalnem področju.

1.4. VLOGA BOLNIKA

Dejstvo, da je bolnikov s pljučnim rakom mnogo za naše sedanje kadrovske, prostorske in finančne možnosti in da ima večina teh bolnikov slabo prognozo, nas ne sme zapeljati k posplošeni obravnavi. Prav tako bi bilo neetično, če bi bolnikom s pljučnim rakom namenili manj pozornosti in sredstev zaradi dejstva, da gre pri veliki večini za bolezen, ki so si jo z življenjskimi razvadami sami povzročili. Bolnik s pljučnim rakom ima prav kakor vsak drug bolnik pravico:

- da ga zdravnik s primerno pozornostjo in uvidevnostjo seznaniti z diagnozo, s priporočenim zdravljenjem, s stranskimi učinki tega zdravljenja in s prognozo ⁸;
- da sodeluje pri odločitvi o načinu zdravljenja; in
- da je deležen za svojo bolezen najprimernejšega in tehnično korektno izpeljanega zdravljenja in nege. Racionalnost v izboru diagnostičnih in terapevtskih postopkov je nujna, vendar naj sledi istim (in ne morda strožjim) merilom kot pri drugih onkoloških bolnikih ali drugih bolnikih s kroničnimi boleznimi.

2. ETIOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA, PRIMARNA PREVENTIVA, ZGODNJE ODKRIVANJE

2.1. ETIOLOGIJA

Med številnimi dejavniki višjega tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje daleč na prvem mestu. Kajenju lahko pripišemo okoli 90 % vseh primerov pljučnega raka pri moških in med 65 in 70 % pri ženskah⁹. Kajenje je torej ključni dejavnik višjega tveganja za aktivnosti v primarni preventivi.

Vrsta drugih dejavnikov v delovnem in bivalnem okolju ima dokazan vpliv na nastanek pljučnega raka. K obolenju pomembno prispeva tudi genetski faktor¹⁰.

Nedvomna povezava med kajenjem in pljučnim rakom nas ne sme odvrniti od nadaljnjih epidemioloških raziskav, ki naj osvetlijo kancerogenezo ter medsebojni vpliv različnih dejavnikov višjega tveganja in ki bodo osnova akcijam primarne preventive. Med odprtimi vprašanji epidemiologije pljučnega raka so:

- vpliv prevlade kajenja "lahkih" cigaret s filtrom na spremenjeno klinično sliko pljučnega raka. So "lahke" cigarete odgovorne za porast incidence periferno ležečih tumorjev, za katere je značilna dolga latentca do pojava prvih simptomov ter relativna prevlada žleznega tipa karcinoma?
- vpliv opustitve kajenja na tveganje za nastanek pljučnega raka. Kolikšen je pomen pridobljene genetske okvare tarčnih tkiv, ki za trajno zviša tveganje?
- vpliv pasivnega kajenja na delovnem mestu in v družini. Posebej pomemben je vpliv pasivnega kajenja otrok, kjer lahko pričakujemo izredno dolgo latentno dobo do pojava bolezni.
- vpliv poklicne izpostavljenosti kancerogenom (kemična in kovinska industrija, gradbeništvo) ter medsebojni učinki ostalih kancerogenov in kajenja.

2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je najpogostejša maligna bolezen v svetu. Ocena obremenitve, ki jo predstavlja pljučni rak v letu 2002 kaže, da je v svetu pljučni rak na prvem mestu glede na incidenco (1.352.321 novih primerov, 12,4 % vseh rakov) in glede na smrtnost (1.103.000 smrti, 17,5 % vseh), pri čemer je razmerje med moškimi in ženskami približno 2,5. Incidenca je visoka v Severni Ameriki, Evropi, bivši Sovjetski zvezi, na Kitajskem in v Avstraliji ter nizka v deželah Južne Amerike, Afrike in Južne Azije. Slovenija se glede na incidenco in umrljivost uvršča v sredino evropske lestvice¹¹.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo predstavlja pljučni rak slabo petino vseh rakov pri moških in 6 % vseh pri ženskah. Od leta 1968 je pljučni rak najpogostejši moški rak, v zadnjih letih pa se je prebil na peto mesto pri ženskah (za rakom dojke, kože, telesa maternice in rakom debelega črevesa). Leta 2002 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1046 ljudi, 787 moških in 259 žensk. Povprečna groba incidenčna stopnja se je pri moških povečala iz 40/100.000 v letu 1965 na 85/100.000 v letu 1993. Po tem letu se je trend rasti grobe incidenčne stopnje pri

moških umiril. V letu 2002 je bila groba incidenčna stopnja pri moških 80,6/100.000. Pri ženskah je groba incidenčna stopnja rasla ves čas. Leta 1965 je bila 5,2/100.000 prebivalk, leta 1990 14/100.000, leta 2002 pa že 25,4/100.000.

Pljučni rak se začne pojavljati po 40. letu starosti. Število novih primerov po spolu in starosti v letu 2002 je prikazano v tabeli 1. V zadnjih letih je opazna prerazporeditev novo nastalih primerov pri ženskah v mlajše starostne skupine, pri moških pa v starejše. Tako je v primerjavi z obdobjem 1980-85 v zadnjem petletnem obdobju zbolelo za pljučnim rakom 40 % več moških v starosti nad 60 let, medtem ko je pri ženskah situacija ravno obratna: primerjavi z obdobjem 1980-85 je v zadnjem petletnem obdobju zbolelo 30 % več bolnic v starosti pod 50 let. Medtem ko vzrok za prerazporeditev novo nastalih rakov pri moških še lahko razlagamo s spremenjeno starostno strukturo prebivalstva, pa moramo vzrok za nastalo spremembo pri ženskah iskati predvsem v spremenjenih kadilskih navadah žensk, ki jih opažamo v zadnjih 50. letih.

Tabela 1: Število novih primerov pljučnega raka po 5-letnih starostnih skupinah – Slovenija 2002.

Spol	<40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+	Skupaj
Moški	2	8	26	81	100	133	150	155	97	35	787
Ženske	2	10	16	23	29	27	41	51	32	28	259

Sistematičnih regionalnih razlik pri pojavljanju pljučnega raka v Sloveniji ni opaziti. Področja, kjer se rak pojavlja bolj pogosto od slovenskega povprečja, so enakomerno razporejena po vsej Sloveniji. Dejstvo ostane isto tudi, če področja izenačimo glede na starostno strukturo prebivalstva ¹².

Pljučni rak je eden od rakov z najslabšo prognozo. Leta 2002 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 715 moških in 231 žensk. Relativno petletno preživetje bolnikov zbolelih v obdobju 1993-97 je bilo 10 %, bolnic pa 12 %. Relativno petletno preživetje bolnikov zbolelih v obdobju 1993-97 je bilo 10 %, bolnic pa 12 %, kar je v povprečju za 3 % več kot v letih 1983-87. 5-letno preživetje bolnikov je močno odvisno od stadija, v katerem je bolezen odkrita. Relativno petletno preživetje bolnikov zbolelih v obdobju 1993-97, katerih bolezen je bila odkrita v omejenem stadiju, je bilo 25 % (pri ženskah 34 %), medtem ko je bilo pri tistih odkritih v stadiju regionalne razširitve pri obeh spolih samo še 8 % ¹³. Če upoštevamo vse stadije, je v Sloveniji 5-letno relativno preživetje za moške 8.4% in za ženske 9.5%, kar je pod evropskim povprečjem (9.8% in 9.9%).

2.3. PRIMARNA PREVENTIVA

Glede na nedvomno povezavo s kajenjem je pljučni rak na prvem mestu pri možnostih primarne preventive.

Konvencija Svetovne zdravstvene organizacije o obvladovanju tobaka (WHO Framework Convention on Tobacco Control) našteva naslednje ključne naloge, ki jim bodo sledile države podpisnice:

a. cenovni in davčni ukrepi, usmerjeni k zmanjšanju porabe tobaka;

b. ne-cenovni ukrepi, usmerjeni k zmanjšanju porabe tobaka:

- zaščita pred izpostavljenostjo tobačnemu dimu;
- določila glede vsebine tobačnih izdelkov;
- določila glede obvezne deklaracije vsebine tobačnih izdelkov;
- označevanje tobačnih izdelkov, vključno z obveznim opozorilom o škodljivosti kajenja in prepovedjo zavajajočih napisov o manjši škodljivosti posameznih izdelkov (kot npr. "blage", "lahke", "ultra-lahke" cigarete);
- izobraževanje, šolanje in osveščenost javnosti;
- prepoved oglaševanja in promocije tobačnih izdelkov ter sponzorstva katerikoli aktivnosti z namenom promocije tobačnih izdelkov;
- ukrepi za zmanjšanje odvisnosti in za opuščanje kajenja;

c. ukrepi za zmanjšanje ponudbe tobaka:

- omejevanje ilegalne trgovine s tobačnimi izdelki;
- omejevanje prodaje otrokom;
- podpora pridelovalcem tobaka in osebam, vključenim v proizvodnjo in legalno trgovino s tobakom, da se usmerijo k ekonomsko smiselnim alternativnim aktivnostim.

Celoten tekst konvencije je dostopen na naslovu:

http://www.who.int/tobacco/framework/en/fctc_booklet_english.pdf

Konvencija predstavlja zelo dober in celovit okvir za primarno preventivo vseh bolezni, povezanih s kajenjem. Konvencija je stopila v veljavo 27. februarja 2005, do marca 2005 pa jo je ratificiralo 61 držav. Slovenija je konvencijo podpisala 25. septembra 2003 in jo ratificirala 15. marca 2005.

2.4. ZGODNJE ODKRIVANJE

V splošnem velja, da sistematično zgodnje odkrivanje (presejanje, "screening") asimptomatskih bolnikov s pljučnim rakom ni upravičeno. Standardno rentgensko slikanje prsnega koša namreč ne more z veliko mero zanesljivosti izključiti pljučnega raka (nezadovoljiva občutljivost preiskave). Z do sedaj uporabljanimi metodami presejanja skupin z zvečanim tveganjem za pljučnega raka so dosegli zgodnejšo diagnozo raka v nižjem stadiju, višji odstotek operabilnosti in daljše relativno 5-letno preživetje, ne pa tudi zmanjšane smrtnosti¹⁴. Poleg tega dajejo sistematične akcije presejanja osebam z višjim tveganjem občutek lažne varnosti in jih lahko odvrnejo od opustitve kajenja.

Sestavljalci smernic podpirajo pobudo za sistematično študijsko akcijo zgodnjega odkrivanja pljučnega raka pri ljudeh, ki so nadpovprečno ogroženi, da zbolijo za to boleznijo. To so:

- Bolniki s planocelularnim karcinomom glave in vratu, ki so v kompletni remisiji po zdravljenju s kirurgijo, z obsevanjem in/ali s kemoterapijo in ki so opustili kajenje. Med temi bolniki bo po uspešnem zdravljenju prvega raka eden od šestih zbolel za pljučnim rakom¹⁵.
- Bolniki, ki so bili že operirani zaradi pljučnega raka. Pri njih je verjetnost novega pljučnega raka 1-2% na leto¹⁶.

- Hudi kadilci, starejši od 45 let, z obstruktivno pljučno boleznijo. Med njimi je možnost, da bodo v kratkem zboleli za pljučnim rakom, okrog 5%.
- Bolniki z azbestozo.

Pri teh bolnikih je potrebno zastaviti nacionalni program zgodnjega odkrivanja pljučnega raka. V metodi presejanja je potrebno uporabiti fluorescenčno bronhoskopijo¹⁷ (odkrivanje centralno ležečih tumorjev) in nizkodozno računalniško tomografijo (CT) s spiralno tehniko, ki ima v primerjavi s rentgenskim slikanjem prsnih organov znatno višjo občutljivost.

Priporočamo, da kot dodaten presejevalni test uporabimo proučevanje MAC (malignancy associated changes) in določanje telomeraz na vzorcih sputuma, bukalne sluznice ali bronhialnega izpirka. Te nove metode obetajo še večjo občutljivost programa zgodnjega odkrivanja pljučnega raka^{18 19 20}.

3. STADIJI IN PATOLOGIJA

3.1. TNM KLASIFIKACIJA²¹

T	0	ni znakov primarnega tumorja
	1S	carcinoma in situ
	1	premer < 3 cm
	2	premer > 3 cm; distalni obstruktivski pnevmonitis ali atelektaza, vendar ne vsega pljučnega krila; zajetje visceralne plevre;
	3	obstruktivski pnevmonitis ali atelektaza vsega pljučnega krila, brez drugih kriterijev za T 3; tumor < 2 cm od karine; direktno vraščanje v torakalno steno, prepono, mediastinalno plevro ali perikard
	4	direktno vraščanje v mediastinum, srce, velike žile, požiralnik, hrbtenico; zajetje karine, traheje; sumljiv/pozitiven plevralni izliv; metastaza v istem režnju pljuč
N	0	brez zajetja bezgavk
	1	zajetje istostranskih bronhopulmonalnih ali hilusnih bezgavk
	2	zajetje istostranskih mediastinalnih ali subkarinalnih bezgavk
	3	zajetje supraklavikularnih ali drugostranskih mediastinalnih bezgavk
M	0	ni oddaljenih zasevkov
	1	oddaljeni zasevki (vključuje tudi metastaze v drugem režnju pljuč)
R	0	brez znanega ostanka bolezni po operaciji
	1	mikroskopski ostanek tumorja po operaciji
	2	makroskopsko neradikalna operacija

Pripombe k klasifikaciji: Pri več prisotnih kriterijih velja razvrstitev v najvišjo kategorijo. Plevralni izliv lahko označimo za nesumljiv, če ni krvavo obarvan, če ni eksudat in če je vsaj dvakratna citološka preiskava negativna.

Pri bolnikih z drobnoceličnim rakom pljuč se je uveljavilo preprosto razvrščanje bolnikov v dve skupini:

- Omejena bolezen - bolezen omejena na en hemitoraks in regionalne bezgavke (dopustno zajetje supraklavikularnih bezgavk)
- Razširjena bolezen

Tudi pri drobnoceličnem raku pljuč v zadnjih letih priporočajo razvrstitev v stadije po TNM sistemu, ker s tem lahko v skupini z omejeno boleznijo identificiramo bolnike, ki so operabilni, pa tudi primerjava inoperabilnih bolnikov je bolj natančna.

Na osnovi TNM klasifikacije razvrstimo bolnike v stadije:

STADIJ	T	N	M
Prikriti	TX	N0	M0
Stadij 0	T 1S	N0	M0
Stadij I A	T1	N0	M0
Stadij I B	T2	N0	M0
Stadij II A	T1	N1	M0
Stadij II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadij III B	vsi T	N3	M0
	T4	vsi N	M0
Stadij IV	vsi T	vsi N	M1

3.2. PATOLOGIJA

Po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije ²² tumorje pljuč delimo na:

1. Skvamozni karcinom (epidermoidni)
 - a. Papilarna varianta
 - b. Svetlocelična varianta
 - c. Drobnocelična varianta
 - d. Bazaloidna varianta
2. Drobnocelični karcinom
 - a. Kombinirani drobnocelični karcinom
3. Adenokarcinom
 - a. Mešani podtip adenokarcinoma
 - b. Acinarni adenokarcinom
 - c. Papilarni adenokarcinom
 - d. Bronhioloalveolarni karcinom
 - i. Nemucinozni tip
 - ii. Mucinozni tip
 - iii. Mešani tip

- e. Solidni adenokarcinom
 - i. Fetalni adenokarcinom
 - ii. Mucinozni (Koloidni) karcinom
 - iii. Mucinozni cistadenokarcinom
 - iv. Pečatnocelični adenokarcinom
 - v. Svetlocelični adenokarcinom
- 4. Velikocelični karcinom
 - a. Velikocelični nevroendokrini karcinom
 - b. Bazaloidni karcinom
 - c. Limfoepiteliomu podoben karcinom
 - d. Svetlocelični karcinom
 - e. Velikocelični karcinom z rabdoidnim fenotipom
- 5. Adenoskvamozni karcinom
- 6. Sarkomatoidni karcinom
 - a. Pleomorfni karcinom
 - b. Vretenastocelični karcinom
 - c. Orjaškocelični karcinom
 - d. Karcinosarkom
 - e. Pljučni blastom
- 7. Karcinoid
 - a. Tipični karcinoid
 - b. Atipični karcinoid
- 8. Tumorji žlez slinavk
 - a. Mukoepidermoidni karcinom
 - b. Adenoidnocistični karcinom
 - c. Epitelni-mioepitelni karcinom
- 9. Preinvazivne lezije
 - a. In situ epidermoidni karcinom
 - b. Atipična adenomatoidna hiperplazija
 - c. Difuzna idiopatska pljučna hiperplazija nevroendokrinih celic
- 10. Mezenhimski tumorji
- 11. Papilom
- 12. Adenom
- 13. Limfoproliferativni tumorji
- 14. Drugi tumorji
- 15. Zasevki

Vse kaže, da že v bližnji prihodnosti za načrtovanje zdravljenja morfološka opredelitev pljučnega raka ne bo zadostovala. Uveljavljajo se nova biološka zdravila, ki so usmerjena na receptorje rastnih faktorjev. Ta "tarčna" zdravila so lahko izjemno učinkovita, delujejo pa skoraj izključno pri relativno majhnem odstotku bolnikov, ki imajo mutacijo domene tirozin kinaze na genu za receptor epidermnega rastnega faktorja²³. Že v kratkem bomo zato od patologa pričakovali tudi informacijo o genetskem zapisu tumorja.

4. KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

4.1. KLINIČNA SLIKA

Pljučni rak v zgodnjih stadijih bolnikom ne povzroča težav in ga neredko odkrijemo naključno. Večina bolnikov ima ob odkritju bolezni že simptome in znake napredovale bolezni. Simptomi in znaki, ki jih bolniki opisujejo, so posledica lokalne rasti tumorja, zasevkov, sistemskih, nemetastatskih - paraneoplastičnih pojavov ali njihove kombinacije ²⁴.

Lokalna rast tumorja lahko povzroči kašelj, izkašljevanje krvi, gnoja, težko dihanje, bolečino v prsah ali simptome in znake postobstruktivske pljučnice. Če tumor oži veliko dihalno pot, slišimo enostransko monofono piskanje ali stridor.

Širjenje tumorja v okolico lahko povzroči plevralne ali lokalizirane bolečine, plevralni izliv, sindrom zgornjega pljučnega sulkusa (Pancoast Tobias-ov tumor), Hornerjev sindrom, hripavost, enostransko paralizo prepone, sindrom zgornje votle vene ali motnje požiranja. Pljučni rak se lahko širi tudi po pljučnih mezgovnicah, nastane karcinomski limfangitis s težkim dihanjem in hudim kašljem, vendar pogosto brez jasnih sprememb na rentgenogramu pljuč.

V Sloveniji ima oddaljene zasevke že ob diagnozi pljučnega raka 34% bolnikov, drugi avtorji so jih našli celo pri 50% bolnikov ²⁵. Rakaste celice se širijo po mezgovnicah, žilah, bronhijih ali interalveolno. Zasevki so možni v katerikoli organ, najpogosteje pa v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti.

Paraneoplastični znaki se pojavljajo pri 10-20% bolnikov s pljučnim rakom (predvsem pri drobnoceličnem). Klinični znaki so neznačilni in nastanejo zaradi nastajanja biološko aktivnih peptidov, citokinov in protiteles v tumorskem tkivu ²⁶.

Najpogostejši paraneoplastični znaki pljučnega raka so: hipertrofična osteoartropatija, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona, gonadotropnega hormona, paraneoplastični hiperkorticizem in paraneoplastična hiperkalcemija ²⁷.

V klinični praksi še vedno zelo pogosto srečamo bolnike, pri katerih je interval med prvimi simptomi bolezni in diagnozo pljučnega raka nedopustno dolg, kar prispeva k slabi prognozi pljučnega raka. Prav zato se nam zdi primerno dodati nekaj poudarkov:

- Okroglo lezijo na rentgenogramu pljuč obravnavamo kot malignom, dokler ne dokažemo njene benigne narave. Podobno velja za ponavljajoče se pljučnice. To še posebej velja za kadilce v starosti nad 35 let.
- Pljučni rak pri nekadilcu je redkejši, vendar nikakor ni izjemen. Ne-kajenje torej ne sme biti vzrok za opustitev diagnostike, usmerjene na možnost pljučnega raka.
- Prvi simptomi so pogosto neznačilni: sprememba značaja jutranjega kašlja in izmečka, bolečine v prsah, težje dihanje pri naporu, hripavost, odpor do kajenja, respiratorni infekt (pljučnica pri kadilcu je pogosto prva manifestacija pljučnega raka).
- Med značilne prve simptome pljučnega raka sodijo hemoptize, bolečine v rami (Pancoastov tumor), otekanje v glavo, vrat in roke (sindrom pritiska na zgornjo votlo veno).

Simptomi razširjene (metastatske) bolezni. Pljučni rak pogosto opozori nase šele s simptomi in znaki zasevkov v plevri, perikardu, perifernih bezgavkah, kosteh, jetrih, nadledvičnicah, možganih. Samo kot primer navedimo, da je najpogostejši možganski tumor pri odraslem metastaza, v večini primerov iz pljučnega raka. Razumljivo je, da tu ne moremo navajati vseh simptomov in znakov, ki jih lahko povzročajo metastaze pljučnega raka.

4.2. DIAGNOSTIKA, ZAMEJITEV IN VERIFIKACIJA PLJUČNEGA RAKA

Smernice za diagnostiko pljučnega raka so bile nedavno že predstavljene ⁷ in so opisane tudi v tuji literaturi ²⁸, zato jih tukaj povzemamo le na kratko. Cilj diagnostičnih postopkov je potrditi diagnozo pljučnega raka ter opredeliti razširjenost bolezni in histo-patološki tip pljučnega raka. Postopek diagnostične obravnave bolnika s sumom na pljučni rak obsega anamnezo, telesni pregled, slikovno diagnostiko, invazivno internistično diagnostiko in občasno tudi invazivno kirurško diagnostiko ter oceno funkcijskega stanja posameznih organskih sistemov. S temi ugotovitki nato podpremo odločitev o zdravljenju.

4.2.1. Slikovna diagnostika

RENTGENSKO SLIKANJE PRSNIH ORGANOV

Rentgensko slikanje prsnega koša v dveh projekcijah je osnovna preiskovalna metoda. Uporabimo jo ob sumu na pljučni rak in pred invazivno diagnostiko. Senzitivnost in specifičnost metode sta razmeroma nizki. Pomembno je poudariti: normalen rentgenogram prsni organov ne izključuje diagnoze pljučnega raka. Preiskava pogosto ne prikaže centralno ležečih tumorjev. Neredko ostanejo neopaženi tudi tumorji v pljučnem vrhu.

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA (CT)

Ob radiološkem sumu pljučnega raka je indicirana CT preiskava prsnega koša in zgornjega abdomna (prikaz jeter in nadledvičnic). CT preiskava naj bo opravljena pred bronhoskopijo, kar omogoči usmerjeno diagnostiko zajetja bezgavk; Preiskavo lahko opustimo pri bolnikih, pri katerih se bomo glede na slabo splošno stanje in/ali razširjenost bolezni odločili le za simptomatsko zdravljenje. CT preiskava je nujna pri vseh bolnikih, kjer bomo razpravljali o kirurškem ali obsevalnem zdravljenju primarnega tumorja (torej tudi pri omejeni obliki drobnoceličnega pljučnega raka, kjer smo doslej CT preiskavo pogosto opuščali).

V primerjavi z rentgenogramom pljuč CT prsnega koša natančneje opredeli lego opazovane spremembe, njeno velikost, kam se širi, odnos spremembe do plevre, prsne stene in medpljučja ter lego povečanih bezgavk v pljučih in medpljučju.

MAGNETNA REZONANCA (MRI) PRSNEGA KOŠA

MRI prsnega koša lahko v dvomljivih primerih ponudi dodatne informacije o vraščanju tumorja v medpljučje, v aorto, v torakalno steno ali v hrbtenico.

CT GLAVE

CT glave je indiciran za iskanje zasevkov pri vseh bolnikih z drobnoceličnim rakom in pri žleznem raku pred operacijo ali radikalnim obsevanjem. CT glave naredimo tudi pri bolnikih s pljučnim rakom, kadar imajo simptome in znake zasevanja v možgane oz. glavo.

MRI GLAVE

Presikava je indicirana v primerih, ko je CT glave nepoveden, sumimo pa, da ima bolnik možganske zasevke.

POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA (PET)

Pri vseh bolnikih brez znanih oddaljenih zasevkov, pri katerih predvidevamo potencialno kurativno kirurško in/ali obsevalno zdravljenje, je indicirana PET. PET ter PET-CT pomeni ključno izboljšavo pri oceni razširjenosti bolezni in prinaša znaten prihranek za bolnike, ki jim je bolezen razširjena preko meja kurabilnega lokalnega zdravljenja in za katere bi bilo operativno ali radikalno obsevalno zdravljenje le breme ^{29 30}.

ULTRAZVOK (UZ) PRSNEGA KOŠA

pregledujemo steno prsnega koša, pleuralni prostor, periferne pljučne procese, ki se dotikajo prsne stene, medpljučje, srce, perikard in velike žile in vodimo punkcije sprememb v tem področju ^{31 32}.

Z ultrazvokom določimo mesto, smer in globino punkcije za citološko in histološko diagnostiko. Verjetnost zadetka je preko 90% ³³.

ULTRAZVOK TREBUHA

Preiskavo naredimo pri vseh bolnikih s pljučnim rakom za ugotavljanje in spremljanje zasevkov v trebušne organe ter za UZ vodenje diagnostičnih punkcij v tem področju³⁴. Pomembna je zlasti punkcija sprememb v nadledvičnicah, kjer so pogosti adenomi. Njihova prevalenca v splošni populaciji je 3% in so pogostejši od zasevkov celo pri bolnikih z znanim pljučnim karcinomom ³⁵.

SCINTIGRAFIJA SKELETA

Preiskavo opravimo pri bolnikih s pljučnim rakom, ki imajo simptome in znake zasevkov v kosti ter pri bolnikih brez znakov zasevkov, kadar načrtujemo operativno zdravljenje ali radikalno obsevanje. Je zelo senzitivna metoda, pokaže kostne zasevke, ko ima bolnik še normalne laboratorijske teste, je brez simptomov in ima normalen rentgenski posnetek prizadete kosti. V takem primeru je potrebno rentgensko slikanje kosti ponoviti po šestih tednih. Žal je scintigrafija nespecifična in kopičenje radioizotopa v kosteh poleg zasevkov povzročijo tudi degenerativna obolenja okostja in sklepov, vnetja in poškodbe. S scintigrafijo ugotavljamo patološka kopičenja, čiste osteolize lahko spregledamo. Za dokaz zasevanja v kost je poleg omejene bolečnosti, scintigrafskega kopičenja in rentgenskega slikanja prizadetega dela skeleta včasih potreben tudi CT.

BIOPSIJA KOSTNEGA MOZGA

Preiskava ne sodi med slikovno diagnostiko, vendar jo navajamo tu, ker dopolnjuje preiskave za zamejitev bolezni. Indicirana je predvsem pri drobnoceličnem pljučnem raku v zgodnjih stadijih pred morebitnim kirurškim zdravljenjem in pri

nepojasnjenih spremembah v hemogramu (anemija, trombocitopenija, abnormalnosti v beli krvni sliki).

4.2.2. Minimalno invazivna diagnostika in verifikacija bolezni

Ob radiološkem sumu pljučnega raka bo naslednje ključno diagnostično vprašanje verifikacija bolezni in s tem potrditev diagnoze ter opredelitev histo-patološkega tipa tumorja. Zelo koristno je, če bolezen verificiramo že pred invazivno diagnostiko. To je toliko pomembnejše pri bolnikih v slabem splošnem stanju, ki jih ne želimo obremenjevati z invazivno diagnostiko.

Neinvaziven postopek za mikroskopsko verifikacijo bolezni je citološka preiskava sputuma. Ta preiskava pa ima zelo nizko občutljivost.

Minimalno invazivni postopki za pridobitev materiala za citološko diagnostiko so:

- aspiracijska biopsija supraklavikularnih bezgavk;
- aspiracijska biopsija oddaljenih metastaz;
- preiskava plevralnega ali perikardnega izliva;

4.2.3. Invazivna diagnostika in verifikacija bolezni

Cilj invazivne diagnostike je dvojen: verifikacija tumorja in pa pridobitev dodatnih informacij o razširjenosti bolezni.

Pred invazivno diagnostiko opravimo klinični pregled, rentgenogram prsnega koša v dveh projekcijah, EKG, preiskavo pljučne funkcije, krvne preiskave (krvna slika, jetrni encimi, bilirubin, sečnina, kreatinin, ionogram, krvni sladkor, ob sumu na motnjo strjevanja krvi tudi protrombinski čas, INR ter parcialni tromboplastinski čas) ter pridobimo obveščeno pisno soglasje bolnika za poseg.

BRNHOSKOPIJA ^{36 37 38}

Indikacija za bronhoskopijo je klinični ali rentgenski sum na pljučni rak.

Bronhoskopija z upogljivim bronhoskopom v lokalni anesteziji je prva in velikokrat tudi edina invazivna preiskava za dokazovanje in lokalno zamejitev pljučnega raka ter za diagnostiko zasevkov v pljuča ³⁹. Bronhoskopijo lahko opustimo pri bolnikih, pri katerih se bomo glede na slabo splošno stanje in/ali razširjenost bolezni odločili le za simptomatsko zdravljenje, še posebej, če je rak mikroskopsko že verificiran iz lažje dostopnih lokalizacij.

Kontraindikacije so: nesodelovanje bolnika, sveža srčna kap (prve 4 tedne), hude motnje srčnega ritma, respiracijska insuficienca, ki jo s kisikom ni mogoče popraviti, težje dekompenzacije srca, ledvic, jeter. Za bronhoskopske biopsije in krtačenje je kontraindikacija motnja koagulacije.

Postopki. Pri endoskopsko vidnih tumorjih opravimo bronhialno biopsijo za histološki pregled, s krtačenjem dobimo vzorec za citološko preiskavo. Senzitivnost diagnostike centralnih tumorjev je preko 90% bolnikov ⁴⁰. Tudi bronhoskopska igelna biopsija (BIA) zviša senzitivnost nekrotičnih in submukoznih tumorjev ⁴¹. BIA največkrat uporabimo za lokalno zamejevanje raka in je nujna pri bolnikih, ki so primerni za kirurško zdravljenje. Senzitivnost metode je med 37%–

64%. Vzorce jemljemo običajno desno in levo iz spodnjih paratrahealnih bezgavk ter bezgavk pod glavno karino ⁴².

Za diagnostiko perifernih pljučnih tumorjev uporabimo bronhoskopsko pljučno biopsijo in/ali krtačenje pod rentgenskim nadzorom v več projekcijah ⁴³. Uspešnost diagnostike primarnega pljučnega raka premera >2cm je 60%, za tiste <2cm 25% in za zasevke v pljučih 50% ⁴⁴.

Senzitivnost bronhoskopije zviša bronhoskopska igelna aspiracija perifernega tumorja pod nadzorom rentgena.

Kadar z bronhoskopsko pljučno biopsijo in krtačenjem ne uspemo vstopiti v prizadeti del pljuč, opravimo bronhoalveolno izpiranje (BAI). BAI priporočamo predvsem pri difuznih ter intersticijskih spremembah. Izpirke pregledamo citološko na maligne celice, senzitivnost je 36% ⁴⁵.

Za diagnostiko zgodnjih oblik centralnega pljučnega raka, za lokalno zamejevanje pljučnega raka, za oceno zajetosti bronhialne stene, infiltracije v strukture medpljučja, zaseženosti bezgavk ter diagnosticiranje perifernih pljučnih sprememb lahko uporabimo endobronhialni ultrazvok (EBUZ) ⁴⁶. Ta metoda zviša senzitivnost bronhoskopske diagnostike na 87% in izboljša senzitivnost lokalne zamejitve na 81% ^{47 48 49 50 51}. Zapleti, kot so kašelj, krvavitev ali hipoksija, so zelo redki. Pod kontrolo ultrazvoka lahko mediastinalne bezgavke punktiramo tudi skozi požiralnik.

Zapleti. Manjše krvavitve, poškodbe dihalne poti, pnevmotoraks, vagalne reakcije ter aritmije srca so zapleti, ki se pojavijo pri manj kot 2% bolnikov. Pri slabo izvedeni anesteziji glasilk lahko nastopi laringospazem. Povišana telesna temperatura v prvih 24 urah po bronhoskopiji je dokaj pogosta. Možni so prenos okužbe z bronhoskopom med bolniki, vendar so redki. Težji zapleti (zastoj dihanja, večja krvavitev, bronhialna obstrukcija) so izjemni. Smrtnost je opisana v 0,01%.

TRANSTORAKALNA IGELNA BIOPSIJA (TTIB) ^{52 53}

Indikacije za TTIB so za maligno bolezen sumljive rentgensko vidne spremembe v pljučih, hilusih, medpljučju, plevralnem prostoru ali v prsni steni, ki jih z manj invazivnimi preiskavami nismo mogli opredeliti ⁵⁴.

Kontraindikacije. Preiskave ne moremo narediti, če bolnik preiskavo odkloni ali pri njej ne sodeluje. Ne smemo je delati, če nismo izključili žilne bolezni ali nemalignomskega abscesa, če ima bolnik motnje v strjevanju krvi, visoko pljučno hipertenzijo ali respiracijsko insuficienco. Relativna kontraindikacija je stanje po pnevmonektomiji in hemodinamska nestabilnost.

Postopki. Punktiramo po lokalni anesteziji na mestu in v smeri, ki jo določimo z rentgenom, računalniško tomografijo ali ultrazvokom. Uporabljamo citološke in/ali histološke igle. Večino punkcij je narejenih pod rentgenskim aparatom s C lokom in CT. Priporočljiva je prisotnost citologa, ki takoj ocenjuje ustreznost odvzetih vzorcev. Občutljivost TTIB je 88% ⁵⁵.

Zapleti. Najpogostejši zaplet je pnevmotoraks, ki se pojavi pri 25-30% bolnikov. Če izvajamo TTIB pod nadzorom CT, je pnevmotoraksov več, ker je igla običajno dlje časa v pljučih. Večina pnevmotoraksov se spontano resorbira, posamezne je potrebno eksufilirati in le nekaj odstotkov bolnikov je potrebno drenirati. Hujših krvavitev, zračnih embolij ali zasevanj tumorja v punkcijski kanal je zelo malo.

