

Združenje za radioterapijo
in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva

Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

PRVA ŠOLA PLJUČNEGA RAKA

ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, 10. 9. 2015

Naslov: Prva šola pljučnega raka

Organizacijski odbor: Mirjana Rajer, Viljem Kovač

Strokovni odbor: Martina Vrankar, Tomaž Kompan, Karmen Stanič, Daniela Štrbac, Mojca Unk, Matjaž Zwitter

Urednika: Viljem Kovač, Mirjana Rajer

Izdajatelj in založnik: Slovensko zdravniško društvo

Naklada: 200 izvodov

Natisnil: Tiskarna Mimo d.o.o., Ljubljana, september 2015

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2015

CIP – Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24-006(082)

PRVA šola pljučnega raka : zbornik / [urednika Viljem Kovač, Mirjana Rajer].
- Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, 2015

ISBN 978-961-6956-25-3
1. Kovač, Viljem
281042944

VSEBINA

- 5 PROGRAM PRVE ŠOLE PLJUČNEGA RAKA
 - 7 SPREMNA BESEDA
 - 9 EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA PLJUČNEGA RAKA
Mirjana Rajer
 - 20 KDAJ K PULMOLOGU?
Matevž Harlander
 - 27 URGENTNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU
Viljem Kovač, Karmen Stanič
 - 41 RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA V DIAGNOSTIKI PLJUČNEGA RAKA
Rok Zbačnik
 - 49 ODDALJENE METASTAZE KOT PRVI ZNAK PLJUČNEGA RAKA.
POMEN PREISKAVE PET-CT PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM
IN MEZOTELIOMOM
Ivana Žagar
 - 62 DILEME OSEBNEGA ZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA
S PLJUČNIM RAKOM
Danica Rotar Pavlič
 - 68 KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA
Tomaž Štupnik
 - 77 LOKOREGIONALNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA
Martina Vrankar
 - 82 KEMOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA
Mojca Unk
 - 87 TARČNA TERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA
Tanja Čufer, Lea Knez
-

- 100 PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM
Aljaž Hojski
- 105 PALIATIVNO OBSEVANJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM
Daniela Štrbac
- 111 PODPORNNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM
Maja Ebert Moltara
- 116 ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA - PERSPEKTIVA DVEH DESETLETIJ
Matjaž Zwitter, Tina Žagar

PROGRAM PRVE ŠOLE PLJUČNEGA RAKA

- 07.30-08.45 **Registracija udeležencev**
- 08.45-09.00 **Pozdravni nagovori**

Moderatorja: doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.,
asist. dr. Martina Vrankar, dr. med.
- 09.00-09.30 asist. dr. Mirjana Rajer, dr. med.
Epidemiologija in etiologija pljučnega raka
- 09.30-10.00 dr. Matevž Harlander, dr. med.
Kdaj k pulmologu?
- 10.00-10.30 doc. dr. Vilijem Kovač, dr. med.,
asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.
Urgentna stanja pri pljučnem raku
- 10.30-11.00 Odmor za kavo

Moderatorja:
asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.,
asist. dr. Mirjana Rajer, dr. med.
- 11.00-11.30 Rok Zbačnik, dr. med.
Računalniška tomografija v diagnostiki pljučnega raka
- 11.30-12.00 doc. dr. Ivana Žagar, dr. med.
**Oddaljene metastaze kot prvi znak pljučnega raka.
Pomen preiskave PET-CT pri bolnikih s pljučnim rakom
in mezoteliomom**
- 12.00-12.30 prim. doc. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med.
**Dileme osebnega zdravnika pri obravnavi bolnika s pljučnim
rakom**

12.30-13.30	Kosilo Moderatorja: prof. dr. Matjaž Zwitter, dr. med., asist. dr. Mirjana Rajer, dr. med.
13.30-14.00	Tomaž Štupnik, dr. med. Operativno zdravljenje pljučnega raka
14.00-14.30	asist. dr. Martina Vrankar, dr. med. Lokoregionalno zdravljenje pljučnega raka
14.30-15.00	mag. Mojca Unk, dr. med. Kemoterapija pljučnega raka
15.00-15.30	prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., asist. dr. Lea Knez, mag. farm. Tarčna terapija in imunoterapija pljučnega raka
15.30-16.00	Odmor za kavo Moderatorja: asist. dr. Martina Vrankar, dr. med., doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.
16.00-16.30	asist. dr. Aljaž Hojski, dr. med. Paliativni kirurški posegi pri bolnikih s pljučnim rakom
16.30-17.00	Danijela Štrbac, dr. med. Paliativno obsevanje bolnikov s pljučnim rakom
17.00-17.30	Maja Ebert Moltara, dr. med. Podporna in paliativna oskrba bolnika s pljučnim rakom
17.30-18.00	prof. dr. Matjaž Zwitter, dr. med., doc. dr. Tina Žagar, dr. med.: Zdravljenje pljučnega raka - perspektiva dveh desetletij
18.00-18.15	Zaključek šole

SPREMNA BESEDA

PRVI ŠOLI PLJUČNEGA RAKA NA POT

Pred vami je zbornik predavanj PRVE ŠOLE PLJUČNEGA RAKA. Za organizacijo Šole smo se odločili, ker smo želeli stopiti korak bliže ter zgraditi še trdnejši most z družinskimi zdravniki, ki prvi posumijo, da ima lahko bolnik pljučnega raka, z zdravniki, h katerim se naši bolniki najprej zatečejo po pomoč, pa tudi z drugimi zdravniki, ki bolezen potrdijo in nato zdravijo. Trdno verjamemo, da bo most, ki smo ga začeli graditi, pripeljal k tesnejšemu sodelovanju zdravnikov na vseh ravneh, saj bolniki s pljučnim rakom, potrebujejo zelo veliko oskrbe in pomoči na vseh nivojih.

Rada bi se zahvalila vsem, ki ste nam pomagali graditi ta most, vsak je s svojim zidkom pripomogel k njegovi trdnosti. Tako bi se najprej zahvalila vsem članom Strokovnega odbora, s katerimi smo skupno oblikovali program Šole, vsem predavateljem, ki so z nami podelili svoje dragocene izkušnje, ter vsem, ki so nama kakorkoli pomagali pri organizaciji Šole. Še posebej bi se rada zahvalila gospem Darji Draksler, Sabini Lovšin in Anji Smolič za vso njihovo pomoč pri praktični izvedbi Šole. Nenazadnje bi se rada zahvalila tudi vsem vam udeležencem Šole; naj bi se še tako trudili, brez vas tega mostu ne bi zgradili.

Mirjana Rajer in Viljem Kovač

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA PLJUČNEGA RAKA

Mirjana Rajer

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Rak je skupaj z boleznimi srca in ožilja glavni vzrok za umrljivost ljudi v zahodnem svetu. Pljučni rak je tako pri nas kakor tudi po svetu eden najpogostejših rakov. Napoved poteka bolezni bolnikov s pljučnim rakom je slaba. Pljučni rak je namreč najpogostejši povzročitelj smrti, kadar je vzrok smrti rak.

Zaključki. Glavni dejavnik za nastanek pljučnega raka je kajenje tobaka. Upoštevati moramo tudi druge epidemiološke in etiološke vzroke nastanka bolezni. Poleg kajenja lahko pljučnega raka povzroči tudi izpostavljenost škodljivim snovem v delovnem okolju. Preventivna dejavnost zdravnikov in medicinskih sester je neprecenljiva. Večja ozaveščenost ljudi bi skupaj z boljším delovanjem vseh segmentov tako v politiki kakor tudi v zdravstvu pripomogla k večji ozaveščenosti o škodljivosti določenih poklicev.

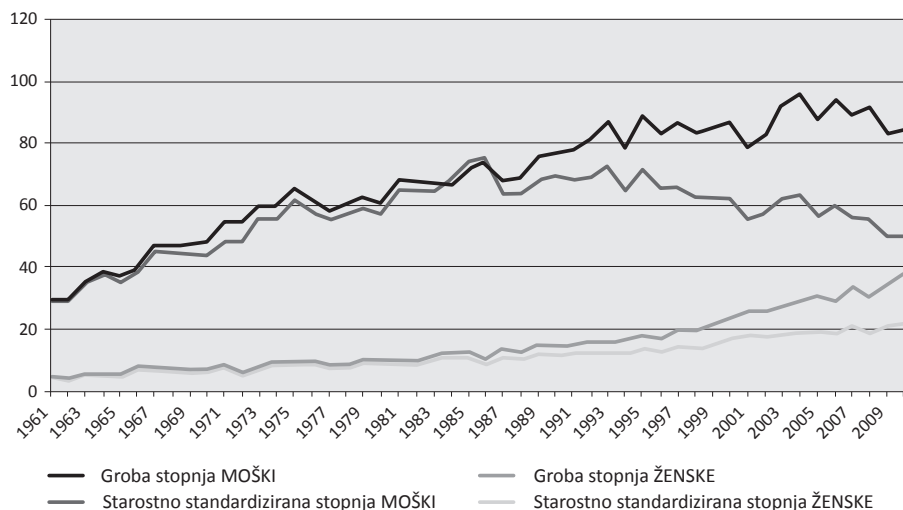
UVOD

V Sloveniji vsako leto za rakom zbolijo 13.000 in umre 6.000 ljudi. Pljučni rak spada med najpogostejše vrste raka. Je na četrtem mestu po pogostosti tako pri moških kakor tudi pri ženskah, takoj za raki dojke pri ženskah, prostate pri moških, kožnimi nemelanomskimi raki ter rakom debelega črevesa in danke.¹ Največkrat rak pljuč nastane zaradi kajenja. Čeprav narašča število bolnikov z rakom pljuč, ki niso nikoli kadili, ostaja kajenje glavni 'krivec' za pojavnost te bolezni. Pljučni rak je tako edinstven. Je edini rak, katerega vzročni dejavnik izdeluje, prodaja in agresivno trži ogromna industrija. Ostali znani dejavniki tveganja so: izpostavljenost radonu, vnetje pljuč in posledično brazgotinjenje, družinska obremenjenost ter pomemben, a veliko premalo proučevan dejavnik - izpostavljenost škodljivim snovem na delovnem mestu.^{2,3}

EPIDEMIOLOGIJA

Leta 2011 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1.181 (890 moških in 291 žensk). Istega leta je za tem rakom umrlo 1.168 ljudi (786 moških in 382 žensk). Število no-

vozbolelih in umrlih se ne razlikuje mnogo od večletnega predhodnega povprečja. Tako je med leti 2006 in 2010 v Sloveniji v povprečju zbolelo 1.228 in umrlo 1.091 ljudi letno. Groba incidenčna stopnja (število novo zbolelih/100.000 prebivalcev) je bila v teh letih pri moških 88,6/100.000 in pri ženskah 33,2/100.000.^{1,4} Pljučni rak je ne samo pogost, temveč tudi zelo agresiven. Petletno preživetje bolnikov z rakom pljuč v vseh stadijih skupaj je le 17%. Je glavni 'morilec' med raki, odgovoren za četrtno smrti vseh bolnikov in 12 % smrti vseh bolnic z malignimi obolenji v Sloveniji.^{1,4} Incidenco pljučnega raka v Sloveniji nam prikazuje *Slika 1*.



Slika 1. Incidenca pljučnega raka v Sloveniji od leta 1961 do leta 2010.⁴

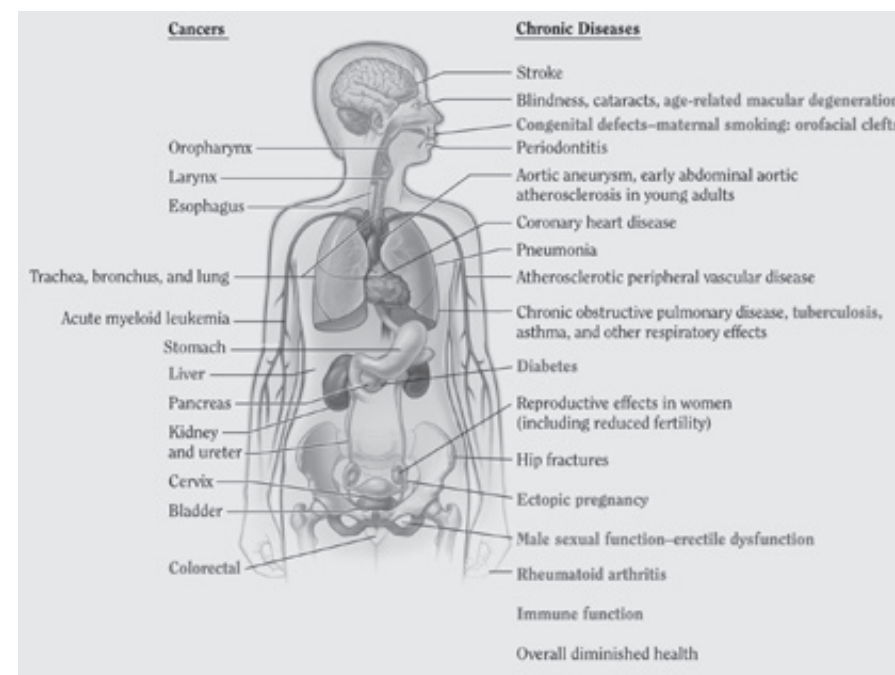
Iz podatkov Registra raka vidimo, da je pri moških število novih primerov te bolezni naraščalo do začetka 90-ih let prejšnjega stoletja, nato pa se je ustavilo. V zadnjih desetih letih se postopno manjša (za 0,8 % povprečno letno). Žal se število novih primerov pri ženskah še vedno vsako leto večja. Pojav je posledica kulturnih razlik v kadijskih navadah med moškimi in ženskami. Ženske so tako pri nas kakor po svetu začele množično kaditi kasneje kakor moški, kar odseva v še vedno naraščajoči incidenci pljučnega raka pri njih. Padanje incidence pri moških pa lahko vsaj deloma pripišemo uspehu protikadijskih ukrepov.^{1,3,5}

Rak pljuč ni pogost samo v Sloveniji, temveč je to svetovni pojav. Pljučni rak je po svetu na tretjem mestu med vsemi raki. Ocenjujejo, da je za tem rakom v letu 2012 zbolelo kar 1,8 milijona ljudi. Razporeditev pljučnega raka odseva kadijske navade prebivalcev določenega območja. Najvišja incidenca je pri moških Centralne in Vzhodne Evrope ter vzhodne Azije, medtem ko je najnižja incidenca med moškimi v

Afriki. Pri ženskah opažajo nekoliko drugačno razporeditev. Najvišja incidenca pljučnega raka je med ženskami v Severni Ameriki in Severni Evropi. Najmanj pljučnega raka je podobno kakor pri moških v Afriki. Slovenija je geografsko in kulturno umeščena v Centralno Evropo, zato je primerjava z ostalimi evropskimi državami zelo zanimiva, saj si z njimi delimo tako zgodovinske, kakor tudi socialne in ekonomske razmere. Po incidenci pljučnega raka (48,7/100.000 prebivalcev) je Slovenija na 11. mestu med državami Evropske unije, kar nas uvršča nekoliko nad evropsko povprečje, ki znaša 41,9/100.000 prebivalcev. Po umrljivosti je Slovenija na 10. mestu (39,2/100.000), kar je ponovno nekoliko nad evropskim povprečjem (35,2/100.000).⁵⁻⁷

ETIOLOGIJA

Že več kakor 50 let je minilo od poročila organizacije *Surgeons General*, v katerem so prvič opisali škodljivost kajenja, in prav toliko časa je znano, da je kanjenje glavni vzrok za nastanek pljučnega raka. Cigaretetni dim vsebuje približno 7.000 različnih snovi, od tega je vsaj 70 dokazano rakotvornih. Kajenje je dejavnik tveganja tudi pri nastanku številnih drugih rakov in nemalignih obolenj (*Slika 2*). Ocenjujejo, da zaradi posledic kajenja vsako leto v svetu umre milijon ljudi.^{5,8,9}



Slika 2. Posledice kajenja.⁵

Glavne rakotvorne snovi v cigaretnem dimu so policiklični aromatski ogljikovodiki, nitrozamini in aromatski amini, benzen in aldehidi. 30 let kajenja cigaret, vsak dan eno škatlico povečuje tveganje za umrljivost zaradi pljučnega raka za 20 do 60-krat v primerjavi z nekadilci. Povezano je tudi s starostjo ob pričetku kajenja. Podvoji se za posameznike, ki so pričeli kaditi pred 15. letom starosti. Obstajajo tudi razlike v škodljivosti kajenja pri moških in ženskah. Powell *et al.* so ugotovili, da je zmerno do hudo kajenje nevarnejše za ženske. Kadilke v njegovi raziskavi so imele celokupno tveganje 19-krat večje v primerjavi z nekadilkami, medtem ko je bilo pri kadilcih tveganje za 12-krat večje. Razlogi za take razlike še niso popolnoma pojasnjeni, vsekakor pa je to pomemben podatek, ki lahko skupaj z ostalimi pripomore k uspehu protitobačnih akcij. Nevarno je tudi pasivno kajenje, saj povečuje tveganje za pojav pljučnega raka pri nekadilcih. Ocenjujejo, da imajo nekadilci, partnerji kadilcev za 20 % do 30 % večje tveganje od nekadilcev, ki ne živijo s kadilci.^{5,8-12}

Povezava med kajenjem in pljučnim rakom je tako močna, da se spremembe v kadilskih navadah odražajo tudi v biologiji pljučnega raka in poteku same bolezni. V sredini 80-let prejšnjega stoletja je prišlo do sprememb v pogostosti podtipov pljučnega raka. Do tedaj prevladujoče ploščatocelične so zamenjali žlezni raki. Sočasno se je spremenila tudi lokalizacija rakov. Pretežno centralno ležeče so zamenjali raki v obrobni delih pljuč. Glavna dejavnika, ki sta povzročila te spremembe, sta uvedba cigaret s filtrom ter takih z nižjo vsebnostjo katrana. Filterske cigarete so spremenile vzorec kajenja. Da bi kadilci dobili isto dozo nikotina, so začeli vdihovati več dima in ga dlje časa zadrževati v pljučih. To je omogočilo majhnim rakotvornim delcem, da so prišli na obrobje pljuč in se tam dlje časa zadrževali. Kajenje nizkokatranskih cigaret lahko poveča pojavnost žlezni rakov, ker imajo te cigarete višjo vsebnost nitrozaminov, za katere se je v poskusih izkazalo, da povzročajo žlezne rake pri laboratorijskih živalih. Omenjeni ukrepi tobačne industrije, ki naj bi zmanjšali škodljivost kajenja, so se izkazali kot popolnoma neučinkoviti. Danes je znano, da so cigarete s filtrom ter take z manj katrana, imenovane »light« in »ultralight«, enako ali celo bolj škodljive. Pljučni rak tako ostaja edinstven v dejstvu, da industrija proizvaja in trži glavni dejavnik tveganja za njegov nastanek.^{2,8,10,13}

Močna povezava med kajenjem in pljučnim rakom se kaže tudi v dejstvu, da incidenca pljučnega raka sledi prevalenci kajenja pred 20–30 leti. Epidemija kajenja se je v Evropi pojavila dvakrat. Pri moških je bil vrh kajenja takoj po drugi svetovni vojni, pri ženskah pa okrog leta 1960. V današnjem času so vzorci kajenja pri moških in ženskah enaki. Tudi v Sloveniji se že kažejo učinki zmanjševanja kajenja. Tako incidenca pri moških ne narašča več, pri ženskah pa pričakujemo podoben učinek v naslednjih letih. Upad kajenja beležimo v Sloveniji vse od uvedbe prepovedi kajenja v vseh zaprtih javnih in delovnih prostorih, to je od avgusta 2007. Po zadnjih podatkih Organizacije za ekonomsko sodelovanje in razvoj (OECD, *Organisation for Economic Cooperation and Development*) v Sloveniji kadi 18,9 % ljudi, kar je pod evropskim povprečjem (23 %).^{4,6-8,13,14}

Čeprav je škodljivost kajenja nedvomno dokazana, še vedno ostaja odprtih nekaj vprašanj. Za rakom na pljučih zbolijo približno 15–24 % kadilcev. Poleg tega se pljučni rak pojavlja tudi pri nekadilcih.⁸ Kljub temu pomena škodljivosti kajenja ne moremo zmanjševati. V raziskavi, ki smo jo opravili na Onkološkem inštitutu in v katero smo zajeli 551 bolnikov s pljučnim rakom, smo ugotovili, da je bilo med njimi sedanjih ali bivših kadilcev 96,3 % med moškimi bolniki in 83,3 % med bolnicami.¹⁵

Poleg kajenja k nastanku pljučnega raka pripomorejo še drugi, manj znani dejavniki. Izpostavljenost radonu, radioaktivnemu plinu, ki ga zasledimo v rudnikih in zaprtih prostorih, je eden izmed takšnih dejavnikov. Odgovoren naj bi bil za nastanek pljučnega raka pri 3–10 % bolnikov. Predvsem naj bi bil pomemben dejavnik tveganja pri nekadilcih, čeprav se njegovi učinki prepletajo s pasivnim kajenjem, kateremu so nekadilci pogosto izpostavljeni. Drugi, manj proučeni in možni dejavniki tveganja so vnetje pljuč, brazgotinjenje pljučnega tkiva po preboleli tuberkulozi ter družinska obremenjenost.^{2,8,13}

Poklicna izpostavljenost kancerogenim snovem je pomemben dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka. Že leta 1964 sta epidemiologa Ahrens in Merletti sestavila seznam poklicev v povezavi s tveganjem za pojavnost pljučnega raka. Poklice sta razdelila v 2 skupini: skupino A, za katero je povezava nedvomno dokazana, ter skupino B, kjer obstaja sum, da so poklici v njej povezani s pljučnim rakom. Poklici izven teh dveh skupin ne predstavljajo višjega tveganja za pojav pljučnega raka. Seznam v modificirani obliki uporabljamo še danes. *Tabela 1* nam prikazuje poklice, pri katerih so ljudje najbolj ogroženi za pojav pljučnega raka.^{15,16}

V raziskavi, ki smo jo opravili na Onkološkem inštitutu, v kateri smo primerjali poklicno izpostavljenost bolnikov z rakom pljuč v primerjavi z bolniki z rakom debelega črevesa in danke, smo potrdili povezavo med poklici skupine A (našteti v zgornji tabeli) in pljučnim rakom. Delež bolnikov, ki so opravljali poklic iz skupine z višjim tveganjem za nastanek pljučnega raka, je pri pljučnih bolnikih 33,5 %, pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke pa 17,1 % ($p < 0,01$). Rezultate smo potrdili tudi v multivariatni analizi, v kateri smo upoštevali tudi vpliv kajenja. Naša raziskava je torej potrdila, da ima pri nastanku raka pljuč neodvisno od kajenja pomembno vlogo tudi poklicna izpostavljenost kancerogenom.¹⁵

Tabela 1. Poklici skupine A z najvišjim tveganjem za razvoj pljučnega raka

Kmetijstvo	Vinogradniški delavci, ki uporabljajo arzenske insekticide
Rudarstvo in kamnolomi	Rudarji arzenove, uranove, železove, azbestne rude, rudarjenje ali mletje talka (smucka)
Kemična industrija	Proizvodnja kromatnih pigmentov, BCME, CCME
Proizvodnja pesticidov in herbicidov	Proizvodnja in pakiranje arzenkih insekticidov
Proizvodnja azbesta	Proizvodnja izolacijskih materialov (azbestnih cementnih izdelkov, cevi, prevlek, tekstila, oblačil, mask)
Kovinska industrija (osnovna železarska in jeklarska industrija)	Proizvodnja železa in jekla
Kovinska, neželezarska osnovna industrija: taljenje, zlitine, prečiščevanje, valjanje, vlečenje, vlivanje	Taljenje bakra, cinka, proizvodnja kadmijevih zlitin, proizvodnja aluminija, prečiščevanje in obdelava niklja, berilija in berilijevih izdelkov, proizvodnja pigmentov na osnovi kadmija, luženje, kromiranje, elektronanosi kadmija, spajkanje, spajanje s polivinilkloridi, izdelava nikelj-kadmijevih baterij
Ladjedelništvo, izdelava motornih in železniških vozil in opreme	Delavci v ladjedelnih, dokih ter v proizvodnji avtomobilov in železniških vozil
Gradbeništvo	Izolaterji, oblagalci cevi, krovci, asfaltni delavci
Drugi	Pleskarji in barvarji (gradbeništvo, avtomobilska industrija)

Žal v Sloveniji poklicnih boleznih, kamor sodi tudi pljučni rak, ne odkrivamo in ne priznavamo. Prikazana incidenca teh poklicnih boleznih je v zadnjih letih 5/100.000 delavcev, kar nas skupaj z Bolgarijo uvršča na dno Evropske unije.¹⁶ Po podatkih Kliničnega inštituta za medicino dela, prometa in športa je bilo v Sloveniji od leta 1988 do danes 63 primerov pljučnega raka priznanih kot poklicna bolezen. To so bili bolniki, ki so bili izpostavljeni azbestu. Pljučnih rakov povezanih z ostalimi poklici v Sloveniji ne beležimo. Tudi pri pljučnem raku povezanem z azbestom številke ne odsevajo realnega stanja, saj podatki tako pri nas kakor tudi v tujini kažejo, da jih je zagotovo več. Med azbestnimi bolniki je razmerje med pojavnostjo mezotelioma in pljučnega raka 1:3. In če upoštevamo podatek, da je bilo v Sloveniji v istem obdobju priznanih 101 mezoteliomov kot poklicne boleznih, bi bilo število pljučnih rakov 300 (seveda samo zaradi azbesta in ne vseh). Pomemben podatek je tudi ta, da so bili vsi delavci s priznanim pljučnim rakom izključno iz Salonita Anhovo, čeprav imamo štiri večja azbestna pojavnostna območja: Anhovo, Ljubljana, Izola in Maribor.¹⁷ To nam potrjuje, da ozaveščenost delavcev igra pomembno vlogo, kajti pljučni rak se kot poklicna bolezen prizna le tistim, ki za to zaprosijo sami. Delavci, ki se jim prizna poklic-

na bolezen, grejo takoj v bolniški stalež in prejmejo 100 % nadomestilo. Še bolj pomembno pa je, da so ti delavci upokojeni hitro in hitro prejmejo odškodnino.¹⁸

KLASIFIKACIJA PLJUČNEGA RAKA IN NAPOVED POTEKA BOLEZNI

Pljučni rak po histopatološki klasifikaciji delimo na dve veliki skupini: nedrobnocelični in drobnocelični rak pljuč. Nedrobnoceličnega raka pljuč je 85 %, medtem ko je preostalih 15 % pljučnih rakov drobnoceličnih. Nedrobnocelični pljučni rak delimo še na več podskupin, od katerih sta najpomembnejša ploščatocelični rak (35 % rakov) ter žlezni rak pljuč (40 %), medtem ko so druge podvrste nedrobnoceličnih rakov redkejše, npr. velikocelični rak (15 %) ali mešani tumorji (5 %).⁸ Kakor za ostale rake tudi pri pljučnem uporabljamo sistem TNM za določitev razširjenosti bolezni (*Tabela 2 in Tabela 3*).¹¹ Določitev razširjenosti bolezni, histološka podvrsta raka, bolnikovo stanje splošne zmogljivosti in pridružene bolezni so temelji, na katerih se odločamo o načinih zdravljenja. Načine zdravljenja pljučnega raka bodo podrobneje podali drugi v tem zborniku.

Napoved poteka bolezni je pri raku pljuč odvisna od več dejavnikov. Boljšo napoved imajo bolniki z nižjim stadijem bolezni, dobrim splošnim stanjem zmogljivosti, brez večje izgube telesne teže (ne več kakor 5 %) in ženske.¹¹ 5-letno preživetje bolnikov v Sloveniji je trenutno 17,6 % za ženske in 12,2 % za moške.¹ Po podatkih iz tuje literature je 5-letno preživetje bolnikov v I. stadiju 54 %, II. stadiju in III. stadiju 26,5 % in IV. stadiju 4 %.¹¹

VLOGA ZDRAVNIKOV IN MEDICINSKIH SESTER PRI PREVENTIVI PLJUČNEGA RAKA

Pomena preventivnega delovanja vseh zdravstvenih poklicev na področju pljučnega raka ni potrebno posebej poudarjati, saj je to bolezen, ki bi jo lahko v veliki večini preprečili. Prvi ukrep je, da smo zaposleni v zdravstvu zgled svojim bolnikom in sami prenehamo (ali sploh ne začnemo) kaditi! Nedopustno je, da v bližini zdravstvenih ustanov kadimo in še posebej nedopustno je, če to počnemo na mestih, ki so bolnikom vidna. Kako dalje? Zdravnik, ki svoje bolnike pozna in ve, da kadijo, bi jih moral spodbujati k prenehanju kajenja. Ob vseh dobrobitih, ki jih nekajenje prinaša, bi moralo biti to spodbujanje del obravnave bolnika. Individualni pristop k vsakemu kadilcu je tu izjemno pomemben. N. pr. Nosečnici, ki kadi, bi morali predstaviti, kaj to pomeni za zdravje njenega otroka, ali pa staršem kadilcem, ki imajo otroka z dihalnimi težavami, bi morali prikazati, kako cigaretni dim ogroža njihovega otroka. Trenutno je tako pri nas kakor tudi po svetu največja težava v preventivi kajenja pri mladih dekletih, pri katerih delež kadilk strmo narašča, ni pa učinkovitih preventivnih strategij.

Ne smemo pozabiti pomena medicinskih sester. Ljudje jim običajno več zaupajo, ker se jih manj 'bojijo' kakor zdravnike. Tudi njihova naloga je, da skupaj z zdravniki dajejo ljudem jasno sporočilo: kajenje ubija!

Tabela 2. TNM klasifikacija pljučnega raka

TNM	Opis
TX	Primarnega tumorja ni mogoče določiti, maligne celice so prisotne v izmečku ali bronhialnem izpirku, vendar primarnega tumorja z radiološkimi preiskavami ali bronhoskopijo ni možno najti
T0	Ni znakov za primarni tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm v največjem premeru, obdan s pljučnim parenhimom ali visceralno plevro, brez vraščanja preko lobarnega bronha
T1a	Tumor < 2 cm v največjem premeru
T1b	Tumor > 2 cm, vendar ne večji kakor 3cm
T2	Tumor premera med 3 in 7 cm, tumor zajema glavni bronh ≥ 2 cm od glavne karine, tumor vrašča v visceralno plevro, atelektaza ali obstruktivski pnevmonitis, ki se širi v pljučni hilus, vendar ne zajema celotnega pljučnega krila
T2a	Največji premer tumorja med 3 in 5 cm
T2b	Največji premer tumorja med 5 in 7 cm
T3	Največji premer tumorja < 7 cm, neposredno vraščanje v steno prsnega koša, prepono, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard ali tumor, ki vrašča v glavni bronh ≥ 2 cm od glavne karine, a brez vraščanja v karino traheje, atelektaza celotnega pljučnega krila, od tumorja ločen zasevek v istem pljučnem režnju
T4	Tumor katerekoli velikosti, ki direktno vrašča v mediastinum, srce, velike žile, trahejo, povratni živec, požiralnik, hrbtenico, karino traheje ali zasevek v drugem pljučnem režnju
NX	Regionalnih bezgavk ni mogoče opredeliti
N0	Brez zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	Zasevki v peribronhialnih in/ali istostranskih hilusnih bezgavkah in bezgavkah v pljučnem parenhimu vključno z direktnim vraščanjem tumorja v bezgavke
N2	Zasevki v istostranskih mediastinalnih in/ali subkarinalnih bezgavkah
N3	Zasevki v kontralateralnih mediastinalnih, hilusnih, istostranskih ali kontralateralnih skalenskih ali supraklavikularnih bezgavkah
MX	Oddaljenih zasevkov ni mogoče določiti
M0	Ni oddaljenih zasevkov
M1	Prisotni oddaljeni zasevki
M1a	Zasevki v nasprotnem pljučnem krilu, zasevki na plevri ali perikardu
M1b	Oddaljeni zasevki v drugih organih

Tabela 3. Razvrstitev bolnikov s pljučnim rakom v stadije na temelju TNM klasifikacije

Stadij	T	N	M
Prikriti	TX	0	0
Stadij 0	Tis	0	0
Stadij IA	T1a T1b	0 0	0 0
Stadij IB	T2a	0	0
Stadij IIA	T2b T1a T1b T2a	0 1 1 1	0 0 0 0
Stadij IIB	T2b T3	1 0	0 0
Stadij IIIA	T1a T1b T2a T2b T3 T3 T4 T4	2 2 2 2 1 2 0 1	0 0 0 0 0 0 0 0
Stadij IIIB	T1a T1b T2a T2b T3 T4 T4	3 3 3 3 3 2 3	0 0 0 0 0 0 0
Stadij IV	Katerikoli T Katerikoli T	Katerikoli N Katerikoli N	1a 1b

ZAKLJUČKI

- Pljučni rak je pogosta in agresivna bolezen.
- Njen glavni dejavnik tveganja je kajenje. Proizvaja, prodaja in trži ga ogromna industrija.
- Veliko pljučnih rakov bi lahko preprečili, če bi ljudje prenehali ali nikoli začeli kaditi.
- Naloga vseh zaposlenih v zdravstvu je, da aktivno spodbujajo ljudi k prenehanju kajenja in da so kot nekadilci zgled svojim bolnikom.
- Poleg kajenja lahko pljučnega raka povzroči tudi izpostavljenost škodljivim snovem v delovnem okolju.
- Večja ozaveščenost ljudi bi skupaj z boljšim delovanjem vseh segmentov v politiki in v zdravstvu pripomogla k večji prepoznavnosti škodljivosti določenih poklicev. Tako bi več že obolelih ljudi lahko uveljavilo svoje pravice. Tudi zdravi ljudje, ki delajo v škodljivih delovnih okoljih, bi bili na ta način bolj zaščiteni. Celokupna ozaveščenost bi lahko preprečila zbolevanje za pljučnim rakom.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
2. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, Marks LB, Giaccone G. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 799-845.
3. Rajer M, Zwitter M, Rajer B. Pollution in the working place and social status : co-factors in lung cancer carcinogenesis. Lung cancer 2014; 346-50.
4. Zadnik V, Primic Žakelj M. Slora. Slovenija in rak. [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. [citirano 2015 Sep 29]. Dosegljivo na www.slora.si.
5. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking - 50 years of progress. A report of the surgeon general. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
6. GLOBOCAN. [Internet]. International Agency for Research on Cancer. [citirano 2015 Avg 29]. Dosegljivo na <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
7. EUCAN. [Internet]. International Agency for Research on Cancer. [citirano 2015 Avg 28]. Dosegljivo na: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>.
8. Zwitter M. Tumorji torakalnih organov. In: Novaković S, Hočevnar M, Jezeršek Novaković B, Strojan P, Žgajnar J, editors. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009. p. 284-97.
9. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 83. Lyon: IARC, 2004. p. 1179.
10. Hecht S, Hofmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Carcinogenesis 1988; 17: 116-28.
11. NCCN guidelines. [Internet]. Non small cell lung cancer. [citirano 2015 Avg 28]. Dosegljivo na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
12. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard EB, Baldwin DR, Tata L. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. Chest 2010; 143: 123-9.
13. Chang JY, Bradley D, Govindan R, Komaki R. Thoracic tumors. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 1076-108.
14. Nacionalni inštitut za javno zdravje. [Internet]. [citirano 2015 Avg 28]. Dosegljivo na <http://www.ivz.si>.
15. Rajer M. Pljučni rak kot poklicna in socialna bolezen [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2015.
16. Report on the current situation in relation to occupational diseases' systems in EU Member States and EFTA/EEA countries, in particular relative to Commission Recommendation 2003/670/EC concerning the European Schedule of Occupational Diseases and gathering of data on relevant related aspects. [Internet]. Brussels: European Commission. Social Europe. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na http://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CB4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Fsocial%2FblobServlet%3FdocId%3D9982%26langId%3Den&ei=9_wvVOCgPIXxaoHcgrgH&usg=AFQjCNHLLUSeX2Vt_rIsTvTqkuH4CR2jw&sig2=Gu_fcZOq4bxGG6utGL4BCw.
17. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, Marin A, Debeljak A, Smrdel U, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. Anticancer Drugs 2012; 23: 2308-8.
18. Dodič Fikfak M. Poklicne bolezni in poklicna epidemiologija. [Internet]. 2015 [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na <http://www.mf.unilj.si/dokumenti/d5311b54e49d4fa20aa9b1a35317f3de.pdf>.

