

PLJUČNI RAK

Andrej Debeljak

INCIDENCA IN EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Pljučni rak je bolezen dvajsetega stoletja. V začetku stoletja je patolog Adler pljučni rak omenil kot redkost. Pogostost te bolezni je nato iz desetletja v desetletje naraščala.

Pljučni rak je najpogostejši rak v svetu in tudi v Sloveniji. Po podatkih Mednarodne agencije za raziskavo raka je bila v letih 1988-1992 incidenca pljučnega raka v Sloveniji 76/100 000, kar je v primerjavi s podatki iz drugih dežel nekje na sredini. Pri moških je pljučni rak med malignimi boleznimi najpogostejši, pri ženskah pa je na devetem mestu.

V Sloveniji je do leta 1980 število bolnikov s pljučnim rakom strmo naraščalo, potem pa je bil porast zmernejši. V zadnjih letih narašča bolezen hitreje pri ženskah. Leta 1995 smo v Sloveniji na novo odkrili 1027 bolnikov s pljučnim rakom, od tega je zbolelo 849 moških in 178 žensk. Moški so zbolevali torej petkrat pogosteje. Zaradi pljučnega raka je v tem letu umrlo 955 ljudi. Pljučni rak je na prvem mestu vzrokov smrti zaradi malignih bolezni. Do leta 2009 se obeta pri moških najprej ustalitev novega števila primerov in nato počasno upadanje, pri ženskah pa še nadaljnje večanje števila novih primerov.

Od leta 1963 do 1967 je bilo citološko ali histološko potrjenih 66%, v letih 1988 do 1990 pa 91% diagnoz. V drugem obdobju je postala osnovna diagnostična metoda upogljiva bronhoskopija, ki je omogočala biopsijo tumorjev manjših bronhijev in tudi biopsije pod rentgensko kontrolo. Za citološko potrjevanje perifernega pljučnega raka in zasevkov v mediastinalne bezgavke smo pogosteje uporabljali pljučno in bronhoskopsko igelno aspiracijsko biopsijo.

Za zbolele v letih 1988-1992 je bilo relativno petletno preživetje pri moških 8% in pri ženskah 9%. Preživetje je tesno povezano z razširjenostjo bolezni ob odkritju in s histološkim tipom tumorja.

V letih 1991 do 1995 je bilo v Sloveniji mikroskopsko potrjenih 92% pljučnih malignomov. Med 3669 moškimi bolniki je imelo 42% ploščatoceličnega, 21% neopredeljenega, 19% drobnoceličnega, 18% žleznega karcinoma in manj kot 1% jih je zbolelo za ostalimi histološkimi vrstami raka. Pri 721 ženskah je imelo 38% žleznega, 24% neopredeljenega, 20% drobnoceličnega, 17% ploščatoceličnega karcinoma ter manj od 1% malignome drugih histoloških vrst.

Pri bolnikih, pri katerih se je dalo ugotoviti razširjenost bolezni ob diagnozi, so ugotavljali omejeno obliko bolezni le pri 26% bolnikov (tako pri moških kot pri ženskah). Pri moških je bilo 33% in pri ženskah 27% regionalno razširjene bolezni.

Oddaljene zasevke je imelo 36% moških in 40% žensk. Moški, mlajši od 55 let, so imeli manj omejene bolezni kot starejši bolniki.

V letu 1995 smo od 1027 novih bolnikov s pljučnim rakom diagnosticirali na Golniku 41%, v Mariboru 16%, v Topolšici 12%, v Novem mestu in Sežani po 6%, v Murski Soboti 5% ter manjše odstotke primerov tudi v drugih slovenskih bolnišnicah.

V istem letu smo po podatkih Epidemiološkega oddelka na Golniku diagnosticirali 410 bolnikov s pljučnim rakom: s ploščatoceličnim 34%, z drobnoceličnim 23%, z žleznim 20%, z velikoceličnim 18%, z neopredeljenim 3% ter z nepoznanim 2%. Operativno je bilo zdravljenih 133 bolnikov (32%), s kemoterapijo 86 (21%), z obsevanjem 97 (24%), samo simptomatsko pa 94 (23%) bolnikov.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Nastajanje pljučnega raka je proces, ki traja desetletja. Celice bronhialnega epitelijskega tkiva se spreminjajo pod vplivom škodljivih dejavnikov. Nastajajo okvare genov, ki so vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic. V zadnjih letih so opazovali predvsem genetske okvare, povezane z aktivacijo onkogenov (ras, myc, rastni dejavniki) ter inaktivacijo zaviralnih genov (Rb, p-53, VHL).

V petdesetih letih so epidemiološke študije (Britanski svet za medicinske raziskave, študija na skupini 40 000 britanskih zdravnikov, Doll in Hill, Wynder in Graham) ugotovile večjo pogostost pljučnega raka pri kadilcih cigaret. Do 90% pljučnega raka pri moških in 78% pri ženskah lahko pripišemo kajenju cigaret. Kadilci 10-krat pogosteje zbolijo kot nekadilci. Hudi kadilci, ki pokadijo veliko cigaret na dan, globoko vdihavajo cigaretni dim in so pričeli kaditi v zgodnji mladosti, do 20-krat pogosteje umirajo za pljučnim rakom kot nekadilci. Zbolevanje in umiranje je torej povezano s številom pokajenih cigaret na dan in z leti kajenja.