TORAKOSKOPIJA

Internistična torakoskopija je poseg v lokalni anesteziji z enim vstopnim mestom po predhodnem narejenem pnevmotoraksu. Uporablja se predvsem v diagnostične namene pri bolnikih s plevralnim izlivom s sumom na karcinoma ali mezoteliom plevre. Pod kontrolo očesa je potrebno odvzeti več biopsijskih vzorcev tkiva za histološki pregled. Pogoji za uspešno torakoskopijo je normalna koagulacija, možnost vpihanja zraka v plevralni prostor in širitev pljuč po predhodni izpraznilni punkciji. Po posegu ima bolnik 3-4 dni dren v plevralnem prostoru. Senzitivnost torakoskopije pri malignomu plevre je preko 90%⁵⁶. Najtežji zaplet torakoskopije je predvsem plevralni empiem, bronhoplevralna fistula in trajna drenaža. Internistično torakoskopijo se uporablja tudi za simptomatsko plevrodezo z vpihanjem smukca pri dispnojičnih bolnikih z obsežnimi, ponavljajočimi malignomskimi plevralnimi izlivmi, ki jih je potrebno pogosto punktirati. Pogoji za uspešno plevrodezo je relativno dobro splošno stanje bolnika, vsaj tri mesečno pričakovano preživetje, odsotnost večje atelektaze pljuč, širjenje pljuč in zmanjšanje dispnoje po izpraznilni punkciji. Uspehi plevrodeze s smukcem so več kot 80%⁵⁷.

INVAZIVNA KIRURŠKA DIAGNOSTIKA

Vkolikor z internistično diagnostiko nismo uspeli potrditi diagnoze in še vedno sumimo na pljučni rak ter pri bolnikih, kjer ostaja odprto vprašanje zamejitve bolezni, je potrebna kirurška diagnostika. Kirurške endoskopske preiskave so indicirane pri bolnikih z mejno operabilnim tumorjem, pri katerih operabilnosti ni mogoče preveriti z manj invazivno metodo.

Cervikalna mediastinoskopija je direktni pregled zgornjega mediastinuma skozi majhen rez nad prsnico. Topo pripravimo prostor ob traheji, otipamo morebitne bezgavke in uvedemo mediastinoskop. Pregledamo in biopsiramo pretrahealne, paratrahealne, subkarinalne in traheobronhalne bezgavke. Težko dostopne so aortoplumonarne bezgavke. V izkušenih rokah je poseg varen, redki zapleti so krvavitev, pnevmotoraks in poškodba povratnega živca (manj kot 1%)⁵⁸. Senzitivnost preiskave je okrog 90%, boljša je za višje regije in slabša za subkarinalno področje. Lažno pozitivnih rezultatov načeloma ni^{59 60}.

Anteriorna mediastinotomija (direktni pregled, imenovana tudi Chamberlainov poseg) nam omogoča direkten pristop na hilus pljuč, predvsem subaortne in paraaortne bezgavke so na ta način lažje dostopne. Pristopimo skozi kratek parasternalni rez nad drugim ali tretjim sternokostalnim stikom, ki ga večinoma reseciramo, le včasih se lahko resekciji izognemo. Omogoča nam tudi ugotavljanje morebitne prizadetosti hilusa pljuč zaradi primarnega tumorja, ki lahko naredi bolezen inoperabilno ali pa je zato potrebna pneumonektomija.

VATS (angl. Video Assisted Thoracoscopic Surgery) je minimalno invazivna operativna tehnika, pri kateri s kamero in skozi delovne kanale uvedenimi instrumenti preiščemo z drugimi metodami nedostopna področja. Pri zamejitvi pljučnega raka je potrebna, kadar z drugimi pristopi ne uspemo opredeliti aortopulmonalnih bezgavk. Je edini pristop, s katerim lahko opredelimo paraezofagealne bezgavke in tiste v pljučnem ligamentu.

Omogoča tudi direkten pregled plevralnega prostora, ugotovimo lahko morebiten plevralni razsoj in si ogledamo tumor. Poročajo, da se lahko s pomočjo videotorakoskopije izognemo skoraj 10% eksplorativnih torakotomij⁶¹.

Mediastinoskopija in biopsija mediastinalnih bezgavk je indicirana pri vseh bolnikih z drobnoceličnim karcinomom pred morebitnim kirurškim zdravljenjem. Pričakujemo, da bo pomemben delež indikacij za invazivno kirurško diagnostiko odpadel z rutinsko uvedbo PET-CT preiskave.

4.2.4. Ocena splošnega stanja bolnika

je obvezen del zapisa in vključuje opis

- splošnega stanja (prizadetost bolnika zaradi bolezni, splošna kondicija)
- pridruženih bolezni
- pljučne funkcije v mirovanju in ob naporu
- opisa pokretnosti in ocene, koliko lahko bolnik skrbi zase
- stanja zavesti, ocene splošnega psihičnega stanja in motiviranosti za zdravljenje
- prevladujočih simptomov bolezni
- apetita, prehranjenosti, hujšanja, prebavnih funkcij
- dinamike vsega navedenega v zadnjih treh mesecih.

Stanje zmogljivosti klasificiramo po lestvicah WHO, ECOG ali Karnofsky. Težo simptomov ocenimo po Lung Cancer Symptom Scale, EORTC vprašalniku o kvaliteti življenja ali drugih primernih vprašalnikih za spremljanje kvalitete življenja. Lestvice so v prilogi.

4.2.5. Ocena funkcijskega stanja posameznih organskih sistemov

KARDIORESPIRATORNA FUNKCIJA

Pri bolnikih s pljučnim rakom testiranje pljučne funkcije uporabljamo predvsem za določitev preostale funkcijske zmogljivosti pred operativnim zdravljenjem ali pred radikalnim obsevalnim zdravljenjem. Ocena pljučne funkcije je indicirana tudi pred terapijo z zdravili, ki lahko povzročijo intersticijsko bolezen pljuč – erlotinib, gefitinib.

Predpriprava za invazivno diagnostiko

Običajno zadošča spirometrija, ob ugotovljeni obstrukciji tudi bronhodilatatorni test. Pri nizkih volumnih je potrebno izmeriti difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid. Kadar je $FEV_1 < 1$ L, je potrebno določanje zasičenja hemoglobina s kisikom s pulzno oksimetrijo. Plinsko analizo arterijske krvi pa moramo narediti, če je zasičenje hemoglobina s kisikom znižano pod 0,92. Ob ustrezni pripravi in nadzoru med invazivno diagnostiko predstavljajo spremembe v pljučni funkciji le redko kontraindikacijo za poseg.

Ocena funkcijske operabilnosti

Pljučno funkcijo ocenjujemo, ko je bolnik klinično stabilen in optimalno zdravljen z zdravili.

Vrednosti FEV_1 po bronhodilatatorju > 2.0 L in $> 80\%$ predvidene norme, transfernega faktorja za CO $> 80\%$ predvidene norme dovoljujejo pulmektomijo⁶². Pri nižjih izmerjenih vrednostih izmerimo največjo porabo O_2 . Če je > 20 mL kg^{-1} min^{-1} (75% norme), je pulmektomija možna. Za operacijo je nesposoben bolnik s $FEV_1 < 1$ L (50% norme), z največjo porabo $O_2 < 10$ mL kg^{-1} min^{-1} (40% norme), ali z

izotopsko perfuzijsko scintigrafijo določeno predvideno pooperativno vrednostjo (ppo) ppo FEV₁ <0,8 L (40% norme) in ppo T_{LCO} <40%, ter zasičenjem hemoglobina s kisikom < 0.9 v mirovanju⁶³. Če je največja poraba O₂ med 10-20 mL kg⁻¹ min⁻¹ ter ppo FEV₁ ali ppo T_{LCO} >40%, je indicirano določanje predvidene pooperativne vrednosti največje porabe O₂ med telesno obremenitvijo. Pri vrednostih >10 mL kg⁻¹ min⁻¹ je potrebno oceniti dovoljeni obseg resekcije ali pa se odločiti za drugačen način zdravljenja^{64 65}.

Ocena kardiovaskularne sposobnosti za operacijo

Za oceno tveganja uporabljamo klinične kazalce, oceno telesne zmogljivosti in upoštevamo vrsto operacije⁶⁶. Poleg kliničnega pregleda in EKG pri obravnavi uporabljamo še obremenilno testiranje (včasih tudi z izotopi), ehokardiografijo in izjemoma invazivno diagnostiko.

Prvih 6 tednov po srčni kapi je resekcija pljuč kontraindicirana. V naslednjih 6 mesecih je potrebna pred posegom kardiološka obravnava.

V kolikor niso prisotni simptomi, prvih 5 let po premostitveni operaciji venčnih arterij ni povečanega tveganja za operacijo. Bolniki z nestabilno angino, srčno dekompenzacijo, hudo okvaro zaklopk in pomembnimi motnjami srčnega ritma potrebujejo kardiološko obravnavo do stabilnega stanja, nato je potrebna ponovna ocena. Pri bolnikih s stabilno angino pectoris, prebolelo srčno kapjo, predhodno dekompenzacijo in sladkorno boleznijo je indicirano obremenilno testiranje. Pri doseženi O₂ porabi nad 4 MET je tveganje dopustno, sicer je potrebna kardiološka obravnava. Pri starejših bolnikih, bolnikih z nenormalnim EKG, nesinusnim ritmom, slabšo telesno zmogljivostjo, prebolelo možgansko kapjo ali neurejeno hipertenzijo je indicirano obremenilno testiranje. Pri doseženi O₂ porabi nad 4 MET je tveganje dopustno, pri nižjih vrednostih je potrebna kardiološka obravnava.

Pred kemoterapijo s kardiotoksičnimi citostatiki je indicirana radionuklidna ventrikulografija.

FUNKCIJA JETER, LEDVIC, HEMATOPOEZE IN PREHRAMBENEGA STANJA

Pri večini bolnikov zadostujejo hematološke in biokemične preiskave. Pred uvedbo kemoterapije s cisplatinom, z drugimi nefrotoksičnimi citostatiki ali s karboplatinom določimo endogeni klirens kreatinina. V primeru nepojasnjenih citopenij ali patološke diferencialne krvne slike je za varno vodenje citostatske terapije indicirana biopsija kostnega mozga.

Za osnovno oceno prehrambenega stanja uporabimo biokemične preiskave (tudi albumine, holesterole, trigliceride). Ocena prehrambene ogroženosti, podhranjenosti in odziva na prehrambeno terapijo vključuje redno spremljanje telesne teže, oceno apetita in usmerjen klinični pregled. Za sistematično spremljanje prehrambenega stanja bolnika uporabljamo vprašalnik NRS 2002 ESPEN⁶⁷.

5. METODE ZDRAVLJENJA

V tem poglavju bomo podali pregled posameznih načinov zdravljenja. Pri kirurškem zdravljenju predstavljamo tudi izbrana vprašanja indikacij. Za ostale načine zdravljenja in za kombinirano zdravljenje predstavljamo podrobne indikacije glede na stadij bolezni, splošno stanje bolnika ter funkcijo organskih sistemov v naslednjem poglavju.

5.1. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Radikalna kirurška odstranitev obolelega dela pljuč je terapija izbora pri bolnikih z lokoregionalno obliko nedrobnoceličnega raka. Operacija je začetno zdravljenje pri bolnikih s stadijema I in II, pri bolnikih s stadijem IIIa pa nadaljevanje po neoadjuvantni kemoterapiji. Zaradi nenatančnosti predoperativne zamejitve je večina operirancev v stadiju IIIa takih, pri katerih ta stadij ugotovimo šele po operaciji. Prognoza pri teh bolnikih je boljša kot pri onih, pri katerih je bil stadij IIIa ugotovljen pred operacijo.

Izjema so bolniki z drobnoceličnim karcinomom, pri katerih kirurško zdravljenje zaradi velike verjetnosti sistemske bolezni ob odkritju ni indicirano. Operiramo izbrane bolnike po neoadjuvantni kemoterapiji, ki imajo z natančnimi zamejitvenimi preiskavami dokazan stadij I, le izjemoma IIa.

Bolnikov v stadijih IIIb in IV ne operiramo. Če tumor prerašča v *n. phrenicus*, je odstranitev tumorja z živcem in perikardom vred sicer možna, vendar so takšni primeri redki in rezultati preživetja teh bolnikov tako slabi, da menimo, da je dokazana infiltracija živca kontraindikacija za operacijo⁶⁸. Infiltracija traheje, požiralnika, hrbtenice, srca (T4) ali kontralateralnih mediastinalnih bezgavk (N3) je kontraindikacija za operacijo. Izjema so izbrani bolniki v stadiju IIIb (T4), katerih tumor vrašča v mediastinalne strukture (zgornja votla vena, levi atrij, aorta), ki jih lahko z razširjeno resekcijo odstranimo v zdravo. Preživetje je v tej skupini pomembno daljše pri reseciranih kot pri nereseciranih, kljub napredovalemu stadiju [Ponn].

Plevralni izliv zelo redko nima vzročne povezave z tumorjem. Tudi če v plevralni tekočini ne najdemo malignih celic, je resektabilnost teh tumorjev le 5,5%⁶⁹.

Posebna skupina so bolniki z razsejano boleznijo, ki imajo poleg omejenega pljučnega tumorja osamljeno možgansko metastazo (dokazano po možnosti z MRI). Pri teh po odstranitvi in obsevanju možganskega zasevka odstranimo tudi pljučni tumor, seveda če je mogoče pričakovati, da bosta obe resekciji radikalni. Nekateri avtorji so mnenja, da je enak postopek smiseln pri osamljenem zasevku v nadledvičnico⁶⁸.

Zelo redko odklonimo operacijo samo zaradi visoke starosti, izogibamo pa se odstranitvi vsega pljučnega krila pri bolnikih, ki so starejši od 70 let. Tudi znatno omejeno in nepopravljivo okvarjeno delovanje ledvic ali jeter in hude nevrološke motnje so redki vzroki, zaradi katerih ne moremo operirati. Kontraindikacije zaradi bolezni srca in pljuč so opisane drugje. Bolnikov, ki so duševno tako spremenjeni, da ne morejo sodelovati v pripravi za operacijo in po njej, ne operiramo.

5.1.1. Vrste resekcij

Najmanjša resekcija z namenom ozdravljenja je lobektomija, odstranitev enega od petih pljučnih režnjev. Je tudi najpogostejša pljučna resekcija. V redkih primerih se

zaradi pridruženih bolezni (predvsem zmanjšane pljučne rezerve) odločimo za manjšo resekcijo (segmentektomija ali klinasta resekcija), ki pa je načeloma paliativna. Pri obsežnejši bolezni ali pri nekaterih neugodnih lokalizacijah tumorja sta potrebni bilobektomija ali pnevmonektomija. Pljučni resekciji vedno sledi odstranitev mediastinalnih bezgavk.

Za nadaljnje zdravljenje je pomemben natančen operacijski zapisnik, orientacija vzorca z označitvijo resekcijskih robov ter kovinske sponke na mesta neradikalne resekcije.

LOBEKTOMIJA

Odstranitev pljučnega režnja je standardno zdravljenje pljučnega raka. O razširjeni lobektomiji govorimo, kadar moramo odstraniti tudi del parietalne plevre ali prsne stene zaradi lokalno napredovale bolezni. Posebna oblika je rokavasta ali bronhoplastična lobektomija, pri kateri ob odstranitvi zgornjega režnja odstranimo tudi del glavnega bronha, v katerega vrašča tumor. Anastomoza med krnoma glavnega in distalnega bronha omogoči ohranitev zdravega pljučnega tkiva distalno. Odstranitev celotnega pljučnega krila tako ni potrebna, kar za polovico zmanjša perioperativno smrtnost. Zelo redko je mogoče napraviti rokavasto lobektomijo srednjega režnja, ki je tehnično najtežja. Bronhoplastični posegi nasploh so redki, obsegajo približno 5% pljučnih resekcij zaradi karcinoma⁶⁸. Redke so tudi angioplastične resekcije, pri katerih odstranimo del zajete pljučne arterije in konca anastomoziramo ali ko odprtino v žili po izrezu dela stene žile zašijemo. Resekcija arterije je lahko del bronhoplastične ali običajne lobektomije. Zajetost debela pljučne arterije sicer skoraj vedno pomeni inoperabilnost ali pa je edina možna resekcija pnevmonektomija.

BILOBEKTOMIJA

Je odstranitev zgornjega in srednjega (zgornja bilobektomija) ali srednjega in spodnjega (spodnja bilobektomija) režnja desnih pljuč. Napravimo jo, kadar tumor prerašča preko fisure v sosednji reženj ali kadar varna disekcija žil zaradi centralno ležečega tumorja ni mogoča. Spodnja bilobektomija je potrebna, če je zajet intermediarni bronh. Verjetnost zapletov je nekoliko večja kot pri lobektomiji, a pomembno manjša kot pri pnevmonektomiji.

PNEVMONEKTOMIJA

Je odstranitev celotnega pljučnega krila. Potrebna je pri lokalno razširjenih ali centralno ležečih tumorjih. Če tumor sega centralno do glavne karine, lahko napravimo rokavasto pnevmonektomijo. Smrtnost po pnevmonektomiji je pomembno večja kot po manjših resekcijah (6% proti 3%⁶⁸), saj v prsni votlini po odstranitvi pljuč ostane prazen prostor. Zapleta, ki se ju najbolj bojimo, sta fistula in empiem.