KDAJ K PULMOLOGU

Matevž Harlander

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

IZVLEČEK

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

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

UVOD

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

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

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

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV PLJUČNEGA RAKA

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

VLOGA OSEBNEGA ZDRAVNIKA

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

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

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

KLINIČNA SLIKA PLJUČNEGA RAKA

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

NEKATERI POGOSTI SIMPTOMI IN ZNAKI PLJUČNEGA RAKA

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

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

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

PULMOLOŠKA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

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

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

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

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

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

POTENCIALNA USPEŠNOST PRESEJALNIH PROGRAMOV

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

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

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

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

ZAKLJUČKI

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

LITERATURA

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

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

URGENTNA STANJA PRI PLJUČNEM RAKU

Viljem Kovač, Karmen Stanič

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

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

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

UVOD

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

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

Tabela 1. Pogosta urgentna stanja in ukrepanje pri bolniku s pljučnim rakom¹

ONKOLOŠKO URGENTNO STANJE	ZDRAVLJENJE	
	SIMPTOMATSKO	SPECIFIČNO
Kardiovaskularno		
perikardialni izliv in tamponada srca	perikardiocenteza	zdravljenje s citostatiki ± obsevanje
sindrom zgornje vene kave	kisik, diuretik, kortikosteroidi, analgetiki ± profilaktični odmerek nizkomolekularnega heparina	obsevanje ± zdravljenje s citostatiki
Respiratorno		
masivni plevralni izliv	plevralna punkcija ± trajna plevralna drenaža, pleurodeza s smukcem	zdravljenje s citostatiki ± obsevanje
obstrukcija zgornjih dihalnih poti	kortikosteroidi, urgentna interventna endoskopija	obsevanje ± zdravljenje s citostatiki
obstrukcija spodnjih dihalnih poti	kisik, bronhodilatator, kortikosteroidi ± antibiotik, endoskopska odstranitev vzroka obstrukcije, endoskopska opornica	obsevanje, endoskopska brahiradioterapija
obilna krvavitev iz dihal	hemodinamski nadzor, bronhoskopska sklerozacija, laser, embolizacija krvaveče žile	obsevanje
Stanje centralnega živčnega sistema		
povišan intrakranialni tlak	kortikosteroidi, manitol, paliativna kirurgija	obsevanje, kirurški poseg, stereotaktična radiokirurgija
kompresija hrbtenjače	kortikosteroidi, strogo ležanje, paliativna kirurgija	obsevanje, kirurški poseg
Hematološko		
venska tromboza in pljučna embolija	antikoagulantna terapija	
krvavitev zaradi trombocitopenije	transfuzija trombocitov	specifično sistemsko zdravljenje

diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)	transfuzija trombocitov, sveža zmrznjena plazma, heparin	citostatsko zdravljenje
Metabolno		
hiperkalcemija	hidracija s 0,9 % fiziološko raztopino ± diuretik, bisfosfonati (denosumab?)	citostatsko zdravljenje, obsevanje
hiperurikemija	hidracija, alkalizacija urina, alopurinol, hemodializa pri ledvični odpovedi	
sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona	restrikcija tekočin, kortikosteroidi v primeru metastaz v CŽS, v primeru hude hiponatriemije z nevrološkimi motnjami počasna infuzija hipertonične fiziološke raztopine, antagonist antidiuretičnega hormona	citostatsko zdravljenje, obsevanje v primeru možganskih metastaz
hipoglikemija	glukoza, glukagon	kirurška odstranitev primarnega neuroendokrinega tumorja
sindrom hitrega razpada tumorskih celic	hidracija, alkalizacija urina, alopurinol, pri ledvični odpovedi urgentna dializa	
Infekcijsko		
febrilna nevtropenija in sepsa	antibiotiki	preventivno rastni dejavnik pred kemoterapijo
sistemske mikoze	prolongirano zdravljenje z antimikotiki, kot je amfotericin B	
diseminirane virusne infekcije	antivirusna zdravila: aciklovir, ganciklovir	
pljučnica povzročena s <i>Pneumocystis carinii</i>	specifično antimikrobno zdravilo, kot je trimetoprim-sulfometoksazol	

Urgentna stanja pri onkološkem bolniku v terminalnem stadiju bolezni seveda niso več urgentna stanja. Takemu bolniku le s simptomatskimi ukrepi lajšamo težave oz. je indicirano izrazito paliativno zdravljenje.

KARDIORESPIRATORNA URGENTNA STANJA

Pri bolnikih s pljučnim rakom pogosto ugotavljamo veliko komorbidnost. Ne tako redko bolnika bolj kot rast tumorja ogrožajo kardialna in respiratorna urgentna stanja, kot so miokardni infarkt, hudo srčno popuščanje, poslabšanje kronične obstruktivne bolezni. Kadar pa se tumor in z zasevki spremenjene bezgavke razrašča v mediastinum, v ali ob velike dihalne poti, po plevri in perikardu, je lahko bolnik zelo prizadet.

Sindrom zgornje vene kave

Razraščanje tumorskega tkiva v zgornjem mediastinumu lahko že ob sumu na pljučnega raka stiska zgornjo veno kavo, kar povzroča moten dotok krvi v desno srce. Navadno se razvija hitro in že v nekaj dneh ogroža bolnikovo življenje. Bolnika duši, kašlja, vene na vratu se razširijo, pojavita se oteklina in lividnost obraza ter zgornjih okončin, lahko tudi vrtoglavica, glavobol, bolečina v prsih, hripavost, težave pri požiranju in motnje vida (Slika 1).



Slika 1. Otečen vrat in podkožni kolareralni krvni obtok pri bolnici s pljučnim rakom in sindromom zgornje vene kave.

Simptomi so bolj izraženi v ležečem položaju ali nagibu naprej. Kadar se obstrukcija razvija počasi, se razvije kolateralni obtok, kar vidimo kot razširjene podkožne vene v predelu zgornjega dela trebuha, prsnega koša in hrbta (Sliki 1 in 2).

Diagnozo sindroma zgornje vene kave postavimo klinično, potrdimo jo še z dodatnimi slikovnimi (rentgenogram prsnih organov, CT prsnega koša s kontrastom ali MRI). Kadar je sindrom prvi znak maligne bolezni, diagnozo pljučnega raka najprej potrdimo z odvzemom tkiva ob bronhoskopiji, CT vodeni biopsiji tumorja ali bezgavk v mediastinumu, z odvzemom tkiva ob mediastinoskopiji.



Slika 2. Podkožni kolareralni krvni obtok pri bolniku s pljučnim rakom in sindromom zgornje vene kave.

Bolniku lahko takoj nekoliko olajšamo težave s simptomatskimi ukrepi kot so polsedč položaj, kisik, diuretiki, kortikosteroidi in analgetiki v primeru bolečine. Edino učinkovito pa je specifično onkološko zdravljenje, ki odstrani ali vsaj zmanjša vzrok zapore in učinkuje na tumor oz. povečane bezgavke.

Ker tumorja v zgornjem mediastinumu največkrat ne moremo kirurško odstraniti, ga začnemo takoj obsevati. Če je bolnikovo stanje zelo težko, ga paliativno obsevamo še pred cito/histološko potrditvijo maligne bolezni. Obsevamo s paliativno obsevalno dozo, to je z maloštevilnimi frakcijami in večjo dnevno dozo. Največkrat dosežemo subjektivno izboljšanje v 72 urah, objektivno pa znotraj 7 dni. Obsevanju pogosto sledi še zdravljenje s citostatiki.

Samo s citostatskim zdravljenjem včasih razrešimo sindrom pri hitro rastočih, na citostatsko zdravljenje občutljivih nedrobnoceličnih rakih pljuč. Običajno je sovzrok sindroma, ali pa tudi njegova posledica, tromboza. Praviloma uvedemo zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom.

Izjemoma se pri bolniku s sindromom zgornje vene kave, če predhodno specifično zdravljenje ni bilo učinkovito in če je splošno stanje zadovoljivo, odločimo za vstavitve žilne opornice.

Zgodnje ukrepanje bolniku znatno olajša težko stanje. Napoved poteka bolezni pa je žal zelo slaba. Še bolj kot naše zdravljenje vpliva na dolgotrajno preživetje stopnja obsežnosti osnovne bolezni.²

Maligni perikardialni izliv in tamponada srca

Zaradi metastaz v perikardu ali razraščanja tumorja v mediastinumu je lahko ovirana limfatična in venska drenaža iz predela srca, posledica tega pa je nabiranje tekočine v perikardu. Ko se zaradi nabiranja tekočine v perikardu zviša intraperikardialni tlak toliko, da je motena diastolična polnitev srca, pride do padca utripnega volumna, to pa vodi v hipotenzijo in kardiogeni šok. V tem primeru govorimo o tamponadi srca.

Bolniki z majhnim perikardialnim izlivom so pogosto brez težav. Pri velikih izlivih pa navajajo dušenje, kašelj, topo bolečino v prsih, občutek nerednega bitja srca, utrujenost in vrtoglavico. Fizikalni pregled srca je lahko normalen, če je izliv majhen. Pri večjih izlivih pa ugotavljamo razširjeno absolutno srčno zamolkino, srčna konica pogosto ni tipna, srčni toni so tihi. Značilen klinični znak srčne tamponade je paradoksn pulz, to je zmanjšanje sistoličnega arterijskega tlaka v inspiriju za več kot 10 mm Hg. Poleg tega pri bolniku ugotavljamo nabrekle vratne vene, hipotenzijo, tihe tone, tahikardijo, ki lahko postopno preide v bradikardijo in šok.

Zanesljivo diagnozo perikardialnega izliva postavimo z ultrazvočno preiskavo srca, spremembe, ki jih zasledimo v EKG ali na rentgenski sliki pljuč, niso specifične.

Z ultrazvočno vodeno perikardialno punkcijo (perikardiocentezo) v primeru grozeče tamponade izpraznimo perikardialni izliv in odvezamo perikardialno tekočino za dodatne preiskave, kot je citološki pregled na maligne celice. Perikardiocenteza je seveda tudi terapevtska, še zlasti, če specifično onkološko zdravljenje ni dovolj učinkovito.³

Paliativno obsevanje predela perikarda ima manjši učinek, še bolj je vprašljiva aplikacija sklerozantnih sredstev v perikardialni prostor.

Masivni maligni plevralni izliv

Maligni plevralni izliv ugotovimo pri bolnikih z razširjenim rakom pljuč. Kadar je plevralni izliv prvi znak maligne bolezni, ga lahko potrdimo s citološko analizo plevralnega izliva ali biopsijo plevre.⁴ Vzrok za maligni plevralni izliv je zopora limfnih in venskih poti, ki drenirajo plevralni prostor, kar povzroči nabiranje tekočine v plevralnem prostoru. Bolnik z obsežnim plevralnim izlivom navadno suho kašlja, navaja dušenje in bolečino v prsih. Ob fizikalnem pregledu ugotavljamo pospešeno dihanje, na strani izliva perkutorno zamolkino in oslABLJENO dihanje. Na rentgenski sliki pljuč največkrat vidimo obsežen enostranski plevralni izliv, ki potiska mediastinum in srce na zdravo stran.

Bolniku olajšamo težave z izpraznitveno plevralno punkcijo, ki pa je učinkovita le kratkotrajno, če bolnika dodatno ne zdravimo s specifičnim onkološkim zdravljenjem. Kadar tako zdravljenje ni uspešno ali se plevralni izliv hitro nabira ter so pot-

rebne pogoste izpraznitvene plevralne punkcije, se odločimo za plevrodezo. Pri tem posegu po izpraznitvi plevralnega izliva skozi torakalni dren apliciramo enega od sklerozantnih sredstev, s čimer zlepimo oba lista plevre in tako zapremo prostor, kjer se nabira tekočina. Kot najuspešnejša se je izkazala plevrodeza s talkom.⁴

Kadar ugotovimo ‚ujeta pljuča‘, se lahko odločimo za vstavitve posebnega, trajnega drenažnega katetra, s katerim z vsakodnevno drenažo dosežemo postopno zmanjšanje nabiranja plevralne tekočine in bolniku znatno olajšamo dihanje.

Obstrukcija dihalnih poti

Obstrukcija zgornjih dihal (sapnik) je na srečo pri bolnikih s pljučnim rakom redkejša. Bolnik je v takšnem primeru prestrašen, se duši, kašlja, slini in poti. Poleg tega ugotavljamo stridor in tahikardijo. V težjih primerih postane bolnik cianotičen in bradikarden. Diagnoza je klinična. Nužen je takojšen pregled interventnega bronhoskopista. Za zmanjšanje edema damo bolniku kortikosteroide, nekoliko olajšajo težave tudi bronhodilatatorji in kisik. Ko razrešimo akutno dihalno stisko, natančno opredelimo vzrok in v primeru rakave bolezni zdravimo specifično. Od vrste raka in razširjenosti bolezni je odvisna vrsta zdravljenja (izjemoma kirurško zdravljenje, bolj pogosto obsevanje in/ali kemoterapija).

Obstrukcija spodnjih dihalnih poti je pri bolnikih s pljučnim rakom pogostejša, toda le redko ogroža življenje. Povzroči postobstruktivski pnevmonitis. Simptomi so dušenje, kašelj, hemoptize, temperatura in fizikalni znaki obstrukcije (piskanje). Potrdimo jo z rentgenskim slikanjem prsnih organov, CT pljuč in bronhoskopsko.

Bolniku olajšamo težave s simptomatskimi ukrepi kot so kisik, bronhodilatatorji, kortikosteroidi, če pride do okužbe zdravimo z antibiotiki. Seveda pa je kot pri drugih urgentnih onkoloških stanjih najpomembnejše specifično onkološko zdravljenje. Ponavljajočo bronhialno obstrukcijo poskušamo razrešiti endoskopsko z mehansko odstranitvijo (endoskopske kleščice), elektrokauterjem, krioterapijo ali laserjem.⁵ Možnost ponovitve obstrukcije dodatno zmanjšamo z endobronhialno brahiradioterapijo ali dodatnim obsevanjem z visokoenergetskimi žarki.⁶ Če je vzrok za neprehodnost bronha pritisk od zunaj (ekstraluminalni pritisk), lahko razrešimo atelektazo pljuč z vstavitvijo endobronhialne opornice.

Obilna krvavitev iz dihal (masivna hemoptiza)

Kadar bolnik izkašlja več kot 600 ml krvi v 24 urah oziroma je krvavitev v predelu dihal hitra, obilna in zato ogroža življenje, govorimo o obilni ali masivni krvavitvi. Glede na pogostnost hemoptiz pri bolnikih s pljučnim rakom je sorazmerno redka in predstavlja le okoli 5% vseh hemoptiz. Smrtnost pa je visoka in jo ocenjujemo na

35–70 % primerov. Bolniki imajo občutek pritiska v prsnem košu, občutek topline za prsnico, pojavi se kašelj, izkašljevanje krvi in znaki hipovolemije. Bolnik je psihično zelo vznemirjen.

Bolniku lajšamo stanje s polsedečim položajem, mesto krvavitve naj bo spodaj. Na ta način preprečimo aspiracijo v neprizadete dele pljuč. Dodajamo kisik, blago sedacijo, parenteralno nadomeščamo tekočine, naročimo nujno transfuzijo koncentriranih eritrocitov.

Potrebna je takojšnja bronhoskopija, da ugotovimo mesto krvavitve. Z aspiracijo krvi iz bronhialnega sistema preprečimo zadušitev. Interventni bronhoskopist bo skušal ustaviti krvavitev z vbrizganjem adrenalina na mesto krvavitve, tamponado z balonskim katetrom, koagulacijo z argon plazmo, elektrokauterjem, kriokauterjem ali laserjem.⁵

Interventni radiolog lahko izvede embolizacijo krvaveče žile, kadar ugotovimo natančen izvor krvavitve.

Bolnike s pljučnim rakom in hemoptizami dodatno paliativno obsevamo. Obsevalna doza je odvisna od bolnikovega splošnega stanja, razširjenosti rakave bolezni, komorbidnosti in stopnje krvavitve.

URGENTNA STANJA V PODROČJU CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Kompresija hrbtenjače

Kompresija hrbtenjače je stanje, ki sicer življenjsko ne ogroža bolnika, spregledana pa lahko že v nekaj urah vodi v nepopravljive okvare hrbtenjače s posledično trajno paraparezo ali celo paralizo. Ugotavljamo jo, kadar tumor ali njegov zasevek raste v spinalni kanal. Pri bolnikih z zasevki v hrbtenici je kompresija hrbtenjače nemalokrat posledica direktnega pritiska posedenega vretenca na hrbtenjačo.

Bolnikove prve težave so bolečine v hrbtenici, šele kasneje se pojavijo nevrološki simptomi, ki so odvisni od nivoja kompresije (motnje senzibilnosti, retenca vode in blata ter motnje motorike). Nivo kompresije hrbtenjače določimo z nevrološkim pregledom.

Pri sumu na kompresijo hrbtenjače opravimo rentgensko slikanje prizadetega predela, ki nam pokaže le skeletne nepravilnosti, ne pa morebitnih mehkotivnih tumorskih mas in stopnje kompresije hrbtenjače. Zato danes vedno naredimo MRI, ki je za opredelitev kompresije hrbtenjače nujna, zlasti v primerih, kadar je pri bolniku možno kirurško zdravljenje. Če je MRI kontraindicirana, opravimo CT s kontrastom (Slika 3).⁷



Slika 3. Magnetno resonančna slika bolnika s pljučnim rakom, oddaljenimi zasevki in kompresijo hrbtenjače.

Pri grozeči kompresiji hrbtenjače moramo takoj ukrepati. Vsaka zamujena ura lahko pomeni doživljensko priklenjenost na posteljo in popolno odvisnost od tuje nege pri že tako prizadetem rakavem bolniku. Do pričetka kirurškega ali obsevalnega zdravljenja mora bolnik strogo počivati. Zaradi bolečin mu predpišemo analgetike in glukokortikoide v visokem odmerku (n. pr. deksametazon 8 mg 3x dnevno), s katerimi zmanjšamo edem in s tem pritisk na hrbtenjačo. Ko kompresijo hrbtenjače potrdimo s slikovnimi metodami, jo zdravimo z operacijo, ki ji sledi obsevanje, ali samo z obsevanjem. Kirurško zdravljenje je potrebno izvršiti hitro, saj lahko že v nekaj urah pride do ireverzibilne okvare hrbtenjače. Za operativno zdravljenje se odločimo pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti, pri nestabilnem zlomu vretenca, ki pritiska na hrbtenjačo in pri bolnikih z omejenim pritiskom mehkotivne formacije na hrbtenjačo.

Če rak, ki je povzročil kompresijo hrbtenjače, še ni histološko potrjen, je nujna opredelitev že med operacijo. Kadar ima bolnik dokazan drobnocelični pljučni rak, ki je zelo kemo- in radiosenzibilen, in se zasevki pojavljajo tudi drugod po hrbtenici, se ne odločamo za operacijo. Prav tako ne pri bolnikih s sindromom kavde equine in pri tistih s slabšim splošnim stanjem zmogljivosti. Njih učinkovito zdravimo samo z obsevanjem.

Zvišan intrakranialni tlak

Pljučni rak, zlasti drobnocelični, pa tudi žlezna oblika nedrobnoceličnega, pogosto zaseva v možgane. Razraščanje zasevkov in možganski edem povzročita v rigidnem prostoru lobanje žariščne znake in znake zvišanega intrakranialnega pritiska. Znaki IKP so glavobol (prisoten pri okoli 50% bolnikov), slabost in bruhanje, krči, kognitivne motnje, zmedenost, vrtoglavica, zanašanje pri hoji. Ob kliničnem pregledu lahko

ugotovimo nevrološke izpade kot so afazija, hemiplegija, motnje vida in krče. Drugi znaki so še otrplost tilnika, edem papile in težave pri gibanju očesnih zrkel, hipertenzija in bradikardija. Diagnozo postavimo s CT glave s kontrastom ali MRI glave.

Bolnike zdravimo z antiedematozno terapijo z glukokortikoidi v visokih odmerkih (deksametazon), ki jih lahko po nekaj dneh znižamo. Redko, če samo z glukokortikoidi simptomi ne izzvenijo, dodamo še manitol. Pri akutnem nastanku krčev vzdržujemo dihalno pot, preprečimo aspiracijo in poškodbe udov, damo diazepam in uvedemo antiepileptično zdravljenje.

Poleg navedenega simptomatskega zdravljenja možganske zasevke tudi obsevamo. Pri solitarnih zasevkih in dobro kontrolirani bolezn izven ČŽS bolnike v dobrem stanju zmogljivosti zdravimo operativno in nato z obsevanjem ali s stereotaktično radiokirurgijo.

METABOLNE MOTNJE

Metabolne motnje, ki ogrožajo bolnike s pljučnim rakom, so lahko posledica rasti tumorja, izločanja različnih aktivnih substanc iz tumorja ali pa jih povzročimo s specifičnim onkološkim zdravljenjem, najpogosteje s citostatskim zdravljenjem.

Hiperkalcemija

Hiperkalcemija je posledica zvečanega sproščanja kalcija iz kosti, zmanjšanega izločanja kalcija preko ledvic in prekomerne črevesne absorpcije kalcija. Vzroki za nastanek hiperkalcemije pri bolnikih z rakom so različni. Pri pljučnem raku jo zasledimo, če ima bolnik obilne kostne zasevke. Pri drobnoceličnem raku pa je hiperkalcemija lahko znak t.i. paraneoplastičnega sindroma, ko tumor izloča paratiroidnemu hormonu podobni peptid, izloča tudi citokine. Tumorske celice stimulirajo aktivnost osteoklastov in inducirajo osteolizo.

Ob hiperkalcemiji se pojavi žeja in poliurija, kasneje slabost, inapetenca in bruhanje. Bolniki navajajo tudi utrujenost in zaprtje. Ob vrednostih serumskega kalcija nad 3,0 mmol/L se pojavijo znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema. Zmedenosti in somnolenci lahko sledi možganska koma. Pojavijo se lahko tudi motnje srčnega ritma. Dalj časa trajajoča hiperkalcemija okvari ledvica in vodi v ledvično odpoved.

V primeru mejnih vrednosti kalcija v serumu je zelo pomembno bolnika vzpodbujati k pitju čim večje količine tekočin. V primeru višjih vrednosti ali že izraženih kliničnih znakov hiperkalcemije pa je potrebna intenzivna hidracija s fiziološko raztopino, Po doseženi rehidraciji včasih dodamo še diuretike, s čimer preprečimo volumsko obremenitev.

Če smo pri bolniku dokazali kostne zasevke, pričnemo zdravljenje z denisumabom, lahko uvedemo tudi bisfosfonate (zolendronska kislino). Dolgotrajnejšo normokalcemijo pa dosežemo z učinkovitim specifičnim zdravljenjem, zlasti obsevanjem kostnih zasevkov.

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic

Ta jee pri bolnikih s pljučnim rakom mnogo redkejši. Kljub temu ga lahko zasledimo pri drobnoceličnem raku pljuč, ki je hitro rastoč tumor in zelo občutljiv na kemoterapijo. Značilne so velike tumorske mase, ki po kemoterapiji razpadajo, visok LDH pred zdravljenjem.

Ta sindrom privede do nevarnih metabolnih motenj, ki vodijo v nadaljnje zaplete, kot so motnje srčnega ritma in akutna ledvična odpoved. Znaki razvijajočega se sindroma hitrega razpada tumorskih celic so slabost, bruhanje, splošna oslabelost. Bolniki postanejo oligurični, hipertenzivni, ugotovimo porast telesne teže na račun retence tekočin, v hujših primerih se pojavijo krči. V laboratorijskih izvidih ugotavljamo hiperurikemijo, hiperkalcemijo, hiperfosfatemijo, hipokalcemijo, povišan LDH, povišane dušične retente. V EKG so vidne motnje ritma, spremembe vala T, razširitev kompleksa QRS.

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic lahko preprečimo z intenzivno hidracijo (3000 ml/m² telesne površine dnevno), alkalizacijo urina (pH urina vzdržujemo na okoli 7–7,5), alopurinolom, nadomeščanjem kalcija in skrbnim nadzorom vnosa in iznosa tekočin.

Sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH)

Tudi ta sindrom je pri pljučnem raku redek in ga opazimo predvsem pri bolnikih z drobnoceličnim rakom. Pojavi se hiponatriemija, ki jo povzroča paraneoplastični sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH) ali njemu podobnega proteina. V ledvicah se zato prekomerno resorbira voda, osmolalnost plazme pada, ob tem pa bolnik izloča neustrezno koncentriran urin.

Klinična slika je odvisna od koncentracije serumskega natrija in od hitrosti nastanka hiponatriemije. Bolniki s serumsko koncentracijo višjo od 125 mmol/l so ponavadi asimptomatski, pri nižjih vrednostih pa se pojavijo različni simptomi, kot so anoreksija, slabost in bruhanje, glavobol, v hujših primerih se pojavijo krči, zmedenost, koma in smrt.

Bolniki imajo največkrat normovolemično hiponatriemijo. V laboratorijskih izvidih opažamo nizko vrednost serumskega natrija, ob tem pa je koncentracija natrija v

urinu visoka (> 20mmol/l), osmolalnost plazme je znižana, osmolalnost urina pa zvišana. Ob vodenju bilance tekočin ugotovimo zastoj. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na hipotirozo in na hipofunkcijo nadledvičnih žlez.

Bolnika zdravimo z omejitvijo vnosa tekočin na 500 ml dnevno. Skušamo vzdrževati vrednost serumskega natrija na 130 mmol/l. Diurezo lahko stimuliramo s furosemidom. Hrano dodatno solimo (3 g NaCl dnevno).⁸

HEMATOLOŠKA URGENTNA STANJA

Trombembolična stanja

Venska tromboza in pljučna embolija sta pri bolnikih s pljučnim rakom pogosta zapleta. Bolniki z rakom so bolj nagnjeni k razvoju venske trombembolije kot zdravi ljudje. To je povezano z vplivom tumorja na hemostazo, z lokalnim pritiskom tumorja na žile in s specifičnim onkološkim zdravljenjem.

Bolnik s pljučnim rakom je dodatno ogrožen, kadar je v stanju po operaciji. Pojavijo se oteklina meč in stegna, bolečnost uda na gnetenje, spremembe v temperaturi in/ali barvi kože, razširjene podkožne vene, ob pljučni emboliji tudi dispneja.

Vensko trombozo potrdimo z ultrazvočno preiskavo ven, pljučno embolijo pa s CT angiografija. Dimer D je pri bolnikih z maligno boleznijo pogosto zvišan in je zato nezanesljiv pokazatelj pri sumu na vensko trombozo oziroma trombembolijo, kljub temu nam lahko služi za orientacijo.

Običajno zdravimo vensko trombozo, pljučno embolijo z nizkomolarnim heparinom. Če bolnika zdravimo s kemoterapijo, ne nadaljujemo zdravljenja z varfarinom. Nizkomolekularni heparin namreč deluje tudi na receptorje celic pljučnega raka.

Febrilna nevtropenija

Pri bolnikih s pljučnim rakom so okužbe pogostejše. Zlasti pogoste so ekzacerbacije kroničnega bronhitisa. Tumor povzroča zastojni pneumonitis in ob napredovanju bolezni tudi pljučnice.

Če bolnika zdravimo s citostatiki, povzročamo mielosupresijo in lahko ugotovimo padec neutrofilcev. Tveganje za okužbo je še posebej veliko pri znižanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/l$. Če pri takem bolniku enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali dva- ali večkrat v 12 urah nad $38\text{ }^{\circ}\text{C}$, govorimo o febrilni nevtropeniji. Lahko se razvije septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je še vedno, kljub zdravljenju, preko 50-odstotna.

Še bolj so bolniki izpostavljeni nevarnosti febrilne nevtropenije, če citostatikom dodajamo obsevanje in je zdravljenje konkomitantno.

Pri več kot 60 % bolnikov z nevtropenijo ne ugotovljamo običajnih kliničnih znakov okužbe. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe pri teh bolnikih.

O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločamo glede na rizične dejavnike, na podlagi katerih bolnike razdelimo v tri kategorije, visoko, srednje in nizko rizične.¹ Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, diareje, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo. Priporočamo kombinacijo peroralnih antibiotikov ciprofloksacin in amoksicilin/klavulanska kislina.

Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni, ali pa imajo vnetje sluznic ali diarejo, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki v monoterapiji (npr. cefalosporin tretje generacije ali karbapenem) ali s kombinacijo antibiotikov, najpogosteje s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika. Pomembno je seveda, da takega bolnika skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike in če je potrebno, uvedemo antimikotik.

Z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še 5-7 dni potem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe. Rastne dejavnike, ki pospešujejo nastanek granulocitov, praviloma uporabljamo le preventivno, pred aplikacijo kemoterapije, če je bolnik visokorizičen ali če smo že ugotovili, da je po predhodni aplikaciji citostatikov reagiral s febrilno nevtropenijo. Ob takšnem bolniku ne smemo pozabiti na skrbno higieno rok osebja in bolnika, ustno nego, osamitev bolnika in nevtropenično dieto.^{1,9}

ZAKLJUČKI

Urgentna stanja moramo poznati, da jih lahko preprečimo ali ob njih pravilno ukrepamo. V onkologiji, tudi pri bolnikih s pljučnim rakom, jih lahko velikokrat predvidimo, še zlasti, če so posledica onkološkega zdravljenja. Dodatna prevencija je seveda zgodnja diagnostika, s katero ugotovimo maligno obolenje v nizkem stadiju.

Kadar obravnavamo bolnika v urgentnem stanju, težave takoj omilimo s simptomatskim zdravljenjem, s katerim preprečimo večje okvare ali celo smrt bolnika. Dolgotrajnejši učinek pa ob lokoregionalni razrasti tumorja ali razrasti oddaljenih zasevkov lahko dosežemo le z učinkovitim specifičnim onkološkim zdravljenjem.

LITERATURA

1. Pajk B, Matos E, Kovač V, Breclj E, Gadžijev E. Urgentna stanja v onkologiji. In: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojani P, Žgajnar J, editors. Onkologija. Raziskovanje, diagnostika, zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009. p. 222-37.
2. Hohloch K, Bertram N, Trümper L, Beissbarth T, Griesinger F. Superior vena cava syndrome caused by a malignant tumor: a retrospective single-center analysis of 124 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 2129-34.
3. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1873-80.
4. Debeljak A, Kecelj P, Triller N, Letonja S, Kern I, Debevec L, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON* 2006; 11: 463-7.
5. Beaudoin EL, Chee A, Stather DR. Interventional pulmonology: an update for internal medicine physicians. *Minerva Med* 2014;105:197-209.
6. Mallick I, Sharma SC, Behera D. Endobronchial brachytherapy for symptom palliation in non-small cell lung cancer - analysis of symptom response, endoscopic improvement and quality of life. *Lung Cancer* 2007; 55: 313-8.
7. Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. *Radiol Oncol* 2008; 42(1): 23-31.
8. Spinazze S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006; 58: 79-89.
9. Oncological emergencies. In: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer-principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott; 2005.

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA V DIAGNOSTIKI PLJUČNEGA RAKA

Rok Zbačnik

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Računalniška tomografija (CT) je primarna in najpogosteje uporabljena radiološka preiskovalna metoda pri ugotavljanju, zamejitvi in spremljanju pljučnega raka.

Zaključki. Preiskava CT je primerna za oceno operabilnosti, ker dokaj natančno zameji tumor. Z njeno pomočjo načrtujemo obseg operativnega posega in spremljamo uspešnost zdravljenja ter morebitne zaplete.

Zaradi večje senzitivnosti pa lahko s preiskavo PET-CT bolj natančno opredelimo razširjenost bolezni v bezgavke in oddaljene organe, zato je indicirana pred operacijo ali radikalno radioterapijo kot dopolnilna slikovnodiagnosticska metoda. Preiskavo MR izvajamo pri zamejitvi Pancoastovega tumorja.

CT uporabljamo tudi pri spremljanju naključno odkritih pljučnih nodulov, v zadnjih letih pa z nizkodoznim CT odkrivamo zgodnejše oblike pljučnega raka in se uveljavlja pri presejalnih metodah.

UVOD

Kljub razvoju novejših metod, kot sta preiskavi PET/CT ali MR, računalniška tomografija (CT) ostaja primarna in najpogosteje uporabljena slikovna diagnostična metoda tako pri odkrivanju, kot pri zamejitvi pljučnega raka ter pri spremljanju učinkovitosti zdravljenja.

Je prva slikovna metoda, kadar želimo opredeliti za pljučni tumor suspektne spremembe, ki smo jih odkrili na rentgenogramu prsnih organov (RTG p.c.).

Kadar odkrijemo pljučni tumor, v skladu s klasifikacijo TNM ocenimo njegovo velikost, znake vraščanja v okolne strukture, prizadetost regionalnih bezgavk in prisotnost zasevkov. Tako določimo stadij bolezni in se odločimo za najprimernejši način zdravljenja.¹⁻³

Primarni namen preiskave je izbor za operativni poseg primernih bolnikov ter opredelitev potrebnega obsega operacije.

Pri bolnikih, ki niso primerni kandidati za operativni poseg, s preiskavo CT omogočimo načrtovanje obsevanja oz. opredelimo razširjenost bolezni pred zdravljenjem s kemoterapijo.

V Kanadi in ZDA pri dolgoletnih kadilcih uveljavljajo presejanje z nizkodozno CT preiskavo prsnega koša.

IZVEDBA PREISKAVE

Radiolog, ki preiskavo vodi, se na podlagi pregleda bolnikove dokumentacije in dostopnih rentgenogramov prsnih organov odloči za vrsto preiskave CT in morebitno intravensko aplikacijo kontrastnega sredstva.

V primeru dovolj velikega suma za primarni pljučni tumor se odločimo za CT preiskavo tako prsnega koša, kot abdominalna in glave ob hkratni intravenozni aplikaciji jodnega kontrastnega sredstva.

Na ta način lahko v prsnem košu natančneje razmejimo tumor od pridruženega atelektatičnega pljučnega parenhima, lažje ugotovimo vraščanje tumorja v plevralni prostor, prsno steno ter mediastinum. Razmejimo hilarne in mediastinalne bezgavke od okolnega žilja in drugih mediastinalnih struktur ter hkrati ugotovimo morebitne oddaljenih zasevke v parenhimskih organih zgornjega abdomna (predvsem v nadledvičnih žlezah in jetrih) in v možganih.

Kadar CT preiskavo prsnega koša opravljamo z namenom presejanja ali sledenja pljučnih nodulov, intravenska aplikacija kontrastnega sredstva načeloma ni potrebna.

CT preiskavo toraksa in abdomna opravimo v zadržanem vdihu. Preiskovanec leži na hrbtu, roki ima dvignjeni nad glavo, kontrastno sredstvo apliciramo z avtomatskim injektorjem preko venile, vstavljene v kubitalno veno. Ob injiciranju kontrastnega sredstva se pri preiskovancih zelo pogosto pojavi občutek vročinskega vala po vsem telesu, ki spontano izgine v nekaj minutah. Alergijske reakcije na kontrastno sredstvo so možne, a razmeroma redke.

VLOGA PREISKAVE PET-CT

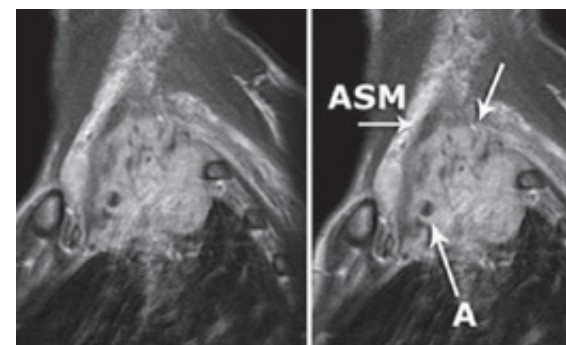
Glede na podatke iz literature se patološki stadij od radiološkega razlikuje v skoraj 50 %, zato je pri vseh bolnikih, kjer je na podlagi zamejitve bolezni s preiskavo CT pljučni tumor opredeljen kot resektabilen, indicirana še preiskava PET-CT.⁴ Ta je sen-

zitivnejša od preiskave CT in z njo lažje ugotovimo morebitno razširjenost bolezni v bezgavke (status N) in oddaljene zasevke (status M). Omogoča prikaz zasevkov tudi v (po kriterijih CT) nepovečanih bezgavkah in prikaz metabolne aktivnosti v pljučnih nodulih ter drobnih lezijah parenhimskih organov in skeleta, ki jih zgolj na podlagi preiskave CT ne moremo zanesljivo opredeliti.⁵

Težave pri preiskavi PET-CT predstavljajo (1) nižja resolucija kot pri diagnostični preiskavi CT, (2) lažno pozitivne najdbe, saj metoda zaznava tudi metabolno aktivnost pri vnetnih in granulomatoznih procesih, na drugi strani pa (3) lažno negativni izvid, ko ni povečane metabolne aktivnosti, n. pr. pri bronhioloalveolarnem raku.

VLOGA PREISKAVE MR

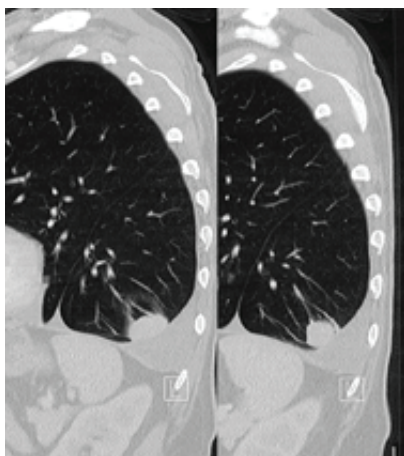
Preiskava MR je dopolnilna preiskava preiskavi CT prsnih organov. Omogoča dobro mehkokotivno kontrastnost. Zato je indicirana, kadar želimo na določenem mestu prikazati morebitno vraščanja tumorja v mediastinum, torakalno steno, intervertebralne foramne oz. spinalni kanal in živce brahialnega plečeža.⁶ Posebej je uporabna pri oceni potencialne operabilnosti n. pr. pri Pancoastovem tumorju, ko jo naredimo po predoperativni radiokemoterapiji (*slika 1*). Govorimo o ponovni določitvi stadija (*restaging*), čeprav stadij bolezni tudi po zdravljenju ostane enak in ocenjujemo stopnjo odgovora na zdravljenje.