V cigaretnem katranu so našli preko 4000 snovi, med njimi 40 karcinogenih, tudi policiklične ogljikovodike.

Shema 1

Nekateri karcinogeni in strupi v cigaretnem dimu in katranu:

Aceton	Butan	Hidrazin
Akrolein	Krotonaldehid	Metan
Benzen	Cianid	Nikotin
Benzopiren	Prosti radikali	Dušični oksid
Ogljikov monoksid	Formaldehid	

Po nekaterih študijah je dejavnik tveganja tudi pasivno kajenje. Žene kadilcev so do 30% pogosteje dobile pljučnega raka, posebno žleznega, kot žene nekadilcev.

Cigaretni dim je močno povezan z nastankom ploščatoceličnega in drobnoceličnega raka ter nekoliko manj z nastankom žleznega ter velikoceličnega raka pljuč. Pri bivših kadilcih se pogostost pojavljanja pljučnega raka zniža na raven nekadilcev šele po dveh do treh desetletjih.

Manj škodljivo je kajenje tobaka v pipi. Žvečenje tobaka ni povezano z večjo pogostostjo pljučnega raka. V prejšnjih stoletjih, ko je bilo žvečenje najpogostejši način porabe tobaka, namreč ni bilo veliko bolnikov s to boleznijo.

Že leta 1965 je Ministrstvo za zdravstvo Združenih držav Amerike opozorilo na povezanost kajenja in pljučnega raka. V Slovenji pa je bil leta 1996 sprejet zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov. Po tem zakonu je vzpostavljen nadzor nad proizvodnjo cigaret, prepovedano reklamiranje tobačnih izdelkov, omejena prodaja teh izdelkov, posebno mladim, prepovedano pa je tudi kajenje v številnih javnih prostorih.

Onesnažen zrak v mestih je povezan z nekoliko višjim tveganjem za nastanek pljučnega raka.

Delavci v obratih azbesta in prebivalci v njihovi okolici so 5-krat pogosteje zbolevali za pljučnim rakom, če pa so hkrati kadili cigarete, je bila pogostost kar 50-krat večja. Dejavniki tveganja so tudi izpostavljenost radioaktivnemu sevanju, radonu, policikličnim ogljikovodikom, gorčičnemu plinu, vinilkloridu, plastičnim masam, kromu, niklju, beriliju, kadmiju in svincu.

Pljučni rak je pogostejši pri ljudeh, ki pojedjo veliko živalske maščobe. Bolj zdrava je hrana, ki vsebuje več rumeno-rdeče in temnozeleno zelenjavo. Ta namreč vsebuje antioksidante, kot so beta karoteni, predhodniki vitamina A, vitamin C in vitamin E. Klinične preiskave pa žal niso dokazale zaščite pred pljučnim rakom pri ljudeh, ki so dobivali beta-karoten, retinoide ali vitamin E. Proučujejo tudi morebitni preventivni učinek dolgotrajnega dajanja N-acetil cisteina, ki je prav tako antioksidant. Zaenkrat še ni rezultatov evropske študije, v kateri sodeluje tudi Klinični oddelek za torakalno kirurgijo v Ljubljani.

Žlezni rak pljuč je bil pogostejši pri ženskah s kratkimi menstrualnimi cikli in pri tistih, ki so bile zdravljene z estrogeni.

Za nastanek pljučnega raka je potrebna tudi prirojena nagnjenost. V nekaterih družinah je pljučni rak pogostejši kot v drugih. Ni znano, zakaj večina kadilcev ne zbolijo zaradi pljučnega raka.

Več pljučnega raka najdemo pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki jih spremlja brazgotinjenje, kot sta tuberkuloza ali difuzna pljučna fibroza.

Ker je kajenje dejavnik tveganja za pljučnega raka in kronično obstruktivno pljučno bolezen, pogosto najdemo obe bolezni pri istem bolniku.

Bolniki, ki so bili uspešno operirani zaradi pljučnega raka, pogosteje znova zbolijo zaradi novega primarnega raka pljuč. Prav tako je pogostejši pljučni rak pri bolnikih z rakom zgornjih dihal.

VRSTE PLJUČNEGA RAKA

Pljučni karcinom je maligna bolezen epiteljskih tkiv bronhijev in pljuč. Zaradi različnega kliničnega poteka, zdravljenja in prognoze je pomembna delitev na drobnocelični in nedrobnocelični pljučni rak. Nedrobnocelični pljučni rak delimo na ploščatocelični, velikocelični in žlezni karcinom. Velikokrat je tumor mešan in ga histolog ali citolog uvrsti glede na prevladujoč tip celic. Pogostost histoloških vrst pljučnega raka je različna v posameznih deželah. Tako je v Združenih državah Amerike najpogostejši žlezni rak, v Sloveniji pa ploščatocelični pljučni rak. Med našimi bolniki so preostale histološke vrste zastopane vsaka s približno 20% primerov. Pri moških prevladuje ploščatocelični in pri ženskah žlezni karcinom.

Drobnocelični rak

hitro raste in zgodaj zaseva v mediastinalne bezgavke in oddaljene organe: v kosti, možgane in jetra. Ponavadi leži centralno, v večjih bronhijih, in je viden pri upogljivi bronhoskopiji. Pogosti so paraneoplastični sindromi kot miastenični sindrom, sindrom neustrezne sekrecije antidiuretskega, adenokortikotropnega, rastnega ali gonadotropnega hormona.