LIMFADENEKTOMIJA

Je nepogrešljiv del radikalnega posega. Obsega naj področja mediastinuma, kamor pričakujemo zasevanje iz obolelega dela pljuč. Nujna je za natančno določitev stadija bolezni in načrtovanje nadaljnjega zdravljenja. Glede vpliva na preživetje, torej glede terapevtske vloge odstranitve bezgavk, so mnenja še vedno deljena⁷⁰.

5.2. RADIOTERAPIJA

5.2.1. Radikalna radioterapija

TEHNIČNE ZAHTEVE: Obsevalni aparat: Linearni pospeševalnik z energijo 5 MeV ali več. Planiranje: praviloma tridimenzionalno, izjemoma le v centralni ravnini. Večlistni kolimator ali individualne zaščite.

OBSEVALNI VOLUMEN: obsevanje planiramo na prvotno razširjenost bolezni (in ne na obseg bolezni ob regresu po kemoterapiji). Minimalni obsevalni volumen: vsa znana razširjenost bolezni ter še prva naslednja stopnja nezajetih bezgavk. Po tej definiciji sodi pri karcinomih zgornjih režnjev stadija N2 v obsevalni volumen tudi obsevanje supraklavikularnih bezgavk. Za zadnjih 15 – 20% skupnega odmerka obsevanja lahko obsevalni volumen omejimo na sam tumor brez varnostnega roba in brez regij nezajetih bezgavk.

TIPIČNE SCHEME FRAKCIONACIJE:

- standardna frakcionacija za ne-drobnocelični pljučni rak: dnevni odmerek 2 – 2.2 Gy, skupni odmerek 55 – 66 Gy v 25 – 33 frakcijah v 5 – 7 tednih. Doza na medulo največ 48 Gy. Individualno odločanje o senzibilizaciji s cisplatinom 40 mg/m²/ enkrat tedensko ali 5 – 6 mg/m² pred vsako frakcijo obsevanja.
- standardna frakcionacija za ne-drobnocelični pljučni rak pri postoperativnem obsevanju: skupni odmerek tipično 50 - 56 Gy, ostalo kot zgoraj.
- standardna frakcionacija za drobnocelični pljučni rak: dnevni odmerek 2 – 2.5 Gy, skupni odmerek 45 – 56 Gy v 18 – 28 frakcijah v 4 – 6 tednih. Doza na medulo največ 48 Gy.
- profilaktično obsevanje centralnega živčevja: dnevni odmerek 2 Gy, skupni odmerek 30 Gy v 15 frakcijah v 3 tednih

Hiperfrakcionirano obsevanje indiciramo le v okviru klinične študije.

5.2.2. Paliativna radioterapija

TEHNIČNE ZAHTEVE Obsevalni aparat: telekobalt ali linearni pospeševalnik. Planiranje: tridimenzionalno ali plan le v centralni ravnini ali izračun doze na globino. Tridimenzionalno planiranje omogoča natančnejše pokrivanje celotnega tumorskega volumna brez znatnega volumna zdravih tkiv, kar omogoča višje dnevne odmerke.

OBSEVALNI VOLUMEN: tumor z 2 cm varnostnim robom

TIPIČNE SCHEME FRAKCIONACIJE:

- standardno paliativno obsevanje: dnevni odmerek 3 – 5 Gy, skupni odmerek med 15 Gy v 3 frakcijah in 39 Gy v 13 frakcijah
- enkratno obsevanje: 7 – 8 Gy v 1 frakciji (se lahko ponovi čez 1 – 3 tedne)

5.2.3. Paliativna brahiradioterapija

trenutno pri nas še ni možna. Metoda prinaša pomembne prednosti v zdravljenju inoperabilnega pljučnega raka in jo moramo uvrstiti med priporočene postopke, takoj ko bo metoda dosegljiva.

5.3. SISTEMSKA TERAPIJA

5.3.1. Sistemska terapija ne-drobnoceličnega pljučnega raka

Zbirne analize kažejo, da so pri sistemske terapiji ne-drobnoceličnega pljučnega raka citostatiki tretje generacije (gemcitabin, taksani in vinorelbin) v kombinaciji s platinom učinkovitejši in manj toksični od starejših citostatikov. Po evropskih in ameriških smernicah zdravljenja ne-drobnoceličnega pljučnega raka so danes standardno citostatsko zdravljenje dvojčki enega od citostatikov tretje generacije ter cisplatina ali karboplatina^{71 72 73}. Znotraj teh okvirov med posameznimi režimi zdravljenja ni bistvenih razlik⁷⁴. V zbirnih analizah se nakazuje prednost cisplatina pred karboplatinom^{75 76}. Če ni pomembnih kontraindikacij (n.pr. oslABLJena ledvična funkcija), torej priporočajo cisplatin. Meta-analiza kaže na zmerno prednost kombinacij gemcitabin-platin v primerjavi s kombinacijami platina in drugih novejših citostatikov⁷⁷.

Med številnimi kombinacijami citostatikov, ki so v svetu v uporabi, tukaj naštevamo tiste, s katerimi imamo ugodne izkušnje.

Kombinacija gemcitabin – cisplatin:

1. in 8. dan: gemcitabin 1250 mg/m²;
1. ali 2. dan: cisplatin 75 mg/m²

krog na 3 tedne.

Kombinacija gemcitabin – vinkristin⁷⁸:

1. , 8., 15. dan: gemcitabin 1000 mg/m²
1. in 15. dan: vinkristin 1 mg/m²

krog na 4 tedne

Docetaksel (monoterapija)⁷⁹:

1. dan: docetaksel 75 mg/m²

krog na 3 tedne

Gemcitabin (monoterapija)^{80 81}:

1. in 8. dan: gemcitabin 1250 mg/m²

krog na 3 tedne

Erlotinib (Tarceva, monoterapija)⁸²

kontinuirano, 150 mg dnevno per os

Kombinacija cisplatin-etoposid⁸³:

1. – 3. dan: cisplatin 30 mg/m²/dan
vepesid 120 mg/m²/dan

krog na 3 tedne

Kombinacija gemcitabin v dolgi infuziji in cisplatin⁸⁴:

1. in 8. dan: gemcitabin 250 mg/m² v 6-urni infuziji
2. dan: cisplatin 75 mg/m²

krog na 3 tedne.

5.3.2. Sistemska terapija drobnoceličnega pljučnega raka

Kombinacija cisplatin-etoposid: glej zgoraj

Kombinacija CAV^{85 86}:

1. dan: ciklofosfamid 1000 mg/m² iv.
adriablastin 45 mg/m² iv
vinkristin 2 mg iv

krog na 3 tedne

Kombinacija CAV v deljeni dozi:

1. in 8. dan: ciklofosfamid 400 mg/m² iv.
adriablastin 25 mg/m² iv
vinkristin 1 mg iv

krog na 3 – 4 tedne

Ifosfamid – etoposide^{87 88}:

1. – 3. dan: ifosfamid 2000 mg/m² v 3h infuziji
(zaščita z uromitexanom 240 mg/m² ob 0h, 4h , 8h)
Etoposide 100 mg/m²

Kombinacija paklitaksel – cisplatin/karboplatin⁸⁹:

1. dan paklitaksel 135 mg/m²
2. dan cisplatin 75 mg/m² ali karboplatin AUC 6

krog na 3 tedne

Paklitaksel (shema na 3 tedne, monoterapija)⁹⁰:

1. dan paklitaksel 175 mg/m² v 1 – 3 urni infuziji

Paklitaksel (tedenska shema, monoterapija)

1., 8., 15. ... dan paklitaksel 80 mg/m²

5.4. PODPORNO IN PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

5.4.1. Splošna načela podpornega zdravljenja

Bolnikovo sodelovanje pri podpornem zdravljenju je eno od meril za motivacijo bolnika in s tem za oceno, ali je bolnik primeren za zahteven program radikalnega zdravljenja.

- Ukrepi za ohranjanje in izboljšanje pljučne funkcije: zdravljenje okužbe, pri bolnikih s povečanim tveganjem za okužbo preventivna antimikrobna terapija, pri kronični obstruktivni pljučni bolezni bronhodilatatorji, dihalne vaje, ohranjanje splošne telesne kondicije.
- Spodbujanje opustitve kajenja, ki znižuje oksiforno kapaciteto krvi, poslabšuje pljučno funkcijo in zaradi hipoksije zmanjša občutljivost tumorja za obsevanje.

- Prehrana. Mnogi bolniki so v slabem prehranbenem stanju (hujšanje, pomanjkanje apetita, težave s požiranjem, biokemični znaki podhranjenosti). K slabemu prehranbenemu statusu bolnikov prispevajo sam pljučni rak, kirurško, obsevalno in citostatsko zdravljenje, nezdravljena bolečina, obstipacija ter depresivno psihično stanje bolnika. Pri zdravljenju z namenom ozdravitve in pri paliativnem zdravljenju so ukrepi za izboljšanje ali vsaj ohranjanje prehranbenega stanja obvezen sestavni del onkološkega zdravljenja.
- Tromboprofilaksa. Večja nevarnost trombo-emboličnih zapletov pri bolnikih s pljučnim rakom je posledica osnovne bolezni, slabšega splošnega stanja in slabše pokretnosti bolnika, iztirjenega metabolnega stanja in specifične onkološke terapije. Preventivna tromboprofilaksa z nizkomolekularnim heparinom znatno zniža pogostnost trombo-emboličnih zapletov. V prospektivnih kliničnih študijah so potrdili statistično značilno izboljšanje preživetja pri bolnikih, ki so ob specifičnem onkološkem zdravljenju prejeli tudi nizkomolekularni heparin. Odločitev o tromboprofilaksi sprejmemo ob upoštevanju vseh kazalcev bolnikovega stanja, predvidenega zdravljenja, stopnje sodelovanja bolnika in prognoze bolezni.

5.4.2. Endoskopski posegi

Ogrožujoča zožitev dihalne poti pri pljučnem raku nastopi zaradi ekstramuralnega pritiska na dihalno pot (tumor, povečane bezgavke) ali endobronhialnih tumorskih granulacij. Bolnik je običajno v taki dihalni stiski, da moramo opraviti nujen interventni bronhoskopski poseg⁹¹. Ekstramuralno kompresijo premostimo z endobronhialnimi opornicami (stenti), endoluminalne tumorske granulacije, ki zapirajo centralne dihalne poti, pa odstranjujemo mehanično, z laserjem, z elektrokavterjem ali z argon plazma koagulacijo (APK). Brahiterapija, krioterapija in fotodinamična terapija niso posegi, ki bi bili primerni za razreševanje ogrožujočih zožitev dihalnih poti. Učinek teh terapij se pokaže šele po nekaj dneh ali tednih. Premostitev zožene dihalne poti, ki jo povzroča tumor, zmanjša ali odpravi bolnikovo dihalno stisko in s tem bistveno izboljša kvaliteto bolnikovega življenja⁹², nujno pa je, da bolnika po takem posegu dodatno zdravimo z radioterapijo, s kemoterapijo ali s kombinacijo obeh.

Maligno stenozo in posledično grozečo ali že nastalo atelektazo enega ali več režnjev pljuč obravnavamo kot urgentno stanje, kajti verjetnost reventilacije pljuč se s trajanjem atelektaze hitro zmanjšuje.

Sprostitev stenoze, ki jo povzroča tumor, lahko znatno zmanjša lokalne simptome in s tem bistveno izboljša kvaliteto bolnikovega življenja⁹³. Endoskopsko odstranjevanje tumorja dopolnimo z vstavitvijo endoproteze (stenta), s katero odložimo ponoven nastanek stenoze.

Po bronhoskopski reventilaciji je kot urgenten dodaten poseg indicirano zdravljenje z radioterapijo, ki naj prepreči ponovitev stenoze.

5.4.3. Zdravljenje plevralnega in perikardnega izliva

Pri bolnikih z obsežnimi, ponavljajočimi malignomskimi plevralnimi izlivi, ki jih je potrebno pogosto punktirati, je indicirana plevrodeza. Pogoj za uspešnost plevrodeze je prehodnost bronhijev ter pomembno zmanjšanje dispnoe in širitev pljuč po predhodni izpraznilni punkciji. Plevrodezo naredijo z vpihavanjem smukca,

z vbrizgavanjem bleomicina ali tetraciklina v plevralno votlino ali pa mehansko pri torakoskopiji^{94 95}.

Perikardni izliv s tamponado srca je urgentno stanje. Zdravimo ga z punkcijo pod kontrolo ultrazvoka. Pri ponavljajočih se perikardnih izlivih je indiciran kirurški izrez dela perikarda, ki omogoči odtekanje izliva v plevralni prostor.

5.4.4. Zdravljenje s kisikom

Terapija s kisikom je del podporne terapije za bolnike v respiratorni insuficienci. Čeprav gre v veliki večini primerov za neozdravljivo bolezen in za relativno kratko prognozo preživetja, menimo, naj imajo tudi ti bolniki zagotovljeno možnost zdravljenja s kisikom na domu, podobno kot velja za druge bolezni s kronično respiratorno insuficienco.

5.4.5. Zdravljenje zapletov kemoterapije in obsevanja

Ezofagitis po obsevanju in mielosupresija po citostatski terapiji sta najpogostejši komplikaciji ne-kirurškega zdravljenja pljučnega raka, zaradi katerih moramo občasno prekiniti zdravljenje.

Incidenco, stopnjo in trajanje ezofagitisa znižujemo s primerno prehrano, z lokalno aplikacijo antimikotika, z lokalnimi in/ali sistemskimi analgetiki in antacidi. Medikamentozna profilaksa mukozitisa je posebej indicirana pri bolnikih z drobnoceličnim rakom, ki bodo ob obsevanju prejeli tudi kemoterapijo.

Febrilna nevtropenija je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje z optimalnim izborom antibiotike in podporne terapije. Na stopnjo in trajanje nevtropenije bi lahko vplivali s sočasnim preventivnim dajanjem granulopoetskih rastnih faktorjev, vendar je bila večina dosedanjih kliničnih študij pri pljučnem raku negativnih in so, presenetljivo, poročale o več trombocitopenijah, večji ne-hematološki toksičnosti in slabšem srednjem preživetju po dodatku rastnih faktorjev⁹⁶. Seveda pa so rastni faktorji indicirani ob visokem tveganju za febrilno nevtropenijo, še posebej pri bolnikih, ki so v poteku zdravljenja že imeli epizodo nevtropenije⁹⁷.

Anemija je pogost zaplet zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Anemija neugodno vpliva na bolnikovo splošno kondicijo ter zniža učinkovitost zdravljenja z obsevanjem in kemoterapijo. Pri potencialno ozdravljivih bolnikih anemija poslabša možnost ozdravitve, pri ostalih pomeni manjše možnosti remisije. Hitra korekcija anemije je možna le s transfuzijo. Eritropoetin je indiciran pri Hb<110 g/L⁹⁸.

5.4.6. Zdravljenje bolečine

Po priporočilih EAPC (Evropsko združenje za paliativno oskrbo) sledi zdravljenje bolečine pri bolniku s pljučnim rakom osnovnim smernicam zdravljenja bolečine pri onkološkem bolniku:

- diagnoza vzroka bolečine in opredelitev stopnje bolečine;
- indikacije za specifično zdravljenje (radioterapija, kemoterapija, kirurgija);
- zdravljenje spremljajočih stanj, ki vplivajo na percepcijo bolečine (depresija, oslabeledost, podhranjenost);
- stopenjsko zdravljenje bolečine, s poudarkom na terapiji na domu.

VZROKI IN VRSTE BOLEČINE⁹⁹

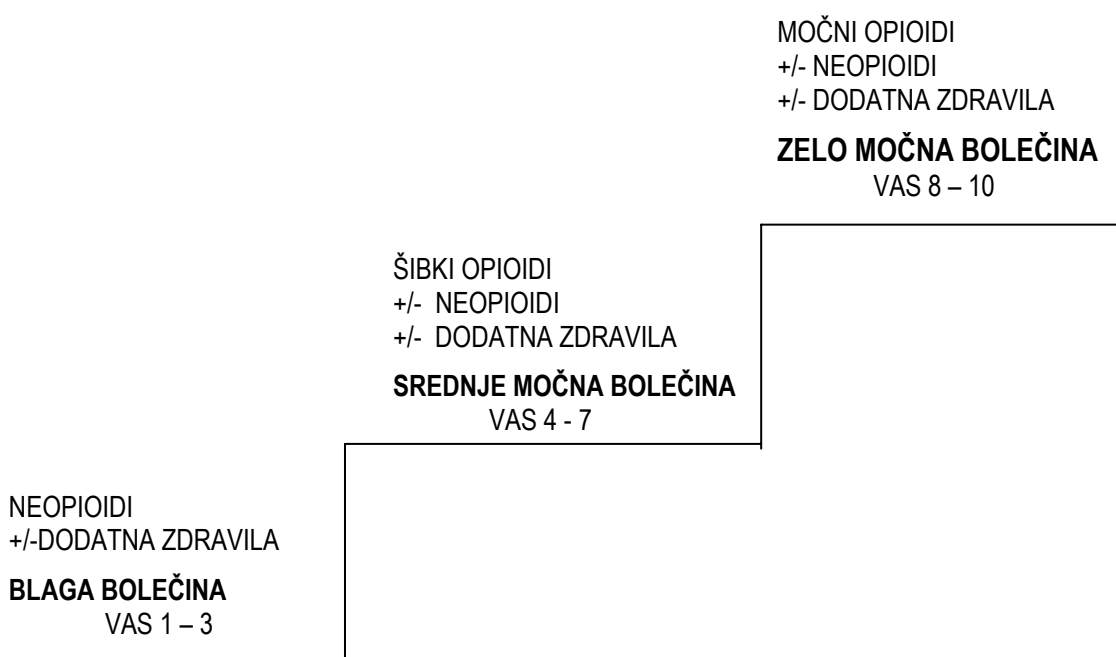
Po kirurškem zdravljenju raka pljuč se pri 10 do 15% bolnikov pojavi bolečina, ki je posledica operativne poškodbe interkostalnih živcev, reber in ostalega tkiva. Po izključitvi napredovanja raka predpišemo zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. Zdravljenje posttorakotomijske bolečine pričnemo čim prej, ker je po 6 mesecih trajanja bolečina kronična in težje ozdravljiva.

