

Organizator
Združenje za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva
Onkološki inštitut Ljubljana



DRUGA ŠOLA
pljučnega raka

ZBORNİK

Ljubljana, 30. 9. 2016

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki inštitut Ljubljana

DRUGA ŠOLA PLJUČNEGA RAKA

ZBORNIK

Onkološki inštitut Ljubljana, 30.9.2016

Naslov: Druga šola pljučnega raka

Uredniki: Karmen Stanič, Martina Vrankar, Ana Lina Vodušek

Izdajatelj in založnik: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Organizacijski odbor: Karmen Stanič, Martina Vrankar

Strokovni odbor: Karmen Stanič, Martina Vrankar, Viljem Kovač, Mojca Unk, Tomaž Kompan, Mirjana Rajer, Danijela Štrbac, Ana Lina Vodušek

Lektor: Nina Šega

Oblikovanje: Neža Jereb, JIN design

Naklada: 200 izvodov

Natisnil: TOP MARKETING Slovenija založba, d.o.o., Kamnik, september 2016

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2016

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24-006(082)

ŠOLA pljučnega raka (2 ; 2016 ; Ljubljana)

Druga šola pljučnega raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, 30. 9. 2016 : zbornik /
[organizator] Združenje za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva [in] Onkološki
inštitut Ljubljana ; [uredniki Karmen Stanič, Martina Vrankar, Ana Lina Vodušek]. - Ljubljana :
Slovensko zdravniško društvo, 2016

ISBN 978-961-6956-46-8

1. Gl. stv. nasl. 2. Stanič, Karmen, 1964- 3. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za radioterapijo in
onkologijo 4. Onkološki inštitut (Ljubljana)

286477312



KAZALO

- 7 DRUGI ŠOLI PLJUČNEGA RAKA NA POT
- 8 BREME PLJUČNEGA RAKA KOT NACIONALNI PROBLEM
- 13 TOBAČNI IN POVEZANI IZDELKI V SLOVENIJI, UPORABA IN UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE UPORABE
- 21 VLOGA PULMOLOGA V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA
- 24 RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PLJUČNEGA RAKA
- 32 KDAJ SE MUDI – URGENTNA STANJA PRI RAKU PLJUČ
- 38 VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM
- 44 ZAPLETI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA
- 48 RADIOTERAPIJA IN NJENE POSLEDICE V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA
- 54 KEMOTERAPIJA IN NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ
- 59 TARČNO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ – ALI SMO ŽE DOSEGLI PLATO?
- 66 IMUNOTERAPIJA RAKA PLJUČ – NOV IZZIV
- 70 PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI PRI BOLNIKIHZ NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ
- 73 PALIATIVNO OBSEVANJE BOLNIKOV S
73 PLJUČNIM RAKOM
- 79 SKRB ZA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM V DOMAČEM OKOLJU
- 81 VLOGA MEDICINSKE SESTRE V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA
- 85 SOCIALNA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM
- 87 OSTEONEKROZA ČELJUSTI – SPREGLEDAN ZAPLET PODPORNEGA ZDRAVLJENJA
PLJUČNEGA RAKA
- 91 ALI RES OBSTAJA ALTERNATIVNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA?
- 96 OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN PRI BOLNIKIHZ NEDROBNOCELIČNIM RAKOM
PLJUČ – MIT ALI NOV STADIJ BOLEZNI Z BOLJŠIM PREŽIVETJEM?
- 100 PRIKAZ PRIMERA: PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKU Z
RAZŠIRJENIM ŽLEZNIM RAKOM PLJUČ
- 103 REHABILITACIJA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM
- 110 PODPORNKI

7.30–8.30 **Registracija udeležencev**

8.30–9.00 Pozdravni nagovor: Viljem Kovač, strokovni direktor OI
Breme pljučnega raka kot nacionalni problem

I. DEL

Moderatorja: Karmen Stanič in Martina Vrankar

9.00–9.15 Helena Koprivnikar
Tobačni in povezani izdelki v Sloveniji, uporaba in ukrepi za zmanjševanje uporabe

9.15–9.30 Jernej Sitar
Vloga pulmologa v diagnostiki in zdravljenju pljučnega raka

9.30–9.45 Ana Felicijan
Radiološka diagnostika pljučnega raka

9.45–10.00 Karmen Stanič
Kdaj se mudi – urgentna stanja pri raku pljuč

10.00–10.15 Anja Černe, Antonija Poplas Susič
Osebni zdravnik in dileme pri obravnavi bolnika s pljučnim rakom

10.15–10.30 **Razprava**

• • • 10.30–11.00 Odmor za kavo • • •

II. DEL

Moderatorja: Mirjana Rajer in Viljem Kovač

11.00–11.15 Tomaž Štupnik
Operativno zdravljenje in zapleti pri zdravljenju pljučnega raka

11.15–11.30 Martina Vrankar
Radioterapija in njene posledice v zdravljenju pljučnega raka

11.30–11.45 Mojca Unk
Kemoterapija in neželeni učinki v zdravljenju raka pljuč

11.45–12.00 Tanja Čufer
Tarčno zdravljenje – ali smo že dosegli plato

12.00–12.15 Tomaž Kompan, Karmen Stanič, Martina Vrankar
Imunoterapija raka pljuč – nov izziv

12.15–12.30 **Razprava**

• • • 12.30–13.30 Kosilo • • •



III. DEL

Moderatorja: Mirjana Rajer in Danijela Štrbac

13.30–13.45

Ana Mavko

Paliativni kirurški posegi pri bolnikih s pljučnim rakom

13.45–14.00

Danijela Štrbac

Paliativno obsevanje bolnikov s pljučnim rakom

14.00–14.15

Mateja Lopuh

Paliativna oskrba bolnika s pljučnim rakom v domačem okolju

14.15–14.30

Vesna Bukovec

Vloga medicinske sestre v zdravljenju pljučnega raka

14.30–14.45

Leonida Marinko, Diana Jeleč Kaker

Socialna obravnava bolnika s pljučnim rakom

14.45–15.00

Razprava

• • • 15.00–15.30 Odmor za kavo • • •

IV. DEL

Moderatorja: Martina Vrankar in Karmen Stanič

15.30–15.45

Vojko Didanovič

Osteonekroza čeljusti – spregledan zaplet podpornega zdravljenja pljučnega raka

15.45–16.00

Mirjana Rajer

Ali res obstaja alternativno zdravljenje pljučnega raka?

16.00–16.15

Ana Lina Vodušek, Blaž Grošelj

Oligometastatska bolezen pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč – mit ali nov stadij bolezni z boljšim preživetjem?

16.15–16.30

Ilonka Osrajnik, Dušanka Vidovič, Natalija Edelbaher

Prikaz primera: Personalizirano zdravljenje pri bolniku z razširjenim žleznim rakom pljuč

16.30–16.45

Olivera Masten-Cuznar

Rehabilitacija bolnikov s pljučnim rakom

16.45–17.15

Razprava

17.15–17.30

Zaključek šole, pozdravni govor, zahvale in izdaja potrdil



DRUGI ŠOLI PLJUČNEGA RAKA NA POT

Po uspešni prvi Šoli pljučnega raka in velikem zanimanju strokovne javnosti je pred vami nadaljevanje skupnih naporov onkologov in drugih specialistov za boljšo oskrbo bolnikov s pljučnim rakom. Pljučni rak je po umrljivosti na prvem mestu med vsemi raki in v Sloveniji zaradi te bolezni letno umre toliko ljudi kot zaradi raka dojke in črevesa skupaj. Vse to kaže na zahtevnost zdravljenja, ki pomeni velik izziv tako za onkologe kot družinske zdravnike.

Kajenje ostaja vodilni dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka, pojavljajo pa se tudi nove oblike tveganja, kot je na primer e-cigareta. Isti dejavniki tveganja in življenjski stil so tudi razlog za številne pridružene bolezni naših bolnikov, zaradi česar postajata zdravljenje in podporna terapija vedno bolj kompleksna ter zahtevata tesno sodelovanje onkologa in družinskega zdravnika.

Tokratno Šolo smo pripravili s poudarkom na prepoznavanju in vodenju neželenih učinkov onkološkega zdravljenja, ki z novimi zdravili in metodami postajata vedno bolj zapletena, spekter neželenih učinkov pa vedno širši. V času onkološkega zdravljenja je nujno nadaljevanje zdravljenja ostalih kroničnih bolezni, kar družinskemu zdravniku predstavlja velik izziv ter nemalokrat številne dileme in vprašanja. Bolniki vedno pogosteje iščejo odgovore za svojo bolezen in težave na svetovnem spletu, zaradi neugodnega poteka bolezni pa posegajo tudi po številnih neuspešnih alternativnih metodah zdravljenja. Vse to povečuje negotovost in nezadovoljstvo bolnikov, ki zaradi narave bolezni prej ali slej potrebujejo dobro paliativno oskrbo. V razvitih družbah je pomembna tudi psihosocialna podpora bolniku in svojcem, ki v terminalni fazi bolezni vse prevečkrat preložijo skrb za umirajočega na medicinsko osebje.

Ali naj se bolnik po uspešnem zdravljenju vrne v delovno okolje in kdaj, so vprašanja, na katera je težko odgovoriti, saj je treba vsakega bolnika obravnavati individualno in v okvirih obstoječe zakonodaje. In kdo pozna bolnika, njegovo družinsko okolje in delo bolje od družinskega zdravnika?

Na vsa ta ter druga vprašanja in dileme družinskih zdravnikov želimo opozoriti in odgovoriti na drugi Šoli pljučnega raka. Na tem mestu se zahvaljujemo vsem za sodelovanje pri pripravi in izvedbi šole, katere glavni namen je najboljša možna obravnava in oskrba bolnikov s pljučnim rakom. Skupno sodelovanje vseh, ki obravnavamo bolnike s to težko boleznijo, je prvi korak na poti k ozdravitvi ...

Martina Vrankar in Karmen Stanič

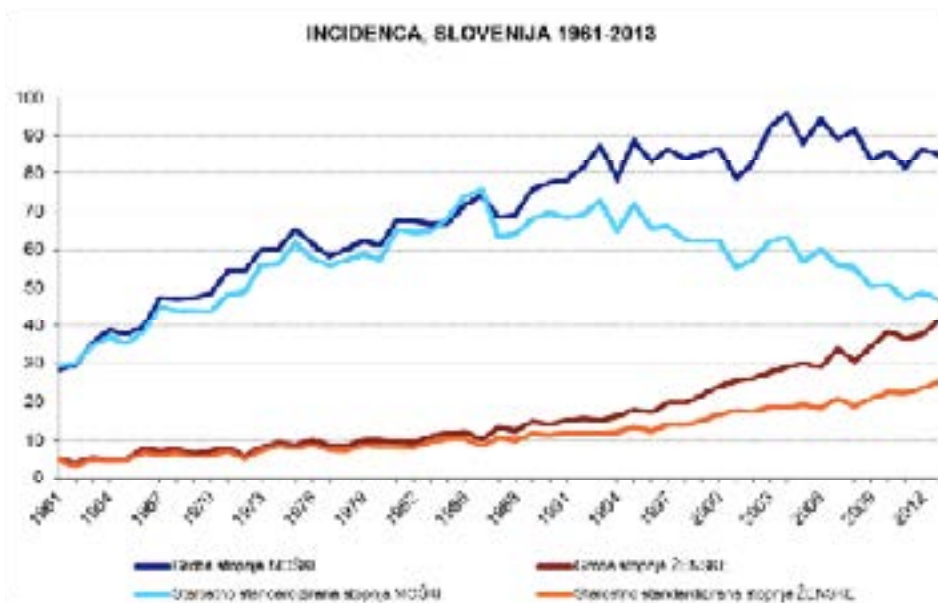
BREME PLJUČNEGA RAKA KOT NACIONALNI PROBLEM

doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

V Sloveniji je breme pljučnega raka veliko. Leta 2012 je na novo zbolelo 1257 ljudi. Po pogostnosti je pljučni rak med vsemi rakavimi obolenji na četrtem mestu. Pri moških sledi raku prostate, kože ter debelega črevesa in danke, pri ženskah pa raku dojke, kože ter debelega črevesa in danke.¹

Po podatkih Registra raka že nekaj let opažamo umirjanje incidence pri moških, starostno standardizirana stopnja celo pada, pri ženskah pa incidenca še vedno strmo narašča. Incidenčna stopnja pljučnega raka je rasla vse do začetka 90. let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri vrednosti okoli 83/100.000, v zadnjih letih pa postopoma pada za 1,4 % letno. To lahko povežemo s spremenjenim življenjskim slogom oz. z opuščanjem razvade kajenja (Slika 1).²

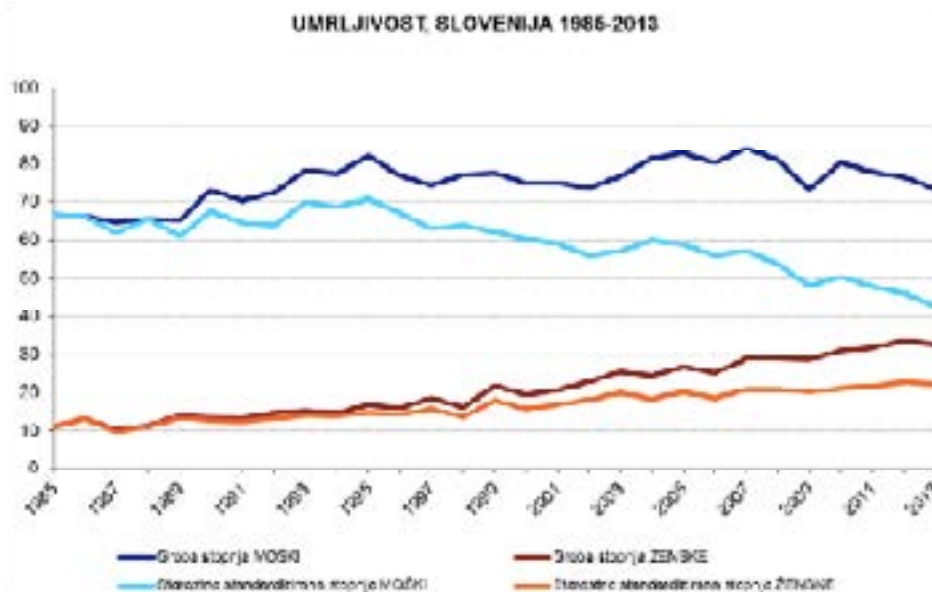


Slika 1. Incidenca pljučnega raka pri moških in ženskah.²

Pljučni rak je še vedno onkološka bolezen, zaradi katere oba spola skupaj in posebej moški najpogosteje umirajo tako v svetu kot pri nas.^{2,3} Pri ženskah je po smrtnosti na 3. mestu, za rakom dojke ter debelega črevesa in danke. Pregled stopnje umrljivosti zaradi raka pljuč pokaže, da se ta žal pri moških ne zmanjšuje, razen če upoštevamo starostno standardizirano



stopnjo, pri ženskah pa umrljivost celo raste (Slika 2).³ V Sloveniji število smrti še vedno znaša približno 1050 na leto.



Slika 2. Umrljivost zaradi pljučnega raka pri moških in ženskah.³

Zgornji podatki kažejo, da je breme pljučnega raka v Sloveniji še vedno nacionalni problem, saj je pravica do zdravja osnovna človekova pravica. Tako se moramo nujno vprašati, kako najučinkoviteje zmanjšati to breme.

PRIMARNA PREVENTIVA

Od leta 1950 se je groba pojavnost vseh rakov zvečala skoraj za 600 %, pri ženskah za 350 %. Čeprav lahko več kot polovico porasta pripišemo staranju prebivalstva, je pri pljučnem raku glavni etiološki dejavnik aktivno kajenje tobaka. Slednje poveča tveganje za nastanek pljučnega raka za 8 do 30-krat. Tveganje je odvisno od količine pokajenih cigaret in je večje pri tistih, ki so s kajenjem začeli v zgodnjem otroštvu.

Dodatni etiološki dejavniki so: pasivno kajenje (za 20 % večja ogroženost); izpostavljenost azbestu, radonu, težkim kovinam (nikelj, krom, kadmij, kobalt ...).

Preventivni ukrepi za preprečevanje kajenja tako še vedno ostajajo najbolj učinkovit in najcenejši način zmanjševanja bremena raka pljuč. K temu lahko prispeva zakonodaja, šolski programi, dvig zdravstvene kulture ter mediji z vsemi oblikami ozaveščanja prebivalstva. Tudi Konvencija Svetovne zdravstvene organizacije za nadzor nad tobakom priporoča načine, ki naj bi jim sledile države podpisnice.

Seveda ne smemo pozabiti na zmanjševanje izpostavljenosti drugim kancerogenom. Strokovnjaki s področja medicine dela veliko moči vlagajo v to, da bi naša vsakodnevna praksa priznala pljučni rak kot poklicno bolezen v večjem obsegu. To bi pomagalo, da bi v delovnih organizacijah še bolj skrbeli za zaščito izpostavljenih delavcev ali, še boljše, uvajali naprednejšo, okolju prijaznejšo tehnologijo.

SEKUNDARNA PREVENTIVA, PRESEJANJE ZA ZGODNJE ODKRIVANJE PLJUČNEGA RAKA

Sekundarna preventiva (zgodnje sistematično odkrivanje s presejanjem) ima bistveno manjši pomen kot primarna preventiva (omejevanje kajenja).

Zdravljenje bi bilo uspešnejše, če bi pljučni rak odkrili dovolj zgodaj. Dosedanje metode presejanja skupin s povečanim tveganjem za pljučnega raka so omogočile zgodnejšo diagnozo raka v nižjem stadiju, višji odstotek operabilnosti in daljše relativno 5-letno preživetje, niso pa zmanjšale umrljivosti. Pred dvema letoma je klinična raziskava prvič pokazala, da lahko z nizkodozno računalniško tomografijo, ki ima tudi visoko ločljivost, umrljivost zmanjšamo za 20 %. Zaradi številnih nepotrebnih operacij omenjenega presejalnega testa še niso vključili v smernice obravnave pljučnega raka, razen v Kanadi in sedaj tudi v ZDA. Tam priporočajo skrbno spremljanje populacije bivših kadilcev starih 55–75 let, ki so kadili več kot 30 let. Podrobnejše analize bodo pokazale, koliko bodo ti presejalni testi stroškovno učinkoviti in ali je stopnja nepotrebnih operacij sprejemljiva oz. zanemarljiva.

Vse ostale presejalne preiskave (npr. fluorescentna bronhoskopija, pregled sputuma) za zdaj niso pokazale vpliva na preživetje.

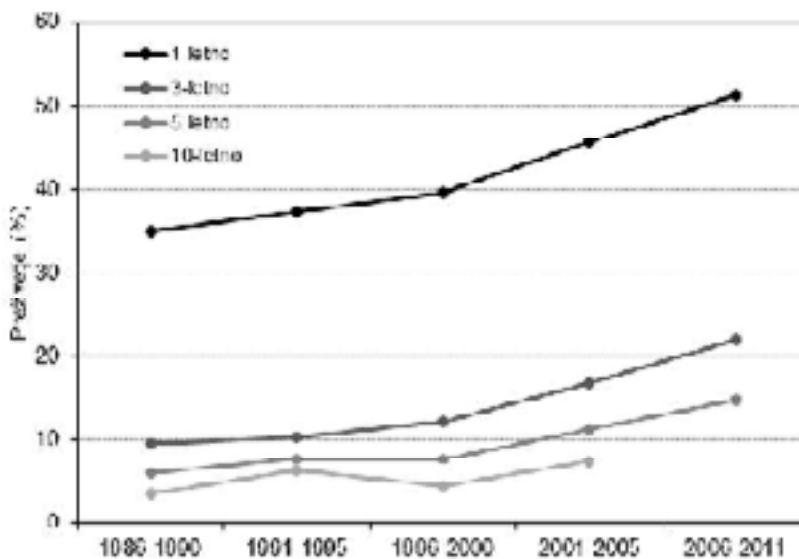
USPEŠNEJŠE ZDRAVLJENJE

Kot smo omenili, bi bilo zdravljenje uspešnejše, če bi rak pljuč odkrili dovolj zgodaj. Zgodnja diagnostika za naš zdravstveni sistem tako predstavlja stalni izziv. Prepoznavanje zgodnjih simptomov pri rizični populaciji je ključnega pomena.

Zmanjšanje umrljivosti za pljučnim rakom pa vendarle kaže, da sta tudi zgodnje odkrivanje bolezni in naše zdravljenje lahko bolj uspešna.

Če upoštevamo vse bolnike ne glede na stadij, se je 5-letno preživetje izboljšalo od 7,9 % pri bolnikih zdravljenih v letih 1986–1990, na 13,9 % pri bolnikih zdravljenih v obdobju 2006–2011.^{3,5}

Da izboljšanje preživetja ne gre samo na račun večjega števila odkrivanja zgodnejših stadijev bolezni, ko lahko bolnike še operiramo, kaže povečanje preživetja pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo. Tako se je 5-letno preživetje popravilo od 6,1 % na 14,8 % (Slika 3). Bolniki z lokalno napredovalim rakom pljuč imajo danes več kot 2-krat večje možnosti, da bodo preživel 5 let, kot pred dvajsetimi leti.⁵



Slika 3. Preživetje bolnikov z lokalno napredovalim pljučim rakom.⁵

Znaten porast preživetja bolnikov z lokalno napredovalo obliko bolezni po vsej verjetnosti pogojujejo vsaj trije dejavniki:

- uvajanje natančnejših slikovno-diagnostičnih metod za ugotavljanje razširitve bolezni, ki bolj zgodaj odkrijejo metastatsko obliko bolezni;
- nove tehnike obsevanja (3D planiranje);
- večje število bolnikov, ki jih zdravimo kombinirano z obsevanjem in kemoterapijo ter pri tem uvajamo nove citostatike.^{6,7}

Ne smemo pa pozabiti tudi na boljše podporno zdravljenje s prehranskimi režimi in kontroliranjem pridruženih bolezni.

Podrobnejše analize pri nas in v svetu bodo pokazale, kateri dejavniki so odločilnejši.

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je pogosta bolezen, bolniki pa imajo slabo napoved poteka bolezni. Samo s širšo družbeno podporo in izrazitim multidisciplinarnim pristopom si lahko obetamo, da bomo breme pljučnega raka zmanjšali. Zaposleni v zdravstvu moramo še naprej sodelovati s predstavniki drugih družbenih podsistemov, kot so šolstvo, javna občila in bazični raziskovalci. Znotraj zdravstvenega sistema je treba graditi komunikacijske kanale med primarnim, sekundarnim in terciarnim zdravstvom, še zlasti pa med strokovnjaki za javno zdravstvo, specialisti družinske medicine, diagnostiki, onkologi vseh vej in specialisti drugih strok. Dosedanje izkušnje kažejo, da lahko takšen multidisciplinarni pristop obrodi sadove.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
3. Zadnik V, Primic Žakelj M. Osnovni podatki o posameznem raku. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. Pridobljeno 3. 9. 2016 s spletne strani: <http://www.slora.si/osnovni-podatki-o-posameznem-raku2>
4. Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, et al. Screening high-risk population for lung cancer. Guideline recommendation. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1232–7.
5. Zwitter M, Žagar T. Zdravljenje pljučnega raka – perspektive dveh desetletij. V: Kovač V, Rajer M, uredniki. Prva šola pljučnega raka. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana, Katedra za onkologijo MF Univerze v Ljubljani; 2015. p. 116–20.
6. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, et al. Gemcitabine, cisplatin and hyperfractionated accelerated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. A phase I-II trial. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 662–6.
7. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. 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.



TOBAČNI IN POVEZANI IZDELKI V SLOVENIJI, UPORABA IN UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE UPORABE

Helena Koprivnikar, dr. med.

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Kajenje tobaka je vodilni preprečljivi vzrok smrti v svetu.¹ Vsako leto zaradi kajenju pripisljivih bolezni umre približno 6 milijonov ljudi.² Iz istega razloga umre dve tretjini kadilcev v povprečju vsaj deset let prezgodaj.³⁻⁵ Kajenje tobaka škoduje tako rekoč vsem organom v telesu in škodljivo vpliva na zdravje skozi celotno življenje. Na voljo je dovolj dokazov, ki potrjujejo, da je kajenje vzročno povezano s številnimi vrstami raka (pljučni rak in rak dihalnih poti, rak ustne votline, glasilk, žrela, požiralnika, želodca, debelega črevesa in danke, trebušne slinavke, jeter, ledvic, sečnega mehurja, sečevodov, materničnega vratu in jajčnikov ter akutna mieloična levkemija), z boleznimi dihal (kronična obstruktivna pljučna bolezen, poslabšanje astme, pogostejši kašelj, povečano izločanje sluzi, dispneja, pogostejše in resnejše okužbe dihal, prezgodnji in pospešen upad pljučnih funkcij), boleznimi srca in ožilja (koronarna srčna bolezen in srčni infarkt, možganska kap, ateroskleroza, anevrizma abdominalne aorte) ter drugimi boleznimi, kot so sladkorna bolezen, motnje imunskega sistema, revmatoidni artritis, siva mrena, starostna degeneracija rumene pege, nizka kostna gostota pri ženskah pomenopavzalno, zlomi kolka, parodontalna bolezen in splošno poslabšano zdravstveno stanje.⁶⁻⁹ Kajenje nosečnice je vzročno povezano z nizko porodno težo otroka, prezgodnjim porodom, zmanjšanjem pljučnih funkcij pri otroku, razcepljeno ustnico/nebom in nenadno smrtjo dojenčka.^{8,9}

POSLEDICE KAJENJA TOBAKA V SLOVENIJI

V besedilu uporabljamo izraz kajenje tobaka, kajti v Sloveniji večina uporabnikov tobačnih izdelkov ali povezanih izdelkov uporablja tobačne izdelke za kajenje. V Sloveniji je kajenje tobaka med dejavniki tveganja vodilni preprečljivi vzrok smrti in eden od vodilnih dejavnikov tveganja za izgubljena zdrava leta življenja.^{10,11}

Pripisujemo mu 19 % smrti pri Slovencih, starih 30 let ali več (27 % pri moških in 11 % pri ženskah), ter 21 % smrti zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni. Četrtnina smrti se zgodi pred 60. letom starosti. Tobaku pripisujemo vsako sedmo prezgodnjo smrt v starostni skupini 30–44 let in vsako tretjo v starostni skupini 45–59 let.¹² Zaradi raka pljuč in sapnic je v letu 2013 umrlo 1088 prebivalcev Slovenije, od tega 748 moških in 340 žensk.¹³

RAZŠIRJENOST KAJENJA TOBAKA MED ODRASLIMI PREBIVALCI SLOVENIJE

Velika večina prebivalcev Slovenije je nekadilcev, kadi pa približno vsak četrti prebivalec, star 15 let in več (Tabela 1). Odstotek kadilcev je pomembno višji pri moških. Med leti 2007 in 2014 se odstotek kadilcev ni pomembno spremenil.¹⁴

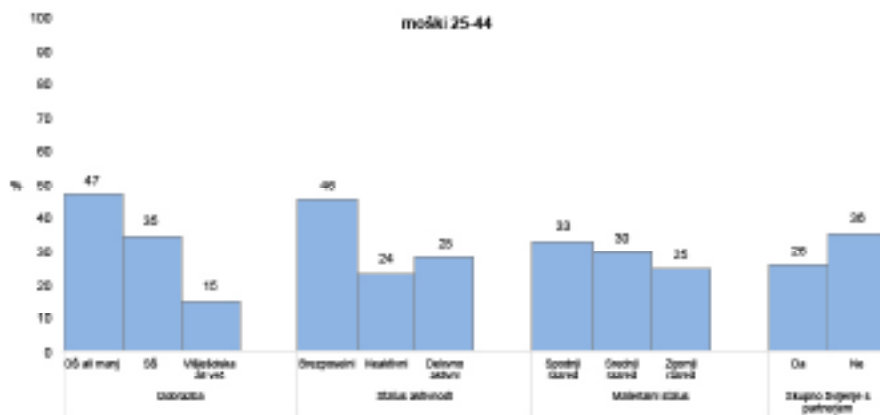
Tabela 1: Odstotek kadilcev med prebivalci Slovenije, starimi 15 let in več, skupaj in po spolu, 2007, 2014.

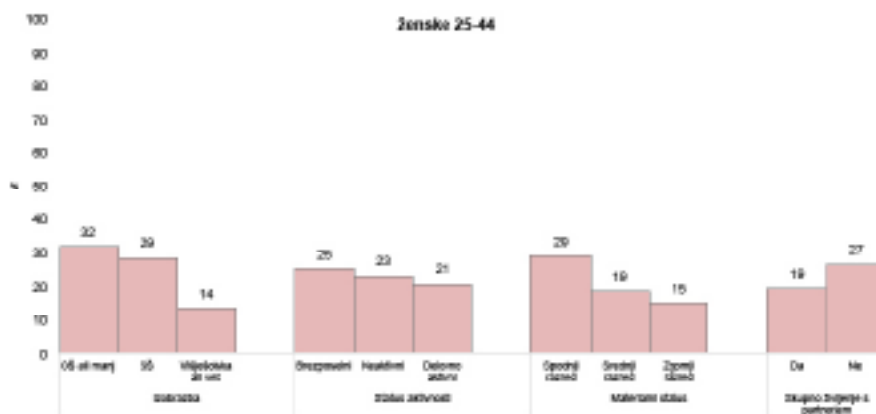
	2007	2014
Moški	28,2 %	27,5 %
Ženske	21,7 %	21,1 %
Skupaj	24,9 %	24,2 %

Vir: Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu (EHIS) 2007, 2014

En izdelek uporablja 93 % kadilcev, ostali dva ali več. Tovarniško izdelane cigarete kadi 96 % kadilcev, 9 % jih uporablja ročno zvite cigarete, okoli 1 % ali manj pa se poslužuje drugih tobačnih in povezanih izdelkov (cigare, pipe, cigarilosi, vodne pipe, brezdimni tobak in elektronska cigareta).¹⁵ Kadilci, ki kadijo cigarete vsak dan, povprečno pokadijo 15 cigaret dnevno, moški 17, kar je pomembno več kot ženske, ki povprečno pokadijo 13 cigaret dnevno.¹⁴

Odstotki kadilcev se razlikujejo glede na socialno-ekonomski položaj; višji so prisotni med prebivalci iz skupin z nižjim socialno-ekonomskim položajem, to je med nižje izobraženimi, brezposelnimi, tistimi iz nižjih razredov glede na materialni status in tistimi, ki živijo brez partnerja ali sami. Razlike so bolj izrazite med moškimi in v mlajših starostnih skupinah.¹⁶ Na Sliki 1 prikazujemo razlike v odstotku kadilcev med moškimi in ženskami, starimi 25–44 let, glede na različne kazalnike socialno-ekonomskega položaja.



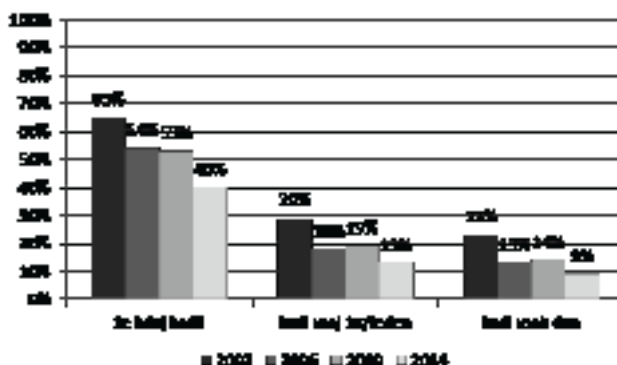


Slika 1. Odstotek kadilcev med moškimi in ženskami, starimi 25–44 let, glede na različne kazalnike socialno-ekonomskega položaja (Vir: Anкета o tobaku, alkoholu in drugih drogah NIJZ, 2011/2012).

RAZŠIRJENOST KAJENJA TOBAKA MED MLADOSTNIKI IN MLADIMI ODRASLI MI V SLOVENIJI

Tako kot v tujini tudi v Sloveniji s kajenjem večinoma začnejo mladoletniki, torej otroci in najstniki. Okoli dve tretjini prebivalcev Slovenije, starih 35–44 let, ki so kadarkoli v življenju kadili, je prvič kadilo že pred polnoletnostjo, 99 % pa pri 25 letih ali manj.¹⁷

Raziskava Z zdravjem povezana vedenja v šolskem obdobju (HBSC) med 11-, 13- in 15-letniki kaže, da razširjenost kajenja pomembno narašča s starostjo, skupno in pri obeh spolih, najbolj pa med 13. in 15. letom. V obdobju 2002–2014 se je razširjenost kajenja med mladostniki pomembno znižala skupno, v vseh starostnih skupinah in pri obeh spolih. Slika 2 prikazuje spremembe v tem obdobju pri vseh 15-letnikih, kjer so vidni odstotki kadilcev za vsa leta raziskave. Med spoloma ni pomembnih razlik.¹⁸



Slika 2. Kajenje (%) med 15 letniki v Sloveniji v 2002, 2006, 2010 in 2014 (Vir: Raziskava HBSC).

Tudi med mladostniki so v kajenju prisotne neenakosti. Pri tistih z nižjim socialno-ekonomskim položajem je večja verjetnost, da so že kdaj kadili, kadili v času anketiranja oz. kadili tedensko ali vsak dan.¹⁹

Med starejšimi mladostniki in mladimi odraslimi (15–24 let) je delež kadilcev 24,1 %, delež se med letoma 2007 in 2014 ni spremenil.¹⁴ Najvišji odstotek (93 %) kadi tovarniške cigarete, na drugem mestu so ročno zvite cigarete (18 %), sledijo vodne pipe (4 %) in cigare (približno 2 %). Manj kot 1 % uporablja druge tobačne ali povezane izdelke.¹⁵

OPUŠČANJE KAJENJA V SLOVENIJI

Opustitev kajenja je koristna za zdravje v kateremkoli starostnem obdobju.⁵ Okoli 70 % kadilcev navaja, da si želijo opustiti kajenje.²⁰ Zdravstveni delavci imajo pri tem zelo pomembno vlogo. Pri kadilcih, ki prejmejo kratek nasvet zdravstvenega delavca, je verjetnost, da bodo prenehali kaditi, 1,7-krat večja kot pri tistih, ki takega nasveta ne dobijo.²¹ V Sloveniji 38 % kadilcev, starih 25–64 let, navaja, da so jim zdravstveni delavci v zadnjih 12 mesecih svetovali opustitev kajenja (32 % zdravniki, 10 % medicinske sestre, 9 % zobozdravniki).²² V Sloveniji obstaja več vrst brezplačnih in plačljivih pomoči pri opuščanju kajenja. Brezplačen je svetovalni telefon na številki 080 27 77, kjer svetovanje izvajajo usposobljeni svetovalci vsak delavnik med 17. in 20. uro. Klicatelji lahko skozi pogovor dobijo različne informacije ter tudi podporo v času opuščanja kajenja in vzdrževanja abstinence. Prav tako brezplačni so programi opuščanja kajenja, ki potekajo v zdravstveno-vzgojnih centrih v zdravstvenih domovih po vsej Sloveniji. Kadilci za obisk centra ne potrebujejo napotitve s strani osebnega zdravnika, lahko pa izbirajo med skupinskim ali individualnim svetovanjem. Plačljivi vrsti pomoči pri opuščanju kajenja sta nikotinsko nadomestno zdravljenje (žvečilke, obliži) in zdravila na recept.

