

Katja Mohorčič<sup>1</sup>

# Epidemiologija in diagnostika pljučnega raka

## *Epidemiology and Diagnostics of Lung Cancer*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak pljuč, incidenca, umrljivost, dejavniki tveganja, presejanje, simptomi, diagnostični postopki

Rak pljuč med raki po svetu še vedno velja za vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti, saj letno zbolijo in umre skoraj dva milijona ljudi. Kajenje je vodilni dejavnik tveganja in je vzrok za 80–85 % vseh pljučnih rakov. Ostali dejavniki tveganja so okoljski dejavniki, škodljivosti na delovnem mestu, nekatere spremljajoče bolezni pljuč ter genetski dejavniki. Presejalni program za pljučnega raka v Sloveniji še ni na voljo. Bolnike s sumom na pljučnega raka je treba čim prej napotiti k pulmologu v usposobljen diagnostični center, ki izvaja tako slikovno kot tudi invazivno pljučno diagnostiko, da se izognemo nepotrebemu in pogosto za bolnika škodljivemu ponavljanju preiskav. Najpogostejši simptomi raka pljuč so kašelj, hujšanje, težka sapa, bolečina v prsih ali ramenu, hemoptiza, bolečine v kosteh, betičasti prsti, vročina, utrujenost in so pogosto znak napredovale bolezni. Namen diagnostike je opredelitev obsega rakave bolezni, vrste bolezni in tudi sposobnosti bolnika za predvideno zdravljenje. Slikovna diagnostika obsega RTG pljuč, CT prsnega koša, trebuha in glave ter pozitronsko emisijsko tomografijo celega telesa z <sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukoza v primeru potencialno ozdravljive bolezni. Z invazivnimi preiskavami želimo pridobiti dovolj tumorskega tkiva za natančno patološko opredelitev bolezni. Najpogostejše invazivne preiskave so bronhoskopija, perkutana punkcija tumorja pod kontrolo CT ali UZ in punkcija zasevkov. Obseg diagnostičnih postopkov in zdravljenja mora biti bolniku individualno prilagojen in v skladu z njegovim funkcionalnim stanjem zmogljivosti.

### ABSTRACT

KEY WORDS: lung cancer, incidence, mortality, risk factors, screening, symptoms, diagnostic procedures

Lung cancer is still the leading cause of cancer-related morbidity and mortality across the world with almost two million new cases and deaths every year. Smoking is the leading risk factor and causes around 80–85% of all lung cancers. Other risk factors are exposure to environmental and occupational factors, some underlying pulmonary diseases, and genetic factors. A screening program for lung cancer is not yet available in Slovenia. To avoid the repetition of investigations, patients with suspected lung cancer should be referred to a pulmonologist in a qualified diagnostic centre as soon as possible, where both imaging and invasive pulmonary diagnostic procedures are performed. The most common symptoms of lung cancer are cough, weight loss, shortness of breath, chest or

<sup>1</sup> Katja Mohorčič, dr. med., Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; katja.mohorcic@klinika-golnik.si

shoulder pain, hemoptysis, bone pain, nail clubbing, fever and fatigue, and are usually a sign of an advanced disease. The purpose of diagnostics is to identify the extent of the cancer disease, type of cancer and also the patient's ability for diagnostic procedures and treatment of lung cancer. Imaging diagnostic procedures include X-ray, computed tomography of the thorax, abdomen and brain, and whole body  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in case of a potentially curable disease. With invasive diagnostic procedures enough tumour tissue should be obtained to set an accurate pathological diagnosis. The most common invasive procedures are bronchoscopy and transthoracic computer tomography or ultrasound guided needle biopsy of the tumour or metastatic sites. The extent of diagnostics and treatment should be individually adjusted and in accordance with the patient's functional capacity.

## UVOD

Kljub hitremu napredku v diagnostiki in zdravljenju rak pljuč še vedno velja za vodilni vzrok obolenosti in umrljivosti zaradi raka po svetu. V prispevku bodo predstavljeni najnovejši epidemiološki podatki glede raka pljuč v svetu in v Sloveniji, dejavniki tveganja, simptomi in ustrezni diagnostični postopki te še vedno zelo zahrbtno bolezni.

## Epidemiologija raka pljuč

Na svetu za rakom pljuč letno zbolijo okrog 2,1 milijona ljudi in skoraj toliko jih zaradi te bolezni tudi umre (1,8 milijona) (1, 2). Slovenija se glede na incidenco in umrljivost uvršča v sredino evropske lestvice. Incidenca in umrljivost za rakom pljuč sta tesno povezani z vzorcem kajenja; več kot je kadičev, več je pljučnega raka. Incidenca raka se poviša z zamikom nekaj desetletij za pojavom škodljivega dejavnika. V razvitih državah je bila prevalenca kadičev najvišja v letih 1940–1950, vrh incidence raka pljuč pa se je pojavil po letu 1970. Delež kadičev se tipično najprej poviša pri moških in šele nato pri ženskah. S pojavom uspešnih protikadičskih programov v razvitih državah se incidenca in umrljivost že počasi zmanjšujeta (2).

Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije za leto 2016 je rak pljuč v Sloveniji na tretjem mestu po pogostosti in na prvem mestu po vzroku smrti zaradi raka.

V Sloveniji predstavlja 11,9 % vseh rakov pri moških in 8,6 % pri ženskah. Incidenca še vedno narašča predvsem na račun žensk (za približno 5 % letno), medtem ko se je pri moških od sredine 90. let prejšnjega stoletja ustalila (na približno 90 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev). V letu 2016 je zaradi raka pljuč zbolelo 1.517 bolnikov in umrlo skoraj enako število bolnikov (1.206), saj je še vedno pri približno polovici bolnikov bolezen odkrita v neozdravljivi fazi. Bolniki so ob diagnozi pogosto v preslabi koži za kakršnokoli onkološko zdravljenje. V letu 2016 tako skoraj 30 % novoodkritih bolnikov ni prejelo nobene od oblik onkološkega zdravljenja. Kirurško zdravljenje je prejelo približno 22 %, sistemsko zdravljenje 31 % in obsevanje 43 % bolnikov.

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Petletno preživetje bolnikov je najbolj odvisno od stadija bolezni ob diagnozi. Preživetje se z razvojem novih zdravil počasi, a vztrajno povečuje. Petletno preživetje vseh bolnikov, ki so v Sloveniji za rakom pljuč zboleli v obdobju 2012–2016, je bilo 15,4 %, bolnic pa 22 % (3). Edini klinični register bolnikov z rakom pljuč v Sloveniji deluje v okviru Bolnišnice Golnik že od leta 2010. Zbira podatke za bolnike, diagnosticirane in zdravljene v Bolnišnici Golnik, kar pa predstavlja kar približno polovico vseh slovenskih bolnikov z rakom pljuč (4, 5).

## Dejavniki tveganja za razvoj raka pljuč

Najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj raka pljuč ostaja kajenje cigaret. V cigaretinem dimu so našli 55 potencialnih karcinogenih snovi. Kajenje je vzrok za 80–85 % vseh pljučnih rakov in kadilci imajo od 10- do 30-krat povečano tveganje za razvoj raka pljuč v primerjavi z nekadilci (odvisno od števila pokajenih cigaret, let kajenja, starosti ob pričetku kajenja). Bolj ogroženi za razvoj raka pljuč so tudi kadilci cigar in pasivni kadilci (2, 6). Elektronske cigarete (t. i. e-cigarete) so na trgu premalo časa, da bi bila lahko dokazana povezava z rakom pljuč. Vendar tudi elektronske cigarete vsebujejo fine oz. ultrafine delce, škodljive kovine, kancerogene snovi in citotoksine, ki lahko povzročajo oksidativni stres in vnetje na podoben način kot običajne cigarete (7).

Ostali dejavniki tveganja so povezani z bolnikovim bivalnim in delovnim okoljem. Pomembna sta izpostavljenost radonu ter onesnaženemu zraku zaradi kurjenja različnih goriv (2, 6). Danes se med zanesljivo rakotvorne za pljučnega raka uvršča 11 polklicev ali delovnih procesov in 18 na delovnih mestih prisotnih snovi – poleg že zgoraj navedenih med pomembnejše spadajo še: azbest, kremenčev prah, arzen in policiklični ogljikovodiki. Njihove učinke pomnoži sočasno kajenje (8). Bolj ogroženi za razvoj pljučnega raka so tudi bolniki z nekaterimi boleznimi pljuč, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in prebolela pljučna tuberkuloza (2, 6). K zbolevanju pomembno prispevajo tudi genetski dejavniki, saj imajo nekadilci, ki zbolijo za pljučnim rakom, tipično drugačen molekularni profil tumorjev (2, 6, 8).

## Diagnostični postopki pri odkrivanju raka pljuč

Diagnostična obravnava bolnika s sumom na raka pljuč mora biti hitra, učinkovita in varna, z nagnjenjem k čim manjšemu številu invazivnih posegov. Zato je ob sumu

potrebna napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center, ki izvaja tako slikovno in invazivno pljučno diagnostiko. Z diagnostiko želimo čim prej opredeliti obseg rakave bolezni (zamejitev bolezni v področnih bezgavkah ali oddaljenih organih), vrsto bolezni (cito-/histološki tip raka) ter sposobnost bolnika za predvideno zdravljenje (8).