Slika 1. T1 obtežena postkontrastna slika MR, ki prikazuje inoperabilni Pancoastov tumor, ki vrašča v podključnično arterijo (A) in zajema brahialni plečež (bela puščica), ASM = sprednja skalenska mišica

PRIMARNI PLJUČNI TUMOR

Po opravljeni preiskavi CT skušamo glede na določene lastnosti patološke formacije, ki jih opredeljuje CT, ovrednotiti, ali gre dejansko za primarni pljučni rak ali morda za katero od nemalignih sprememb, ki imajo tumorju podoben videz. Primerjamo rentgenogram prsnih organov s CT rekonstrukcijami. Raku podobne lezije so glivične okužbe (micetom), granulomatozne spremembe, fokalna organizirajoča pljučnica, kroglasta atelektaza ali izrazitejše fibrozne spremembe (*Slika 2*).



Slika 2. Kroglasta atelektaza, ki je nastala ob kroničnem plevralnem izlivu in posnema pljučni tumor.

V primeru, da prikazana lezija kaže lastnosti pljučnega raka, jo opredelimo skladno s TNM klasifikacijo.

Ocenimo velikost pljučnega tumorja. Zaradi zabrisane meje včasih težko razlikujemo med centralnim tumorjem in atelektazo ali področnim pnevmoničnim infiltratom oz. pnevmonitisom. Prav tako pri centralno rastočih tumorjih večkrat ne moremo določiti razmejitve med tumorjem in patološko povečanimi hilarnimi bezgavkami.

Razmeroma zanesljivi znak tumorskega vraščanja v mediastinum je, kadar tumor obdaja mediastinalne strukture, stene mediastinalnih organov in žil so zadebeljene, vidimo zožitev lumna (slika 3). Ohranjena maščobna plast ob strukturi pa dokazuje, da še ni vraščanja.



Slika 3. Pljučni tumor, ki vrašča v mediastinalne strukture in povzroča sindrom zgornje vene kave.

Poleg odsotnih znakov vraščanja v mediastinalne strukture, tumorji ne smejo imeti 3 cm ali več dolg stik z mediastinumom in tega stika mora biti manj kot je četrtnina obsega aorte, da jih lahko opredelimo za potencialno resektabilne.

Jasen znak vraščanja tumorja v prsno steno predstavlja destrukcija tumorju priležne kostne strukture, lahko vidimo tudi tumorsko maso v prsni steni (Slika 4). Kadar pa je ohranjena plast ekstraplevralne maščobe, lahko dokaj zanesljivo ugotovimo, da tumor še ne vrašča v steno.



Slika 4. CT znaki vraščanja adenokarcinoma v prsno steno z destrukcijo kostnine in tumorsko maso v prsni steni.

Verjetnost vraščanja v kostalno plevo se povečuje z večanjem obsega stika med tumorjem in plevo, podobno je z možnostjo vraščanja v hemidiafragmo.

Pri oceni vraščanja Pancoastovega tumorja v okolne anatomske strukture CT preiskavo prsnih organov nadgradimo s preiskavo MR.

Zanesljiv znak preraščanja v sosednji pljučni reženj je zajetost parenhima sosednjega režnja, dokaj zanesljiv znak je tudi nejasna meja tumorja v področju stika z interlobarno fisuro.

Satelitski nodul, ki je prisoten v drugem ipsilateralnem režnju stadij poviša v T4.

Karcinoza perikarda oz plevre se v večini primerov kaže s prisotnostjo perikardialnega oz plevralnega izliva. Preiskava CT je visoko senzitivna že za zelo majhne količine izliva, slabša pa je senzitivnost prikaza mehko tkivnih depozitov, ki morajo doseči določeno velikost, da jih lahko opazimo.

Kadar so interlobarna septa gladko in drobnodularno zadebeljena ter kadar je zadebeljen peribronhovaskularni in subplevralni intersticij, posumimo na *pljučno limfangiokarcinomatozo*. Dokaj podobne spremembe so lahko prisotne pri sarkoidozi, gladka zadebelitev interlobularnih sept pa je lahko posledica limfne staze zaradi infiltracije hilarnih bezgavk ali pa je posledica intersticijskega pljučnega edema.

PRIZADETOST REGIONALNIH BEZGAVK

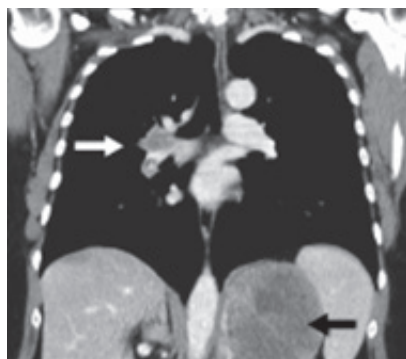
Senzitivnost (okrog 60 %) in specifičnost (okrog 80 %) preiskave CT za zasevke v bezgavkah je razmeroma nizka, saj uporabljamo zgolj velikostni kriterij, po katerem je velikost bezgavke manj kot 10 mm v najkrajši osi opredeljena kot normalna.

Senzitivnost je bistveno boljša pri preiskavi PET-CT, vendar je za potrditev prisotnosti zasevkov potrebna biopsija suspektnih bezgavk. Biopsija ni potrebna, kadar smo že dokazali pljučni rak in vidimo obsežne bezgavčne konglomerate ali difuzno infiltracijo mediastinuma.

ODDALJENI ZASEVKI

Opredeljujemo prisotnost zasevkov v ipsi- ali kontralateralnih pljučih. Razlikovanje nekalciniranih mehkotivnih nodularnih sprememb od lezij druge etiologije (najpogosteje nekalciniranih granulomov) je dokaj nezanesljiva. Tudi tu nam je v pomoč primerjava s preiskavo PET-CT.

Ugotavljamo tudi morebitno prisotnost zasevkov v prsni steni in v parenhimskih organih zgornjega abdomna (Slika 5). Zato je priporočljivo opraviti preiskavo CT abdomna v vseh treh kontrastnih fazah.



Slika 5. Centralno rastoč primarni pljučni tumor v desnem zgornjem pljučnem režnju (bela puščica) z obsežnim zasevkom v levi nadledvični žlezi (črna puščica).

Opredeljevanje zasevkov v možganovini je zaradi visoke difuzne metabolne aktivnosti zanesljivejše s kontrastno preiskavo CT ali MR kot pa s preiskavo PET-CT.

Prisotnost oddaljenih zasevkov, razen satelitskih nodulov v istem režnju, pomeni, da tumor ni resektabilen. V novejšem času predstavljajo nove izjeme t.i. oligometastatske oblike bolezni.

SPREMLJANJE NAKLJUČNO ODKRITIH NODULARNIH SPREMEMB

Pri CT preiskavah prsnega koša precej pogosto naključno odkrijemo pljučne nodule tudi pri tistih preiskovancih, ki nimajo znanega malignega obolenja. Zaradi možnosti, da ima preiskovanec raka ali da bo lezija maligno alterirala je indicirano njihovo spremljanje v skladu z mednarodnimi smernicami, t.i. priporočili Fleischnerjeve skupine (*Tabela 1*)⁷ Pomembna je velikost nodulov, ki je ključni napovedni dejavnik malignosti. Važno je tudi, če ne moremo ugotoviti morebitne znake benignosti, kot so poligonalne oblike lezij ali prisotnosti kalcinacij v njih.

Tabela 1. Priporočila za spremljanje naključno odkritih solidnih nekalciniranih nodulov

Nodule Size (mm)*	Low-Risk Patient [†]	High-Risk Patient [‡]
≤4	No follow-up needed [§]	Follow-up CT at 12 mo; if unchanged, no further follow-up [¶]
>4–6	Follow-up CT at 12 mo; if unchanged, no further follow-up [¶]	Initial follow-up CT at 6–12 mo then at 18–24 mo if no change [¶]
>6–8	Initial follow-up CT at 6–12 mo then at 18–24 mo if no change	Initial follow-up CT at 3–6 mo then at 9–12 and 24 mo if no change
>8	Follow-up CT at around 3, 9, and 24 mo, dynamic contrast-enhanced CT, PET, and/or biopsy	Same as for low-risk patient

Kompleksnejša so priporočila za spremljanje delno solidnih in nodulov gostote mlečnega stekla. Če sprememba perzistira na kontrolni preiskavi CT po treh mesecih, je potrebno večletno spremljanje. Bronhioloalveolarni rak namreč počasneje raste (po novi nomenklaturi adenokarcinoma *in situ*).

PRESEJANJE PLJUČNEGA RAKA Z NIZKODOZNO CT PREISKAVO TORAKSA

Do nedavnega so klinične raziskave presejanja pljučnega raka sicer odkrile več zgodnejših stadijev bolezni, niso pa uspeli dokazati, da bi se umrljivost preiskovancev bistveno zmanjšala. Izvajali so periodične rentgenograme ali tudi periodične CT preiskav prsnega koša (*Mayo Lung Project, Mayo CT Study, Danish Lung Cancer Screening Trial*).

Šele v letu 2002 začeta klinična raziskava v ZDA (*USA National Lung Screening Trial*), ki je zajela preko 50.000 dolgoletnih kadilcev, razdeljenih v dve skupini, je prikazala več v zgodnejšem stadiju odkritih rakov in prvič tudi manjšo umrljivost zaradi pljučnega raka v skupini bolnikov, ki so bili spremljani z nizkodozno CT preiskavo.⁸

Na podlagi rezultatov te raziskave in izračunane stroškovne učinkovitosti Ameriška državna zavarovalna shema (*Medicare*) zavarovancem, ki so kadilci ali nedavni bivši kadilci ter stari med 55 in 77 let nudi letno presejalno nizkodozno CT preiskavo prsnih organov. Presejanje v evropskih državah (z redkimi izjemami) predvsem zaradi visokega deleža lažno pozitivnih najdb ter sproženih dodatnih diagnostičnih ter terapevtskih postopkov doslej ni zaživel.

ZAKLJUČKI

Primarni namen slikovnih diagnostičnih preiskav (CT, PET-CT in MR) pri bolnikih s sumom na primarni pljučni tumor je zamejitev pljučnega tumorja v skladu s klasifikacijo TNM, izbor za operativni poseg primernih bolnikov ter določitev obsega operacije.

S preiskavo CT lahko tudi vrednotimo uspešnost terapije in spremljamo naključno odkrite nodule v pljučih, v nekaterih državah pa nizkodozno CT preiskavo toraksa uvajajo kot presejalno metodo za odkrivanje pljučnega raka pri rizični populaciji.

LITERATURA

1. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178-201.
2. Ramon Rami-Porta, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4-9.
3. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol* 2009; 4: 671-3.
4. Van Tinteren, H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non small cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-92.
5. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005; 236:1011-9.
6. Ohno Y, Sugimura K, Htabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiology* 2002; 44: 172-81.
7. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules, detected on CT scans: a statement of Fleischner society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
8. National lung screening trial research team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low dose computer tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.

ODDALJENE METASTAZE KOT PRVI ZNAK PLJUČNEGA RAKA POMEN PET/CT PREISKAVE PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM IN MEZOTELIOMOM

Ivana Žagar

Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. PET/CT je preiskava sestavljena iz dveh delov: pozitronske emisijske tomografije (PET) in računalniške tomografije (CT). PET je funkcionalna slikovna preiskava, pri kateri s pomočjo vbrizganih radiofarmakov – biološko aktivnih substanc označenih s pozitronskimi sevalci – zaznavamo metabolizem, proliferacijo, celično viabilnost, hipoksijo ali perfuzijo tkiv. Sočasno izvedena računalniška tomografija omogoča natančno lokalizacijo s PET vidnih sprememb v telesu, korekcijo atenuacije in s tem izboljša točnost preiskave.

Zaključki. PET/CT preiskavo z 18-F-fluorodeoksiglukoza (18-F-FDG) pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom uporabljamo predvsem: (1) za zamejitev bolezni pri bolnikih z na novo odkritim pljučnim rakom, (2) pri sumu na ponovitev bolezni pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni, (3) za sledenje učinka zdravljenja, (4) za opredelitev solitarnih pljučnih nodulov, (5) kot pomoč pri določanju najprimernejšega mesta za biopsijo (6) za pomoč pri natančnem planiranju obsevalnih polj.

Pri zamejitvi bolezni je za določitev stadija T zaradi slabše ločljivosti in pomanjkanja anatomskih mejnikov vloga preiskave PET/CT omejena – je pa uporabna: (1) za ločitev tumorja, ki je hipermetaboličen, od atelektatičnega pljučnega parenhima in (2) pri ugotavljanju malignega plevralnega izliva. Za oceno vraščanja v torakalno steno ter odnosa do organskih in žilnih struktur v neposredni bližini pa je natančnejša preiskava CT s kontrastom.

Za določitev N stadija je preiskava PET/CT zelo natančna pri ugotavljanju zasevkov v bezgavkah v prsnem košu in je boljša od preiskave CT, predvsem za odkrivanje aktivne bolezni v normalno velikih bezgavkah in s tem metastaz. Problem pa so lažno

pozitivni rezultati kot posledica infekcijskih in granulomatoznih bolezni, zato je biosija s PET/CT najdenih sprememb še vedno potrebna.

Pljučni rak lahko zaseva kamorkoli. Pri določitvi M stadija je PET/CT preiskava celega telesa najboljčutiljivejša metoda za ugotavljanje metastaz izven prsnega koša (razen glave), saj dosega njena občutljivost 98 %.

Pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom pomaga preiskava PET/CT pri razvrstitvi bolnikov v skupini z omejeno oz. z razširjeno boleznijo, pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pa za odkrivanje oddaljenih zasevkov, opredelitev razširjenosti bolezni ter odkrivanje njene ponovitve.

Vse pogosteje uporabljamo PET/CT preiskavo za oceno odgovora na terapijo in napoved poteka bolezni ter za planiranje radioterapije.

UVOD

Tudi v Sloveniji sodi pljučni rak med najpogostejše maligne bolezni v Sloveniji in med rakave bolezni z najslabšo napovedjo poteka bolezni.¹ Rak pljuč je lahko drobnocelični in nedrobnocelični; nedrobnoceličnega pa delimo še nadalje na ploščatoceličnega, žleznega in velikoceličnega raka.

V zgodnjih stadijih bolnikom ne povzroča težav in ga neredko odkrijemo naključno. Večina bolnikov ima ob odkritju bolezni že simptome in znake napredovale bolezni. Pri obeh spolih se pri nas povečuje delež lokalno razširjenega in razsejanega stadija. V Sloveniji ima oddaljene zasevke že ob diagnozi pljučnega raka 34% bolnikov. Zasevki so možni v katerikoli organ, najpogosteje pa v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti.²

Pri nedrobnoceličnem raku (stadij I do IIIA) pride v poštev kirurško zdravljenje, bolnike z lokalno napredovalo boleznijo zdravimo s kombinacijo obsevanja in kemoterapije tiste z oddaljenimi zasevki pa s kemoterapijo in tarčnimi zdravili pa tudi s paliativno oskrbo. Podobno zdravimo bolnike z drobnoceličnim rakom pljuč.

Maligni mezoteliom je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin in ga najpogosteje odkrijemo na prsni, pa tudi trebušni mreni, manj pogosto na osrčniku in vaginalni tuniki testisa. Razlikujemo epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja.³

Pri zamejitvi pljučnega raka in malignega mezotelioma nas zanima: (1) histologija in stadij, (2) morfološke značilnosti in presnovna aktivnost tumorja, (3) možna spremljajoča urgentna stanja, (4) resektabilnost spremembe in operabilnost bolnika, (5) možnost/potreba po sistemskem zdravljenju in/ali obsevanju, (6) spremljanje bolezni in ocena učinka zdravljenja.

Zato zahteva zamejitev malignih bolezni pljuč in plevre multidisciplinarni pristop zdravnikov različnih specialnosti: internistične onkologije, radiologije, nuklearne medicine in patologije.

Napredku pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom in mezoteliomom v Sloveniji od leta 2007 prispeva tudi preiskava PET/CT.

PET/CT PREISKAVA

Preiskava PET/CT je sestavljena iz dveh delov: pozitronske emisijske tomografije (PET) in računalniške tomografije (CT). PET je funkcionalna slikovna preiskava, pri kateri s pomočjo vbrizganih radiofarmakov – biološko aktivnih substanc označenih s pozitronskimi sevalci – zaznavamo metabolizem, proliferacijo, celično viabilnost, hipoksijo ali perfuzijo tkiv. Sočasno izvedena računalniška tomografija omogoča natančno lokalizacijo s PET vidnih sprememb v telesu, korekcijo atenuacije in s tem izboljša točnost preiskave.⁴

Pri preiskavi uporabljamo z 18-F označeno deoksiglukoza (18F-FDG), ki je še vedno v svetu najpogosteje uporabljen radiofarmak v diagnostiki PET. Pozitronski sevalec 18F s svojo razmeroma dolgo razpolovno dobo (109,8 min) omogoča daljši transport, kratkoživost večine drugih pozitronskih izotopov pa zahteva neposredno bližino ciklotrona, kjer ti izotopi nastajajo.

FDG je analog glukoze. Njen privzem v celice poteka po normalnih glukoznih poteh, po fosforilaciji v celici pa nadaljnja razgradnja FDG-6-fosfata (v katero sicer vstopa glukoza-6-fosfat) ni mogoča, zato ostane ujeta v celicah. Med prvimi spremembami, ki nastanejo v sklopu maligne transformacije celic, je ravno povečanje aktivnosti transportnih beljakovin in encimov, ki sodelujejo pri presnovi glukoze, kar nam omogoči prikaz rakavih tkiv, še preden nastopijo zaznavne morfološke spremembe.⁵

Preiskavo PET/CT v onkologiji uporabljamo: (1) za opredelitev lastnosti tkiv, kadar z drugimi metodami ni mogoča, (2) za zgodnejše in natančnejše ugotavljanje razširjenosti bolezni, njene ponovitve ali ostanka po zdravljenju, (3) za sledenje učinku zdravljenja znane rakave bolezni, (4) za natančnejše določanje obsevalnih polj, (5) za odkrivanje primarnega mesta raka neznanega izvora, ko so metastaze ali paraneoplastični sindrom prvi klinični znaki bolezni in (6) za določanje najprimernejšega mesta za biopsijo.

Pljučni rak in mezoteliom sodita med bolezni, pri katerih ima preiskava PET/CT dokazano klinično uporabnost.⁶

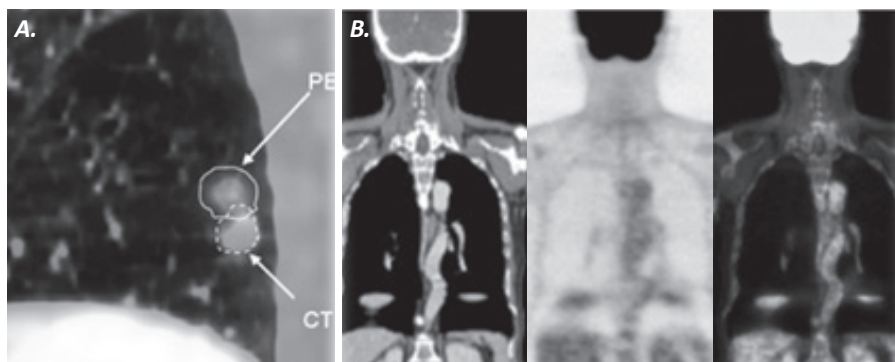
Ocena porabe glukoze v tumorjih ugotovljena z 18-F-FDG je zanesljiva in visoko ponovljiva pod pogojem, da je preiskava narejena po točno določenem protokolu.

Ob napotitvi bolnika na preiskavo PET/CT je potrebno upoštevati kontraindikacije za njo: nosečnost, izrazit strah pred zaprtimi prostori, nezmožnost mirovanja leže na hrbtu, dojenje (ki ga je po preiskavi treba prekiniti vsaj za 6 ur) in neurejena sladkor-na bolezen. Dosledno je potrebno upoštevati tudi navodila za pripravo na preiskavo. Pomembno je, da je bolnik vsaj 6 ur pred preiskavo tešč ter primerno hidriran. S tem izboljšamo diagnostično vrednost preiskave in hkrati zmanjšamo dozo sevanja, ki jo prejme bolnik.⁷ Po intravenozni aplikaciji 18F-FDG sledi enourno mirovanje. V tem času se 18F-FDG ustrezno razporedi po telesu, z mirovanjem pa dosežemo manjši prehod 18F-FDG v skeletno mišičje.

Kopičenje 18F-FDG zaznamo z napravo PET/CT. Navadno snemamo od lobanjske baze do sredine stegen, skupaj približno 30 minut. Pri preiskavi najprej naredimo CT, ki pomaga odkriti mesto patološkega kopičenja 18F-FDG in korigirati oslabitev gama žarkov zaradi potovanja skozi tkiva. Nato sledi PET. Uporabljena količina radioaktivnosti je razmeroma majhna in hitro upada, zato bolnik za okolico ne predstavlja nevarnosti.⁸⁻¹⁰

18-F-FDG se fiziološko nabira v možganski skorji in bazalnih ganglijah, v srčni mišici, v skeletnih mišicah, v rjavem maščevju, v obustnih slinavkah ter gastrointestinalnem traktu in se izloča skozi sečila. Fiziološko kopičenje je zaznati še v limfatičnem sistemu Waldeyerjevega obroča; zmerno, difuzno v jetrnem parenhimu ter blago, difuzno v vranici in kostnem mozgu, (predvsem pri otrocih) pa tudi v timusu.^{10,11}

Interpretacijo izvidov (razen fiziološkega nabiranja označene glukoze) lahko otežuje še kopičenje radiofarmaka v nekaterih benignih spremembah in odsotnost kopičenja v nekaterih malignih spremembah. Dihalni gibi med preiskavo lahko povzročijo neustrezno zlitje slik PET in CT in linearne artefakte vzdolž prepone (najpogosteje opazne pri spremembah na pljučni bazi ali v zgornjem delu jeter), s tem pa neustrezno interpretacijo izvida (*Slika 1*).¹²



Slika 1.
A. Neustrezno zlitje slik PET in CT. B. Linearni artefakti vzdolž prepone.

Pri vizualni opredelitvi žarišč patološkega kopičenja označene glukoze lahko uporabimo mednarodno pettočkovno lestvico; pri interpretaciji pa nam je v pomoč določanje vrednost standardnega prevzema (SUV, *standardized uptake value*). To je semikvantitativni pokazatelj, ki meri aktivnost interesnega območja, ki je normalizirana na telesno težo in aplicirano aktivnost.

Določanje SUV uporabljamo za lažje razlikovanje med malignimi in benignimi spremembami, predvsem pa za ugotavljanje odgovora tumorja na zdravljenje.¹³ Vendar pa na SUV vplivajo številni dejavniki: (1) bolnikova telesna teža, (2) interval med aplikacijo 18F-FDG in izvedbo snemanja (SUV v prvih dveh urah počasi narašča), (3) krvni sladkor (nizek SUV pri povišanem krvnem sladkorju), (4) prostornina lezije (majhne lezije imajo zaradi volumskega efekta lažno nizek SUV), (5) delna paravenska aplikacija radiofarmaka in (6) vrsta naprave in rekonstrukcijski programi, ki jih uporabljamo pri preiskavi. SUV je zato le pomagalo in ne glavno merilo za interpretacijo.^{10,13}

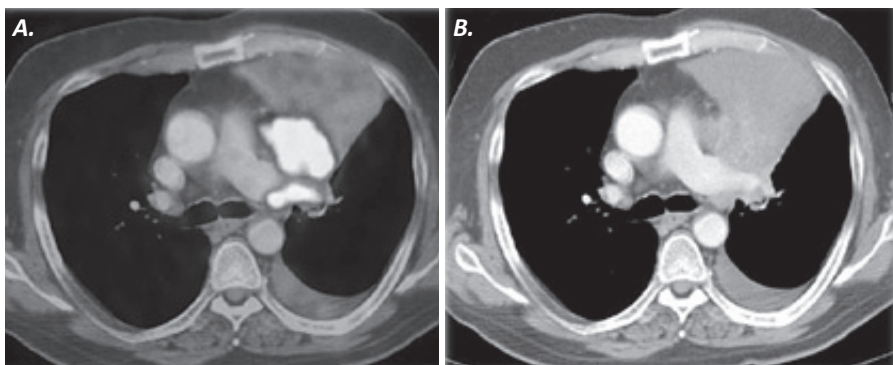
PET/CT PRI ZAMEJITVI PLJUČNEGA RAKA

Najpomembnejši cilj preiskave PET/CT kot nove standardne slikovno diagnostične metode za zamejitev bolezni pri bolnikih s pljučnim rakom je izbrati bolnike, ki bi imeli korist od operacije in izločiti neoperabilne bolnike.

Med bolnike, pri katerih kirurško zdravljenje ni možno ali ni primerno pa sodijo: (1) bolniki s stadijem T4, pri katerih tumor vrašča v vitalne mediastinalne strukture (srce, velike žile, sapnik, požiralnik) ali v vretenca, pri katerih je prisoten maligni plevralni/perikardni izliv ali satelitski noduli v istem režnju; (2) bolniki s stadijem N3, z zasevki v kontralateralne ali supraklavikularne bezgavke in (3) bolniki z oddaljenimi zasevki (M1): M1a – z metastazo v režnju na drugi strani ali s tumorskimi vozlički po plevri, kot tudi M1b – z oddaljenimi zasevki.²

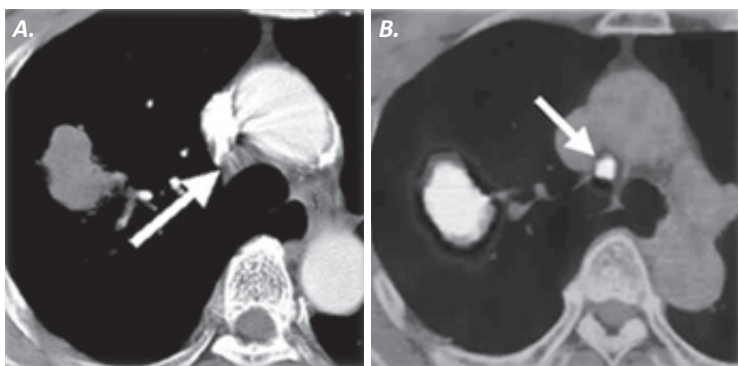
Pri določanju stadija T je vloga PET/CT zaradi slabše ločljivosti lokalizacijskih, nizko-doznih posnetkov CT in pomanjkanja anatomskih mejnikov omejena.¹⁴ Kljub povečani presnovi 18-F-FDG pri nedrobnoceličnem pljučnem rakom je preiskava premalo zanesljiva za oceno nodularnih sprememb manjših od 7–10 mm in je lahko lažno negativna pri metabolno slabo aktivnih tumorjih, kot so na primer bronhoalveolarni karcinom, karcinoid in nekateri mucinozni tumorji.^{14,15} Za opredelitev obsežnosti tumorja, anatomskega odnosa do organskih in žilnih struktur v neposredni bližini sta primernejša slikovnodagnostična postopka visoke ločljivosti (preiskava CT s kontrastom, magnetnoresonančna preiskava).

Preiskava PET/CT pa je uporabna: (1) za ločitev tumorja, ki je hipermetaboličen, od atelektatičnega pljučnega parenhima^{16,17} in (2) pri ugotavljanju malignega plevralnega izliva (*Slika 2*).



Slika 2. Centralno ležeči tumor v levih pljučih. **A.** PET/CT z 18-F-FDG - jasna opredelitev med metabolično aktivnim tumorjem in atelektazo, radiofarmaka ne kopiči. **B.** CT s kontrastom i.v. - vraščanje tumorja v levo pulmonalno arterijo.

PET/CT preiskava (z občutljivostjo 89 %, specifičnostjo 94 % in natančnostjo 93 %) ¹⁹ se je pokazala kot zelo natančna pri ugotavljanju zasevkov v bezgavkah v prsnem košu. Pri določanju stadija N ima PET/CT preiskava z 18-F-FDG (v primerjavi z računalniško tomografijo in magnetno resonanco) prednost pri odkrivanju aktivne bolezni v sicer nesumljivih, normalno velikih bezgavkah in s tem tudi metastaz, katerih prečni premer ne presega 1–1,5 cm. ^{18,19} (Slika 3) Problem ostaja: razmejitev stadijev NO in N1, ko je zasevek v bezgavki v neposredni bližini primarne lezije v pljučih ter lažno pozitivni izvidi kot posledica infekcijskih in granulomatoznih bolezni; zato je biopsija s PET/CT najdenih sprememb še vedno potrebna.

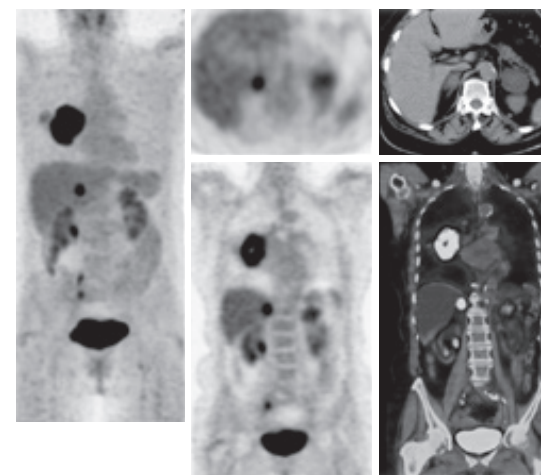


Slika 3. Adenokarcinom desnega zgornjega režnja z dokazanim zasevkom v normalno veliki bezgavki s povišanim kopičenjem FDG (SUV 6,1). **A.** CT s kontrastom i.v., **B.** PET/CT.

Nedrobnocelični pljučni rak najpogosteje zaseva v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti. V primerjavi z visoko fiziološko presnovno aktivnostjo možganske skorje so zasevki v možganih lahko hipo-, izo- ali (redko) hipermetabolični in se jih le približno 60 % jasno prikaže s preiskavo PET/CT. ²⁰ Zato je metoda izbire za evalvacijo zasevkov v centralnem živčnem sistemu magnetnoresonančna preiskava.

Pri določanju stadija M je PET/CT celega telesa najboljčutilnejša tehnika za ugotavljanje zasevkov izven prsnega koša razen glave, saj dosega njena občutljivost celo 98 %. Pomaga odkriti znane in nesumljive metastaze v nadledvičnicah, v skeletu ter jetrih, pomaga odkriti sinhrono in metahrono tumorje ter s tem vpliva na stadij M in posledično obravnavo pri 18 % bolnikov. ²¹

Pljučni rak je najpogostejši primarni tumor, ki zaseva v nadledvične žleze. Pri 20 % bolnikov z novoodkritim nedrobnoceličnim pljučnim rakom odkrijemo zasevke v nadledvičnih žlezah. ²² Pri bolnikih s pljučnim rakom in povečano eno ali obema nadledvičnicama, je PET/CT preiskava pri nadaljnji opredelitvi teh sprememb (pri retrospektivni analizi) pokazala 100 % občutljivost, 94 % specifičnost in 96 % natančnost. Lažno negativnih izvidov skoraj ni, lažno pozitivnih izvidov pa je le od 0–8 %. Če je izvid PET/CT negativen, so zasevki v nadledvičnicah izključeni z visoko stopnjo natančnosti. ²³ (Slika 4)



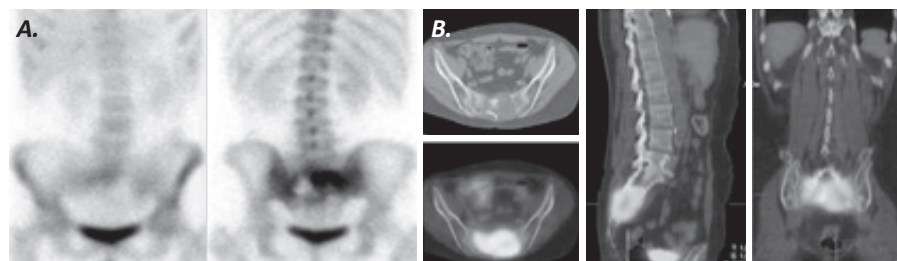
Slika 4. Nedrobnocelični rak desnih pljuč, PET/CT z 18-F-FDG: jasno patološko kopičenje v primarni maligni rašči in zasevkih obojestransko v nadledvičnih žlezah.

Okoli 20 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč ima kostne zasevke že ob diagnozi. Pogostejše so osteolitичne spremembe, najpogostejše so prizadeta hrbtenična vretenca. ²⁴ Scintigrafijo skeleta z 99mTc označenim metilen-difosfonatnim, oste-

otroptnim radiofarmakom 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 občutljiva metoda, ki lahko pokaže kostne zasevke, ko ima bolnik še normalne laboratorijske teste, je brez simptomov in ima normalen rentgenski posnetek prizadete kosti. S scintigrafijo skeleta ugotavljamo patološka kopičenja, drobne, čiste osteolize lahko spregledamo.²

Scintigrafija skeleta pomaga odkriti tudi hipertrofično osteoartropatijo, ki sodi med najpogostejše paraneoplastične znake pljučnega raka, predvsem pri bolnikih z velikoceličnim rakom.²⁵

Ob primerjavi PET/CT in scintigrafije skeleta pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih so zasevki v skeletu bili dokazani z drugimi slikovnodiaagnostičnimi postopki ali z biopsijo, je PET/CT preiskava pokazala večjo specifičnost (95 % proti 61 %) in točnost (98 % proti 66 %).²⁶ PET/CT preiskava z 18-F-FDG je občutljivejša za odkrivanje litičnih zasevkov, scintigrafija skeleta pa za odkrivanje osteoblastnih metastaz, tako se metodi med seboj dopolnjujeta (Slika 5).

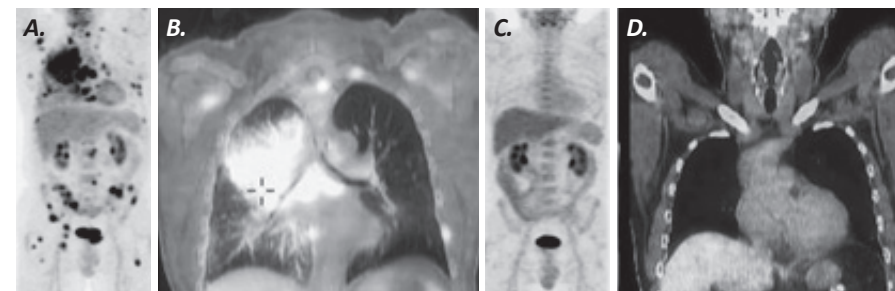


Slika 5. A. Scintigram skeleta z 99mTc-MDP – žarišče patološko povišane osteoblastne aktivnosti desno in izpad kopičenja radiofarmaka levo v križnici. **B.** PET/CT z 18-F-FDG – litična sprememba levo v sakrumu s patološko povečano metabolično aktivnostjo.

OCENA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA S PET/CT PREISKAVO

Vse pogosteje uporabljamo preiskavo PET/CT za oceno odgovora na terapijo, predvsem z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja pri bolnikih z nezadostnim odgovorom na primarno zdravljenje in preprečevanja nepotrebne terapije pri nizko rizičnih bolnikih. Zmanjšanje presnove glukoze v malignomu med zdravljenjem namreč korelira s kasnejšim zmanjšanjem števila vitalnih malignih celic. Zmanjšana presnova glukoze pri bolnikih odzivnih na kemoterapijo (KT) nastopi zgodaj po začetku KT in pred volumetričnimi spremembami.

Onkološko zdravljenje s preiskavo PET/CT predvsem ocenjujemo: (1) pri kemoterapiji z namenom ozdravitve bolezni - po končanem zdravljenju za ugotavljanje kemo-rezistence; če je ugotovljen ostanek bolezni je prognoza slabša in je potrebno dodatno zdravljenje; in (2) med zdravljenjem (po 2.–3. ciklusu kemoterapije) za ugotavljanje kemosenzitivnosti – če ni patološkega kopičenja FDG, je verjetnost kompletnega odgovora na KT po dokončanju zdravljenja visoka, z dobro napovedjo poteka bolezni. Vse pogosteje s PET/CT preiskavo ocenjujemo tudi učinkovitost neoadjuvantne kemoterapije in uporabe bioloških zdravil (Slika 6).



Slika 6. 53 let star bolnik, nekadilec. **A. in B.** Maj 2010, nedrobnocelični rak desnih pljuč, metastatski – skelet, oddaljene bezgavke, histološko adenokarcinom, EGFR delecije. Intermitentno zdravljenje z gemcitabinom, cisplatinom in erlotinibom. **C. in D.** Kompletna remisija oktobra 2010. Na vzdrževalnem odmerku erlotiniba.