ELEKTRONSKA CIGARETA

Elektronske cigarete uporabniku omogočajo vdihavanje nikotina, arom in drugih snovi. S segrevanjem tekočine, ki je v elektronski cigareti, nastaja aerosol (viden kot fina meglica), ki ga uporabnik vdihuje. Elektronska cigareta je novejši izdelek, ki je na trgu okoli 10 let. Že pred nekaj leti je obstajalo okoli 470 različnih blagovnih znamk in okoli 7.700 različnih arom. Trg elektronskih cigaret pa se sicer zelo hitro spreminja.²³ Elektronske cigarete so zasnovane in izdelane na različne načine, kar vpliva na njihove značilnosti, varnost in potencialno strupenost ter tudi raziskanost.^{23–28}

Elektronske cigarete vsebujejo zdravju škodljive snovi, varnost njihove dolgoročne uporabe ni znana in ne moremo trditi, da so varne za zdravje.^{24–26,29–32} Ena glavnih sestavin tekočine in aerosola elektronskih cigaret je nikotin. Ta lahko uporabnika zasvoji in ima škodljive učinke na zdravje, med drugim škodljive učinke na razvoj možganov pri še nerojenem otroku in mladostniku, saj lahko privede do trajnih škodljivih vplivov na kognitivne sposobnosti. Zaužitje večje količine nikotina je lahko vzrok zastrupitve in tudi smrti.^{8,25,26,33,34} Med glavnimi



sestavlinami tekočine in aerosola so še vlažilci in arome. Učinki dolgotrajnega vdihovanja vlažilcev ali arom na zdravje niso znani. Znano pa je, da vlažilca, ki ju vsebujejo elektronske cigarete, pri kratkotrajni uporabi lahko dražita oči in dihala, predvsem pri občutljivih posameznikih ali tistih z boleznimi dihal.^{24,25,32,35-39} V tekočini in aerosolu elektronskih cigaret so našli tudi rakotvorne, dražilne in strupene snovi, njihova vsebnost pa je v različnih elektronskih cigaretah različna. V primerjavi s tobačnim dimom je koncentracija teh snovi v aerosolu elektronskih cigaret večinoma nižja.^{24-26,29-32} Elektronska cigareta najverjetneje privede do izpostavljenosti nižjim ravnem strupenih snovi kot običajne cigarete, obseg zmanjšanja tveganja za zdravje pa ni znan.²⁷ Ne glede na nizke koncentracije teh snovi gre pri uporabnikih elektronskih cigaret za dolgotrajno in ponavljajočo se izpostavljenost, nizke ravni teh snovi ne zagotavljajo zaščite za zdravje.²⁵ Tako kot tobačni dim tudi aerosol elektronskih cigaret vsebuje različne delce, ki prav tako škodujejo zdravju, njihovo število in velikost pa sta podobna kot pri tobačnemu dimu.²⁴ Uporaba elektronskih cigaret se odsvetuje predvsem otrokom in mladostnikom, nosečnicam in ženskam, ki načrtujejo naraščaj, bolnikom s kroničnimi obolenji (predvsem dihal) in nekadilcem.

V aerosolu elektronskih cigaret so škodljive snovi in delci, ki jih v zaprtih prostorih vdihujejo tudi osebe v bližini uporabnika elektronske cigarete. Na osnovi obstoječih podatkov ne moremo zaključiti, da aerosol ni škodljiv zdravju izpostavljenih oseb.^{24,27,40}

Pogosto se elektronske cigarete štejejo ali oglašujejo kot izdelke za pomoč pri opuščanju kajenja, vendar pa na podlagi obstoječih podatkov ni možno zaključiti, da so učinkovita pomoč pri opuščanju kajenja.^{24,27,41,42} Da bi jih lahko priporočali kot pripomočke za opuščanje kajenja (tako kot nikotinsko nadomestno zdravljenje in zdravila za opuščanje kajenja), bi jih bilo treba primerno testirati, ustrezno regulirati in registrirati. Priporočljivo je, da kadilci, ki želijo opustiti kajenje, uporabljajo preizkušeno in dokazano varne ter učinkovite izdelke, ki so na voljo v lekarnah ali ki jih predpiše zdravnik na recept.

Vse več raziskav iz držav, kjer je uporaba elektronskih cigaret med mladostniki in mladimi zelo razširjena, tudi kaže, da pri mladih, ki sicer najverjetneje ne bi nikoli kadili, uporaba elektronske cigarete poveča verjetnost, da bodo kasneje kadili tobačne izdelke.^{43,44}

ZAKONODAJA V SLOVENIJI

Ukrepe nadzora nad tobakom v Sloveniji določata Zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov (ZOUTI) v pristojnosti Ministrstva za zdravje, ter Zakon o trošarinah v pristojnosti Ministrstva za finance.^{45,46} Med pomembnejšimi ukrepi ZOUTI so prepoved vsakega sponzoriranja dogodka, dejavnosti ali posameznika ter kakršnegakoli neposrednega in posrednega oglaševanja ter promocije tobaka in tobačnih izdelkov (izjema so prodajna mesta), besedilna zdravstvena opozorila na embalaži, prepoved kajenja v vseh zaprtih javnih in delovnih prostorih, prepoved prodaje tobačnih izdelkov iz avtomatskih naprav ter mlajšim od 18 let. Po letu 2007 se ZOUTI ni več spreminjal, medtem ko so nekatere druge države sprejemale dodatne učinkovite ukrepe nadzora nad tobakom in uspešno zmanjševale razširjenost kajenja.

Trenutno je v pripravi nov zakon, ki bo vključeval določbe nove evropske direktive in nove

nacionalne ukrepe. Predlog novega zakona poleg ukrepov iz direktive (velika slikovno-besedilna zdravstvena opozorila, prepoved značilnih arom idr.) vključuje popolno prepoved oglaševanja in razstavljanja tobačnih izdelkov, enotno embalažo, uvedbo licenc za prodajo tobačnih izdelkov, uporabo dela sredstev od tobačnih trošarin za programe preprečevanja/opuščanja kajenja ter zakonodajno ureditev elektronskih cigaret. Zakon bo sprejet predvidoma do konca leta 2016, kakšen bo v dokončni obliki, pa je odvisno od nadaljnjih političnih odločitev v toku obravnave predloga zakona.

ZAKLJUČEK

V Sloveniji je kajenje tobaka vodilni preprečljivi vzrok smrti in eden od vodilnih dejavnikov za izgubljena zdrava leta življenja.

Kadi vsak četrti prebivalec, star 15 let in več, delež kadičev se zadnja leta ne znižuje.

Kaditi začnejo predvsem mladoletni, tedensko kadi skoraj vsak osmi 15-letnik.

Na voljo so številne vrste pomoči pri opuščanju kajenja, mnoge med njimi so brezplačne. V pripravi je nov zakon na področju zmanjševanja uporabe tobaka in povezanih izdelkov.

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO Report on Global Tobacco Epidemic 2011. Geneva: WHO, 2011.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–60.
3. Banks E, Joshy G, Weber MF, et al. Tobacco smoking and all-cause mortality in a large Australian cohort study: findings from a mature epidemic with current low smoking prevalence. *BMC Med* 2015; 13: 38.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519–28.
5. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 341–50.
6. International Agency for Cancer Research. Personal Habits and Indoor Combustions. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 100E: A Review of Human Carcinogens. Lyon: IARC, 2009.
7. International Agency for Cancer Research. IARC strengthens its findings on several carcinogenic personal habits and household exposures. Press release No. 196, 02 November 2009. Pridobljeno 3. 9. 2015 s spletne strani: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2009/pdfs/pr196_E.pdf
8. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta: USDHHS, 2014.
9. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: UUSDHHS, 2004.
10. World Health Organization. The European Health Report 2005: Public health action for healthier children and populations. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005.



11. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 2287–2323.
12. World Health Organization. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Geneva: WHO, 2012.
13. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana*. Pridobljeno 3. 9. 2015 s spletne strani: www.slora.si
14. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Razširjenost kajenja med prebivalci Slovenije, starimi 15 let ali več, v 2014. Pridobljeno 1. 9. 2016 s spletne strani: <http://www.nijz.si/sl/nijz-predlaga-dodatne-ukrepe-za-vkljucitev-v-predlog-novega-protitobacnega-zakona>
15. Lavtar D, Drev A, Koprivnikar H, et al. Uporaba prepovedanih drog, tobaka in alkohola v Sloveniji 2011–2012: Metodologija raziskave in izbrani statistični podatki. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2014.
16. Koprivnikar H, Zorko M, Drev A, et al. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2015.
17. Koprivnikar H, Korošec A. Age At Smoking Initiation In Slovenia. *Zdrav Var* 2015; 54: 274–81.
18. Koprivnikar H. Tvegana vedenja. V: Jeriček Klanšček H, Bajt M, Drev A, et al, uredniki. Z zdravjem povezana vedenja v šolskem obdobju med mladostniki v Sloveniji. Izsledki mednarodne raziskave HBSC 2014. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2015.
19. Koprivnikar H. Kajenje tobaka. V: Jeriček Klanšček H, Roškar S, Koprivnikar H, Pucelj V, Bajt M, Zupanič T, uredniki. Neenakosti v zdravju in z zdravjem povezanih vedenjih slovenskih mladostnikov. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 2011.
20. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije (CINDI), 2012 (neobjavljeno, vir NIJZ).
21. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD000165.
22. Koprivnikar H. Tobak. V: Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Maučec Zakotnik J, uredniki. Izzivi v izboljševanju vedenjskega sloga in zdravja: Desetletje CINDI raziskav v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2014.
23. Zhu SH, Sun JY, Bonnevill E, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* 2014; 23 (Suppl 3): iii3–9.
24. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014; 129: 1972–86.
25. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014; 69: 248–60.
26. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23 (Suppl 2): ii11–7.
27. World Health Organization. Electronic nicotine delivery systems, Report by WHO. Conference of parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, October 2014. Pridobljeno 12. 4. 2016 s spletne strani: [http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6\(9\)-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6(9)-en.pdf?ua=1)
28. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* 2014; 23 (Suppl 2): ii4–ii10.

29. Kosmider L, Sobczak A, Prokopowicz A, et al. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. *Thorax* 2016; 71: 376–7.
30. Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, et al. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tob Control* 2016; 25: e10–5.
31. Herrington JS, Myers C. Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles. *J Chromatogr A* 2015; 1418: 192–9.
32. Visser W, Geraets L, Klerx W, et al. The health risks if using e-cigarettes. RIVM Letter Report: National Institute for Public Health and the Environment; Neetherland, 2015.
33. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, et al. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol* 2015; 593: 3397–412.
34. Kim JW, Baum CR. Liquid Nicotine Toxicity. *Pediatr Emerg Care* 2015; 31: 517–21.
35. Kienhuis AS, Soeteman-Hernandez LG, Bos PM, et al. Potential harmful health effects of inhaling nicotine-free shisha-pen vapor: a chemical risk assessment of the main components propylene glycol and glycerol. *Tob Induc Dis* 2015; 13: 15.
36. Schaller K, Ruppert L, Kahnert S, et al. Electronic Cigarettes – An Overview. Heidelberg: German Cancer Research Center, 2013.
U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System: Propylene glycol. Pridobljeno 12. 4. 2016 s spletne strani: <http://www.epa.gov/iris/subst/0543.htm>
37. U.S. National Library of Medicine. Toxnet: Toxicology Data Network. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Pridobljeno 12. 4. 2016 s spletne strani: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
38. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect* 2015 Dec 8. (E-objava pred tiskano izdajo).
39. Soule EK, Maloney SF, Spindle TR, et al. Electronic cigarette use and indoor air quality in a natural setting. *Tob Control* 2016 Feb 15. (E-objava pred tiskano izdajo).
40. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 116–28.
41. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD010216.
42. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, et al. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 1018–23.
43. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA* 2015; 314: 700–7.
44. Zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov (uradno prečiščeno besedilo) (ZOUTI-UPB3). UL RS, št. 93/2007.
45. Zakon o trošarinah (ZTro-1) UL RS, št. 47/2016.
46. Ministrstvo za zdravje RS. Raziskava javnega mnenja o odnosu državljanov do kajenja in zakona o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov v letu 2014. Ministrstvo za zdravje, maj 2014 (neobjavljeno).



VLOGA PULMOLOGA V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

Jernej Sitar, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Pljučni rak je bolezen z najvišjo stopnjo umrljivosti zaradi raka in s pomembnim vplivom na kakovost življenja.

Izboljšanje preživetja in zmanjševanje morbidnosti skušamo doseči prek preventivnih programov, kot so preprečevanje in prenehanje kajenja ter zmanjševanjem okoljskih in okupacijskih vplivov. Najpomembnejši pri pljučnem raku so zgodnja in natančna diagnostika, usmerjeno specifično zdravljenje in podporna terapija.

Pulmolog ima v sodelovanju z družinskim zdravnikom ključno vlogo v prepoznavanju, diagnostiki, zamejitvi in multidisciplinarnemu zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom.

PREPOZNAVANJE

Dejavniki, ki predstavljajo povečano tveganje obolevnosti za pljučnim rakom, so obenem tudi dejavniki tveganja za bolezni, zaradi katerih se ti bolniki pogosto obravnavajo pri pulmologu in družinskem zdravniku. Presejalnega programa pljučnega raka za zdaj še nimamo, zato je dolžnost pulmologa in družinskega zdravnika, da pri individualni obravnavi bolnika prepoznata sum na pljučnega raka.

DIAGNOSTIKA

Pulmolog je odgovoren za diagnostiko in zamejitev bolezni ob prvi obravnavi kakor tudi za ponovno zamejitev tekom ali po končanem zdravljenju. Diagnoza pljučnega raka v zgodnejših stadijih izboljša preživetje. To lahko dosežemo s čimprejšnjo prepoznavo bolnika s pljučnim rakom ter čim hitrejšo diagnostiko in zgodnjim zdravljenjem.

Diagnozo postavimo s pomočjo slikovnih, invazivnih (odvzem tkivnih vzorcev), patoloških in funkcionalnih preiskav.

Računalniška tomografija glave, prsnega koša in trebuha je osnova slikovnih preiskav. Radiološki izvid naj vsebuje radiološki stadij po TNM klasifikaciji. Pozitronska emisijska tomografija (PET) v kombinaciji z računalniško tomografijo (CT) nam dodatno pomaga

pri slikovni zamejitvi bolezni. V idealnem primeru je PET-CT preiskava opravljena že pred invazivno diagnostiko. Tako lahko glede na slikovni stadij in s tem povezanim predvidenim zdravljenjem najbolj optimalno opravimo invazivno diagnostiko.

Zgodnejše odkrivanje s slikovnimi preiskavami, kjer ugotavljamo številne majhne, najpogosteje nenevarne spremembe pljuč, v kompleksni patološki diagnostiki zaradi morebitnega specifičnega zdravljenja predstavlja dodaten izziv za pulmologa. V sklopu invazivne diagnostike je potrebno vzorčenje tumorja s pridobitvijo zadostne količine materiala za natančno patološko analizo. Vzorčenje opravimo z endoskopsko preiskavo dihal – bronhoskopijo. Bronhoskopijo opravljamo v terciarnih centrih, v večini primerov v analgo-sedaciji, tako da za bolnika ne predstavlja večje obremenitve. Uporaba novejših naprednejših inštrumentov nam v kombinaciji z diaskopijo in ultrazvokom omogoča tudi diagnostiko majhnih in perifernih tumorjev. Z endobronhialnim ultrazvokom (EBUS) z linearno sondo opravimo zamejitev pljučnega raka s punkcijo mediastinalnih bezgavk. Preiskava je manj invazivna in po natančnosti primerljiva z mediastinoskopijo. S pomočjo EBUS ali/in endoskopskim-efozagealnim ultrazvokom (EUS) lahko opravimo tudi punkcijo bezgavk, tumorskih mas ob požiralniku ali želodcu ter nadledvičnih žlezah. Če je bolezen razširjena, v določenih primerih endoskopska preiskava ni potrebna; material za patološke preiskave lahko tedaj pridobimo s punkcijo plevralnega izliva, perifernih bezgavk ali zasevkov.

Opravimo tudi meritev pljučne funkcije in kardiovaskularne zmogljivosti, saj imajo bolniki s pljučnim rakom v večini primerov številne spremljajoče bolezni. Najpomembnejši dejavnik vpliva na kakovost življenja in preživetje je bolnikova zmogljivost, ki jo ocenjujemo s pomočjo različnih funkcijskih kazalnikov, najpogosteje po lestvici WHO (ang. World Health Organization). Bolnikova zmogljivost in spremljajoče bolezni so pomemben dejavnik pri možnostih in izbiri zdravljenja.

ZDRAVLJENJE

Zaradi komorbidnosti bolnikov s pljučnim rakom in že osnovne prizadetosti pljuč je pulmolog nepogrešljiv člen v zdravljenju pljučnega raka. Rezultati so najboljši, če je v okviru onkološkega tima tudi sam vključen v neposredno zdravljenje.

Pulmolog najpogosteje zdravi zaplete osnovne bolezni in zdravljenja ter izvaja paliativne ukrepe. Mednje sodijo punkcija plevralnega ali perikardialnega izliva, drenaža empiema ali pnevmotoraksa in torakoskopska plevrodeza. Poleg tega endoskopsko odstranjuje endobronhialne tumorske mase, ustavlja krvavitve in vstavlja endobronhialne opornice. Pomemben člen tima je tudi družinski zdravnik, ki bolnika vodi v primerih zapletov, pri prilagajanju terapije, podpornega in simptomatskega zdravljenja ter paliativni oskrbi, ko bolnišnično zdravljenje ni potrebno in je bolnik v terminalni fazi bolezni doma.



MULTIDISCIPLINARNI PRISTOP

Obravnava pljučnega raka poteka v krogu multidisciplinarnega tima, ki ga sestavljajo pulmolog, torakalni kirurg, internist onkolog, onkolog radioterapevt, radiolog, patolog, družinski zdravnik in drugi specifični profili, če so na voljo. Multidisciplinarni pristop v centrih z večjo frekvenco bolnikov je ključ za boljšo obravnavo obolelih za pljučnim rakom.

LITERATURA

1. Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, et al. ATS/ERS Task Force on the Role of the Pulmonologist in the Management of Lung Cancer. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 503–7.
2. Gaga M, Sculier JP, Rabe KF. Pulmonologists and lung cancer: pivotal role in multidisciplinary approach, *European Respiratory Journal* 2013; 42: 1183–5.
3. Deepak JA, Ng X, Feliciano J, et al. Pulmonologist involvement, stage-specific treatment, and survival in adults with non-small cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 742–51.
4. Blum T, Schönfeld N. The lung cancer patient, the pneumologist and palliative care: a developing alliance. *Eur Respir J* 2015; 45: 211–26.

RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PLJUČNEGA RAKA

mag. Ana Felicijan, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Rentgenogram prsnih organov (RTG pc) je prva slikovna metoda pri kliničnem sumu na pljučnega raka (Slika 1). Če so na rentgenogramu prisotne radiološko sumljive spremembe, je treba opraviti dodatno slikovno diagnostiko, najprej računalniško tomografijo (CT) prsnega koša, ob pozitivnih najdbah pa še CT (in/ali MR) glave in CT zgornjega trebuha za oceno razširjenosti bolezni. Če po CT preiskavah ni znakov za širjenje bolezni izven prsnega koša, je treba pred odločitvijo o zdravljenju opraviti še pozitronsko emisijsko tomografijo s CT (PET-CT), s katero se zmanjša število nepotrebnih operativnih posegov, izbere optimalno mesto biopsije in (lahko tudi) nadomesti nekatere druge zamejitvene preiskave.¹

Prva metoda izbora za biopsijo in opredelitev pljučnega tumorja je bronhoskopija, s katero se lahko odvzame histološki material tako iz primarnega tumorja kot tudi iz hilarnih in mediastinalnih bezgavk. Če bronhoskopija zaradi lege tumorja ni izvedljiva, pride v poštev CT vodena pertorakalna biopsija tumorja, punkcija povečane periferne bezgavke ali oddaljenega zasevka ter punkcija plevralnega izliva. Le redko je treba opraviti invazivnejšo diagnostiko (torakoskopija, kirurški poseg).



Slika 1. Centralno ležeč tumor desnega spodnjega režnja s številnimi zasevki obojestransko v pljučnem parenhimu.

CT PREISKAVA

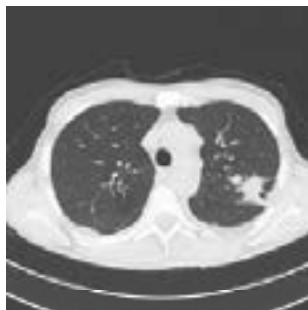
Računalniška tomografija je najpogosteje uporabljena slikovna diagnostična metoda za potrditev pljučnega raka, zamejitev obsega bolezni in spremljanje učinkovitosti zdravljenja (Slika2). Pljučni tumor opredelimo po TNM klasifikaciji in s tem določimo stadij bolezni.² Glede na razširjenost bolezni se nato odločamo o najprimernejšem načinu zdravljenja.

Ob spremembah na RTG pc, ki so izrazito sumljive za pljučni tumor, lahko istočasno opravimo

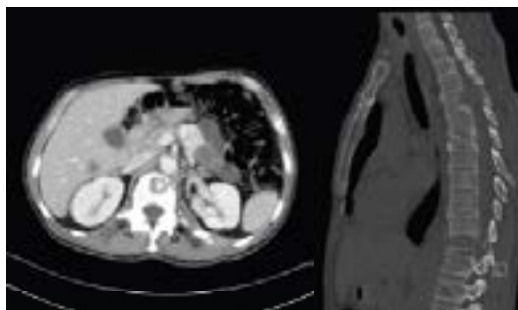


tri zamejitvene preiskave (glava, prsni koš, trebuh) ob enkratni aplikaciji kontrastnega sredstva.

Z uporabo kontrastnega sredstva natančneje razmejimo tumor od okolnih struktur, ocenimo vraščanje tumorja v sosednje organe, lažje opredelimo prizadetost regionalnih (mediastinalnih in hilarnih) bezgavk ter odkrijemo oddaljene zasevke v parenhimskih organih trebuha (jetra, nadledvični žlezi) in v možganih (Slika 3).



Slika 2. Karcinom levega zgornjega pljučnega režnja.



Slika 3. Zasevki pljučnega raka v jetrih, levi nadledvični žlezi in v skeletu.

PET-CT PREISKAVA

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je funkcionalna slikovna preiskava, ki je za zamejitev pljučnega raka senzitivnejša od CT preiskave, predvsem pri oceni prizadetosti bezgavk in prisotnosti oddaljenih zasevkov.³

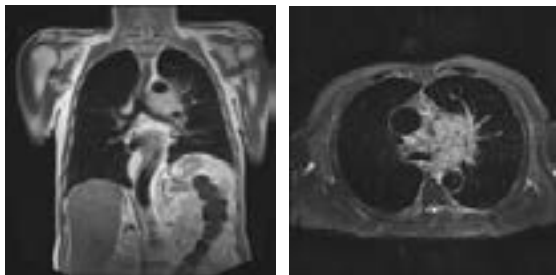
Težave pri vrednotenju preiskave predstavljajo:

- nižja resolucija CT preiskave ter posledično slabša anatomsko ločljivost, predvsem zaradi artefaktov gibanja trebušne prepone in srca;
- lažno pozitivni rezultati zaradi atenuacijskih artefaktov (npr. kovinski tujki), okužb in vnetnih procesov, tehničnih težav pri fuziji slike;
- lažno negativni rezultati pri majhnih lezijah, nizki metabolni aktivnosti lezij, hiperglikemiji.

Kljub pomanjkljivostim je PET-CT močno diagnostično orodje pri zamejitvi pljučnega raka, predvsem ker daje združene podatke tako o anatomskih kot o fizioloških značilnostih tumorja, kar je predpogoj za ustrezno izbiro zdravljenja bolezni.³

MR PREISKAVA

Magnetnoresonančna preiskava prsnega koša se zaradi odlične ločljivosti mehkih tkiv tradicionalno uporablja pri opredelitvi Pancoastovega tumorja in oceni vraščanja tumorja v spinalni kanal, mediastinum, prsno steno in živce brahialnega pleteža (Slika 4). Z uvajanjem novih sekvenc slikanja se je izboljšala časovna ločljivost pri slikanju, kar omogoča uporabo MR v diagnostiki pljučnega raka za opredelitev malignosti pljučnih nodulov in tudi za namene presejanja tarčne populacije.^{4,5}



Slika 4. Centralno ležeč tumor levega zgornjega pljučnega režnja.

RADIOLOŠKA SLIKA PRIMARNEGA PLJUČNEGA TUMORJA

Najpogostejši najdbi na CT preiskavi pri sumu na pljučni tumor sta solitarni pljučni nodul (velikosti od 2 mm do 3 cm) oz. masa (velikosti več kot 3 cm) in hilarna masa.⁶

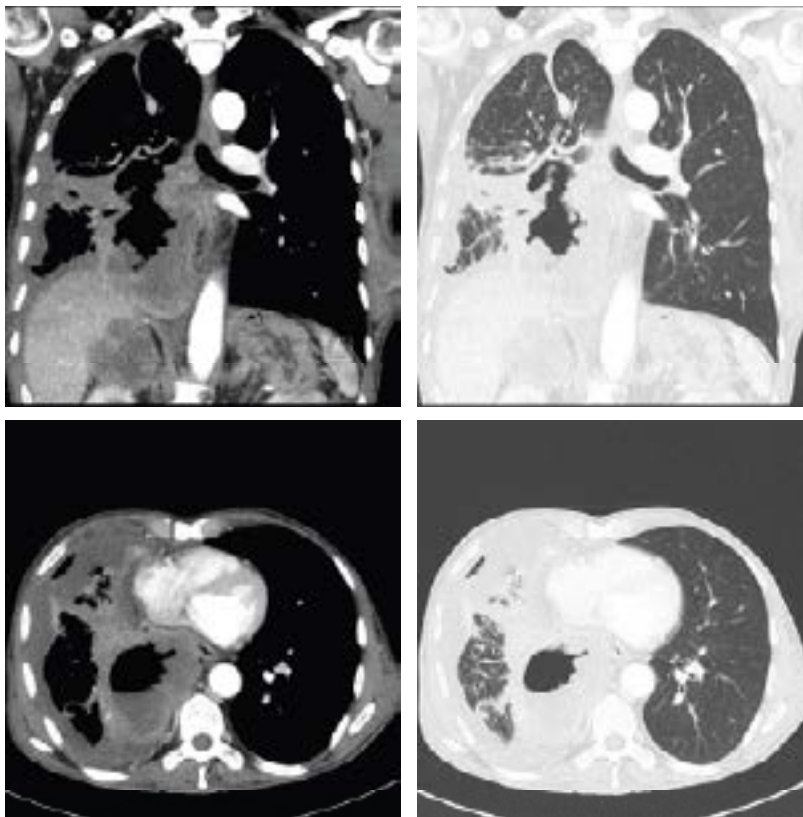
Ploščatocelični in drobnocelični karcinom se običajno kaže v obliki hilarne mase, ki lahko predstavlja ekstraluminalni del bronhialnega tumorja ali povečane hilarne bezgavke. Izrazito povečane mediastinalne bezgavke lobuliranih kontur so značilne za drobnocelični karcinom. Endobronhialna komponenta tumorja lahko povzroči bronhialno obstrukcijo, ki se kaže kot resorpcijska atelektaza ali obstrukcijski pnevmonitis pljučnega parenhima distalno od obstruktivne lezije. Atelektatičen pljučni parenhim se pogosto težko razloči od primarnega pljučnega tumorja. Obstruktivni pnevmonitis ne predstavlja okužbe pljučnega parenhima, ampak kronični vnetni infiltrat.

Diferencialna diagnoza perifernih pljučnih nodulov ali mase je zelo raznolika, zajema tako neoplazme (bronhogeni tumorji (npr. adenokarcinom in velikocelični karcinom), karcinoid, limfom, sarkom, zasevki ...) kot tudi benigne bolezni (vnetne zgojitve, granulomi, paraziti, bolezni vezivnega tkiva, žilne malformacije ...). Opredelitev pljučnih nodulov je kompleksna, upoštevati je treba tako radiološke značilnosti nodula kot klinične dejavnike.

Radiološki znaki, ki kažejo na maligno lezijo (Slika 5), so:

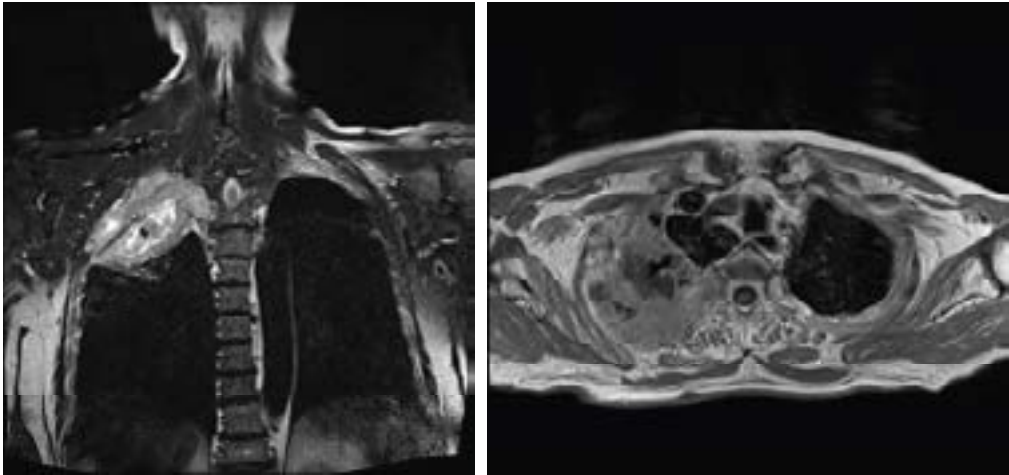
- hitra rast lezije: podvojitveni čas med 1 mesecem in 2 letoma;
- velikost: večja kot je lezija, bolj verjetno je maligna (več kot 4 cm velika lezija je običajno maligna);

- videz robov: nazobčani ali lobulirani robovi (izjeme so karcinoid, adenokarcinom in solitarni zasevek):
 - corona radiata predstavlja žarkaste podaljške tumorja v vezivno tkivo,
 - pleuralni rep je podaljšek tumorja na kostalni plevri ali interlobarni fisuri pri periferno ležečih tumorjih;
- gostota: mehko tkivna atenuacija ali videz mlečnega stekla, debel rob s centralno kavitacijo, periferne kalcinacije;
- obarvanje lezije po IV aplikaciji KS: povečanje atenuacije za več kot 15 HU.



Slika 5. Obsežen tumor desnega spodnjega režnja s centralnim razpadom, vraščanjem v mediastinum, limfangiokarcinomatozo desnega spodnjega režnja, karcinozo plevre, pleuralnim izlivom.

Pancoastov tumor je tumor apeksa pljuč, superiorno od subklavijske arterije. Simptomi nastanejo zaradi vraščanja tumorja v okolne strukture, predvsem v brahialni pletež (bolečine v roki in mišična atrofija), v simpatične ganglije (Hornerjev sindrom) in v prsno steno (bolečine v rami). Na RTG pc se Pancoastov tumor kaže kot apikalna zadebelitev oz. asimetrija apeksov za več kot 5 mm, s konveksnim spodnjim robom zgostitve, kar zahteva dodatno diagnostiko. CT preiskava je bolj natančna za prikaz apikalnih struktur, opredelitev vraščanja tumorja v prsno steno in oceno morebitne destrukcije skeleta (vretenca, rebra). MR preiskava je uporabna za prikaz odnosa tumorja do subklavijske arterije, brahialnega pleteža in spinalnega kanala (Slika 6).



Slika 6. Tumor apikalnega dela desnega zgornjega pljučnega režnja, ki vrašča v steno prsnega koša.

Plevralni izliv je lahko posledica centralne limfatične obstrukcije ali poobstruksijske okužbe, v takih primerih je benigne etiologije. Maligni plevralni izliv je eksudativna tekočinska kolekcija ob tumorski prizadetosti plevre (karcinoma), ki se kaže z zadebelitvijo plevre ali diskretnimi plevralnimi masami (Slika 7). Ob karcinomi perikarda pa se ob nabiranju perikardialnega izliva progresivno poveča srčna silhueta.



Slika 7. Centralno ležec tumor levega spodnjega režnja s popolno atelektazo levega spodnjega režnja in vraščanjem v mediastinum, karcinoma plevre in plevralnim izlivom levo.

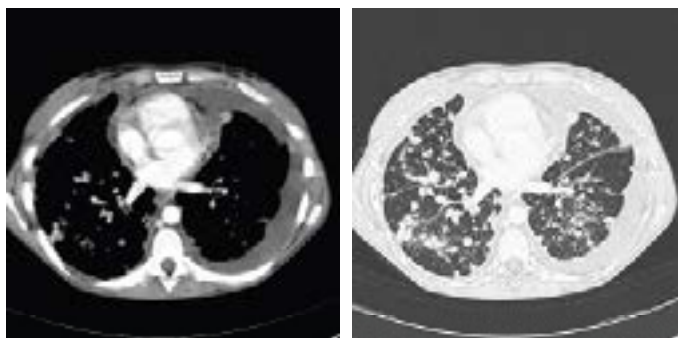
Sindrom zgornje vene kave nastane zaradi obstrukcije zgornje vene kave ob pritisku oz. vraščanju mediastinalnega tumorja, najpogosteje pljučnega raka (predvsem drobnoceličnega) in limfoma.