Pri bolniku z napredovalim rakom pljuč je bolečina pri kostnih metastazah, vraščanju tumorja v mehka tkiva in rebra prsnega koša somatska, pri Pancoastov sindromu pa, zaradi vraščanja tumorja v brahialni živčni pletež, nevropatska.

ALGORITEM ZDRAVLJENJA BOLEČINE PRI BOLNIKU Z RAKOM ¹⁰⁰

Zdravljenje je odvisno od intenzivnosti in vrste bolečine.

Jakost bolečine ocenjujemo s pomočjo vizualne (VAS) in številčne lestvice od 0 do 10. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije bolečino zdravimo stopenjsko.



Glede na **vrsto bolečine** uporabljamo različna zdravila:

	zdravljenje	druge možnosti
somatska bolečina	B ₁ , C, A, F ₁	E, D
nevropatska bolečina	F _{1, 2} , A, B _{1, 2}	G, H

A = opioidni analgetiki

E = bifosfonati

B₁ = nesteroidni antirevmatiki

F₁ = kortikosteroidi

B₂ = ostali neopioidi

F₂ = ostala dodatna zdravila

C = simptomatsko obsevanje

G = anesteziološke metode

D = ortopedska kirurgija pri patoloških zlomih

H = fizioterapija, TENS (električna stimulacija živca skozi kožo)

(A) Srednje močni opioidi: tramadol, kodein

Močni opioidi: **morfin, oksikodon, fentanil, hidromorfon, metadon**

(B1, B2) Neopioidi: nesteroidni antirevmatiki, paracetamol, metamizol**(E) Bifosfonati za bolečine pri osteolitičnih kostnih metastazah: pamidronat, klodronat...****(F1, F2) Dodatna zdravila:**

- antiepileptiki (gabapentin...) za nevropatsko bolečino;
- triciklični antidepresivi (amitriptilin...) za nevropatsko bolečino;
- kortikosteroidi (deksametazon, metilprednizolon) za bolečino pri kostnih zasevkih, za glavobol pri zasevkih v glavi in nevropatsko bolečino. Izboljšajo splošno počutje bolnika;

(G) Anesteziološke metode: blokade perifernih živcev in živčnih korenin, perispinalno dajanje zdravil preko epiduralnega ali subarahnoidnega katetra.**GLAVNA NAČELA OBVLADOVANJA BOLEČINE** ¹⁰¹

- Skozi usta - bolnik analgetik zaužije. Kadar ni mogoče, naj ga dobi transdermalno, rektalno ali podkožno;
- ob uri - zdravila z nadzorovanim sproščanjem;
- stopenjsko - tri stopnje glede na intenzivnost bolečine;
- individualen pristop - pravi odmerek močnega opioida za posameznika je tisti, ki odvzame bolečino brez hudih stranskih učinkov, zgornje meje ni;
- uporaba dodatnih zdravil v vseh stopnjah lajšanja bolečine, predvsem kadar je bolečina nevropatska;
- bolniku razložimo zdravljenje - zdravimo "vso" bolnikovo bolečino.

Osnova zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom je morfin.

Če je bolnik jemal največje dnevne odmerke šibkih opioidov, t.j. 400 mg tramadola ali 240 mg kodeina in ima še vedno močne bolečine, začnemo zdravljenje z morfinom v dnevni odmerku 60 mg ali več. Poleg morfina z nadzorovanim sproščanjem bolnik potrebuje tudi morfin s takojšnjim sproščanjem, ki ga bo zaužil, ko se bo pojavila prebijajoča bolečina. Če morfin povzroča hude stranske učinke, kot so slabost in bruhanje, pretirana zaspanost ali močno zaprtje, ali nima dobrega analgetičnega učinka, ga zamenjamo z drugim močnim opioidom in pri tem upoštevamo lestvico enakovrednih odmerkov. Močni opioidi povzročajo obstipacijo, zato bolniku predpišemo odvajala.

Tabela enakovrednih odmerkov močnih opioidov

učinkovina	morfin	oksikodon	hidromorfon	fentanil	metadon
zdravilo	MST	Oxycontin	Palladone SR	Durogesic	Heptanon
odmerek	60 mg	30 mg	8 mg	25 µg/uro	15 mg

Bolniku s terminalno boleznijo, če zdravil ne more zaužiti, damo morfin v stalni podkožni infuziji s pomočjo črpalke. Analgetično enakovreden odmerek morfina v podkožje je 3x manjši kot per oralen (10 mg morfina podkožno ima enak

analgetičen učinek kot 30 mg morfina peroralno). Morfinu lahko dodamo ampulirana zdravila za lajšanje drugih simptomov npr. haloperidol kot antiemetik in sedativ, metoklopramid kot antiemetik ter midazolam kot sedativ.

5.4.7. Prehrana

Pri večini bolnikov z pljučnim rakom se med boleznijo in zdravljenjem razvije sindrom rakave kaheksije. Dodatni faktorji, ki pospešujejo katabolne procese, anoreksijo, izgubo telesne teže in razvoj sindroma rakave kaheksije so še kirurško, obsevalno in citostatsko zdravljenje, nezdravljena bolečina in depresivno psihično stanje bolnika.

Pri bolnikih s pljučnim rakom je potrebna potrebna zgodnja (ob diagnozi in pred pred pričetkom specifičnega zdravljenja) in redna ocena prehranskega stanja bolnika. Če je bolnik izgubil več kot 5% telesne teže, je potrebna takojšnja specializirana prehranska podpora.

OSNOVNA NAČELA PREHRAMBENE PODPORE BOLNIKA Z RAKOM

Nadomeščanje kalorij samo popolnoma ne prepreči razvoja rakave kaheksije, vendar z ustrezno prehrano podpremo telo med boleznijo in zdravljenjem ter preprečimo številne negativne posledice podhranjenosti, ki zmanjšujejo uspeh in toleranco specifične terapije¹⁰². Priporočamo visokoenergetsko visokobeljakovinsko prehrano, ki vsebuje 35kcal/kg telesne teže in vsaj 1,5 – 2 g beljakovin/kg telesne teže. Delež maščob naj bo 30 – 50 %. Priporočamo pozitivne (nenasičene) maščobe. Bolnik naj uživa hrano v 5-6 obrokih čez dan, obroki naj bodo manjši in energetsko gosti, narejeni iz kvalitetnih hranil, ki so bogata z mikrohranili. Okus hrane je potrebno prilagoditi posameznemu bolniku. Če je bolnik anorektičen, naj ne pije pri obrokih. Potrebna je simptomatska terapija anoreksije, kjer lahko uporabimo stimulator apetita megesterol acetate. Običajni odmerek je 240-480 g na dan, maksimalna doza pa 1600 mg/dan. Pri uporabi moramo biti previdni zaradi nezaželenih učinkov: povečana možnost trombembolizmov, vaginalne krvavitve, retenca ekstracelularne tekočine, dodatna presnovna iztirjenost.

Pri napredovali bolezni in oteženem vnosu hrane lahko bolnike dohranjujemo z prehrabnimi dodatki in enteralno ter parenteralno prehrano vse do takrat, ko prehranska podpora izboljša kvaliteto bolnikovega življenja.

FARMAKOLOŠKE MOŽNOSTI ZAVIRANJA RAZVOJA KAHEKSIJE

V kontroliranih in randomiziranih raziskavah raziskavah so se izboljšali prehrabni parametri in kvaliteta življenja pri uporabi naslednjih zdravil¹⁰³:

- nesteroidni antirevmatiki (napr. indometacin 50mg 2xdnevno, ibuprofen 400mg 3x dnevno)
- prednizolon 10mg 2x dnevno
- uporaba nenasičenih maščobnih kislin: 18mg ribjega olja dnevno + vitamin E ali eikozapentoična maščobna kislina (EPA) 2g na dan
- uporaba kombinacije hranil glutamine 14mg/d + arginin 14 mg/d + hidroksimetibutirat 3g/d.

5.4.8. Fizioterapija pri bolniku s pljučnim rakom

FIZIOTERAPIJA PO ODKRITJU BOLENJA

Namen fizioterapije pri bolniku s pljučnim rakom je v začetni fazi sodelovati pri specifičnem zdravljenju, kar zajema predoperativno in pooperativno respiratorno fizioterapijo. Bolnika naučimo primerne tehnike dihanja, izkašljevanja, dihalne vaje in vaje v dihanju. Skupaj z bolnikom načrtujemo telesno aktivnost, ki bo pomagala, da bo ostal bolnik čimdalj časa v čimboljši fizični kondiciji.

FIZIOTERAPIJA V NAPREDOVALI FAZI BOLENJA ^{104 105}

V fazi napredovale bolezni fizioterapija sodeluje pri lajšanju nekaterih simptomov in tako pripomore k boljši kakovosti življenja tudi v terminalni fazi bolezni. Ti simptomi so: zastajanje sputuma in nekvalitetno izkašljevanje, nizki pljučni volumni in znaki respiratorne insuficience, okrnjena funkcionalna mobilnost, dispneja in utrujenost. Izvajamo respiratorno in lokomotorno fizioterapijo, izjemoma tudi ročno limfno drenažo in elektroterapijo.

Bolniki z rakom v napredovali fazi so največkrat prestrašeni, psihično in fizično izčrpani, brezbrizni, depresivni, brez volje do življenja. Zelo slabo sodelujejo, za uspešno izvajanje fizioterapije pa je bolnikovo sodelovanje zelo pomembno. Zato je potrebno, da ima bolnik optimalno protibolečinsko terapijo, da mu razložimo kaj in zakaj delamo z njim, smo sočutni, vendar ga spodbujamo k aktivnosti. Zelo pomemben del fizioterapije v tej fazi je uporaba različnih sprostitvenih tehnik, predvsem v povezavi z dihalnimi vajami.

RESPIRATORNA FIZIOTERAPIJA ¹⁰⁶

Respiratorna fizioterapija je koristna, ko se pojavljajo simptomi, kot so: zastajanje sputuma v dihalnih poteh (to se še posebej dogaja, kadar je rakavi bolezni pridružena tudi KOPB) in slabo kakovosten kašelj, dispneja, nizki pljučni volumni. Za toaletno dihalnih poti lahko uporabljamo le nežne metode, kot so položajna drenaža, asistirano izkašljevanje in flutter. Pri asistiranem izkašljevanju moramo biti pozorni na morebitne metastaze v rebrih, ki so zelo boleče in lahko povzročijo patološke frakture. Vse metode razen položajne drenaže so možne samo s sodelujočim bolnikom. Pri bolnikih z dispnejo in/ali plitvim dihanjem uporabljamo dihalne vaje in vaje v dihanju, globoke vdihne in dihanje z ustnično priporo. Pomembno je, da dihalne vaje obvlada bolnik že prej, ko dispneja še ni prisotna. Zato bi bilo zelo zaželeno, da se začne fizioterapija že kmalu po ugotovitvi bolezni. Za lažje obvladovanje dispneje namestimo bolnika v sproščen rahlo dvignjen in dobro podprt položaj. Po potrebi uporabljamo tudi sprostitvene tehnike. Dihalne vaje izvajamo v samo nekaj ponovitvah, da bolnika ne preutrudimo.

LOKOMOTORNA FIZIOTERAPIJA

Lokomotorno fizioterapijo uporabljamo z namenom obdržati čimboljšo gibljivost, moč in funkcijo. Preprečiti želimo komplikacije, ki nastopajo zaradi daljšega ležanja in neaktivnosti bolnika. Zajema zavzemanje različnih položajev, obračanje, pasivne, aktivno asistirane in aktivne vaje, posedanje, vstajanje in hojo. Pri pljučnem raku se pogosto pojavljajo metastaze v kosteh, ki so zelo boleče in zelo ovirajo gibanje in funkcioniranje bolnika. Obstaja nevarnost patoloških fraktur. Bolnika naučimo obračanja na bok in posedanja v bloku, brez rotacij. Poiščemo

čimbolj sproščene in neboleče položaje, ki so pri vsakem bolniku lahko drugačni. Vse vaje izvajamo nežno in v obsegih, ki niso boleči, še posebej to velja za pasivne tehnike.

Delo fizioterapevta pri bolniku s pljučnim rakom je specifično in individualno. Pomembno je, da sodelujemo z drugimi člani tima, predvsem zdravnikom in medicinsko sestro.^{107 108}

5.4.9. Psihoonkološka oskrba bolnikov s pljučnim rakom

V celostni obravnavi bolnikov s pljučnim rakom naj bi bila psihosocialna podpora organizirana po modelu piramide. Osnovna podpora (dno piramide) je namenjena vsem bolnikom in lahko poteka v obliki sistematičnih presejalnih postopkov za spremljanje psihološke stiske, suportivne terapije ali edukacije. Pomembno mesto ima učinkovita komunikacija med bolnikom in zdravstvenim osebjem. Bolj specifične intervence (vrh piramide) pa so vedno bolj usmerjene na tiste, ki jih potrebujejo¹⁰⁹.

V procesu spoprijemanja z boleznijo izkazuje od 16% do 25% bolnikov s pljučnim rakom duševno stisko / psihološki distress^{110 111}, ki pri napredovalih obolenjih naraste do 69%¹¹². Stiska se lahko stopnjuje do te mere, da zadošča kriterijem za psihiatrično motnjo. Pri bolnikih z rakom je psihološki distress pogosto zakrit s stranskimi učinki zdravil ali z bolezenskim procesom samim, kar je lahko ovira pri njegovem prepoznavanju¹¹³. Z zgodnjo intervencijo lahko pravočasno identificiramo bolnike, za katere obstaja visoko tveganje resnejših težav pri soočanju z boleznijo^{114 115}. Pomembno je torej, da se psihoonkološka oskrba vključuje v obravnavo bolnikov s pljučnim rakom že od diagnoze naprej.

Bolniki, po potrebi pa tudi njihovi svojci, so na psihoonkološko obravnavo pri kliničnemu psihologu in / ali psihiatru napoteni, lahko pa jo poiščejo sami. Obravnava zajema psihoterapevtske intervencije, medikamentozno terapijo ali kombinacijo obojega. S tem na različnih stopnjah zdravljenja in rehabilitacije izboljšamo proces spoprijemanja z boleznijo in zmanjšamo stisko, ter na tak način pripomoremo k boljši splošni kvaliteti življenja.

Najpogostejše težave, zaradi katerih bolniki z rakom potrebujejo pomoč, so anksiozna stanja (do 50 % bolnikov s pljučnim rakom)¹¹⁶ in depresivna stanja (do 33 % bolnikov s pljučnim rakom)¹¹⁷, prilagoditvena motnja (od 25 % do 30 % bolnikov z rakom)¹¹⁸, druge emocionalne težave, kot so občutek krivde, spoprijemanje z negotovostjo, težave v medosebnih odnosih, npr. v partnerskem odnosu, težave s telesno samopodobo in težave zaradi telesnih simptomov bolezni, pri čemer ima posebno mesto bolečina¹¹⁹. Priporočene tehnike psihoonkološke obravnave so prikazane v Prilogi 8.5.

6. ZDRAVLJENJE PO STADIJIH

6.1. POVZETEK PREDLOGA SMERNIC ZA ZDRAVLJENJE

NE-DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	
<p>OPERABILEN tehnična izvedljivost (stadiji T1 – T2, N0 – N1, N2 z eno samo regijo sumljivih, vendar odstranljivih bezgavk) pljučna funkcija splošna kondicija pristanek bolnika</p>	<p>kirurgija, nato:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Stadij I A: brez dopolnilnega zdravljenja ➔ vsi ostali: dopolnilna kemoterapija ➔ T3 in/ali N2, > 1 regija bezgavk: dopolnilna kemoterapija in pooperativno obsevanje ➔ R1, R2 in inoperabilni: enako kot primarno inoperabilni
<p>MEJNO OPERABILEN vsi T3; N2 > 1 regija sumljivih, vendar odstranljivih bezgavk ostali pogoji isti kot zgoraj</p>	<p>uvodna kemoterapija, nato kirurgija ali radikalna radioterapija</p>
<p>INOPERABILEN TUMOR vsi T4, vendar brez plevralnega ali perikardialnega izliva; N2 (inoperabilni) in N3 brez prizadetosti supraklavikularnih bezgavk; R1 in R2, po operaciji; dobra kondicija, pristanek bolnika</p>	<p>uvodna kemoterapija, nato radikalna radioterapija</p>
<p>RAZŠIRJENA BOLEZEN motivirani bolniki v dobri splošni kondiciji, merljiva in relativno majhna tumorska masa, pristanek bolnika</p>	<p>kemoterapija in paliativno lokalno obsevanje; izjemoma tudi kirurgija</p>
<p>OSTALI BOLNIKI</p>	<p>paliativna radioterapija in podporno zdravljenje</p>

DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	OMEJENA BOLEZEN	RAZŠIRJENA BOLEZEN
<p>zadovoljiva splošna kondicija, motivirani bolniki</p>	<p>kemoterapija + lokalno zdravljenje (za redke bolnike v stadiju T1-2, N 0-1 kirurgija, za ostale radikalna radioterapija)</p> <p>v kompletne remisiji: profilaktično obsevanje CŽS</p>	<p>kemoterapija +/- paliativno obsevanje</p>
<p>slaba splošna kondicija</p>	<p>paliativna radioterapija in/ali kemoterapija</p>	<p>podporno zdravljenje, (paliativna kemoterapija)</p>

6.2. UVODNA PRIPOMBA

Na izbor zdravljenja vplivajo razširjenost bolezni, splošno stanje bolnika, starost bolnika, pljučna, ledvična in hematopoetska funkcija ter bolnikove želje ali pomisleki do predlaganega načina zdravljenja. Vseh kombinacij teh dejavnikov ni mogoče zajeti v smernicah, ki zato ne morejo nadomestiti individualnega odločanja na konziliju. Še posebej omenimo bolnike v slabši splošni kondiciji in tiste s pomembnimi drugimi obolenji. Za mnoge od teh bolnikov bi bilo kombinirano zdravljenje preveliko breme, zato se bomo pogosto odločali za manj agresivno zdravljenje.