Pri oceni uporabljamo merila EORTC za metabolični odgovor na terapijo pri solidnih tumorjih. a opredeljujejo:

1. **Metabolični progres bolezni** – kot povečanje vrednosti SUV za več kot 25 % v vsaj eni leziji ali nove lezije ali povečanje velikosti kopičenja za vsaj 20 % največjega premera.
2. **Metabolično stabilno bolezen** – kot povečanje SUV za manj kot 25% ali zmanjšanje SUV za manj kot 15 %.
3. **Delen metabolični odgovor** – kot zmanjšanje SUV za vsaj 15 % po enem ciklusu KT ali zmanjšanje SUV za več kot 25 % po več ciklikih.
4. **Kompleten metabolični odgovor** – brez patološkega kopičenja FDG.

Kot posledica onkološkega zdravljenja lahko pride do: (1) *vnetja* in s tem zvišane kopičenja označene glukoze kot posledica povečane perfuzije, kopičenja FDG v vneticah in nastajajoči fibrozi; (2) do *metaboličnega "stunning" fenomena po kemoterapiji*, z zmanjšanim prehodom in kopičenjem FDG v celicah, kar je najizrazitejše neposredno po kemoterapiji in (3) zvišane kopičenja označene FDG v kostnem mozgu in vranici, kot posledica uporabe rastnih faktorjev.

Tem posledicam so prilagojena tudi priporočila o tem, kdaj je najprimernejši trenutek za PET/CT preiskavo za oceno zdravljenja: (1) za oceno odgovora *med kemoterapijo* – najmanj 14 dni po začetku 2. ciklusa; (2) *med neoadjuvantno kemoterapijo* – 2–3 tedne po 2. ciklusu; (3) *po neoadjuvantni kemoterapiji* – vsaj 14 dni po zadnji terapiji; (4) za *ugotavljanje morebitnega ostanka bolezni* po kemoterapiji – 3–6 tednov po zadnjem ciklusu; (5) vsaj 3 do 6 mesecev *po obsevanju* in (6) 2–3 tedne *po dolgodelujočih rastnih faktorjih*.

PET/CT IN DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Drobnocelični pljučni rak je nevroendokrini tumor agresivnega obnašanja, ki hitro raste, zato je verjetnost sistemskega razvoja bolezni že ob odkritju visoka. Pri drobnoceličnem pljučnem raku pomaga preiskava PET/CT razvrstiti bolnike v dve skupini: (1) z boleznijo omejeno na en hemitoraks in regionalne bezgavke, ki jih zdravimo s kemoterapijo in obsevanjem in (2) z razširjeno boleznijo, ki jih zdravimo s sistemsko terapijo. S tem preiskava PET/CT vpliva na obravnavo pri 29 % bolnikov.²⁸

PET/CT IN MALIGNI MEZOTELIOM

Mezoteliom je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin, ki ga najpogosteje odkrijemo na prsni in trebušni mreni, manj pogosto pa na osrčniku in vaginalni tuniki testisa. Razlikujemo epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja.^{3,29} Patološko kopičenje 18-F-FDG je prisotno v vseh histoloških tipih malignega mezotelioma plevre.³⁰

PET/CT preiskavo pri malignem mezoteliomu uporabljamo: (1) za odkrivanje oddaljenih zasevkov in opredelitev razširjenosti bolezni, (2) za ocenjevanje odgovora na zdravljenje in (3) za odkrivanje ponovitve bolezni.

Problemi, s katerimi se srečujemo v slikovni diagnostiki malignega mezotelioma so predvsem: (1) razmejitev neenakomerne zadebelitve plevre od preraščanja plevre, (2) razmejitev hilarnih bezgavk od plevralnega tumorja in (3) razmejitev istostranskih mediastinalnih bezgavk od neenakomerne zadebelitve plevre.

Dosedanje izkušnje so pokazale, da je bila točnost PET/CT preiskave pri zamejitvi malignega mezotelioma 62,5 % za stadij T in 35,2 % za stadij N, pri 29 % bolnikov pa je z razkritjem infiltratov izven prsnega koša vplivala na stadij M.³¹ Ugotovili so še, da bolniki pri katerih maksimalna vrednost SUV v mezoteliomskih infiltratih presega 10, imajo bistveno slabšo napoved poteka bolezni od bolnikov s presnovno manj aktivnimi mezoteliomskimi infiltrati.³⁰

KAKO NAPREJ?

Vse pogosteje v sodelovanju s kolegi z oddelka za radioterapijo pri bolnikih s pljučnim rakom *planiramo obsevanje na podlagi preiskave PET/CT*. Namen sodobne radioterapije je, da z obsevalnim poljem zajamemo vitalno, presnovno aktivno tumorsko tkivo v celoti, ki potem dobi uničujoče sevanje, ob tem pa ne poškodujemo zdravega tkiva v okolici tumorja. S tem, da pokaže več pozitivnih, presnovno aktivnih, na CT sicer nesumljivih bezgavk, vpliva PET/CT na klinični volumen tarče za radioterapijo pri 10–25 % bolnikov. V primeru atelektaze pomaga preiskava PET/CT določiti mejo med tumorjem in kolabiranim pljučnim tkivom ter (z izločitvijo neprizadetega pljučnega tkiva in povečanih, vendar presnovno neaktivnih bezgavk) zmanjšati planirni volumen tarče in stopnjevati dozo sevanja na vitalni tumor (biološki volumen tumorja).³² Pri preiskavi si pomagamo z respiratorno proženimi PET/CT posnetki in s posnetki v globokem inspiriju.

Pomemben korak naprej v nuklearnomedicinski diagnostiki in zamejitvi pljučnega raka so tudi *novi radiofarmaki*: (1) za prikaz *področij hipoksije v tumorju*, kjer je terapija manj učinkovita *18F-MISO*, (2) za prikaz *proliferacije celic* 3-deoksi-3-(18F)-fluorotimidine (*18F-FLT*) in (3) za prikaz *tumorskih receptorjev* analogi somatostatina označeni z 68-galijem (68-Ga-DOTATATE).

Proliferacija celic spremljamo, ker so spremembe v proliferacijskem statusu tumorja med terapijo in po njej lahko pokazatelj učinkovitosti zdravljenja in omogočajo prilagoditev terapije. Proliferacijski status tumorja lahko pokaže, pri katerih bolnikih je večje tveganje ponovitve bolezni.³³

Prikaz tumorskih receptorjev omogoča: natančnejšo opredelitev biologije tumorjev, ki označene FDG ne kopičijo, odkrivanje novih tarč za terapijo in selekcijo bolnikov, ki so kandidati za zdravljenje z (radio)farmaki s selektivno vezavo na receptorje.³⁴

ZAKLJUČKI

PET/CT postaja nova standardna slikovnodiaagnostična metoda za zamejitev bolezni pri bolnikih s pljučnim rakom in mezoteliomom. Ob upoštevanju omejitev metode in možnih vplivov na razporejanje radiofarmakov v telesu pomembno prispeva zgodnji izbiri najprimernejšega zdravljenja, odkrivanju ponovitve bolezni pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni, oceni odgovora na terapijo in napovedi poteka bolezni ter planiranju radioterapije.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
2. Zwitter M, Antonič J, Bavčar-Vodovnik T, Cerar O, Cesar R, Crnjac A, et al. Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2006.

3. Kovač V. Mezoteliomi. *Onkologija* 2012; 16: 64-7.
4. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4357-68.
5. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 150-85.
6. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, »Onko-PETIII«, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-23.
7. Hamblen SM, Lowe VJ. Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 3-7.
8. Hamblen SM, Lowe VJ. Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 3-7.
9. Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. *J Nucl Med* 2007; 48 (Suppl): 45S-70S.
10. Alavi A, Lin CE. Patient preparation. In: Alavi A, Lin CE, editors. *PET and PET/CT. A clinical guide*. New York: Thieme; 2005. p. 23-7.
11. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck. Part 1. Physiologic, altered physiologic, and artifactual FDG uptake. *Radiographics* 2005; 25: 897-912.
12. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 240-3.
13. Thie J. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45: 1431-4.
14. Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 23-32.
15. Nakamura H, Taguchi M, Kitamura H, Nishikawa J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography integrated with computed tomography to determine resectability of primary lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 56: 404-9.
16. Fangfang C, Hong Z. PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *Journal of Biomed Biotech* 2012; 1-8.
17. Steinert HC. PET and PET-CT of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2011; 727: 33-51.
18. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120: 521-7.
19. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229: 526-33.
20. Ludwig V, Komori T, Kolb D, Martin WH, Sandler MP, Delbeke D. Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. *Mol Imaging Biol* 2002, 4: 359-62.
21. Baum, R P; Hellwig, D; Mezzetti, M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med* 2004; 48: 119-42.
22. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005; 237: 803-18.
23. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003; 23: 315-40.
24. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S.
25. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinov A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 330.
26. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44: 317-25.
27. Portilla-Quattrociocchi H, Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, de Arcocha Torres M, et al. [Evaluation of bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in bone metastases of lung cancer patients]. [Spanish]. *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30: 2-7.
28. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, Stumpe KD, von Schulthess GK, Steinert HC. Whole body 18-F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 1911-7.
29. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
30. Flores R, Akhurst T, Gonen M, Larson S, Rusch V. Positron emission tomography (PET) defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 11-6.
31. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, Munden RF, Marom EM, Rice DC, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364-70.
32. The Role of PET/CT in radiation treatment planning for cancer patient treatment. Watanabe N, Jeremic B, Editors. IAEA 2008: 7-12.
33. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, Oh SJ, Im KC, Moon DH, et al. 18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008, 14: 7423-9.
34. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 1927-32.

DILEME OSEBNEGA ZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Danica Rotar Pavlič

Katedra za družinsko medicino Medicinske fakultete v Ljubljani,
Ambulanta družinske medicine

IZVLEČEK

Izhodišča. Izbrani zdravnik se srečuje pri obravnavi pljučnega raka z vrsto nalog in težav: od zgodnjega odkrivanja raka pljuč do spremljanja bolnika in njegove družine med zdravljenjem.

Zaključki. Pomembno je izboljšanje interdisciplinarnega sodelovanja. Tako bi bilo mogoče dodatno okrepiti kvaliteto skrbi za bolnika in njegove svojce. Bolnike s pljučnim rakom dodatno bremenijo spremljajoče bolezni, izbrani zdravnik pa ob vsej zavzetosti rešuje še administrativne zaplete.

UVOD

Rak je bil leta 2011 drugi najpogostejši vzrok smrti v evropskih državah in je k umrljivosti prispeval kar 26 %. Rak pljuč je bil tedaj še vedno daleč najpogostejši razlog smrti pri rakah med moškimi, sledila pa sta mu kolorektalni rak in rak prostate. Glede na umrljivost evropskih žensk se je rak pljuč leta 2011 uvrščal med rakom dojk (16,3 %) in kolorektalnim rakom (12,5 %). Najvišja stopnja umrljivosti zaradi pljučnega raka je bila leta 2011 zabeležena na Madžarskem, Poljskem in Hrvaškem.

Analiza umrljivosti, ki jo je objavila Organizacija za ekonomsko sodelovanje in razvoj (OECD, *Organisation for Economic Cooperation and Development*) za področje raka pljuč, vključuje kode mednarodne klasifikacije bolezni ICD-10. Analitiki poudarjajo, da lahko mednarodno primerljivost med različnimi državami zavajajo razlike v medicinski izobrazbi ter praksi, pa tudi sistemi certificiranja smrti. Slovenija je glede na starostno standardizirano stopnjo umrljivosti za pljučnim rakom na 100.000 prebivalcev takoj za evropskim povprečjem.¹

POMEN ZGODNJEGA ODKRIVANJA

Zdrav človek si težko predstavlja stisko bolnika, ki ve, da bi mu bolezen lahko odkrili že prej, zaradi česar bi imel večje možnosti za ozdravitev in bi bil deležen manj agresivnega zdravljenja. Čeprav se je stanje na mnogih področjih že izboljšalo, se še vedno srečujemo z bolniki, ki predolgo čakajo na preiskave in zdravljenje. Zato je zelo pomembno, da zdravnik, ki sumi na možnost pljučnega raka, izda ustrezne napotnice in z osebnim angažiranjem prispeva k čimprejšnji diagnostiki.

Zdravniki družinske medicine kljub velikim obremenitvam še vedno premalo poudarjamo pomen opustitve kajenja med bolniki, ki obiskujejo naše ambulante. Bolj bi se morali zavzeti pri razlagah, da so v cigaretnem katranu našli prek 4000 snovi, med njimi kar 40 rakotvornih. Prav tako bi morali še dejavneje ozaveščati ljudi, da je obolenje in umiranje za pljučnim rakom povezano s številom pokajenih cigaret in s trajanjem kajenja. Vsi skupaj bi si morali prizadevati za manj onesnažen zrak v mestih, ki je povezan z nekoliko višjim tveganjem za nastanek pljučnega raka. Pri obravnavi bolnikov (teh je na eno ambulanto zdravnika družinske medicine v povprečju prek 2000) ne smemo pozabiti na delavce, ki so bili v preteklosti zaposleni v obratih azbesta, prav tako pa tudi na vse tiste, ki so (bili oz. so še) izpostavljeni arzenu, radioaktivnemu sevanju, policikličnim ogljikovodikom, plastičnim snovem, vinilkloridu in mnogim drugim kemikalijam. Na večjo pojavnost pljučnega raka moramo pomisliti pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki jih spremlja brazgotinjenje.²

Morda se bo stanje tudi na področju primarne in sekundarne preventivne dejavnosti kmalu izboljšalo, saj smo leta 2011 začeli uresničevati projekt referenčnih ambulant. V njih poleg zdravnika, zdravstvenega tehnika oz. srednje medicinske sestre dela še diplomirana medicinska sestra z večletnimi delovnimi izkušnjami in specialnimi znanji. Vsi naštetih v okviru kurativne dejavnosti obravnavajo bolnike, ki jih zdravimo zaradi ene ali več izmed naslednjih kroničnih bolezni: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, benigna hiperplazija prostate, depresija, koronarna obolenja in osteoporozna. Obravnava v referenčni ambulanti traja približno 45 minut in je individualna. Diplomirana medicinska sestra poleg drugih dejavnikov tveganja vsakega bolnika povpraša tudi glede kajenja.³

Kljub željam, da bi bila preventiva tudi na področju raka pljuč učinkovitejša, nobena od metod za presajanje skupin prebivalstva s povečanim tveganjem za nastanek pljučnega raka doslej ni pokazala zmanjšanja smrtnosti, razen ameriške raziskave pred 5 leti, ki je sicer že vplivala na preoblikovanje smernic, vendar priporočila še niso obvezujoča.⁴⁻⁶

NA PODLAGI PRIMEROV SE LAHKO UČIMO IZBOLJŠATI OSKRBO BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Pljučni rak v zgodnjih stadijih bolnikom ne povzroča težav in ga zdravnik družinske medicine običajno odkrije po naključju. Najpogostejši simptom, ki ga navaja bolnik, je kašelj, ki postaja vedno intenzivnejši in bolj dražeč. Manj pogoste so hemoptize, ki pa z veliko verjetnostjo kažejo na pljučnega raka. Zaradi zoženja ali zapore velikih dihalnih poti se pojavita dispneja in stridor. Neredko zdravnik pomisli na rak pljuč pri bolnikih s ponavljajočimi se pljučnicami. Bolniki lahko opisujejo simptome in znake, ki so posledica lokalne rasti tumorja, zasevkov in sistemskih pojavov, ali pa tudi simptome drugih bolezni. Poudariti je potrebno, da se v družinski medicini zdravnik srečuje z najširšo paleto simptomov, stanj ter z multimorbidnimi bolniki in da se mora odločati »na prvi bojni črti«. Kako težka je včasih obravnava bolnika z rakom pljuč, ponazarjajo naslednji primeri.

82-letnega moškega, ki ni nikoli kadil, so obravnavali različni specialisti zaradi aortne stenoze, arterijske hipertenzije, mešane hiperlipidemije, hiperplazije prostate, katarakte, stanja po cerebrovaskularnem inzultu frontalno, hude gonartroze in stanja po pljučni emboliji. V starosti 30 let so ga obsevali zaradi Hodgkinovega limfoma. V redni terapiji je jemal 9 različnih zdravil. V okviru predoperativnih preiskav pred operacijo desnega kolena so na rentgenskem posnetku pljuč ugotovili 4 cm veliko spremembo. Pred tem pregledom je zanikal težko sapo, kašelj, mrzlico. Diagnosticalirali so slabo diferenciran ne-drobnocelični rak pljuč, ki ni zajemal vitalnih struktur; stadij T4 N0 M0.

Dileme, s katerimi se srečuje izbrani zdravnik, se nanašajo na bolnika samega, na svojce, specialiste različnih specialnosti ter na administrativne ukrepe, ki so za bolnika in svojce zelo pomembni. Vsekakor mora biti v središču pozornosti in zdravnikovega delovanja bolnik kot celovita oseba. Ob tem mora zdravnik oceniti breme sočasnih bolezni in kakovost življenja oz. bolnikov funkcionalni status. Če oceni, da je bolnikova psihofizična zmogljivost slaba, že ob diagnostiki omeni, da gre za dejavnik, ki ga ne smemo prezreti, da je treba oceniti dobrobit, ki jo prinaša morebitno dodatno zdravljenje, prav tako pa tudi vse s tem povezane slabosti. Pogovor z bolnikom je popolnoma drugačen v primeru dobre telesne in psihične zmogljivosti. Tako je tudi bolnik iz prej omenjenega primera kljub številnim sočasnim boleznim začel z zdravljenjem in po obsevanjih z radikalnim odmerkom 60 Gy nadaljeval še z obravnavo na ortopedski kliniki (bolnik je bil namreč v zelo dobri kondiciji).

Že ob začetku diagnostike pljučnega raka in tudi ves čas zdravljenja ali paliativne oskrbe je potrebno vključevati svojce.

Vključili smo tudi svojce 64-letnega moškega, nekadilca, ki smo ga napotili na operativno desnostranskega plevralnega izliva. Njegove težave so se začele dva tedna pred obiskom izbranega zdravnika, ki je kot delovno diagnozo postavil pljučnico ter opravil

redno in kontrolno rentgensko slikanje pljuč. Obravnavani moški je bil pred leti večkrat izpostavljen prahu v Anhovem. Najprej se je zdravil na Golniku in pozneje še na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Zaradi napredovanja bolezni in bolečin je izbrani zdravnik kmalu začel s hišnimi obiski, v obravnavo bolnika pa je vključil tudi patronažno službo. Pri tem so bili timu na primarni ravni zelo v pomoč pravočasni izvidi Onkološkega inštituta, ki so vključevali tudi natančne opise (na primer sestavo analgetične mešanice elastomerne črpalke) in navodila za zdravljenje nevropatske bolečine. Svojci so bili ves čas seznanjeni s potekom bolezni, saj so bili ob hišnih obiskih prisotni in so spremljali stanje. V opisanem primeru je bilo torej sodelovanje s svojci idealno.

Vsi pa smo se že kdaj srečali tudi z drugačnimi situacijami. Nekateri bolnikovi sorodniki le s težavo sprejemajo ‚hudo diagnozo‘. Pri izbranem zdravniku se oglašijo brez vednosti obolelega in zahtevajo drugo mnenje, ponovne preiskave CT in MR, takojšnji sprejem v drugi bolnišnici ipd. Včasih s poslabšanji in potekom bolezni po njihovi pripovedi sploh niso seznanjeni. Tako se je že večkrat zgodilo, da so se svojci oglasili v ambulanti v petek popoldan z začasno odpustnico in s kopico vprašanj. Zdravnik se je tako znašel pred dilemo, kako naj se odzove. Ravno ob zaključkih tedna in delavnika je že tako ali tako pod dodatnimi pritiski, saj takrat v ambulanto pridejo številni nenaročeni bolniki, ki ‚lovijo zadnje minute‘. Zavedati se moramo, da pogovor s svojci, ki dvomijo v diagnozo ali sumijo v pravilnost zdravnikovih odločitev, zahteva veliko več časa od običajnega posveta. Vsaka naglica lahko privede do neizogibnih konfliktov.

Sodelovanje med različnimi specialisti ponazarja primer 70-letnega bolnika, ki je dolga leta skrbel za hudo bolnega sina. Težko doživljanje bolezni in prizadevanja, da sin ne bi trpel, so privedli do tega, da k zdravniku, če se je le dalo, ni zahajal. Po sinovi smrti so ga zaradi kašlja in kajenja napotili na nadaljnjo obravnavo k pulmologu, ki je ugotovil nezdravljen kronični kadilski bronhitis; začel je tudi z zdravljenjem sladkorne bolezni. Bolnik je bil tako voden pri treh zdravnikih – diabetologu, pulmologu na primarni ravni in izbranem zdravniku. V letošnjem letu ga je slednji zaradi spremenjenega načina kašlja in pokov v pljučnem krilu napotil na rentgensko slikanje pljuč. Nadaljnja diagnostika radiološko ugotovljenih sprememb je pokazala nedrobnocelični rak levega zgornjega pljučnega režnja, stadij T1b N0-1 M0. Bolnik zdaj že okreva po uspešno opravljeni operaciji. Vnovični kronološki pregled dogajan je pokazal hitro in učinkovito zdravljenje po postavitvi diagnoze. Morda bi bilo mogoče nekaj časa pridobiti z zgodnejšo opredelitvijo diagnoze.

Predvsem na področju sodelovanja med različnimi specialisti, ki vodijo kronične bolezni, velja poudariti ključno vlogo izbranega zdravnika, ki naj bo tudi koordinator. Prav zato mora sprotno prejemati vse izvide, po drugi strani pa morajo sprejemni zdravniki upoštevati tudi vsa pooblastila, ki jih izbrani zdravnik napiše na napotnico. Naročanje dodatnih preiskav, ki jih bolnik ustno ali pisno posreduje izbranemu zdravniku, kljub že navedenemu prenosu pooblastil ni sprejemljivo.

Izbrani zdravnik je v sklopu obravnave onkološkega bolnika izpostavljen tudi številnim administrativnim opravilom. Če gre za bolnika, ki je še v delovnem razmerju, mora skrbeti za pravočasne vloge imenovanemu zdravniku glede bolniškega staleža. Pri tem se še vedno dogaja, da se pozneje z odločbo pri njem oglasi bolnik, ki sprašuje, ali mora biti med bolniškim staležem res ves čas doma. Kadar sčasoma bolezen napreduje, se pojavi vprašanje invalidske upokojitve. Izbrani zdravnik je sicer dolžan vložiti vlogo, kadar traja bolniški stalež več kot eno leto, vendar se v primeru rakavih boleznih odločbe Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje običajno glasijo, da zdravljenje ni končano.

Zdravnik bolniku, pri katerem je bolezen napredovala, v skladu s pravili ZZSZ izda naročilnico za higienske in tehnične pripomočke, na primer negovalno posteljo, trapez, varovalno ograjo, mizice ipd. Tako poleg zdravniškega opravlja tudi zavarovalniško delo. Pisanje različnih naročilnic je za izbranega zdravnika brez dvoma dodatna časovna obremenitev. Čeprav dodatek za pomoč in postrežbo po novem vlagajo bolniki ali njihovi svojci sami,⁷ se še vseeno dogaja, da ostareli svojci niso sposobni sami dokončati postopka, ki je potreben pri vlogi, zato se po pomoč ali nasvet obrnejo na izbranega zdravnika.

ZAKLJUČKI

Komunikacija je ključni element dela v družinski medicini. Kot enega od najpomembnejših elementov ga vse bolj prepoznavamo tudi v obravnavi bolnikov z rakom. Še vedno ugotavljamo, da svojci ali bolnik izbranemu zdravniku povedo, da so jim ob odpustu z oddelka le vročili pismo in da pravzaprav sploh ne vedo, kaj se dogaja (včasih v stresni situaciji večino navodil tudi preslišijo). Zdravnik družinske medicine mora razmisliti, kakšen način seznanjanja z diagnozo najbolj ustreza posameznemu bolniku. Temu je vsekakor potrebno posvetiti dovolj časa, da lahko postavi vprašanja in se temeljito pogovori o svoji bolezni. Prav tako sta pomembna ustrezen čas in kraj seznanitve z diagnozo.

Predvsem pa je potrebno izboljšati timsko delo ter sporazumevanje med terciarno, sekundarno in primarno ravni.

Področja, ki zahtevajo izboljšave, so:

- Hitra in učinkovita napotitev bolnikov s sumom na rakavo obolenje.
- Zgodnji odpust bolnikov z rakom zahteva učinkovitejšo povezavo z izbranim zdravnikom na primarni ravni. Nepričakovan in zgoden odpust včasih povzroči velike organizacijske težave: od tima osnovnega zdravstva pričakujejo, da dodatno ob rednem delu izvaja še *ad hoc* delo na domu.
- Vzpostavitev protokolov za primere hujših akutnih poslabšanj.

- Povečanje aktivne vloge bolnikov in negovalcev v procesu obravnave.
- Izboljšanje spretnosti izvajalcev na področju izgradnje medsebojnih odnosov.
- Izboljšanje koordinacije obravnave med posameznimi izvajalci.

LITERATURA

1. Health at a glance: Europe 2014. [Internet]. OECD Publishing, 2014. [citirano 2015 Avg 23]. Dosegljivo na http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health_glance_2014_en.pdf
2. Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Zdrav Vestn 2001; 70: 751-70.
3. Presekar U. Že poznaš referenčne ambulante? [Internet]. Med.Over.Net. Delamo s srcem. [citirano 2015 Avg 20]. Dosegljivo na <http://med.over.net/clanek/ze-poznas-referencne-ambulante/>
4. Debeljak A. Zgodnja diagnostika začetnih oblik pljučnega raka. Zdrav Vestn 2005; 74: 717-20.
5. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395-409.
6. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. [Internet]. Chest 2013; 143(5 Suppl): e78S-92S. [citirano 2015 Avg 30]. Dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749713/>
7. ZPIZ. Dodatek za pomoč in postrežbo [Internet]. [citirano 2015 Avg 21]. Dosegljivo na <http://www.zpiz.si/cms/?ids=content&inf=333>

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Tomaž Štupnik

Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Čeprav je preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč še vedno zelo slabo, kirurško zdravljenje bolnikom s I. in II. stadijema bolezni vseeno ponuja kar dobre možnosti za ozdravitev (60–70 %). Standardni operaciji pri pljučnem raku sta: (1) odstranitev pljučnega režnja (lobektomija pljuč) in (2) anatomsko resekcija segmenta (segmentektomija pljuč), ki jo uporabljamo pri majhnih tumorjih (≤ 2 cm).

Zaključki. Večino tumorjev (> 80 %) lahko danes odstranimo z minimalno invazivno videotorakoskopsko tehniko (VATS). Najpomembnejši prednosti VATS pred torakotomijo sta: pomembno izboljšano dolgoročno preživetje (približno 10 % po 5 letih) in zmanjšana pogostost zapletov (25 % namesto 40 %), zaradi česar lahko sedaj varno operiramo tudi bolnike, ki jih nekoč nismo mogli: starejše, kronične pljučne bolnike, hude srčne bolnike, ipd. Odstranitev celotnega pljučnega krila (pnevmonektomija) je zastarel poseg, ki iz bolnika naredi hudega invalida in ima tudi veliko večjo pooperativno smrtnost (6 %) kot lobektomija (< 2 %) ali segmentna resekcija. Večini pnevmonektomij se lahko danes izognemo z onkološko enako učinkovitimi, vendar za kirurga veliko bolj zahtevnimi rokavastimi lobektomijami.

UVOD

Za začetnika kirurgije pljučnega raka veljata Graham in Singer (ZDA), ki sta leta 1933, ko je bil pljučni rak še zelo redka bolezen, opravila prvo odstranitev celotnega pljučnega krila,¹ kmalu pa so ji sledile tudi odstranitve posameznih pljučnih režnjev.

Sprva so bile to krvave operacije, ki so z razvojem kirurške tehnike, šivalnega materiala in spenjalnikov postajale vedno preprostejše, krajše in do bolnika vse bolj pri- zanesljive. Napredek torakalne kirurgije je obenem omogočil tudi razvoj bolj obse- žnih resekcij, pri katerih so poleg tumorja odstranili tudi dele okoliških organov: prsne stene, prepone, velikih žil ipd..²

Kmalu so odkrili, da je uspeh kirurgije pri zdravljenju pljučnega raka najbolj odvisen od razširjenosti raka pljuč v regionalne bezgavke,³ zato je limfadenektomija (odstra-

nitev bezgavk v medpljučju) postala pomemben sestavni del vseh operacij. V orod- jarno posegov so dodali še mediastinoskopijo in predoperativno biopsijo bezgavk, ki jo bosta v 21. stoletju izpodrinila pozitronska emisijska tomografija (PET) in en- dobronhialni ultrazvok (EBUS).

Največjo revolucijo v kirurgiji raka pljuč v zadnjih 50-ih letih je prinesla videotora- koskopska kirurgija (VATS), ki ni samo skrajšala okrevanja bolnikov po operacijah pljuč in zmanjšala pogostosti zapletov, ampak tudi razširila krog bolnikov, ki jih lahko zdravi- mo s kirurgijo ter pomembno podaljšala dolgoročno preživetje bolnikov s pljučnim rakom.⁴

NAČRTOVANJE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Čeprav je preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč še vedno zelo slabo, kirurško zdravljenje bolnikom s I. in II. stadijem bolezni vseeno ponuja kar dobre možnosti za ozdravitev (60-70 %) (Tabela 1).

Tabela 1. Preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč po stadijih

stadij	TNM stadij	5-letno preživetje
Ia	T1a (≤ 2 cm) N0 M0	80 %
	T1b (≤ 3 cm) N0 M0	70 %
Ib	T2a (≤ 5 cm) N0 M0	60 %
	T2b (≤ 7 cm) N0 M0	50 %
IIa	T1 N1 M0	40 %
IIb	T2 N1 M0	30 %
	T3 N0 M0	
IIIa	T1-2 N2 M0	20 %
	T3 N1-2 M0	

Pri bolj napredovalih tumorjih je kirurgija redko smiselna, saj v večini primerov ne podaljša preživetja, pač pa bolnika zaradi možnih pooperativnih zapletov le po ne- potrebnem ogrozi in obenem odloži precej bolj učinkovito zdravljenje s kemoterapi- jo in/ali obsevanjem.⁵

Torakalnega kirurga pri določanju stadija bolezni pred operacijo zanima predvsem dvoje:

1. na kakšen način je možno tumor v celoti odstraniti, saj neradikalne resekcije ne podaljšujejo preživetja in
2. ali se je tumor razširil v bezgavke v medpljučju, saj je za bolnike s stadijema bo- lezni N2 in N3 veliko primernejše zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo.

Najpomembnejši predoperativni preiskavi sta računalniška tomografija (CT) prsnega koša in bronhoskopija, s katerima lahko zelo dobro ocenimo lokalno razširjenost tumorja.

Pri oceni zjetosti bezgavk CT prsnega koša spregleda približno 20–30 % pozitivnih bezgavk, lažno pozitivnih pa je približno 30–40 %, zato pri vseh bolnikih pred načrtovanjem zdravljenja napravimo še PET-CT in na koncu sumljive bezgavke tudi potrdimo bodisi z mediastinoskopijo in biopsijo ali z manj invazivno citološko punkcijo z EBUS.

OCENA PLJUČNE IN SRČNE FUNKCIJE PRED OPERACIJO

Ključni korak pri načrtovanju kirurškega posega je ocena tveganja zapletov po operaciji, ki so najbolj odvisni od pljučne in srčne funkcije bolnika ter od obsega pljuč, ki ga nameravamo odstraniti skupaj s tumorjem.

Visoka starost bolnika ni kontraindikacija za kirurško zdravljenje, saj zapleti tudi pri zelo starih (nad 80 let) niso bistveno pogostejši, še posebej kadar uporabljamo videotorakoskopsko tehniko.⁶

Pri oceni pljučne funkcije nas zanimajo:

- mehanska funkcija dihanja: forsirana vitalna kapaciteta FVC) in forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV1) ter
- funkcija izmenjave plinov: difuzijska kapaciteta pljuč za CO (DLCO).

Vendar pri odstranitvi pljuč bolniku ne odstranimo le dela dihalnega volumna, pač pa tudi del pljučnih žil. Povečanje žilnega upora v pljučih poveča srčno delo, zato nas pred operacijo zanima tudi funkcija srca. Za grobo oceno zadošča že test hoje po stopnicah, bolj natančno pa zmogljivost bolnika ocenimo s cikloergometrijo in merjenjem največje porabe kisika VO_2 max.

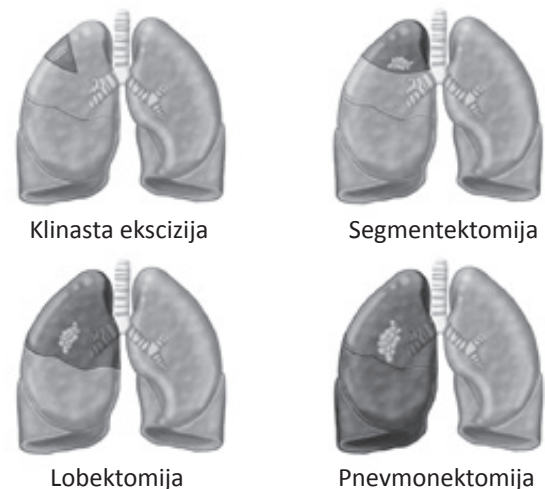
Pri bolnikih s forsiranim ekspiratornim volumnom v prvi sekundi (FEV1) ali difuzijsko kapaciteto pljuč za CO (DLCO) pod 50 % normalne vrednosti ali VO_2 max < 20 ml/kg/min je tveganje za zaplete po operaciji veliko večje (> 40 %), bolnikov s FEV1 ali DLCO pod 30 % ali VO_2 max < 10 ml/kg/min pa zaradi prevelikega tveganja praviloma ne operiramo.

Poseben primer so bolniki s hudim emfizemom. Kadar je emfizem najbolj izražen v zgornjih režnjih (pokaže perfuzijska scintigrafija pljuč), bo odstranitev zgornjega režnja velikokrat celo izboljšala pljučno funkcijo in zmogljivost, saj bomo bolniku odstranili le nefunkcionalni del pljuč, ki je prej stiskal preostala pljuča in povzročal obstruktivne motnje ventilacije.

LOBEKTOMIJA PLJUČ

Najpogostejša operacija pri pljučnem raku je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija pljuč) (Slika 1). Desna pljuča so sestavljena iz treh, leva pa iz dveh režnjev. Vsak reženj prispeva približno 20 % pljučne funkcije, razen srednjega režnja, ki je najmanjši in prispeva le približno 10 %.

O bilobektomiji govorimo, kadar na desni strani skupaj z zgornjim ali spodnjim režnjem odstranimo tudi srednji reženj.



Slika 1. Vrste resekcij pljuč.

SEGMENTNA RESEKCIJA PLJUČ

Desna pljuča so sestavljena iz desetih, leva pa iz devetih segmentov. Pri zelo majhnih tumorjih (≤ 2 cm) je onkološko sprejemljiva tudi odstranitev segmenta pljuč (Slika 1),⁷ vendar moramo upoštevati, da nekateri segmenti pljuč niso zlahka odstranljivi, zato z odstranitvijo segmenta marsikdaj okrnimo tudi funkcijo sosednjih segmentov, izguba pljučne funkcije po odstranitvi enega segmenta pa je velikokrat večja od pričakovane (približno 10 %).

PNEVMONEKTOMIJA

Odstranitev celotnega pljučnega krila (pnevmonektomija) je črna ovca torakalne kirurgije (Slika 1); starinski poseg, ki iz bolnika naredi hudega invalida, obenem pa ima tudi trikrat večjo pooperativno smrtnost (6 %) v primerjavi z lobektomijo (2 %).⁸

Večini pnevmonektomij se lahko izognemo z onkološko enako učinkovitimi rokavastimi lobektomijami,⁹ s katerimi smo delež pnevmonektomij v zadnjih desetletjih z začetnih 20–30 % zmanjšali pod 5 %.

ROKAVASTA LOBEKTOMIJA

Z rokavasto resekcijo bronha (*angl. sleeve*) lahko radikalno odstranimo tudi tumorje, ki ležijo bolj centralno, npr. tik ob odcepišču lobarnega bronha. Konca bronhov nato povežemo (anastomoziramo) in s tem ohranimo sosednji reženi pljuč, ne da bi pri tem kakorkoli poslabšali možnost ozdravitve bolnika (*Slika 2*).



Slika 2. Rokavasta leva zgornja lobektomija. Ustje s tumorjem preraščenega lobarnega bronhija rokavasto izrežemo in levi glavni bronh povežemo (anastomoziramo) z bronhijem za spodnji reženi.

Skupaj z bronhom lahko rokavasto izrežemo tudi pljučno arterijo in jo nato anastomoziramo, posegu pa pravimo dvojno rokavasta lobektomija (*angl. double sleeve*).

Rokavasta lobektomija, še posebej dvojno rokavasta, je za torakalnega kirurga neprimerno bolj zahteven poseg kot sorazmerno preprosta pnevmonektomija, zato sta visok delež rokavastih resekcij (5–10 %) in nizek delež pnevmonektomij (< 5 %) postala pomembna kazalca kakovosti kirurgije pljučnega raka.