## Presejanje raka pljuč

Za osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na epidemiološke podatke se po priporočilih nekaterih tujih združenj priporoča vključitev v programe presejanja, če so ti dostopni. Dve veliki raziskavi oz. presejalna programa raka pljuč (ameriška raziskava National Lung Screening Trial – NLST in nizozemsko-belgijski program NELSON) sta do sedaj že potrdili zmanjšanje umrljivosti zaradi raka pljuč pri bolnikih, vključenih v programe: ameriška raziskava za 20 %, program NELSON pa glede na preliminarne podatke za 26 % pri moških in kar za 39 % pri ženskah (9, 10). V Sloveniji presejanje raka pljuč za zdaj še ni na voljo.

## Simptomi raka pljuč

Četrtnina bolnikov je asimptomatskih ob diagnozi, rak je najden naključno in običajno imajo ti bolniki nižji začetni stadij bolezni. Simptomi so po navadi znak že napredovale bolezni in so posledica lokalne rasti tumorja, vraščanja v sosednje strukture, oddaljenih metastaz ali paraneoplastičnih sindromov. Rak pljuč lahko metastazira v kateri koli organ, najpogostejša mesta zasevanja so pljuča, medpljučne bezgavke, jetra, kosti, možgani in nadledvični žlezi. Najpogostejši simptomi so: kašelj, hujšanje, težka sapa, bolečina v prsih ali ramenu, hemoptiza, bolečine v kosteh, betičasti prsti, vročina, utrujenost (11). Ostali značilni simptomi in znaki so še sindrom zgornje votle vene, povečane bezgavke, stridor, hripavost in disfagija (12).

### **Slikovne preiskave**

Bolnike z zgoraj omenjenimi simptomi je treba v petih dneh napotiti na RTG pljuč v dveh projekcijah in v primeru patološkega izvida oz. če kljub normalnemu izvidu ostaja visok sum na raka pljuč, bolnika napotiti v ustrezen center na diagnostiko. Takoj pa napotimo bolnika s sindromom zgornje votle vene, z na novo nastalo hripavostjo ali s Hornerjevim sindromom. Od ostalih slikovnih preiskav pridejo v poštev CT prsnega koša nativno ali s kontrastom. V kolikor ta potrdi sumljive spremembe za pljučnega raka, z namenom zamejitve bolezni razširimo preiskavo še na CT trebuha in CT glave (ali včasih MRI možganov). Pozitronsko emisijsko tomografijo z  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksiglukozo ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET CT) celega telesa potrebujejo vsi bolniki, pri katerih je bolezen potencialno možno pozdraviti radikalno. S pomočjo teh zamejitvenih slikovnih preiskav določimo TNM-stadij bolezni (8, 13).

### **Invazivne preiskave**

Cito- ali histološko potrditev in opredelitev tumorja opravimo z invazivnimi preiskavami. Najpogosteje uporabljamo bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom ali v primeru, da gre za bronhoskopu nedostopne lezije, perkutano punkcijo pod kontrolo CT ali UZ. Slikovne diagnostične preiskave za zamejitev raka v mediastinalnih bezgavkah niso dovolj zanesljive, zato pri operabilnem raku oz. lokoregionalno napredovalem raku napravimo sistematično vzorčenje mediastinalnih bezgavk s pomočjo endobronhialnega UZ (EBUZ). Pri razsejani bolezni punktiramo najlažje dostopno lezijo (npr. pleuralni izliv, podkožna metastaza, periferne bezgavke) (8, 13).

### **Patološka opredelitev**

Ker sta način zdravljenja ter tudi preživetje bolnika, predvsem pri razsejani bolezni, najbolj odvisna od podtipa raka pljuč, se moramo zelo potruditi, da z invazivnimi prei-

skavami dobimo dovolj kakovostno tkivo za natančno analizo rakavih celic (8, 13). Rak pljuč v osnovi še vedno delimo na drobnocelični in nedrobnocelični rak, najpogostejša podtipa nedrobnoceličnega raka pljuč sta ploščatocelični karcinom in adenokarcinom. Delež ploščatoceličnih karcinomov se v zadnjih dvajsetih letih zmanjšuje na račun adenokarcinoma, ki je sedaj najpogostejša oblika pljučnega raka, medtem ko delež drobnoceličnega raka pljuč ostaja enak (15–20%). Vzrok za porast adenokarcinoma je lahko kajenje cigaret z boljšimi filtri in manjšo vsebnostjo katrana, zato karcinogeni prispejo do bolj perifernih delov pljuč (2). V zadnjem desetletju so bili pri nedrobnoceličnem raku pljuč odkriti številni molekularni označevalci – genetske spremembe na celicah, ki so napovedni biooznačevalci za zdravljenje razsejane bolezni z zelo učinkovitim in varnim tarčnim zdravljenjem z zaviralci tirozinskih kinaz. Molekularne označevalce EGFR, BRAF, ALK in ROS1 patolog testira refleksno ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomske komponente ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve. Ob diagnozi ploščatoceličnega in zgoraj navedenih karcinomov, ki so EGFR, BRAF, ALK in ROS1 negativni, izvedemo imunohistokemično določitev statusa PD-L1, ki je pomembna za odločitev glede zdravljenja z imunoterapijo (8, 13).