Dvignjena prepona s paralizo nastane kot posledica vraščanja tumorja v frenični živec.

Pljučna limfangiokarcinomatoza predstavlja tumorsko invazijo limfnih žil v pljučnem intersticiju. Nastane zaradi retrogradnega širjenja tumorskih celic iz mediastinalnih in



hilarnih bezgavk, intersticijskih tumorskih depozitov in fibroze. Tipična radiološka slika so linearne in retikulonodularne zgostitve, razporejene predvsem peribronhovaskularno in subplevralno, z znaki subplevralnega edema in s pleuralnim izlivom (Slika 8).



Slika 8. Številni zasevki obojestransko v pljučih, limfangiokarcinomatosa, karcinoma plevre in perikarda, pleuralni in perikardialni izliv.

ZAPLETI ZARADI ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

Najpogostejša bolezenska stanja, ki nastanejo zaradi zdravljenja pljučnega raka, so okužbe dihal, zapleti zaradi uporabe zdravil in poobsevalne spremembe.

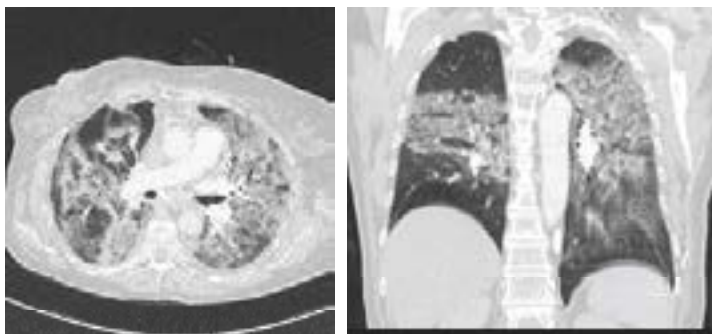
Zdravila lahko povzročijo zelo raznolike zaplete, ki jih je težko razlikovati od okužb, pljučnega edema ali sprememb zaradi osnovne bolezni.

Akutne reakcije lahko nastanejo zaradi hipersenzitivnostnega odgovora in se kažejo kot bronhospazem ali eozinofilna pljučnica. Druga oblika reakcije je difuzna alveolarna poškodba, ki je podobna zgodnji obliki ARDS. Tretji akutni zaplet pa je posledica z zdravili povzročene vaskulitisa, ki se kaže kot akutna pljučna krvavitev ali infarkt.

Kronične reakcije se pokažejo po več tednih ali mesecih uporabe zdravila. Najpogostejša oblika je kronični intersticijski pnevmonitis, ki napreduje v pljučno fibrozo.

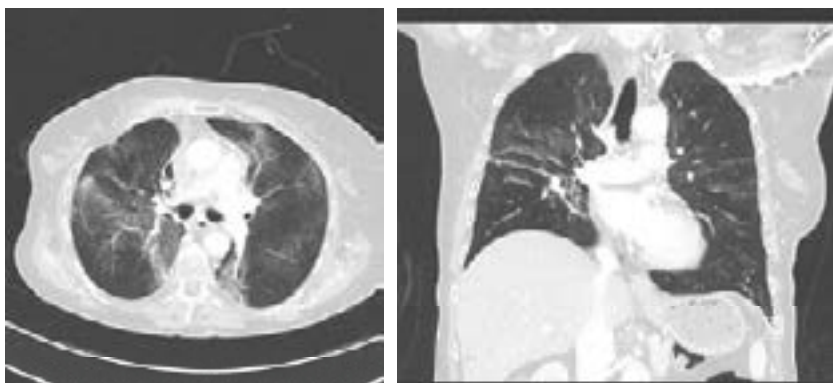
Obsevanje poškoduje tako endotelij krvnih žil kot alveolarni epitelij. Zapleti so odvisni od obsevalnega volumna, doze in metode frakcioniranja ter individualne občutljivosti posameznika na obsevanje. Sočasna uporaba kemoterapevtskih učinkovin ali prekinitev kortikosteroidne terapije lahko okrepi škodljive učinke obsevanja.

Akutni radiacijski pnevmonitis je posledica difuzne alveolarne poškodbe, ki jo je težko razločevati od ARDS. Nastane od 4 do 12 tednov po zaključku obsevanja. Zgostitve v prizadetem pljučnem parenhimu so omejene na obsevalno polje. Pogosto so pridružene adhezivne atelektaze pljučnega parenhima zaradi pomanjkljivega izločanja surfaktanta. Pnevmonitis je večinoma asimptomatski, običajno spontano in popolnoma izzveni.



Slika 9. Akutni poobsevalni pnevmonitis.

Poobsevalna fibroza nastane v reparativni fazi, spremlja jo reorganizacija pljučnega parenhima, ki se kaže v obliki mrežasto-trakastih zgostitev in atelektaz, zadebelitve plevre, manjšega plevralnega in perikardialnega izliva in volumskega zmanjšanja prizadetega pljučnega parenhima (Slika 10). Spremembe so običajno stabilne eno leto po zaključenem obsevanju.



Slika 10. Poobsevalna fibroza.

ZAKLJUČEK

Pri bolniku s pljučnim rakom s slikovnimi preiskavami anatomsko zamejimo obseg bolezni po TNM klasifikaciji in s tem opredelimo stadij, kar določa operabilnost tumorja in ima prognostično vrednost.

Z radiološkimi preiskavami ocenjujemo uspešnost zdravljenja, odkrivamo zaplete in posledice zdravljenja ter sledimo naključnim najdbam v pljučih.

V nekaterih državah (ZDA, posamezne evropske države) se uvaja nizkodozno CT presejanje rizične populacije.⁷



LITERATURA

1. Fisher B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361: 32–9.
2. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, et al. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *RadioGraphics* 2010; 30: 1163–81.
3. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of Non–Small Cell Lung Cancer Using Integrated PET/CT. *American Journal of Roentgenology* 2009; 193: 1203–11.
4. Wu NY, Cheng HC, Ko JS, et al. Magnetic resonance imaging for lung cancer detection: Experience in a population of more than 10,000 healthy individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 242.
5. Hohegger B, Marchiori E, Sedlacek O, et al. MRI in lung cancer: a pictorial essay. *Br J Radiol* 2011 Jul; 84: 661–8.
6. Klein JS. Pulmonary neoplasms. In: Brant WE, Helm CA, editors. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 433–51.
7. 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.

KDAJ SE MUDI – URGENTNA STANJA PRI RAKU PLJUČ

asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Med vsemi onkološkimi bolniki, ki so bili napoteni na urgenco, je bilo največ bolnikov s pljučnim rakom (17–26 %). Najpogostejši vzroki so bili bolečina (23 %), težko dihanje (10–22 %), splošno poslabšanje stanja (10–12 %) in zvišana telesna temperatura (7–9 %).^{1,2} Na žalost so na urgenco prepogosto napoteni bolniki v terminalnem stanju svoje bolezni. Pravih urgentnih stanj, ki so zahtevala takojšnje ukrepanje ali ukrepanje v 24 urah, je bilo malo (< 5 %). V angleški literaturi zasledimo dve stopnji nujnosti: emergency, ki se nanaša na stanja, ki bolnika neposredno ogrožajo, in urgency, kjer je potrebno hitro, vendar ne takojšnje ukrepanje.³ Časovna meja za ukrepanje pri posamezni skupini v literaturi ni jasno podana, kar je razumljivo, saj določena manj urgentna stanja lahko že v nekaj urah preidejo v ogrožajoča. Za pravilno ukrepanje sta največkrat odločilna skrbna klinična presoja in opazovanje bolnika.

Tabela1. Razvrstitev urgentnih stanj glede na nujnost

Neposredno ogrožajoče stanje (ang. emergency)	Stanje, ki lahko hitro vodi v ogrožajoče stanje (ang. urgency)
Kompresija hrbtenjače	Sindrom zgornje vene kave
Tamponada srca	Obstrukcija dihalnih poti
Hiperkalcemija	Možganski zasevki in zvišan intrakranialni pritisk
Hiponatremija	Globoka venska tromboza
Febrilna nevtropenija	Krvavitev iz tumorja
Epileptični napad/krči	Pljučna embolija
Sindrom hitrega razpada tumorskih celic	Anemija, dehidracija



KARDIORESPIRATORNA URGENTNA STANJA

Maligni perikardialni izliv s tamponado srca

Nabiranje tekočine v perikardu nastane, ko sta zaradi zasevkov v perikardu ali razraščanja tumorja v mediastinumu ovirani limfatična in venska drenaža. Bolniki z majhnim perikardialnim izlivom večinoma nimajo težav. Večji izlivi, ki povzročajo motnje diastolične polnitve srca in posledični padec utripnega volumna srca, pa vodijo v hipotenzijo in tamponado srca. Bolniki navajajo topo bolečino v prsnem košu, dušenje, hiter ali nereden srčni utrip, utrujenost in vrtoglavico. Pri bolniku ugotavljamo nabrekle vratne vene, tahikardijo, tihe srčne tone, pri tamponadi pa tudi paradoksn utrip – zmanjšanje sistoličnega tlaka v inspiriju za več kot 10 mmHg. Za diagnozo je treba narediti ultrazvočno preiskavo srca in izmeriti debelino izliva. Bolnike napotimo v enoto za intenzivno interno medicino, kjer z ultrazvočno vodeno punkcijo izpraznijo perikardialni izliv ter ga pošljejo na citološki pregled. Bolnikova prognoza je odvisna od sposobnosti za nadaljnje specifično sistemsko zdravljenje. Obsevanje in aplikacija sklerozantnih sredstev v perikardialni prostor se nista izkazala kot zelo učinkovita in ju opuščamo.⁴

Sindrom zgornje vene kave

Tumorji zgornjega mediastinuma (desnostranski ali obojestranski) lahko pritisnejo na zgornjo veno kavo in posledično povzročijo moten odtok krvi v srce. Bolniki otekajo v vrat, nadključnične kotanje, obraz. Stanje se poslabša pri prepogibanju ali v ležečem položaju. Dihanje je oteženo, bolniki navajajo pritisk v glavi, težave pri požiranju. Vidne so napolnjene vene vratu in zgornjega dela prsnega koša (kolateralni obtok) (Slika 1). Na rentgenogramu prsnega koša je viden razširjen mediastinum ali tumorska masa desnega mediastinuma. Bolj podrobno jo prikaže CT. Če je to prvi znak bolezni, je nujna bronhoskopija z odvzemom tkiva za histološko diagnozo. Najpogosteje vidimo sindrom zgornje vene kave pri drobnoceličnem karcinomu pljuč. Pri tem podtipu raka je enako uspešno hitro specifično zdravljenje s kemoterapijo ali obsevanjem, pri ostalih vrstah je bolj uspešno obsevanje. Obsevamo 5 zaporednih dni in ponavadi že po 3 obsevanjih dosežemo znatno olajšanje simptomov. Bolniku uvedemo zdravljenje s kortikosteroidi, nizkomolekularnim heparinom, diuretiki.



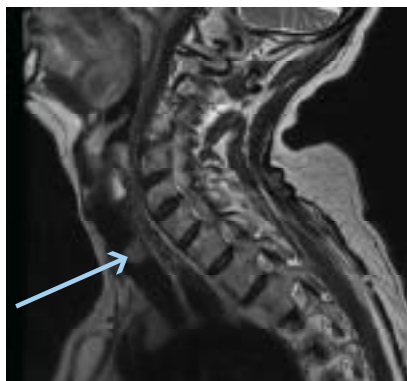
Slika 1. Bolnik s sindromom zgornje vene kave. A: Pred zdravljenjem. B: Teden dni po obsevanju.

Masivni maligni plevralni izliv

Maligni plevralni izliv je lahko prvi znak pljučnega raka ali pa nastane kot posledica zasevanja po predhodnem zdravljenju, v obeh primerih pa zahteva citološko analizo. Bolnik dražče kašlja, navaja dušenje in bolečino v prsnem košu. Pogosto potoži, da lahko leži oz. spi brez težav le na tisti strani, kjer je plevralni izliv. Pri kliničnem pregledu ugotavljamo tahipnejo, perkutorno zamolkino in oslabiljeno ali neslišno dihanje. Na rentgenski sliki pljuč obsežen izliv potiska mediastinum in srce na zdravo stran. Plevralna punkcija znatno olajša težave, vendar le kratkotrajno, če bolnik ne prejme specifičnega onkološkega zdravljenja. Če se plevralni izliv hitro nabira in so potrebne pogoste izpraznitvene punkcije, bolnika napotimo na plevrodezo (običajno z vbrizganjem talka v intraplevralni prostor). Če ta ni možna ali smiselna, bolniku vstavimo drenažni kateter, ki se izprazni dnevno oz. po potrebi. Na ta način velikokrat dosežemo spontano plevrodezo.

Obstrukcija dihalnih poti

Obstrukcijo zgornjih dihalnih poti pri raku pljuč zasledimo redko, do nje lahko pride zaradi zunanjega pritiska tumorja ali zasevkov na sapnik ali primarnega tumorja traheje, ki pa je redek. Obstrukcija spodnjih dihal je pri bolnikih z rakom pogostejša, vendar večinoma ni življenjsko ogrožajoča. Bolniki se dušijo, kašljajo, lahko se pojavi stridor, hemoptize, avskultatorno slišimo piske. Obstrukcijo večjih dihalnih poti (pogosto že poobstrukcijski pnevmonitis) pokaže rentgensko slikanje pljuč, manjše pa pogosto vidimo le na CT slikah. Za hitro lajšanje težav dajemo bolniku kortikosteroide in kisik ter bronhodilatatorje. Bolnik mora čim prej opraviti endoskopski pregled dihalnih poti, ki je istočasno lahko že terapevtski (mehanska odstranitev tumorja s kleščicami, krioterapijo, z laserjem ali endobronialna opornica pri pritisku od zunaj). Bolnik nato nadaljuje specifično onkološko zdravljenje (obsevanje ali sistemsko zdravljenje).



Slika 2. Obstrukcija sapnika.

Obilna krvavitev iz dihal (hemoptoe)

Kadar je krvavitev iz dihal hitra, obilna ter ogroža življenje ali kadar bolnik naenkrat izkašlja več kot 600 ml krvi, govorimo o obilni ali masivni krvavitvi, ki je smrtna v 40–70 %. Na



srečo je tako obilna krvavitev redka (< 5 %). Bolniki so zelo vznemirjeni, pogosto tahikardni in hipovolemični. Bolnika namestimo v polsedeč položaj, ga blago sediramo, apliciramo kisik in ga hemodinamsko stabiliziramo s parenteralnim nadomeščanjem tekočin. Nujna je takojšnja bronhoskopija za določitev izvora krvavitve, toaleta dihalnih poti in zaustavitev krvavitve ali z vbrizgavanjem adrenalina, s tamponado z balonskim katetrom ali koagulacijo z elektrokauterjem, laserjem, argonsko plazmo. Stabilnega bolnika dodatno urgentno obsevamo, redko je na mestu kirurška odstranitev krvavečega pljučnega segmenta.⁵

URGENTNA STANJA S PODROČJA CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Kompresija hrbtenjače

Kompresija hrbtenjače ni življenjsko ogrožajoče stanje, lahko pa vodi v hudo invalidnost. Do nje pride, če zasevek pljučnega raka raste v spinalni kanal. Običajno gre za mehko tkivno tumorsko maso, ki raste paravertebralno in najde pot skozi intervertebralne foramne, ali pa zasevek povzroči destrukcijo in posledično sesedanje vretenca, ki nato pritisne navzad na hrbtenjačo. Običajno so bolnikove prve težave bolečine, ki jim sledijo nevrološki simptomi, kot so motnje senzibilitete, retenca urina in blata ter motnje motorike. Rentgenska preiskava lahko prikaže samo skeletne spremembe, ne pa tudi mehko tkivnih tumorskih mas. Pri razviti parezi je potrebno ukrepanje v 24 urah. Bolnika naj pregleda nevrolog, ki določi nivo okvare hrbtenjače. Na osnovi tega pregleda naredimo MR hrbtenice, v primeru kontraindikacij pa CT. Možnosti zdravljenja so: operacija (dekompresija in stabilizacija) in obsevanje ali samo obsevanje. Zasevke v skelet kot prvi znak pljučnega raka opisujejo v 2 % primerov. Če histološko rak še ni potrjen, je med operacijo nujno odvzeti tkivo za patološke preiskave. Bolnik naj miruje, predpišemo mu protibolečinsko terapijo in antiedematozno terapijo s kortikosteroidi.

Zvišan intrakranialni tlak

Možgani so pogosto mesto zasevkov pljučnega raka, še posebej drobnoceličnega. Zaradi omejene možnosti širjenja struktur znotraj lobanje ob tumorski rasti in edemu nastanejo znaki zvišanega znotrajlobanjskega pritiska. Pojavi se glavobol, slabost, bruhanje, zmedenost, vrtoglavica, v najhujših primerih otrplost tilnika, edem papile, hipertenzija in bradikardija. Drugi znaki, ki so pogostejše znaki same lege zasevkov, pa so zanašanje pri hoji, afazija, hemiplegija, motnje vida. CT glave nam razkrije zasevke, njihovo število in velikost. Bolj natančna pa je preiskava z MR, ki je potrebna, če je na CT viden le en zasevek, saj je v primeru solitarnega zasevka najuspešnejša njegova operativna odstranitev. Če zasevek ni večji od 3 cm, ga lahko enako uspešno stereotaktično obsevamo. V primeru številnih zasevkov obsevamo celotne možgane. Pri obsežnem edemu uspešno blažimo simptome s kortikosteroidi v visokih odmerkih in z infuzijami manitola. V primeru epileptičnih napadov uvedemo še antiepileptike.

METABOLNE MOTNJE

Hiperkalcemija

Hiperkalcemijo pri pljučnem raku lahko zasledimo pri bolnikih z obsežnimi oz. s številnimi kostnimi zasevki. Vzrok je povečano sproščanje kalcija iz kosti, dodatno pa jo lahko poslabša zmanjšano izločanje prek ledvic. Pri paraneoplastičnem sindromu tumorji izločajo paratiroidnemu hormonu podoben peptid in citokine, ki stimulirajo osteoklaste in posledično povzročajo osteolizo. Bolniki navajajo, da so utrujeni, žejni, imajo bolečine v trebuhu, zaprtje. Pri vrednostih kalcija nad 3 mmol/l se pojavi zmedenost, somnolenca, koma. Bolnike zdravimo z obilno hidracijo s fiziološko raztopino in diuretiki. Specifično onkološko zdravljenje poleg kemoterapije vključuje tudi zdravljenje z bifosfonati ali denosumabom in obsevanjem bolečih kostnih zasevkov.⁴

Sindrom hitrega razpada tumorja

Pri bolnikih s pljučnim rakom to stanje redko zasledimo, večinoma se pojavi pri drobnoceličnem raku z velikimi tumorskimi masami, ki se zdravijo s kemoterapijo ali z obsevanjem. V laboratorijskih izvidih vidimo značilno sliko: hiperkaliemija, hiperurikemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, zvišan LDH in dušični retenti. Klinični znaki so nespecifični: slabost, bruhanje, splošna oslabelost, oligurija, neredno bitje srca, krči. Bolnike zdravimo z intenzivno hidracijo ob skrbnem beleženju bilance tekočin, s parenteralno korekcijo elektrolitov in z alopurinolom.⁶

Hiponatremija (sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona - SIADH)

Hiponatremijo pogosteje zasledimo pri bolnikih z drobnoceličnim rakom pljuč v sklopu paraneoplastičnega sindroma, pojavlja se pri manj kot 10 % bolnikov. Pogosto so bolniki tudi pri zelo nizkih vrednostih natrija asimptomatski, sploh če stanje nastaja počasi in se bolniki prilagodijo nizkim vrednostim. Klinični znaki so nespecifični: utrujenost, slabost in bruhanje, anoreksija, glavobol, zmedenost, krči. Hiponatremijo zdravimo z omejitvijo vnosa tekočin, in dodatnim vnosom soli, dolgoročno izboljšanje stanja pa prinaša le specifično onkološko zdravljenje.

HEMATOLOŠKA URGENTNA STANJA

Febrilna nevtropenija

Febrilna nevtropenija (FN) nastane kot posledica specifičnega onkološkega zdravljenja, običajno kemoterapije ali kombinacije kemo- in radioterapije. FN ima bolnik s številom nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/l$, pri katerem enkrat izmerimo temperaturo nad 38,5 °C ali vsaj dvakrat zapored v 12 urah nad 38 °C. Pri večini bolnikov ne najdemo dodatnih običajnih kliničnih znakov okužbe. Pri stabilnih bolnikih uvedemo dvotirno peroralno antibiotično terapijo z amoksicilinom/klavulansko kislino in s ciprofloksacinom, damo navodila o nevtropenični dieti in osebni higieni. Prizadete bolnike zdravimo v bolnišnici glede



na simptome in morebitne dokazane povzročitelje. Pri visoko rizičnih bolnikih in ob naslednjih predvidenih kemoterapijah uvedemo zdravljenje z granulocitnimi ravnimi dejavniki.

Venska trombembolija in pljučna embolija

Zaradi lokalnega pritiska tumorja na žile, sistemskega vpliva tumorja na hemostazo ali specifičnega onkološkega zdravljenja ta dva zapleta pri bolnikih s pljučnim rakom srečujemo pogosteje kot pri drugi populaciji. Vensko trombozo potrdimo z Dopplersko ultrazvočno preiskavo ven, pljučno embolijo pa s CT angiografijo. Zdravljenje pri pljučnem bolniku v akutni fazi in tekom specifičnega zdravljenja poteka z nizkomolekularnim heparinom, kasneje pa se lahko uvede zdravljenje z varfarinom. Bolnika vedno napotimo tudi v ambulanto za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja.

ZAKLJUČKI

- Urgentna stanja pri pljučnem raku nastanejo kot posledica invazivne rasti tumorja, izločanja aktivnih substanc iz tumorja ali specifičnega onkološkega zdravljenja.
- Ločimo stanja, ki (lahko) neposredno ogrožajo življenje (ang. emergency) in stanja, ki zahtevajo ukrepanje v nekaj dneh, sicer privedejo v urgentna stanja (ang. urgency).
- Urgentna stanja pri paliativnem bolniku zdravimo s simptomatsko terapijo, napotitev v bolnišnico je smiselna le po posvetu in v dogovoru z onkologom.

LITERATURA

1. Meert AP, Sculier JP, Berghmans T. Lung cancer diagnosis in the emergency department. *Eur Respir J* 2015; 45: 867–8.
2. Gurbuz S, Turtay MG, Oguzturk H, et al. Clinical analysis of the cancer patients who admitted to the emergency room. *Biomedical Research* 2016; 27: 641–4.
3. Pieters RS, Rosenfeld J, Chen A, et al. Oncologic emergencies and urgencies. In: Pieters RS, Liebman J, editors. *A guidebook for the non-oncologist*, Worcester, MA: University of Massachusetts Medical School; 2015.
4. Pi J, Kang Y, Smith M, et al. A review in the treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Practice* 2015; 0: 1–14.
5. Beaudoin EL, Chee A, Stather DR. Interventional pulmonology: an update for the internal medicine physicians. *Minerva Med* 2014; 105: 197–209.
6. Oncological emergencies. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice in oncology*. Philadelphia: Lippincot; 2005.

VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

asist. dr. Anja Černe, dr. med.

izr. prof. dr. Antonija Poplas Susič, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana

Zdravnik družinske medicine spremlja svoje bolnike skozi različna življenjska obdobja, ko se bolezni in odvisni dejavniki tveganja spreminjajo, bolnik pa ostaja s svojimi nazori, pogledi, izkušnjami in dojemanjem zdravja zvest zdravniku, ki si ga je izbral za svojega. Dobro poznavanje svojih bolnikov, subtilnih sprememb njihovega zdravja in počutja, individualnega reagiranja na bolezenske simptome in znake, njihovega življenjskega sloga ter družinskega okolja predstavljajo adute družinskih zdravnikov, da se pametno odločajo za napotitve v diagnostične postopke pri bolnikih, pri katerih posumijo na pljučnega raka.

Pljučni rak je 4. najpogostejši rak v Sloveniji (1200–1300 novih bolnikov letno), pri moških se incidenca zmanjšuje, pri ženskah pa povečuje. Ob odkritju ima približno 50 % obolelih že razširjeno bolezen, petletno preživetje pa znaša le 14,4 %.^{1,2}

Vloga družinskega zdravnika pri obravnavi pljučnega raka je večplastna:

- primarna preventiva (svetovanje zdravega življenjskega sloga, pomoč pri opuščanju kajenja);
- zgodnja diagnoza pljučnega raka;
- spremljanje bolnika in zdravljenje neželenih učinkov specifičnega onkološkega zdravljenja;
- paliativna oskrba bolnika skupaj z drugimi člani tima;
- podpora bolniku in njegovim svojcem.

PRIMARNA PREVENTIVA

Glavni dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje. Pri kadilcih je verjetnost, da bodo zboleli za pljučnim rakom, 16-krat večja kot pri nekadilcih. V Sloveniji kadi vsak četrti prebivalec in samo polovica prebivalcev ni nikoli kadila, delež kadilcev pa je večji pri ljudeh z nižjim socialno-ekonomskim položajem.³ Zdravniki družinske medicine imajo lahko pomembno vlogo pri odvajanju svojih bolnikov od kajenja, vendar so zaradi časovne stiske pri tem manj učinkoviti, kot bi lahko bili sicer. Z uvedbo referenčnih ambulant družinske medicine pa je postalo spremljanje življenjskega sloga bolnikov in svetovanje o njegovi spremembi veliko bolj sistematično in poglobljeno. Na preventivnih pregledih diplomirana medicinska sestra vse bolnike in vse kronične bolnike redno povpraša o njihovem kadilskem statusu in kadilcem svetuje opustitev kajenja. Glede na število let kajenja, število pokajenih



cigaret in izvidov spirometrije so kadilci napoteni k zdravniku, ki poskrbi za njihovo nadaljnjo obravnavo. Bolnik je napoten tudi na delavnice Da, opuščam kajenje v sklopu zdravstvenozgodnjih centrov zdravstvenih domov, vendar je odziv s strani kadilcev za zdaj bolj skromen.

Raziskave so pokazale, da je pri opuščanju kajenja najuspešnejša kombinacija farmakoterapije in vedenjskih intervencij.⁴ Tako nikotinski nadomestki kot tudi bupropion in vareniklin so se pri opuščanju kajenja izkazali za uspešne in so varni, saj niso povezani z novimi kardiovaskularnimi dogodki. Nikotinski nadomestki znižajo ogroženost za pljučnega raka, ne znižajo pa kardiovaskularne ogroženosti.⁴

Od vedenjskih intervencij se družinski zdravniki najpogosteje poslužujejo preprostega nasveta, da naj bolnik opusti kajenje, pri čemer poudarijo razloge za to. Uspešnejši je motivacijski intervju, s katerim zdravniki ocenijo stopnjo motiviranosti bolnika za spremembo, ga vodijo skozi razmišljanje o tem, katere so dobre strani opustitve kajenja, kakšne so prepreke in kako bi jih lahko odpravili, ter poudarijo prednosti opustitve. Čeprav je taka intervencija preprosta, učinkovita, varna in poceni, je žal družinski zdravniki pogosto ne morejo izvajati zaradi pomanjkanja časa, ki ga večinoma dosledno porabijo za kurativne storitve, ki jih potrebujejo kronični bolniki, teh pa je vedno več. Vedenjske intervencije so se v raziskavah pokazale za uspešne, skupaj s farmakoterapijo pa so še uspešnejše. Raziskav o učinkovitosti elektronskih cigaret pri odvijanju od kajenja je malo, a do sedaj niso potrdile ugodnega učinka na opustitev kajenja.⁴

ZGODNJA DIAGNOZA PLJUČNEGA RAKA

Družinski zdravnik v Sloveniji skrbi za približno 1800 bolnikov, kar pomeni, da v eni ambulanti za pljučnim rakom v povprečju zbolijo 2–3 bolniki na leto. Simptomi, kot so kašelj, dispneja, bolečine v prsih, splošno slabo počutje, so zelo pogoste težave bolnikov v ambulanti družinskega zdravnika, po drugi strani pa so to tudi simptomi pljučnega raka. Bolnik z enim od teh simptomov ima manj kot 1 % tveganja, da je vzrok njegovim težavam pljučni rak. Če je bolnik z eno od teh težav starejši od 70 let ali kadilec, pa tveganje za pljučnega raka znaša že 1–2 %. Tveganje za pljučnega raka pri bolniku s hemoptizo se giblje med 2,4–7,5 %.⁵ Osnovna diagnostična preiskava pri sumu na pljučnega raka je rentgensko slikanje pljuč, ki pa je v kar 25 % lažno negativno. Na rentgenogramu pljuč se zanesljivo vidijo le spremembe večje od 3 cm.⁵ Pri tem ostaja izziv, kako diagnosticirati pljučnega raka v zgodnejših stadijih, saj se prognoza bolnikov glede na stadij bolezni zelo razlikuje. Petletno preživetje bolnikov z lokalno omejenim rakom pljuč je 55 %, tistih z regionalno razširjeno boleznijo 27 % in tistih z oddaljenimi zasevki le 9 %.

V Sloveniji se diagnoza raka pljuč pri večini bolnikov (55 %) postavi v 1–3 mesecih od začetka simptomov, pri kar 7 % pa šele po več kot 6 mesecih.² Za primerjavo: v Veliki Britaniji za postavitev diagnoze potrebujejo v povprečju 51 dni, na Švedskem pa le 26 dni. V Veliki Britaniji so z medijsko kampanjo, ki je nagovarjala ljudi, naj svojemu zdravniku povedo, da kašljajo. Z vzporednimi, bolj množičnimi napotitvami takih bolnikov na rentgensko slikanje pljuč s

strani družinskih zdravnikov so dosegli, da se je delež pljučnih rakov odkritih v stadiju I in II dvignil z 11 na 19 %.

Stališče glede presejanja pljučnega raka še ni enotno. Dokazi za zdaj govorijo le v prid presejanju visoko ogroženih kadilcev (starih več kot 55 let, ki kadijo več kot 30 zavojček-let), pri katerih bi s presejanjem z nizkodoznim CT znižali smrtnost, pa tudi zanje si strokovnjaki niso enotni. Problem pri presejanju pljučnega raka ostaja visok delež lažno pozitivnih rezultatov, visoki stroški in prejeta doza sevanja. Poleg tega tudi ni znano, katera diagnostična metoda bi bila pri tem najprimernejša in kako pogosto bi bilo posameznega bolnika smiselno presejati.⁶

Družinski zdravniki v Sloveniji ob sumu na pljučnega raka napotijo bolnika na rentgensko slikanje pljuč. Izvid slikanja dobijo v nekaj dneh. Če se sum na rentgenski sliki potrdi, naj bi bil bolnik pregledan pri pulmologu/onkologu v roku 1 meseca.

SPREMLJANJE BOLNIKA IN ZDRAVLJENJE STRANSKIH UČINKOV SPECIFIČNEGA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Za bolnika je tekom specifičnega onkološkega zdravljenja s strani onkologov dobro poskrbljeno. V tem obdobju je za bolnika zelo pomembno dobro sodelovanje med onkologom in družinskim zdravnikom, saj mu vliva zaupanje, da je zanj res vse narejeno. Pri družinskih zdravnikih ti bolniki iščejo pomoč zaradi motečih simptomov, respiratornih okužb in logističnih problemov.

Simptomi so tekom zdravljenja podobni kot ob postavitvi diagnoze: kašelj, dispneja, utrujenost, bolečine v prsnem košu, bolečine v skeletu. Pri bolnikih s pljučnim rakom so pogostejše okužbe spodnjih dihal, tako zaradi osnovne bolezni kot tudi zaradi zdravljenja (pooperativna pljučnica, febrilna nevtropenija, sekundarna okužba po kemoterapiji ali radioterapiji). Pri febrilnem bolniku s pljučnim rakom in vročino moramo pred začetkom zdravljenja ločiti pljučnico od pljučne embolije in vročine zaradi same maligne bolezni.⁷

Dispneja je pri večini bolnikov s pljučnim rakom vodilni simptom. Pred začetkom simptomatskega zdravljenja dispneje mora družinski zdravnik opredeliti vzrok dispneje oz. njenega poslabšanja. Vzroki za dispnejo so številni: anemija, okužba spodnjih dihal, plevralni izliv, ascites, razširitev raka v pljučih, poslabšanje KOPB, pljučna embolija, anksioznost. Pomembno je, da se takega bolnika tudi pomiri. Poleg ustreznega farmakološkega zdravljenja dispneje bolnikom svetujejo, da si dom in življenje prilagodijo tako, da porabijo čim manj energije, da skrbno načrtujejo opravke in si zanje vzamejo dovolj časa. Za učinkovite so se izkazale tudi dihalne vaje, nekaterim bolnikom pa pomaga ventilator, ki piha vanje.

PODPORA BOLNIKU IN NJEGOVIM SVOJCEM

Pljučni rak pomeni veliko psihično breme tako za bolnika kot njegovo družino. Kar 80 % bolnikov s pljučnim rakom ima ob postavitvi diagnoze izrazite somatske in psihične simptome. Delež bolnikov z anksioznimi motnjami ali depresijo je pri bolnikih s pljučnim rakom pomembno višji kot pri bolnikih z drugimi raki. Poleg tega veliko bolnikov čuti krivdo



zaradi kajenja. Ob postavitvi diagnoze veliko breme pade tudi na bolnikovo družino. Kar 50 % družinskih članov občuti pomembno več anksioznosti in depresije.⁸

Odnos med osebnim zdravnikom in bolnikom se gradi mnoga leta, bolnik si ga izbere kot svojega zdravnika in mu zaupa svoje zdravje. Ko hudo zboli, od zdravnika pričakuje tudi razlage, tolažbo, vlivanje upanja, da ni tako hudo in da bo še vse dobro, ter obljube, da bo zanj naredil vse, kar je v njegovi moči. Tudi družinskemu zdravniku je težko, ko ve, da je njegova pomoč omejena. Skozi to obdobje je modrost in umetnost krmariti, saj morajo zdravniki paziti, da ne obljublajo preveč, a hkrati ne jemljejo upanja.