Ploščatocelični rak

raste ponavadi v velikih bronhijih. Povzroča simptome zaradi zapore bronhijev: atelektazo, pljučnico ali hemoptize. Raste bolj počasi in pozneje zaseva.

Žlezni rak

raste običajno v perifernem delu pljuč kot okrogla lezija. Periferni pljučni rak leži v pljučnem plašču in ni viden z upogljivim bronhoskopom. Posebna zvrst žleznega raka je bronhioloalveolarni tip. Raste v alveolarnih septih, pogosto na več mestih hkrati, prehaja meje režnjev in povzroča obilno sekrecijo sluzi. Pri žleznem raku moramo pomisliti tudi na zasevek v pljučih.

Velikocelični rak

je lahko periferen ali centralen in hitro raste. Velikocelični rak, ugotovljen citološko, se lahko po histološkem pregledu večjega dela tumorja izkaže kot žlezni ali ploščatocelični rak.

SIMPTOMI

Deset odstotkov bolnikov s pljučnim rakom nima nobenih težav in se počuti povsem zdrave. Večino teh bolnikov odkrijemo med naključnimi ali sistematskimi pregledi z rentgenskim slikanjem pljuč. Ti bolniki imajo običajno pljučnega raka v obodnem delu pljuč.

Osemdeset odstotkov bolnikov je kadilcev, ki so kadili več desetletij. Kadijski indeks (zmnožek škatlic cigaret, pokajenih na dan, in let kajenja) je ponavadi preko 20.

Zgodnjih simptomov, ki bi pomenili omejeno, malo razširjeno bolezen, pri bolnikih s pljučnim rakom ne poznamo. Večino bolnikov s pljučnim rakom odkrijemo zaradi simptomov pljučne bolezni, ki pa niso značilni samo za pljučni rak. Najpogosteje bolnik kašlja in pljuje sluz, gnoj, ena četrtnina celo kri. Na tumor moramo pomisliti, kadar se spremeni kašelj dolgoletnega kadilca. Bolnik več kašlja in pljuje. Kašelj lahko postane tudi dražeč in suh. Kadar tumor oži večji bronhij ali povzroči plevralni izliv, bolnik težko diha. Na tem mestu bolniku hrope ali piska. Pojavi se vročina. Možne so zbadajoče plevritične bolečine.

Veliko bolnikov ima simptome in znake napredovale bolezni zaradi širjenja v mediastinalne bezgavke in organe ali oddaljene zasevke: v kosti, jetra, možgane, oddaljene bezgavke ali pod kožo.

Te težave moramo ločiti od simptomov, ki jih imajo bolniki zaradi paraneoplastičnih sindromov. Pogosti so pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Kažejo se kot endokrine motnje zaradi izločanja snovi, podobnih hormonom: gonadotropinom, kortikotropinom, antidiuretskemu ali paratireoidnemu hormonu; pa tudi kot nevro-muskularne motnje: miastenični Lambert-Eatonov sindrom, cerebelarna degeneracija, demenca ali periferna nevropatija z bolečinami, parestezijami in motoričnimi motnjami. Paraneoplastične motnje se po uspešnem zdravljenju primarnega tumorja lahko zmanjšajo ali celo izginejo.

DIAGNOSTIKA

Klinični pregled

je pogosto povsem normalen. Lahko pokaže znake atelektaze, pljučnice ali plevralnega izliva. Bolnik ima lahko povišano telesno temperaturo. Zmanjšan apetit in hujšanje nad 5% telesne teže pomenita slab prognostični znak in običajno razširjeno bolezen.

Pogosto opazimo betičaste prste in hipertrofično osteoartropatijo.

Velikokrat ugotavljamo tudi znake širjenja bolezni iz pljuč v mediastinalne organe ali pa celo simptome in znake oddaljenih zasevkov v trebušne organe, kosti, možgane, obodne bezgavke ali v podkožje. Zaradi pritiska povečanih bezgavk v mediastinumu ali celo vraščanja v zgornjo votlo veno, ki lahko tudi trombozira, se pojavi sindrom zgornje votle vene. Opazimo oteklino glave, vratu, zgornjega dela prsnega koša in zgornjih udov. Vene v tem področju ostanejo nabrekle ne glede na položaj zgornjih okončin. Viden je kolateralni obtok med zgornjo in spodnjo votlo veno. Zaradi prizadetosti vratnega n. simpaticusa najdemo sindrom Claude-Bernard-Horner z miozo, ptozo,

enofthalmusom in anhidrozo na prizadeti strani obraza. Pri okvari brahialnega pleteža so navzoče bolečine, motnje senzibilitete in motorike v zgornji ekstremiteti. Tumor v pljučnem vrhu hkrati lahko povzroči sindrom Horner, prizadene brahialni pletež in raste v kosti - to je Pancoast-Tobiasov tumor. Bolnik je lahko hripav zaradi ohromelosti povratnega živca. Ena stran grla z glasilko je pri fonaciji negibna. Prizadeti preponski živec povzroči negibno, visoko ali celo paradokсно gibljivo hemidiafragma.