### **Ocena bolnikovega stanja zmogljivosti**

Na bolnikovo zmogljivost tako diagnostike kot zdravljenja raka pljuč pomembno vpliva njegovo stanje zmogljivosti. Največji vpliv imajo bolnikove spremljajoče bolezni. Stanje zmogljivosti ocenimo s pomočjo osnovnih laboratorijskih preiskav, EKG, testov pljučne funkcije, ocene srčno-dihalne rezerve in z oceno delovanja srca. Obseg tako diagnostičnih postopkov kot tudi zdravljenja mora biti bolniku individualno prilagojen in v skladu z njegovim stanjem zmogljivosti. Neredko se zgodi, da so bolniki v prei-

slabem stanju za kakršnokoli diagnostiko ali onkološko zdravljenje (8, 13).

### **Predstavitev bolnika na multidisciplinarnem konziliju**

Po prejemu vseh potrebnih izvidov diagnostičnih preiskav je treba dokumentacijo predstaviti multidisciplinarnemu konziliju, ki predlaga za bolnika najustreznejše prvo zdravljenje raka. Zdravljenje raka pljuč in tudi prognoza sta odvisni od začetnega stadija bolezni – zgodnejši kot je, boljša je prognoza. Možnosti zdravljenja obsegajo operacijo, obsevanje in sistemsko zdravljenje. Operacija je možna pri bolnikih z omejeno ali pri nekaterih z lokoregionalno razširjeno boleznijo. Namen obsevanja v zgodnejših fazah bolezni je ozdravitev ali dolgotrajna zazdravitev bolezni (radikalno obsevanje), pri razsejani obliki bolezni pa ga uporabljamo za blaženje simptomov (npr. obsevanje bolečih metastaz, simptomatskih zasevkov v centralnem živčnem sistemu). Sistemsko zdravljenje uporabljamo kot dopolnilno zdravljenje v zgodnjih stadijih bolezni, pri razsejani bolezni pa je to edino možno

zdravljenje z namenom podaljševanja bolnikovega življenja. Največkrat se te oblike zdravljenja med seboj prepletajo (8, 13).

### **ZAKLJUČEK**

Kljub hitremu razvoju diagnostike in zdravljenja raka pljuč, še posebej razsejane oblike bolezni, ostaja prognoza te bolezni slaba. Če želimo zajeziti to bolezen, moramo v prihodnje našo energijo in finančna sredstva usmeriti v preventivo in izobraziti ljudi glede škodljivosti kajenja. Dokazano je, da so tudi presejalni programi za odkrivanje raka pljuč veliko uspešnejši, če vsebujejo programe za odvajanje od kajenja. Preventivne aktivnosti se bodo tudi v bodoče v večini izvajale na primarni ravni, kjer je vloga družinskega zdravnika najpomembnejša. Obenem pa bodo v ordinacije na primarni ravni še dolgo zahajali bolniki z že razvitimi tipičnimi in manj tipičnimi simptomi in znaki raka pljuč, kjer je vloga družinskega zdravnika zelo pomembna pri hitri razpoznavi in napotitvi v ustrezen diagnostični center.

**LITERATURA**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
2. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health.* 2019; 85 (1): 8.
3. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
4. Čufer T, Košnik M. Klinični register bolnikov z rakom pljuč. *Onkologija.* 2013; 17 (1): 8–10.
5. Poročilo bolnišničnega registra tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010–2017 [internet]. Golnik: Klinika Golnik; 2018 [citirano 2020 Jan 9]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/dejavnost-klinike/onkoloska-dejavnost/klinicni-register-bolnikov-z-rakom-pljuc>
6. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016; 48 (3): 889–902.
7. Zidarn M. Elektronske cigarete. Zbornik sestanka. Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije, 2019. p. 25–9.
8. Boc N, Kern I, Rozman A, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Ljubljana: Onkološki inštitut, Slovensko zdravniško društvo; 2019.
9. National Lung Screening Trial Research team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395.
10. De Koning H, Van der Aaiast C, Ten Haaf K, et al. PL02.05 Effects of volume CT lung cancer screening: Mortality results of the NELSON randomised controlled population based trial [abstract]. *J Thorac Oncol* 2018; 13: S185.
11. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5 Suppl): e1215–e1415.
12. Del Giudice ME, Young SM, Vella ET, et al. Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care. *Can Fam Physician.* 2014; 60 (8): e395–e404.
13. Mohorčič K. Slovenska strokovna priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Zbornik sestanka. Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije, 2019. p. 7–11.