Ko specialist v bolnišnici bolnikom pove diagnozo, so ti pogosto v hudi stiski, ne slišijo in ne razumejo prav dosti. Velikokrat se zato vrnejo k svojemu zdravniku in ga vprašajo: »Kaj je rekel?« Do specialistov v bolnišnici imajo številni bolniki velik strah in spoštovanje, zato se lažje pogovorijo z osebnim zdravnikom, mu zastavljajo vprašanja in zaupajo svoje skrbi.

Pomemben del skrbi za bolnika s pljučnim rakom je tudi delo z njegovimi svojci, saj je od njih v veliki meri odvisno, kako bo bolnik živel. Družinski zdravnik jih seznanja z boleznijo, prognozo, načini zdravljenja. Mnogi svojci so v stiski, ker ne vedo, kako pomagati bližnjemu, počutijo se nemočne. Pomembno je, da se jim prisluhne in jih spodbudi, da se naredi načrt, kako se bo ukrepalo ob poslabšanju. Spodbuditi jih je treba, da se med seboj pogovorijo o svojih strahovih, željah in pričakovanjih. Prav je, da vedo, kdo bo za bolnika skrbel, ko sam ne bo več mogel. V mestih postaja to vse večji problem, saj je medgeneracijskega sodelovanja vse manj. Veliko starih ljudi živi samih in ob bolezni nimajo nikogar, ki bi jim pomagal, institucije pa tudi nimajo dovolj kapacitet za vse te ljudi. Družinski zdravnik edini vstopa v domače okolje svojih bolnikov, in pogosto je presenečen nad njihovimi življenjskimi razmerami. Žal zaradi obremenitev število hišnih obiskov v Sloveniji pada, čeprav so pogosto nenadomestljivi. Pomembno vlogo pri zdravljenju na domu odigrajo patronažne medicinske sestre. Dobro sodelovanje s patronažnimi sestrami je bistvenega pomena za kakovostno nego in za to, da družini pomagajo ustvariti topel dom, kjer bo bolnik preživel zadnje obdobje svojega življenja.

Družinski zdravnik lahko s preprostimi nasveti bolniku in njegovim svojcem pomaga ob soočanju z novo življenjski situacijo. Nekatere od strategij, ki jih zdravniki lahko svetujejo, so:

- vzdrževanje normalne vsakodnevne rutine;
- kognitivne tehnike: sprememba pričakovanj, pozitivna naravnost, izogibanje mislim o bolezni;
- opora socialne mreže (sorodniki, prijatelji): socialna mreža nudi bolnikom tako čustveno kot tudi povsem praktično pomoč;
- formalna pomoč (zdravstveni delavci, skupinske terapije, skupine in forumi na spletu): bolniki ocenjujejo pogovor z zdravstvenim osebjem kot koristen in razbremenilen, medtem ko ima lahko vključevanje v skupine ali forume na spletu zaradi tragičnih zgodb ostalih sodelujočih ravno nasproten učinek;
- uporaba komplementarne in alternativne medicine;
- vera, verovanje: zlasti pri napredovali bolezni.

Mnogi bolniki z rakom čutijo, da svojega zdravja nimajo pod nadzorom, zato se zatekajo k alternativni in komplementarni medicini, saj so prepričani, da jim bo omogočila, da bodo lahko spet sami vsaj delno obvladovali svoje zdravje oz. simptome. Večina metod alternativne in komplementarne medicine je brez dokazov o učinkovitosti, vendar so našteje v Tabeli 1 neškodljive ter primerne za lajšanje simptomov in znakov raka ter stranskih učinkov zdravljenja.

Tabela 1. Simptomi in primerne metode za njihovo lajšanje.

Simptom	Primerna metoda
Anksioznost	Hipnoza, masaža, meditacija, sprostitvene tehnike
Utrujenost	Telesna vadba, masaža, sprostitvene tehnike, joga
Slabost in bruhanje	Akupunktura, aromaterapija, hipnoza, muzikoterapija
Bolečina	Akupunktura, aromaterapija, hipnoza, muzikoterapija
Nespečnost	Telesna vadba, sprostitvene tehnike, joga
Stres	Aromaterapija, telesna vadba, hipnoza, masaže, meditacija, tai-či

Akupunktura ni primerna za bolnike, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila. Masaža zmanjšuje anksioznost, bolečine, utrujenost in stres, vendar ni primerna pri trombocitopeniji, na območju tumorja ali obsevanja in pri osteoporozi oz. zasevkih v kosteh. Zelo koristna je zmerna telesna vadba, saj po nekaterih raziskavah vpliva celo na preživetje. Zmanjšuje utrujenost, nespečnost, stres in izboljšuje kakovost življenja. Prilagojena naj bo bolniku, tako po intenzivnosti kot vrsti vadbe. Svetuje se 30 min telesne aktivnosti večino dni v tednu. Pomembna je tudi ustrezna prehrana, da bolniki ne postanejo prehitro kahektični. V Sloveniji prehranska obravnava teh bolnikov v zadnjih letih predstavlja velik napredek.

ZAKLJUČEK

Kljub napredku medicine ostaja prognoza pljučnega raka slaba. Naloga družinskega zdravnika je, da nudi pomoč pri opuščanju kajenja, da pri simptomatskih bolnikih čim prej posumi na pljučnega raka in bolnika ustrezno napoti. Tekom zdravljenja družinski zdravnik skrbi za simptomatsko zdravljenje in nudi bolniku in njegovi družini psihično pomoč.



LITERATURA

1. Primic Žakelj M: Rak v Sloveniji 2012. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 28. 9. 2016 s spletne strani: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2012.pdf
2. Pridobljeno 8. 9. 2016 s spletne strani: www.klinika-golnik.si
3. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Pridobljeno 8. 9. 2016 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/tobak_alkohol_in_prepovedane_droge_v_sloveniji_p.pdf
4. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JT, et al. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women. A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. In: Evidence Syntheses, No. 134, Kaiser Permanente Research Affiliates Evidence-based Practice Center Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Sep. Report No.: 14-05200-EF-1.
5. Hamilton W. Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract.* 2010; 60: 121–8.
6. Midthun DE. Early detection of lung cancer. *F1000Res.* 2016 Apr 25;5. pii: F1000 Faculty Rev-739. doi: 10.12688/f1000research.7313.1. eCollection 2016. Review.
7. Akinosoglou KS, Karkoulas K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 8–18.
8. Mosher CE, Ott MA, Hanna N, et al. Coping with physical and psychological symptoms: a qualitative study of advanced lung cancer patients and their family caregivers. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2053–60.

ZAPLETI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

Tomaž Štupnik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Odkar večino bolnikov z odstranljivim pljučnim rakom operiramo na manj invaziven – videotorakoskopski način (VATS), so hudi pooperativni zapleti bistveno manj pogosti kot nekoč, ko smo operirali na odprti način – skozi torakotomijo.

Bolniki po videotorakoskopskem posegu okrevajo bistveno hitreje, zato lahko večino obravnavamo na način, ki ga imenujemo kirurgija s pospešenim okrevanjem in ki omogoča, da lahko približno polovico bolnikov iz bolnišnice varno odpustimo v domačo oskrbo že 1. ali 2. dan po operaciji. Teden dni po videotorakoskopski lobektomiji pljuč večina bolnikov lahko opusti jemanje analgetikov, tri tedne po posegu pa se večina že lahko vrne v službo.

Z manj invazivnim posegom lahko sedaj operiramo tudi visoko ogrožene bolnike s pljučnim rakom, ki jih nekoč zaradi prevelike pooperativne smrtnosti nismo smeli. To so predvsem bolniki z močno prizadeto pljučno funkcijo (FEV1 pod 40 %, difuzijska kapaciteta za CO pod 40 %, največji v O₂ pod 15). Pri teh bolnikih so zapleti sicer še vedno zelo pogosti (70 %), čas zdravljenja v bolnišnici je bistveno daljši, vendar pa je pooperativna smrtnost kljub temu še vedno sprejemljivo nizka (3–5 %).

ZAPLETI KIRURGIJE PLJUČNEGA RAKA PO ODPUSTU IZ BOLNIŠNICE

Operirani bolniki lahko po odpustu iz bolnišnice v primeru težav vedno pokličejo dežurnega torakalnega kirurga, vendar pa se marsikdaj pred tem obrnejo na splošnega zdravnika, zato je koristno, če ta pozna najpogostejše zaplete in težave po operacijah pljučnega raka.

Približno 10 % bolnikov moramo v prvem mesecu po operaciji zaradi takšnih ali drugačnih zapletov ponovno sprejeti v bolnišnico, bodisi na oddelek za torakalno kirurgijo bodisi v katero od splošnih bolnišnic. V povprečju se to zgodi 2 tedna po posegu, presenetljivo pa je med ponovno sprejetimi bolniki zelo malo tistih, ki so bili odpuščeni 1. ali 2. dan po posegu; prevladujejo namreč bolniki, ki so po operaciji v bolnišnici ležali dlje časa.

Bolečina

Bolečina po videotorakoskopskem posegu ni pretirano huda, zato za lajšanje bolečin že od 1. pooperativnega dneva naprej uporabljamo le protibolečinske tablete. Večina bolnikov redno jemlje enega od nesteroidnih protivnetnih zdravil, npr. diklofenak, in ob prebijajoči bolečini po potrebi še opioidni analgetik, najpogosteje kombinacijo tramadola in paracetamola.

Bolnikom svetujemo, naj s tem načinom protibolečinskega zdravljenja nadaljujejo tudi doma,



vendar pa marsikateri bolnik zaradi strahu pred neželenimi učinki redno jemanje analgetikov opusti. Ker so bolniki doma fizično bolj aktivni kot v bolnišnici, prve dni po odpustu nemalokrat povsem po nepotrebnem trpijo bolečine, ki bi se jim zlahka izognili z večjim odmerkom analgetikov, zato jih vedno opominjamo, da je pooperativna bolečina veliko bolj škodljiva od analgetikov.

Seveda pa je bolečina lahko tudi znak drugih zapletov, npr. empiema plevre, gnojenja v rani, pnevmotoraksa ipd. Glavna značilnost te bolečine je, da po počitku ne popusti in da jo bolniki čutijo tudi ponoči.

Plevralni izliv

Nabiranje tekočine v plevralnem prostoru na operirani strani v zgodnjem pooperativnem obdobju je običajno, saj kirurški poseg in odstranitev dela pljuč spremeni ravnovesje med izločanjem in resorpcijo plevralne tekočine.

Kadar je plevralni izliv majhen (do 500 ali 1000 ml) in bolnik z dihanjem nima pomembnejših težav ali bolečin, posebno ukrepanje ni potrebno. Plevralna punkcija je smiselna šele pri večjih izlivih, ki povzročajo težave pri dihanju, in takrat, kadar vzrok izliva ni povsem jasen ali kadar sumimo, da gre za izliv, ki bo zahteval vstavitve torakalnega drena, npr. zaradi suma na krvavitev v plevralni prostor, nabiranje limfe (pooperativni hilotoraks) ali okužbo v plevralnem prostoru (parapnevmonični izliv ali empiem plevre).

Neprijetna posledica plevralnega izliva po operaciji je iztekanje izliva na mestu, kjer je imel bolnik po operaciji vstavljen torakalni dren. Takšno iztekanje tekočine je sicer povsem nenevarno, ne glede na količino, vendar pa velikokrat zahteva zelo pogoste preveze rane, zato bolnikom ponavadi pomagamo s tem, da rano dodatno prešijemo ali da preko rane namestimo enterostomsko vrečko, v kateremo ujamemo iztečeno tekočino.

Podkožni emfizem

Nabiranje zraka v podkožju je kljub strašljivemu videzu povsem nenevarno, ne glede na bolnikov subjektivni občutek, spremenjen glas ipd. Podkožni emfizem vedno izgine brez sledov in bolniku ne pusti nikakršnih posledic.

Zavedati pa se moramo, da se del zraka, ki v podkožje uhaja iz pljuč, lahko nabere tudi v plevralnem prostoru – pnevmotoraks. Če smo z rentgenogramom izključili pnevmotoraks, lahko manjši podkožni emfizem brez skrbi opazujemo na domu. Bolniki z obsežnejšim podkožnim emfizemom so ponavadi zelo prestrašeni, zato jih raje opazujemo na oddelku za torakalno kirurgijo.

Kadar se podkožni emfizem razširi na obraz in veke, najbolj izmaličenim bolnikom običajno na prsnem košu vstavimo tanek dren za drenažo podkožja.

Torakalna drenaža v domačem okolju

Najpomembnejši zaplet lobektomije pljuč je dolgotrajno puščanje zraka po drenu, ki zaradi dolgotrajnega zdravljenja s torakalno drenažo lahko zelo podaljša čas bivanja v bolnišnici.

Ker večina teh bolnikov po operaciji razen torakalne drenaže nima drugih težav, jih lahko v določenih primerih zdravimo tudi v domačem okolju, če dren namesto na običajni drenažni

sistem priključimo na pomanjšan sistem, kot je npr. Pneumostat™.

Bolnike naučimo osnovne nege torakalnega drena in praznjenja drenažnega sistema ter jih naročimo na kontrolni pregled enkrat na teden, drenažo pa odstranimo, ko puščanje zraka po drenu preneha, kar se običajno zgodi najkasneje v treh tednih.

Pnevmotoraks

Po odstranitvi torakalnega drena se zrak v plevralni votlini bolj ali manj lahko pojavi le zaradi enega od naslednjih vzrokov:

- predstavlja ostanek pnevmotoraksa, ki se ni zdreniral po torakalnem drenu;
- v prsni koš uide skozi rano med nepazljivim odstranjevanjem torakalnega drena;
- je posledica puščanja zraka iz še nezaceljenih pljuč, če smo dren prekmalu odstranili;
- v prsni koš uide skozi slabo zaprto rano na prsnem košu – odprti pnevmotoraks.

Ne glede na vzrok majhen pnevmotoraks (do 30 % oz. do nekaj cm debel plašč zraka apikalno), ki bolniku ne povzroča težav, vedno opazujemo. Bolnika naročimo na kontrolni v pregled v primeru poslabšanja oz. čez en teden, ko z rentgenogramom preverimo velikost pnevmotoraksa.

Na drugi strani pa ne glede na vzrok bolniku s pnevmotoraksom, ki težko diha, vedno vstavimo torakalni dren. Podobno ponavadi ravnamo tudi pri hudih pljučnih bolnikih z zelo slabo pljučno funkcijo, pri katerih že majhno povečanje pnevmotoraksa lahko povzroči zelo hude težave pri dihanju.

Vnetje v rani

Gnojenje v kooperativni rani je redko, veliko pogostejše pa je vnetje rane na mestu, kjer je imel bolnik vstavljen torakalni dren, še posebej, če je drenaža trajala dlje časa. V takšnem primeru telo okoli drena ustvari kanal, ki je sicer kontaminiran z bakterijami, vendar fibrin vnetje v neposredni okolici drena ločuje od mehkih tkiv, zato v takšnih primerih ponavadi vidimo le minimalno rdečino v okolici rane, ki ni pretirano boleča, sekrecija iz rane pa je minimalna.

Takšno rano pustimo odprto. Kadar je speta s šivom, tega odstranimo in jo nato le redno prevezujemo. Antibiotično zdravljenje je le redko potrebno.

ZAKLJUČEK

Kirurgija s pospešenim okrevanjem kljub manj invazivni videotorakoskopski kirurgiji in zmanjšani pogostosti zapletov bolnike v zgodnjem kooperativnem obdobju še vedno marsikdaj pripelje v ambulantno splošnega zdravnika ali v urgentno ambulantno, kjer lahko s poznavanjem najpogostejših zapletov in primernim ukrepanjem marsikateremu bolniku prihranijo čas in nepotrebno pot.



LITERATURA

1. Rajaram R, Ju MH, Bilimoria KY, et al. National evaluation of hospital readmission after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 1508–14.
2. Stiles BM, Poon A, Giambone GP, et al. Incidence and Factors Associated With Hospital Readmission After Pulmonary Lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 434–42.
3. Farjah F, Backhus LM, Varghese TK, et al. Ninety-day costs of video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 191–6.
4. Štupnik T. Torakalna punkcija in torakalna drenaža: učbenik za zdravnike in medicinske sestre. Ljubljana: samozal., 2013.

RADIOTERAPIJA IN NJENE POSLEDICE V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

asist. dr. Martina Vrankar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Obsevanje (radioterapija) predstavlja pomemben del zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom, pa naj gre za paliativno, pooperativno ali definitivno radikalno obsevanje. Po podatkih Registra raka je bilo v Sloveniji leta 2012 od 1254 novo zbolelih v okviru prvega zdravljenja obsevanih 547 (43,6 %), zdravljenih s sistemsko terapijo 478 (38,1 %) in operiranih 253 (20,2 %) bolnikov s pljučnim rakom.¹ V poteku napredovanja bolezni, ki ga zaznamo pri več kot 80 % bolnikov, pa se delež paliativnega obsevanja v razmerju z drugimi načini zdravljenja še povečuje.

V zadnjih dveh desetletjih smo na področju radioterapije priča izjemnemu razvoju tehnik obsevanja. Sodobne obsevalne naprave so varne, natančne in zmogljive, kar omogoča večjo učinkovitost obsevanja ob manjši verjetnosti poškodbe tkiva v neposredni okolici obsevanega tumorja (Slika 1).



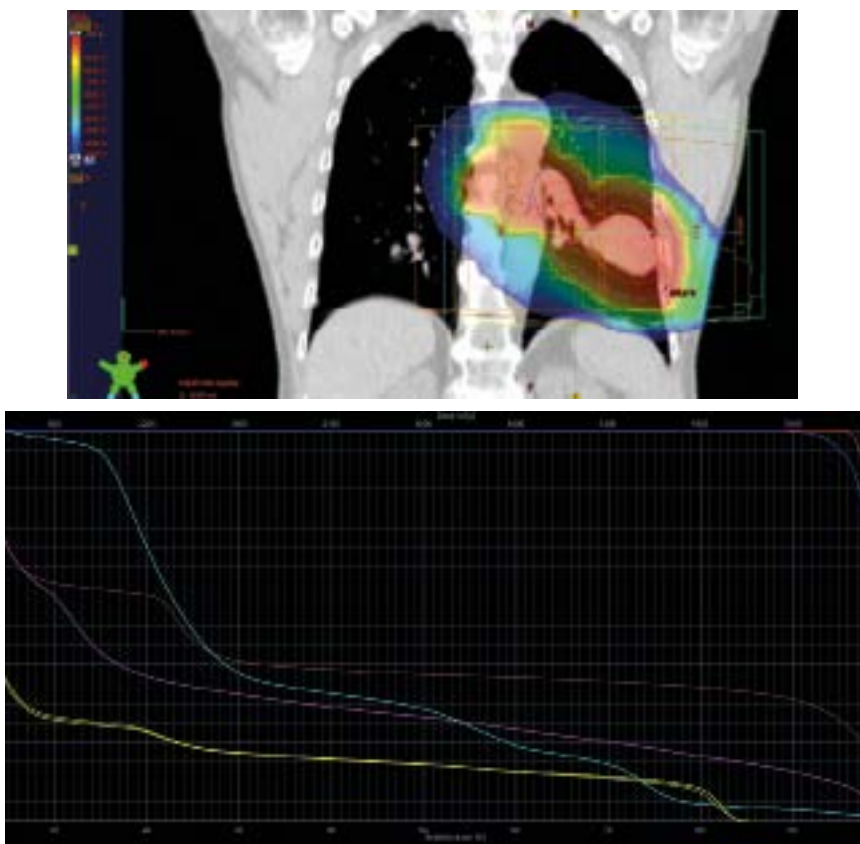
Slika 1. Sodobni obsevalni aparat. Položaj bolnika med obsevanjem prsnega koša.



RADIKALNO OBSEVANJE BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Radikalno obsevanje je poleg kirurške resekcije način lokalnega zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Standardno zdravljenje bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) v stadiju II in III, pri katerih operacija ni možna, je kombinirano obsevanje in sočasna kemoterapija.^{2,3} Pogosto pa je omenjeno zdravljenje pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, v slabšem stanju zmogljivosti in starejših bolnikih preveč tvegano, zato jih zdravimo sekvenčno z obsevanjem in kemoterapijo ali pa samo z obsevanjem. Z obsevanjem zdravimo tudi bolnike po operaciji, pri katerih s histološko preiskavo odkrijemo N2 bolezen. V tem primeru bolniki pooperativno najprej prejmejo kemoterapijo, ki ji sledi obsevanje.⁴

Obsevanje načrtujemo tridimenzionalno s pomočjo CT prsnega koša, ki ga posnamemo v 5 mm rezih. Na vsakem rezu vrišemo načrtovani tarčni volumen in vitalne organe v prsnem košu. Po izdelavi načrta obsevanja lahko z dozno-volumskim histogramom napovemo verjetnost poškodbe zdravih tkiv (Slika 2). Obsevamo z X žarki, energije 5–10 MeV. Standardna celokupna tumorska doza radikalnega obsevanja je 60–70 Gy v 30–35 frakcijah, pooperativnega obsevanja pa 50–54 Gy v 25–27 frakcijah.⁵



Slika 2. Plan obsevanja in dozno-volumski histogram.

RADIKALNO OBSEVANJE BOLNIKOV Z DROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Vse bolnike z omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka (DPR), ki imajo s standardnimi preiskavami ocenjen stadij bolezni več kot T1-2N0 in niso kandidati za operacijo, zdravimo z radikalnim obsevanjem. Pri bolnikih z DPR je zelo pomembno zdravljenje s sistemsko terapijo, s katero pričnemo čim prej. Priporočeno je, da z obsevanjem pričnemo ob 1. ali 2. krogu od skupno 6 krogov kemoterapije.⁶ Principi načrtovanja, izvedbe in doze obsevanja so isti kot pri NDPR. Pri bolnikih z omejeno obliko DPR in dobrim odgovorom na zdravljenje profilaktično obsevanje glave zmanjša možnost za nastanek možganskih zasevkov in izboljša preživetje.⁷

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Stereotaktično obsevanje (ang. stereotactic body radiotherapy, SBRT) bolnikov s pljučnim rakom je zelo natančna tehnika zunanjega obsevanja, pri čemer uporabljamo 1–8 frakcij in visoko dozo na posamezno frakcijo. Ta metoda zdravljenja je pri bolnikih s pljučnim rakom primerna v zgodnjem stadiju bolezni, ko je tumor na pljučih velikosti do 5 cm in ni prizadetih regionalnih bezgavk. S to metodo zdravimo bolnike, pri katerih je operacija preveč tvegana zaradi spremljajočih bolezni, slabe pljučne funkcije ali pri starejših bolnikih. Včasih pa bolniki operacijo tudi odklonijo. Postopek priprave in samo obsevanje sta precej bolj zapletena in zahtevata posebne tehnične lastnosti obsevalnega aparata. Obsevanje s tehniko SBRT bolnikom ponuja primerljive rezultate zdravljenja kot operacija ob manjšem tveganju za zaplete.⁸ Zaradi manjšega števila obsevanj je zdravljenje krajše in bolnikom prijaznejše.

BOLNIKI Z OLIGOMETASTATSKIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

V zadnjih letih se izpostavlja bolnike z razsejanim NDPR z omejenim številom zasevkov v enem ali več organskih sistemih. Govorimo o bolnikih z oligometastatskim NDPR, ki postajajo posebna entiteta med bolniki s pljučnim rakom. Ocenjuje se, da je takih bolnikov okoli 15 %. Pri izbranih bolnikih lahko s kombiniranim zdravljenjem z radikalnim lokalnim pristopom, tj. z operacijo, s standardnim radikalnim obsevanjem ali SBRT ter sistemsko terapijo dosežemo dolgotrajna preživetja ali celo ozdravitev.⁹

NEŽELENI UČINKI OBSEVANJA

Pomemben del obravnave bolnika med in po zdravljenju z obsevanjem je lajšanje zgodnjih in poznih posledic zdravljenja. Za najboljši rezultat obsevanja je pomembno, da je končano v predvidenem obsegu in brez prekinitev. Neželene učinke lahko pogosteje pričakujemo pri radikalnem obsevanju pri uporabi višjih skupnih obsevalnih doz. Poznamo akutne neželene učinke, ki se pojavijo med zdravljenjem in praviloma izzvenijo po končanem obsevanju, ter kasnejše (kronične), ki se pojavijo več mesecev ali celo več let po zaključenem zdravljenju.



Akutni neželeni učinki obsevanja se razvijejo v hitro obnavljajočih se tkivih, kot so koža, sluznice in krvotvorne celice. Najpogostejši akutni neželeni učinki obsevanja pljučnih tumorjev so vnetje kože – dermatitis (Slika 3), vnetje sluznic – ezofagitis ter posledično bolečina pri požiranju in ulceracija. V primeru zdravljenja s sočasno kemoterapijo pogosteje kot sicer opažamo tudi vpliv na hematopoetske matične celice, kar privede do znižanega števila vseh treh vrst zrelih krvnih celic.



Slika 3. Dermatitis po obsevanju tumorja pljuč.

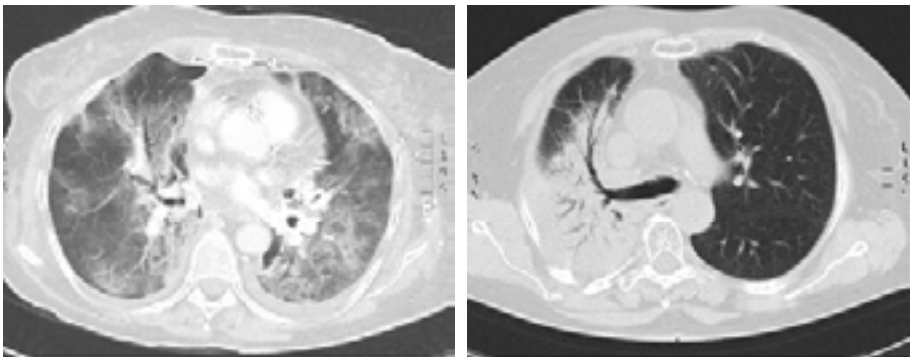
Pozni neželeni učinki obsevanja so posledica poškodbe žilnega, vezivnega in parenhimskega tkiva in se pri obsevanju pljučnih tumorjev kažejo na pljučih kot pnevmonitis in pljučna fibroza, na požiralniku pa kot ulceracija, stenoza ali perforacija.

Najpogostejši zgodnji neželeni učinek med obsevanjem prsnega koša je ezofagitis, ki se pojavi po 2–3 tednih obsevanja, izzveni pa v 2–3 tednih po zaključenem obsevanju. Kaže se kot občutek pekoče bolečine pri požiranju, ki se lahko stopnjuje do hude bolečine, ob nepravilni negi in neustrezni dieti pa stanje lahko dodatno poslabšajo različne okužbe. Ukrepi za zmanjšanje težav vključujejo primeren dietni režim in ustrezno zdravljenje okužb, redko je potrebno obsevanje prekiniti do umiritve težav. Kronična toksičnost obsevanja požiralnika se lahko izraža različno intenzivno, od blagih težav pri požiranju do nezmožnosti požiranja trde hrane, ko je potrebno terapevtsko ukrepanje z dilatacijo požiralnika. Najtežji pozni neželeni učinek, ki je na srečo redek, je nekroza s perforacijo požiralnika in fistulo, ki je lahko za bolnika usodna.

Pnevmonitis je zaplet, ki se tipično začne med 4. in 12. tednom po zaključku obsevanja, lahko pa se pojavi že ob koncu obsevanja, kar velja predvsem za bolnike, ki imajo predpisano visoko dozo obsevanja in/ali sočasno kemoterapijo (Slika 4).

Znaki pnevmonitisa so kašelj, težko dihanje, blago povišana telesna temperatura, neprijetni občutki v prsnem košu in plevritična bolečina. Zaradi nespecifičnih znakov lahko težave lažno pripišemo infekcijski pljučnici, karcinomskemu limfangitisu ali progresu tumorja. Za diagnozo so pomembne radiološke preiskave, predvsem CT prsnega koša, ki prikaže tipične

spremembe na pljučih na mestih vstopa žarkov obsevanja. Zdravljenje s kortikosteroidi lahko zmanjša simptome in tudi kasnejši nastanek pljučne fibroze (Slika 5). Za razliko od akutnih neželenih učinkov, ki po koncu zdravljenja izzvenijo, so kronične okvare tkiv nepopravljive in z leti lahko še napredujejo.



Slika 4. Pnevmonitis 4 tedne po obsevanju pljuč.

Slika 5. Pljučna fibroza več let po obsevanju pljuč.

ZAKLJUČEK

Obsevanje je najpogostejši način zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Razvoj novih tehnik obsevanja sledi napredku, ki smo mu v zadnjih dveh desetletjih priča pri zdravljenju bolnikov, katerih preživetje se le počasi izboljšuje. Nove tehnike obsevanja nam omogočajo dobro obvladovanje neželenih učinkov in manjšo verjetnost za resne in usodne zaplete obsevanja.

V doseganju najboljših rezultatov zdravljenja ima personalizirana multidisciplinarna obravnava bolnikov s pljučnim rakom večji pomen kot kdajkoli prej.



LITERATURA

1. Cancer in Slovenia 2012. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2015.
2. Auperin A, Rolland E, Curran WJ, et al. Concomitant radiochemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2: S310.
3. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. 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.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 695–701.
5. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher Biologically Effective Dose of Radiotherapy Is Associated With Improved Outcomes for Locally Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma Treated With Chemoradiation: An Analysis of the Radiation Therapy Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 425–434.
6. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systemic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.
7. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivièrè A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 748–54.
8. Chang JY, Senan S, Paul M a, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 630–637.
9. Palma DA, Videtic GMM. Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 223–226.

KEMOTERAPIJA IN NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

mag. Mojca Unk, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

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 za tem rakom zboli približno 1300 ljudi na leto. Rak na pljučih je na tretjem mestu po pojavnosti pri obeh spolih, če izvememo nemelanomskega kožnega raka. 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.

Omejena bolezen se zdravi lokalno, s kirurgijo. Kemoterapija po operaciji, dopolnilna ali adjuvantna, ima namen zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni. Dokazano izboljša preživetje bolnikov v dobrem stanju zmogljivosti, po operaciji s patološkim stadijem II in III, njene koristi pa so dokazane tudi za patološki stadij IB, vendar le za tumorje večje od 4 cm.³

Razširjena (metastatska) bolezen se zdravi s sistemsko terapijo (s kemoterapijo, tarčnimi zdravili ali imunoterapijo), vendar je kljub zdravljenju neozdravljiva.

Preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo 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.^{4,5}

Dve metaanalizi, objavljeni leta 1995 in 2008, sta pokazali, da kemoterapija izboljša preživetje in zmanjša simptome (izboljša kakovost življenja) razširjene bolezni v primerjavi s samo podporno terapijo; absolutna korist v 12-mesečnem celotnem preživetju je 9 % (z 20 na 29 %), tj. podaljšanje srednjega celotnega preživetja s 4,5 na 6 mesecev, pri čemer je ugotovljena korist ne glede na bolnikove ali tumorske lastnosti.⁴ Največja učinkovitost je bila dokazana za kemoterapijo na osnovi platine, dodatno korist doprinesejo kemoterapevtski dvojčki s tretjo generacijo citostatikov pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.⁵ 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 sopojavov.

S prilagoditvijo shem glede na histološki podtip tumorja (in s tem na količino encima timidilne sintetaze) in z vzdrževalnim zdravljenjem so se še dodatno, vendar malo, izboljšali rezultati v preživetju bolnikov z metastatsko boleznijo.⁶



Kateri citostatik bomo uporabili pri bolniku, je odvisno od podtipa pljučnega raka in od bolnika samega (spremljajoča obolenja). Tudi uporaba učinkovite kemoterapije drugega in tretjega reda, predvsem pa izboljšano podporno zdravljenje, so še dodatno izboljšali preživetje teh bolnikov.⁷⁻¹⁰

Citostatiki so zdravila, ki jih uporabljamo za uničenje rakavih celic, večinoma delujejo prek mehanizma zavore rasti in razmnoževanja teh celic.

Sistemska kemoterapija prek krvnega obtoka doseže rakave celice po vsem telesu. Kemoterapijo se večinoma daje parenteralno (IV), obstajajo pa tudi citostatiki v peroralni obliki, tablete ali kapsule, ki jih bolnik pogoltne. Pri raku pljuč je večina sistemske kemoterapije intravenozne.

Kemoterapevtsko zdravljenje je sestavljeno iz ciklusov (krogov) kemoterapije na določen časovni interval. Časovni interval je potreben, da si zdrave celice, ki so prav tako prizadete zaradi kemoterapije, opomorejo.

Pri bolniku z rakom pljuč, ki je v dobri splošni kondiciji in brez hujših spremljajočih obolenj, ponavadi uporabimo kombinacijo dveh citostatikov, pri čemer je en citostatik derivat platine, drugi pa citostatik iz skupine citostatikov tretje generacije. Če bolnik ni sposoben za tako agresivno zdravljenje, ga zdravimo z monokemoterapijo (samo en citostatik). Citostatiki, ki jih uporabljamo pri sistemschem zdravljenju raka pljuč, so derivati platine (karboplatin in cisplatin), taksani (docetaksel in paklitaksel), pemetreksed, gemcitabin, vinka alkaloidi (vinorelbin) in etopozid.

Neželeni učinki kemoterapije so odvisni od bolnika samega (starost, splošno stanje zmogljivosti, spremljajoča obolenja) in uporabljenega citostatika. Večina citostatikov povzroča oslabelost, motnje okusa in slabši apetit, različne stopnje slabosti in bruhanja, večina prav tako zavira delovanje kostnega mozga, nekateri so nefrotoksični, nevrotoksični, nekateri, a ne vsi, povzročajo izpad las ipd. Sopotjave zdravljenja s kemoterapijo lažje razumemo, če vemo, kako ti citostatiki delujejo. Večina jih vpliva na določeno fazo celičnega ciklusa. Ker se rakave celice ves čas hitro delijo, so tudi najbolj občutljive na ta sredstva. Tudi nekatere zdrave celice se hitro delijo, zato pride do neželenih sopojavov kemoterapije. Ti neželeni učinki, ki spremljajo zdravljenje s citostatiki, so večinoma kratkotrajni, prehodni, saj se normalna zdrava tkiva zelo hitro obnavljajo. V nekaterih redkih primerih pa je lahko poškodba zdravih celic trajna. Zdrave celice, ki se hitro delijo, so celice kože in sluznic, lasni folikli in celice kostnega mozga.