LIMFADENEKTOMIJA

Sestavni del vsake odstranitve pljučnega raka je tudi odstranitev bezgavk v pljučih in medpljučju (limfadenektomija).

Z dovolj natančno limfadenektomijo pri približno 15–20 % bolnikov ugotovimo zasevke v bezgavkah, ki so bile sicer pred operacijo opredeljene kot negativne. Pri tem še vedno ni povsem jasno, ali je nujna radikalna izpraznitev medpljučja ali pa zadošča le sistematično vzorčenje bezgavk v vseh pomembnih regijah. Jasno pa je, da z razširjeno limfadenektomijo bolnika ne moremo ozdraviti, ampak z limfadenektomijo le povečamo natančnost stadija N bolezni.¹⁰

Kljub različnim smernicam in priporočilom, splošno sprejetega soglasja o obsegu limfadenektomije še vedno nimamo, v praksi priporočljiv minimum pa je vzorčenje vsaj treh regij bezgavk v medpljučju in odstranitev skupno vsaj šestih bezgavk.¹¹

KLINASTE EKSCIZIJE

Neanatomske, ti. klinaste ekscizije pljuč (*angl. wedge*) pri zdravljenju raka pljuč z onkološkega stališča niso sprejemljive [12]. Uporabljamo jih le v zelo izjemnih okoliščinah, ko bolnikova slaba pljučna funkcija ne dovoljuje bolj obsežnega posega.

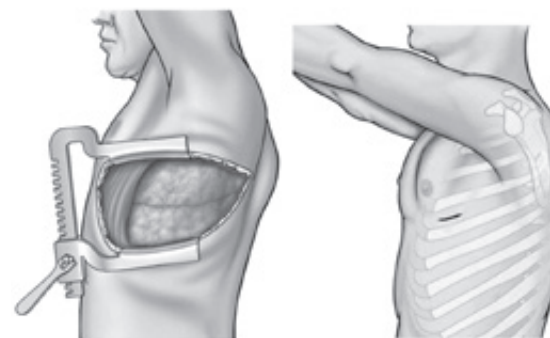
VIDEOTORAKOSKOPSKA KIRURGIJA

Torakotomija

V strahu pred usodnimi zapleti, so torakalni kirurgi operacije pljuč sprva izvajali skozi obsežne posterolateralne torakotomije, pri katerih so prsni koš odprli vse od prsnice do hrbtenice (*angl. coast to coast*), marsikdaj odstranili eno ali več reber ter prekinili mišice prsne stene, predvsem *m. latissimus dorsi*, kar je bolnikom pustilo hude trajne posledice. Z napredkom torakalne kirurgije so se torakotomije postopno zmanjševale, posterolateralne torakotomije pa so zamenjale nekoliko manj invazivne lateralne torakotomije (*Slika 3*).

Vseeno pa odpiranje prsnega koša zaradi dolgotrajnega pritiska medrebnega retraktorja, s katerim razmaknemo rebra, kljub učinkoviti analgeziji pomembno vpliva na dihanje, kakovost življenja in okrevanje bolnika prvih nekaj mesecev po posegu.

Na srečo se lahko danes večini torakotomij izognemo, saj tudi pri pljučnem raku lahko večino tumorjev (> 80 %) odstranimo z minimalno invazivno videotorakoskopsko tehniko (VATS) (*Slika 3*).



Slika 3. Levo. Torakotomija je najbolj boleč kirurški vstop v človeško telo, najpomembnejši vzrok bolečine pa je razmikanje reber s kovinskim medrebrnim retraktorjem.

Desno. Videotorakoskopska lobektomija pljuč skozi eno samo 3–4 cm dolgo rezno luknjo predstavlja vrhunec v razvoju minimalno invazivne torakalne kirurgije (vir CCF).

Pri VATS reber ne razmikamo, ampak celoten poseg napravimo skozi prostor, ki je na razpolago med rebri. Začetniki VATS lobektomij so poleg ene večje (4–5 cm) odprtine v prsnem košu napravili še 2 ali 3 manjše, ki pa jih v zadnjem času postopno opuščamo, tako da celoten poseg napravimo skozi en sam 3–4 cm kožni rez (*angl. uniportal*).

Najpomembnejše prednosti VATS pred torakotomijo so:¹³

- pomembno izboljšano dolgoročno preživetje (približno 10 % po 5 letih) in
- manjša pogostost zapletov (približno 25 % namesto 40 %),
- skrajšan čas zdravljenja v bolnišnici in hitrejše okrevanje po posegu.

Videotorakoskopsko tehniko pravzaprav omejuje le velikost tumorja, saj tumorjev večjih od 6 cm iz prsnega koša ni mogoče izvleči brez razmikanja reber. Na srečo so tako veliki tumorji redki.

Ostale omejitve VATS so povečini odvisne zgolj od izurjenosti kirurga, z videotorakoskopsko tehniko lahko napravimo tudi najbolj zapletene operacije, npr. rokavaste lobektomije.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE III. IN IV. STADIJA

Stadij T3 in T4

V sodobni kirurgiji neodstranljivi tumorji pravzaprav ne obstajajo več, seveda pa obstaja meja, ko kirurgija ni več smiselna, saj majhna možnost ozdravitve ne odtehta izjemno velikega tveganje ali močno poslabšane kakovosti življenja po tako obsežni operaciji.

Pri približno 5 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, tumor vrašča v prsno steno (stadij T3). Resekcija prsne stene s primernim varnostnim robom sicer malenkost poveča pooperativno smrtnost, vendar bistveno izboljša dolgoročno preživetje bolnikov (40–50 % 5-letno preživetje). Podobne rezultate lahko dosežemo tudi, kadar tumor vrašča v prepono.

Marsikaterega bolnika, pri katerem tumor vrašča v velike žile, npr. zgornjo votlo veno, podključnično arterijo in celo aorto, lahko uspešno operiramo z dokaj obvladljivim tveganjem, vendar pa so takšne operacije smiselne le, kadar se bolezen ni razširila v bezgavke v medpljučju. Podobno velja tudi za bolnike, pri katerih tumor vrašča v vratno-prsni prehod (Pancoast tumorji) ali vretenca.

Radikalnost in s tem tudi uspešnost tako obsežnih operacij je običajno večja, če bolnike prej zdravimo s predoperativno kemoterapijo in obsevanjem.

Stadij N2

Pomen kirurgije pri zdravljenju pljučnega raka z zasevki v bezgavkah v medpljučju (N2) še vedno ni povsem jasen, saj gre za zelo heterogeno skupino bolnikov, ki se zelo različno odzivajo na zdravljenje.

Razen v kliničnih raziskavah, je kirurgija smiselna kvečjemu pri tistih bolnikih s pred operacijo dokazanim stadijem N2 bolezni, ki so dobro odgovorili na začetno zdravljenje s kemoterapijo in pri katerih je bolezen v celoti odstranljiva z lobektomijo pljuč. Pri vseh ostalih je bolj smiselno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem, saj neradikalne operacije ne podaljšajo preživetja, pnevmonektomije po zdravljenju s kemoterapijo pa imajo nesprejemljivo visoko pooperativno smrtnost.

Stadij M1

Bolnikov z zasevki pljučnega raka praviloma ne operiramo izjema so le bolniki s solitarnim sinhronim zasevkom v nadledvičnici ali možganih, pri katerih lahko z operacijo primarnega tumorja, ki ji nato sledi še operacija zasevka, dosežemo boljše dolgoročno preživetje kot z drugimi načini zdravljenja.

Paliativne resekcije

V določenih primerih so smiselne tudi neradikalne paliativne resekcije, po katerih sicer težko pričakujemo dolgotrajno remisijo bolezni, vendar pa z njimi bolniku do določene mere vseeno podaljšamo preživetje ali vsaj izboljšamo kakovost življenja:

- pri masivni hemoptizi iz tumorja, ki neposredno ogroža življenje bolnika in je ne moremo rešiti na drugačen način (z obsevanjem tumorja, embolizacijo žil, ipd.) ali
- kadar želimo odstraniti velik razpadajoč tumor, ki je obenem tudi žarišče vnetja, ki onemogoča zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem.

LITERATURA

1. Graham EA, Singer JJ, Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J. J. Singer. JAMA 1984; 251: 257-60.
2. Locicero JPR, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields LJT, Ponn RB, et al, Editors. General thoracic surgery. Philadelphia, ZDA: Lipincott Williams and Wilkins; 2000. P. 1311-41.
3. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ Jr. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Surg 1983. 198: 386-97.
4. Walker WS, Carnochan FM, Pugh GC. Thoracoscopic pulmonary lobectomy. Early operative experience and preliminary clinical results. J Thorac Cardiovasc Surg 1993. 106: 1111-7.
5. Deslauriers J. Current surgical treatment of nonsmall cell lung cancer 2001. Eur Respir J 2002; 35(Suppl 1): 61s-70s.
6. Beckles MA, et al., The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest, 2003. 123: p105S-114S.

7. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA, Allen MS, Nichols FC, Shen KR, et al. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 381-7.
8. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 927-34.
9. Schirren J, Eberlein M, Fischer A, Bölükbas S. The role of sleeve resections in advanced nodal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1157-63.
10. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005. 80: 268-74.
11. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia. [Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]. [Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
12. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
13. Stephens N, Rice D, Correa A, Hoffstetter W, Mehran R, Roth J., et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with improved short-term and equivalent oncological outcomes compared with open lobectomy for clinical Stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of 963 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 607-13.

LOKOREGIONALNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Martina Vrankar

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Z lokalno napredovalim pljučnim rakom opredeljujemo tiste tumorje v prsnem košu, ki še nimajo oddaljenih zasevkov, niso pa primerni za kirurško zdravljenje zaradi vraščanja v okolne strukture ali zaradi prizadetosti mediastinalnih oz. supraklavikularnih bezgavk.

Zaključki. Najbolj pogosto zdravljenje lokalno napredovelega pljučnega raka je obsevanje. To je lahko edino zdravljenje ali pa ga kombiniramo s kemoterapijo, ki jo lahko predpišemo pred obsevanjem ali istočasno. Za takšno kombinirano zdravljenje so primerni predvsem bolniki z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in brez izrazitih sočasnih bolezni. Redko obe obliki zdravljenja kombiniramo s kirurgijo, praviloma v kliničnih raziskavah.

UVOD

Obsevanje (radioterapija, RT) je poleg kirurške resekcije način lokalnega zdravljenja pljučnega raka, ki ima pomembno vlogo pri zdravljenju bolnikov v vseh stadijih bolezni, bodisi kot dokončno radikalno zdravljenje ali kot paliativno zdravljenje bolnikov z napredovalo boleznijo.

Z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom opisujemo bolnike s tumorji v prsnem košu, ki nimajo oddaljenih zasevkov in niso primerni za kirurško zdravljenje, bodisi zaradi vraščanja v okolne strukture (stadij T3 ali T4) ali zaradi prizadetosti istostranskih ali nasproti ležečih mediastinalnih bezgavk (stadij N2 ali N3). Lokalno napredovali neoperabilni pljučni rak vidimo pri bolnikih, ki imajo stadij bolezni IIIB kot tudi IIIA z makroskopsko boleznijo N2.¹

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE

Že pred tremi desetletji je bilo obsevanje standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Takrat so rezultati raziskav poka-

zali izboljšanje preživetja v primerjavi s podpornim zdravljenjem ali kemoterapijo.^{2,3} Zaradi sistemskega razvoja bolezni, ki so ga pogosto opazovali pri teh bolnikih, je bilo z razvojem kemoterapije na osnovi platine vedno več poskusov kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in kemoterapijo. Več randomiziranih raziskav je primerjalo zdravljenje samo z obsevanjem in kombinirano zdravljenje – obsevanje in kemoterapijo. Metaanaliza petih raziskav (1114 bolnikov),^{4,5} ki so primerjale sekvenčno in sočasno kemoterapijo z obsevanjem, je pokazala statistično značilno boljše preživetje v skupini bolnikov, zdravljenih s sočasno kemoterapijo - za 6,6 % po 3 letih (24,8 % proti 18,2 %). V teh raziskavah je bilo izboljšanje preživetja posledica boljše lokalne kontrole bolezni (razmerje tveganja [HR] = 0,76; p = 0,011). Delež sistemske ponovitve bolezni je bil v obeh skupinah podoben (HR = 1,04; p = 0,669). Vendar se rezultati zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom niso bistveno izboljšali v zadnjem desetletju, dolgotrajno preživetje s standardnim zdravljenjem ostaja nizko, 5-letno preživetje je le okoli 15 %.

KAKŠNO OBSEVANJE JE NAJPRIMERNEJŠE

Standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je tako na podlagi rezultatov raziskav sočasna radiokemoterapija. Vse smernice priporočajo zdravljenje z dvema citostatikoma, od katerih je eden cisplatin. Največkrat uporabljena citostatika, ki ju uporabljamo sočasno z obsevanjem, sta cisplatin in etoposid. Možne so tudi druge kombinacije.^{6,7}

Bolniki z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju III so izrazito heterogena skupina bolnikov. Pri teh bolnikih je bolezen pogosto lokalno razširjena preko meja možnosti radikalnega zdravljenja, ali pa so to bolniki s številnimi spremljajočimi boleznimi, pogosto v slabšem stanju splošne zmogljivosti. Po podatkih v literaturi je srednja starost bolnikov ob diagnozi pljučnega raka 71 let.⁸ Čeprav starost preko 70 let ni razlog za opustitev radikalnega zdravljenja, incidenca drugih sočasnih bolezni, povezanih s starostjo, strmo narašča prav po 70. letu starosti.⁹ Za bolnike v slabšem stanju zmogljivosti in s spremljajočimi boleznimi je zdravljenje izbora zaporedna kemoterapija in radikalno obsevanje ali pa samo radikalno obsevanje.^{10,11} V teh primerih ima prednost krajši režim obsevanja z radikalno celokupno dozo.^{12,13}

Glavni cilj moderne radioterapije je doseči čim boljše lokalno kontrolo tumorja s čim manjšimi toksičnimi učinki na zdrave kritične organe. V zadnjih letih nam diagnostični PET-CT omogoča boljše natančnost in preciznost obsevanja tumorja in prizadetih bezgavk (*involved field irradiation*),¹⁴ zato smo lahko opustili elektivno obsevanje bezgavnih lož (*elective nodal irradiation*) ter s tem povečali možnost obsevanja z visoko dozo.¹⁵⁻¹⁹ Raziskave potrjujejo, da je planiranje s PET-CT značilno zmanjšalo lokalne ponovitve bolezni in izboljšalo preživetje.

Obsevanje načrtujemo tridimenzionalno s pomočjo CT prsnega koša, ki ga posnamemo v ponovljivem položaju z rokami v posebnem kalupu ob plitkem dihanju v 5 mm rezih. Na vseh rezih vrišemo makroskopski tumorski volumen (*gross tumour volume*, GTV) in vse intratorakalne organe: pljuča, srce, požiralnik, hrbtenjačo. GTV obsega vidni tumor in prizadete bezgavke, ta volumen pa povečamo zaradi mikroskopskega širjenja malignih celic v okolico za 5–7 mm v klinični tarčni volumen (*clinical target volume*, CTV) in nato v planirani tarčni volumen (*planning target volume*, PTV), ki vključuje dodaten varnostni rob 10–15 mm zaradi premikov organov in premikov pri vsakodnevni nastavitvi bolnikov v položaj za obsevanje.²⁰ Doza obsevanja je predpisana na PTV, porazdelitev doze pa lahko ocenjujemo in primerjamo z dozno-volumskim histogramom, ki prikaže volumen organa, ki prejme določeno dozo obsevanja. Iz teh podatkov je možna ocena verjetnosti za nastanek z obsevanjem povzročene poškodbe zdravih tkiv in zapletov zdravljenja za vsak kritični organ.²¹ Obsevamo z žarki X, energije 5–10 MeV. Standardna celokupna tumorska doza je od 60–70 Gy v frakcijah po 2 Gy v 6–7 tednih.²²

Naše izkušnje zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so podobne kot drugje. V času od septembra 2005 do novembra 2010 smo na Onkološkem inštitutu izvajali prospektivno randomizirano klinično raziskavo II. faze, v kateri smo primerjali dve različni shemi uvodne kemoterapije pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, čemur je sledilo radikalno obsevanje s sočasno kemoterapijo.²³ V skupini A so bolniki prejeli gemcitabin v odmerku 1250 mg/m² v polurni infuziji, v skupini B pa v odmerku 250 mg/m² v 6-urni infuziji. Vsi bolniki so prejeli cisplatin v standardnem odmerku 75 mg/m². Bolniki so prejeli 3 kroge uvodne sistemske terapije vsakih 21 dni. V raziskavo smo vključili 106 bolnikov, 52 v skupino A in 54 v skupino B. Ob sprejemljivih neželenih učinkih uvodne kemoterapije kot tudi sočasne radiokemoterapije so bili rezultati vzpodbudni. Srednji čas sledenja bolnikov je bil 86,6 mesecev. Srednje preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 15,7 mesecev v skupini A in 18,9 mesecev v skupini B (p = 0,24). Srednje celokupno preživetje v skupini A je bilo 24,7 mesecev in v skupini B 28,4 mesecev (p = 0,228). Eno-, dvo-, tri- in petletno preživetje je bilo v skupini A 73,1, 51,9, 32,7 in 19,0 %, v skupini B pa 81,5, 55,6, 46,3 in 31,2 %. Razlike v preživetju med skupinama niso bile statistično značilne (p = 0,189). Rezultati te raziskave so tudi odraz uspešnosti zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v Sloveniji v tem obdobju. Vsi bolniki z lokalno napredovalim pljučnim rakom, ki smo jih zdravili v tem obdobju in so izpolnjevali pogoje za sodelovanje, so bili zdravljeni v naši raziskavi.

ZAKLJUČKI

Zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom še vedno ni optimalno navkljub velikim spremembam in napredku pri sistemskem zdravljenju napredovalega pljučnega raka. Standardno zdravljenje

bolnikov v dobrem stanju splošne zmogljivosti in brez resnejših spremljajočih bolezni ostaja obsevanje in sočasna kemoterapija na osnovi cisplatina.

Velik del bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom zaradi obsega bolezni, stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni ni primeren za intenzivno kombinirano zdravljenje. Pri teh bolnikih je pomembno obsevanje ki ga izvajamo kot dokončno radikalno radioterapijo ali pa kot paliativno radioterapijo.

V prihodnosti si obetamo izboljšanje rezultatov zdravljenja z razvojem novih tehnik obsevanja. Pri določanju končne skupne doze (izotoksično obsevanje) bodo upoštevali ne samo tolerance zdravih tkiv temveč tudi visoko biološko heterogenost tumorjev. Govorimo o obsevanju s tehnikami molekularnega slikanja, kjer bomo ponovno uporabljali PET (biološko konformno obsevanje). Na drugi strani pa z nadaljnjimi raziskavami in določanjem genskega profila pri bolnikih s pljučnim rakom pričakujemo določanje podskupin bolnikov, ki bodo zdravljeni bolj optimalno z ustreznimi kombinacijami obsevanja, citostatikov, tarčnih zdravil in/ali imunoterapije. To bo omogočilo bolniku še bolj prilagojeno zdravljenje (personalizirano zdravljenje).

LITERATURA

1. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-9.
2. Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlberg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90: 688-97.
3. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1547-52.
4. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.
5. Kovač V, Smrdel U. Meta-analyses of clinical trials in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2004; 51: 334-40.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 6.2015. [citirano 2015 Sep 1], dosegljivo na www.nccn.org/patients.
7. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Strojanc P. Gemcitabine, cisplatin and hyperfractionated accelerated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 662-6.
8. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570-7.
9. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1741-54.
10. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
11. Dilman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-5.
12. Baumann M, Hermann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011; 100: 76-85.
13. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2788-97.
14. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 91: 85-94.
15. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 335-342.
16. Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 435-41.
17. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009; 91: 433-437.
18. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009; 4: 5-11.
19. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5557-61.
20. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, USA: International Commission on Radiation Units and measurements; 1999.
21. Chapet O, Kong FM, Lee JS, Hayman JA Ten Haken RK. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77: 176-81.
22. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874-81.
23. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, Milic A, Kovac V. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low-dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radiol Oncol* 2014; 48: 369-80.

KEMOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA

Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Pljučni rak je eden glavnih vzrokov smrti zaradi raka na svetu. Petletno preživetje bolnikov s tem rakom se kljub odkritju in uporabi novih zdravil v zadnjih dvajsetih letih ni bistveno spremenilo. Osnovo zdravljenja bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč brez onkogene mutacije (*driver* mutacije), za katero poznamo specifično, tarčno terapijo, predstavlja polikemoterapija („dvojček“) s preparatom platine in citostatikom tretje generacije.

Zaključki. Polikemoterapija podaljša preživetje v primerjavi s podpornim zdravljenjem (*best supportive care*, BSC) in v primerjavi z monokemoterapijo. Kemoterapija je v zadnjih letih prejšnjega stoletja najverjetneje dosegla svoj vrh, vendar je še vedno izredno pomembna v zdravljenju napredovale bolezni, saj tarčna in imunomodulatorna terapija, ki prihajata v ospredje, nista primerni za večino bolnikov.

UVOD

Pljučni rak je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v razvitem svetu in le okoli 16 % ljudi s to boleznijo je živih pet let po postavitvi diagnoze.¹ V Sloveniji je leta 2010 za tem rakom zbolelo približno 1200 ljudi. Rak na pljučih je na tretjem mestu po pojavnosti pri obeh spolih, če izzamemo nemelanomski kožni rak. Petletno preživetje slovenskih bolnikov je od 12 % (moški) do 17 % (ženske).² Več kot polovica jih ima ob postavitvi diagnoze razširjeno bolezen in preživetje je slabo. Razširjena bolezen je neozdravljiva, zdravljenje je paliativno, z namenom izboljšanja simptomov in podaljšanja preživetja.

Temeljni napredek je bolniku prilagojeno zdravljenje (individualizacija, personalizacija); iz tako imenovanega pristopa „eden ustreza vsem“ (*one fits all*) prehajamo v zdravljenje, kjer upoštevamo bolnikove posebnosti in posebnosti tumorja. Naučili smo se, da če prilagodimo zdravljenje bolnikovim lastnostim (starost, splošno stanje zmogljivosti, spremljajoče bolezni) in bolezni (obseg bolezni - stadij, histološki podtip, molekularni podpis), lahko še dodatno izboljšamo izhod bolezni.³ Izboljšano razumevanje molekularne biologije tumorja, čemur je sledil razvoj novih, tarčnih zdravil, je velik korak naprej pri zdravljenju te bolezni.

OSNOVE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Pljučni rak lahko zdravimo kirurško, z obsevanjem, s kombinirano kemoradioterapijo ali sistemsko (s kemoterapijo, tarčnimi zdravili, imunoterapijo).

Način zdravljenja je odvisen od obsega bolezni, starosti bolnika, soobolenj, splošnega stanja zmogljivosti, histološkega podtipa in molekularnega podtipa.

Obseg bolezni določa način zdravljenja in s tem tudi napoved poteka bolezni.

Omejeno bolezen zdravimo lokalno – kirurško, včasih je potrebno še dopolnilno zdravljenje po operaciji; s kemoterapijo in z obsevanjem. Preživetja teh bolnikov so dobra (petletno je od 30 do 60 %).⁴

Dopolnilna kemoterapija na osnovi platine dokazano izboljša preživetje bolnikov po operaciji, če so v dobrem stanju zmogljivosti. Primerni so bolniki s patološkim stadijem II in III, dobrobit pa je dokazana tudi pri patološkem stadiju IB, vendar le pri tumorjih večjih od 4 cm.⁵

Razširjena (metastatska) bolezen je neozdravljiva, zdravimo jo sistemsko (s kemoterapijo ali tarčnimi zdravili ali imunoterapijo), vendar so dolgotrajna preživetja izjemno redka.

Preživetje bolnikov brez zdravljenja je okoli štiri mesece, s paliativno kemoterapijo na osnovi platine, ki je temelj zdravljenja razširjene bolezni, pa se je srednje preživetje teh bolnikov podaljšalo.^{6,7}

Dve metaanalizi, objavljeni leta 1995 in 2008, sta pokazali, da kemoterapija izboljša preživetje in zmanjša simptome razširjene bolezni v primerjavi s samo podporno terapijo. Absolutna korist v 12-mesečnem celokupnem preživetju je 9 % (z 20 je naraslo na 29 %), srednje celokupno preživetje pa smo podaljšali iz 4,5 na 6 mesecev. Dobrobit kemoterapije so ugotovili ne glede na bolnikove ali tumorske lastnosti.⁶ Največjo učinkovitost so dokazali za kemoterapijo na osnovi platine. Dodatno korist so doprinesli t.i. kemoterapevtski dvojčki s tretjo generacijo citostatikov pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.⁷ Med shemami s citostatiki tretje generacije ni bilo statistično pomembnih razlik, sheme s tremi citostatiki pa niso bile učinkovitejše kot sheme z dvema citostatikoma, prisotnih je bilo le več sopojavo.

S prilagoditvijo shem glede na histološki podtip tumorja (in s tem na količino encima timidilatne sintaze) in z vzdrževalnim zdravljenjem so se še dodatno, vendar malo, izboljšali rezultate v preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo.⁸

Bevacizumab je biološko zdravilo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku za žilje. Njegovo učinkovitost v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih, ki so

bili v dobrem splošnem stanju in imeli napredovali nedrobnocelični pljučni rak, neploščatocelični podtip, so dokazali v dveh velikih kliničnih raziskavah in tudi z metaanalizo.⁹ Kljub temu se za zdravljenje s to kombinacijo odločamo redko (v Evropi praktično ne) zaradi neznane tarče (ni jasno, kateri bolniki imajo res dobrobit) ob velikem tveganju za zaplete (krvavitve).

Večina bolnikov s pljučnim rakom je starejših od 65 let. Ker je v večini raziskav starejša populacija suboptimalno zastopana (28 % > 70 let in 8 % > 80 let zdravljenih s specifično terapijo), bolnikov, starejših od 70 let navadno sploh nismo zdravili. Raziskava CALGB 9730 (kombinirana terapija proti monoterapiji) je pokazala dobrobit zdravljenja z ‚dvojčkom‘, ni pa pokazala razlik v preživetju bolnikov, ki so mlajši od 70 let, v primerjavi s starejšimi od 70 let, ne glede na to, ali so bili zdravljeni s kombinirano terapijo ali monoterapijo.¹⁰ Po objavi rezultatov te raziskave starost ni več kontraindikacija za zdravljenje.

Poleg tega, da so bolniki s pljučnim rakom večinoma starejši, imajo tudi več spremljajočih boleznih in s tem tudi slabšo splošno stanje zmogljivost. Zaradi slabše zmogljivosti je slabša tudi napoved poteka bolezni. Stanje zmogljivosti je pomembno pri odločanju o vrsti sistemske terapije. Pri bolnikih s slabim stanjem zmogljivosti se izjemoma odločamo za ‚dvojčke‘ s platino, pogosteje jih zdravimo z monokemoterapijo,¹¹ ki pa je že sama po sebi manj učinkovita od polikemoterapije. Tudi uporaba učinkovite kemoterapije drugega^{12,13} in tretjega¹⁴ reda, predvsem pa izboljšano podporno zdravljenje,¹⁵ so še dodatno izboljšali preživetje teh bolnikov.

Različni citostatiki, katere uporabljamo pri zdravljenju raka pljuč, imajo skupne in različne stranske učinke. Večina povzroča oslabelelost, motnje okusa in slabši apetit, različne stopnje slabosti in bruhanja, večina je mielosupresivnih, nekateri so nefrotoksični, nevrotoksični, nekateri, a ne vsi, povzročajo izpad las. Bolnikovo splošno stanje, spremljajoče bolezni, pa tudi želje še dodatno vplivajo na izbiro citostatika.

Verjetno je zdravljenje z obstoječimi citostatiki doseglo svoj vrh. Kljub temu ima kemoterapija izredno pomembno mesto pri zdravljenju, saj pri večini bolnikov še vedno ne poznamo genske spremembe, ki vodi onkogenezo, oziroma jo poznamo, pa še ni učinkovitega tarčnega zdravila.

Zadnja leta je bil namreč dosežen izreden napredek na področju zdravljenja s tarčnimi zdravili in zdravili, ki vplivajo na imunski sistem, pri razširjenem pljučnem raku, o tem bo govorilo v drugo predavanje.

ZAKLJUČKI

V zadnjih 10 letih je bil dosežen velik napredek v zdravljenju razširjenega pljučnega raka, predvsem zaradi bolniku prilagojenega zdravljenja (*one fits all* postane prilagojeno

zdravljenje) na podlagi histologije, molekularnega podpisa, stanja zmogljivosti in starosti. Osnova zdravljenja večine bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, brez znane onkogene mutacije (*driver* mutacije) je še vedno kemoterapija, ki podaljša preživetje in izboljša kvaliteto življenja neozdravljivih bolnikov. Preživetje teh bolnikov se izboljšuje z novimi zdravljenji in tudi zaradi zgodnje vključitve v paliativno oskrbo.

LITERATURA

1. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer statistics. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na <http://seer.cancer.gov>
2. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2013.
3. Gandara DR, Mack PC, Li T, Lara PN Jr, Herbst RS. Evolving treatment algorithms for advanced non-small-cell lung cancer: 2009 looking toward 2012. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 392-4.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2006; 7: 719-27.
5. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043-51.
6. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
7. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 4617-25.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
9. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al; meta-analysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 20-30.
10. Lilenbaum RC, Herndon JE, List M, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life, and cost-effectiveness. *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-6.
11. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079-88.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, 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* 2000; 2095-103.
13. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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* 2004; 22: 1589-97.

14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer N Engl J Med 2005; 353: 123-13.
15. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733-42.

TARČNA TERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA

Tanja Čufer, Lea Knez

Univerzitetna klinika Golnik

IZVLEČEK

Izhodišča. V zadnjem desetletju so se pregovorno slaba preživetja bolnikov s pljučnim rakom pričela izboljševati. Začeli smo prepoznavati molekularne označevalce vodilnih onkogenov, ki vodijo rakavo celico, in nanje usmerjamo tarčna zdravila. Danes pri pljučnem raku rutinsko določamo mutacije EGFR in prerazporeditve ALK, bolniki s temi spremembami pa prejmejo v primeru razsejane bolezni tarčna zdravila. Proti EGFR ali ALK usmerjena zdravila v primerjavi s kemoterapijo vodijo v večji delež in daljše trajanje zazdravitev. Bolnikom z razsejano boleznijo omogočajo preživetja okoli 30 mesecev, ki do sedaj še nikoli niso bila dosežena.

Zaključki. V standardni praksi trenutno s tarčnimi zdravili zdravimo le okoli tretjino bolnikov z neploščatoceličnim pljučnim rakom. Znani so že tudi drugi molekularni označevalci pljučnega raka, kot npr. ROS1, HER2 in BRAF, za katere so že poznana tarčna zdravila. Proučujejo še številne druge tarče in razvijajo nova tarčna zdravila, ki bodo omogočila tarčno zdravljenje bolnikom z drugimi podtipi pljučnega raka. Imunoterapija z zaviralci imunskih stikal je druga, zelo obetavna vrsta biološkega zdravljenja raka pljuč. Na zdravljenje s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi monoklonskimi protitelesi, kot so nivolumab, pembrolizumab in atezolizumab, odgovori okoli tretjina vseh bolnikov s pljučnim rakom. Pomembno pa je, da dosednji podatki kažejo na dolgotrajne zazdravitve in izjemno dolga preživetja teh bolnikov in da je imunoterapija učinkovita tudi pri ploščatoceličnem in drobnoceličnem pljučnem raku. Kmalu bomo lahko pričeli rutinsko uporabljati zdravilo nivolumab, ki je pri razsejanem ploščatoceličnem pljučnem raku veliko bolj učinkovito in varno zdravilo od kemoterapije drugega reda z docetakselom. Neželeni učinki tarčnega zdravljenja in imunoterapije so sicer pogosti, a le redko hudi. Pri njihovem obvladovanju je najpomembnejše, da tako medicinsko osebje kot bolniki zelo dobro poznajo ukrepe za njihovo preprečevanje in zdravljenje. Gotovo bosta razvoj novih tarčnih zdravil in razmah imunoterapije v bližnji bodočnosti izboljšala možnosti zdravljenja in vodila v boljša preživetja bolnikov z vsemi oblikami pljučnega raka.

UVOD

Rak pljuč (RP) je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, od leta 2012 pa po podatkih GLOBOCAN-a tudi najpogostejši vzrok zbolevanja za rakom po svetu.¹ Preživetja bolnikov z rakom pljuč so še vedno slaba, vendar pa je tako v Evropi (podatki EUROCA-RE) kot v ZDA (podatki SEER) po letu 2005 zaslediti opazen porast preživetij. Petletno preživetje žensk, ki so v Sloveniji zbolele za rakom pljuč v letih 2005–2009, je za skoraj 5 % višje od preživetja obolelih v letih 2000–2004 (17,0 % proti 12,6%).² To je predvsem posledica novih spoznanj na področju biologije pljučnega raka in biologiji prilagojenega tarčnega zdravljenja.

Pljučni rak smo do preloma stoletja delili samo na podlagi patomorfologije na drobnocelični in nedrobnocelični pljučni rak, ki obsega žlezni rak, ploščatocelični rak in neopredeljeni nedrobnocelični pljučni rak. Nove metodologije, kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, multiplo genotipiziranje, sekvenciranje nove generacije (t.i. *next-generation sequencing*), itd., pa so omogočile razpoznavo vodilnih onkogenov. Ti vodijo rakavo celico v nekontrolirano rast, izogibanje apoptozi in v zasevanje. Omenjena spoznanja so omogočila karakterizacijo dodatnih molekularnih podtipov nedrobnoceličnega pljučnega raka, kot sta rak s prisotnimi EGFR aktivirajočimi mutacijami in rak z ALK prerazporeditvami.³ maintenance, and progression in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Še več, proti tem vodilnim onkogenom so razvili tarčna zdravila, zaviralce tirozinske kinaze, ki so pokazala izjemno učinkovitost tako v kliničnih raziskavah kakor tudi v rutinski praksi. V primerjavi s standardno, za vse bolnike enako sistemsko zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine zdravljenje s tarčnimi zdravili vodi v veliko daljše zazdravitve in v do sedaj nikoli videna srednja preživetja bolnikov okoli 30 mesecev.⁴

Danes je znanih in določljivih že več kot 10 molekularnih tarč, večina pri neploščatoceličnem nedrobnoceličnem pljučnem raku, in na številne od teh tarč so danes že dostopna ali pa v razvoju tarčna zdravila. Žal pri ploščatoceličnem raku in drobnoceličnem raku do danes niso ugotovili vodilnih onkogenov. Tarčno zdravljenje ostaja za enkrat omejeno na bolnike z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom.