Pomembno je klinično oceniti splošno stanje bolnika. Ponavadi uporabljamo stopenjsko delitev po Karnofskem v odstotkih.

Shema 2

Stopenjska ocena bolnikovega stanja po Karnofskem.

Odstotki Stanje bolnika

100	Normalno, brez težav, brez znakov bolezni.
90	Sposoben vsakdanjih opravil, minimalni simptomi ali znaki bolezni.
80	Z naporom opravlja vsakdanja opravila, nekateri znaki bolezni.
70	Skrbi sam zase, ni sposoben opravljati vsakdanjih opravil ali delati.
60	Potrebuje občasno pomoč in pogosto zdravstveno oskrbo.
50	Potrebuje znatno pomoč in pogosto zdravstveno oskrbo.
40	Prizadet, potrebuje posebno skrb in pomoč.
30	Zelo prizadet, potrebuje bolnišnico, četudi mu smrt ne grozi takoj.
20	Zelo bolan, potrebuje aktivno podporno zdravljenje v bolnišnici.
10	Umirajoč, smrtonosni proces hitro napreduje.
0	Smrt.

Slikovna diagnostika

prsni organov je nujna vedno, kadar posumimo na pljučnega raka. Naredimo pregledno in stransko sliko. Z diaskopijo ocenjujemo gibljivost prepone. Za ugotavljanje plevralnega izliva pod pljuči naredimo pregledno sliko na prizadetem boku. Računalniška tomografija prsnega koša je dragocena za oceno morebitnega vraščanja tumorja v prsno steno, v mediastinum in njegove organe ter za oceno velikosti in lege bezgavk v mediastinumu. S to metodo lahko ocenjujemo tudi periferne okrogle lezije pljuč. Koristna je za ugotavljanje zasevkov v možganih, jetrih, nadledvičnih žlezah, bezgavkah ob aorti in v kosteh.

Za majhne in omejene plevralne izlive moramo uporabiti ultrazvok. Ta je koristen tudi za pregled in punkcije zasevkov v trebušnih organih, prsni steni ali tumorjev mediastinuma in pljuč, ki se dotikajo prsne stene.

Magnetno resonanco uporabljamo samo, kadar želimo natančneje opredeliti tumor pljučnega vrha z vraščanjem v okolico.

Scintigrafija skeleta pokaže kopičenja radiofarmaka v predelih zasevkov. Za potrjevanje le-teh naredimo usmerjeno rentgensko slikanje skeleta.

Diagnostične tehnike

Ko vemo, kje tumor ali zasevek leži, moramo opredeliti tip pljučnega raka s histološkim in/ali citološkim pregledom odvzetih vzorcev.

Za oceno bolnikovega stanja pregledamo rdečo in belo krvno sliko, trombocite, sečnino, kreatinin, očistek kreatinina, jetrne encime, elektroforezo serumskih beljakovin in ionogram.

Citološki pregled sputuma uporabimo le v primeru, kadar je pri bolniku možno samo simptomatsko zdravljenje ali kadar ni mogoče narediti invazivnih preiskav.

Upogljiva bronhoskopija omogoči odvzeme za citološke in histološke preglede pod kontrolo očesa ali rentgena. Običajno uporabimo kleščno biopsijo bronhialne sluznice ali vidnega tumorja ter krtačenje. Kadar je tumor periferen, s kleščicami in krtačko odvezamo vzorce z uporabo rentgenskega aparata. Če z bioptičnimi inštrumenti ne moremo vstopiti v tumor, uporabimo bronhoskopsko igelno aspiracijo periferne lezije in/ali bronhoalveolarno izpiranje v bronhiju, ki vodi proti tumorju. Kadar so mediastinalne bezgavke povečane, uporabimo bronhoskopsko igelno aspiracijo. S to metodo citološko potrdimo raka in naredimo lokalno zamejitev boleznih pri bolnikih, ki bi bili sicer še operabilni.

Tankoigelna aspiracijska biopsija pljuč ali mediastinuma z visoko senzitivnostjo omogoči citološko diagnozo perifernega pljučnega raka in pomaga pri lokalni zamejitvi boleznih. Uporabljamo jo, kadar z bronhoskopijo ne uspemo postaviti diagnoze, ali tudi kot prvo diagnostično metodo pri inoperabilnem bolniku.

Citološki pregled plevralnega izliva pri več kot polovici bolnikov potrdi karcinozo plevre.

Slepo igelno biopsijo parietalne plevre s podobno senzitivnostjo le redko uporabljamo za ugotavljanje karcinoze. Naredimo jo pri bolnikih, pri katerih ne moremo narediti *torakoskopije*. Zasevki so namreč pri začetni karcinozi plevre lahko redki in jih s slepo igelno biopsijo plevre ne zadenemo, pri torakoskopiji pa jih opazimo in lahko odščipnemo koščke tumorja za citološki in histološki pregled. Zato je torakoskopija pomembna metoda, kadar hočemo potrditi ali izključiti karcinozo plevre, ki je s citološkim pregledom izliva nismo ugotovili. Posebno pomembno je ugotoviti vzrok plevralnega izliva pri bolniku s pljučnim rakom. Plevralni izliv namreč ni nujno posledica karcinoze plevre. Izliv lahko nastane zaradi zapore limfnih poti v mediastinumu, skozi katere se odstranjuje večina tekočine iz plevralnega prostora. Vzrok je lahko plevropnevmonija, ki jo je povzročil pljučni rak z zaporo bronhijev in oteženim odstranjevanjem bronhialnega sekreta ali celo atelektaza večjega dela pljučnega parenhima. Pogost vzrok je tudi popuščanje srčne mišice z nastajanjem plevralnega transudata ali celo hipoproteinemija. Izključevati moramo tudi pljučno tromboembolijo s pljučnim infarktom. Če izključimo karcinozo plevre, je potrebna natančna diagnostika mediastinalnih bezgavk (CT prsnih organov, mediastinoskopija, mediastinotomija, kirurška torakoskopija ali celo torakotomija), opredelitev funkcije srca, ledvic in drugih organov ter izključitev drugih boleznih (bolezni vezivnega tkiva), ki prav tako lahko povzročijo plevralni izliv.