6.3. NE-DROBNOCELIČNI KARCINOM

6.3.1. Operabilni pljučni rak

STADIJI: T1 – 2 ter izbrani bolniki s T3 tumorjem (zajetje torakalne stene ali mediastinalne plevre), N 0 – N 2 (zgodnji – le 1 regija sumljivih, vendar odstranljivih bezgavk)

DODATNI POGOJI: zadovoljiva pljučna funkcija; dobra splošna kondicija

PRIMARNO ZDRAVLJENJE: kirurgija

DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE je odvisno od patološkega stadija in od splošnega stanja bolnika. Za dopolnilno zdravljenje se odločamo le pri motiviranih bolnikih brez dolgotrajnih postoperativnih zapletov, v dobrem splošnem stanju in le tedaj, kadar presodimo, da glede na spremljajoče bolezni in starost dopolnilno zdravljenje ne prinaša pomembnega dodatnega tveganja.

Stadij I A: brez dopolnilnega zdravljenja

Stadiji I B, II A in zgodnji II B (T2 N1): kemoterapija cisplatin + citostatik nove generacije, 4 kroge

Stadij pozni II B (T3 N1), III A: kemoterapija cisplatin + citostatik nove generacije, 3 – 4 kroge, nato postoperativno obsevanje. Interval med zaključkom kemoterapije in pričetkom obsevanja: optimalno 2 – 3 tedne, najdaljši dopustni interval 5 tednov.

R1, R2 in inoperabilni: enako kot primarno inoperabilni tumorji

UTEMELJITEV: Prav pri vseh stadijih operabilnega pljučnega raka – z izjemo morda T1 N0 M0 – se kaže prednost dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo¹²⁰¹²¹¹²². Glede postoperativnega obsevanja je mnenje deljeno: ljubljanska študija¹²³ in zbirna meta-analiza nista potrdili izboljšanja po postoperativnem obsevanju¹²⁴¹²⁵, vendar večini teh študij očitajo sub-optimalno izvedbo obsevanja. V naših smernicah sledimo praksi mnogih evropskih centrov, ki se pri večini bolnikov s T3 in pri N2 bolezni z več regijami zajetih bezgavk odločajo za postoperativno obsevanje.

6.3.2. Mejno operabilni tumorji

STADIJI: vsi T3; T 4 s satelitsko lezijo v istem režnju; N2 > 1 regija sumljivih, vendar odstranljivih bezgavk; M 1a z edino znano metastazo v drugem režnju istega pljučnega krila

DODATNI POGOJI: zadovoljiva pljučna funkcija; dobra splošna kondicija; pogoji za kemoterapijo

PRIMARNO ZDRAVLJENJE: kemoterapija cisplatin + citostatik nove generacije, 3 kroge.

LOKALNO ZDRAVLJENJE: po 2. krogu kemoterapije evaluacija učinka in odločitev za kirurško zdravljenje ali radikalno radioterapijo. Interval med zaključkom kemoterapije in operacijo ali pričetkom obsevanja: optimalno 2 – 3 tedne, najdaljši dopustni interval 5 tednov.

UTEMELJITEV: Tuje študije so pokazale, da preoperativna kemoterapija signifkaintno izboljša odstotek resektibilnih tumorjev in zviša preživetje^{126 127 128}. V isto smer kažejo tudi naše, še neobjavljene izkušnje. Pomemben je kratek interval med zaključkom uvedne kemoterapije in lokalnim zdravljenjem s kirurgijo ali z obsevanjem, kajti po uvedni kemoterapiji opazujejo pospešeno proliferacijo preostalega tumorja¹²⁹.

6.3.3. Inoperabilni tumorji

STADIJI: T4, vendar brez plevralnega ali perikardnega izliva; N2 (inoperabilni); izbrani N3 (kontralateralne paratrahealne bezgavke ali supraklavikularne bezgavke pri karcinomih zgornjih režnjev)

DODATNI POGOJI: dobra kondicija, normalna ledvična, jetrna in hematopoetska funkcija, brez pomembnih spremljajočih bolezni

PRIMARNO ZDRAVLJENJE: uvedna kemoterapija cisplatin + citostatik nove generacije, 3 krogi

LOKALNO ZDRAVLJENJE: radikalna radioterapija. Interval med zaključkom kemoterapije in pričetkom obsevanja: optimalno 2 – 3 tedne, najdaljši dopustni interval 5 tednov.

UTEMELJITEV: Tuje izkušnje kažejo signifkaintno prednost kombiniranega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem, v primerjavi s samim obsevanjem^{130 131 132 133}. V naši študiji kombiniranega zdravljenja je bilo dvoletno preživetje 42%, triletno pa 34%; če smo izključili bolnike s sumljivim plevralnim izlivom, pa je bilo dvoletno preživetje celo 57 %. Zaključujemo, da daje kombinirano zdravljenje izbranim bolnikom brez suma prizadetosti plevre ali oddaljenih metastaz realne možnosti dolgotrajnega preživetja¹³⁴. Prav tako imajo realne možnosti dolgotrajnega preživetja bolniki po radikalnem obsevanju zaradi Pancoastovega tumorja¹³⁵.

6.3.4. Razširjena bolezen

STADIJI: T4 s plevralnim ali perikardnim izlivom; N3 z zajetjem supraklavikularnih bezgavk; vsi M1

DODATNI POGOJI: motivirani bolniki v dobri splošni kondiciji, relativno majhna tumorska masa, normalna ledvična, jetrna in hematopoetska funkcija, brez pomembnih spremljajočih bolezni

ZDRAVLJENJE:

kemoterapija, cisplatin + citostatik nove generacije, 3 – 6 krogov;

paliativno lokalno obsevanje, izjemoma tudi kirurgija (npr. solitarna metastaza v centralnem živčevju, v nadledvičnici ali v drugem režnju iste polovice pljuč). Pri malignem plevralnem izlivu paliativna torakoskopska mehanska plevrodeza ali plevrodeza s talkom.

UTEMELJITEV: Kemoterapija s citostatiki tretje generacije (gemcitabin, taksani, vinorelbin) v kombinaciji s cisplatinom ali karboplatinom daje realne obete za remisijo, v primerjavi s samo podporno terapijo signifikantno izboljša preživetje in izboljša kvaliteto življenja ^{20 136 137}.

6.3.5. Razširjena bolezen, bolniki v slabšem splošnem stanju in starejši bolniki

Bolnike v slabšem splošnem stanju (Karnofsky 60 – 70%; WHO 2) in bolnike nad 75. letom starosti zdravimo z monoterapijo s citostatikom nove generacije ali s kombinacijo brez cisplatina.

UTEMELJITEV: Naše in tuje izkušnje pri bolnikih v slabšem splošnem stanju kažejo, da prinaša manj agresivna kemoterapija v primerjavi s samim podpornim zdravljenjem boljšo kvaliteto življenja in daljše preživetje ^{23 138}.

6.3.6. Progres po kemoterapiji 1. reda

DODATNI POGOJI: motivirani bolniki v dobri splošni kondiciji, relativno majhna tumorska masa

Če je bila s kemoterapijo 1. reda dosežena remisija in je prosti interval do progressa daljši od 6 mesecev, lahko ponovno uvedemo shemo kemoterapije, ki vsebuje kombinacijo cisplatina z citostatiki novejšje generacije ali zdravljenje z docetakselom, ali pemetreksom. Citostatska terapija 2. reda je indicirana le pri izbranih bolnikih v dobrem splošnem stanju in z relativno majhno tumorsko maso.

Pri izbranih bolnikih je indicirana terapija z erlotinibom ali s sorodnimi zdravili, ki delujejo na receptor epidermnega rastnega faktorja ali na tirozin kinazo. Učinek terapije se pokaže že v prvem mesecu. Če ni hitrega kliničnega in radiološkega izboljšanja in če ni sopojava terapije v obliki papuloznega izpuščaja, zdravljenje ne bo učinkovito in ga ukinemo.

UTEMELJITEV: Randomizirane študije so pri izbranih bolnikih v dobri splošni kondiciji pokazale signifikantno podaljšanje preživetja in izboljšanje kvalitete življenja, če so kemoterapijo 2. reda primerjali s samo podporno terapijo ^{139 140}. Zdravljenje z inhibitorji tirozin kinaze odpira nove možnosti pri tumorjih, ki so poprej veljali za rezistentne na zdravljenje ^{141 142}. Blokatorji tirozin kinaze so posebej indicirani pri žleznem karcinomu pljuč (še posebej pri

bronhioloalveolarnem karcinomu), pri nekadilcih in pri ženskah¹⁴³. Pri odločitvi o indikaciji za to zdravljenje bi bil v pomoč tudi podatek o genetski okvari domene za tirozin kinazo na receptorju epidermnega rastnega faktorja.

6.4. DROBNOCELIČNI KARCINOM

6.4.1. Omejena oblika

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Kemoterapija, sheme cisplatin – etoposid, CAV ali ifosfamid - etoposid ¹⁴⁴. Za shemo CAV se odločamo pri oslABLJeni ledvični funkciji ter pri bolnikih, ki jih ne želimo hospitalizirati. Starejšim bolnikom in bolnikom v slabšem splošnem stanju lahko predpišemo manj agresivno kombinacijo CAV v deljeni dozi.

Praviloma po 2 krogih kemoterapije ocena učinka zdravljenja. Trajanje kemoterapije v primerih z remisijo: 4 - 6 krogov (shema cisplatin-etoposid) ali 6 krogov (shema CAV). Če ni remisije, se odločamo za zamenjavo sheme kemoterapije in za priključitev obsevanja.

LOKALNO ZDRAVLJENJE

Pri skrbno izbranih bolnikih je **kirurško zdravljenje** indicirano tudi pri drobnoceličnem pljučnem raku ^{145 146}. Indikacija za kirurško zdravljenje omejene oblike drobnoceličnega pljučnega raka v načelu sledi istim kriterijem kot pri ne-drobnoceličnem pljučnem raku ¹⁴⁷.

Za uspeh kombiniranega zdravljenja je ključna dobra uskladitev citostatskega in **obsevalnega zdravljenja**. Za bolnike z relativno majhno tumorsko maso (brez prizadetosti plevre ali perikarda, brez zajetja supraklavikularnih bezgavk) je optimalno zdravljenje priključitev obsevanja po prvem ali najkasneje po drugem krogu kemoterapije. Pri ostalih bolnikih priključimo lokalno obsevanje po 3 do 4 krogih kemoterapije. Interval med zaključkom kemoterapije in obsevanjem: optimalno 2 tedna, najdaljši dopustni interval 4 tedne ¹⁴⁸.

PROFILAKTIČNO OBSEVANJE CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

Pri bolnikih v kompletni remisiji po kemoterapiji in obsevanju je indicirano profilaktično obsevanje centralnega živčevja. To zdravljenje znižuje tveganje za ponovitev bolezni v centralnem živčevju in izboljša preživetje ¹⁴⁹.

6.4.2. Razširjena oblika

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Uporabimo iste kombinacije citostatikov kot pri omejeni obliki. Pogosteje se odločamo za kombinacijo CAV ali CAV v deljeni dozi, ki ne zahtevata hospitalizacije.

PALIATIVNA RADIOTERAPIJA

Indicirana je pri bolnikih, ki jim lokalna rast tumorja povzroča pomembne simptome.

6.4.3. Ponovitev bolezni

Odločamo se enako kot pri ne-drobnoceličnem karcinomu. Pri bolnikih v dobri splošni kondiciji in z relativno majhno tumorsko maso kemoterapija s taksani signifikantno podaljša preživetje.

7. TEKOČE KLINIČNE ŠTUDIJE

V razpredelnici navajamo klinične študije, ki so ob času priprave teh smernic odprte za vključevanje novih bolnikov.

naslov raziskave	nosilec ustanova sponzor	ključni vključitveni kriteriji
Gemcitabin v podaljšani infuziji v kombinaciji s cisplatinom za bolnike z napredovalim rakom pljuč in mezoteliomom	M. Zwitter V. Kovač Onkološki inštitut Ministrstvo za visoko šolstvo in znanost (MVŠZ)	Za ne-drobnocelični karcinom: študija zaključena in objavljena za mezoteliom: <ul style="list-style-type: none"> • kemonaiivni • dobro splošno stanje • normalna ledvična funkcija
Gemcitabin in cisplatin za bolnike z napredovalim rakom pljuč: primerjava dveh načinov aplikacije v randomizirani klinični študiji 2. faze	M Zwitter Onkološki inštitut MVŠZ	<ul style="list-style-type: none"> • kemonaiivni • merljiva lezija • dobro splošno stanje • normalna ledvična funkcija
Napredovali rak pljuč pri bolnikih v stanju zmogljivosti WHO 2: primerjava dveh shem zdravljenja v randomizirani klinični študiji 2. faze	V Kovač Onkološki inštitut MVŠZ	<ul style="list-style-type: none"> • kemonaiivni • slabše stanje zmogljivosti
Randomizirana klinična študija 2. faze: Gemcitabin v kratki ali dolgi infuziji, cisplatin in obsevanje pri inoperabilnem ne-metastatskem ne-drobnoceličnem pljučnem raku	M Zwitter, M Vrankar Onkološki inštitut MVŠZ	<ul style="list-style-type: none"> • inoperabilni • M 0, brez plevralnega izliva • obseg tumorja primeren za radikalno RT
Ugotavljanje in spremljanje odpornosti proti citostatikom pri drobnoceličnem pljučnem raku s pretočnim citometrom ter možne povezave z uspešnostjo zdravljenja	Košnik M, Triller N, Bolnišnica KOPA Golnik MVŠZ	Mikrocelurarni karcinom <ul style="list-style-type: none"> • kemonaiivni • recidivi
Avtofluorescenca v diagnostiki sinhronih bronhialnih karcinomov	A Debeljak Bolnišnica Golnik MVŠZ	Vsi bolniki, napoteni na diagnostiko s sumom na pljučnega raka
Učinkovitost in varnost XM 02 v primerjavi s filgrastimom pri bolnikih s pljučnim rakom, ki prejemajo kemoterapijo. Multinacionalna, multicentrična, randomizirana in kontrolirana raziskava	Triller N Bolnišnica Golnik Bio Generix	Mikrocelularni karcinom

naslov raziskave	nosilec ustanova sponzor	ključni vključitveni kriteriji
Multicentrično, dvojno slepo, randomizirano klinično preskušanje faze III z namenom ocene učinkovitosti zdravila Tarceva ali placebo po končanih 4 cikli kemoterapije na osnovi platine pri bolnikih s histološko potrjenim, napredovalim ali ponavljajočim se (stadij IIIB in neprimerni za kombinirano terapijo) ali metastatskim (stadij IV) nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), pri katerih ni prišlo do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti med kemoterapijo, BO18192-A	M Zwitter N Triller T Varga Onkološki inštitut Bolnišnica Golnik Bolnišnica Maribor Roche	<ul style="list-style-type: none"> • ne-mikrocelularni karcinom • Stadij IIIB "mokri" ali IV • merljiva lezija • dobro splošno stanje • brez progressa po 4 krogih standardne kemoterapije
Multicentrično, odprto, randomizirano klinično preskušanje faze III z namenom ocene učinkovitosti zdravila Tarceva TM ali primerjalnih zdravil Alimta (pemetreksed), oziroma Taxotere (docetaksel) pri bolnikih s histološko potrjenim napredovalim ali ponavljajočim se (stadij IIIb in neprimerni za kombinirano zdravljenje) ali metastatskim (stadij IV) nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni v obdobju kemoterapije na osnovi platine, BO18602-B	M Zwitter N Triller T Varga Onkološki inštitut Bolnišnica Golnik Bolnišnica Maribor Roche	<ul style="list-style-type: none"> • ne-mikrocelularni karcinom • Stadij IIIB "mokri" ali IV • merljiva lezija • dobro splošno stanje • progres med standardno kemoterapijo

8. PRILOGE

8.1. STANJE ZMOGLJIVOSTI PO LESTVICAH WHO IN KARNOFSKY

WHO	KARNOFSKY	OPIS
0	100	aktiven, brez znakov bolezni
1	90	aktiven, minimalni znaki bolezni
	80	zmanjšana aktivnost, zmerni znaki bolezni
2	70	ni normalne aktivnosti, skrbi zase
	60	potrebuje občasno pomoč
3	50	pogosto potrebuje pomoč in zdravniško oskrbo
	40	prizadet, potrebuje posebno oskrbo
4	30	močno prizadet, indicirana hospitalizacija
	20	zelo bolan, nujna hospitalizacija, aktivna terapija
	10	moribunden
5	0	exitus

8.2. BOLNIKOVA OCENA SIMPTOMOV RAKA PLJUČ (LCSS – PATIENT SCALE)

Navodilo: Prosimo, za posamezne težave označite na črti mesto, ki najbolj opiše vaše stanje NA VČERAJŠNJI DAN.