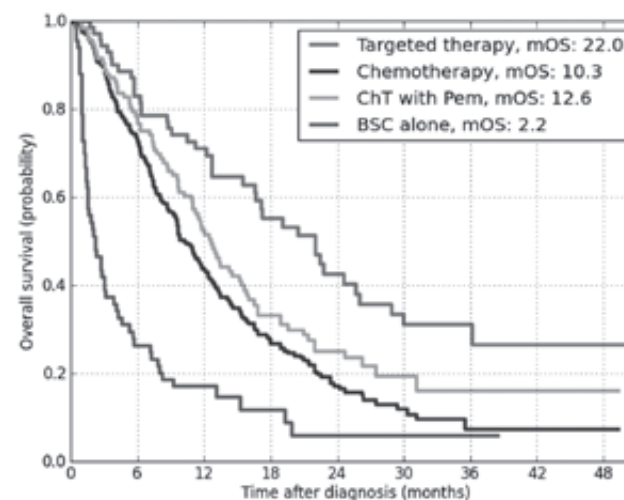
Imunoterapija pljučnega raka je naslednja zelo obetavna terapija, ki bo v bližnji bodočnosti gotovo izboljšala učinkovitost zdravljenja raka pljuč. Trenutno so najbolj daleč v razvoju in najbolj obetavni zaviralci imunskih stikal (*ang. checkpoint inhibitors*), ki so pokazali razmeroma veliko učinkovitost in varnost pri pljučnem raku.⁵ Tako tarčna zdravila kot imunoterapijo že preizkušajo v dopolnilnem sistemskem zdravljenju operabilnega pljučnega raka in jih bomo v naslednjem desetletju zelo verjetno pričeli uporabljati tudi v zgodnejših stadijih bolezni.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Proti EGFR in proti ALK usmerjeno zdravljenje

Mutacije EGFR so gotovo ena najbolj poznanih tarč nedrobnoceličnega pljučnega raka. Prisotne so v okoli 10 % primarnih tumorjev pri kavkazijski populaciji in kar 40 % pri azijski populaciji. Pogostejše so pri žleznem raku, nekadilcih in ženskah.⁶ Kinase inhibitor. In-frame deletions occur in exon 19, whereas point mutations occur frequently in codon 858 (exon 21). Njihovemu odkritju leta 2004 je hitro sledila potrditev njihove nesporne napovedne vrednosti za odgovor na proti EGFR usmerjene zaviralce tirozinske kinaze (TKI). Kmalu je prva velika prospektivna klinična raziskava učinkovitosti EGFR TKI gefitiniba proti kemoterapiji pokazala značilno boljši odgovor (71 % proti 47 %) ter značilno daljši srednji čas do napredovanja bolezni v prid gefitiniba (9,5 proti 6,3 mesecev) ter do takrat še nikoli opaženo, neverjetno dolgo srednje celokupno preživetje bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim rakom (21,6 proti 21,9 mesecev).⁷ Kasneje je še šest podobnih raziskav nedvomno potrdilo značilno dobrobit EGFR TKI, gefitiniba, erlotiniba in afatiniba kot prvi red zdravljenja EGFR mutiranega nedrobnoceličnega raka.⁴

Tudi slovenski preliminarni podatki potrjujejo te izjemne izide zdravljenja z EGFR TKI pri bolnikih, ki so na podlagi rutinsko določenih EGFR mutacij v zadnjih letih prejeli EGFR TKI na Kliniki Golnik v rutinski klinični praksi. Po podatkih bolnišničnega registra pljučnega raka je bilo srednje celokupno preživetje za obdobje 2010–2013 pri teh bolnikih 22 mesecev, kar je enkrat več v primerjavi s 11 mesečnim srednjim preživetjem v istem obdobju zdravljenih s kemoterapijo (*Slika 1*).⁸



Slika 1. Preživetja bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč (Register pljučnega raka Klinike Golnik 2010–2013)

Drugi mejnik v tarčnem zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka predstavljajo prerazporeditve ALK, ki so jih odkrili leta 2007 in so se kmalu pokazale kot dobra tarča za proti ALK usmerjenim zdravilom. ALK prerazporeditve so prisotne pri okoli 5 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom, ponovno najpogosteje pri bolnikih z žleznim rakom in nekadilcih ter pri mlajših bolnikih.⁹ Prisotnost EGFR mutacij in ALK prerazporeditev je medsebojno izključujoča. Izjemni rezultati zdravljenja s prvim proti ALK usmerjenim zdravilom krizotinibom, z okoli 70 % odgovorom na zdravljenje in dolgimi remisijami okoli 10,9 mesecev so vodile FDA k pospešeni registraciji tega zdravila, zgolj na podlagi izsledkov kliničnih študij I. in II. faze. Kasneje sta dve dodatni prospektivni klinični raziskavi potrdili te izsledke in dokazali tudi večjo učinkovitost krizotiniba v primerjavi s kemoterapijo tako v prvem kot drugem redu zdravljenja ALK pozitivnega nedrobnoceličnega raka (za pregled glej Cufer in Knez).⁴

Na podlagi zgoraj opisanih izsledkov predstavlja zdravljenje s proti EGFR oziroma ALK usmerjenimi TKI prve generacije (z afatinibom, erlotinibom, gefitinibom oziroma krizotinibom) standardno zdravljenje bolnikov z razsejanim EGFR oziroma ALK pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Zdravljenje izvajamo na podlagi standardno določenih mutacij EGFR in prerazporeditev ALK v tkivu prvotnega tumorja ali zasevkov pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim (Tabela 1).¹⁰ Izredno pomembno je, da določanje mutacij lahko izvajamo samo v izurjenem in akreditiranem laboratoriju, ki je vključen v medlaboratorijski nadzor kvalitete dela. Tarčno zdravljenje brez dobro in zanesljivo določene tarče je zatek v prazno.

Tabela 1. Standardno določani molekularni označevalci/vodilni onkogeni nedrobnoceličnega pljučnega raka, tarčna zdravila prve generacije in njegova učinkovitost

Molekularni označevalec	Tarčna zdravila	Pričakovani odgovor na zdravljenje	Pričakovani čas do napredovanja bolezn	Pričakovano preživetje
EGFR mutacije	Afatinib, Erlotinib, Gefitinib	60–83 %	9–14 mes	18–38 mes
ALK prerazporeditve	Krizotinib	50–80 %	9–18 mes	do 24 mes
ROS1 prerazporeditve	Krizotinib	64 %	Ni podatka	Ni podatka

Kljub veliki učinkovitosti tarčnega zdravljenja s proti EGFR in ALK usmerjenimi TKI pa se tekom zdravljenja razsejane bolezn vedno razvije odpornost na zdravljenje in bolezen začne ponovno rasti, v povprečju se to zgodi po letu dni zdravljenja. Glavni razlog rezistence pri EGFR pozitivnih rakih je pojav rezistenčnih mutacij EGFR, predvsem mutacij T790M. Pri ALK pozitivnih rakih pa polovica rakov ostane ob rezistenci

na zdravila prve generacije še vedno ALK odvisnih. Pri teh bolnikih so pokazala učinkovitost zdravila nove generacije proti EGFR oziroma ALK usmerjenih TKI. To sta zdravila AZD9291 in rocletinib za EGFR pozitivno bolezen ter ceritinib in alektinib za ALK pozitivno bolezen. Ceritinib je ameriška agencija za zdravila FDA že na podlagi v drugi in prvi liniji zdravljenja dosežene primerljive učinkovitosti krizotinibu odobrila za zdravljenje ALK pozitivnega nedrobnoceličnega raka. Ceritinib lahko uporabljajo kot prvo zdravljenje ali pa kot drugo, po napredovanju bolezn ob krizotinibu.¹¹ Zdravilo je znotraj sočutnega programa trenutno dostopno tudi slovenskim bolnikom z ALK pozitivno boleznijo po napredovanju bolezn na krizotinib.

Določena zdravila nove generacije TKI so učinkovita tudi pri zasevkih v centralni živčni sistem. Ti so pri bolnikih z EGFR in še zlasti ALK pozitivnim nedrobnoceličnim rakom pljuč pogosto prisotni.

Za premišljeno in smiselno uporabo tarčnih zdravil je vedno znova potreben podatek o trenutno prisotnih molekularnih alteracijah v rakavem tkivu in ponovne biopsije tumorjev. Izraženost vodilnih onkogenov se med systemskega zdravljenja pogosto spreminja in je potrebno zdravljenje prilagajati molekularnim spremembam. Ker je dostop do tumorskega tkiva pri bolnikih s pljučnim rakom pogosto težak, je še toliko bolj ohrabrujoč podatek, da je mogoče molekularne spremembe in vodilne onkogene enako zanesljivo kot v tumorskem tkivu določiti tudi v cirkulirajoči DNA, za katero je potreben samo preprost odvzem krvi iz periferne vene.¹²

V primeru, da nimamo na voljo tarčnih zdravil nove generacije, je potrebno pri bolnikih z napredovanjem bolezn ob tarčnem zdravljenju razmisliti o uvedbi kemoterapije ali pa nadaljevanju zdravljenja s TKI prve generacije ob dodatnem obsevanju posameznih zasevkov, zlasti v centralnem živčnem sistemu. Nikoli ne smemo zaradi neučinkovitosti prekiniti določenega tarčnega zdravljenja pred začetkom drugega protirakavega zdravljenja, kajti pri petini bolnikov pride ob prekinitvi zdravljenja do zelo hitre rasti rakavega tkiva, t.i. fenomena *flare-up*.

DRUGA TARČNA ZDRAVLJENJA

Poleg mutacij EGFR in prerazporeditev ALK so danes znani in določljivi še drugi molekularni označevalci nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki so vodilni onkogeni raka. Za nekatera izmed njih že imamo razvita tarčna zdravila. Med njimi je potrebno omeniti prerazporeditve ROS1, ki so prisotne pri dobrem procentu bolnikov z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Zelo dobro odgovorijo na zdravljenje (80 % delež odgovorov) s krizotinibom, ki ni samo učinkovit ob razporeditvah ALK, ampak deluje tudi kot inhibitor ROS1 tirozinske kinaze.¹³ We conducted a retrospective study in centers that tested for ROS1 rearrangement. Eligible patients had stage IV lung adenocarcinoma, had ROS1 rearrangement according to fluorescent in situ hybridization, and had received crizotinib therapy through an indivi-

dual off-label use. Best response was assessed locally using RECIST (version 1.1 Zato nekatere mednarodne smernice že priporočajo rutinsko določanje ROS1 in tarčno zdravljenje s krizotinibom pri ROS1 pozitivnih bolnikih.¹⁴

Mutaciji HER2 in BRAF sta naslednja vodilna onkogeni nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki ju lahko zanesljivo določamo in so zanj že razvili učinkovita tarčna zdravila.¹⁵ Thoracic oncology has witnessed an unprecedented outburst of knowledge regarding molecular biology of non small-cell lung cancer (NSCLC). Proučujejo pa se številne druge vodilne onkogene in proti njim usmerjena tarčna zdravila, kot so RET, PIK3CA, FGFR1, DDR2, SOX, tudi pri ploščatoceličnem raku pljuč, pri katerem za enkrat še nimamo na voljo nobenega tarčnega zdravljenja. Za mutacije KRAS, ki so prisotne kar pri 25–30 % bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pretežno neploščatoceličnim, tudi še nimamo učinkovitega tarčnega zdravljenja. Morda je razlog temu velika molekularna heterogenost KRAS pozitivnega nedrobnoceličnega in dejstvo, da KRAS mutacija ni izključni vodilni onkogen teh rakov.

IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija predstavlja danes enega največjih upov in izzivov zdravljenja številnih rakov, tudi pljučnega. Kljub nekaj relativno obetavnih izsledkov s cepivi je bil največji preboj na področju imunoterapije pljučnega raka narejen v zadnjih letih z uvedbo zdravljenja z inhibitorji imunskih stikal, t.i. *check point* inhibitorji (CPI).⁵ Inhibitorji CPI zavrejo delovanje na tumorskih celicah induciranih ligandov (PD-L1 in PD-L2), ki preko na limfocitih T prisotnega imunskega stikala PD-1 blokirajo T limfocite pri njihovem napadu na rakave celice.¹⁶

Monoterapija s proti PD-1 in PD-L1 usmerjenimi CPI, nivolumabom, pembrolizumabom in atezolizumabom se je v dosedanjih kliničnih raziskavah izkazala kot učinkovita in varna pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Na zdravljenje odgovori okoli tretjina bolnikov, ne glede na predhodno sistemsko zdravljenje in, kar je najbolj pomembno, dosežene so dolgotrajne remisije.^{17–20} Prvi izsledki kažejo tudi na dejstvo, da bo zdravljenje s CPI enako učinkovito tudi pri drobnoceličnem pljučnem raku, za katerega do sedaj nismo imeli na voljo učinkovitega biološkega zdravljenja.²¹

Na podlagi izsledkov velike prospektivne klinične raziskave učinkovitosti zaviralca PD-1 nivolumaba pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom (CheckMate 017) je to zdravilo kot prvi CPI tik pred rutinsko uporabo za zdravljenje napredovalega ploščatoceličnega raka pljuč.¹⁷ Nivolumab je značilno zvišal delež odgovorov na zdravljenje in omogočil značilno daljša preživetja (9,2 proti 6,0 mesecev) v primerjavi s kemoterapijo z docetakselom. Obetavni so tudi izsledki zdravljenja z nivolumabom pri žlezem pljučnem raku. Pri obeh podtipih nedrobnoceličnega raka vodi zdravljenje z nivolumabom pri okoli tretjini bolnikov v zelo dolge zazdravitve in ti bolniki imajo tudi dolga preživetja.

Zdravilo nivolumab znotraj sočutnega programa predpisujemo tudi našim bolnikom. Za enkrat nimamo na voljo molekularnega označevalca, na podlagi katerega bi lahko vnaprej izbrali bolnike, ki bodo odgovorili na zdravljenje s CPI. Pri zdravljenju tako z inhibitorji PD-1 kot PD-L1 so zabeležili več odgovorov pri bolnikih z izraženostjo proteina PD-L1. Ker pa so odgovore zaznali tudi pri PD-L1 negativnih bolnikih, se postavlja dvom v ustreznost metodologije določanja PD-L1 kot tudi samega PD-L1 kot dobrega napovednega dejavnika za odgovor na CPI. Prve korake v smeri raziskovanja izražnosti in napovednega pomena PD-L1 smo naredili tudi na Kliniki Golnik.²²

NEŽELENI UČINKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA IN IMUNOTERAPIJE

Proti EGFR in proti ALK usmerjeni TKI so varna zdravila, ki v primerjavi s kemoterapijo redkeje povzročajo težke, življenje ogrožajoče neželene učinke. Delež bolnikov, ki med zdravljenjem doživijo neželene učinke katerekoli stopnje, pa je visok, okoli 80 %. Bolniki zdravila prejemajo stalno in na domu.

Najpogostejša neželena učinka proti EGFR usmerjenih TKI sta spremembe kože in nohtov ter driska (*Tabela 2*). Oba neželena učinka je mogoče preprečiti ali pa vsaj omiliti z ustreznimi ukrepi, katere mora dobro poznati in jih upoštevati tako medicinsko osebje kot tudi bolnik. Potrebna sta skrbna higiena in nega kože z vlažilnimi mazili na osnovi sečnine in ustrezna prehrana, prilagojena odvajanju blata. Ob hujših spremembah kože je potrebno razmisliti o lokalni ali celo parenteralni uporabi antibiotikov ter kortikosteroidov.²³ Ob hujši driski je poleg hidracije in diete potrebno uvesti zdravljenje z loperamidom.²⁴ Če se pojavijo hujše spremembe, je potrebno zdravljenje za nekaj dni tudi prekiniti, ob tem pa se potruditi, da s podpornimi ukrepi in zdravljenjem bolniku omogočimo čimprejšnje nadaljevanje tarčnega zdravljenja.

Tabela 2. Preprečevanje in zdravljenje kožnih sprememb ob zdravljenju s proti EGFR in proti ALK usmerjenimi tarčnimi zdravili

Preprečevanje in blage spremembe	Redna higiena kože, uporaba vlažilnih krem z ureo (5-10%), zaščita pred soncem
Zmerne spremembe	Dodatno topikalni antibiotiki Dodatno topikalni glukokortikoidi
Hude spremembe	Dodatno sistemski antibiotik doksiciklin Dodatno sistemski glukokortikoidi

Od ostalih neželenih učinkov je pogosto poslabšanje jetrnih testov, ki izjemno redko povzročata klinično pomembno okvaro jeter, pogosto pa zahteva prekinitve zdravljenja.

Proti ALK usmerjena zdravila prav tako pogosto povzročajo drisko in spremembe jetrnih testov, redkeje pa kožne spremembe. Dodatno lahko povzročijo blage motnje vida in motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, ki večinoma ne zahtevajo ukrepanja ali prekinitve zdravljenja.

Proti EGFR in ALK usmerjeni TKI nove generacije prinašajo s seboj nove sopojave, na katere moramo biti pozorni, to so hiperglikemija, motnje srčnega ritma in še druge.

Neželen učinek zdravljenja s proti EGFR ali ALK usmerjenimi TKI je lahko tudi pneumonitis. K sreči je ta zaplet zelo redek in se pojavi pri zelo majhnem deležu bolnikov. Ob nepojasnjenem pojavu kratke sape ali kašlja je potrebno pomisliti na pneumonitis in bolnika nemudoma napotiti k lečečemu onkologu. Pneumonitis zahteva prekinitev zdravljenja s tarčnim zdravilom in uvedbo podpornega zdravljenja z glukokortikoidi.

Zdravljenje z imunoterapijo s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi CPI izvajamo v bolnišnici. Ta zdravila so humanizirana monoklonska protitelesa in akutne preobčutljivo-stne reakcije ob aplikaciji zdravil so izredno redke. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki pa se pogosto pojavijo med zdravljenjem. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, spremembe kože, driska, spremembe jetrnih testov in spremembe v delovanju žlez z notranjim izločanjem, zlasti hipofizitis s posledičnim hipotireoidizmom in hipogonadizmom (za pregled glej Postow, 2015).²⁵

Okoli dve tretjini zdravljenih izkusi vsaj enega od teh neželenih učinkov, ki pa so večinoma blagi in ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Samo pri okoli desetini bolnikov se katerikoli od teh neželenih učinkov razvije v hujši obliki in je zato potrebna začasna ali trajna prekinitve zdravljenja. Večinoma se težave pojavijo v prvih tednih zdravljenja in nato minejo. Blage oblike ne zahtevajo zdravljenja, pri težjih zapletih pa je potrebno imunoterapijo prekiniti in uvesti imunosupresivno peroralno zdravljenje z glukokortikoidi. Z imunoterapijo pogojeno drisko ne zdravimo z loperamidom, ampak glukokortikoidi. Čeprav je zdravljenje z glukokortikoidi ob imunoterapiji zaradi njihovega imunosupresivnega delovanja nezaželeno, pa kratkotrajna terapija z glukokortikoidi in prekinitve imunoterapije po dosedanjih opažanjih ne zmanjšata učinkovitosti CPI.

Pneumonitis ob imunoterapiji s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi CPI je po dosedanjih opažanjih zelo redek, razvije se pri manj kot 1% bolnikov. Je pa to resen zaplet ki zahteva takojšnjo napotitev k onkologu in imunosupresivno zdravljenje.

Interakcije med zdravili so podrobno raziskane že v fazi razvoja novejših zdravil. Posebno pozornost zahtevajo pri vseh peroralnih tarčnih zdravilih, medtem ko so interakcije z monoklonskimi protitelesi (-mabih) manj pogoste in manj raziskane.^{26,27} Pri

peroralnih tarčnih zdravilih, zaviralci tirozinske kinaze, moramo izpostaviti farmakokinetične interakcije na nivoju absorpcije in na nivoju metabolizma. Večina peroralnih tarčnih zdravil je namreč topna v nizkem pH^{27,28} in ob sočasnem jemanju z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu (torej, antacidi kot npr. hidrotalcit, H₂-antagonisti, kot npr. ranitidin ali zaviralci protonске črpalke, kot npr. omeprazol), se lahko zmanjša topnost tarčnih zdravil in njihova biološko uporabnost (to je obseg aplicirane učinkovine, ki pride v sistemski krvni obtok), kar posledično ogrozi njihovo učinkovitost. Da bi se temu izognili, je seveda najprej potrebno skrbno pretehtati, ali je nadaljevanje zdravljenja z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu, nujno in, v kolikor je, je smiselno časovno ločiti jemanje obeh zdravil, in sicer tako, da bolnik najprej vzame tarčno zdravilo in šele 2 uri zatem drugo zdravilo.

Drugi sklop interakcij predstavljajo interakcije na nivoju metabolizma. Velika večina peroralnih tarčnih zdravil je podvržena obsežnemu metabolizmu, večinoma z encimi iz družine citokromov-P450 (CYP), redka peroralna tarčna zdravila, ki se ne presnavljajo z jetrnimi CYP (npr. afatinib), pa so substrati za prenašalne proteine (npr. P-glikoprotein), ki sodelujejo pri izločanju učinkovine iz telesa. Ker se inhibitorji in induktorji prenašalnih proteinov in CYP v veliki meri prekrivajo, je razmislek o interakcijah na nivoju metabolizma nujen ob vsakem predpisu novih zdravil pri vseh peroralnih tarčnih zdravilih. Med zdravili, ki stopajo v tovrstne interakcije, izpostavljamo v *Tabeli 3* tista, predpisana za zdravljenje akutnih stanj, in tista, ki so pogosto v uporabi.

Pri interakcij ne smemo pozabiti tudi na prehranske dodatke in zdravila rastlinskega izvora, npr. šentjanževko, grenivko, ki lahko preko CYP-ov spremenijo plazemske koncentracije zdravil in njihovo posledično učinkovitost ter toksičnost.

Ker v primeru interakcije nimamo zanesljivih podatkov o tem, kako prilagoditi odmerke tarčnega zdravila, prekinitvi zdravljenja s tarčnim zdravilom se pa seveda želimo izogniti, je vedno potrebno poiskati ustrezno zamenjavo, ki ne stopa v interakcije, oziroma razmisliti o ukinitvi katerega od zdravil oziroma prehranskih dodatkov. Farmakokinetika monoklonskih teles se povsem razlikuje od peroralnih tarčnih zdravil: zaradi parenteralne aplikacije procesi na nivoju absorpcije niso relevantni, poglavitne vloge pri njihovem izločanju imajo zelo zmogljivi procesi celičnega katabolizma, npr. proteoliza, in niso podvržene interakcijam na nivoju CYP ali prenašalnih proteinov.²⁶ Zaradi teh razlogov lahko pričakujemo, da imajo tarčna zdravila iz skupine monoklonskih protiteles majhen potencial za stopanje v farmakokinetične interakcije.

Nekatera tarčna zdravila, npr. ALK TKI krizotinib in ceritinib, podaljšujejo QT interval in je zato sočasno zdravljenje z drugimi zdravili s podobnim vplivom kontraindicirano. Med slednjimi izpostavljamo zdravila s pomembnim vplivom na QT interval, ki so v pogosti uporabi (*Tabela 3*). Tovrstnim interakcijam se je potrebno izogniti.

Tabela 3. Najbolj pogosto uporabljena zdravila, ki stopajo v klinično pomembne interakcije s peroralnimi tarčnimi zdravili za zdravljenje raka pljuč²⁹

Inhibitorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
CYP 3A4	Antibiotiki: klaritromicin, Antimikotiki: itakonazol, vorikonazol , flukonazol Kardiovaskularna zdravila: diltiazem, verapamil Drugo: aprepitant
CYP 2D6	Antidepresivi: bupropion, fluoksetin, paroksetin , duloksetin Antimikotiki: terbinafin Drugi: mirabegron, propafenon
CYP 1A2	Antibiotiki: ciprofloksacin
P-glikoprotein	Antibiotiki: klaritromicin Antimikotiki: itakonazol Kardiovaskularna zdravila: amiodaron, dronedaron, ranolazin, verapamil
Induktorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: zmanjšajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
Antiepileptiki:	karbamazepin, fenitoin , barbiturati (metilfenobarbital, primidon)
Druga:	rifampicin , šentjanževka, cigaretni dim (samo za zdravila, ki se presnavljajo preko CYP 1A2)
Zdravila, ki pomembno podaljšajo QT interval	
Antibiotiki	Moksifloksacin
Kardiovaskularna zdravila	Amiodaron, dronedaron, sotalol , ranolazin,
Psihiatrična zdravil	Haloperidol , citalopram, escitalopram, triciklični antidepresivi, zipresidon, promazin
Druga	Metadon, ondansetron, sildenafil, vardenafil

V krepkem so zapisana zdravila, za katere pričakujemo zelo velik obseg interakcije

Nekatere interakcije med zdravili lahko ogrozijo učinkovitost zdravljenja s tarčnimi zdravili, zato je pomembno tovrstne interakcije najprej prepoznati, nato razumeti in ustrezno ukrepati. Prvi korak v tej smeri je zagotovo omejiti predpis zdravil le na nujno potrebna.

ZAKLJUČKI

Razpoznavna molekularnih označevalcev, ki so vodilni onkogeni raka pljuč, je omogočila razvoj tarčnih zdravil in že vodila v izboljšanje preživetij, zlasti žensk s pljučnim rakom. Danes je mogoče določiti že vsaj 10 molekularnih označevalcev pljučnega raka, večinoma pri neploščatoceličnem raku. Za večino teh označevalcev so razvili ali pa razvijajo tarčna zdravila.

Proti mutacijam EGFR in prerazporeditvam ALK usmerjeno tarčno zdravljenje s TKI je učinkovitejše od kemoterapije in vodi v do sedaj nikoli dosežena srednja preživetja okoli 30 mesecev. Določanje teh dveh molekularnih tarč v tumorskem tkivu ali krvi bolnikov z neploščatoceličnim pljučnim rakom in tarčno zdravljenje pozitivnih bolnikov je danes standard. Enako se zdi smiselno za ROS1 označevalec.

Imunoterapija predstavlja novo, obetavno biološko zdravljenje pljučnega raka. Na zdravljenje s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi zaviralci imunskih stikal (CPI) odgovori tretjina bolnikov s pljučnim rakom. Pomembno je, da so zazdravitve in preživetja bolnikov, ki odgovorijo na zdravljenje, izjemno dolgotrajna ter da je to zdravljenje učinkovito tudi pri ploščatoceličnem in verjetno tudi drobnoceličnem pljučnem raku, za katera do sedaj nismo imeli učinkovitega biološkega zdravljenja.

Najpogostejša neželena učinka proti EGFR ali ALK usmerjenih TKI so kožne spremembe in driska. Oba neželena učinka je mogoče z ustreznimi preventivnimi ukrepi, katere morata dobro obvladati tako medicinsko osebje kot bolnik, v veliki meri preprečiti ali zelo omiliti. Imunoterapija z inhibitorji imunskih stikal pa je, kot kažejo izsledki prvih raziskav, povezana s presenetljivo malo neželenimi učinki. Najpogostejši sopojavi so avtoimunske pogojene spremembe kože, driska, hipofizitis in hepatitis. Zelo redko so neželeni učinki težki in zahtevajo prekinitve zdravljenja ter uvedbo glukokortikoidov.

Tarčno zdravljenje je v zadnjih letih že izboljšalo preživetja bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim rakom pljuč. Razvoj novih tarčnih zdravil in uvedba imunoterapije ter uvajanje teh novih načinov sistemskega zdravljenja v zdravljenje zgodnjih oblik pljučnega raka pa bodo vodili v boljša preživetja bolnikov z pljučnim rakom.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citirano 2014 Apr 22]. Dosegljivo na <http://globocan.iarc.fr>.
2. Zadnik V, Primic Žakelj M, Onkološki inštitut Ljubljana. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na www.slora.si.
3. Li T, Kung H-J, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1039-49.
4. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1189-203.
5. Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 974-84.
6. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, 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*. 2004; 101: 13306-11.
7. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
8. Cufer T. Lung cancer registry in Slovenia. In: 14th Central European Lung Cancer Conference; 2014.
9. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
10. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1681-90.
11. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189-97.
12. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1345-53.
13. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 992-9.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Version 7.2015. 2015. [citirano 2015 Sep 3]. Dosegljivo na www.nccn.org.
15. Califano R, Abidin A, Tariq N-U-A, Economopoulou P, Metro G, Mountzios G. Beyond EGFR and ALK inhibition: unravelling and exploiting novel genetic alterations in advanced non small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 401-11.
16. Sharma P, Allison J. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015; 348: 56-61.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Eberhardt WE, Poddubska E, Antonia S, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
18. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract]. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): LBA109.
19. Spira A, Park K, Mazières J, Vansteenkiste JF, Rittmeyer A, Ballinger M, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). [Abstract]. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): 8010.
20. Garon EB, Rizvi N a, Hui R, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015: 2018-28.
21. Ott PA, Fernandez MEE, Hirt S, Kim DW, Moss RA, Winsor T, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. [Abstract]. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): 7502. [citirano 2015 Sep 1]. Dosegljivo na <http://meetinglibrary.asco.org/content/148558-156>.
22. Janžič U, Kern I, Čavka L, Janžič A, Cufer T. PD-L1 expression in NSCLC: expression in tumor cells (TCS) and tumor infiltrating lymphocytes (TILS) according to histology. In: Central European Oncology Conference. A best of ASCO meeting. Book of abstracts. 2015. p. 69.
23. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C, Uttenreuther-Fischer M, Stammerberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013: 721-8.
24. Yang CJ, Reguart N, Barinoff J, Köhler J, Al E. Diarrhea associated with afatinib an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013: 729-36.
25. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. In: 2015 ASCO Educational Book. 2015. p.76-83.
26. Seitz K, Zhou H. Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: reality check. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1104-18.
27. Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 692-706.
28. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 179-96.
29. Baxter K, Preston C. Stockley's drug interactions. 2015. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na <http://medicinescomplete.com>.

PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI IN POSTOPKI PRI ZDRAVLJENJU NAPREDOVALEGA RAKA PLJUČ

Aljaž Hojski

Oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Izhodišča. Paliativni oziroma podporni postopki in posegi so namenjeni lažšanju težav in izboljšavi kvalitete življenja. Kirurški posegi so v pomoč pri razreševanju dispnoje zaradi plevralnega izliva ali zaradi zapore dihalnih poti. Občasno se srečujemo z disfagičnimi bolniki zaradi razraščanja malignega tkiva v mediastinumu. V izbranih primerih so smiselni večji posegi pri bolnikih z velikimi razpadajočimi tumorji.

Zaključki. Kirurški posegi segajo od enostavnih torakalnih punkcij in torakalnih drenaž do ponovne vzpostavitve dihalne in prebavne poti z vstavljanjem opornice. Občasno se odločimo tudi za večje operativne posege, da bi odstranili razpadajoče tumorske mase. S tem izboljšamo kvaliteto življenja in omogočimo nadaljevanje onkološkega zdravljenja.

UVOD

Paliativni oziroma podporni postopki in posegi so namenjeni lažšanju težav in izboljšavi kvalitete življenja. Na ta način pogosto pomagamo bolnikom s pljučnim rakom.¹ Ali je bolnik inoperabilen, moramo ponovno in ponovno pretresati in spremeniti, če potrebuje paliativni kirurški poseg.² Bolniki s pljučnim rakom so mnogokrat npr. dispnoični, kar je lahko posledica vrste stanj, vključno s tekočino v plevralni votlini ali blokado dihalnih poti in kar lahko zahteva kirurški poseg. Podoba, če bolnik ne more zaužiti hrane zaradi prizadetosti medpljučja in zapore požiralnika, kirurg skupaj z zdravnikom druge stroke presoja, ali je potrebna in smiselna kirurška intervencija. Čeprav je zdravljenje s kemo/radioterapijo lahko v opisanih primerih učinkovito in bolniku znatno olajša stanje, lahko simptome hitreje odpravimo s kirurškim posegom.

V sodelovanju z Onkološkim inštitutom Ljubljana smo pričeli aktivneje zdraviti bolnike z velikimi razpadajočimi tumorji pljuč. Taki bolniki so do sedaj prejeli najboljše možno podporno zdravljenje. Naše prve izkušnje kažejo, da lahko s toaletnim kirurškim posegom omogočimo dodatno onkološko zdravljenje. Sicer bolnik z ab-

scesom, ki se razvije zaradi razpadajočega tumorja ali zaradi zapore dihalnih poti, ni primeren za specifično onkološko zdravljenje. Pogosto so ti bolniki oslabei in septični. V takem stanju lahko kemoterapija in obsevanje povzročita resne zaplete. Kirurška odstranitev nekrotičnega tkiva omogoči bolniku, da si ponovno nabere moči in prične z onkološkim zdravljenjem.

ZDRAVLJENJE PLEVRALNIH IZLIVOV

Plevralna punkcija je pogosta diagnostična metoda, pa tudi metoda zdravljenja plevralnega izliva.³ Tekočina pritiska na pljuča in povzroča težave pri dihanju. Pri posegu omrtnimo mesto punkcije. S pomočjo različnih vrst punkcijskih igel, ki jih preko medrebrnega dela torakalne stene uvedemo v plevralni prostor, izpraznimo tekočino. Vse pogosteje uporabljamo ultrazvok za oceno mesta punkcije. Tako zmanjšamo število zapletov: poškodb intratorakalnih in abdominalnih organov.

Trajnejšo rešitev ponavljajočih plevralnih izlivov omogočata plevralna drenaža in pleurodeza. Opisanih je vrsta agensov, ki sprožijo draženje in fibrozni proces, s tem pa zlepljenje parietalne in visceralne plevre. Tako zapremo plevralni prostor in onemogočimo ponovno nabiranje tekočine. Pri nas najpogosteje uporabljamo smukec in tudi raztopino povidon joda. Poseg lahko opravimo v operacijski dvorani s pomočjo torakoskopije. Kirurški poseg omogoča odvzem biopsijskih vzorcev za dodatne histopatološke analize, razrešitev ujetih pljuč in natančnejšo razporeditev agensa za pleurodezo. Kirurški poseg povezujemo z manjšimi bolečinami, višjo uspešnostjo in izboljšano kakovostjo življenja po posegu. Drenažno cevko pustimo na mestu še nekaj dni, da izprazni preostalo tekočino.

Trajni drenažni kateter Pleurx™ (Slika 1) je novejša metoda lažšanja težav pri ponavljajočih se plevralnih izlivih.⁴ En konec katetra (tanke, fleksibilne silikonske cevke) s posebnim standardiziranim kirurškim postopkom v lokalni anesteziji vstavimo v plevralno votlino. Drugi konec ostane zunaj prsnega koša, na njega pritrdimo posebne zbiralne posode, ki omogočajo izčrpavanje plevralne tekočine. Standardiziran postopek izčrpavanja lahko bolnik izvede v domačem okolju ob dogovorjenih terminih. Material je na voljo v lekarnah oziroma specializiranih trgovinah na naročilnico, ki jo izda izbrani zdravnik. Postopek je neboleč, ima malo zapletov, trajna uporaba povzroči spontano pleurodezo in takrat lahko kateter odstranimo.



Slika 1. Set za drenažo Pleurx™.

ZDRAVLJENJE PERIKARDIALNIH IZLIVOV

Pljučni rak se lahko razširi tudi v področje perikarda in srca, povzroči nastanek perikardialnega izliva. Ta zaradi stiskanja srca moti njegovo funkcijo. Izvajamo perikardio-centeze: z vodilno iglo pod ultrazvočno kontrolo vstavimo drenažni kateter v prostor okrog srca. Perikardialno okno je druga, trajnejša možnost. Gre za torakoskopski kirurški postopek, ko izrežemo del (2 x 2 cm) perikarda, da se perikardialna tekočina drenira v plevralni prostor, ki ima večjo sposobnost reabsorpcije tekočine.

ZDRAVLJENJE OBSTRUKCIJE DIHALNIH POTI

Maligno tkivo, ki vrašča v velike dihalne poti, lahko te poti zapre in povzroči zaplete, kot so pljučnica in dispnoja. Na voljo je nekaj metod zdravljenja.

Fotodinamična terapija (PDT) je uporabna pri zdravljenju začetnih stopenj malignih sprememb, kot so karcinom *in situ* ali za zmanjšanje tumorske mase, ki zapira veliko dihalno pot.⁵ Fotofrin™ apliciramo parenteralno, v nekaj dneh se nakopiči v malignih celicah. Z bronhoskopom v dihalne poti vstavimo vir laserske svetlobe in ga aktiviramo. Tak uničuje rakave celice. Postopek lahko ponavljamo. Glavni stranski učinek je fotosenzitivnost, bolniki se v času terapije ne smejo gibati na soncu (4-6 tednov). Ta terapija v Sloveniji ni na voljo, najbližji center je v Gradcu v Avstriji.

S pomočjo laserja ali elektrokavterizacije zdravimo majhne tumorje v dihalnih poteh. Podobno ga lahko uporabimo za rekanalizacijo, če so dihalne poti zaprte s tumorsko maso. Vir laserske svetlobe in elektrodo za kavterizacijo uvajamo s pomočjo bronhoskopa. Postopek lahko po potrebi ponavljamo, zaplete se lahko s perforacijo dihalne poti in krvavitvijo. Podoben je postopek krioterapije. Nobena od naštetih metod ne pomaga pri ekstraluminalni kompresiji, ki je pri tumorjih pljuč pogost vzrok za zaporo velikih dihalnih poti.

Velike dihalne poti lahko pred zunanjim pritiskom, vraščanjem in preraščanjem s tumorskimi masami zaščitimo s pomočjo endoluminalnih opornic. Uporabljamo silikonske in samoraztezne s silikonem oblečene metalne opornice. Za tip opornice se odločimo na podlagi preiskave CT, tam izmerimo potrebne dolžine in premere. Po rekanalizaciji (balonski dilataciji, elektrokavterizaciji, laserski ablaciji...) s pomočjo bronhoskopa vstavimo opornico, s katero omogočimo trajnejšo prehodnost in pridobimo čas za drugo terapijo.

ZDRAVLJENJE OBSTRUKCIJE PREBAVNE POTI IN BRONHO-EZOFAGEALNIH FISTUL

Bolnikov z obstrukcijo zgornje prebavne poti (požiralnika) je v klinični praksi našega Oddelka za torakalno kirurgijo celo več kot tistih z obstrukcijo dihalnih poti. Zaporo prebavnih poti povzroči neposredno preraščanje centralno ležečega tumorja, lahko

je posledica pritiska povečanih bezgavk v medpljučju. Po širjenju lumna požiralnika s pomočjo bužijev vstavimo kovinsko, samo-raztezno oblečeno opornico (Slika 2). Vrsto in dolžino opornice določimo s pomočjo kontrastne preiskave požiralnika ali s pomočjo preiskave CT.



Slika 2. Endoluminalna opornica za požiralnik.

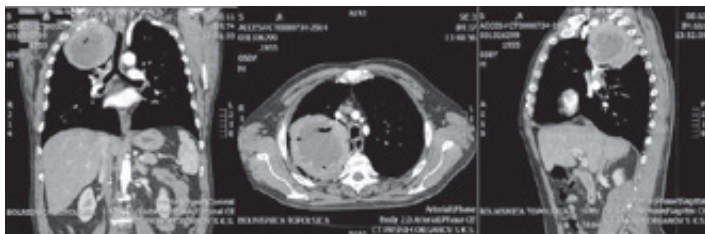
Večjo težavo predstavljajo tumorji, ki vraščajo v požiralnik, saj so bolj čvrsti. Rekanalizacija požiralnika je težja. Med bužiranjem ali balonsko dilatacijo lahko požiralnik raztrgamo. Ob krvavitvi bolnika v tem primeru najbolj ogroža razsoj bakterijske flore v medpljučje in nastanek mediastinitisa. Manjše perforacije in tudi prej nastale fistule med požiralnikom in dihalnimi potmi zelo uspešno zdravimo s pomočjo omenjenih opornic v požiralniku. V takem primeru občasno vstavimo tudi opornico v dihalne poti.