Pri 1/3 do 1/5 bolnikov s pljučnim rakom in plevralnim izlivom je še vedno mogoče uspešno kirurško zdravljenje.

Kadar z internističnimi metodami ne uspemo napraviti diagnoze pljučnega raka, je potrebno diagnozo potrditi s kirurškimi metodami: vratno mediastinoskopijo, prednjo mediastinotomijo (hiloskopijo), kirurško torakoskopijo z uporabo video kamere ali celo s torakotomijo.

Zamejitev

Nedrobnocelični rak razdelimo v stadije po sistemu TNM. T pomeni velikost, lego in rast tumorja v okolico, N lego bezgavk z zasevki in M zasevke v oddaljene organe. Isti stadij bolezni pomeni podobno zdravljenje in prognozo. Sistem omogoča primerjavo bolnikov iz različnih medicinskih centrov in ocenjevanje uspeha posameznih načinov zdravljenja. Shema prikazuje mednarodni sistem za zamejitev pljučnega raka. Sistem je bil zadnjikrat izpopolnjen leta 1997. Sprejela sta ga American Joint Committee on Cancer in Unione internationale contre le cancer.

Shema 2

Sistem TNM zamejitve pljučnega raka.

Primarni tumor

- TX Primarnega tumorja ni mogoče oceniti ali pa je tumor dokazan s prisotnostjo malignih celic v sputumu ali bronhialnem izpirku, vendar ga ni videti s slikovno diagnostiko ali bronhoskopijo.
- T0 Ni dokaza za primarni tumor.
- Tis Karcinom *in situ*
- T1 Tumor ni večji kot 3 cm v največji dimenziji, obdan s pljuči ali visceralno plevro, bronhoskopsko ni dokaza za prizadetost proksimalno od reženjskega bronhija (ni v glavnem bronhiju).
- T2 Tumor s katerokoli naslednjo velikostjo ali obsegom:
> 3 cm v največji dimenziji,
prizadene glavni bronhij 2 cm ali dlje od glavne karine,
prizadene visceralno plevro,
s spremljajočo atelektazo ali pnevmonitisom, ki sega do hilusa, vendar ne zajema celih pljuč.
- T3 Tumor kakršnekoli velikosti, ki neposredno vrašča v karkoli od naštetega: prsno steno (vključno tumor zgornjega pljučnega sulkusa), prepono, mediastinalno plevro, parietalni perikard; ali tumor v glavnem bronhiju bližje kot 2 cm od glavne karine, vendar brez zaseženosti karine; ali s spremljajočo atelektazo ali pnevmonitisom celih pljuč.
- T4 Tumor katerekoli velikosti, ki prizadene karkoli od sledečega: mediastinum, srce, velike žile, sapnik, požiralnik, telo vretenca, karino; ali tumor z malignim plevralnim ali perikardialnim izlivom, ali s satelitnim(mi) vozlički v režnju s tumorjem.

Regionalne bezgavke

- NX Regionalnih bezgavk ne moremo oceniti.
- N0 Ni zasevkov v regionalne bezgavke.
- N1 Zasevki v istostranske peribronhialne in/ali hilusne bezgavke ter direktno vraščanje primarnega tumorja v pljučne bezgavke.
- N2 Zasevki v eno ali več istostranskih mediastinalnih in/ali subkarinalnih bezgavk.
- N3 Zasevki v eno ali več bezgavk mediastinuma, hilusa na drugi strani, skalenskih ali nadključničnih bezgavk na isti ali na drugi strani.

Oddaljeni zasevki

- MX Oddaljenih zasevkov ne moremo oceniti.
- M0 Ni oddaljenih zasevkov.
- M1 Oddaljeni zasevki so prisotni.

Stadiji pljučnega raka

Stadij TNM

- 0 Karcinom *in situ*
- IA T1N0M0
- IB T2N0M0
- IIA T1N1M0
- IIB T2N1M0
T3N0M0
- IIIA T3N1M0
T1N2M0
T2N2M0
T3N2M0
- IIIB T4N0M0
T4N1M0
T4N2M0
T1N3M0
T2N3M0
T3N3M0
T4N3M0
- IV Katerikoli T, katerikoli N M1

Drobnoceličnega raka ponavadi ne zamejemo po TNM sistemu. Ločimo le omejeno in razširjeno obliko bolezni. Omejeno obliko ima bolnik, pri katerem je tumor omejen na en hemitoraks, lahko z zasevki v plevro in v bezgavke na isti strani. Kadar je tumor bolj razširjen, gre za razširjeno obliko raka.