1. Kakšen je vaš apetit?

Zelo dober Zelo slab
|-----|

2. Koliko ste utrujeni?

Nič Slabše ne bi moglo biti
|-----|

3. Kako je s kašljem?

Ne kašljam Slabše ne bi moglo biti
|-----|

4. Ali težko dihate?

Ne Zelo težko
|-----|

5. Ali v izkašljanem opazate kri?

Ne Veliko
|-----|

6. Ali imate bolečine?

Prav nobenih bolečin Zelo hude
|-----|

7. Kako hude so bolezenske težave?

Nimam težav Zelo hude
|-----|

8. Kako močno bolezen vpliva na opravljanje vsakdanjih aktivnosti?

Ne vpliva Zelo me ovira
|-----|

9. Kako bi ocenili kakovost svojega življenja?

Zelo visoko Zelo nizko
|-----|
Prav nobenih bolečin Zelo hude

8.3. OPAZOVALČEVA OCENA SIMPTOMOV RAKA PLJUČ (LCSS – OBSERVER SCALE)

Navodilo: Vprašani naj ocenijo simptome pljučnega raka NA VČERAJŠNJI DAN.

1. **Izguba apetita: (Točke: _____)**
 - 100 *Brez.*
 - 75 *Blago.* Občasno brez apetita, ne moti prehranjevanja.
 - 50 *Zmerno.* Občasno brez apetita, občasno ovira pri prehranjevanju
 - 25 *Znatno.* Pogosto brez apetita, večinoma ovira pri prehranjevanju.
 - 0 *Resno.* Apetit je tako slab, da je potrebna medicinska intervencija (sonda ali parenteralna prehrana).
2. **Utrujenost: (Točke: _____)**
 - 100 *Brez.*
 - 75 *Blaga.* Občasno ovira zmerna utrujenost.
 - 50 *Zmerna.* Običajno ovira zmerna utrujenost.
 - 25 *Znatna.* Občasno ovira velika utrujenost.
 - 0 *Resna.* Običajno ovira velika utrujenost.
3. **Kašelj: (Točke: _____)**
 - 100 *Brez.*
 - 75 *Blag.* Več kašlja kot pred enim letom, vendar ne moti in ne potrebuje zdravil
 - 50 *Zmeren.* Moteč, občasno mu jemlje sapo.
 - 25 *Znatno.* Moteč, moti spanje in normalne aktivnosti.
 - 0 *Resno.* Skoraj stalen, moti vse normalne aktivnosti.
4. **Težko dihanje: (Točke: _____)**
 - 100 *Brez.*
 - 75 *Blago.* Le pri večjem naporu (vzpon preko več kot enega nadstropja); težko dihanje ne ovira običajnih aktivnosti.
 - 50 *Zmerno.* Prisotno pri normalni hoji, ovira pri nekaterih normalnih aktivnostih.
 - 25 *Znatno.* Prisotno že pri minimalni aktivnosti, občasno potrebuje kisik.
 - 0 *Resno.* Večino časa potrebuje kisik.
5. **Hemoptize: (Točke: _____)**
 - 100 *Brez.*
 - 75 *Blage.* Krvavo obarvan sputum, manj kot enkrat dnevno.
 - 50 *Zmerno.* Vsak dan krvavi madeži v sputumu.
 - 25 *Znatno.* Sputum je močno krvav, vsak dan.
 - 0 *Resno.* Močno krvav sputum s posledičnim padcem hemoglobina.
6. **Bolečina: (Točke: _____)**
 - 100 *Brez.*
 - 75 *Blaga.* Če potrebuje zdravila, bolečino dobro ublaži brez narkotikov ali kodeina
 - 50 *Zmerna;* s kodeinom ali kodein-vsebujočimi oralnimi preparati bolečino zadovoljivo ublaži.
 - 25 *Znatna;* z narkotičnimi oralnimi preparati bolečino zadovoljivo ublaži.
 - 0 *Resna.* Za zadovoljivo obvladovanje bolečine potrebuje parenteralne narkotike.

8.4. OCENA PREHRAMBENEGA STANJA

Tabela 1: Začetno presejanje				
		DA	NE	
1.	Ali je ITT < 20,5?			
2.	Ali je bolnik v zadnjih 3 mesecih nehoteno shujšal?			
3.	Ali se je bolnik v zadnjem tednu prehranjeval z zmajšanimi dietnimi obroki?			
4.	Ali je bolnik resno bolan? (ali je na intenzivnem zdravljenju, znaki in simptomi rakave kaheksije)			

DA: Če na katero izmed vprašanj odgovorimo z DA, moramo izvesti presejanje, kot je predpisano v Tabeli 2.

NE: Če na vsa vprašanja odgovorimo z NE, moramo presejanje bolnika izvajati tedensko. Če bolnika pripravljamo na težjo operacijo, moramo načrtovati preventivno prehrambeno podporo, da bi zmanjšali tveganje za pojav zapletov.

Tabela 3: Zaključno presejanje			
Motnje prehranjenosti		Bolezensko stanje	(≈večje zahteve)
Brez znakov Ø 0 točk	Normalno prehrabeno stanje	Brez znakov Ø 0 točk	Normalno prehrabeno stanje
Blagi znaki 1 točka	Izguba teže >5% v 3 mesecih; količina zaužite hrane v preteklem tednu = 50-75% normalnega obroka	Blagi znaki 1 točka	Zlom kolka *, kronični bolniki, zlasti bolniki z akutnimi zapleti: ciroza*, KOPB*, <i>kronična hemodializa, diabetes, onkološki bolnik</i>
Zmerni znaki 2 točki	Izguba teže >5% v 2 mesecih ali ITT = 18,5-20,5 + slabo splošno zdravstveno stanje; količina zaužite hrane v preteklem tednu = 25-60% normalnega obroka	Zmerni znaki 2 točki	Obsežnejši kirurški poseg v trebušni votlini*, kap*, <i>huda pljučnica, krvni rak, KT, RT</i>
Hudi znaki 3 točke	Izguba teže >5% v 1 mesecu (>15% v 3 mesecih) ali ITT = 18,5 + slabo splošno zdravstveno stanje; količina zaužite hrane v preteklem tednu = 0-25% normalnega obroka	Hudi znaki 3 točke	Poškodbe glave*, presaditev kostnega mozga, <i>bolniki na oddelku za intenzivno nego (APACHE>19)</i>
Starost ≥70 let: 1 točka	Skupni seštevek: Motnje prehranjenosti + bolezensko stanje + starost: točk		
Seštevek ≥3: <i>Bolnik je na meji podhranjenosti, zato je potrebni začetni načrtovani prehrabeno podpora.</i>			
Seštevek <3: <i>Bolnika je potrebno vključiti v redno tedensko presejanje. Če bolnika pripravljamo na zahtevnejšo operacijo, moramo načrtovati preventivno prehrabeno podpora, da bi zmanjšali tveganje za pojav zapletov.</i>			

Presejanje zaradi tveganja podhranjenosti - NRS 2002 (Nutritional Risk Screening) temelji na razlagi randomiziranih kliničnih preiskav.

* pomeni, da preiskava neposredno podpira razvrstitev bolnikov s to diagnozo.

Diagnoze, zapisane v *poševnem tisku*, temeljijo na prototipih, ki so opisani v nadaljevanju.

Tveganje za podhranjenost ugotavljamo po trenutnem **prehrabnem** stanju in tveganju za poslabšanje tega stanja zaradi **večjih potreb**, ki izvirajo iz stresnega metabolizma v posebnih kliničnih pogojih. **Prehrabeno podpora** predpišemo vsem bolnikom, ki

1. so **hudo podhranjeni** (štev. točk=3)
2. so **resno bolni** (štev.točk=3)
3. so **srednje podhranjeni** in **lažje bolni** (štev.točk=2+1), in
4. **lažje podhranjeni zmerno resno bolni**(štev. točk=1+2).

Prototipi resnosti bolezn:

Štev. točk = 1: Bolnik s kronično boleznijo, ki je sprejet v bolnišnično oskrbo zaradi bolezenskih zapletov. Bolnik je v šibkem fizičnem stanju, vendar pokreten. Potrebuje več proteinov, ki mu jih je mogoče zagotoviti z dieto ali z dodatki.

Štev. točk =2: Bolnik je priklenjen na posteljo zaradi npr. zahtevnejše operacije v trebušni votlini. Povečanje proteinske potrebe lahko zagotovimo s prehrabeno podpora. Velikokrat je potrebna umetna prehrabena podpora.

Štev. točk=3: Bolnik potrebuje intenzivno nego in je priključen na respirator. Povečane proteinske potrebe ni mogoče pokriti z umetno prehrano. S prehrabeno podpora lahko pomembno zmanjšamo razgradnjo proteinov in izgubo dušika.

8.5. PRIPOROČENE TEHNIKE PSIHOONKOLOŠKE OBRAVNAVE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM ¹⁵⁰

	INTERVENCIJE
anksioznost	<ul style="list-style-type: none"> • kognitivno vedenjska psihoterapija (vključujoč relaksacijske tehnike) • suportivna (tudi eksistencialna) psihoterapija • krizne intervencije • edukacija • medikamentozna terapija (sama ali v kombinaciji s psihoterapijo)
depresivnost	<ul style="list-style-type: none"> • kognitivno vedenjska psihoterapija (vključujoč tehnike reševanja problemov ter negativnih kognicij) • suportivna (tudi eksistencialna) psihoterapija • identifikacija in obravnava specifičnih stresorjev, kot so bolečina, drugi fizični simptomi, delirij • psihoterapija je najpogosteje v kombinaciji z antidepresivno terapijo • pri suicidalnih mislih takojšnja napotitev v psihiatrično obravnavo!
prilagoditvena motnja in posttravmatska stresna motnja	<ul style="list-style-type: none"> • kognitivno vedenjska psihoterapija • suportivna (tudi eksistencialna) psihoterapija • najpogosteje v kombinaciji z antidepresivno terapijo
težave s telesno samopodobo	<ul style="list-style-type: none"> • kognitivno vedenjska psihoterapija • suportivna (tudi eksistencialna) psihoterapija • identifikacija in obravnava stanj, ki so v ozadju teh težav, npr. anksioznost, depresivnost
težave s spolnostjo	<ul style="list-style-type: none"> • zakonsko svetovanje • medicinska obravnava - identifikacija in obravnava stanj, ki lahko pogojujejo te težave
medosebni problemi	<ul style="list-style-type: none"> • zakonsko in/ali družinsko svetovanje
telesni simptomi	<ul style="list-style-type: none"> • kognitivno vedenjska psihoterapija (tehnike relaksacije, vodene imaginacije) • edukacija • suportivna psihoterapija <p>po potrebi v sodelovanju z fizioterapevtsko, protibolečinsko ali drugo medicinsko obravnavo</p>

9. LITERATURA

- ¹ Incidenca raka v Sloveniji 2001 (in prejšnja poročila). M. Primic Žakelj et al., ured. Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut, Ljubljana 2004
- ² Debevec L, Debeljak A, Eržen J, Kovač V, Kern I. Characterisation of lung cancer patients, their actual treatment and survival: experience in Slovenia. *Radiol Oncol* 39:115-121, 2005
- ³ Orel J. Multidisciplinarno zdravljenje pljučnega raka. *Zdrav vars* 25: 456-459, 1986
- ⁴ Debevec Miha, Eržen J, Debeljak A. Racionalna obravnava bolnikov s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 66:65-69, 1997
- ⁵ Zwitter M, Plaper-Vernik M, Kovač V, Debevec M. Smernice za ne-kirurško zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1997
- ⁶ Zwitter M, Kovač V, Plaper-Vernik Marija. Smernice za ne-kirurško zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2000
- ⁷ Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, Cesar R, Požek I, Marčun R, Juvan-Žavbi M, Movrin-Stanovnik T, Kandare F, Fležar M, Koren I, Letonja S, Kern I, Vidmar S, Kovač V, Lahajnar S, Šifrer F, Turel M. Strokovna izhodišča za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn*.71:385-390, 2002
- ⁸ Zwitter M. Komunikacija z bolnikom z rakom. *Onkologija* 9:73-75, 2005
- ⁹ Stewart BW, Kleihues P. eds. *World Cancer report*. IARC Press. Lyon 2003
- ¹⁰ Kiyohara C, Yoshimasu K, Shirakawa T, Hopkin JM. Genetic polymorphisms and environmental risk of lung cancer: a review. *Rev Environ Health* 19: 15-38, 2004
- ¹¹ J Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 2.0*. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2004.
- ¹² Pompe Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992
- ¹³ Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom 1983-1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2003
- ¹⁴ Debeljak A. Zgodnja diagnostika začetnih oblik pljučnega raka. *Zdrav Vestn* 74:717-720, 2005
- ¹⁵ Ećimović P, Pompe-Kirn V: Second primary cancers in laryngeal cancer patients in Slovenia, 1961-1996. *Eur J Cancer* 38:1254-1260, 2002
- ¹⁶ Johnson BE. Second lung cancer in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1335-45, 1998
- ¹⁷ Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Kern I. Avtofluorescenčna bronhoskopija v diagnostiki preneoplastičnih sprememb in bronhialnega karcinoma. *Zdrav Vestn* 71:449-52, 2002

-
- ¹⁸ Palcic B, Garner DM, Beveridge J, Sun XR, Doudkine A, MacAulay C, Lam S, Payne PW. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results. *Cytometry* 50: 168-76, 2002
- ¹⁹ McWilliams A, Mayo J, MacDonald S, leRiche JC, Palcic B, Szabo E, Lam S. Lung cancer screening: a different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1167-73, 2003
- ²⁰ Dikmen E, Kara M, Dikmen G, çakmak H, Doğan P. Detection of telomerase activity in bronchial lavage as an adjunct to cytological diagnosis in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 23: 194-200, 2003
- ²¹ UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. Sixth edition. New York: Wiley-Liss, 2002. p. 99-103.
- ²² Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
- ²³ Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-2139, 2004
- ²⁴ Moro D. Bronchogenic carcinoma - clinical findings. In: Grassi C ed. Pulmonary diseases. London: McGraw Hill, 1999: 330-4.
- ²⁵ Olson EJ, Jett JR. Clinical diagnosis and basic evaluation. In: Hansen HH. IASCL Textbook of lung cancer. London: Martin Dunitz Ltd, 2000: 141-161.
- ²⁶ Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 68: 278-87, 1993.
- ²⁷ Triller N, Debeljak A. Paraneoplastični sindrom pri pljučnem raku. In: Lindtner J, Štabuc B, Žgajnar J et al eds. Pljučni rak. Rak ščitnice. Zbornik 14. onkološki vikend, Laško, nov 6-7 1998. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 23-7.
- ²⁸ Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123: 137S-146S, 2003.
- ²⁹ Antoch G, Stattaus J, Nemat AT et al.: Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging, *Radiology*. 229: 526-533, 2003
- ³⁰ Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al: FDG-PET: Procedure guidelines for tumour imaging, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: BP115-BP124, 2003
- ³¹ Kroegel C, Reissig A. Transtorakale Sonographie. Stuttgart, New York: Thieme, 2000.
- ³² Yang P-C, Luh K-T, Chang D-B, YuC-J, Kuo S-H, Wu H-D: Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. *Am Rev Respir Dis* 146: 757-62, 1992.