OSLABELOST

Z rakom povezana oslabelost je resna težava bolnika z rakom in močno vpliva na kakovost življenja. Pri bolnikih z rakom se pojavlja v 15 do 99 %. Vzrokov zanjo je več in niso v celoti razumljivi. Oslabelost je posledica rakave bolezni in/ali kemoterapije. Bolnik jo opiše kot občutek utrujenosti, šibkosti in pomanjkanja energije, ki vpliva na vsakodnevne aktivnosti in kakovost življenja. Na samo izraženost dodatno vplivajo bolečina, duševni stres, motnje spanja, slabokrvnost, kaheksija, slabše splošno stanje in soobolevnost. Zdravljenje je sestavljeno iz zdravljenja osnovne bolezni in podpornega zdravljenja. Pomembna je prepoznavna morebitne pridružene depresije, izključitev slabokrvnosti, elektrolitskih motenj,

ugotavljanje in zdravljenje pomanjkanja vitaminov ali hormonov, izpolnjevanje dnevnika, urnika spanja (red), kognitivna terapija (poučitev bolnika o tehnikah, kako se spoprijeti z oslabelostjo, vzdrževanje ravnotežja med naporom in počitkom).^{11,12}.

S KEMOTERAPIJO POVZROČENA ZAVORA KOSTNEGA MOZGA

Kostni mozeg vsebuje prekurzorske celice (hematopoetske matične celice), iz katerih se po procesu diferenciacije in dozorevanja razvijejo bele krvničke, eritrociti in trombociti. Kemoterapija lahko prizadane vse tipe hematopoetskih matičnih celic, kar privede do pomanjkanja tako belih krvničk, slabokrvnosti in trombocitopenije. Pred vsakim kemoterapevtskim krogom se preverja količina teh celic in izpolnjeni morajo biti pogoji za nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo. Ker se padcu levkocitov po prejemu citostatikov največkrat ne moremo izogniti, je zelo pomembno izvajanje preventivnih ukrepov in s tem znižanje možnosti nastanka okužbe: umivanje rok pred obroki in po uporabi sanitarij, poostrena telesna higiena, suho britje, da se preprečijo vreznine na koži, vzdrževanje ustne higiene, izogibanje stika z ljudmi, ki so prehlajeni, gripozni ali imajo katerokoli drugo nalezljivo bolezen.¹³

PREBAVNE TEŽAVE POVZROČENE S KEMOTERAPIJO

Bolniki se najbolj bojijo slabosti in bruhanja, kar je verjetno posledica zgodb znancev in sorodnikov iz preteklosti, ko še ni bilo na voljo tako učinkovitih zdravil za preprečevanje teh dveh neželenih učinkov. Driska je lahko zelo ogrožajoča, še posebej pri starejših bolnikih, saj hitro privede do dehidracije in ledvične odpovedi. Pojav driske večkrat zahteva spremembo odmerka citostatika (taksani) ali celo prekinitev zdravljenja. Izguba apetita in spremenjen okus hrane sta zelo pogosta pri bolnikih na kemoterapevtskem zdravljenju. Pri nekaterih ljudeh lahko pride do spremembe pri okušanju ali vonjanju (lahko že med samo aplikacijo kemoterapije). To je samo začasna težava, saj se normalen okus in vonj povrneta v dveh do treh mesecih po zaključku zdravljenja.¹³ Pogost je tudi stomatitis – vnetje ustne sluznice, ki pa je preprečljiv ali vsaj obvladljiv s skrbno ustno higieno, izpiranjem ust z žajbljem, blago ustno vodo, umivanjem zob z mehko zobno ščetko in otroško zobno pasto.

IZGUBA LAS

Izguba las je prehodna in večinoma popolnoma reverzibilna. Prizadet je lasni folikel. Včasih je prizadetost bolnika zaradi alopecije tako močno izražena, da prekine z zdravljenjem.

PERIFERNA SENZORIČNA NEVROTOKSIČNOST

Ponavadi jo opazamo kot posledico zdravljenja s cisplatinom, taksani in vinka alkaloidi. Pojavljati se prične postopno, ko je dosežen kumulativni odmerek citostatika. Pri cisplatinu imajo vsi bolniki znake okvare perifernih živcev pri kumulativnem odmerku 600 mg/m².



Kaže se kot stopnjujoč občutek mravljinčenja oz. odrevenelosti prstov rok in nog, stopal ter dlani. Bolniki navajajo tudi slabši sluh. Lahko pride do hude invalidnosti. Pri bolniku z znaki senzorične nevropatije uvedemo podporno zdravljenje (vitamin B, pregabalin, duloksetin) in se ne odločamo za nadaljnja zdravljenja z nevrotoksičnimi zdravili.¹⁴

NEFROTOKSIČNOST

Nefrotoksičnost je večinoma posledica zdravljenja s cisplatinom in je bila opisana v kar 50 % primerov v prvih raziskavah s cisplatinom, ko še ni bilo znano, da hiperhidracija večinoma prepreči njen nastanek.¹⁵ Tveganje za ledvično popuščanje povečajo slaba hidracija, poprejšnje zdravljenje s cisplatinom, že obstoječa ledvična bolezen in sočasna nefrotoksična zdravila.

ZAKLJUČEK

Kemoterapija je pri pljučnem raku še vedno izredno pomembna v zdravljenju metastatske bolezni. Ima znane in predvidljive sopojavae, ki pa so obvladljivi. Najpomembnejše za obvladovanje sopojavov je dobra poučenost tako zdravstvenih delavcev kot tudi bolnika in svojcev o neželenih učinkih. Pri obvladovanju sopojavov ima veliko vlogo podporno zdravljenje (antiemetiki, rastni dejavniki, antidiaroiiki ...). Dobro obvladovanje sopojavov namreč bistveno pripomore k uspešnejšemu zdravljenju in boljši kakovosti življenja.

LITERATURA

1. Pridobljeno 5.9.2016 s spletne strani: <http://seer.cancer.gov>
2. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
3. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, 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.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
5. 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.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, 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.

7. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–103.
8. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–97.
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–33.
10. Temel S, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
11. Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385–91.
12. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist* 2007; 12 (suppl 1): 4–10.
13. National Cancer Institute. Side effects. Updated 04/29/15. Pridobljeno 5.9.2016 s spletne strani: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>
14. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51–77.
15. Wittes RE, Brescia F, Young CW, et al. Combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) and bleomycin in tumors of the head and neck. *Oncology* 1975; 32: 202.



TARČNO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ – ALI SMO ŽE DOSEGLI PLATO?

prof. dr. Tanja Čufer, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Rak pljuč se je do preloma stoletja na podlagi patomorfologije delil na drobnocelični (DRP) in nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), potem pa so nove metodologije, kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, multiplo genotipiziranje, sekvenciranje nove generacije (ang. next-generation sequencing) itd., omogočile razpoznavo vodilnih onkogenov, ki vodijo rakavo celico v nekontrolirano rast, izogibanje apoptozi in v zasevanje. Ta spoznanja so omogočila karakterizacijo molekularnih podtipov, zlasti NDRP, tako da danes pri tem raku poznamo že več kot 10 vodilnih onkogenov. Proti slednjim so bila razvita tudi tarčna zdravila, inhibitorji tirozinske kinaze (TKI), ki so se izkazala kot izjemno učinkovita tako v kliničnih študijah kot tudi v rutinski praksi. O tarčnem zdravljenju v pravem pomenu besede govorimo takrat, ko je tarča vodilni onkogen in jo je mogoče pred zdravljenjem zanesljivo določiti. Zdravljenje z biološkimi zdravili brez določljive tarče, kot je npr. zdravljenje z anti-angiogenimi zdravili, ni tarčno zdravljenje v pravem pomenu besede in ni predmet tega prispevka.

TARČNO ZDRAVLJENJE NDRP

Odkritje aktivirajočih EGFR mutacij in razvoj proti EGFR usmerjenih zdravil sta močno izboljšala preživetje bolnikov z NDRP, katerih primarni tumor vsebuje aktivirajoče EGFR mutacije. V evropski populaciji so te prisotne pri okoli 15 % bolnikov z NDRP, predvsem pri ženskah, nekadilcih in pri žlezem raku pljuč. Pri teh bolnikih se je zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi malimi molekulami (erlotinib, gefitinib, afatinib) izkazalo za učinkovitejše od kemoterapije, poleg tega pa vodi v remisijo kar pri okoli 80 % teh bolnikov. Srednji čas do napredovanja bolezni znaša kar 9–13 mesecev, srednja preživetja teh bolnikov pa okoli 30 mesecev. Takih srednjih preživetij pred ero tarčnega zdravljenja pri razsejanem raku pljuč nismo mogli nikoli doseči. Posamezni bolniki so v remisiji tudi po več let.

Drugi molekularni označevalec, za katerega imamo danes že na voljo tarčna zdravila, so ALK prerazporeditve, ki so prisotne pri okoli 5 % bolnikov, ponovno pogosteje pri neploščatoceličnemu NDRP, nekadilcih in mlajših bolnikih. Tudi pri teh bolnikih je mogoče s tarčnim zdravljenjem s krizotinibom doseči okoli 80 % remisij, ki v povprečju trajajo kar leto dni. Poleg EGFR mutacij in ALK prerazporeditev so danes znani in določljivi še drugi molekularni označevalci NDRP, ki so vodilni onkogeni raka. Za nekatere med njimi že imamo razvita tarčna zdravila. Pri tem je treba poudariti ROS1 prerazporeditve, ki so prisotne pri

dobrem odstotku bolnikov z neploščatoceličnim NDRP, ki prav tako zelo dobro odgovorijo na zdravljenje (80% delež odgovorov) s krizotinibom.

Na podlagi zgoraj opisanega je danes pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim RP standardna določitev EGFR mutacij in ALK ter ROS1 prerazporeditev v tkivu prvotnega tumorja ali zasevkov. Pri vseh bolnikih s prisotno tarčo v tumorskem tkivu je standardno zdravljenje s TKI prve generacije (afatinibom, erlotinibom, gefitinibom oz. krizotinibom), usmerjenimi proti EGFR oz. ALK ali ROS1 (Tabela 1).

Tabela 1. Standardno določani molekularni označevalci/vodilni onkogeni nedrobnoceličnega raka pljuč, tarčna zdravila prve linije zdravljenja in njegova učinkovitost.

Molekularni označevalec	Tarčna zdravila	Pričakovani odgovor na zdravljenje	Pričakovani čas do napredovanja bolezni	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	72–80 %	10–19 mes	Ni podatka

ODPORNOST NA TARČNA ZDRAVILA

Prirojena odpornost bolnikov z vodilnimi onkogeni na tarčna zdravila je zelo redka. Se pa tekom zdravljenja praktično vedno razvije odpornost; v povprečju se to zgodi po približno 12 mesecih zdravljenja. Glavni razlog rezistence pri EGFR pozitivnih rakih je pojav rezistenčnih EGFR mutacij, predvsem T790M mutacij, medtem ko je pri ALK pozitivnih rakih glavni razlog odpornosti pojav novih ALK mutacij. Zato ne preseneča, da so se pri teh bolnikih za učinkovita izkazala zdravila, ki so selektivna za specifične mutacije, kot je na EGFR mutacijo T790 selektivno usmerjeno zdravilo osimertinib in kot sta proti ALK usmerjeni zdravili nove generacije ceritinib in alektinib. Na ta zdravljenja odgovori okoli 70 % bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala med prvim zdravljenjem. Možno je doseči okoli leto dni trajajoče zazdravitve bolezni. Ob tem pa je treba poudariti, da zdravila nove generacije razmeroma dobro prehajajo hemato-encefalno bariero in so učinkovita tudi pri zasevkih v CZŠ, ki so pri bolnikih zlasti z ALK pa tudi EGFR pozitivnim rakom pljuč pogosti in predstavljajo velik terapevtski izziv.

Za premišljeno in smiselno uporabo tarčnih zdravil je potreben podatek o trenutno prisotnih molekularnih spremembah v rakavem tkivu in tudi ponovne biopsije tumorjev. Izraženost



vodilnih onkogenov se med sistemskim zdravljenjem namreč spreminja (t. i. darvinizem rakavih celic), zaradi česar je treba zdravljenje prilagajati molekularnim spremembam. Ker je dostop do tumorskega tkiva pri bolnikih z RP pogosto težak, je ohrabrujoč podatek, da je mogoče EGFR mutacije danes določiti tudi v cirkulirajoči tumorski DNA v periferni krvi ali celo v urinu. Prilagajanje zdravljenja trenutnemu vodilnemu onkogenu imenujemo precizno zdravljenje rakavega bolnika. To zdravljenje veliko obeta.

NEŽELENI UČINKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA IN INTERAKCIJE

Proti EGFR in ALK usmerjeni TKI so varna zdravila. V primerjavi s kemoterapijo redkeje povzročajo resne, življenje ogrožajoče neželene učinke. Je pa delež bolnikov, ki med zdravljenjem doživi neželene učinke katerekoli stopnje, visok, in sicer 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 in Tabela 3).

Tabela 2. Preprečevanje in zdravljenje kožnih sprememb ob zdravljenju s proti EGFR in 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 GKK
Hude spremembe	Dodatno sistemski antibiotik doksiciklin Dodatno sistemski GKK Začasna prekinitev tarčnega zdravljenja

Tabela 3. Zdravljenje driske ob zdravljenju s proti EGFR in proti ALK usmerjenimi tarčnimi zdravili.

Stopnja driske	Ukrepanje
Blaga in zmerna (odvajanje blata 4 do 6x dnevno in neprizadet bolnik)	Dieta, loperamid, spremljanje bolnika Trajanje > 48 ur: začasna prekinitev tarčnega zdravljenja in razmislek o hospitalizaciji
Huda in zelo huda (odvajanje blata > 6x dnevno in/ali prizadet bolnik)	Začasna prekinitev tarčnega zdravljenja Hospitalizacija, parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov, loperamid, antibiotiki v primeru febrilnega stanja

Oba neželena učinka je mogoče preprečiti ali pa vsaj omiliti z ustreznimi ukrepi, kot so skrbna higiena in nega kože, z uporabo vlažilnih mazil na osnovi sečnine ter ustrezna prehrana, prilagojena odvajanju blata. Ob hujših spremembah kože je treba razmisliti o lokalni, peroralni ali celo parenteralni uporabi antibiotikov ter kortikosteroidov. Ob hujši driski je treba poleg hidracije in diete uvesti zdravljenje z loperamidom. Če gre za hujše spremembe, je treba zdravljenje za nekaj dni tudi prekiniti, ob tem pa se potruditi, da s podpornimi ukrepi in zdravljenjem bolniku omogočimo čimprejšnje nadaljevanje tarčnega zdravljenja. Ob prekinitvah zdravljenja lahko pride do hitre rasti tumorja in zasevkov.

Pogost neželeni učinek je še poslabšanje jetrnih testov, ki pa izjemno redko povzroči klinično pomembno okvaro jeter, a velikokrat zahteva prekinitev zdravljenja. Proti ALK usmerjena zdravila lahko povzročijo tudi blage motnje vida, zaprtje, slabost in bruhanje, otekline ali motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, ki večinoma ne zahtevajo ukrepanja ali prekinitve zdravljenja.

Tarčna zdravila nove generacije prinašajo s seboj nove sopojave, na katere moramo biti pozorni. Mednje sodijo hiperglikemija, motnje srčnega ritma in druge. Neželeni učinek zdravljenja s proti EGFR ali ALK usmerjenimi TKI je lahko tudi pnevmonitis. K sreči je ta zaplet zelo redek in se pojavi pri zelo majhnem deležu bolnikov. Ob nepojasnjenem pojavu kratke sape ali kašlja je treba pomisliti na pnevmonitis in bolnika nemudoma napotiti k lečečemu onkologu. Pnevmonitis zahteva prekinitev zdravljenja s tarčnim zdravilom in uvedbo podpornega zdravljenja z glukokortikoidi.

Tarčna zdravila so lahko pogosto predmet farmakokinetične interakcije, tako na ravni absorpcije kot na ravni metabolizma. Večina peroralnih tarčnih zdravil je topna v nizkem pH in ob sočasnem jemanju zdravil, ki dvigujejo pH v želodcu (antacidi ali zaviralci protonske črpalke), lahko zmanjša topnost tarčnih zdravil in njihovo biološko uporabnost. Zato je treba časovno ločiti jemanje obeh zdravil. Drugi sklop interakcij predstavljajo interakcije na ravni metabolizma. Velika večina peroralnih tarčnih zdravil se presnavlja preko 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. Zato je razmislek o interakcijah na ravni metabolizma nujen pri vseh peroralnih tarčnih zdravilih. Najpogosteje uporabljana zdravila, ki stopajo v interakcije s tarčnimi zdravili, so predstavljena v Tabeli 4.

Pri interakcijah ne smemo pozabiti na prehranske dodatke in zdravila rastlinskega izvora. Za šentjanževko in grenivko je dokazano, da lahko preko CYP spremenita plazemske koncentracije tarčnih zdravil ter posledično njihovo učinkovitost in toksičnost. Pri bolnikih z rakom je treba vedno skrbno pretehtati uporabo drugih zdravil in prehranskih dodatkov.



Tabela 4. Najpogosteje uporabljana zdravila in živila, ki stopajo v klinično pomembne interakcije s peroralnimi tarčnimi zdravili za zdravljenje raka pljuč.

Inhibitorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: povečajo plazemske koncentracije tarčnih zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
CYP3A4	Antibiotiki: klaritromicin, Antimikotiki: itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol Kardiovaskularna zdravila: diltiazem, verapamil Drugo: grenivka, agrumi Podporno zdravljenje raka: aprepitant
CYP2D6	Antidepresivi: bupropion, fluoksetin, paroksetin, duloksetin Antimikotiki: terbinafin Drugi: mirabegron, propafenon
CYP1A2	Antibiotiki: ciprofloksacin
P-glikoprotein	Antibiotiki: klaritromicin Antimikotiki: itraconazol Kardiovaskularna zdravila: amiodaron, dronedaron, ranolazin, verapamil
Induktorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: zmanjšajo plazemske koncentracije tarčnih zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
CYP3A4	Antiepileptiki: karbamazepin, fenitoin, barbiturati (metilfenobarbital, primidon) Druga: rifampicin, šentjanževka
CYP2D6	Podporno zdravljenje raka: kortikosteroidi
CYP1A1/A2	Cigaretni dim

ALI SMO ŽE DOSEGLI PLATO OZIROMA KAKO DALJE?

Pri tarčnem zdravljenju raka pljuč gotovo še nismo dosegli platoja in pred nami je še veliko izzivov oz. prostora za izboljšave. V teku je razpoznava številnih novih molekularnih označevalcev raka pljuč in razvoj novih tarčnih zdravil. Znani so že številni vodilni onkogeni, kot so HER2 mutacije, MET pomnožitve oz. mutacije MET, mutacije BRAF itd., proti katerim imamo praktično že razvita učinkovita tarčna zdravila. In samo stvar časa je, kdaj bodo prišla v rutinsko uporabo. Nove metode molekularne biologije, kot je sekvenciranje nove generacije, pa omogočajo razpoznavo vedno novih vodilnih onkogenov in tarč za tarčna zdravila, ki bodo, upamo, da v kratkem, razvita tudi za ploščatocelični in drobnocelični rak pljuč. Danes tarčno zdravljenje še vedno lahko nudimo le petini vseh bolnikov z razsejanim rakom pljuč. V teku so raziskave, ki bodo, upajmo kmalu, uvedle tarčno zdravljenje tudi v dopolnilno sistemsko zdravljenje operabilnega raka pljuč. Velik izziv pa sta tudi izboljššan prehod tarčnih zdravil v CŽS in boljši toksični profil tarčnih zdravil. Nova zdravila, kot sta osimertinib in alektinib, dajeta upanje, da so v tej smeri možne bistvene izboljšave. Nenazadnje pa ostaja velik, neodgovorjen izziv učinkovitost kombiniranega zdravljenja s tarčnimi zdravili in z imunoterapijo, kjer bi se združila takojšen učinek tarčnega zdravljenja in dolgotrajen učinek imunoterapije ter tako omogočila dober in dolgotrajen nadzor bolezni tudi pri napredovalem raku pljuč.

ZAKLJUČKI

Razpoznava molekularnih označevalcev, ki so vodilni onkogeni raka pljuč, je omogočila delitev raka pljuč v molekularne podtipe in razvoj učinkovitih tarčnih zdravil, predvsem za NDRP. Danes se pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom pljuč rutinsko določa EGFR mutacije ter ALK in ROS1 prerazporeditve. Bolnike s potrjenimi označevalci se nato zdravi z ustreznimi tarčnimi zdravili.

Najpogostejša neželena učinka proti EGFR ali ALK usmerjenih TKI so kožne spremembe in driska. Oba neželena učinka je mogoče z ustreznimi preventivnimi in podpornimi ukrepi (higiena kože, hidrantna mazila, dieta, loperamid) v veliki meri preprečiti ali vsaj omiliti. Zelo redko so neželene učinki resni in zahtevajo nekajdnevno prekinitev tarčnega zdravljenja.

Tarčno zdravljenje raka pljuč še ni doseglo platoja. Nove metode molekularne biologije, kot je sekvenciranje nove generacije, omogočajo razpoznavo novih vodilnih onkogenov. V razvoju so nova tarčna zdravila, tudi za ploščatoceličnega raka pljuč in zdravila z boljšim prehodom v CŽS in boljšim varnostnim profilom. Potekajo tudi raziskave dopolnilnega tarčnega zdravljenja in nenazadnje je v fazi preizkušanja kombinacija tarčnega zdravljenja in imunoterapije.



LITERATURA

1. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1189–203.
2. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe; The Insight Study. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1270–4.
3. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol* 2014; 48:173–83.
4. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, 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.
5. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 721–8.
6. Yang CJ, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 729–36.

IMUNOTERAPIJA RAKA PLJUČ – NOV IZZIV

Tomaz Kompan, dr. med.

asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.

asist. dr. Martina Vrankar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Imunoterapija postaja eden od stebrov moderne onkološke terapije, ki določenim bolnikom omogoča boljšo kontrolo bolezni in daljše preživetje.

Za razliko od klasične kemoterapije, ki je usmerjena v zaviranje sintetičnih procesov hitro deljivih celic v različnih fazah celičnega ciklusa, in tarčnih zdravil, ki so usmerjena v blokado signalnih poti, ki uravnavajo rast in širjenje tumorja, poskušamo z imunoterapijo vplivati na imunski sistem oz. ga usmerjati. Imunoterapija lahko služi kot pomoč imunskemu sistemu pri prepoznavanju tumorskih celic kot tujih, lahko stimulira imunski odgovor proti tumorskim celicam ali pa prekine zavoro imunskega sistema, ki tolerira rast tumorja.

Imunoterapija v zdravljenje napredovalega pljučnega raka prinaša mnogo obetov, saj smo s klasično kemoterapijo skoraj že dosegli plato, tarčna zdravila pa so primerna le za manjši delež bolnikov.

MEHANIZEM DELOVANJA IMUNOTERAPIJE

Glede na način delovanja lahko imunoterapijo razdelimo v 4 skupine. Najbolj raziskana je imunoterapija, ki deluje na imunska stikala, imenovana tudi kontrolne točke (ang. immune checkpoints), kot so s citotoksičnimi T-limfociti povezan protein 4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), receptor programirane smrti 1 (ang. programmed death receptor, PD-1) in njegov ligand (ang. programmed death ligand, PD-L1), ki se že uporabljajo v zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka. V fazi kliničnih raziskav pa so še monoklonska protitelesa (v kombinaciji s citostatiki in tarčnimi zdravili), terapevtske vakcine in terapija celične posvojitve.

PD-1 je član družine imunoglobulinov, ki je izražen na površini limfocitov (aktiviranih celic T, regulatornih celic T, celicah B ubijalkah in še nekaterih drugih), deluje pa z zavoro njihove proliferacije in aktivacije. PD-L1 in PD-L2 sta dva liganda za PD-1. PD-L1 je transmembranski glikoprotein, ki je izražen na tumorskih celicah, na antigen prezentirajočih celicah, aktiviranih celicah B in T in endotelijskih celicah ter je glavni mediator imunosupresivnega učinka. Interakcija PD 1 in njegovega liganda PD-L1 ima močan imunosupresivni učinek ter vodi v programirano celično smrt (apoptozo) ali inaktivacijo predhodno že aktiviranih celic T.



ZDRAVLJENJE

V Sloveniji imamo izkušnje pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka le z zaviralci PD-1/PD-L1.

Nivolumab in pembrolizumab sta monoklonski protitelesi, antagonist PD-1, atezolizumab pa je monoklonsko protitelo, antagonist PD-L1, ki po vezavi s PD-1 oz. PD-L1 prepreči inaktivacijo limfocitov T.

Za zdravljenje z zaviralci PD-1 in PD-L1 so primerni le bolniki, pri katerih je z molekularno-genetskimi preiskavami dokazana izraženost receptorja PD-L1 na tumorskih celicah in ki so že bili zdravljeni z eno linijo sistemskega zdravljenja, pa je med ali po tem zdravljenju prišlo do napredovanja bolezni ali pa ga je bilo treba zaradi neželenih učinkov predčasno zaključiti. Zdravljenje poteka v obliki ponavljajočih se intravenskih aplikacij na 2 oz. 3 tedne in traja, dokler ne ugotovimo jasnega progressa ali pride do hudih, neobvladljivih zapletov.

Po podatkih raziskav imunoterapija v drugi liniji zdravljenja podaljša preživetje bolnikov z NDPR za 30 – 50% oz. za 3-4 mesece v primerjavi z kemoterapijo.

OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Ocenjevanje odziva na zdravljenje je trenutno zelo zahtevna naloga. Klinični in radiološki odziv na imunoterapijo je bistveno drugačen kot pri klasični sistemski terapiji. Velik delež bolnikov na zdravljenje z imunoterapijo najprej odgovori s povečanjem tumorja, ki pogosto nastane zaradi izrazitega vnetnega odgovora, klinično pa kljub temu opažamo izboljšanje stanja. To stanje imenujemo psevdoprogres.

Standardni kriteriji za oceno odziva solidnih tumorjev (ang. response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1.) niso primerni za ocenjevanje učinka imunoterapije. Po njihovi definiciji povečanje tumorja pomeni napredovanje bolezni (PD), kar vodi v spremembo ali prekinitev zdravljenja. Ker gre pri zdravljenju z imunoterapijo lahko za psevdoprogres, bi lahko neupravičeno prekinili zdravljenje.

Posledično so bili leta 2009 objavljeni novi kriteriji za ugotavljanje odziva na imunoterapijo (irRECIST). V grobem je irRECIST osnovan na meritvah sprememb velikosti tumorja in sprememb v številu metastatskih lezij, napredovanje bolezni pa je treba potrditi s ponovnim slikanjem v razmaku vsaj štirih tednov. Kljub temu je natančnost irRECIST za zgodnjo napoved odziva še vedno vprašljiva, zato se o nadaljevanju zdravljenja pogosto odločimo na osnovi kliničnih informacij. Še vedno tudi ni poznan biomarker, s katerim bi lahko z veliko verjetnostjo napovedali, da bo zdravljenje učinkovito.

Raziskave, ki bi lahko natančneje opredelile odgovor na zdravljenje z imunoterapijo, sicer potekajo, vendar jasnih odgovorov za zdaj nimamo.

NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE

Imunska stikala so molekule, vključene v vzdrževanje imunološke homeostaze, ki med drugim pomagajo tudi vzdrževati periferno toleranco do lastnih molekul. Imunska toleranca pa je pomembna pri preprečevanju pretiranega avtoimunskega odgovora tekom življenja. Moteno delovanje imunskih stikal vodi v imunološko neravnovesje in imunske odgovore, ki se kažejo kot avtoimunski/vnetni neželeni učinki ter normalnim tkivom in organom povzročajo škodo. Najpogosteje je prizadeta koža, gastrointestinalni trakt, jetra, pljuča, sluznice in endokrini sistem. To novo vrsto neželenih učinkov so poimenovali imunsko pogojeni neželeni učinki (ang. immune related adverse events, irAE). Pri njihovem zdravljenju so se uveljavila imunska modulirajoča zdravila, kot so kortikosteroidi in antihistaminiki. Na splošno zaviralci PD-1/PD-L1 povzročijo manj neželenih učinkov kot proti CTLA-4 usmerjena zdravila; zabeležili so 7–12 % neželenih učinkov 3. in 4. stopnje.

Med najpogostejšimi neželenimi učinki (> 10 %), ki so jih opažali pri bolnikih zdravljenih z zaviralci PD-1/PD-L1, je bila utrujenost (16–24 %), katere izraženost ni bila povezana z odmerkom. Pri deležu teh bolnikov lahko utrujenost predstavlja le zgodnji simptom hipotiroidizma.

O kožnih spremembah so poročali v 34–39 %. Pogost je bil izpuščaj (19 %), ki je bil običajno makulopapulozen. Pojavljala sta se tudi pruritus (18 %) in vitiligo (10 %). Zdravljenje je bilo uspešno s topikalnimi ali peroralnimi kortikosteroidi in z antihistaminiki, agonisti GABA in antidepresivi.

Driska (12 %) in kolitis sta se pojavila 6 do 8 tednov po začetku zdravljenja, le 1–3 % je bilo 3. in 4. stopnje. V zdravljenju so običajno zadoščali kortikosteroidi, dieta in antidiaroična zdravila (loperamid). Pogosto so poročali tudi o slabosti (11 %) in bolečinah v sklepih (10 %).

Posebno skupino predstavljajo endokrinopatije: hipofizitis, hipotiroidizem, hipertiroidizem, tiroiditis, hipopituitarizem in insuficienca nadledvične žleze. Potrebni so konzultacija z endokrinologom, nadomeščanje hormonov, zdravljenje elektrolitskega neravnovesja in kortikosteroidi.

Jetrna toksičnost se je kazala z asimptomatskim porastom vrednosti AST in ALT (5 %), večinoma 8 do 12 tednov po začetku zdravljenja.

Pri zdravljenju pljučnega raka je še posebej nežen pnevmonitis, ki so ga opisovali pri 10 % bolnikov, pojavljal pa se je 7 do 24 mesecev po začetku terapije.

Večina poročenih neželenih učinkov je bila po izraženosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude, z infuzijo povezane reakcije (preobčutljivostne reakcije in anafilaksija, sindrom sproščanja citokinov). Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov je reverzibilna in obvladljiva s prekinitvami uporabe zdravila, z uporabo kortikosteroidov in/ali s podporno oskrbo.

Pogostost in izraženost neželenih učinkov se pri posebnih skupinah (starostnikih) ni bistveno razlikovala in ni zahtevala prilagoditve odmerka.



ZAKLJUČEK

Imunoterapija predstavlja nov pristop v sistemskem zdravljenju napredovalega pljučnega raka. Prvi rezultati pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka so spodbudni. Neželeni učinki tovrstnega zdravljenja se razlikujejo od neželenih učinkov drugih oblik sistemskega zdravljenja. Ocenjevanje odziva na zdravljenje je trenutno zelo zahtevna naloga. Klinični in radiološki odziv na imunoterapijo je bistveno drugačen kot pri klasični sistemski terapiji, zato se pri odločitvi o nadaljevanju zdravljenja za zdaj opiramo predvsem na klinični odgovor.

LITERATURA

1. Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clinical Immunology* 2014; 153: 145–52.
2. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non small cell lung cancer. *Laboratory investigation* 2014; 94: 107–16.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–91.
4. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 91–99.
5. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 333: 2092–9.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–28.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39.
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
9. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–50.

PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI PRI BOLNIKIH Z NAPREDOVALIM RAKOM PLJUČ

Ana Mavko, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Bolniki z napredujočim rakom pljuč se pogosto soočajo s simptomi, kot so dispneja, kašelj, stridor ali hemoptize. Ti simptomi bolnikom in njihovim svojcem predstavljajo hudo stisko. Z različnimi paliativnimi posegi, ki jih lahko izvajamo tudi ob specifičnem zdravljenju napredujočega raka pljuč, je simptome mogoče omiliti ter s tem tudi izboljšati kakovost življenja.

Glavno pravilo paliativne oskrbe je, da opravimo le tiste diagnostične teste, ki bodo s svojimi rezultati vplivali na potek zdravljenja. Pogosto pa se dogaja, da pri napredujoči bolezni lečeči zdravnik naroča preiskave zaradi občutka nemoči pri zdravljenju.

MALIGNI PLEVRALNI IZLIV

Maligni plevralni izliv se pojavi tudi pri do 50 % bolnikov z metastatskim rakom (rak pljuč, rak dojke, limfomi, rak prebavil). Lahko so zelo veliki in stiskajo pljuča, povzročajo dispnejo ter zmanjšujejo kakovost življenja. Vprašanja, ki se porajajo ob pojavu malignega izliva, so:

- kakšna je prognoza bolezni;
- ali bomo zdravili plevralni izliv;
- kako bomo zdravili plevralni izliv.

Odločitev o zdravljenju plevralnega izliva je odvisna predvsem od prisotnosti respiratornih simptomov, zlasti dispneje. Specifično zdravljenje nekaterih tumorjev pa vpliva tudi na zmanjšanje plevralnega izliva.

Izpraznilne plevralne punkcije zaradi kratkotrajnega učinka načeloma niso priporočljive, povezane pa so tudi z vrsto zapletov (pnevmotoraks, hemotoraks ...). Primerne so le tedaj, ko se izliv nabira počasi, bolnik pa ima kratko pričakovano življenjsko dobo ter slabo stanje zmogljivosti.

Pogosteje se odločimo za vstavev stalnega drenažnega katetra PleurX™, ki predstavlja predvsem varno ter hkrati enostavno drenažo malignih plevralnih izlivov. Najpomembnejše indikacije za PleurX™ so:

- neozdravljiv vzrok izliva;
- klinično pomemben izliv (težko dihanje, bolečine);
- kontraindicirana plevrodeza zaradi neizpolnjenega plevralnega prostora oz. ujeta pljuča.



Vstavev katetra PleurX™ je v zadnjem času v porastu predvsem zaradi enostavne namestitve in uporabe, skrajšanja časa bolnišničnega zdravljenja, zmanjšanja težav zaradi kroničnega plevralnega izliva ter majhnega števila neželenih učinkov in zapletov.

Plevralni izliv lahko po katetru razbremenimo s posebno steklenico s podtlakom, s katero lahko v domačem okolju varno rokujejo tudi svojci ali patronažna sestra (vsak drugi dan 10–15 minut). Pri približno polovici bolnikov v mesecu dni pride do spontane plevrodeze.