ZDRAVLJENJE VELIKIH RAZPADAJOČIH TUMORJEV PLJUČ

Bolnik z velikim razpadlim pljučnim rakom s stadijem bolezni IIA ali višjim je ob rakavi bolezni tudi neposredno ogrožen zaradi aktivnega vnetnega procesa.⁶ Tak zaplet malignoma je relativno redek, a predstavlja nepremostljivo oviro za običajni pristop k zdravljenju s kemo- in/ali radioterapijo. Zdravljenje zahteva širok multidisciplinaren pristop. Paliativa kirurška odstranitev obolelega pljučnega parenhima z zmanjšanjem tumorskega in vnetnega bremena je ena od možnih rešitev, oziroma oblika zdravljenja. Z retrospektivno analizo podatkov o bolnikih, ki smo jih zdravili med leti 2008 in 2014 na Oddelku za torakalno kirurgijo, UKC Maribor, smo že ocenili trajanje in zaplete takega zdravljenja. Ocenili smo tudi vpliv posega na sposobnost bolnikov za nadaljnje zdravljenje, vpliv na preživetje, kvaliteto življenja, potrebo po dodatnih obravnava.

V šestih letih smo zdravili 12 bolnikov z velikimi nekrotičnimi tumorji stadijev II, III ali IV, T2b-4NxM0-1b (primer je na Sliki 3). Povprečno trajanje zdravljenja v intenzivni negi je bilo 3,2 dni, celokupna povprečna ležalna doba 2pa 0,9 dni. 5 od 12 bolnikov je prejelo adjuvantno onkološko terapijo, 4 bolniki so preživeli vsaj eno leto od

kirurškega posega. Perioperativne zaplete smo zabeležili pri 25 %, različne pooperativne zaplete pa pri 75 % operirancev. Subjektivno so bolniki ob ambulantnih kontrolah navajali izboljšanje počutja, izboljšanje telesne zmogljivosti, manjšo potrebo po analgetikih in antipiretikih.



Slika 3. Velik razpadajoč tumor desnega zgornjega režnja pljuč.

Bolniki z velikimi razpadlimi tumorji in znaki limfogenih in/ali hematogenih zasevkov niso primerni za kemo- ali radioterapijo. V izbranih primerih lahko opravimo paliativno kirurško resekcijo, ključno je stanje zmogljivosti bolnika. Na ta način zmanjšamo tumorsko in predvsem infektivno breme. S takim pristopom omogočimo bolnikom nadaljnjo onkološko zdravljenje, obenem pomembno izboljšamo njihovo kvaliteto življenja, zmanjšamo potrebo po hospitalnem in ambulantnem zdravljenju ter zmanjšamo obolenost in izboljšamo preživetje. Rezultati zdravljenja naše retrospektivne analize nam omogočajo načrtovanje večje, najboljše multicentrične ali večnacionalne klinične raziskave za realno oceno pomena takega pristopa k zdravljenju. Tako bi razjasnili odprte dileme ob tovrstnem zdravljenju.

LITERATURA

1. Henson LA, Gomes B, Koffman J, Daveson BA, Higginson IJ, Gao W. Factors associated with aggressive end of life cancer care. *Support Care Cancer* 2015. [Epub ahead of print]; [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na <http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-2885-4>
2. Lukič F. Paliativno zdravljenje. *Obz Zdrav Nege* 1979; 13: 137-43.
3. Cheng AM, Wood DE. Surgical and endoscopic palliation of advanced lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 779-90.
4. Haas AR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing, and a decision approach. *Chest* 2007; 132: 1036-41.
5. Chen K-C, Hsieh Y-S, Tseng Y-F, Shieh M-J, Chen J-S, Lai H-S, et al. Pleural photodynamic therapy and surgery in lung cancer and thymoma patients with pleural spread. *PLoS One* 2015; 10: e0133230. [citirano 2015 Avg 25]. Dosegljivo na <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0133230>
6. Hojski A. Abscedirajoči tumorji - smiselnost paliativnih posegov. In: V: Crnjac A, Hojski A, editors. Zbornik vabljenih predavanj ob 60. obletnici Oddelka za torakalno kirurgijo UKC Maribor. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za torakalno kirurgijo; 2014. p. 69-76.

PALIATIVNO OBSEVANJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Danijela Štrbac

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Pljučni rak je heterogena bolezen, ki v svoji metastatski obliki povzroča številne težko obvladljive simptome. Obsevanje zasevkov in primarnega pljučnega tumorja lahko pri večini bolnikov zmanjša breme simptomov pljučnega raka. Najpogostejše indikacije za obsevanje so: bolečina (kostna in mehkotkivna), glavobol in drugi simptomi pri možganskih zasevkih, krvavitev, dispneja, zapora večjih dihalnih poti, preprečevanje kostnih dogodkov, kot so patološki zlomi, utesnitev hrbtenjače, operacije kosti. Tako najpogosteje obsevamo kostne zasevke in zasevke v glavi ter primarni pljučni tumor. Izbiramo lahko med različnimi obsevalnimi dozami in v novejšem času tudi tehnikami. Izbor bolnikov in obsevalno dozo, narekuje predvsem stanje zmogljivosti bolnikov in učinek, ki ga želimo doseči. Največkrat se odločamo za obsevanja z manjšim številom frakcij (1 X 8 Gy ali 4 x 5 Gy), ki so enako učinkovita kot daljša obsevanja in bolnikom omogočijo dober paliativen učinek.

Zaključki. S paliativnim obsevanjem lahko pri bolnikih z napredovalo boleznijo in neobvladljivimi simptomi hitro in učinkovito omilimo bolečine in druge simptome. Ko se odločimo za paliativno obsevanje, ne postavljamo v ospredje kontrolo bolezni in podaljševanje življenja, temveč želimo bolnikom omogočiti boljšo kakovost življenja v zadnjih mesecih oz. tednih.

UVOD

Pljučni rak je heterogena bolezen tako po svojih bioloških značilnostih (patohistologija, genetika) kot v poteku bolezni, vendar pri večini bolnikov lokoregionalno recidivira in/ali napreduje v metastatsko obliko.

Ko je bolezen že močno napredovala in ko je specifično, v bolezen usmerjeno zdravljenje izčrpano, se pri bolnikih s pljučnim rakom pojavijo velikokrat težko obvladljivi simptomi, kot so glavobol, dispneja in bolečina. V tej fazi napredovale bolezni nastopi potreba po lokalnem obvladovanju simptomov, predvsem pa za izboljšanje kvalitete življenja.

Obsevanje je že desetletja znana terapevtska metoda, ki učinkovito zmanjša breme težko obvladljivih simptomov pljučnega raka in na ta način izboljša kvaliteto življenja bolnikov s pljučnim rakom. Poleg tega, da je zdravljenje hitro in učinkovito, je tudi stroškovno upravičeno in ne predstavlja dodatnega bremena za že izčrpanega bolnika, saj je lahko že ena sama obsevalna frakcija lahko učinkovita.¹ Najpogosteje obsevamo kostne in možganske zasevke ter primarni pljučni tumor.

OBSEVANJE KOSTNIH ZASEVKOV

Obsevanje kostnih zasevkov se pri pljučnem raku ne razlikuje od obsevanja pri drugih tumorjih. Doze in radioterapevtski režimi, ki jih uporabljamo, so največkrat izbrani na podlagi izkušenj in klinične ocene bolnikovega stanja.

Bolniki so največkrat obsevani po režimu: 5 X 4 Gy, 1 x 8 Gy, 6 x 4 Gy ali 10 x 3 Gy. Pri pripravi na obsevanje na simulatorju je zelo pomembno, da bolnika pomirimo, mu povemo, koliko bo predvidenih frakcij obsevanja, da obsevanje traja približno nekaj minut, da ga ne bo bolelo, da ne bo seval, ko konča obsevanje in podobno.

Večina novejših prospektivnih kliničnih raziskav se osredotoča na oceno protibolečinskega učinka obsevanja, potrebe po ponovnem obsevanju, preprečevanje kostnih dogodkov (patološke zlome, utesnitve hrbtenjače, operacije kosti, hiperkalcemije), akutne stranske učinke obsevanja pa tudi čedalje bolj na ocenjevanje kakovosti življenja obsevanih bolnikov. Zaključki večine študij so, da obsevanje lahko pomaga pri kontroli bolečine pri 50–80 % obsevanih bolnikov, pri tretjini bolnikov pa lahko povsem odpravi bolečino obsevanega mesta.² Velike razlike v kontroli bolečine so predvsem posledica subjektivnega doživljanja bolečine in metodoloških pomanjkljivosti pri ocenjevanju le-te.

Mnogokrat se postavlja vprašanje frakcionacije oz. učinkovitosti različnih terapevtskih režimov. Klinične raziskave so pokazale, da je razlika v kontroli bolečine med več frakcijami in eno samo večjo frakcijo pod 1 %.³ V primeru enkratnega obsevanja (1 X 8 Gy) se pojavlja manj akutnih zapletov (mukozitisi, slabosti). Pogosteje pa pri visokih dnevniških frakcijah zaznavajo t.i. *flair up* fenomen. V področju kostnega zasevka se pojavi manjši edem, kar lahko stopnjuje bolečino. Pri teh bolnikih je tako ob obsevanju potrebna dodatna medikamentozna terapija bolečine z analgetiki ali pa kratkotrajno predpisovanje kortikosteroidov.³⁻⁷

Razlika, ki se pojavlja med več in eno samo obsevalno frakcijo, je v potrebi po ponovnem obsevanju, saj je pri enkratnem obsevanju ta potreba 20 %, pri večkratnem pa 8 %. Ni povsem jasno, ali se potreba po ponovnem obsevanju pojavi zaradi slabe kontrole bolečine po prvem obsevanju ali zaradi novonastale bolečine.⁸ Tako se svetovna priporočila nagibajo k enkratnemu obsevanju kostnih zasevkov pri slabo pokretnih bolnikih s krajšo pričakovano življenjsko dobo.

Posebne okoliščine nastopijo pri bolnikih, pri katerih so prisotni zasevki v hrbtenici in kjer grozi kompresija hrbtenjače. V takih primerih se odločamo za urgentno obsevanja in uvedbo kortikosteroidov po že izdelani klinični poti. Največkrat imajo ti bolniki številne zasevke po hrbtenici in slabo splošno stanje zmogljivosti, zato niso primerni za kirurško zdravljenje. Pri bolnikih z enim ali dvema zasevkoma in z dobrim stanjem zmogljivosti lahko kirurgija v kombinaciji s pooperativnim obsevanjem bistveno prispeva k izboljšanju kvalitete življenja in celo skromno vpliva na celokupno preživetje (126 vs. 100 dni).^{9,10}

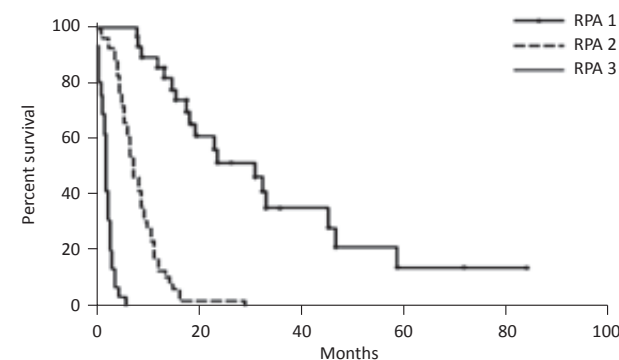
Hkrati s klasičnimi obsevalnimi tehnikami se pojavljajo tudi tehnike stereotaktične radiokirurgije in radionuklidov, ki v sodobni radioterapiji zavzemajo pomembno mesto tudi pri paliativnem obsevanju.

OBSEVANJE MOŽGANSKIH ZASEVKOV

Pri bolnikih z možganskimi zasevki obstaja več tako radioterapevtskih kot kombiniranih zdravljenj. Bistvena je razdelitev bolnikov glede na pričakovano življenjsko dobo, na katero vplivajo bolnikova starost, ocena splošnega stanja zmogljivosti in lokalna kontrola bolezni. Splošno stanje zmogljivosti ocenjujemo po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije [WHO] od 0 do 4, kjer je 0 najboljše stanje, ali po lestvici Karnofskega od 10 do 100, kjer je 100 najboljše stanje. Za najboljše stanje bi morali biti bolniki asimptomatski.

Na podlagi omenjenih kriterijev bolnike razdelimo v tri skupine, določene s t.i. rekurzivno delitveno analizo (*recursive partitioning analysis*, RPA):

- I. bolniki stari manj kot 65 let, stanje po Karnofskem nad 70 %, dobra lokalna kontrola bolezni, brez drugih oddaljenih zasevkov;
 - II. vsi bolniki, ki ne spadajo v I. in II. skupino;
 - III. nad 65 let, Karnofsky pod 70 %
- Srednje preživetje I. skupine je 7,5 mesecev, II. skupine 4,5 mesecev in III. skupine 2,5 meseca (*Slika 1*).^{11,12}



Slika 1. Bolniki v treh skupinah RPA in njihovo preživetje v mesecih.

Pri bolnikih z visoko oceno zmogljivosti (po Karnovskem nad 70 %) in z resektabilnimi možganskimi zasevki velikost do približno 4cm, se lahko odločamo med enakovrednimi terapevtskimi možnostmi: (1) kirurška odstranitev zasevka in nato pooperativno obsevanje celotne glave; (2) radiokirurgija in obsevanje celotne glave, (3) samo radiokirurgija ali (4) radiokirurgija/kirurška odstranitev z obsevanjem pooperativne votline.

Pri zasevkih nad 4 cm in bolnikih z dobro oceno zmogljivosti (RPA I ali II) se odločimo za kirurško zdravljenje z pooperativnim obsevanjem celotne glave ali obsevanjem pooperativne votline.

Nekateri zasevki so zaradi anatomsko neugodnega položaja, tudi če so bolniki v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, neresektabilni. V takih primerih se ponovno odločamo na podlagi števila in velikosti zasevkov med radiokirurgijo z ali brez obsevanja celotne glave.^{14,15}

Bolniki, ki po kriterijih RPA spadajo v III. skupino, so najbolj individualno obravnavani, saj ni jasnih dobrot obsevanja. Pričakovana življenjska doba v tej skupini je manj kot tri mesece. Bolnike v tej skupini lahko obsevamo ali pa se odločimo za podporno zdravljenje, največkrat s kortikosteroidi.¹⁶

Kortikosteroide uvajamo pogosto pri bolnikih z možganskimi zasevki, saj imajo lahko že ob odkritju le teh prisoten edem ali pa pride do edema ob obsevanju. Če so bolniki hospitalizirani ali imajo disfagijo, se odločimo za deksametazon intravenozno (i.v.) ali subkutano (s.c.). Pri ambulantno vodenih bolnikih pa predpišemo terapijo *per os* z metilprednizolonom. Aplikacijo deksametazona i.v. ali s.c. na domu počasi opuščamo, odkar imamo na voljo deksametazon sirup. Odmerek titriramo do pričakovanega kliničnega učinka, največkrat zadostuje do 8 mg deksametazona dvakrat dnevno. Po zaključenem obsevanju odmerek deksametazona oz. ekvivalenta metilprednizolona znižujemo za 4 mg tedensko. Če se ob zniževanju kortikosteroida ponovno pojavijo simptomi ali pa se stopnjujejo, odmerek zvišamo na predhodno vrednost. Zelo pogosto se namreč dogaja, da bolnika vnovič sprejme v bolnico dežurni zdravnik, ker so se ponovno pojavili nevrološki simptomi, bolnik pa si je prehitro zniževal odmerek kortikosteroidov.

OBSEVANJE PRIMARNEGA PLJUČNEGA TUMORJA

Kadar je breme primarnega tumorja na pljučih preveliko, se pojavijo težko obvladljivi simptomi in znaki kot so hemoptize/hemoptoe, dispneja, obstrukcije velikih dihalnih poti in bolečina v prsnem košu.

Takrat nastopi potreba po paliativnem obsevanju primarnega pljučnega tumorja. Tako kot pri vseh do sedaj opisanih oblikah paliativnega obsevanja želimo doseči

čim hitrejši nadzor simptomov in čimmanj akutnih stranskih sopojevov ter izboljšati bolnikovo kakovost življenja.

S kakšnim odmerkom, oz. frakcionacijo dosežemo najboljši učinek obsevanja, ni povsem jasno. V dnevni praksi največkrat uporabljamo odmerke: 5 x 4 Gy, 2 x 8 Gy in 10 x 3 Gy. Številne analize in raziskave so imele cilj določiti najbolj optimalen obsevalni režim.¹⁷⁻²⁰ Lahko povzamemo zaključke teh kliničnih raziskav:

1. obsevalni režimi so primerljivi med seboj, saj vsi omogočijo podobno izboljšanje simptomov;
2. akutna toksičnost (radiomukozitis) se pojavi pri višjih dnevniških odmerkih;
3. bolniki v dobrem stanju zmogljivost imajo nekaj dobrot pri dolgotrajnem preživetju, če uporabimo višje odmerke (5 % višje preživetje v prvem letu in 3 % višje preživetje v drugem letu).¹⁹

kljub podatkom iz literature, ki nakazujejo nekoliko višje preživetje pri višjem skupnem odmerku, se v praksi odločamo najbolj na podlagi stanja zmogljivosti bolnika. Dobre izkušnje imamo z enkratnim obsevanjem (1 X 8Gy), ki zmanjša breme bolnikovih simptomov in hkrati bolnika najmanj obremenjuje z obiski radioterapevtskega oddelka. Ob takem obsevanju bolniki največkrat nimajo akutnih ali poznih posledic obsevanja ali pa te neznatne.

ZAKLJUČKI

Ko se odločamo za paliativno obsevanje bolnikov s pljučnim rakom, se odločamo najprej glede na bolnikovo stanje zmogljivosti, nato glede na razpoložljive podatke iz literature in naše izkušnje. Zavedati se moramo, da so pri tovrstnem zdravljenju naši cilji drugačni, saj ne želimo podaljševati življenja, temveč želimo bolniku zmanjšati trpljenje in mu omogočiti čim boljše kakovost življenja. S tem načinom zdravljenja ne dodajamo dneve življenju, temveč življenje dnevom.

LITERATURA

1. Nieder C, Norum J. Palliative radiotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Palliat Med* 2013; 2: 51-3.
2. Chow E, Harris K, Fan G, Sao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-36.
3. Gojkovič Horvat A, Kovač V, Strojjan P. Radiotherapy in palliative treatment of painful bone metastases. *Radiol Oncol* 2009; 43: 213-24.
4. Price PJ, Hoskin P, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247-55.

5. [Hirokawa Y, Wadasaki K, Kashiwado K, Kagemoto M, Katsuta S, Honke Y, et al. A multiinstitutional prospective randomized study of radiation therapy of bone metastases.] [Japanese]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1988; 48: 1425-31.
6. Okawa T, Kita M, Goto M, Nishijima H, Miyaji N. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. Radiother Oncol 1988; 13: 99-104.
7. Cole D. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. Clin Oncol 1989; 1: 59-62.
8. Roos D, Turner S, O'Brien P, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, et al. Randomized trial of 8Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiother Oncol 2005; 75: 54-63.
9. Rades D, Lange M, Veninga T, Rudat V, Bajrovic A, Stalpers LJ, et al. Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 228-34.
10. Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. Radiol Oncol 2008; 42: 23-31.
11. Gaspar LE, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 745-51.
12. Gaspar L, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 1001-6.
13. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC et al. Whole brain radiation therapy with and without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363: 1665-72.
14. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 898-903.
15. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 427-34.
16. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971; 111: 334-336.
17. Bezjak A, Dixon P, Brundage M, Tu D, Palmer MJ, Blood P, et al; Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 719-28.
18. Erridge SC, Gaze MN, Price A, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, et al. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. Clin Oncol 2005; 17: 61-7.
19. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. J Clin Oncol 2008; 26: 4001-11.
20. Kepka L, Olszyna-Serementa M. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2010; 10: 559-69.

PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Maja Ebert Moltara

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Pljučni rak spada med najpogostejše in hkrati tiste rake z najkrajšimi 5-letnimi preživetji. V Sloveniji je rak pljuč odkrit v omejeni obliki le v 14 %, ostali pa so že z oddaljenimi ali lokalnimi zasevki. Večina med njimi potrebuje dobro podporno in paliativno oskrbo. Bolnik z napredovalim, neozdravljivim rakom pljuč se lahko srečuje s številnimi simptomi: dražeč kašelj, hemoptize (izkašljevanje krvi), težko dihanje (hitra zadihanost), izguba apetita, utrujenost, pogoste okužbe. Oddaljeni zasevki lahko povzročajo bolečino, otekline zgornjega dela telesa (sindrom zgornje vene kave), glavobol, vrtoglavico, zlatenico,...

Zaključki. Medtem ko je glavni cilj specifičnega onkološkega zdravljenja podaljševanje življenja, se podporno in paliativno zdravljenje usmerjata na kvaliteto življenja. Le sočasno izvajanje postopkov specifičnega in podpornega/paliativnega zdravljenja lahko doseže želene učinke, to je čim daljše in hkrati kvalitetno preživetje.

UVOD

V Sloveniji sodi pljučni rak med pogoste rake, saj vsako leto odkrijemo več kot 1200 novih primerov. Od tega je v dobri polovici rak odkrit že v fazi z oddaljenimi zasevki, v tretjini primerov pa v lokalno napredovali obliki. Večina teh bolnikov je deležna specifične onkološke terapije in zato tudi potrebuje ustrezno podporno terapijo. Smrtnost je prav tako visoka, saj povprečno letno zaradi raka pljuč umre preko 1100 bolnikov, kar predstavlja letno skoraj 20% vseh smrti zaradi raka.¹ Bolniki z rakom pljuč potrebujejo dobro in pravočasno podporno in paliativno oskrbo.

DEFINICIJE

Med specifična onkološka zdravljenja štejemo vsa sistemska zdravljenja (kemoterapija, tarčna zdravljenja), s katerimi želimo upočasniti rast in razmnoževanje rakavih

celic. Kadar uporabljamo sistemsko zdravljenje pri neozdravljivi bolezni, le to lahko poimenujemo paliativna sistemska terapija. Tudi zdravljenja, kot so radioterapija in kirurški posegi, so lahko specifični in usmerjeni k upočasnjevanju napredovanja, vendar so pri neozdravljivi bolezni vedno izvajani v podpornem/paliativnem smislu.

Paliativna oskrba je celostna oskrba bolnika z neozdravljivo boleznijo. Glavni cilj paliativne oskrbe je zagotavljanje čim večje kvalitete življenja (2).²

Pri bolniku z neozdravljivo boleznijo sta izraza paliativna in podpora terapija sinonima. Pri bolnikih z ozdravljivo obliko bolezni pa uporabljamo zgolj izraz podpora terapija in obravnava simptomov zaradi zdravljenja bolezni. Ponekod v svetu so zaradi strahu in napačnega razumevanja izraza paliativna oskrba, oddelke za paliativno oskrbo preimenovali v oddelke za podporno zdravljenje. Vsebina dela na teh oddelkih se ob tem ni spremenila.

PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA

Podporna in paliativna oskrba sta pri oskrbi bolnika z rakom nepogrešljivi. Vsi zdravniki, ki obravnavajo bolnike z neozdravljivo boleznijo, morajo imeti osnovno znanje podporne in paliativne oskrbe. V primerih kompleksnejših simptomov in zapletov pa je potrebno sodelovanje strokovnjakov, ki imajo dodatna ali specialna znanja iz podporne in paliativne oskrbe.

10 TEMELJNIH NAČEL PALIATIVNE OSKRBE

Paliativna oskrba³

- skrbi za večplastno oskrbo bolnikov z neozdravljivo boleznijo in hkrati nudi podporo svojcem obolelih,
- je primerna v vseh fazah neozdravljive bolezni,
- njeno zgodnje vključevanje v celostno obravnavo je danes standardna oskrba bolnikov z neozdravljivo obliko raka,
- je primerna tudi pri oskrbi bolnikov z neonkološkimi kroničnimi obolenji,
- zdravi bolečino in ostale simptome celostno – npr. *“total pain”*,
- obravnava klastre simptomov, saj se simptomi ne pojavljajo posamezno, temveč v skupkih, medsebojno tesno povezani (npr. težko dihanje – strah – bolečina, bruhanje - neješčnost – izguba teže,...),
- nudi bolnikom in svojcem tudi čustveno oporo,
- strokovno pomaga in svetuje pri kompleksnih situacijah in težavah v komunikaciji znotraj in izven družine,
- se sooča s številnimi strahovi, miti, barierami, npr. UPANJE...,
- je tudi stroškovno smiselna.

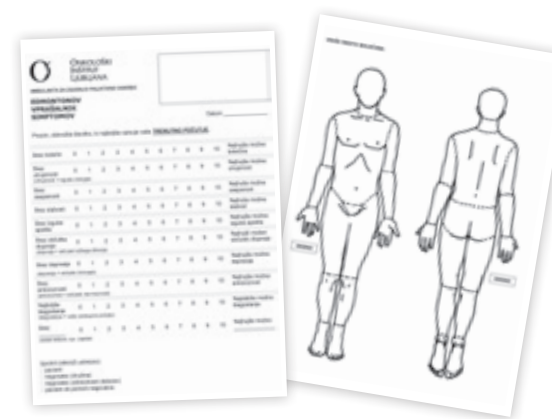
Danes imamo več trdnih dokazov, da je zgodnja paliativna oskrba ustrezna in primerena.⁴ Zato naj bi tudi predstavljala standardno obravnavo vseh obolelih s pljučnim rakom. Osnovno paliativno oskrbo naj nudi izbrani družinski zdravnik in lečeči specialist. Kot smo zapisali, le kadar pride do zapletenih, kompleksnih situacij svetujemo vključevanje strokovnjakov z dodatnimi znanji iz podporne in paliativne oskrbe.

OBRAVNAVA SIMPTOMOV

V podporni in paliativni oskrbi zdravimo simptome. Da bi jih lahko zdravili, moramo simptome ustrezno

- prepoznati,
- oceniti njihovo izraženost,
- prepoznati pod- ali precenjenost,
- ločiti reverzibilne in ireverzibilne simptome.

Prepoznavanje simptomov je lahko enostavno, vendar včasih dolgotrajno. Nekateri bolniki določenih simptomov na preprosto vprašanje kot je: »Kako ste?«, ne bodo nikoli navedli. Ker jih ne ocenjujejo za pomembne, ker ne verjamejo, da je stanje mogoče izboljšati, ker jih je sram ali ker se jih niti ne zavedajo. Pomagajo lahko standardni vprašalniki, ki jih bolniki izpolnijo že pred pregledom pri zdravniku. V teh vprašalnikih ocenijo tudi izraženost simptoma. Primer takega vprašalnika je Edmontonov vprašalnik simptomov (*Edmonton Assessment Scale of Symptoms, ESAS*) na Sliki 1. Vprašalnik lahko izpolni bolnik sam, svojci ali bolnik s pomočjo zdravstvenega osebja. Študije, in tudi praksa, kažejo, da zaposleni v zdravstvu pogosto podcenjujejo simptome, med tem ko jih svojci precenjujejo. Nikoli ne smemo pozabiti, da je izraženost simptoma vedno subjektivna ocena bolnika samega.



Slika 1. Edmontonov vprašalnik simptomov – slovenski prevod.

Ločevanje med reverzibilnimi in ireverzibilnimi simptomi je v paliativni oskrbi kritična točka obravnave vsakega simptoma. Reverzibilni simptomi morajo biti vzročno

obravnavani. Od tega odstopamo zgolj, kadar bi ukrepi, ki bi jih za to potrebovali, bolnika nepotrebno obremenjevali.

Primer reverzibilnega simptoma: težko dihanje zaradi plevralnega izliva. Kadar bolniku vožnja v zdravstveno ustanovo, kjer lahko varno izvedejo izpraznilo plevralno punkcijo, ne predstavlja prevelikega napora, je poseg smiseln in lahko olajša težko dihanje, kadar pa imamo aktivno umirajočega, kjer mu prevoz predstavlja preveliko breme ali celo škodo (možnost dodatnih zapletov med transportom), pa je napotitev na tak poseg neustrezna in obremenjujoča za bolnika.

Primer ireverzibilnega simptoma: težko dihanje zaradi napredujočih pljučnih metastaz. Za lajšanje uporabimo splošne in medicinske ukrepe. Med splošne spadajo: ustrezno vlažen, hladen zrak, odprt, svetel prostor, uporaba ročnih ventilatorčkov, odprtje okna,... Medicinski ukrepi so: ustrezno titrirana zdravila kot so preparati morfija, anksiolitiki,...

CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNIKA

Bolnika z neozdravljivo boleznijo je potrebno obravnavati celostno. Obravnava zgolj fizičnih simptomov (bolečina, slabost, bruhanje,...) je za bolnika sicer zelo pomembna, vendar je bolnik ustrezno oskrbljen le, kadar so vključeni tudi elementi psihološke, duhovne in tudi socialne podpore. V ta namen je potrebno imeti na voljo skupino strokovnjakov (psihologi, socialni delavci, duhovni svetovalci, prostovoljci), ki se po potrebi dodatno vključujejo v obravnavo bolnika.

ZAKLJUČKI

Bolniki s pljučnim rakom se med in tudi po zaključku specifičnega zdravljenja srečujejo s številnimi simptomi. Simptome lahko ustrezno obravnavamo, če jih prepoznamo in ocenimo. Paliativna oskrba je obravnava neozdravljivo bolnega in ima več obdobji. V zgodnjem obdobju predstavlja pomembno podporo bolniku med specifičnim zdravljenjem, v zadnjem obdobju življenja pa skrbi za udobje in ustrezno podporo tako bolniku kot svojcem.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
2. Srdjan Novaković, Barbara Jezeršek Novaković, Primož Strojman, Janez Žgajnar. Onkologija. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba; 2009.
3. Strand JJ, Kamdar MM, Carey EC. Top 10 things palliative care clinicians wished everyone knew about palliative care. Mayo Clin Proc 2013; 88: 859-65.
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733-42.

ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA - PERSPEKTIVA DVEH DESETLETIJ

Matjaž Zwitter,¹ Tina Žagar²

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, ² Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča. Natančnejša diagnostika in usmerjeno zdravljenje sta privedli do zmernega izboljšanja napovedi poteka bolezni.

Zaključki. Primarna preventiva, zgodnje odkrivanje, razumen pristop pri zdravljenju z upoštevanjem značilnosti vsakega posamičnega bolnika ter dobra podporno in paliativno zdravljenje ostajajo temelj obravnave pljučnega raka tudi v prihodnjem desetletju.

UVOD

Pogled nazaj nam pomaga pri razumevanju sedanosti in pri predvidevanju prihodnosti. Na kratko bomo torej pregledali novosti pri obravnavi pljučnega raka v zadnjih dvajsetih letih in poskusili napovedati razvoj v bodoče.

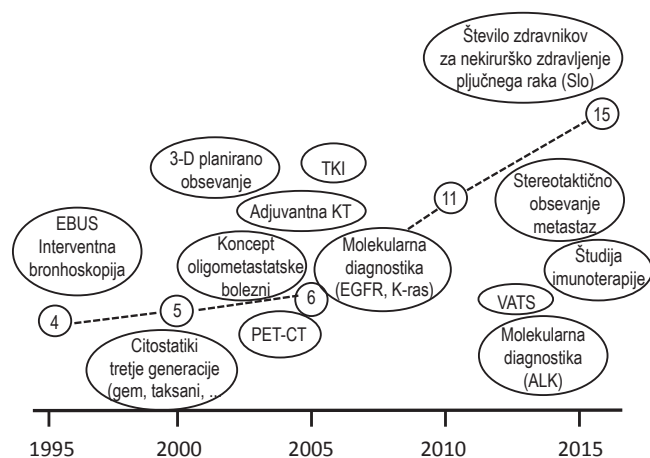
DVAJSET LET NAPREDKA PRI DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU

Dolga desetletja je pri obravnavi pljučnega raka prevladoval pesimizem. Če izvzamemo redke bolnike z zgodnjimi stadiji, ki jih je kirurško zdravljenje lahko rešilo, je bilo vse ostalo zdravljenje omejeno na paliacijo težav. Slabi napovedi bolezni se je pridružila še krivda samopovzročene bolezni. Tako ni nepričakovano, da so bili pred 20 leti v Sloveniji le štirje zdravniki, ki so se posvečali nekirurškemu zdravljenju pljučnega raka.

Od sredine devetdesetih let pa so se pričele vrstiti novosti v diagnostiki in zdravljenju, ki so korenito spremenile naš pogled na biologijo in zdravljenje pljučnega raka (*Slika 1*).

Sodobna diagnostika nam daje dober temelj za odločitve o lokalnem in sistemskem zdravljenju. Endoskopska diagnostika z možnosti ultrazvočno vodene biopsije sumljivih bezgavk ter pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji z računalniško

tomografijo (PET-CT) bistveno prispevata k natančnejši zamejitvi bolezni. Za odločitve o sistemskem zdravljenju pa je ključen napredek v patologiji, ki nam s sodobnimi metodami lahko napove občutljivost raka na posamezne citostatike in na nova tarčna zdravila.



Slika 1. Najpomembnejše novosti pri diagnostiki in zdravljenju pljučnega raka v obdobju 1995–2015. ALK = anaplastična limfomska kinaza; EBUS = bronhoskopija z dodatnim ultrazvočnim pregledom; EGFR = receptor epidermnega rastnega faktorja; KT = kemoterapija; PET-CT = pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji z računalniško tomografijo; TKI = zaviralci tirozin kinaze; VATS = videotorakoskopska kirurgija

Pomemben napredek vidimo pri vseh načinih zdravljenja. Kirurško zdravljenje postaja vse bolj prilagojeno posamičnemu bolniku. Med kirurškimi posegi imajo danes pomemben delež videotorakoskopske operacije. Vse kaže, da prednost teh novih načinov kirurškega zdravljenja ni le v manjši poškodbi zdravega tkiva in zato hitrejšemu okrevanju bolnika, pač pa manj agresiven kirurški poseg sproži tudi manj izločanja ravnih dejavnikov, ki poleg vpliva na celjenje operativne rane morda lahko tudi pospešijo rast ostanka raka. Indikacije za kirurško zdravljenje niso omejene le na bolezni v omejenem stadiju, pač pa se širijo tudi na izbrane bolnike z oligometastatsko boleznijo, torej z majhnim številom zasevkov izven prsnega koša.

Novo tehnično možnosti so korenito spremenile tudi zdravljenje z obsevanjem. Natančna določitev obsevalnega področja ter računalniško planiranje omogočata, da

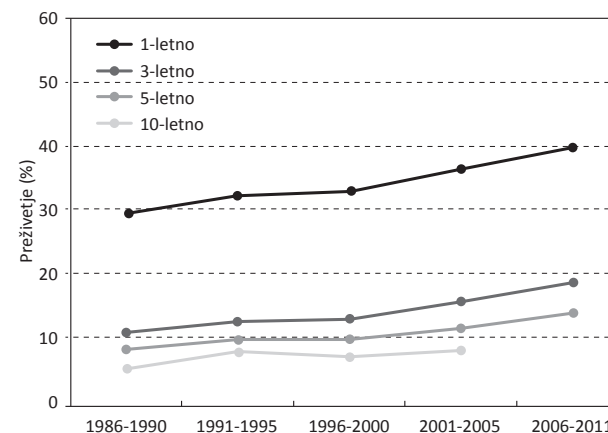
tarčni volumen obsevanja bistveno tesneje sledi tumorju, kar seveda zmanjšuje so-pojave in prispeva k uspešnejšemu zdravljenju. Standardni indikaciji za obsevanje sta zdravljenje inoperabilnih tumorjev in paliativno obsevanje pri napredovali bolezni. Tema indikacijama se v zadnjih letih pridružuje še tretja: zdravljenje bolnikov z zgodnjim pljučnim rakom, vendar z omejeno pljučno funkcijo, kjer je zelo natančna tehnika obsevanja dobra alternativa kirurškemu zdravljenju.

V sistemskem zdravljenju pljučnega raka smo dobili vrsto novih zdravil, ki jih uporabljamo po kirurškem zdravljenju (dopolnilno ali adjuvantno zdravljenje), kombinaciji z obsevanjem ali kot samostojno zdravljenje pri napredovali bolezni. Poleg citostatske terapije pri izbranih bolnikih uporabljamo tudi tarčna zdravila. Na obzorju je imunoterapija, ki je za zdaj še v obdobju kliničnih raziskav, zelo verjetno pa bo v bodoče indicirana vsaj pri nekaterih bolnikih.