Drobnocelični rak zamejemo po sistemu TNM pri bolnikih, ki imajo zelo omejeno bolezen, brez dokazanih regionalnih in oddaljenih zasevkov.

Pred morebitno operacijo moramo napraviti natančno zamejitev bolezni z računalniško tomografijo prsnega koša, trebuha, glave, scintigrafijo skeleta, biopsijo kostnega mozga in mediastinoskopijo. Ti bolniki po operaciji dobijo tudi citostatsko zdravljenje.

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Cilj našega zdravljenja je odstranitev tumorskega tkiva z operacijo, z obsevanjem ali s citostatiki. V tem prizadevanju smo le malokdaj uspešni, saj v Sloveniji preživi pet let manj kot 10% bolnikov s pljučnim rakom. Zato je pri večini bolnikov potrebno lajšati težave, da bi dosegli čim boljše kakovost življenja.

Najboljše uspehe ima kirurško zdravljenje, velikokrat v kombinaciji z obsevanjem in s citostatskim zdravljenjem. V Sloveniji so v letih 1982-1991 radikalno operirani bolniki s pljučnim rakom omejene oblike imeli 49% opazovano petletno preživetje. Kirurško zdravljenje je žal mogoče in smiselno le pri 1/3 do 1/5 bolnikov. Od teh ima velika večina že razširjeno bolezen v regionalne bezgavke.

Slabi prognostični dejavniki so: hujšanje za več kot 5% telesne teže, drobnocelični pljučni rak, slabše diferenciran (anaplastični) pljučni rak, rast tumorja izven pljuč, bolezen, razširjena v bezgavke pljuč, mediastinuma in oddaljeni zasevki, ki se širijo po krvnem obtoku.

Kirurško zdravljenje

Za kirurško zdravljenje so primerni bolniki z nedrobnoceličnim rakom. Bolniki ne smejo imeti hujšega odpovedovanja notranjih organov; predvsem je pomembno delovanje srca in pljuč. Zato je potrebno pregledati natančno pljučno funkcijo. Bolnika je s fizioterapijo potrebno pripraviti na kirurški poseg.

Koristno je operirati do III A stadija. Tumor ne sme vraščati v mediastinalne organe, zasevati v bezgavke druge strani mediastinuma ali v oddaljene organe. Bolnikom je treba napraviti torakotomijo in glede na razširjenost tumorja resekcijo režnja, dveh režnjev ali celega pljučnega krila. Odstraniti je treba tudi mediastinalne bezgavke. Le redko odstranijo manjši del pljuč kot cel reženj. Tako operacijo napravijo kirurgi, če je delovanje srca in pljuč hudo moteno. Včasih naredijo kirurgi manj invaziven poseg s pomočjo video kamere in torakoskopa.

Operativni poseg lahko poslabša ventilacijsko insuficienco, nastane lahko empiem plevre, pnevmotoraks, ohromitev glasilke, pozna posledica je fibrotoraks.

Z odstranitvijo tumorja lahko dosežemo tudi popolno ozdravitev. Pet let preživi preko 40% operiranih bolnikov. Prognoza je boljša, kadar je stadij nižji: to pomeni, da je tumor manjši, manj razširjen v okolico in ni zasevkov v bližnjih ter oddaljenih bezgavkah.

Obsevanje

Kadar bolnika s katerokoli histološko vrsto pljučnega raka ni mogoče operirati, je ponavadi potrebno obsevanje. Še prav posebej je koristno, če tumor oziroma večji bronhij ali sapnik in bolnika duši. Prav tako lahko obsevanje zaustavi hemoptize ali olajša težko dihanje. Manj primerni so večji tumorji z abscesnimi votlinami. Obsevanje razpad tumorja še pospeši, tako da imajo bolniki lahko po njem celo večje težave kot prej. Bolniki morajo biti v dovolj dobrem splošnem stanju, ne smejo imeti hudega popuščanja pri delovanju srca, pljuč ali drugih notranjih organov. Pomembno je, da nimajo hujše anemije, levkopenije ali trombocitopenije.

Za obsevanje uporabljajo radioterapevti ionizirajoče žarke, ki prodirajo globoko v telo. Tumorska doza doseže do 6500 cGy. Med obsevanjem bolnik leži v snopu žarkov, ki iz različnih smeri prodirajo proti tumorju, največja doza sevanja pa se osredotoči na tumor. Zdrava tkiva v okolici tako dobijo precej manjšo dozo sevanja. Na ta način radioterapevti zmanjšajo okvaro zdravih tkiv zaradi obsevanja. Obsevanje lahko povzroči pnevmonitis, vnetje požiralnika, okvaro hrbtenjače, srca, kože ali kostnega mozga.

Z obsevanjem pri večini bolnikov dosežemo izboljšanje stanja, ne pa ozdravitve.

Boljše uspehe je pokazalo obsevanje večkrat dnevno v točno določenih intervalih – CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy). Višje tumorske odmerke ob manjši prizadetosti zdravega tkiva omogoča točnejše omejevanje obsevalnega volumna s 3-DCRT (three dimensional conformal radiotherapy).