PLEVRODEZA

Plevrodeza je postopek, s katerim zlepimo parietalno in visceralno plevro ter s tem onemogočimo nabiranje zraka ali tekočine v plevralnem prostoru. Pogoji za uspešno plevrodezo so razpeta pljuča in dovolj dolga pričakovana življenjska doba. Plevrodezo lahko opravimo kirurško – z mehanskim draženjem plevre, ali kemično – z vbrizgavanjem snovi, ki povzročijo kemični plevritis (smukec, jod).

OBSTRUKCIJA CENTRALNIH DIHALNIH POTI

Obstrukcija dihalne poti je potencialno najbolj življenjsko ogrožajoče stanje pri bolnikih z napredovalim rakom pljuč. Obstrukcija dihalne poti je lahko posledica pritiska tumorja od zunaj na sapnik ali preraščanja tumorja znotraj dihalne poti.

Pri bolnikih z napredovalim rakom pljuč lahko pride do počasnega napredovanja simptomov obstrukcije dihalne poti, ki so odvisni od stopnje zožitve lumna dihalne poti, lokacije zožitve ter trajanja bolezni.

Obstrukcijo dihalne poti pri nas razrešujemo z rigidno traheoskopijo (koringom) tumorja ter vstavitvijo silikonske opornice v sapnik ali glavni sapnici. Opornice lahko vstavimo, da razrešimo intrinzični ali ekstrinzični vzrok zožitve dihalne poti, pomembno pa je, da je prehoden distalni del dihalne poti.

Najpogostejši zapleti po vstavitvi opornice v dihalni sistem so obstrukcija opornice z respiratornimi izločki, premik opornice, največkrat zaradi silnega kašlja ali rasti tumorja, ter vnetje na mestu vstavljenih opornic.

Med ostalimi paliativnimi posegi pri napredovalem raku pljuč so še vstavev opornice v požiralnik, ki je potrebna zaradi obstrukcije prebavne cevi, do katere pride zaradi direktnega preraščanja tumorske mase ali povečanih mediastinalnih bezgavk, ter paliativne neradikalne resekcije tumorjev, ki presegajo vsebino tega prispevka.

ZAKLJUČEK

Bolniki z napredovalim rakom pljuč imajo pogosto simptome dispneje, kašlja, stridorja in hemoptize, ki zmanjšujejo kakovost življenja, neredko pa povzročajo tudi hudo stisko.

Z izpraznitvijo malignega plevralnega izliva, vstavitvijo trajnega drenažnega katetra in s plevrodezo lahko simptome ter kakovost življenja izboljšamo. Ob življenjsko ogrožajoči

obstrukciji dihalne poti pa bolnikom z vstavitvijo opornice v dihalno pot omogočimo tudi zdravljenje z drugo terapijo.

LITERATURA

1. Shields TW, Lo Cicero J, Ponn RB, Editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia, ZDA: Lipincott Williams and Wilkins; 2000.
2. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 235.
3. Shaw PH, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
4. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D, American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123: 1693.
5. Štupnik T. Torakalna punkcija in drenaža: učbenik za zdravnike in medicinske sestre. Ljubljana: samozaložba, 2013.



PALIATIVNO OBSEVANJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Danijela Štrbac, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Pljučni rak je heterogena bolezen tako v poteku bolezni kot bioloških značilnostih (patohistologija, genetika), vendar prej ali slej pride do napredovanja bolezni 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 zdravljenju za lokalno obvladovanje simptomov, predvsem pa za izboljšanje kakovosti življenja.

Obsevanje je že desetletja znana terapevtska metoda, ki učinkovito zmanjša breme težko obvladljivih simptomov pljučnega raka in na ta način izboljša kakovost življenja bolnikov s to boleznijo. Poleg tega, da je zdravljenje hitro in učinkovito, je tudi stroškovno upravičeno in za že izčrpanega bolnika ne predstavlja dodatnega bremena, saj je lahko že ena sama obsevalna frakcija učinkovita.¹ Najpogosteje so obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor.

OBSEVANJE KOSTNIH ZASEVKOV

Obsevanje kostnih zasevkov pri pljučnem raku je enako obsevanju 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 5X4Gy, 1x8Gy, 6x4Gy ali 10x3Gy. Obsevanje s paliativnim namenom je lahko hitro, enostavno, neboleče in učinkovito. Bolnik ob prihodu na radioterapevtski oddelek že v istem dnevu opravi načrtovanje obsevanja in prične z obsevanjem.

Večina novejših prospektivnih raziskav se osredotoča na oceno protibolečinskega učinka obsevanja, potrebe po ponovnem obsevanju, kostne dogodke (zlome), akutne neželene učinke obsevanja in vse bolj na kakovost življenja obsevanih bolnikov. Zaključki večine raziskav so, da obsevanje lahko pomaga pri kontroli bolečine pri 50–80 % obsevanih bolnikov, pri tretjini

bolnikov pa lahko povsem odpravi bolečino na obsevanem mestu.²

Dostikrat se postavlja vprašanje frakcionacije oz. učinkovitosti različnih terapevtskih režimov. Raziskave so pokazale, da je razlika v kontroli bolečine med več in eno samo večjo frakcijo pod 1 %. V primeru enkratnega obsevanja (1X8Gy) se pojavlja tudi manj akutnih zapletov (mukozitisi, slabosti). Pri visokih dnevniških frakcijah pogosteje zaznavajo t. i. fenomen flare-up (prehodno hujša bolečina), tako da je pri teh bolnikih potrebna dodatna medikamentozna terapija.³⁻⁵ Razlika, ki se pojavlja med več in eno samo obsevalno frakcijo, je v potrebi po ponovnem obsevanju, saj pri enkratnem obsevanju ta potreba znaša 20 %, pri večkratnem pa 8 %. Ni pa povsem jasno, ali se potreba po ponovnem obsevanju pojavi zaradi slabe kontrole bolečine po prvem obsevanju ali zaradi novonastale bolečine.⁶ 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 obsevanje in uvedbo kortikosteroidov po že izdelani klinični poti. Največkrat imajo ti bolniki številne zasevke po hrbtenici in splošno slabo stanje zmogljivosti, zato niso kandidati za kirurško zdravljenje. Pri bolnikih z enim ali dvema zasevkoma ter z dobrim stanjem zmogljivosti lahko kirurgija v kombinaciji s pooperativnim obsevanjem bistveno prispeva k boljši kakovosti življenja in celo skromno vpliva na celokupno preživetje (126 dni proti 100 dnevom).⁷

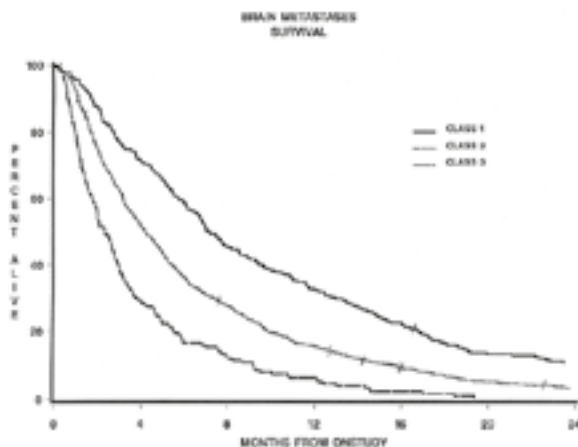
Hkrati s klasičnimi obsevalnimi tehnikami se pojavljajo tudi tehnike stereotaktične radiokirurgije in radionuklidov, ki v sodobni radioterapiji zavzemajo pomembno mesto tudi pri paliativnem obsevanju.

OBSEVANJE MOŽGANSKIH ZASEVKOV

Pri bolnikih z možganskimi zasevki obstaja več radioterapevtskih in multimodalnih pristopov.

Bistvena je razdelitev bolnikov glede na pričakovano življenjsko dobo, na katero vplivajo bolnikova starost, ocena stanja zmogljivosti po lestvici Karnofsky, lokalna kontrola bolezni in prisotnost oddaljenih zasevkov. Po podatkih zbranih na skoraj 4000 bolnikih z različnimi raki imata starost in prisotnost oddaljenih zasevkov največji vpliv ravno pri pljučnem raku. Manj sta ta dva dejavnika pomembna pri raku dojke ali melanomu.

Na podlagi omenjenih kriterijev bolnike razdelimo v tri t. i. skupine RPA (I = starost pod 65 let, Karnofsky nad 70 %, dobra lokalna kontrola, brez zasevkov drugje; III = starost nad 65 let, Karnofsky pod 70 %; II = vsi ostali). Srednje preživetje skupine I je 7,5 meseca, skupine II 4,5 meseca in skupine III 2,5 meseca.^{8,9}



Slika 1. RPA skupine v povezavi s preživetjem v mesecih.⁹

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

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

Nekateri zasevki so zaradi anatomsko neugodnega položaja pri bolnikih, ki so v sicer dobrem stanju zmogljivosti, neresektabilni. V takih primerih se ponovno odločamo na podlagi števila in velikosti zasevkov med radiokirurgijo z ali brez obsevanja celotne glave.¹⁰⁻¹²

Bolniki, ki po kriterijih RPA sodijo v skupino III, so najbolj individualno obravnavani, saj ni jasnih dobroti obsevanja. Pričakovana življenjska doba v tej skupini je manj kot tri mesece. Bolnike lahko obsevamo ali pa se odločimo za podporno zdravljenje, največkrat s kortikosteroidi.¹³ Kortikosteroide pogosto uvajamo pri bolnikih z možganskimi zasevki, saj je lahko že ob njihovem odkritju prisoten edem ali pa do njega pride ob obsevanju. Pri bolnikih, ki so hospitalizirani ali imajo disfagijo, se odločimo za deksametazon intravenozno ali subkutano. Odmerek titriramo do pričakovanega kliničnega učinka, največkrat pa zadostuje do 8 mg dvakrat dnevno. Po zaključenem obsevanju običajno odmerek deksametazona oz. ekvivalenta metilprednizolona znižujemo za 4 mg tedensko. Če se ob zniževanju kortikosteroida ponovno pojavijo simptomi, se odmerek kortikosteroida dvigne na tistega, pri katerem je bil bolnik brez težav. Natančno vodenje odmerkov in beleženje simptomov so izjemno pomembni pri zniževanju odmerka kortikosteroida, saj je včasih potrebno več prilagajanj, da ugotovimo odmerek, pri katerem ima bolnik najmanj težav. Nekaterim bolnikom lahko kortikosteroid postopoma ukinemo, nekateri nizke odmerke kortikosteroida potrebujejo dlje. Pri vseh bolnikih težimo k čim nižjim odmerkom kortikosteroida, saj povzročajo miopatijo in

sarkopenijo pri že tako slabše pokretnih bolnikih. Pri vodenju bolnikov na kortikosteroidih je pomembna tako vloga onkologa, ki je dolžan podati jasna (najbolje pisna) navodila, kot tudi vloga družinskega zdravnika, ki bolniku in svojcem pomaga v domačem okolju.

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 tudi tu doseči čim hitrejši nadzor simptomov s čim manj akutnimi stranskimi sopojavi in hkrati izboljšati bolnikovo kakovost življenja.

S kakšnim odmerkom oz. frakcionacijo dosežemo najboljši učinek obsevanja, ni povsem jasno. V dnevni praksi največkrat uporabljamo odmerke: 5x4Gy, 1x8Gy, 2x8Gy, 10x3Gy. Številne analize in raziskave so imele cilj določiti najbolj optimalen obsevalni režim.¹⁴⁻¹⁷

Zaključki pregleda literature so:

- obsevalni režimi so primerljivi med seboj, saj vsi omogočijo podobno izboljšanje simptomov;
- akutna toksičnost (radiomukozitis) se pojavi pri višjih dnevni odmerkih;
- bolniki v dobrem stanju zmogljivost imajo nekaj dobrobiti pri dolgotrajnem preživetju, če uporabimo višje odmerke (za 5 % višje preživetje v prvem letu in za 3 % višje preživetje v drugem letu).¹⁶

Kljub podatkom iz literature, ki nakazujejo nekoliko višje preživetje pri višjem skupnem odmerku, se v praksi v prvi vrsti odločamo na podlagi stanja zmogljivosti bolnika. Dobre izkušnje imamo z enkratnim obsevanjem (1x8Gy), ki zmanjša breme bolnikovih simptomov in hkrati najmanj obremenjuje bolnika z obiski radioterapevtskega oddelka.

Poseben primer pri obsevanju primarnega pljučnega tumorja je sindrom zgornje votle vene. Ta je v starejši literaturi opisan kot absolutno urgentno stanje v onkologiji, vendar poznamo pet stopenj z različno nujnostjo: 1. stopnja je opredeljena kot asimptomatska z radiološko vidno zaporo vene; 2. stopnja je prisotnost blagega edema glave in vratu s cianozo; 3. stopnja je opredeljena kot hujši edem glave, vratu, motnje vida, kašelj in disfagija; 4. stopnja je opredeljena kot možganski edem, laringealni edem (stridor) ter nizek pritisk in sinkopa; 5. stopnja je usodna. Stopnja, ki zahteva takojšnje ukrepanje in je tudi najbolj redka, je 4. stopnja (5 %).¹⁸

ZAKLJUČEK

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



lastne 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 dnevov 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, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423–36.
3. Price P, Hoskin P, Easton D, et al. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247–55.
4. Okawa T, Kita M, Goto M, et al. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. *Radiother Oncol* 1988; 13: 99–104.
5. 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.
6. Roos D, Turner S, O'Brien P, 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.
7. Rades D, Lange M, Veninga T, 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.
8. Gaspar LE, Scott C, Rotman M, 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.
9. Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001–6.
10. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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.
11. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 898–903.
12. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. 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.
13. 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: 334–6.
14. Bezjak A, Dixon P, Brundage M, et al. 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.

15. 15. Erridge SC, Gaze MN, Price 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.
16. 16. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4001–11.
17. 17. Kepka L, Olszyna-Serementa M. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 559–69.
18. 18. Yu JB1, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome-a proposed classification system and algorithm for management *J Thorac Oncol* 2008; 3: 811–4.



SKRB ZA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM V DOMAČEM OKOLJU

asist. mag. Mateja Lopuh, dr. med.

Splošna bolnišnica Jesenice

Bolniki s pljučnim rakom glede na nekatere raziskave navajajo največje število simptomov in najbolj izraženo težo teh simptomov. V domačem okolju je skrb za bolnika velika obremenitev za svojce, ki velikokrat poročajo o povečanem psihofizičnem stresu in premajhni stopnji podpore. Obremenitev s simptomi, med katerimi je na prvem mestu strah, sledijo pa mu težko dihanje, nemir, redkeje bolečina, je dodatno povečana zaradi slabe prognoze in negotovega časa trajanja bolezni. Velikokrat občutijo tudi sram zaradi vztrajnega kajenja bolnikov.

Svojci pogosto nasprotujejo odločitvam bolnikov o nadaljevanju zdravljenja in med vsemi raki naj bi bila nesoglasja med odločitvami bolnikov in njihovih svojcev največja ravno pri pljučnem raku.

V načrtovanju paliativne oskrbe so pri bolnikih in svojcih prepoznali največjo koristnost ob pravočasnem vključevanju bolnikov v proces oskrbe, ki naj bo praktično takoj ob diagnozi. Zgodnje seznanjanje bolnikov s simptomi in vnaprejšnje predpisovanje zdravil za njihovo lajšanje znižata obremenitev bolnikov. Veliko dodatnega dela je potrebnega, da svojce razbremenimo strahu, ki ga občutijo ob težkem dihanju bolnika, da jih naučimo pomena nemedikamentoznih ukrepov in seveda tudi odmerjanja zdravil. Izjemno pomembno je, da jih pravočasno poučimo, da njihov bližnji ne bo umrl zaradi zdravil, ki mu jih dajejo.

Veliko pogovorov je potrebnih, da svojci sprejmejo dejstvo, da je bolezen neozdravljiva. Pogosto so razočarani, ker imajo občutek, da je preiskav premalo, da onkologi že po nekaj krogih kemoterapije prenehajo z zdravljenjem in da so njihovi bližnji samo obsevani, to pa je tudi vse. Ne morejo verjeti, da ni nobenega zdravila, ki bi dejansko pripomoglo k ozdravitvi.

Bolniki s pljučnim rakom pogosto poročajo o depresiji in svojci so močno obremenjeni z njihovim malodušjem. Nekateri obupujejo nad tem, da bolnika nobena stvar ne navdušuje več, da želijo biti samo doma, da ne želijo obiskov prijateljev. Depresijo pogosto spremlja hud strah, bolniki svojih bližnjih ne spustijo stran niti za kratek čas, tako da imajo svojci občutek, da so privezani na dom.

Svojci velikokrat ne zmorejo koordinirati niti vsakdanjih aktivnosti, sploh kadar je v ospredju težko dihanje.

V zadnjem obdobju življenja so problematične noči. Bolniki so nemirni in ne morejo spati. Noči večinoma preživijo polsede, redko so v postelji, saj je nemir prehud. Pri napredovali bolezni predpisano peroralno zdravljenje pogosto ne zadošča, zato je potrebno neprekinjeno dovajanje zdravil v podkožje.

Kljub vsem naporom kar 60 % svojcev poroča o pozitivni izkušnji, ki jim jo je prinesla skrb za bližnjega v domačem okolju.

Naša mobilna enota je v letu 2015 skrbela za 20 bolnikov s pljučnim rakom, ki so vsi umrli v domačem okolju. Svojci so kot izjemno pomembno izpostavili 24-urno dosegljivost in praktično vsakodnevne obiske v domačem okolju. Ob taki podpori svojci niso potrebovali pomoči urgentne službe. Najbolj moteč simptom ob koncu življenja je bil nemir, ki smo ga zmogli obvladati s peroralnimi zdravili, samo pri dveh bolnikih smo predpisali podkožno samokrčljivo črpalko. Čeprav je bil podatek, da bolnika ne bo bolelo, sprva za svojce veliko olajšanje, so po njegovi smrti večinoma povedali, da je bil nemir večji stres za njih same, saj so se počutili izjemno nemočne. Bali so se tudi visokih odmerkov zdravil, ki so bili potrebni, da smo dosegli olajšanje nemirnega stanja.

Bolniki so doma praviloma oskrbljeni bolje, čeprav jih vsaj takoj po odpustu zelo skrbi, kako bo šlo, sploh če so bili v bolnišnici odvisni od kisika. Takim bolnikom je treba ponuditi možnost koncentratorja kisika v domačem okolju, sicer so preveč negotovi in pogosto zahtevajo vrnitev v bolnišnico.

Izjemno pomembno je, da je komunikacija z onkologom jasna, da so informacije dobro podane. Sodelovanje naše mobilne enote z onkologi ocenjujemo kot zelo dobro, sploh dokler so bili bolniki še specifično zdravljeni, tudi zaradi zgodnje prepoznave neželenih sopojavov zdravil.

Po vključitvi v paliativno mrežo sprejemi v bolnišnico niso bili več potrebni, razen kadar je bilo indicirano dodatno paliativno onkološko zdravljenje, npr. obsevanje bolečih kostnih zasevkov ipd.

Skrb za bolnika s pljučnim rakom v domačem okolju je možna, vendar zahteva velik vložek svojcev, ki morajo biti za svojo vlogo dobro motivirani. Večinoma so zelo prestrašeni in vsaj v začetku ne zaupajo v lastne sposobnosti. Če je le mogoče, jih je treba razbremeniti vsaj nege. Dobrodošla je možnost dnevne oskrbe, da dobijo vsaj kakšen prost dan.

V tem tako za bolnike kot svojce težkem obdobju je 24-urni telefon za svetovanje pri urejanju simptomov največja dodana vrednost mobilne paliativne enote.

LITERATURA

1. Ellis J. The impact of lung cancer on patients and carers. *Chron Respir Dis* 2012; 9: 39–42.
2. Mosher CE, Jaynes HA, Hanna N, et al. Distressed family caregivers of lung cancer patients: an examination of psychosocial and practical challenges. *Support Care Cancer* 2013; 21: 431–7.
3. Siminoff LA, Dorflinger L, Agyemang A, et al. Oncologist's assessments of lung cancer patient and family disagreements regarding treatment decision making. *Lung Cancer* 2012; 77: 212–6.



VLOGA MEDICINSKE SESTRE V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

Vesna Bukovec, dipl. m. s.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Bolniki s pljučnim rakom potrebujejo kakovostno zdravstveno oskrbo, katere velik delež predstavlja zdravstvena nega. Zdravstvena nega je prilagojena posamezniku in zahteva holistični pristop. Medicinske sestre, ki obravnavajo bolnike s pljučnim rakom, morajo imeti veliko strokovnega znanja, izkušenj in empatije ter morajo povezovati delo vseh članov zdravstvenega tima. Pri svojem delu sodelujejo z enoto za zdravstveno-socialno svetovanje, enoto za klinično prehrano, ambulantno za zdravljenje bolečine, enoto za fizioterapijo, enoto za paliativno oskrbo, s psihoonkologom, socialno-varstvenimi domovi, patronažno službo ter z drugimi akterji.

Seznanitev z diagnozo pljučnega raka vpliva na psihično, fizično, socialno, čustveno in duhovno dimenzijo življenja bolnika in njegove družine.¹

ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju pljučnega raka se uporablja več načinov zdravljenja, ki lahko potekajo sočasno ali pa v različnih obdobjih bolezni: kirurško zdravljenje, radioterapija, sistemsko zdravljenje in podporno zdravljenje.²

ZDRAVSTVENA NEGA

Izrednega pomena je zdravstveno-vzgojno delo medicinske sestre, ki predstavlja vzpostavitev odnosa z bolnikom, ki temelji na medsebojnem zaupanju in empatiji. Gre za proces edukacije bolnika, ki je postopen in se prepleta z vsemi drugimi aktivnostmi skozi diagnostične, terapevtske in negovalne postopke oz. aktivnosti.³ Zdravstveno-vzgojno delo obsega obdobje pred, med in po zdravljenju.⁴

Zdravstvena vzgoja poteka prek pogovora, pisnega gradiva ter Posvetovalnice za onkološko zdravstveno nego. Slednjo izvajajo diplomirane medicinske sestre, namenjena pa je bolnikom z rakom, ki se v obdobju bolezni in onkološkega zdravljenja srečujejo z različnimi težavami, ki vplivajo na njihovo vsakdanje življenje. Medicinske sestre jim podajo informacije, nasvete in odgovore o tem, kako lahko določene težave sami preprečijo ali omilijo ter s tem izboljšajo kakovost svojega življenja. Bolniki se lahko na Posvetovalnico obrnejo osebno, po telefonu ali elektronski pošti.

Obsevanje

Pri bolniku, ki se bo zdravil z radioterapijo, je zelo pomembna priprava pred začetkom obsevanja. Aktivnost zdravstvene nege pred obsevanjem predstavlja pogovor o namenu in režimu obsevanja, pomenu zarisa obsevalnega predela, neželenih učinkih, načinu življenja v času obsevanja ter opazovanju in ukrepanju ob posameznih problemih. Pogovor je individualen in prilagojen bolnikovim intelektualnim, psihičnim, čustvenim in telesnim sposobnostim.⁵ Vloga medicinske sestre med obsevanjem je odvisna od namena zdravljenja, negovalne in socialne anamneze ter splošnega stanja bolnika.⁶

Zdravstvena nega je usmerjena v:

- opazovanje splošnega stanja, vitalnih funkcij, sprememb obsevane kože, ustne sluznice in duševnega stanja bolnika;
- zdravstveno vzgojo v okviru aktualnih in potencialnih negovalnih problemov;
- pogovor s svojci;
- aplikacijo zdravil po naročilu zdravnika;
- izvedbo negovalnih in diagnostičnih postopkov oz. asistenco pri teh postopkih;
- dokumentiranje negovalnih problemov in intervencij;
- sodelovanje z drugimi strokovnimi službami.

Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje je najbolj raznoliko in je sestavljeno iz klasičnih kemoterapevtikov, hormonskih zdravil, tarčnih zdravil in modulatorjev biološkega odgovora.⁷

Pred pričetkom zdravljenja je prvotnega pomena priprava bolnika. Aktivnosti zdravstvene nege so v pogovoru o namenu in načinu zdravljenja, lastnostih izbrane metode sistemskega zdravljenja, neželenih učinkih, načinu življenja v času sistemskega zdravljenja, opazovanju, prepoznavanju in pravilnem ukrepanju ob posameznih problemih.

Zdravstvena nega je usmerjena v:

- zdravstveno vzgojno delo, usmerjeno v pričakovane neželene učinke;
- varno aplikacijo sistemske terapije;
- opazovanje in obvladovanje neželenih učinkov sistemske terapije;
- prepoznavanje in ustrezno ukrepanje ob pojavu zapletov;
- dokumentiranje negovalnih problemov in intervencij;
- sodelovanje z drugimi strokovnimi službami.

Za izvajanje celostne in kakovostne zdravstvene nege in načrtovanje potrebnih intervencij je treba ob sprejemu izpolniti Sprejemni list zdravstvene nege. Glede na pridobljene podatke se načrtuje proces zdravstvene nege. Prepoznati je treba aktualne negovalne probleme, načrtovati negovalne intervencije ter dnevno ocenjevati bolnikovo stanje (izboljšanje oz. poslabšanje negovalnega problema). Prepoznati je treba tudi potencialne negovalne probleme in izvajati aktivnosti zdravstvene nege za njihovo preprečevanje.

Podporno zdravljenje

Paliativna oskrba zajema aktivnosti, ki izboljšajo kakovost življenja bolnikov z neozdravljivo



boleznijo, preprečujejo in lajšajo trpljenje, obravnavajo bolečino ter druge telesne, psihosocialne in duhovne probleme.⁸

Pri bolnikih s pljučnim rakom so najpogostejše naslednje težave: bolečina, oteženo dihanje, motnje spanja, izguba apetita, zaprtje, slabost/bruhanje, socialna problematika in druge. Aktivnosti zdravstvene nege so usmerjene k zagotavljanju čim večje kakovosti življenja. Ob tem pa je treba poiskati ravnotežje med potrebnim in nepotrebnim medikamentoznim zdravljenjem. Pogosto se izvaja nefarmakološke ukrepe za lajšanje simptomov.⁸

Patronažna služba

Kadar je potrebno, se ob odpustu iz bolnišnice aktivira patronažna služba. Ta pripomore k večji kakovosti življenja bolnika v domačem okolju. Predaja bolnika poteka ustno ter pisno. Patronažno medicinsko sestro po telefonu obvestimo glede potrebe obiska na domu. Predstavimo ji bolnika, njegovo fizično in psihično stanje ter potrebne dodatne negovalne intervencije. Odpustni dokumentaciji priložimo obrazec Predaja službe zdravstvene nege, ki vsebuje natančen opis stanja bolnika ter kontaktne podatke v primeru vprašanj.

ZAKLJUČEK

Medicinske sestre morajo imeti ogromno znanja o pljučnem raku in vseh vrstah zdravljenja ter o neželenih učinkih, njihovem preprečevanju in ustreznem ukrepanju ob njihovem pojavu. Poleg zdravstvene vzgoje so odgovorne tudi za strokovno izvedbo vseh aktivnosti zdravstvene nege. Čeprav medicinska sestra izvaja svoje delo po naročilu zdravnika, je na področju zdravstvene nege avtonomna in se zato od nje pričakuje, da se nenehno strokovno izpopolnjuje. Le tako lahko zagotavlja kakovostno zdravstveno oskrbo bolnikov.

LITERATURA

1. Lung cancer nurses (2014). Pridobljeno 3. 9. 2016 s spletne strani: <http://lungcancernetwork.com.au/posts/lung-cancer-nurses/>
2. Zwitter M. Tumorji torakalnih organov. V: Novaković S, Hočevnar M, Jezeršek Novaković B, Strojani P, Žgajnar P, uredniki. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009. p. 284–97.
3. Koren P. Preventiva in obvladovanje neželenih učinkov sistemske terapije pljučnega raka. V: Lojzka Prestor, urednik. Zbornik predavanj Obravnava pacienta s pljučnim rakom. Debeli rtič, 24.–25. 5. 2013. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pulmologiji; 2013. p. 101–11.
4. Fende T. Upoštevanje zdravstveno/vzgojnih priporočil pri pacientih na sistemskem zdravljenju pljučnega raka. Diplomsko delo. Jesenice: Visoka šola za zdravstveno nego Jesenice; 2011.

5. Djurić M, Semenič S, Tomšič U. Zdravstvena nega pri obvladovanju simptomov pljučnega raka ter neželeni učinki kemoterapije in obsevanja. V: Miladinka Matkovič, urednik. Pacienti in pljučni rak – trendi in novosti, 39. strokovni seminar, Zreče, 23. 3. 2012. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije – Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji; 2012. p. 85–99.
6. Djurić M, Semenič S. Zdravstvena nega pacienta s pljučnim rakom pred, med in po radioterapiji. V: Lojzka Prestor, urednik. Zbornik predavanj Obravnava pacienta s pljučnim rakom. Debeli rtič, 24.–25. 5. 2013. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pulmologiji; 2013. p. 79–86.
7. Ocvirk J. Osnove sistemskega zdravljenja raka. V: Branko Zakotnik, urednik. Kaj mora medicinska sestra vedeti o sistemskega zdravljenju raka in zdravstveni negi? Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2009. p. 9–15.
8. Slak J, Jakhel T. Obvladovanje simptomov pri bolnikih s pljučnim rakom. V: Lojzka Prestor, urednik. Zbornik predavanj Obravnava pacienta s pljučnim rakom. Debeli rtič, 24.–25. 5. 2013. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pulmologiji; 2013. p. 112–20.



SOCIALNA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM

Leonida Marinko, mag. soc. del.

dr. Diana Jeleč Kaker, univ. dipl. soc. del.

Onkološki inštitut Ljubljana

SOCIALNO DELO V ZDRAVSTVENI DEJAVNOSTI

Socialno delo je stroka, ki se ukvarja z izboljšanjem socialne blaginje posameznikov, družin in skupnosti. Temeljna naloga socialnega dela v zdravstveni dejavnosti je strokovno pomagati ljudem, ki so se zaradi zdravstvenih težav znašli v psihosocialni stiski. Pomoč je namenjena ohranitvi, povrnitvi in razvijanju bolnikovih potencialov za aktivno in enakopravno vključevanje v družbeno življenje. Z uporabo metod socialnega dela tako bolnik kot svojci skupaj s socialno delavko ustvarjajo rešitve za kompleksne probleme, ki nastanejo tekom specifičnega zdravljenja. Naloga socialnega dela v času bolnišničnega ali ambulantnega zdravljenja je zagotavljanje podpore bolnikom in njihovim svojcem pri prilagajanju na življenjske razmere ter pomoč pri vključitvi v proces zdravljenja, rehabilitacije ali sprejemanju umiranja. Socialna delavka pomaga bolniku pri iskanju ustreznih oblik podpore in storitev, ki mu omogočajo vrnitev v domače bivalno okolje ali preselitev v zanj primerno okolje. Ob upoštevanju temeljnih vrednot in načel socialnega dela pomagajo bolniku uresničevati pravice do socialne varnosti ter zagotavljati dostop do razpoložljivih virov in različnih življenjskih priložnosti.¹

SOCIALNA OBRAVNAVA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU

Celosten pristop k obravnavi bolnika s pljučnim rakom vključuje tudi socialno delavko. Njeno vključitev v času bolnišničnega ali ambulantnega zdravljenja bolnika s pljučnim rakom predlaga zdravnik. Praksa socialnega dela na Onkološkem inštitutu je pokazala, da nudenje psihosocialne podpore bolniku z napredovalim pljučnim rakom v večini primerov zahteva sodelovanje cele družine.

Pri tem socialna delavka:

- nudi pomoč pri prepoznavanju in reševanju socialnih stisk in težav bolniku ter njegovim družinskim članom;
- opravlja svetovalno delo, ki zajema informiranje o pravicah iz socialnega in zdravstvenega varstva, medicinskih pripomočkov za nego na domu, izvajalcih pomoči na domu, institucionalni oskrbi, dostavi prehrane na dom, vlogi patronažnega varstva, nevladnih organizacijah (Društvo onkoloških bolnikov Slovenije, Slovensko društvo Hospic, Društvo pljučnih bolnikov ter drugi akterji, ki so pomembni za posamezne potrebe bolnika);

- nudi pomoč pri reševanju drugih, za bolnika specifičnih individualnih potreb;
- se povezuje s strokovnimi službami znotraj organizacije in izven nje.

Socialna delavka na podlagi individualnih potreb bolnika organizira družinski sestanek. Ta je članom multidisciplinarnega tima (zdravnik, medicinska sestra, socialni delavec, psiholog ...) v pomoč pri odločitvah, ki jih sprejema skupaj z bolnikom in njegovo družino. Namen družinskega sestanka je skupaj z bolnikom ustvariti in raziskati različne potrebe, pričakovanja, cilje, želje oz. dobre izide z namenom ohranjanja čim večje kakovosti življenja bolnika.

Družinski sestanek članom multidisciplinarnega tima pomaga pri oceni bolnikovega telesnega, čustvenega in psihosocialnega stanja ter omogoča vpogled v družinsko dinamiko. Družinski sestanek razumemo kot k družini usmerjen pristop dela, ki:

- podpira potrebo bolnika/družinskih članov po angažiranosti v procesih podpore in pomoči;
- pomaga družinskim članom, da poglobijo in obogatijo medsebojne odnose;
- omogoča socialni delavki in članom multidisciplinarnega tima, da neposredno vplivajo na interakcijske vzorce v družini;
- podpira potrebo bolnika/družinskih članov, da dobijo informacije in orodja za boljše ukrepanje;
- daje priložnost za proučevanje in razreševanje problemov, ki so posledica maligne bolezni;
- multidisciplinarnemu timu omogoča, da vidi in posluša vse družinske člane ter s tem dobi jasnejšo sliko o dogajanju in odnosih v družini.²

Najpogosteje izpostavljen problem na družinskih sestankih je strah in nemoč bolnika ter svojcev ob dihalni stiski bolnika. Svojci izpostavljajo, da imajo premalo znanja in informacij za pravilno odzivanje oz. nudenje pomoči ob dihalni stiski, ki jo doživi bolnik v domačem okolju.

ZAKLJUČEK

Pomembno je, da strokovnjaki, ki so vključeni v obravnavo bolnika s pljučnim rakom, prepoznajo stisko bolnika in njegove družine ter nudijo potrebno pomoč in podporo. Psihosocialna podpora je nujen del celostne oskrbe bolnikov s pljučnim rakom in je pomemben element pri uspešnosti zdravljenja.