-
- ³³ Triller N, Marčun R, Kern I, Debeljak A, Kecelj P, Šuškovič S, Eržen J. Ultrazvočno vodena transtorakalna igelna biopsija sprememb v prsnem košu. *Zdrav Vestn* 69: 749-51, 2000.
- ³⁴ Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 21: 95-106, 2000.
- ³⁵ Remer EM, Obuchowski N, et al. Adrenal Mass Evaluation in Patients with Lung Carcinoma: A Cost –Effectiveness Analysis. *Am J Radiol* 174: 1033-9, 2000.
- ³⁶ Šorli J, Eržen D, Triller N, Papler B. Upogljiva bronhoskopija. *Endoskopska revija* 3:111-3, 1998
- ³⁷ Triller N, Debeljak A, Šorli J, Kecelj P, Terčelj M, Letonja S et al. Smernice za bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom. *Endoskopska revija* 7:3-21, 2002
- ³⁸ Debeljak A, Triller N, Kecelj P. Upogljiva bronhoskopija v diagnostiki perifernih pljučnih malignomov. *Endoskopska revija* 6:119-23, 2001
- ³⁹ Debeljak A. Letter to the Editor. Comment on Katsimbri et al.: Endobronchial metastases secondary to solid tumours. *Lung Cancer* 31:351-2, 2001.
- ⁴⁰ Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14: 87-98, 1993.
- ⁴¹ Debeljak A, Mermolja M, Mušič E, Eržen J, Rott T. Bronchoscopic needle aspiration with flexible and rigid bronchoscope in lung cancer. In: Antypas G ed. *Balkan Congress of Oncology. Balkan union of oncology. Athens: Monduzzi, 1996: 635-40.*
- ⁴² Debeljak A, Triller N, Terčelj M, Kern I. Bronhoskopska igelna aspiracija brez računalniške tomografije prsnega koša v zamejevanju pljučnega raka: kdaj in kje. *Zdrav Vestn* 67: 355-8, 1998.
- ⁴³ Triller N. Diagnostični postopki pri perifernih pljučnih tumorjih. *Endoskopska revija* 7:29-35, 2002.
- ⁴⁴ Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopy in periferal and central lung lesions. In: Prakash UBS, ed. *Bronchoscopy. New York: Raven Press, 1994; 135-140.*
- ⁴⁵ Debeljak A, Mermolja M, Šorli J, Zupančič M, Zorman M, Remšker J. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary and secondary malignant lung tumors. *Respiration* 18: 338-40, 1994.
- ⁴⁶ Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of transbronchial tumor invasion. *Chest* 115: 1500-6, 1999.
- ⁴⁷ Becker HD. New staging procedures in lung cancer: Endobronchial ultrasound. In: Falcone F, Lazzari Agli L, Patelli M, Poletti V eds. *Early diagnosis and treatment of lung cancer. Diagnosis and treatment of early lung cancer. Volume Atti, Bologna 2001: 47-55.*
- ⁴⁸ Herth F, Becker HD. Endobronchial Ultrasound (EBUS) guided transbronchial needle aspiration (TBNA) – Is there an improved yield? In: Falcone F, Lazzari Agli L, Patelli M, Poletti V eds. *Early diagnosis and treatment of lung cancer.*

-
- Diagnosis and treatment of early lung cancer. Volume Atti, Bologna 2001: 119-21.
- ⁴⁹ Triller N, Kecelj P, Kern I. Bronhoskopska igelna aspiracija povečanih mediastinalnih bezgavk s pomočjo endobronhialnega ultrazvoka. *Zdrav Vestn* 74:19-21, 2005.
- ⁵⁰ Triller N, Kecelj P, Kern I. Endobronhialni ultrazvok v diagnostiki povečanih mediastinalnih bezgavk in perifernih pljučnih lezij. In: Crnjac A, editor. Zbornik predavanj Strokovni simpozij z mednarodno udeležbo ob 50-letnici Oddelka za torakalno kirurgijo; 2004 nov 19; Maribor. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor, 2004; 89-94.
- ⁵¹ Debeljak A, Triller N, Kecelj P. Upogljiva bronhoskopija v diagnostiki perifernihpljučnih malignomov. *Endoscopic Rev* 6: 119-123, 2001
- ⁵² Svetina-Šorli P, Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Letonja S, Marčun R, Kern I, Cesar R. Transtorakalna igelna aspiracijska biopsija sprememb v pljučih, na plevri in v mediastinumu. *Endoskopska revija* 8:121-6, 2003
- ⁵³ Požek I, Triller N, Kecelj P, Kern I, Cesar R. CT-guided transthoracic needle biopsy of focal lung lesions - our results. In: Zidarn M, Košnik M, Zdolšek S, editors. Book of abstract of the 3rd Slovenian congress of pneumology and allergology and 1st Slovenian congress of respiratory nursing; 2004 Oct 20-22; Portorož. Golnik: Bolnišnica KOPA, 2004; 20.
- ⁵⁴ Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 14: 99-110, 1993.
- ⁵⁵ Debeljak A, Kern I, Triller N, Kecelj P. Transtorakalna igelna aspiracijska biopsija pljuč na Golniku 1998. *Zdrav Vestn* 69: 93-6, 2000.
- ⁵⁶ Debeljak A, Kecelj P, Kern I, Vidmar S, Rott T. Medical thoracoscopy: experience with 212 patients. *J Balkan Union Oncol* 5: 169-72, 2000
- ⁵⁷ Turel M, Debeljak A, Kecelj P. Thoracoscopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Eur Resp J* 1999; 14: Suppl 30: 303S.
- ⁵⁸ Ginsberg RJ. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg Clin North Am.* 1987 Oct;67(5):1025-35.
- ⁵⁹ Funatsu T, Matsubara Y, Hatakenaka R, Kosaba S, Yasuda Y, Ikeda S. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Dec;104(6):1688-95.
- ⁶⁰ Lopez L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Lopez Pujol J, Rodriguez de Castro F, Salvatierra A. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg.* 1994 Mar;57(3):555-7; discussion 557-8.
- ⁶¹ Roviario GC, Varoli F, Rebuffat C, Sonnino D, Vergani C, Maciocco M, Pastori S. Videothoracoscopic operative staging for lung cancer. *Int Surg.* 1996 Jul-Sep;81(3):252-4.
- ⁶² Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 11: 198-212, 1998.

-
- ⁶³ British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 56: 89-108, 2001.
- ⁶⁴ Larsen KR, Svendsen UG, Milman N et al. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 10: 1559-65, 1997.
- ⁶⁵ Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, Scanlon PD, Pairolero PC. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 62: 348-51, 1996.
- ⁶⁶ Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR et al. ACC/AHA Task Force Special report. Guidelines for perioperative cardiac evaluation for noncardiac surgery: An abridged version of the report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Mayo Clin Proc* 72: 524-31, 1997.
- ⁶⁷ Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN Guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr* 22: 415-421, 2003.
- ⁶⁸ Ponn RB et al. Surgical treatment of Non-Small cell Lung Carcinoma. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW. *General thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1548-88.
- ⁶⁹ Decker DA. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74: 640-51.
- ⁷⁰ Naruke T. Mediastinal lymph node resection. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW. *General thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1588-603.
- ⁷¹ Beinert T, Crawford J, Fischer JR, Hirsch F, Jassem J, Herold Ch, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold Ch, Pirker R, Scagliotti G, van Zandwijk N, Zielinski CC, Zochbauer-Muller S, Zwitter M. Consensus on medical treatment of non-small cell lung cancer, organised by the Central European Cooperative Oncology Group, Vienna, November 22, 2004. *Annals of Oncology* 50:129-137, 2005
- ⁷² Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 20: 23S-33S, 2002
- ⁷³ Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker Jr S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi A, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 22: 1-24, 2004
- ⁷⁴ Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-8, 2002
- ⁷⁵ Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 3852-3859, 2004

-
- ⁷⁶ Kovač V, Smrdel U. Meta-analyses of clinical trials in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 51: 334-40, 2004.
- ⁷⁷ Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, Thomas P, Rudd RM, Vansteenkiste J, Thatcher N, Manegold C, Pujol JL, van Zandwijk N, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Crino L, Brown A, Fitzgerald P, Aristides M, Schiller JH. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47: 69-80, 2005
- ⁷⁸ Zwitter M, Cufer T, Wein W. Gemcitabine and vincristine: an effective outpatient regimen with low myelotoxicity for stage IV non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 48: 200-2, 2001.
- ⁷⁹ Quoix E, Lebeau B, Depierre A, Ducolone A, Moro-Sibilot D, Milleron B, Breton JL, Lemarie E, Pujol JL, Brechot JM, Zalcman G, Debieuvre D, Vaylet F, Vergnenegre A, Clouet P. Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m²) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 15: 38-44, 2004
- ⁸⁰ Blackhall FH, Bhosle J, Thatcher N. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients with performance status 2. *Curr Opin Oncol* 17:135-9, 2005
- ⁸¹ Quoix E, Breton JL, Ducolone A, Mennecier B, Depierre A, Lemarie E, Moro-Sibilot D, Germa C, Neidhardt AC. First line chemotherapy with gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer elderly patients: a randomized phase II study of 3-week versus 4-week schedule. *Lung Cancer* 47: 405-12, 2005
- ⁸² Fuster LM, Sandler AB. Select clinical trials of erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer with emphasis on phase III outcomes. *Clin Lung Cancer* 6 Suppl 1: S24-9, 2004.
- ⁸³ Horiike A, Saijo N. Small-cell lung cancer: current therapy and novel agents. *Oncology (Huntingt)* 19: 47-52, 2005
- ⁸⁴ Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Kocijancic I, Segedin B, Vrankar M. Phase I-II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 16:1129-1134, 2005
- ⁸⁵ Chrystal K, Cheong K, Harper P. Chemotherapy of small cell lung cancer: state of the art. *Curr Opin Oncol* 16:136-40, 2004
- ⁸⁶ Thatcher N, Eckardt J, Green M. Options for first- and second-line therapy in small cell lung cancer--a workshop discussion. *Lung Cancer* 41 Suppl 4: S37-41, 2003.
- ⁸⁷ Debeljak A, Kecelj P, Triller N, Debevec M, Kovač V, Osolnik K, Kern I, Rott T, Eržen D, Polak D, Plaper-Vernik M. Treatment of small cell lung cancer with ifosfamide and etoposide. [abstract]. 8th Central European lung cancer conference, Vienna, Austria 2002. *Lung Cancer* 2002; 37 Suppl 1: S20.
- ⁸⁸ Loehrer PJ Sr. The role of ifosfamide in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 23(3 Suppl 7): 40-4, 1996

-
- ⁸⁹ Groen HJ, Fokkema E, Biesma B, Kwa B, van Putten JW, Postmus PE, Smit EF. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule. *J Clin Oncol* 17: 927-32, 1999
- ⁹⁰ Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 33 Suppl 1: S99-107, 2001
- ⁹¹ Triller N, Terčelj M, Letonja S. Terapevtska bronhoskopija. *Endoskopska revija* 3:173-7, 1998
- ⁹² Triller N, Debeljak A, Kecelj P, Letonja S. Paliativno zdravljenje ogrožujoče zožitve sapnika zaradi malignega tumorja - mehanično odstranjevanje tumorskih granulacij in začetne izkušnje s polyflex stenti. *Endoskopska revija* 8:76-7, 2003
- ⁹³ Triller N, Debeljak A. Zdravljenje endobronhialnih tumorjev z elektrokavterjem. *Zdrav Vestn* 70:139-41, 2001
- ⁹⁴ Triller N, Debeljak A, Kecelj P, Kern I. Plevralni izliv pri bolniku s pljučnim ali zunajpljučnim rakom - diagnostika in zdravljenje. *Endoskopska Revija* 4:63, 1999
- ⁹⁵ Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion ph on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 26: 432-6, 2004.
- ⁹⁶ Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, Livingston R, Weiss GR, Hicks WJ, Gandara DR, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 13: 1632-41, 1995
- ⁹⁷ Pagliuca A, Carrington PA, Pettengell R et al. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol* 123: 22-33, 2003
- ⁹⁸ Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 40: 2201-16, 2004
- ⁹⁹ World Health Organization: Cancer Pain Relief, 2nd ed. Geneva: WHO, 1996.
- ¹⁰⁰ Lahajnar S, Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Onkologija, strokovni časopis za zdravnike* 2: 86-100, 2000.
- ¹⁰¹ Mercadante S, Armata M, Salvaggio L. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain* 59:141-5, 1994
- ¹⁰² Bozzetti F. Nutritional support in cancer. In: Sobotka L. *Basics in clinical nutrition*, 2005 Galen, Praga; 393-402
- ¹⁰³ Bozzetti F. Wasting syndrome – effect of anticachetic agents. In: Sobotka L. *Basics in clinical nutrition*, 2005 Galen, Praga; 403-405.
- ¹⁰⁴ Fulton CL. Physiotherapist in cancer care: a framework for rehabilitation of patients. *Physiotherapy* 80:830-4, 1994

-
- ¹⁰⁵ Chartered Society of Physiotherapy. Position statement. The role of physiotherapy for people with cancer. CSP 2003
- ¹⁰⁶ Chan VSP. Dyspnoea in palliative medicine. *The Hong Kong Practitioner* 23:100-106, 2001
- ¹⁰⁷ Polanc K. Vloga fizioterapije v paliativni oskrbi: pregled literature. Diplomsko delo. VŠZ Ljubljana 2004
- ¹⁰⁸ Rotner E. Fizikalna terapija in rehabilitacija onkološkega bolnika. V: Priročnik iz onkološke zdravstvene nege in onkologije. Ljubljana: Onkološki inštitut 2000; 173-81
- ¹⁰⁹ Walker L, Walker M, Sharp D. Current provision of psychosocial care within palliative care. In: Williams-Lloyd M, editor. *Psychosocial issues in palliative care*. Oxford University Press, 49-65, 2003
- ¹¹⁰ Ginsburg ML, Quirt C, Ginsburg AD, MacKillop WJ. (1995). Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer. *Canadian Medical Association Journal* 152:701-708, 1995
- ¹¹¹ Bergman B, Sullivan M, Sorenson S. Quality of life during chemotherapy for small cell lung cancer. I. An evaluation with generic health measures. *Acta Oncologica* 30:947-57, 1991
- ¹¹² Kaasa S, Malt U, Hagen S, Wist E, Moum T, Kvikstad A. Psychological Distress in Cancer Patients With Advanced Disease. *Radiotherapy and oncology* 27: 193-7, 1993
- ¹¹³ Passik SD, Kirsh KL. Anxiety and adjustment disorder. In Williams-Lloyd M, editor: *Psychosocial issues in palliative care*. Oxford University Press, 2003; 67-79.
- ¹¹⁴ Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology* 10:19-28, 2001
- ¹¹⁵ Carlsen K, Jensen AB, Jacobsen E, Krasnik M, Johansen C. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer* 47: 293-300, 2005
- ¹¹⁶ Hyodo I, Eguchi K, Takigawa N, Segawa Y, Hosokawa Y, Kamejima K, Inoue R. Psychological impact of informed consent in hospitalized cancer patients. A sequential study of anxiety and depression using the hospital anxiety and depression scale. *Supportive Care in Cancer* 7:396-9, 1999
- ¹¹⁷ Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *Journal of Clinical Oncology* 18: 893-903, 2000
- ¹¹⁸ National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW. National Health and Medical Research Council website: <http://www.nhmrc.gov.au> , 2003
- ¹¹⁹ Sarna L. Lung Cancer. In Holland J, editor. *Psycho-Oncology*: 340-348, 1998

-
- ¹²⁰ Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
- ¹²¹ Winton, TL, Livingston, R, Johnson, D, Rigas, J, Cormier, Y, Butts, C, Ding, K, Seymour, L, Magoski, N, Shepherd, F. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 22: 7018, 2004.
- ¹²² Strauss, GM, Herndon, J, Maddaus, MA, Johnstone, DW, Johnson, EA, Watson, DM, Sugarbaker, DJ, Schilsky, RL, Green, MR. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 22: 7019, 2004.
- ¹²³ Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, Rott T, Orel J, Strojjan P, Kovač V. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung cancer* 13: 99-107, 1995
- ¹²⁴ Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352: 257-263, 1998
- ¹²⁵ Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 47: 81-83, 2005
- ¹²⁶ Socinski MA, Rivera MP, Detterbeck FC. Gemcitabine-based combinations as preoperative therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 4 Suppl 2:S50-5, 2003
- ¹²⁷ Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153-158, 1994
- ¹²⁸ Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 247-253, 2002
- ¹²⁹ El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *Br J Cancer* 89:2184-9, 2003
- ¹³⁰ Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2: 335-342, 2001
- ¹³¹ Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46: 87-98, 2004
- ¹³² Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22: 330-353, 2004

-
- ¹³³ Choy H. Chemoradiation in NSCLC: focus on the role of gemcitabine. *Oncology (Huntingt)* 18(8 Suppl 5): 38-42, 2004
- ¹³⁴ Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Strojan P: Gemcitabine, cisplatin and hyperfractionated accelerated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. A phase I-II trial. *J Thoracic Oncol* 2006 (v tisku)
- ¹³⁵ Strojan P, Debevec M, Kovač V. Superior sulcus tumor (SST): management at the Institute of Oncology in Ljubljana, Slovenia, 1981-1994. *Lung Cancer* 17: 249-59, 1997
- ¹³⁶ Bunn PA, Jr., Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 4: 1087-1100, 1998.
- ¹³⁷ Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MK, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P; Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*.59:828-36, 2004
- ¹³⁸ Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 15: 419-426, 2004
- ¹³⁹ Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
- ¹⁴⁰ Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-1597, 2004
- ¹⁴¹ Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Jama* 290: 2149-2158, 2003
- ¹⁴² Thacher N, Chang A, Parikh P, Pereiro JR, Ciuleanu T, von Pawel J, Thangprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366:1527-37, 2005
- ¹⁴³ Pao W, Miller V, Zakowski M et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 13306-13311, 2004
- ¹⁴⁴ Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the

initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 43: 223-40, 2004

- ¹⁴⁵ Karrer K, Denck H, Karnicka-Mlodkowska H, Drings P, Eržen J, Dell'Amore D, Thermann M, Salzer GM, Sun Y, Liao ML, Chen D, Orel J, Hrabar B, Debevec M, Klevišar M, Rott T. Surgery for cure followed by combined modality treatment for small cell bronchial carcinoma. *Int J Clin Pharmacol Res* 8: 415-421, 1988
- ¹⁴⁶ Debevec M, Orel J. Treatment of small cell lung cancer by surgery, chemotherapy, and irradiation. *Lung Cancer* 7:339-344, 1991
- ¹⁴⁷ Erzen J, Hrabar B, Orel J. Multimodality treatment for small-cell bronchial carcinomas. *Chemioterapia* 6(2 Suppl): 700-1, 1987
- ¹⁴⁸ Murray N. Small-cell lung cancer at the millennium: radiotherapy innovations improve survival while new chemotherapy treatments remain unproven. *Clin Lung Cancer* 1: 181-90, 2000
- ¹⁴⁹ Hanna NH, Einhorn LH. Small-cell lung cancer: state of the art. *Clin Lung Cancer* 4: 87-94, 2002
- ¹⁵⁰ National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW. National Health and Medical Research Council website: <http://www.nhmrc.gov.au> , 2003