Citostatsko zdravljenje

S citostatiki zdravijo bolnike z drobnoceličnim rakom. Ta tip pljučnega raka je namreč pri veliki večini bolnikov v času odkritja razširjen v mediastinalne bezgavke in oddaljene organe. Uporabljamo: ciklofosamid, ifosfamid, doksorubicin, farmorubicin, vinkristin, etoposid, cisplatin, lomustin v kombinacijah. Odgovor, da tumor ne raste, se zmanjša ali celo izgine, dosežemo pri 80% bolnikov.

V zadnjih letih z novejšimi citostatiki kot so: paclitaksel, karboplatin, gemcitabin, irinotecan, topotecan, zdravijo tudi napredovane oblike nedrobnoceličnega raka. Praviloma so ti bolniki vključeni v mednarodne študije. Odgovori so podobni, kot pri nekaterih starih zdravilih pri 30 oz. 40% bolnikov. Nekoliko spodbudnejši so odgovori in preživetja po kombinacijah starih in novih citostatikov.

Za citostatsko zdravljenje mora biti bolnik v dovolj dobrem splošnem stanju in mora imeti zadovoljivo delovanje notranjih organov. Pomembna je predvsem bela in rdeča krvna slika ter število trombocitov.

Zdravljenje poteka ponavadi v ciklikih s tritedenskim odmorom. Ker pa citostatiki škodljivo delujejo tudi na zdrave celice, ki se hitreje delijo, ima bolnik neželene, stranske pojave, kot so: slabosti, bruhanje, izpadanje las, zmanjšanje števila belih in rdečih krvničk ter trombocitov. Pojavijo se vnetja, krvavitve in anemija. Z dajanjem zdravil proti bruhanju, posebno ondansetrona, lahko kemoterapevti zmanjšajo bolnikove težave.

V zadnjih letih poskušajo gensko zdravljenje. Uporabljajo monoklonska protitelesa, ki se vežejo na tumorske rastne dejavnike in nadomeščanje genov p-53.

Preizkušajo tudi hipoksične citotoksine ter zaviralce angiogeneze.

Citostatsko zdravljenje izboljša bolnikovo stanje, podaljša življenje in izboljša njegovo kakovost, praviloma pa ozdravitve raka s to obliko zdravljenja ne moremo doseči.

Kombinirano zdravljenje

Predmet preučevanja je nedrobnocelični rak v stadiju III A. Poskušajo različne kombinacije citostatskega, obsevalnega in kirurškega načina zdravljenja v različnem zaporedju. Tako pred operacijo bolniku dajejo tri kroge kombinacij citostatikov, ki morajo vsebovati tudi preparat platine, lahko pa dajejo bolniku citostatike po resekciji dela pljuč in ugotovljenih zasevkih v mediastinalne bezgavke. Po operaciji bolnikov s pljučnim rakom, ki je zaseval v mediastinalne bezgavke, v nekaterih centrih, prav tako tudi v Sloveniji, obsevajo mediastinum.

Pri bolnikih z drobnoceličnim rakom omejene oblike citostatsko zdravljenje kombiniramo z obsevanjem. Čim prej uporabimo oba načina zdravljenja, tem boljši je uspeh. Redke bolnike zdravijo z operacijo in s citostatiki. Po končanem uspešnem citostatskem zdravljenju drobnoceličnega raka nekateri avtorji preventivno obsevajo glavo, da bi preprečili nastanek možganskih metastaz. Citostatiki namreč v manjši meri prodirajo v centralni živčni sistem. Obsevanje glave lahko povzroči okvaro možganov z demenco, pride pa tudi do izpadanja las.

Simptomatsko zdravljenje

obsega številne metode in dejavnosti, s katerimi lahko bolniku olajšamo težave in izboljšamo življenje. Večino bolnikov, vsaj v enem obdobju njihove bolezni, zdravimo tudi simptomatsko.

Zaskrbljenost bolnika skušamo zmanjšati s psihološkimi metodami, s pogovorom, z anksiolitiki, s pomirjevali in hipnotiki. Bolnik naj aktivno sodeluje pri zdravljenju. Obveščen mora biti o možnostih zdravljenja, kako zdravljenje poteka in o možnih neželenih spremljajočih pojavih in zapletih. Vedno skušamo bolniku ohraniti upanje na izboljšanje in na možnost ozdravitve.

Bolnika poučimo, naj je zdravo, vitaminsko bogato hrano in vzdržuje telesno kondicijo. Pomembno je, da bolnik opusti kajenje in vdihava čist zrak.

Pri bolnikih je potreben bolniški dopust za čas zdravljenja in ponavadi tudi postopek za invalidsko upokožitev.

Bolečine lajšamo z zdravili, ki jih dajemo v rednih razmakih v učinkovitem odmerku in kombinaciji. Seveda je najprej potrebno postaviti diagnozo in ugotoviti, kaj bolečino povzroča. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije uporabimo analgetsko lestvico. Pričnemo s paracetamolom, nesteriodnimi antirevmatiki. Če bolečina ne popusti, dodajamo blage opijate kot tramadol ali dihidrokodein in nazadnje močne opijate, kot so morfinski preparati, ki jih danes dajemo v obliki tablet. To zdravljenje pogosto spremlja zaprtje. Bolnikom moramo zato dajati primerno hrano in odvajala.