LITERATURA

1. Strategija socialnega dela v zdravstveni dejavnosti: predlog. Ljubljana, Ministrstvo za zdravje, 2013.
2. Bouwkamp R. Blizu doma: priročnik za delo z družinami: ravnanje z interakcijskimi vzorci v družini, pri procesih podpore in pomoči ter na področjih psihosocialnega dela. Ljubljana: Znanstvena založba Filozofske fakultete; Pedagoška fakulteta; Inštitut za družinsko terapijo, 2014.



OSTEONEKROZA ČELJUSTI – SPREGLEDAN ZAPLET PODPORNEGA ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

asist. Vojko Didanovič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Leta 2003 je Robert E. Marx, maksilofacialni kirurg iz ZDA, opisal 36 bolnikov z boleče izpostavljeno kostjo na spodnji, zgornji ali obeh čeljustnicah.¹ Pri vseh je bilo stanje na kirurško in medikamentozno zdravljenje neodzivno. Vsi bolniki so iz različnih razlogov jemali zdravilo pamidronat (Aredia®, Novartis Pharmaceuticals) ali zolendronat (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals) iz skupine antiresorptivnih zdravil z vplivom na metabolizem kosti. Danes je na voljo veliko tovrstnih zdravil z različnim načinom aplikacije (peroralno, subkutano, parenteralno), časovnicami dajanja, delovanjem ter z različno afiniteto vezave oz. razpolovnim časom. Končni (do opisa Marxa neznan in seveda neželeni) učinek uporabe teh zdravil je osteonekroza čeljusti.

Osteonekroza je bila kot vnetni zaplet opisana že leta 1794, kasneje, v 20. stoletju pa je bilo vse večje zavedanje o neki drugi vrsti kostne nekroze, to je aseptični nekrozi kosti, ki so jo vse pogosteje opisovali pri potapljačih, delavcih v tunelih in tistih, ki so prejeli kortikosteroidno terapijo.² Prvi opisani primeri aseptične nekroze sicer sodijo v začetek 19. stoletja, ko se je pri delavcih zaposlenih v industriji vžigalic začela pojavljati aseptična nekroza čeljustnic, t. i. phossy jaw, do katere je prišlo zaradi izpostavljenosti belemu fosforju. V tistem času, kot tudi še v zapisih in analizah iz srede prejšnjega stoletja, patofiziološkega dogajanja niso znali razložiti, opisali pa so klinične slike, ki povsem odgovarjajo opisu Marxovih bolnikov oz. bolnikov, ki jih v vedno večjem številu opažamo v oralno-kirurških in maksilofacialnih ambulantah in katerih težave so posledica uporabe antiresorptivnih zdravil.³

Danes klinično sliko, pri kateri ima bolnik več kot 8 tednov izpostavljeno avitalno kost zgornje, spodnje ali obeh čeljustnic (oz. lahko to kost sondiramo skozi intraoralno ali ekstraoralno fistulo) in je prejel antiresorptivno terapijo iz kateregakoli razloga (osteoporoza, kostne metastaze, metabolne bolezni, ki prizadanejo skelet), a ni bil obsevan v področju glave in vratu, opredelimo kot osteonekrozo povzročeno z zdravili (MRONJ, iz ang. medication-related osteonecrosis of the jaw). V tem sklopu kot sinonimna akronima uporabljamo še ARONJ (ang. antiresorbitive drug-related osteonecrosis of the jaw) in starejši izraz BRONJ (ang. bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw).

OSTEONEKROZA POVZROČENA Z ZDRAVILI (MRONJ)

Od prvih opisov do danes je MRONJ v maksilofacialni in oralni kirurgiji postala žgoča tema. Bolnikov je vedno več, a ko se težave klinično manifestirajo, pri zdravljenju nimamo bistveno več orodij, kot so jih imeli v viktorijanski dobi. Avitalne kosti ne moremo oživiti, lahko jo le odstranimo, ko postane klinično simptomatska.

Bistvo zdravljenja je zato še vedno preventiva in konzervativno odstranjevanje odmrlih, izpostavljenih kostnih fragmentov.

Maksilofacialni in oralni kirurgi se zavedamo in sprejemamo dejstvo, da so antirosorptivna zdravila bistveno izboljšala kakovost življenja bolnikov s kostnimi metastazami ali osteoporozo, vendar je naša dolžnost, da opozorimo na slabo kakovost življenja in našo nemoč pri zdravljenju tistih, ki razvijejo MRONJ.

Dejstvo je, da je MRONJ redka bolezen.⁴ Po trenutno razpoložljivih podatkih je incidenca osteonekroze pri onkoloških bolnikih brez antirosorptivne terapije 0–0,19 %. Pri onkoloških bolnikih, izpostavljenih zolendronatu (Zometa[®]), je verjetnost okoli 1 % (0,7 %–6,7 %) in je od 50 do 100-krat večja kot pri bolnikih, ki prejemajo placebo. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab (Xgeva[®]), je verjetnost podobna kot pri jemanju zolendronata.

Pri bolnikih, ki prejemajo antirosorptivna zdravila zaradi osteoporoze, je nevarnost MRONJ 100-krat manjša kot pri tistih, ki jih prejemajo v okviru zdravljenja malignoma. Paradoksalno je nevarnost za osteonekrozo čeljustnic statistično podobna pri osteoporotičnih bolnikih, ki prejemajo placebo, in tistih, ki prejemajo antirosorptivna zdravila, ter je tudi v velikih populacijah na stopnji, ki jo brez večjih zadržkov uvrstimo med sporadične.

Dejstvo pa je tudi, da ti bolniki obstajajo, da je možnost razvoja MRONJ realna in da se število primerov povečuje s časom prejemanja antirosorptivnih zdravil.

Za Slovenijo nimamo točnih podatkov o številu bolnikov z MRONJ. Vemo pa, da jih je od leta 2005, ko pomnimo prve primere, vedno več in da sodijo tako med tiste, ki jemljejo antirosorptivna zdravila zaradi onkoloških razlogov, kot tudi med tiste, ki jih jemljejo zaradi neonkoloških razlogov.

PRAKTIČNA NAVODILA

Preventiva je najboljša terapija za MRONJ.

MRONJ lahko nastane spontano, vendar velika večina nekroz nastane po oralno-kirurškem posegu oz. zaradi draženja alveolarnega grebena s strani snemno-protetičnih nadomestkov. Prekinitev mehkih tkiv in izpostavljanje z antirosorptivnimi zdravili prežete kostnine vodi v začaran krog nezacejlene rane, izpostavljene avitalne kostnine, vnetja mehkih tkiv, bolečin, fistulacije, sekvestriranja ter patoloških fraktur.

Zato je pri vsakem bolniku, ki prejema antirosorptivno terapijo, nujno, da je o tem obveščen njegov zobozdravnik oz. vsak, ki bo v ustni votlini izvedel poseg, pri katerem bo prišlo do izpostavljene kostnine. Bolniki morajo vedeti, da prejemajo antirosorptivna zdravila, in na to vedno opozoriti. Vse prevečkrat vidimo, da bolniki s tem niso seznanjeni oz. menijo, da zdravnikov ni treba posebej opozarjati.



V idealnem svetu bi moral bolnika pred začetkom terapije pregledati zobozdravnik, ki bi saniral prizadete zobe in po principih odločanja v onkološki kirurgiji priporočil odstranitev neperspektivnih, potencialno nevarnih zob. Zavedati se moramo, da ohranjen težko ozdravljiv zob pred pričetkom zdravljenja z antiresorptivi lahko pomeni izgubljeno čeljust čez nekaj let. Bolnike, ki prejemajo tovrstna zdravila, je treba izobraziti, da bodo svojega zobozdravnika o tem obvestili in da bodo sami seznanjeni z možnostjo razvoja MRONJ.

Slovenska realnost je, da bolnike, ki prejemajo antiresorptivno terapijo, vidimo pred predvidenimi oralno-kirurškimi posegi ali po tem, ko se že razvijejo znaki MRONJ.

Pri vseh teh je priporočeno čim bolj konzervativno zdravljenje. Konzervativno zdravljenje ima vedno prednost pred kirurškim (npr. endodontsko pred apikotomijo). Pri snemno-protetičnih nadomestkih je treba zagotoviti, da ne prihaja do nepotrebne obremenjevanja sluznice alveolarnih grebenov. Zobni vsadki so kontraindicirani, pri že obstoječih pa je treba skrbeti za dobro higieno.

Če so potrebne ekstrakcije, je treba po takem posegu izravnati kostne robove in izpostavljeno kostnino pokriti z mehкими tkivi brez tenzije. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab, poseg opravimo takrat, ko je učinek zdravila najmanjši, to je pred ponovno aplikacijo. Teoretično bi oralno-kirurški poseg brez nevarnosti lahko opravili 6 mesecev po prenehanju jemanja denosumaba, vendar tega za zdaj še ne moremo potrditi v klinični praksi. Glede na to, da je razpolovni čas bisfosfonatov bistveno daljši (11 let), je tudi strategija obravnave bolnikov, ki jih jemljejo, drugačna: pri tistih, ki jemljejo peroralne bisfosfonate manj kot dve leti, prekinitve ni potrebna. Zaradi dolge razpolovne dobe v organizmu je pri bisfosfonatih pomemben kumulativni odmerek. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne bisfosfonate manj kot štiri leta, imajo komorbidnosti (prejemanje glukokortikoidov, diabetes, kajenje, revmatološko obolenje) ali bisfosfonate prejemajo IV, pa je smiselno razmisliti o 2-mesečni prekinitvi terapije, če je ta medicinsko sprejemljiva. Po tem obdobju je namreč serumska koncentracija bisfosfonatov dovolj nizka, da je oralno-kirurški poseg varnejši.⁵

Vendar absolutne varnosti ni. Če obstaja možnost, da bo kostnina pri posegu izpostavljena, bomo izvedli le nujno potrebne posege. Ključno je, da bolnike spremljamo do zacelitve ran.

Posebna kategorija so bolniki z razvito MRONJ. Tudi tukaj je osnova konzervativno zdravljenje, ki vsebuje lokalno nego z ustnimi antiseptiki (npr. klorheksidin), analgetik, ter sistemsko antibiotično zdravljenje, ko je indicirano.

Kirurško zdravljenje pride v poštev, ko nekirurški postopki odpovedo. Vedno je smiselno odstraniti nekrotične sekvestre in ostre dele kosti ter zmanjšati žepe, torej odstraniti vse vire okužbe oz. vzroke bolečin. Vnetje namreč ustvarja kislo okolje, v katerem prihaja do lokaliziranega sproščanja bisfosfonatov iz kostnine do toksičnih stopenj, ki dodatno spodbujajo procese, ki vodijo v razvoj osteonekroze.⁶

Pri redkih bolnikih (neobvladljive bolečine, zlom čeljusti, smrdeče fistule, komunikacije med telesnimi votlinami) je indicirana resekcija čeljusti z eventualno rekonstrukcijo defekta.

ZAKLJUČEK

Antiresorptivna zdravila so doprinesla k izboljšanju življenja bolnikov s kostnimi metastazami, osteopenijo, osteoporozo in metabolnimi boleznimi kosti, vendar so zaradi ustavljenega metabolizma kosti prinesla tudi težave. Iz ne povsem razumljenih razlogov (izpostavljenost okolju, okužba?) je večina teh težav v območju čeljusti.

Zdravnike, ki antiresorptivna zdravila predpisujejo, ter zdravnike in zobozdravnike, ki izvajajo posege v ustni votlini, je treba na ta stranski učinek zdravil opozoriti. Vse bolnike, ki ta zdravila prejemajo, kot tudi tiste, ki nimajo razvite MRONJ, pa je treba ustrezno izobraziti ter redno kontrolirati.

LITERATURA

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–8.
2. Nixon JE. Avascular necrosis of bone: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1983; 76: 681–92.
3. Hughes JP, Baron R, Buckland DH, et al. Phosphorus necrosis of the jaw: a present day study. *Brit J Industr Med* 1962; 19: 83–99.
4. AAOMS. Position paper. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update.
5. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61: 33.
6. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorbitive drug-related osteonecrosis of the jaw - a Guide to research. AO Foundation, 2016.



ALI RES OBSTAJA ALTERNATIVNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA?

doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Pljučni rak je bolezen s slabo prognozo, zato ne preseneča dejstvo, da veliko bolnikov išče pomoč pri ponudnikih alternativnega zdravljenja. Zdravniki se z vprašanji bolnikov glede alternativnega zdravljenja srečujemo skoraj vsakodnevno. Glede na veliko število alternativnih metod zdravljenja (na področju raka je zabeleženih vsaj 300), je nemogoče, da bi jih vse podrobno poznali. Tako smo v dilemi, kako bolnikom svetovati, saj so ti namreč velikokrat trdno prepričani, da jim bo alternativno zdravljenje koristilo ali jih celo pozdravilo.¹

KAJ JE ALTERNATIVNO IN KAJ KOMPLEMENTARNO ZDRAVLJENJE?

Pojem alternativno zdravljenje pogosto enačimo s komplementarnim zdravljenjem, vendar je med njima razlika, na katero moramo pri svetovanju bolnike opozoriti.

Alternativne metode zdravljenja so metode, ki jih t. i. zdravilci svetujejo namesto standardnega zdravljenja. To je npr. neka določena dieta, ki jo svetujejo kot zdravljenje raka namesto kemoterapije. Zdravljenje z alternativnimi metodami je neučinkovito oz. njegova učinkovitost ni dokazana z znanstvenim preizkušanjem. Je tudi potencialno nevarno. Do pojava neželenih učinkov lahko pride pri uživanju posameznega preparata, toksična pa je lahko tudi kombinacija različnih alternativnih zdravil. Problematično je tudi odlaganje standardnega zdravljenja na račun alternativnega, saj lahko vodi do progressa malignega obolenja ter celo smrti. Nasvet zdravnika v primeru vprašanja bolnika o alternativnem zdravljenju namesto standardnega mora biti: »Učinkovitih zamenjav za standardno zdravljenje raka ni. Metode, ki jim pravimo alternativne, raka ne zdravijo.«²

Komplementarne metode zdravljenja so metode, ki jih bolniki lahko uporabljajo sočasno s standardnim zdravljenjem. Njihov primarni namen je lajšanje simptomov in neželenih učinkov standardnega zdravljenja in ne ubijanje rakavih celic. Za bolnika so prijetne, običajno so nefarmakološke in poceni. Zdravniki bolnikom lahko svetujejo uporabo komplementarnih metod. Pazljivi morajo biti edino glede interakcij (npr. akupunktura in antikoagulantno zdravljenje).²

NAJPOGOSTEJŠE KOMPLEMENTARNE IN NAJPOGOSTEJŠE ALTERNATIVNE METODE ZDRAVLJENJA

Najpogostejše komplementarne metode zdravljenja²

Fizična aktivnost pripomore k pridobivanju moči, vzdržljivosti, sproščanju, lahko pomaga pri zmanjševanju bolečin, utrujenosti, anksioznosti in depresije.

Akupunktura sprošča serotonin in endorfine v možganih, kar zmanjšuje bolečine. Lahko pomaga tudi pri zmanjševanju slabosti in bruhanja ob kemoterapiji, vročinskih navalih, glavobolih, utrujenosti, problemih s spanjem, izgubo apetita, anksioznosti ter nezamisljivo tudi pri odvijanju od kajenja.

Joga lahko pomaga pri lažšanju kroničnih bolečin, glavobolov in nespečnosti.

Masaža lahko lajša bolečine, zmanjšuje napetost v mišicah in stres, pomaga tudi pri težavah po operacijah, anksioznosti, depresiji, problemih s spanjem in utrujenosti.

Meditacija pomaga pri sproščanju, zmanjševanju kronične bolečine ter izboljšanju počutja.

Prehranska terapija pomaga pri spremembah v teži bolnika ter obvladovanju slabosti in bruhanja.

Nekatere oblike alternativnega zdravljenja, ki jih srečujemo pri vsakdanjem delu

Ajurvedska medicina je 5000 let stara indijska tradicionalna medicina. Znanstvenih dokazov, da bi bila pri zdravljenju raka učinkovita, ni.³

Holistična medicina je t. i. celostni pristop, ki vključuje telesne in duhovne vidike človeka. Znanstvenih dokazov, da bi bila holistična medicina brez standardnega zdravljenja pri zdravljenju raka učinkovita, ni.³

Homeopatija je psevdoznanstvena veda, ki temelji na uporabi zelo razredčenih snovi v zdravljenju. Nekateri homeopati trdijo, da lahko homeopatija zdravi raka, vendar znanstvenih dokazov za to ni.⁴

Diete: obstaja več različnih prehranskih režimov, katerih avtorji trdijo, da lahko bolniki z upoštevanjem dietnih pravil sami pozdravijo raka. Taki so npr. dieta Budwig, ki jo je leta 1950 izumila Johanna Budwig (temelji na olju lanenih semen in skutu), Breussova dieta, ki jo je izumil Rudolf Breuss (temelji na zelenjavnih sokovih in čaju), ali alkalna dieta, katere avtor Edgar Cayce trdi, da naj bi na raka vplivala z zniževanjem pH vrednosti v telesu. Za vse te prehranske režime velja, da o njihovi učinkovitosti pri zdravljenju raka ni znanstvenih dokazov. Nekatere od njih (npr. stradanje z namenom stradati tumor) pa so lahko celo škodljive.^{3,4}



Bioresonanca je diagnostična in terapevtska metoda, pri kateri naj bi z električno napravo vplivali na rakave celice s pomočjo njihovega elektromagnetnega valovanja. Znanstvenih dokazov za učinkovitost metode ni.⁵

Gersonova terapija je prehranski režim, ki temelji na omejevanju soli in beljakovin ob uživanju velike količine sadno-zelenjavnih sokov in kofeinskem klistiranju. Cilj je v telo vnesti čim več kalija in joda. Terapija je pri zdravljenju raka neučinkovita, za bolnika pa lahko celo zelo škodljiva.³

Analiza žive kaplje krvi je metoda analize krvi pod mikroskopom, pri kateri naj bi bil preiskovalec zmožen zaznati rakave celice ter celo napovedati pojavnost raka in drugih bolezni. Na osnovi analize nato bolniku predpišejo določene prehranske dodatke. Metoda naj bi bila popolnoma neučinkovita.^{3,4}

Amigdalín (vitamin B17) je poleg tega, da je neučinkovit, tudi toksičen. Velja za eno največjih prevar v promociji alternativnih metod zdravljenja.⁶

Kanabis: Antineoplastične učinke kanabisa so intenzivno proučevali v laboratorijskih preskusih. Klinične raziskave niso potrdile domnev, da naj bi ti preparati delovali proti rakavim celicam. Organizacija Cancer Research UK je promocijo preparatov kanabisa kot zdravila za raka označila kot zelo zavajajočo.³

Kapsule hrustanca morskega psa so izdelane iz skeleta morskega psa. Zmotno velja prepričanje, da morski psi ne zbolijo za rakom, zato naj bi preparat narejen iz morskih psov deloval protitumorsko. Znanstveniki Klinike Mayo so opravili klinične preskuse, v katerih se je izkazalo, da je ta preparat popolnoma neučinkovit.⁶

Soda bikarbona (NaHCO_3) naj bi tudi zdravila raka. Njen glavni promotor je Tullio Simoncini. Sporočilo Ameriškega združenja za rak v zvezi s sodo bikarbono je jasno: soda bikarbona ne zdravi raka, prav tako ne zdravi nobene izmed bakterijskih, virusnih ali glivičnih okužb.⁵

Strup škorpiona (Slika 1) je homeopatsko zdravilo narejeno iz zelo razredčenega strupa modrega škorpiona. Kljub nekaterim pozitivnim in vitro raziskavam dokazov o učinkovitosti strupa pri zdravljenju raka ni. Njegova »učinkovitost«⁷ podobno kot pri drugih alternativnih zdravilih temelji na anekdotah in nepreverjenih pričevanjih.⁷

Koencim Q10 proizvajajo vse celice v telesu. Potrebujemo ga za proizvodnjo adenozin trifosfata (ATP). Med obdobji ishemije, kot je recimo srčni infarkt, zmanjšuje poškodbo srčne mišice. Je antioksidant s slabo absorpcijo skozi črevesje. Dokazov, da Q10 deluje protitumorsko, ni.⁸



Slika 1. Homeopatski pripravek škorpionovega strupa. Vir: Osebni arhiv dr. Karmen Stanič.

LASTNOSTI BOLNIKOV, KI UPORABLJAJO ALTERNATIVNE METODE ZDRAVLJENJA

Ljudje, ki namesto standardne medicine uporabljajo alternativne načine zdravljenja, običajno menijo, da je z dokazi podprta medicina zelo invazivna ali neučinkovita, ob tem pa imajo še vedno upanje, da se njihovo zdravstveno stanje s terapevtskimi ukrepi lahko izboljša. Verjamejo besedam zdravilca, ki jim alternativno zdravljenje ponuja, in menijo, da se mora zdravljenje usmeriti na celostno obravnavo človeka.⁹

Bolniki z rakom, ki se zdravijo alternativno namesto standardno, verjamejo, da bodo dlje živeli, imajo občutek večjega nadzora nad lastno usodo ter so manj depresivni in anksiozni. V resnici pa je njihovo dejansko preživetje v povprečju krajše od bolnikov z isto vrsto in enako razširjenostjo rakavega obolenja.¹⁰⁻¹²

ZAKAJ NE MOREMO GOVORITI O UČINKOVITOSTI ALTERNATIVNEGA ZDRAVLJENJA

Alternativna medicina s svojimi zdravili in metodami ni na dokazih temelječa medicina, saj ta zdravila in metode niso bili testirani v pravilno izvedenih kliničnih raziskavah oz. raziskave zaradi metodoloških pomanjkljivosti niso bile objavljene. Nekatera zdravila so celo bila testirana in raziskave objavljene, a so metodološko sporne. Tako je denimo sistematična analiza iz leta 2016, ki je vključila 198 kliničnih raziskav z alternativnimi zdravili, pokazala, da niti ena od njih ni določila optimalne doze pripravka, kar je osnova kliničnih preskušanj.¹³

ZAKLJUČEK

- Veliko bolnikov s pljučnim rakom uporablja alternativne metode zdravljenja.
- Ločevati moramo med komplementarnimi in alternativnimi metodami.
- Podatkov o učinkovitosti alternativnih metod ni, zato jih bolnikom odsvetujemo.



LITERATURA

1. Bauml JM, Chokshi S, Schapira M, et al. Do attitudes and beliefs regarding complementary and alternative medicine impact its use among patients with cancer? A cross-sectional survey. *Cancer* 2015; 121: 2431–8.
2. Pridobljeno 2. 9. 2016 s spletne strani: <http://www.cancer.net/>
3. Pridobljeno 2. 9. 2016 s spletne strani: <http://www.cancerresearchuk.org/>
4. Pridobljeno 2. 9. 2016 s spletne strani: <http://www.cancer.org>
5. Pridobljeno 2. 9. 2016 s spletne strani: <https://www.mskcc.org/>
6. Loprinzi CL, Levitt R, Barton DL, et al. North central cancer treatment Group: Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer. *Cancer* 2005; 104: 176–82.
7. Pridobljeno 8. 9. 2016 s spletne strani: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/scorpion-venom/>
8. Pridobljeno 8. 9. 2016 s spletne strani: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/coenzyme-q10/>
9. Lerner JJ. Laetrile: A Lesson in Cancer Quackery. *Canc J Clin* 1981; 31: 91–5.
10. Furnham A, Forey J. The attitudes, behaviors and beliefs of patients of conventional vs. complementary (alternative) medicine. *J Clin Psychol* 1994; 50: 458–69.
11. Helyer LK, Chin S, Chui BK. The use of complementary and alternative medicines among patients with locally advanced breast cancer – a descriptive study. *BMC Cancer* 2006; 6: 39.
12. Garland SN, Valentine D, Desai K. Complementary and alternative medicine use and benefit finding among cancer patients. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 876–81.
13. Vickers AJ, Kuo J, Cassileth BR. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials. *JCO* 2006; 24: 136–40.
14. Garland SN, Valentine D, Desai K. Complementary and alternative medicine use and benefit finding among cancer patients. *J Altern Complement Med* 2013;19: 876–81.
15. Vickers AJ, Kuo J, Cassileth BR. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials. *JCO* 2006;24: 136–40.

OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN PRI BOLNIKIHZ NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ – MIT ALI NOV STADIJ BOLEZNI Z BOLJŠIM PREŽIVETJEM?

asist. dr. Ana Lina Vodušek, dr. med.

Onkološki Inštitut Ljubljana

Najpogostejši vzrok smrti zaradi raka je nedrobnocelični rak pljuč in več kot polovica bolnikov s to boleznijo ima že ob postavitvi diagnoze metastatsko bolezen.¹ Prognoza bolnikov z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč je slaba, srednje preživetje znaša 8–11 mesecev. Standardno zdravljenje je zdravljenje s sistemsko terapijo in/ali podpornim zdravljenjem.²

V zadnjih letih se je pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z razvojem tarčnih zdravil poleg kakovosti življenja izboljšalo tudi njihovo preživetje. Različne raziskave opisujejo dolgotrajno preživetje pri bolnikih z adenokarcinomom s prisotnimi EGFR mutacijami, ki so zdravljeni s zaviralci TKI, ter pri bolnikih s prisotnimi EML4-ALK mutacijami na terapiji z zaviralci ALK.^{3,4}

Poleg opisane podskupine metastatskih bolnikov z boljšim preživetjem sta Hellman in Weichelbaum že leta 1995 opisala podskupino bolnikov z omejenim številom metastaz, ki sta jo poimenovala oligometastatska bolezen.⁵ Glede na rezultate retrospektivnih raziskav imajo bolniki z oligometastatsko boleznijo z uporabo radikalnih pristopov zdravljenja zvečano možnost preživetja ob ohranjeni kakovosti življenja.^{6–8}

Bolniki z oligometastatsko boleznijo predstavljajo zelo heterogeno podskupino, predvsem glede na stadij primarne pljučne bolezni ter glede na število, časovni nastanek in lokacijo metastaz.

Glede na literaturo je srednje preživetje bolnikov s to boleznijo zelo različno, od 9 do 61 mesecev. Prognoza je odvisna od različnih prognostičnih dejavnikov, v prvi vrsti od možnosti radikalnega zdravljenja primarnega pljučnega tumorja. Po izsledkih različnih raziskav so nizko tumorsko breme (Stadij T1 in T2 ter N0–1) in hkrati možnost radikalne kirurške odstranitve oz. radikalnega zdravljenja s kemoradioterapijo najpomembnejši prognostični dejavniki, ki vplivajo na preživetje. Poleg teh pa je pomembna tudi histologija tumorja, bolnikova starost ter dobra telesna zmogljivost.^{6–8}

Trenutna definicija oligometastatske bolezni je prisotnost 1 do 5 metastaz, ki so lahko sinhrono, kar pomeni, da so prisotne ob diagnozi primarne bolezni na pljučih (znotraj 1 meseca pred oz. po diagnozi), ali pa metahrone, kar pomeni, da nastopijo več kot 1 mesec kasneje.⁹ V literaturi zasledimo, da imajo bolniki z metahronimi metastazami daljše srednje



preživetje kot bolniki s sinhronimi metastazami (npr. 12 mesecev proti 31 mesecem pri metastazah v nadledvičnici).¹⁰

Najpogostejša mesta, kjer se pojavijo metastaze, so možgani, kosti, nadledvičnica, ekstratorakalne bezgavke in kontralateralno pljučno krilo. Tudi tukaj je prognoza v prvi vrsti odvisna od možnosti radikalnega zdravljenja posameznih metastaz. Dolgotrajnejše preživetje je opisano le pri bolnikih, kjer je možna radikalna kirurška odstranitev posameznih metastaz oz. obsevanje z radikalnimi dozami, predvsem s stereotaktičnim obsevanjem.⁶⁻⁸

Metastaze v možganih so poleg tega, da so najpogostejše mesto metastaz, tudi najbolj raziskano področje oligometastatske bolezni ter edino, kjer so opravljene randomizirane raziskave, ki potrjujejo dobrobit agresivnejšega zdravljenja v nasprotju s standardnim paliativnim zdravljenjem metastatskih bolnikov.^{8,11}

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč se pojavijo možganske metastaze v 30–50 %. Možganske metastaze, ki povzročajo simptome, lahko brez zdravljenja vodijo v smrt v enem mesecu. Po zdravljenju s kortikosteroidi je srednje preživetje dva meseca, v primeru paliativnega obsevanja celotne glave pa je mediano preživetje 6–8 mesecev.¹² V primeru oligometastatske bolezni, omejene samo na možgane, je po podatkih številnih raziskav možno dolgotrajnejše preživetje. Vendar je tudi v tej skupini srednje preživetje zelo različno, od 7 do 32 mesecev, odvisno od števila metastaz, lokacije oz. možnosti njihovega radikalnega zdravljenja ter predvsem možnosti radikalnega zdravljenja primarnega pljučnega tumorja.^{6,7}

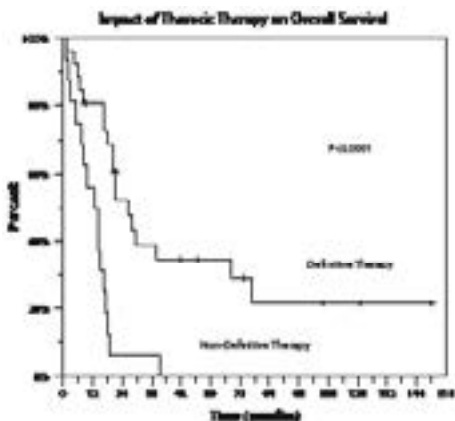
Glavni načini zdravljenja oligometastaz (1–5) v možganih so obsevanje celotne glave, operacija, stereotaktična kirurgija (SRK), kemoterapija oz. kombinacija katere koli od teh možnosti. V randomiziranih raziskavah se je izkazalo, da je celokupno preživetje pri agresivnejšem zdravljenju posameznih metastaz (operacija oz. SRK skupaj z obsevanjem celotne glave) daljše v primerjavi s klasičnim paliativnim obsevanjem celotne glave.¹³

Metastaze v možganih se v 10–20 % pojavijo sinhrono ob diagnozi primarnega pljučnega tumorja, sicer pa kasneje po končanem zdravljenju primarnega pljučnega tumorja, tj. metahrono. Bolniki z metahronimi metastazami imajo daljše srednje preživetje kot bolniki s sinhronimi metastazami (41 mesecev proti 18 mesecem).¹⁴

Pomemben prognostični dejavnik je možnost radikalnega zdravljenja primarne pljučne bolezni, ki je odvisna predvsem od stadija T in N ter poleg starosti tudi od dobre splošne zmogljivosti bolnika. Billing s sod. je opisal 35% petletno preživetje pri bolnikih s stadijem N0, v nasprotju s stadijem N1 in N2, kjer ni bilo bolnikov z dolgotrajnejšim preživetjem.¹⁵

Za natančno določanje stadija je zelo pomembna uporaba natančne diagnostike, ki vključuje MR glave z določitvijo števila, velikosti in mesta metastaz ter PET-CT za določanje stadija bolezni. Če gre za lokalno omejeno bolezen na pljučih in ima bolnik dobro splošno zmogljivost,

je najprej priporočeno radikalno zdravljenje možganskih metastaz ter nato operacija oz. radikalno zdravljenje s kemoradioterapijo pljučnega tumorja. Flannery s sod. je opisal daljše preživetje (Slika 1) pri bolnikih, ki so prejeli radikalno zdravljenje metastaz ter primarnega pljučnega tumorja, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli le paliativno zdravljenje (26 mesecev proti 13 mesecem).¹³



Slika 1. Vpliv zdravljenja primarnega pljučnega tumorja: primerjava celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli radikalno zdravljenje z bolniki, ki so prejeli paliativno zdravljenje (krivulji Kaplan – Meier).¹³

Glede na evropske smernice (ESMO) je po zaključku radikalnega zdravljenja možganskih metastaz (operacija ali SRK) priporočeno še obsevanje celotne glave, ki sicer zmanjša možnost lokalne ponovitve metastaz v možganih, vendar pa ne vpliva na preživetje.⁹ V novejših raziskavah se postavlja vprašanje, ali bi lahko obsevanje celotne glave po SRK izpustili glede na znan nevrološko-kognitivni upad, ki ga povzroči.¹⁶ Shagal s sodelavci je v svoji metaanalizi 3 randomiziranih raziskav ugotovil, da so imeli bolniki z 1–4 možganskih metastaz, stari ≤ 50 let ter zdravljeni s SRK brez obsevanja celotne glave, boljše preživetje kot tisti, ki so poleg SRK prejeli tudi obsevanje celotne glave, brez vpliva na kasnejši pojav novih metastaz v možganih. Če so bolniki zdravljeni samo s SRK posameznih metastaz, je seveda treba redno spremljati bolnike z MR glave, da pravočasno najdemo morebitne nove metastaze, ki se nato radikalno zdravijo.

ZAKLJUČEK

Oligometastatska bolezen glede na številne raziskave ni le mit, pač pa nov stadij, ki je predlagan v novi TNM klasifikaciji nedrobnoceličnega raka pljuč kot M1b stadij s solitarno metastazo v enem organu. Bolniki z oligometastatsko boleznijo so pomembna podskupina metastatskih bolnikov, pri katerih je bistven individualni pristop z natančnimi diagnostičnimi metodami pri določanju stadija ter dobra ocena bolnikove splošne zmogljivosti za najboljšo izbiro zdravljenja, ki bo podaljšala celokupno preživetje ter ohranila kakovost življenja.



LITERATURA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5–29.
2. Grossi F, Kubota K, Cappuzzo P, et al. Future scenarios for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. *Oncologia* 2010; 15: 1102–12.
3. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311: 1998–2006.
4. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol* 2014; 48:173–83.
5. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
6. Ashwort AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 346–55.
7. Patel AN, Simone CB, Jabbour SK. Risk factors and management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10: 338–48.
8. Allison Ashworth, George Rodrigues, Gabriel Boldt, et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013; 82: 197–203.
9. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): 27–39.
10. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1142–7.
11. Parlak C, Mertsoylu H, Güler OC, et al. Definitive chemoradiation therapy following surgical resection or radiosurgery plus whole-brain radiation therapy in non-small cell lung cancer patients with synchronous solitary brain metastasis: a curative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 885–91.
12. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884–98.
13. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 19–23.
14. Niibe Y, Nishimura T, Inoue T, et al. Oligo-recurrence predicts favorable prognosis of brain-only oligometastases in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy: a multi-institutional study of 61 subjects. *BMC Cancer* 2016; 16: 659.
15. Billing P, Miller D, Allen M, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 548–53.
16. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3165–72.
17. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 710–7.