Bilo bi narobe, če na tem mestu ne bi omenili tudi napredka pri podpornem in paliativnem zdravljenju. Prehransko svetovanje in zdravljenje, krepitev fizične in psihične kondicije bolnika ter vse oblike paliativnega zdravljenja so ključnega pomena tako za bolnike z ozdravljivo boleznijo, ki jim predlagamo intenzivno zdravljenje, kot tudi za bolnike, pri katerih bolezni ni ozdravljiva in kjer je glavni cilj kakovost bolnikovega življenja.

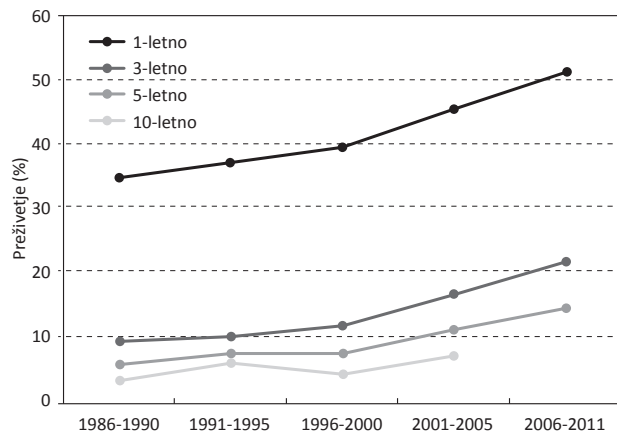
IZBOLJŠANJE PREŽIVETJA

Krivilje preživetja ne dopuščajo veliko olepšav: po preživetju je pljučni rak še vedno bolezen s slabo napovedjo. Če vzamemo vse bolnike, ne glede na stadij, se je 5-letno preživetje izboljšalo od 7,9 % za bolnike, zdravljene v letih 1986–1990, na 13,9 % za bolnike, zdravljene v obdobju 2006–2011 (Slika 2). Šest odstotkov – je to res številka, vredna vsega truda?

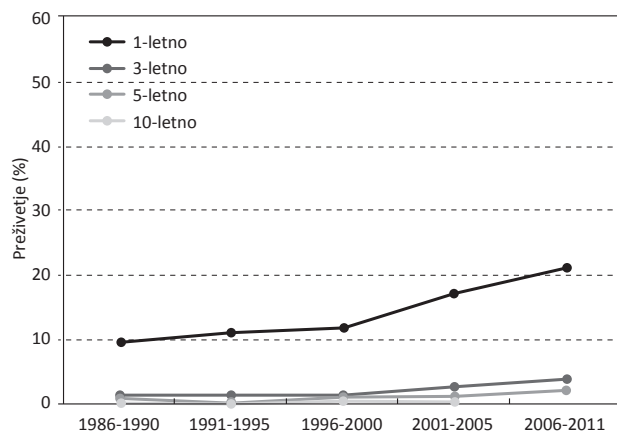


Slika 2. Preživetje vseh bolnikov s pljučnim rakom, Slovenija, obdobje diagnoze 1986–2011.

Pregled po posameznih stadijih bolezni pa našim prizadevanjem vendarle daje nekaj spodbude. Za bolnike z lokalno razširjenim rakom pljuč, torej za tiste, ki jih niso mogli uspešno zdraviti samo z kirurgijo, se je petletno preživetje popravilo od 6,1 % na 14,8 % (Slika 3). Če to povemo nekoliko drugače: bolnik z lokalno napredovalim rakom pljuč ima danes več kot dvakrat večje možnosti, da bo preživel 5 let, kot pred dvajsetimi leti. In tudi pri metastatskem pljučnem raku se je na vsaki časovni meji verjetnost preživetja najmanj podvojila (Slika 4).



Slika 3. Preživetje bolnikov z lokalno napredovalim pljučnim rakom, Slovenija, obdobje diagnoze 1986–2011.



Slika 4. Preživetje bolnikov z razširjenim pljučnim rakom, Slovenija, obdobje diagnoze 1986–2011.

KJE SMO IN KAJ SE KAŽE V PRIHODNOSTI?

Po dveh desetletjih intenzivnih temeljnih in kliničnih raziskav o pljučnem raku vemo precej več, zdravljenje je bolj usmerjeno, opazen napredek je pri kirurgiji in obsevalnem zdravljenju, na voljo so nam številna nova zdravila. Kljub temu je pljučni rak za družbo še vedno veliko breme, za večino bolnikov pa neozdravljiva bolezen.

Osnovna naloga še naprej ostaja preventiva. Ukrepe za omejevanje kajenja moramo usmeriti na najbolj ranljive skupine: na mlade, na kadilce v srednjih letih in na socialno šibke in obrobne skupine, ki jih sporočila o škodljivosti kajenja težje dosežejo. Poudariti moramo tudi pomen zaščite na delovnem mestu. Pljučni rak namreč ni le bolezen kadilcev, pač pa je tesno povezan tudi s poklicno izpostavljenostjo kancerogenom.¹ Tudi zgodnje odkrivanje pljučnega raka s sistematičnim presejanjem skupin prebivalstva z višjim tveganjem je ena od poti za zmanjševanje bremena te bolezni.²

Pri zdravljenju moramo ob vsej evforiji okrog novih zdravil poudariti, da za večino bolnikov s pljučnim rakom ta zdravila niso indicirana. Zaviralci tirozin kinaze kot najpogosteje uporabljana tarčna zdravila so indicirani le pri okrog 10 % vseh bolnikov s pljučnim rakom. Delež bolnikov, pri katerih so indicirana druga nova tarčna zdravila, je še bistveno nižji. Razumljivo je, da smo navdušeni, ko raziskave pokažejo na novo učinkovito zdravilo; ob tem pa moramo vedeti, da gre pogosto za zelo majhen delež vseh bolnikov s pljučnim rakom in da so stroški za ta nova zdravila nespodobno visoki. Pri večini bolnikov bomo še vedno uporabili citostatska zdravila. V izboru najprimernejših med številnimi kombinacijami citostatskih zdravil so še vedno možnosti za pomembne izboljšave. Upamo, da se bodo raziskave na tem področju nadaljevale kljub upadu zanimanja za zdravila, ki jim je že potekla patentna zaščita in zato zanje ni več komercialnega interesa.

Pri rednem zdravljenju, torej izven kliničnih raziskav, moramo poudariti, da so sprejete smernice zdravljenja le okvir, ki mu moramo vedno dodati tudi individualno presojo. Ko upoštevamo splošno stanje in spremljajoče bolezni, namreč za večino bolnikov lahko zaključimo, da ne bi bili primerni za vključitev v klinične raziskave, na katerih temeljijo smernice.

Dobro podporno in paliativno zdravljenje ostaja izjemno pomemben del obravnave bolnikov s pljučnim rakom. Začnemo s psihološko podporo: diagnoza pljučnega raka vsakomur prinese hud pretres in brez primerne motivacije, razumevanja in opredelitve ciljev bo zdravljenje težko izvedljivo. Pomoč pri reševanju socialnih težav, prehranska podpora in lajšanje simptomov bolezni so obvezna naloga v vseh obdobjih zdravljenja.

LITERATURA

1. Rajer M, Zwitter M, Rajer B. Pollution in the working place and social status: co-factors in lung cancer carcinogenesis. *Lung Cancer* 2014; 85: 346-50.
2. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF). *Ann Oncol* 2013; 24: 586-97.

Antiemetično zdravljenje, ki vključuje

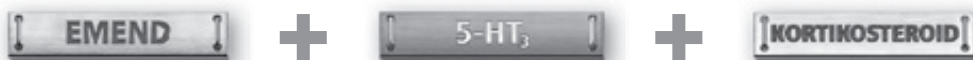
EMEND™ **IVEMEND™**
(aprepitant, MSD) (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

PREPREČEVANJE AKUTNE IN ZAPOZNELE SLABOSTI IN BRUHANJA povezanih s kemoterapijo^a z uvedbo TRITIRNEGA ZDRAVLJENJA^b



Prvi dan prvega ciklusa začnite s
tritirnim zdravljenjem – EMEND ali IVEMEND,
antagonist 5-HT₃ in kortikosteroid –
za preprečevanje CINV.

^b Tritirno zdravljenje = EMEND, antagonist 5-HT₃ in kortikosteroid.



^a zelo emetogeno kemoterapijo raka s cisplatinom in z zmerno emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih.



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 49/50,
Pripravljeno v Sloveniji, avgust 2015, ONCO-1160066-0000 EXP: 08/2017

Samo za strokovno javnost. Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept,
zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emend,
ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

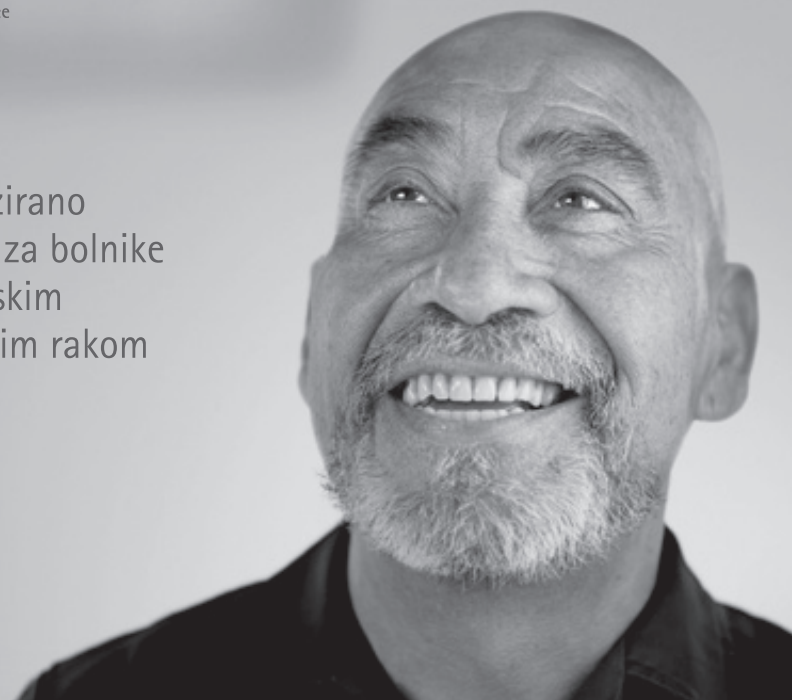


Za ogled celotnega Povzetka glavnih
značilnosti zdravila skenirajte QR kodo.

ERBITUX™
CETUXIMAB

See the difference

Individualizirano
zdravljenje za bolnike
z metastatskim
kolorektalnim rakom



Merck Serono Onkologija | Ključ je v kombinaciji

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG₁ protiteleso. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in neutriranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredujočo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se infalno metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerjek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje

tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti keratinisa in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov z kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma diani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezemijska, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerno reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzea, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemčija.

Datum zadnje revizije besedila: junij 2014.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Merck d.o.o., Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si
www.merckserono.net
www.Erbitux-international.com

PIA-ONC-04/2014 | 29.08.2014

Merck Serono

Merck Serono is a
division of Merck



Stopimo na novo raven učinkovitosti v prvi liniji

- Prvi registrirani ireverzibilni zaviralec družine ErbB¹
- Giotrif® je prvo zdravilo, ki signifikantno izboljša preživetje v 1.liniji zdravljenja napredovalega EGFR M+ NSCLC v primerjavi s kemoterapijo.²



*N=345, PFS=progression free survival, OS=overall survival

Literatura: 1. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, O Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase II study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. JCO 2013; 31:3327-34. 2. Afatinib OS analysis, ASCO abstract and oral presentation, Chicago 2014. 3. Na spletnih straneh Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije objavljeno e-gradivo: Spremembe list zdravil in žvilj. 10/2014 dostopno na <http://www.zzs.si/zszz/info/egradiva/vn/>

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete, Giotrif 30 mg filmsko obložene tablete, Giotrif 40 mg filmsko obložene tablete, Giotrif 50 mg filmsko obložene tablete
 ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Kakovostna in količinska sestava: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg (30 mg/ 40 mg/ 50 mg) afatiniba (v obliki dimealata). Vsebuje laktozo. **Terapevtske indikacije:** kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki se se niso zdravili z zaviralcem receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) TK 2: lokalno napredovalim ali metastaziranim nevroblastičnim pljučnim rakom (NSCLC) z aktivacijsko(m) mutacijama EGFR. **Odmerjanje in način uporabe:** zdravljenje z zdravilom Giotrif mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Giotrif je treba določiti stanje mutacije EGFR z dobro validirano in robustno metodologijo, da bi se izognili lažno negativnim ali lažno pozitivnim ocenam. **Odmerjanje:** priporočeni odmerek zdravila je 40 mg enkrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Giotrif naj traja, dokler bolnik ne začne napredovati ali do tedaj, ko bolnik zdravlja več ne prenaša. Odmerek je možno tudi povečati, pri bolnikih, ki zdravljenje dobro prenašajo, oziroma zmanjšati pri tistih, pri katerih se pojavijo simptomatske neželenе reakcije. Največji odmerek je 50 mg. Bolnikom, katerim smo odmerek kdaj prej zmanjšali, ga ne smemo povečati. Zdravila bolniki ne smejo jemati ob jedi. Zaviralec P-gp je treba dajati z zamikom. Zdravljenje z zdravilom Giotrif ni priporočljivo za bolnike s hudo ledvično ali hudo jetrno okvaro in za pediatrično populacijo. **Za natančnejša navodila glede odmerjanja glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Kontraindikacije: preobčutljivost za afatinib ali katero koli pomožno snov, nosečnost in dojenje. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijo. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** driska, s katero povezani neželeni dogodki (izpuščaji, akne, buknica, melurija in ekzfoliativna kožna bolezen); Stevens-Johnsonov sindrom; ženski spol; manjša telesna masa, obstoječa ledvična okvara, intersticijska pljučna bolezen in podobne neželenе reakcije (pljučna infiltracija, pnevmonitis, akutni sindrom dihalne stiske, alveolitis); huda jetrna okvara, keratitis, bolniki s tvevanjem za srčno bolezen in bolniki z boleznimi, ki lahko vplivajo na LVEF; sočasno zdravljenje z močnimi induktorji P-gp, redka dedna motnja neprepenjanja galaktoze, lapsonska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze. Zdravilo Giotrif ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Interakcije:** močni zaviralci P-gp (tudi, toda ne samo, ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itraconazol, eritromicin, verapamil, kinidin, takrolimus, neflavinir, saknavir in amiodaron) in BCRP močni induktorji P-gp (tudi, a ne samo, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ali šentjanževka), substrati Pgp, peroralni substrati za BCRP (tudi, a ne samo, rosuvastatin in sulfasalazin) in hrana. **Neželeni učinki:** zelo pogosti: paronihija, zmanjšana tek, epistaksa, driska, stomatitis, akneiformni dermatitis, pruritus in suha koža. Pogosti: cistitis, dehidracija, hipokalemija, dispepsija, konjunktivitis, suho oko, rinoreja, dispepsija, heličitis, povečanje alanin-aminotransferaze, povečanje aspartat-aminotransferaze, sindrom oke in noge, mišični krči, ledvična okvara/ ledvična odpoved, piskelja in zmanjšane telesne mase. Občasni: keratitis in intersticijska pljučna bolezen. **Način in režim izdaje:** 7/20 Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Za podrobnejše informacije glejte** Povzetek glavnih značilnosti zdravila 09/2013.

GIO/01/junij 2015 Samo za strokovno javnost.

UKREPAJMO
ONKOLOGIJA BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer Ingelheim

GIOTRIF®
(afatinib) tablete
DVIGNITI PRIČAKOVANJA

IRESSA®
gefitinib

Obstaja razlika med
PREŽIVETI ali
ŽIVETI



Samo za strokovno javnost.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IRESSA® (Gefitinib)

Sestava: Filmsko obložene tablete vsebujejo 250 mg gefitiniba.

Indikacije: Zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastaziranim nevroblastičnim pljučnim rakom z aktivacijskimi mutacijami EGFR-TK. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z gefitinibom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeno odmerjanje zdravila IRESSA je ena 250-mg tableta enkrat na dan. Bolnike z prmo do hudo okvaro jeter je treba natančno kontrolirati glede neželene učinke. Za bolnike z običajno kretalnima < 20 ml/min in malo postatka, zato je pri njih potrebna previdnost. Tableta je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsekakor pa približno istočasno. Pri bolnikih, ki imajo driske in je slabo prenašajo, ali imajo neželenе učinke na koži, je stanje mogoče upravitno obdelati s kremo ško 14 dnevno prekinitvijo zdravljenja, ki ji sledi ponovna uvedba odmerka 250 mg. Bolnikom, ki po prekinitvi zdravljenja zdravila ne prenašajo, je treba gefitinib ukiniti in razmisliti o drugih terapijah.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilo IRESSA ali katero koli pomožno snov, dojenje. **Opazila in previdnostni ukrepi:** Ko prejašate o uporabi zdravila IRESSA za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastazirane nevroblastičnega pljučnega raka, je pomembno, da pri vseh bolnikih poskušate določiti mutacije EGFR tumorskega tkiva. Če vzporedno ni mogoče oceniti, se lahko uporabi tumorski DNK v obliki (CGK = kristalinočna tumorski DNK) odvzeta iz krvi (plazma) in izvleka telesne telesa. Intenzivna pljučna bolezen pri 1,3 % bolnikov, ki so dobili gefitinib, so opazili intersticijsko bolezen pljuč (IBP). Ta se lahko pojavi akutno in je bila v nekaterih primerih smrtna. Če se bolniku pojavijo dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, morate zdravljenje z zdravilom IRESSA prekiniti in bolnika takoj preiskati. Če je potrebno IBP, morate trpeti za zdravilom IRESSA končati in bolnika strožno zdraviti. Reparatibilnost in obkvara jeter Opazimo so bile nepravilnosti testov jeterne funkcije, obkvarno padebne kot hepatitis. Opisani so bili posamezni primeri odpovedi jeter. Zaradi nepopolne vzorne kontrole delovanja jeter. V primeru blagih do zmernih sprememb v delovanju jeter je treba zdravilo IRESSA uporabljati previdno. Če so spremembe hude, preide v postere prekinitve zdravljenja. Sistemska delovanja z drugimi zdravili Indukcija CYP3A4 lahko poveča pretok gefitiniba in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi. Zato lahko sočasna uporaba induktorja CYP3A4 (npr. karbamazepin, rifampicin, karbimazol ali zdravila za zdravljenje HIV) zmanjša učinkovitost zdravljenja in se ji je treba izogniti. Pri posameznih bolnikih, ki imajo genotip slabih metabolizatorjev s CYP2D6, lahko zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Na načinu zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželene učinke gefitiniba. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali varfarin skupaj z gefitinibom, so se pojavili zvižanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in/ali krvavitve. Bolnike, ki se zdravijo s varfarinom, morate med konstituiranjem glede spreminjanja prototrombinskega časa (PT) ali INR. Zdravilo, ki občutno in dolgotrajno zvižajo pH v želodcu npr. zaviralci protone driske in antacidni H2, lahko zmanjšajo biološko uporabnost gefitiniba in njegovo koncentracijo v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost. Redno jemanje antibiotikov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, ima lahko poseben učinek. Postati kliničnih preskušanj II. faze, v katerih so sočasno uporabljali gefitinib in vinorelbine, kažejo, da lahko gefitinib poslabša nevrotoksične učinke vinorelbina. Laktoza Zdravilo IRESSA vsebuje laktozo, zato bolniki z resno dedno intoleranco za galaktozo, lapsonska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ki imajo hudo okvaro, intersticijsko pljučno bolezen in podobne neželenе reakcije (pljučna infiltracija, pnevmonitis, akutni sindrom dihalne stiske, alveolitis); huda jetrna okvara, keratitis, bolniki s tvevanjem za srčno bolezen in bolniki z boleznimi, ki lahko vplivajo na LVEF; sočasno zdravljenje z močnimi induktorji P-gp, redka dedna motnja neprepenjanja galaktoze, lapsonska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze. Zdravilo Giotrif ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Interakcije:** močni zaviralci P-gp (tudi, toda ne samo, ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itraconazol, eritromicin, verapamil, kinidin, takrolimus, neflavinir, saknavir in amiodaron) in BCRP močni induktorji P-gp (tudi, a ne samo, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ali šentjanževka), substrati Pgp, peroralni substrati za BCRP (tudi, a ne samo, rosuvastatin in sulfasalazin) in hrana. **Neželeni učinki:** zelo pogosti: paronihija, zmanjšana tek, epistaksa, driska, stomatitis, akneiformni dermatitis, pruritus in suha koža. Pogosti: cistitis, dehidracija, hipokalemija, dispepsija, konjunktivitis, suho oko, rinoreja, dispepsija, heličitis, povečanje alanin-aminotransferaze, povečanje aspartat-aminotransferaze, sindrom oke in noge, mišični krči, ledvična okvara/ ledvična odpoved, piskelja in zmanjšane telesne mase. Občasni: keratitis in intersticijska pljučna bolezen. **Način in režim izdaje:** 7/20 Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** AstraZeneca AB, S-161 85, Södertälje, Švedska.

Za podrobnejše informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila 09/2013.

Način izdaje zdravila: samo na recept
 Datum prijave: februar 2014
 Imetnik dovoljenja za promet: AstraZeneca AB, S-161 85, Södertälje, Švedska
 Pod predpisovanjem, preskusi, genotipi: celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
 Dodatne informacije so na voljo pri: AstraZeneca UK Limited, Farnborough, Surovina 15, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.
 Informacije pripravljene: avgust 2015.

AstraZeneca

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

LONQUEX[®]
lipegfilgrastim

Začnite z zdravilom KEYTRUDA[®]:

MOČ ZAVIRALCA PD-1

za podaljšano preživetje¹

Zdravilo KEYTRUDA je v obliki monoterapije indicirano za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih¹

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, julij 2015



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 49/50,
Pripravljeno v Sloveniji, avgust 2015, ONCO-1160070-0000 EXP: 08/2016

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda,

ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



Za ogled celotnega Povzetka glavnih značilnosti zdravila skenirajte Qr kodo.

LONQUEX[®] (lipegfilgrastim) ▼,
glikopegilirani dolgodelujoč G-CSF

**NASLEDNJI CIKEL
CITOTOKSIČNEGA ZDRAVLJENJA**

**PREKINJENO
ODLOŽENO
OB PREDVIDENEM ČASU**

* Večina bolnikov z rakom dojke v vsaki skupini je prejela citotoksična zdravila po načrtu (sekundarni rezultat: Lonquex[®] glede na pegfilgrastim).²

Lonquex[®] je indiciran za skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence hude nevtropenije z okužbo pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksična zdravila za maligne novotvorbe (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnega sindroma).¹

Dolgodelujoč G-CSF

Hiter porast absolutnega števila nevtrofilcev (AŠN) v krvi²

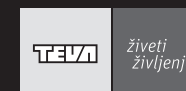
1. Lonquex[®] (lipegfilgrastim) SmPC, junij 2015.

2. Bondarenko I. et al., Efficacy and Safety of Lipegfilgrastim versus Pegfilgrastim: A Randomized, Multicenter, Active-Control Phase III Trial in Patients with Breast Cancer Receiving Doxorubicin/Docetaxel Chemotherapy. BMC Cancer 2013, 13:386.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA IN FARMACEVTSKA OBLIKA Lonquex 6 mg raztopina za injiciranje (injekcija) **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg lipegfilgrastima v 0,6 ml raztopine. En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg lipegfilgrastima. Pomožne snovi z znanim učinkom Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE** Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Zdravljenje z zdravilom Lonquex smejo uvesti in nadzirati samo zdravniki z izkušnjami v onkologiji ali hematologiji. **Odmernjanje** Za vsak cikel kemoterapije se priporoča en 6 mg odmerek lipegfilgrastima (ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Lonquex), dan približno 24 ur po citotoksični kemoterapiji. Način uporabe Raztopina se injicira subkutano (s.c.). Injekcije je treba dajati v trebuh, nadlaket ali stegno. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **NEŽELENI UČINKI** Najpogostejši neželeni učinki so mišičnoskeletne bolečine. Mišičnoskeletne bolečine so običajno blage do zmerno, prehodne in jih je mogoče pri večini bolnikov obvladati s standardnimi analgetiki. Zlasti pri bolnikih z rakom, ki so prejemali kemoterapijo, so po uporabi G-CSF ali derivatov poročali o sindromu kapilame prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravljen takoj. **Opis izbranih neželenih učinkov** Poročali so o trombotični in levkocitozi. Pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije, kot so alergijske reakcije kože, urtikarija, angioedem in resne alergijske reakcije. Poročali so o hipokalemiji. Poročali so o neželenih učinkih na pljuča, še zlasti o intersticijski pljučnici. Pojavijo se lahko kožne reakcije, kot sta eritem in izpuščaj. Pojavijo se lahko reakcije na mestu injiciranja, kot so zatrdlina ali bolečina na mestu injiciranja. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** UAB "Sicor Biotech", Molėtų pl. 5, LT 08409 Vilnius, Litva **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA: H/Rp DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA** 16. junij 2015

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Safety.slovenia@tevapharm.com.



Datum priprave informacije: Avgust 2015

V skladu s Pravilnikom o oglaševanju zdravil (UI 105/08 in 105/10) je sestavni del tega gradiva tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonquex[®] (lipegfilgrastim), št. dovoljenja za promet: EU/1/13/856/001

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonquex[®] (lipegfilgrastim), ki je na voljo pri zastopniku imetnika dovoljenja za promet: Pliiva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče, tel. 01 58 90 390, e-mail: info@tevasi.si ali na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>. Samo za strokovno javnost.

200/5/0005/0007



PROSURE® – moč za življenje

Terapevtska prehrana za bolnike, ki izgubljajo težo zaradi raka.

• Obogaten z EPA (1,1 g/pakiranje)
• Edinstvena sestava maščob v razmerju $\omega 6 : \omega 3 = 1 : 3,3$

• Visokoenergijski (1,27 kcal/ml)

• Visokobeljakovinski (20,9%)

• Nizek delež maščob (18%) z optimalno količino MCT (16,3% maščob)

• Vsebuje vlaknine (94% topnih in 6% netopnih) ter prebiotike (2,64g FOS/pakiranje)

• podpira imunski sistem in izkazuje imunomodulatorni učinek¹⁻³

• zapolnjuje povečane potrebe po energiji in beljakovinah⁴

• preprečuje prezgodnji občutek sitosti ter omogoča dobro prenašanje⁵

• podpira zdravje prebavil⁶



PET ODLIČNIH OKUSOV: čokolada, vanilija, pomaranča, banana in kava

FOS - fruktooligosaharidi, EPA - eikozapentaenojska kislina, MCT - srednjeveržni trigliceridi

ENSURE® PLUS ADVANCE

Terapevtska prehrana za bolnike, ki izgubljajo maso, moč in funkcionalnost mišic.

• Visokoenergijski (1,5 kcal/ml)
• Visokobeljakovinski (24,27%)

• Obogaten s Ca-HMB (1,5 g/pakiranje)

• Vitamin D3 (13 µg/pakiranje oz. 500 IU)

• Vsebuje prebiotične vlaknine FOS (1,7 g/pakiranje)

• zadovolji povečane beljakovinske in energijske potrebe⁴

• izboljša moč in funkcionalnost mišic⁷⁻⁹

• omogoča absorpcijo kalcija¹⁰
• ohranja funkcijo mišic ter zdravje kosti¹¹⁻¹³

• podpira zdravje prebavil¹⁴
• izboljša absorpcijo kalcija¹⁴
• uravnava peristaltiko črevesja¹⁴

TRIJE OKUSI: vanilija, čokolada in banana

Ca-HMB - kalcijev β-hidroksi β-metilbutirat, FOS - fruktooligosaharidi



SANDOZ

Biopharmaceuticals

Biosimilars: New horizons in affordable healthcare



Pioneering the future

Key Sandoz Biopharmaceutical Sites:

Holzkirchen
Germany

Kundl
Austria

Mengeš
Slovenia
(Lek Pharmaceuticals)

Oberhaching
Germany

Schaftenau
Austria

1. Guarcello M, Riso S, D'Andrea FD. EPA-enriched oral nutritional support in patients with lung cancer: effects on nutritional status and quality of life. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2006;24:168-175. 2. Read JA, Beale PJ, Volker DH, et al. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer: effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 2007;15(3):301-7. 3. Ryan A, Reynolds J V, et al. Enteral Nutrition Enriched With Eicosapentaenoic Acid (EPA). Preserves Lean Body Mass Following Esophageal Cancer Surgery: Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery* - Volume 249, Number 3, March 2009. 4. Garcia-Luna PP, Paez-Campos J, Perea-Camill J L, Casas e Impacto clínico de la dieta metilcisteína y carnitina en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006;21(Sup 3):10-6. 5. Malinger D, Gutierrez JF, Dineen J, Olanoff A, Engel B, O'Riordan M, et al. Inhibition of food intake in response to intralipid is mediated by cholecystokinin in humans. *Am J Physiol* 1999;277:R178-224. 6. Guzman F. El colon como organo: habitat de la flora bacteriana. *Nutrotop* 2000;17(Sup 2):7-10. 7. Jankovic MD, Stabic N, Boklic RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary ̢-hydroxy-̢-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001;131:2049-2052. 8. Pantoni L, et al. Nutritional supplementation of the leucine metabolite ̢-hydroxy-̢-methylbutyrate (HMB) during resistance training. *Nutrition* Volume 16, Number 9, 2000. 9. Pantoni L, et al. Effect of ̢-hydroxy-̢-methylbutyrate (HMB) and resistance training on strength and functional ability in the elderly. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Vol 30(S1) Supplement, May 1998. 10. Holick MF, Binkley JC, Bischoff-Fernari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Hassan MM, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. July 2011; 96(7):0000-0000. 11. Bischoff-Fernari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28, 2006. 12. Bischoff-Fernari HE, Brodner MA, Guder E, Durrmiller I, Stadelin HR, Dink V. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 19:265-9, 2004. 13. Wehrens, van Schoor NM, Beekie JP, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-2065. 14. Cummings SR, MacLure GJ. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Brit J Nutr* 2002; 87 (Suppl):S241-246.



Za zdravljenje odraslih bolnikov s
predhodno zdravljenim, napredovalim
nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki je ALK* pozitiven.



Drugačen gen Drugačna terapija

XALKORI[®]
KRIZOTINIB

*anaplastična limfomska kinaza

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

XALKORI 200 mg, 250 mg trde kapsule

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: Ena kapsula vsebuje 200 mg ali 250 mg krizotiniba. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - *non-small cell lung cancer*), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Preverjanje prisotnosti ALK:** Pri izbiri bolnikov za zdravljenje z zdravilom XALKORI je treba opraviti točno in validirano preverjanje prisotnosti ALK. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljenega odmerka na sme vzeti.

Prilagoditve odmerkov: Glede na varnost uporabe zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka zdravila na 200 mg dvakrat na dan; če je potrebno še nadaljnje zmanjšanje, pa znaša odmerek 250 mg enkrat na dan. Prilagajanje odmerkov pri *hematološki in nehematološki* (povečanje vrednosti AST, ALT, bilirubina; ILD/pnevmonitis; podaljšanje intervala QTc, bradikardija) **toksičnosti:** glejte preglednici 1 in 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Okvara jeter:** Pri blagi in zmerni okvari je zdravljenje treba izvajati previdno, pri hudi okvari se zdravila ne sme uporabljati. **Okvara ledvic:** Pri blagi in zmerni okvari prilagajanje začetnega odmerka ni priporočeno. Pri hudi okvari ledvic (ki ne zahteva peritonealne dialize ali hemodialize) je odmerek 250 mg peroralno enkrat na dan; po vsaj 4 tednih zdravljenja se lahko poveča na 200 mg dvakrat na dan. **Starejši bolniki (≥ 65 let):** V primerjavi z mlajšimi bolniki niso opazili nobenih splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** Kapsule je treba pogoltni cele, z nekaj vode, s hrano ali brez nje. Ne sme se jih zdrobiti, raztopiti ali odpreti.

Izogibati se je treba uživanju grenivk, grenivkinega soka ter uporabi šenjanževke. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na krizotinib ali katerokoli pomožno snov. Huda okvara jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Določanje statusa ALK:** Pomembno je izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom. **Hepatotoksičnost:** Zaradi jemanja zdravila je prišlo do hepatotoksičnosti s smrtnim izidom. Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Ponovitve preverjanj morajo biti pogostejše pri povečanih vrednosti stopnje 2, 3 ali 4. **Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis:** Lahko se pojavi huda, življenjsko nevarna in/ali smrtna intersticijska bolezen pljuč (ILD - *interstitial lung disease*)/pnevmonitis. Bolnike s simptomi, ki nakazujejo na ILD/pnevmonitis, je treba spremljati, zdravljenje pa prekiniti ob sumu na ILD/pnevmonitis. **Podaljšanje intervala QTc:** Opažali so podaljšanje intervala QTc. Pri bolnikih z obstoječo bradikardijo, podaljšanjem intervala QTc v anamnezi ali predispozicijo zanj, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšujejo interval QT, ter pri bolnikih s pomembno obstoječo srčno boleznijo in/ali motnjami elektrolitov je treba zdravilo uporabljati previdno, potrebno je redno spremljanje EKG, elektrolitov in delovanja ledvic; preskavi EKG in elektrolitov je treba opraviti čim bližje uporabi prvega odmerka, potem se priporoča redno spremljanje. **Bradikardija:** Lahko se pojavi simptomatska bradikardija (lahko se razvije več tednov po začetku zdravljenja); izogibati se je treba uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo; pri simptomatski bradikardiji je treba prilagoditi odmerek. **Nevtropenija in levkopenija:** V kliničnih preskušanjih so poročali o nevtropeniji, levkopeniji in febrilni nevtropeniji (pri manj kot 1 % bolnikov); spremljati je treba popolno krvno sliko (pogostejše preiskave, če se opazijo abnormalski stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba). **Perforacija v prebavilih:** V kliničnih študijah so poročali o perforacijah v prebavilih, v obdobju trženja pa o smrtnih primerih perforacij v prebavilih. Krizotinib je treba pri bolnikih s tveganjem za nastanek perforacije v prebavilih uporabljati previdno; bolniki, pri katerih se razvije perforacija v prebavilih, se morajo prenehati zdraviti s krizotinibom; bolnike je treba početi o prvih znakih perforacije in jim svetovati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom. **Iplivi na vid:** Opažali so motnje vida; če so trdovratne ali se poslabšajo, je treba razmisliti o oftalmološkem pregledu. **Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma:** Na voljo so le omejeni podatki pri NSCLC, ki je ALK pozitiven in ima histološke značilnosti, ki ne nakazujejo adenokarcinoma. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravila, ki lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi (atazanavir, indinavir, neflnavir, ritonavir, sakvinavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, toleandomicin), tudi grenivke in grenivkin sok. Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi (karbamazepin, fenobarbital, feniiton, rifabutin, rifampicin, šenjanževka). Zdravila, katerih koncentracije v plazmi lahko krizotinib spremeni (midazolam, alfentanil, cisaprid, ciklosporin, derivati ergot alkaloidov, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus, takrolimus, bupropion, efavirenz, peroralni kontraceptivi, raltegravir, irinotecan, morfin, nalokson, digoksin, dabigatran, kolcinin, pravastatin, meflokin, prokainamid). Zdravila, ki podaljšujejo interval QT ali ki lahko povzročijo Torsades de pointes (kinidin, disipramin, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsihotiki). Zdravila, ki povzročajo bradikardijo (verapamil, diltiazem, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, guanfacin, digoksin, meflokin, antiholinesteraze, pilokarpin). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in najmanj 90 dni po njem je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo (velja tudi za moške). Zdravilo lahko škoduje plodu in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. Matere naj se med jemanjem zdravila dojenju izogibajo. Zdravilo lahko zmanjša plodnost moških in žensk. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko se pojavijo simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omotica, hipotenzija); motnje vida ali utrujenosti, potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so hepatotoksičnost, ILD/pnevmonitis, nevtropenija in podaljšanje intervala QT. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) so motnje vida, navzea, driska, bruhanje, zaprtje, edem, povečane vrednosti transaminaz in utrujenost. Ostali zelo pogosti (≥ 1/10 bolnikov) neželeni učinki so: nevtropenija, anemija, pomanjkanje apetita, nevropatija, disgezija, omotica. **Način in režim izdaje:** Predisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 23.04.2015

Pred predisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

XAR-02-15 SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Povzetek glavnih značilnosti zdravila je na voljo pri

 **NOVARTIS**
ONKOLOGIJA

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 57, 1000 Ljubljana

 **ZYKADIA**[™]
ceritinib 150 mg
trde kapsule

ZYK-JA-08/15-SI



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855,
Pfizer podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana

ZLATI PODPORNIK

MSD

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.



Šolo pljučnega raka in izdajo zbornika so finančno podprli
(navedeni po abecednem redu)

ABBOT Laboratories d.o.o.



AMGEN zdravila d.o.o.



ASTRAZENEKA UK Limited



BOEHRINGER INGELHEIM RCV GmbH & Co KG



LEK, član skupine Sandoz



član skupine Sandoz

ELI LILLY farmacevtska družba, d.o.o.



MEDIAS International d.o.o.



MERCK d.o.o.



NOVARTIS Pharma Services Inc.



PFIZER Luxembourg SARL



PHARMASWISS Slovenia



ROCHE farmacevtska družba d.o.o.



PLIVA, član skupine TEVA