PRIKAZ PRIMERA: PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKU Z RAZŠIRJENIM ŽLEZNIM RAKOM PLJUČ

asist. Ilonka Osrajnik, dr. med.

asist. Dušanka Vidovič, dr. med.

Natalija Edelbaher, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor

UVOD

Pljučni rak je po incidenci in smrtnosti najpogostejši rak v svetu, v Sloveniji pa je med vsemi raki na četrtem mestu tako pri moških kot pri ženskah.^{1,2} Petletno preživetje je pod 15 % za vse oblike pljučnega raka, pri metastatskem pljučnem raku pa pod 5 %.¹ Med nedrobnoceličnimi oblikami pljučnega raka (NDPR), ki so prisotne pri 85 % vseh pljučnih rakov, je žlezna oblika v porastu in predstavlja že preko 40 % vsega NDPR.

Standardno zdravljenje metastatskega pljučnega raka je zdravljenje s sistemsko terapijo in/ali podpornim zdravljenjem. V zadnjem desetletju imamo pri zdravljenju žleznega pljučnega raka poleg kemoterapije na voljo tudi tarčna zdravila, zato pri vseh bolnikih za dokončno odločitev o zdravljenju določamo EGFR in ALK mutacije.³

Pristop k vrsti in izbiri zdravljenja pa ne temelji le na histološkem tipu tumorja in njegovih molekularnih značilnostih, upoštevati moramo tudi starost bolnika, njegovo splošno stanje in pridružene bolezni.⁴ Predvsem pa se trudimo smernice za zdravljenje prilagoditi bolniku, njegovim željam in potrebam.

PRIMER

Predstavljamo 51-letnega bolnika, ki smo mu z opravljenimi preiskavami dokazali EGFR negativen primarno razširjen žlezni rak v levem zgornjem pljučnem režnju z metastazami v desnem spodnjem pljučnem režnju (stadij T2aN0M1a).

Po odločitvi pljučno-onkološkega konzilija je bil bolnik zdravljen s sistemsko kemoterapijo po shemi cisplatin, pemetreksed. Po 3 ciklih smo ugotavljali delni regres, zato smo nadaljevali s kemoterapijo, vendar smo jo morali po petih ciklih zdravljenja prekiniti na izrecno željo bolnika.

Tri mesece po zaključku terapije smo na kontrolnem CT prsnega koša ugotavljali povečanje tumorja in metastaz, vendar pa so bolnik in svojci kljub progresu še vedno odklanjali nadaljnje zdravljenje.



Bolnika smo spremljali in ponovili CT prsnega koša čez 2 meseca, kjer so se poleg progressa tumorja in metastaz pojavile tudi nove metastaze v pljučnem parenhimu in po plevri.

Glede na to, da smo pri prvi bronhoskopiji zaradi pomanjkanja materiala določili le EGFR mutacije, smo ponovili bronhoskopijo z željo po določitvi ALK mutacij, dokazali pa smo KRAS pozitiven tumor.

Bolnik je bil ponovno predstavljen na pljučno-onkološkem konziliju, kjer smo se dogovorili za sistemsko kemoterapijo po shemi cisplatin, pemetreksed. Ker je bolnik zdravljenje s cisplatinom odklonil, je prejel le monokemoterapijo s pemetreksedom v 8 ciklih. Kontrolni CT prsnega koša je pokazal stagnacijo. Bolnik je ponovno želel prekiniti zdravljenje.

Po 3 mesecih je CT prsnega koša pokazal ponoven progres. Zaradi predhodnega odklanjanja kemoterapije smo pomislili na imunoterapijo in se na pljučno-onkološkem konziliju dogovorili za ponovno bronhoskopijo za pridobitev materiala za PDL1 testiranje. Izkazalo se je, da je bil bolnik PDL1 pozitiven, zato smo ga glede na takratne možnosti vključili v raziskavo BIRCH. Bolnik je približno 5 mesecev prejemal študijsko zdravilo, nato pa je prišlo do sinovijskega vnetja malih sklepov rok. Pregledan je bil v revmatološki ambulanti, kjer sistemske vezivno-ktivne bolezni niso potrdili. Zaključili so, da bi bil sinovitis lahko posledica zdravljenja z anti-PDL1 zdravilom, zato je bolnik zdravljenje z njim prekinil.

Tri mesece po prekinitvi zdravljenja je bil že na nativnem rentgenogramu pljuč viden progres. Bolnik je bil ponovno predstavljen na pljučno-onkološkem konziliju, kjer je bilo ponovno predlagano zdravljenje s sistemsko kemoterapijo po shemi cisplatin, pemetreksed, ki je pri bolniku pokazalo najboljše rezultate. Bolnik je ponovno pristal le na zdravljenje s pemetreksedom, prejel je skupno 11 ciklov monokemoterapije in nato odklonil nadaljnje zdravljenje.

Štiri mesece po prekinitvi zdravljenja je bolnik opazil nespretnost z levo roko in nogo. S CT in MR možganov smo dokazali 3 cm veliko solitarno metastazo desno parietookcipitalno z obsežnim okolnim edemom možganovine. Metastazo so operativno odstranili. Po operaciji so ugotavljali blago levostransko hemianopsijo, pareze ni bilo, bolnik je bil samostojno pokreten. Napoten je bil na pooperativno obsevanju glave na Onkološki inštitut v Ljubljani.

Zadnja kontrola pred enim mesecem je pokazala, da je na pljučih še zmeraj prisotna stagnacija.

ZAKLJUČEK

Diagnoza metastatskega žleznega pljučnega raka je bila pri bolniku postavljena pred 4 leti. Zdravljenje smo začeli v skladu s tedanjimi smernicami, prejel je sistemsko terapijo prvega reda po shemi cisplatin, pemetreksed. Ob progressu smo ga zaradi odklanjanja zdravljenja s cisplatinom zdravili s kemoterapijo drugega reda v monoterapiji s pemetreksedom. Kot tretji red zdravljenja je bolnik prejemal anti-PDL1 zdravilo, ki ga je prekinil zaradi neželenih

učinkov, verjetno povezanih s tem študijskim zdravilom. Ob nadaljnjem progresu je prejel kemoterapijo četrtega reda, ponovno s pemetreksedom. V nadaljevanju bolezni je bil zaradi progressa v možgane operiran in imel pooperativno obsevanje glave. Na pljučih smo še vedno ugotavljali stagnacijo. Bolnik je bil ves čas v dobrem stanju zmogljivosti in je vse od začetka zdravljenja redno hodil v službo.

Bolnik je zdravljenje s sistemsko kemoterapijo ves čas dobro prenašal, vendar je vsak red zdravljenja samovoljno predčasno prekinil. Le ob zdravljenju z imunoterapijo je imel težave, ki bi lahko bile posledica zdravljenja.

Vseskozi smo zdravljenje načrtovali v skladu z bolnikovimi željami. Sam potek zdravljenja tako ni bil popolnoma usklajen s smernicami za zdravljenje pljučnega raka, vendar pa je bil le tak način zdravljenja za bolnika sprejemljiv in glede na čas od postavitve diagnoze očitno tudi uspešen.

LITERATURA

1. Register raka Republike Slovenije 2012. Pridobljeno 12. 9. 2016 s spletne strani: www.onko-i.si/rrs.
2. GLOBOCAN 2012. Pridobljeno 12. 9. 2016 s spletne strani: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung
3. ESMO Patient Guide Personalized Cancer Medicine. Pridobljeno 12. 9. 2016 s spletne strani: www.esmo.org/.../ESMO-Patient-Guide-Personalised-Cancer-Medicine.
4. BC Cancer Agency. Pridobljeno 12. 9. 2016 s spletne strani: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-management-guidelines/lung/lung>.



REHABILITACIJA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

mag. Olivera Masten Cuznar, dr. med.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Območna enota Ljubljana

UVOD

Rak pljuč je najpogostejši rak v svetu. V Sloveniji vsako leto na novo zboli okrog 1200 ljudi, med temi polovica v starosti od 55 do 75 let in tretjina žensk. Delež kadičev med moškimi pada, kadi pa vse več mlajših žensk in prav med slednjimi obolenost za rakom pljuč narašča. Po pogostnosti je ta bolezen pri nas na 4. mestu, s čimer se Slovenija uvršča nekje v sredino evropske lestvice. Okrog 50 % bolnikov ima že ob odkritju znake in simptome napredovale bolezni, kar napoveduje slabo prognozo, saj predstavlja glavnega krivca za smrt med bolniki z rakom. Povezava med kajenjem in nastankom raka na pljučih je dokazana, vpliv imajo tudi genetski dejavniki ter delovno in bivalno okolje. Pomembna je primarna preventiva. V tujini so na voljo presejalni programi. Ob sumu na bolezen je potrebna pospešena diagnostika, ustrezno zdravljenje in rehabilitacija v skladu s stadijem bolezni.^{1,2}

NAČRT, CILJI IN SODELOVANJE ZA BOLJŠI POTEK REHABILITACIJE

Z izboljšanjem diagnostike in načinov zdravljenja se preživetje bolnikov z rakom pljuč podaljšuje. Ustrezen načrt s cilji rehabilitacije ter dobra koordinacija in sodelovanje med strokovnjaki različnih področij se mora prilagajati stadiju bolezni, bolnikovemu psihofizičnemu stanju, njegovim potrebam in počutju. Pozno odkrita bolezen pomeni, da so zasevki razširjeni že po vsem telesu, kar lahko pripelje do nevroloških okvar in patoloških zlomov, ter zahteva individualno izvajanje vaj in eventualno oskrbo z ortozami.³

Ob postavitvi diagnoze in pred pričetkom specifičnega zdravljenja je potrebna ocena prehranjenosti in ob izgubi več kot 5 % telesne teže dodatna specializirana prehranska podpora. Respiratorna in lokomotorna fizioterapija, ročna limfna drenaža in elektroterapija pomagajo lajšati simptome zastajanja sluzi, nezadostnega izkašljevanja z znaki respiratorne insuficience in utrujenosti. Pomemben del fizioterapije v napredovali fazi so različne sprostitvene tehnike v povezavi z dihalnimi vajami. Bolnik s pljučnim rakom ima neozdravljivo bolezen z relativno kratko prognozo preživetja, ob respiratorni insuficienci pa ima zagotovljeno tudi terapijo s kisikom na domu.

Bolniki z rakom v napredovali fazi so prestrašeni, psihično in fizično izčrpani, brez volje do življenja, pri izvajanju fizioterapije pa slabo sodelujejo. Po kirurškem zdravljenju raka pljuč se pri 10–15 % bolnikov pojavi bolečina kot posledica operativne poškodbe interkostalnih živcev,

reber in ostalega tkiva. Po izključitvi napredovanja bolezni bolnik čim prej potrebuje zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine, saj 6 mesecev po torakotomiji ta postane kronična in težje ozdravljiva. Protibolečinska terapija mora biti dovolj zgodnja in optimizirana, da so bolniki sploh lahko zmožni fizioterapije.

Rehabilitacija tako ne predstavlja samo zdravljenja v zdravilišču (Strunjan, Zreče, Rimske terme), ampak gre za proces od samega začetka zdravljenja pa do konca življenja, ki vključuje učenje novih vedenjskih vzorcev in uporabo medicinskih pripomočkov za zmanjševanje telesnih in duševnih posledic bolezni.

V Tabeli 1 so predstavljeni podatki o deležih zdraviliških zdravljenj po standardih, v Tabeli 2 pa o deležih za odobrena zdravljenja pljučnih bolnikov (od otrok do vključno bolnikov s pljučnim rakom), ki so jih odobrili imenovani zdravniki na ZZS.

Tabela 1. Delež odobrenih standardov glede na vse odobrene standarde.

OE	Standard 1 I-XII 15	Standard 2 I-XII 15	Standard 3 I-XII 15	Standard 4 I-XII 15	Standard 5 I-XII 15	Standard 6 I-XII 15	Standard 7 I-XII 15	Standard 8 I-XII 15	Standard 9 I-XII 15	Skupaj I-XII 15
CE	3,59 %	3,22 %	58,23 %	16,83 %	6,47 %	4,97 %	0,29 %	4,59 %	1,80 %	100,00 %
KP	1,73 %	0,54 %	74,39 %	6,49 %	6,79 %	3,57 %	0,71 %	2,62 %	3,16 %	100,00 %
KK	1,44 %	0,24 %	67,78 %	11,86 %	7,90 %	4,67 %	0,84 %	3,95 %	1,32 %	100,00 %
KR	0,56 %	0,10 %	71,83 %	11,19 %	7,64 %	4,46 %	0,72 %	2,26 %	1,23 %	100,00 %
LJ	1,32 %	2,26 %	63,50 %	12,31 %	8,01 %	5,02 %	1,04 %	2,95 %	3,59 %	100,00 %
MB	6,10 %	2,40 %	59,85 %	11,79 %	6,73 %	4,87 %	0,34 %	6,21 %	1,70 %	100,00 %
MS	4,91 %	1,67 %	62,19 %	10,35 %	8,68 %	5,09 %	0,44 %	4,21 %	2,46 %	100,00 %
NG	2,13 %	0,10 %	66,05 %	3,30 %	12,32 %	5,63 %	1,94 %	3,98 %	4,56 %	100,00 %
NM	0,93 %	0,19 %	70,58 %	9,31 %	10,06 %	4,47 %	0,65 %	2,70 %	1,12 %	100,00 %
RK	4,32 %	6,07 %	57,77 %	11,87 %	6,35 %	5,84 %	0,83 %	5,01 %	1,93 %	100,00 %
ZZS	2,80 %	2,15 %	63,73 %	11,52 %	7,67 %	4,91 %	0,76 %	3,91 %	2,53 %	100,00 %

Vir: analitični podatki ZZS



Legenda

STANDARD 1 – vnetne revmatske bolezni

STANDARD 2 – degenerativni izven-sklepni revmatizem

SATNDARD 3 – po poškodbah in operacijah na lokomotornem sistemu s funkcijsko prizadetostjo

SATNDARD 4 – nevrološke bolezni, poškodbe in bolezni centralnega in perifernega živčnega sistema

SATNDARD 5 – bolezni srca in ožilja in stanja po operacijah srca in ožilja

SATNDARD 6 – ginekološke bolezni, po operativnih posegih v mali medenici, testisih in na prsih

SATNDARD 7 – kožne bolezni

SATNDARD 8 – bolezni prebavil in endokrinih žlez, stanja po operacijah

SATNDARD 9 – bolezni dihal

Tabela 2. Standard 9 – obolenja dihal (podatki za I-XII 2015).

OE	Standard 9	Skupaj	Delež odobrenega standarda 9 glede na vse odobrene standarde v OE	Delež odobrenih v OE glede na vse odobrene standarde 9 v ZZS
I-XII 15	I-XII 15	I-XII 15	I-XII 15	I-XII 15
CE	43	2.394	1,80 %	6,84 %
KP	53	1.679	3,16 %	8,43 %
KK	11	835	1,32 %	1,75 %
KR	24	1.949	1,23 %	3,82 %
LJ	294	8.181	3,59 %	46,74 %
MB	75	4.411	1,70 %	11,92 %
MS	28	1.140	2,46 %	4,45 %
NG	47	1.031	4,56 %	7,47 %
NM	12	1.074	1,12 %	1,91 %
RK	42	2.174	1,93 %	6,68 %
ZZS - skupaj	629	24.868	2,53 %	100,00 %

Vir: analitični podatki ZZS

Fizikalna terapija pri bolnikih z rakom pljuč je usmerjena k izboljšanju tehnike dihanja, vadbi tehnike maksimalne razteznosti prsnega koša, diafragmalnega dihanja, dihanja skozi našobljene ustnice, izkašljevanja, drenaže dihalnih poti in segmentnih dihalnih vaj.⁴ Z dihalnimi vajami in relaksacijskimi tehnikami se zniža frekvenca dihanja, poveča dihalni volumen, zmanjšajo se tesnoba, napetost in bolečina.⁵

DELOVNA ZMOŽNOST JE EDEN OD KAZALNIKOV USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA

Rehabilitacija že po svoji definiciji obravnava bolnika kot celoto, zato je njen nujen sestavni del delovna zmožnost in vrnitev na delo. Delovna zmožnost pa ni prav priljubljena tema, čeprav predstavlja pomemben pozitiven končni cilj rehabilitacije in je nedvomno eden od kazalnikov uspešnosti zdravljenja. Z njim sporočamo, kaj rehabilitiranec zmore in ne, česa ne zmore.

Ocena skladnosti med zahtevami delovnega mesta in odzivnostjo nanje (zmogljivostjo bolnika) ima razpon od popolne zmožnosti za delo prek različnih stopenj zmanjšane delovne zmožnosti do popolne nezmožnosti za delo (Tabela 3).

Tabela 3. Stanje zmogljivosti (PS) po lestvicah WHO in Karnofsky.

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

Vloga koordinatorja zdravstvene oskrbe je zaupana splošnim oz. družinskim zdravnikom. Cilj dobrega sodelovanja ni le podaljševanje življenja bolniku z rakom pljuč, ampak spodbujanje bolnika k dejavnemu sodelovanju v zdravljenju, aktivno usmerjanje diagnostike in zdravljenja k ozdravitvi/ustavitvi napredovanja bolezni ter celoviti rehabilitaciji s čim manjšimi neželenimi učinki zdravljenja, spreminjanje odnosa do rakave bolezni v socialnem okolju in nudenje podpore svojcem, da prepoznajo bolnikove potrebe. Sestavni del oskrbe je tudi načrt postopnega vračanja na delo oz. dolgoročne prognoze zmožnosti za delo in ocene na Invalidski komisiji (Tabela 4).



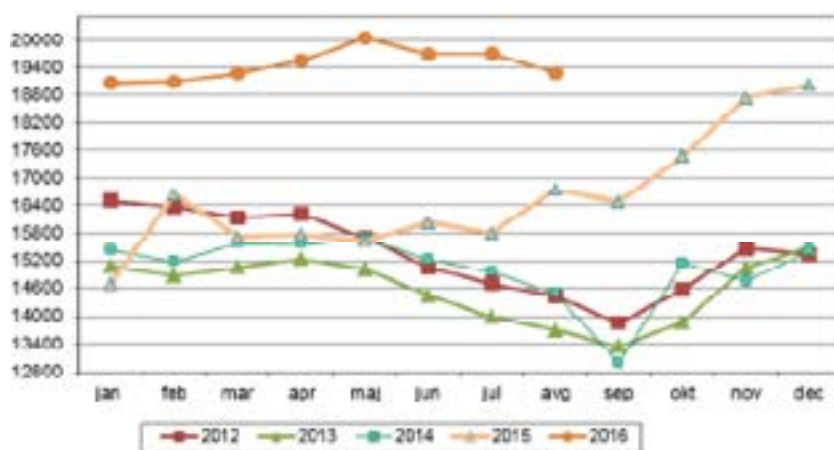
Tabela 4. Kazalniki nezmožnosti za delo po skupinah bolezni za moške in ženske, Slovenija 2015 – za odsotnost z dela za polni delovni čas.

Skupine MKB-10	Vsi					
	Primeri	Kol.dnevi	%BS	ID	IF	R
1. Nekatere inf. in paraz. bolezni	94571	543090	0,18%	0,66	11,49	5,74
2. Nespečnost	11493	637404	0,21%	0,77	1,40	55,46
3. Bolezni krvi in krvnih organov	1569	36204	0,01%	0,04	0,19	23,07
4. Endokrine, preči. in presn. bolezni	4547	89294	0,03%	0,11	0,55	19,84
5. Druge in vedenjske motnje	10215	747401	0,25%	0,91	2,21	41,00
6. Bolezni živčevja	8281	262934	0,09%	0,32	1,00	31,83
7. Bolezni ušesa in adneksov	8281	103812	0,03%	0,13	1,01	12,54
8. Bolezni ušesa in mastoida	6804	62102	0,02%	0,08	0,83	9,13
9. Bolezni oboči	14046	510542	0,17%	0,62	1,71	36,38
10. Bolezni dihal	123222	958630	0,32%	1,17	14,98	7,78
11. Bolezni prebavil	45337	442515	0,15%	0,54	5,27	10,21
12. Bolezni kože in podkožja	12665	170912	0,06%	0,21	1,57	13,19
13. Bol. mišičnega sistema in vez. tkiva	79884	2320495	0,77%	2,82	9,72	29,01
14. Bolezni sedil in spolvi	10910	278541	0,09%	0,34	2,42	13,08
15. Nosečnost, porod in postpart. obdobje	11484	601954	0,20%	0,73	1,40	52,37
16. Stanja, ki izvirajo iz per. (občarod.) obdobju	-	-	-	-	-	-
17. Poroč. stanja, slab. in kronična stanja	491	13072	0,00%	0,02	0,06	26,82
18. Simpt. znaki ter nestrn. krv. lab. izv.	36289	432351	0,14%	0,53	4,41	11,91
19. A. Poškodbe in zastrupitve pri delu	14787	684080	0,23%	0,83	1,80	46,26
19. B. Poškodbe in zastrupitve izven dela	51807	1910500	0,60%	2,20	6,30	34,90
21. Dej. ki vpliv. na zdravl. in na sl. z zdr. služ.	135017	540875	0,18%	0,66	16,41	4,01
22. Kode za posebne namene	-	-	-	-	-	-
Nega družinskega člana	162173	858013	0,22%	0,80	19,71	4,06
Nitazviridone	323	4992	-	-	-	-
Skupaj	850615	1109927	3,97%	14,48	104,48	13,65

Vir: NIJZ.

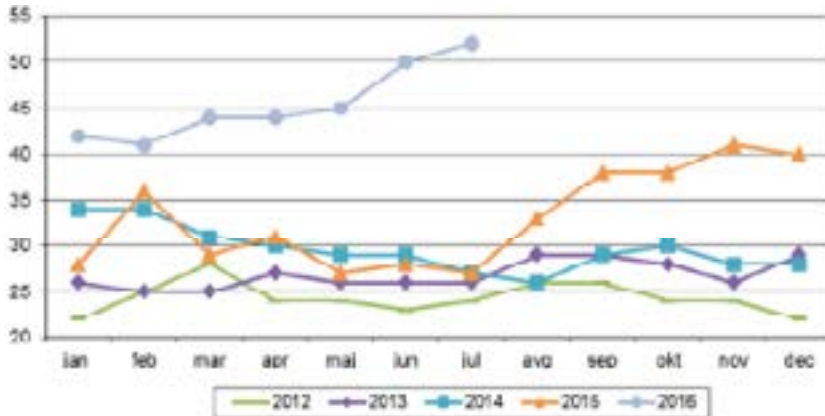
Vrednotenje delovne zmožnosti povzroča veliko različnih, tudi nasprotujočih mnenj in s tem veliko težav. Dober in učinkovit pristop vračanja na delo je rehabilitacija na delovnem mestu s postopnim delovnim obremenjevanjem in skrajšani delovni čas.⁶

Na Slikah 1 in 2 so predstavljeni podatki o trendih nezmožnosti za delo v letih 2012 do 2016.



Slika 1. Gibanje nezmožnosti za delo v letih od 2012 do 2016 - skupaj

Vir: analitični podatki ZZS.



Slika 2. Gibanje nezmožnosti za delo v letih od 2012 do 2016 – nad 5 let.

Vir: analitični podatki ZZS.

Delitev dela med primarno in sekundarno stopnjo še vedno ni strokovno dorečena. Komunikacija med osebnimi zdravniki in onkologi poteka pretežno prek napotnic, ki so pre pogosto opremljene z vsemi pooblastili, za celoletno specialistično obravnavo in z naročilnicami za prevoze, kar v resnici ne predstavlja olajšanja niti za bolnika niti za zdravnika niti za sredstva obveznega zdravstvenega zavarovanja.⁷

Nekoliko boljše je sodelovanje med osebnimi zdravniki in pulmologi na primarni stopnji, s fiziatri in fizioterapevti sodelovanja praktično ni. Fizioterapevtska obravnava in delovna terapija na bolnikovem domu nista pravici iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

ZAKLJUČEK

Temeljni cilj vsakega zdravstvenega sistema je maksimalno izboljšanje kakovosti zdravljenja ob racionalni in ekonomični uporabi razpoložljivih materialnih, prostorskih in kadrovskih zmogljivosti. Slabša organiziranost in učinkovitost se poleg slabšega preživetja posredno odražata v povečevanju stroškov – to še posebej dokazuje pljučni rak.

Strokovna, etična in ekonomska načela obravnave bolnikov z rakom pljuč in tudi drugih bolnikov z rakom naj bodo usmerjena v primarno preventivo, zanesljive presejalne programe, pravočasno diagnostiko, bolniku prijaznejše ambulantno in/ali v dnevni bolnišnici potekajoče zdravljenje ter koordinirano obvladovanje neželenih učinkov zdravljenja v domačem okolju ali vsaj v bližini doma.



LITERATURA

1. Duh S, Triller N. Are patients adequately informed prior to endoscopic procedure? *Eur Respir J Suppl* 2002; 20 : 623.
2. Zakotnik B. Rak v Sloveniji – incidenca, ozdravljivost in posledice. V: Marinček Č, Burger H, uredniki *Rehabilitacija bolnikov z rakom*. 19. Dnevi rehabilitacijske medicine: zbornik predavanj, Ljubljana, 28. in 29. marec 2008. Ljubljana: Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo, 2008: 16–18.
3. Petrovič O. Zgodnja rehabilitacija bolnikov z rakom. *Rehabilitacija* 2010; 1: 48–52.
4. Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, et al. Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med* 2003; 35: 153–62.
5. Tate DG, Forchheimer M. Quality of life, life satisfaction and spirituality: comparing outcomes between rehabilitation and cancer patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 400–10.
6. Fatur Videtič A. Ohranjanje delovne zmožnosti – izziv za rehabilitacijo v prihodnosti. *Rehabilitacija* 2009; 1: 71–6.
7. Državni program za obvladovanje raka v Sloveniji 2010 do 2015. Pridobljeno 29. 08. 2016 s spletne strani: <http://www.dpor.si/wp-content/uploads/2012/11/Dr%C5%BEavni-program-obvladovanja-raka-v-Sloveniji-2010-2015.pdf>

PODPORNIKI

ZLATI PODPORNIK



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



Abbott Laboratories d.o.o.



Amgen zdravila d.o.o.



AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG



Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.



član skupine Sandoz

Lek d.d.



Medias International, d.o.o.



Merck d.o.o.



Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji



Pfizer Luxembourg SARL



PharmaSwiss Slovenia



PLIVA Ljubljana, farmacevtska industrija d.o.o., Ljubljana



Roche farmacevtska družba d.o.o.

KEYTRUDA

(pembrolizumab, MSD)

Zdravilo KEYTRUDA®:

MOČ ZAVIRALCA PD-1

za podaljšano preživetje¹

Literaturni: 1. Povzetek glavnih značilnosti
zdravila Keytruda, julij 2016



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 2016, ONCO-1160070-0001 EXP: 03/2017

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 več informacij o Povzetku glavnih značilnosti zdravila skenirajte QR kodo.

SKRAJŠAN POVZETEK KLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA:

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite vsilben Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih svetilovalnih ali na uradu družbi

KEYTRUDA 60 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab, humanizirano rekombinantno protiteleso proti receptorjem programirane celične smrti 1 (PD-1). Zdravilo KEYTRUDA je v obliki monoterapije indolirano za zdravljenje napredovalga (neparebilnega ali metastaznega) melanoma pri odraslih. Zdravilo je indolirano tudi za zdravljenje lokalno napredovalga ali metastaznega nedobroceličnega pljučnega raka (NSCLC - non-small cell lung carcinoma) pri odraslih, ki imajo tumorja z ekspanzijo PD-L1 in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije. Bolniki s pozitivnimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemanjem zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi zdravljenje, odobreno v prameni teh mutacij. **PRIPOROČENI ODMEREK ZDRAVILA JE 2 mg/kg i.v. vsake tri tedne** do napredovanja bolzani ali nesprejemljivih tislčnih učinkov. Dosevka ni potrebno prilagajati pri starejših bolnikih ali bolnikih z blago do zmerno obvaro ledvic ali blago obvaro jeter. Zdravljenje je kontraindicirano ob preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katerokoli od pomožnih snovi.

Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov: Pri ocenjevanju statusa PD-L1 tumorja je pomembno izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da bi čim bolj zmanjšali možnost lažno negativnih ali lažno pozitivnih dokazilov. Ob zdravljenju z zdravilom KEYTRUDA so bili poročeni imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, nefritis, endokrinopetija, hepatitis) od katerih je večina bila reverzibilna in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oslabo. V primeru suma na imunsko pogojeno neželena učinka je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije, ter glede na izrazitost neželenega učinka zadržati uporabo pembrolizumaba oz. uporabiti kortikosteroida. Pembrolizumab se lahko začne znova uporabljati v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila KEYTRUDA, če neželeni učinek ostane na ≤ 1. stopnji in je bil odnerek kortikosteroida znižan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan, drugače je treba zdravljenje trajno ukiniti. Zdravljenje je treba ukiniti tudi, če se kateri koli imunsko pogojeni neželeni učinek 3. stopnje znova pojavi ali se pojavi toksičan imunsko pogojeni

neželena učinka 4. stopnje razen v primeru endokrinopetij, ki so obvladljive z nadomeščanjem hormonov. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroida ali druga imunosupresiva mogoče uporabiti po uvedbi zdravljenja s pembrolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Zaradi mehanizma delovanja je možno pričakovati obvaro ploda in važ splavov ali mrtvorojenosti zato uporebo med nosečnostjo odsvetujemo razen ko klinično stanje ženske zahteva. Ženska v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 4 meseca po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker se protitelesa lahko izločajo v materino mleko, tveganja za novorojenca/otroka na hranjenje izključiti. Varnost pembrolizumaba so v kliničnih študijah ocenili pri 2.799 bolnikih s tremi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne) kjer so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: utrujenosti, izpuščaji, pruritusus, diarja, nevralgija in artralgijskih. Večina poročanih neželenih učinkov je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Večina, vključno s hudimi učinki, je po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukiniti zdravljenja s pembrolizumabom izvenela. Za popoln seznam neželenih učinkov prosimo preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Način in način izdaje zdravila: Zdravilo se izdaja le v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddaxton, Hertfordshire EN11 9BU Velika Britanija

Datum zadnje revizije brošure: 22.8.2016

KEYTRUDA
(pembrolizumab, MSD)

Obstaja razlika med

PREŽIVETI

ali

ŽIVETI



Slike in stavbina prout.

SHEMAŠKI KONZETER GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDROVILA

UPOZORILO

Če ste bolni ali imate kakršne koli simptome, ne jemljite zdravila brez posvetovalnega razgovora z zdravnikom ali farmacevtom. Če imate kakršn koli simptome, ki niso navedeni v opombi, se obrnite na zdravnika. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila.

Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila.

Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila.

Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila. Če jemljate zdravila, ki vsebujejo paracetamol, morate biti posebno previdni pri uporabi tega zdravila.



Tarceva
erlotinib

Spodnja slika prikazuje... (The text is extremely small and blurry, but appears to be a detailed disclaimer or clinical information regarding the drug Tarceva. It likely contains information about efficacy, safety, and usage.)

DOODKATNE INFORMACIJE ŠD MA VILJAD PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovarna cesta 108, 1000 Ljubljana.



PAG 060 01578



**EDINO LJUDJE, KI SE BORI JO
Z RAKOM; SO VELIKO BOLJ
TRDOŽIVI KOT NJIHOV RAK.**

Ker so si bolniki z rakom tako različni, se je Lilly Onkologija povežala k razvoju širokega portfelja terapij, vključno s tabletami, prilagojenimi posameznim bolnikom in podpornim rešitvam, ki pospešijo dinamiko in napredek v oskrbi bolnikov z rakom.

Lilly | ONKOLOGIJA

PO NAPREDOVANJU ALK+ NSCLC, KLJUB
ZDRAVLJENJU S KRIZOTINIBOM¹

KORAK V SMERI DOLGOTRAJNEGA ODGOVORA



Celokupna stopnja odziva v klinični študiji ASCEND-1: 56,4 %
(CR + PR; 95-% IZ: 48,5–64,2)^{2*}



Stopnja nadzora bolezni v klinični študiji ASCEND-1: 74,2 %
(CR + PR + SD; 95-% IZ: 66,8–80,8)^{3*}



Mediana preživetja brez napredovanja bolezni v klinični študiji ASCEND-1: 6,9 meseca
(95-% IZ: 5,6 – 8,7)^{2*}



Zdravilo Zykadia je v svetu prejelo že več kot 2700 bolnikov⁵

V Sloveniji se je z zdravilom Zykadia v programu sočutne uporabe zdravilo 7 bolnikov⁶

Krajšice: ALK+ NSCLC: anaplastična limfomatska kinaza-pozitivni nedobroocelčni pljučni rak; CR: popolni odziv; IZ: interval zaupanja; PR: delni odziv; SD: stabilna bolezen

* Navedene vrednosti temeljijo na oceni raziskovalca. V klinični študiji faze I ASCEND-1, ki je obsegala fazo zviševanja odmerka in fazo zdravljenja z najvišjim priporočenim odmerkom 750 mg, je sodelovalo 163 bolnikov z ALK+ NSCLC, ki so bili že prej zdravljeni z zdravilom ALK in so prejeli ceritinib v odmerku 750 mg. Primarni cilj opazovanja učinkovitosti je bila celokupna stopnja odziva.²

V klinični študiji faze II ASCEND-2, v kateri je sodelovalo 140 bolnikov z napredovalim ali metastatskim ALK+ NSCLC, ki so predhodno prejeli 1-3 citotoksične kemoterapevte in nato še zdravljenje s krizotinibom, ob katerem je prišlo do napredovanja bolezni, je bila celokupna stopnja odziva po oceni raziskovalca 38,6 % (CR+PR; 95-% IZ: 30,5–47,2). Stopnja nadzora bolezni je bila po oceni raziskovalca 77,1 % (95-% IZ: 69,3–83,8). V tej študiji je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca 5,7 meseca (95-% IZ: 5,4–7,6).³



ZYKADIA[®]
ceritinib **150 mg**
trije kapsule



9 789616 956468