Pri bolečinah zaradi otekline tkiva dodajamo kortikosteroide. Pri radikularnih bolečinah pride v poštev nevroliza, blokada z anestetiki, redkeje kirurška prekinitev živca. Simptomatsko obsevanje olajša bolečine in funkcionalne motnje zaradi lokaliziranih zasevkov.

Bolniki z najhujšimi bolečinami, ki ne minejo po običajnem zdravljenju, spadajo v specialistično protibolečinsko ambulanto. Možno je dajanje analgetikov v depo obliki iz zunanjih ali všitih rezervarjev. Bolnik lahko sam po potrebi dodaja zdravilo.

Pri bolniku s pljučnim rakom so možni številni zapleti, ki jih je treba ustrezno diagnosticirati in simptomatsko zdraviti pri ustreznem specialistu.

Bolnikom s sindromom zgornje votle vene dajemo kortikosteroide, lahko tudi diuretike, (na primer deksametazon, furozemid) za zmanjšanje otekline. Če ima bolnik drobnocelični rak, je nujno takojšnje citostatsko zdravljenje. Ponavadi pa je treba bolniku s sindromom zgornje votle vene simptomatsko obsevati mediastinum.

Tudi bolnikom z zasevki v možganih, ki imajo nevrološke in psihiatrične simptome ali pa so brez njih, prav tako dajemo deksametazon, potrebno pa jim je tudi obsevati glavo. Posamezne zasevke v možganih lahko kirurško odstranijo, če je pljučni tumor sicer zazdravljen.

Omejen zasevek v kosti je možno kirurško odstraniti. Pri tem naredijo tudi osteosintezo in nato je še simptomatsko obsevanje.

Tumor, ki oži sapnik ali večji bronhij, odstranijo s togim bronhoskopom in kleščicami, z laserjem, z visoko temperaturo-elektrokauterizacija, z nizko temperaturo-krioterapija ali z vstavitvijo endoproteze-stenta. Običajno je potrebno še obsevanje od zunaj – teleradioterapija. Ponekod uporabijo obsevanje od znotraj s pomočjo katetra v bronhiju in radioaktivnih izotopov iridija 192 - afterloading.

Obsežne plevralne izlive, ki jih je potrebno pogosto izpraznilno punktirati, lahko preprečimo z zlepljenjem parietalne in visceralne plevre - plevrodeza. Poseg pride v poštev, če bolnik težko diha, vendar ni v splošnem slabem stanju

in ocenjujemo, da bo živel vsaj še tri mesece. Najboljše uspehe daje plevrodeza s smukcem pod kontrolo torakoskopa. Izliv v osrčnik, ki povzroča tamponado, moramo spunktirati s katetrom.

Pri hemoptoi pomaga obsevanje, ki pa je zaradi hiperemije v začetnem obdobju lahko nevarno, saj je možna še močnejša krvavitev. Redkeje pride v poštev embolizacija bronhialne arterije, iz katere bolnik krvavi.

Zaradi diagnoze in zdravljenja spada k specialistu tudi bolnik, pri katerem posumimo na paraneoplastični sindrom, pnevmonitis, pljučni absces, empiem, respiracijsko insuficienco ali oddaljene zasevke.

Bolniki s pljučnim rakom hodijo na kontrolne preglede k zdravniku splošne medicine in k specialistu, ki je vodil zdravljenje (kirurg, radioterapevt, kemoterapevt). Bolnike, pri katerih kirurško, obsevalno ali citostatsko zdravljenje ni več potrebno, zdravi zdravnik splošne medicine po navodilih specialista. V kolikor se pri bolniku pojavijo zapleti, je potreben pregled in ustrezno zdravljenje pri specialistu onkologu, pnevmologu ali anesteziistu.

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je tudi v Sloveniji najpogostejša maligna bolezen sedanje dobe. Diagnozo je mogoče postaviti, če je to bolniku v korist. Žal le redko odkrivamo bolezen v omejeni obliki, pri kateri z zdravljenjem dosegamo boljše uspehe. Kljub številnim modernim metodam zdravljenja bolnik le redkokdaj ozdravi. Pri obravnavi bolnikov je potrebno skupno delo različnih strokovnjakov, kot so: zdravnik splošne medicine, pnevmolog, rentgenolog, radioterapevt, kirurg, kemoterapevt, anesteziist in psiholog.

Ker ne poznamo uspešne sekundarne preventive in zgodnje diagnostike, je najpomembnejše, da bolezen preprečimo s tem, da se izognemo vdihavanju cigaretnega dima ter skrbimo za čist zrak v delovnem in življenjskem okolju.

LITERATURA

1. Anon. Pretreatment evaluation of non small cell lung cancer. The official statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320 - 32.
2. Bates M. (ed) *Bronchial carcinoma. An integral approach to diagnosis and management.* Berlin (etc): Springer, 1984: 1 - 295.
3. Debeljak A. Kako do diagnoze pljučnega raka (klinika in diagnostični testi) ? *Med Razgl* 1990; suppl. 3: 63 - 9.
4. Debeljak A, Mermolja M, Šorli J, Zupančič M, Zorman M, Remškar J. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary and secondary malignant lung tumours. *Respiration* 1994; 61: 226 - 30.
5. Debeljak A. Bronhoskopija. In: Bergant O, Kocjan A. (eds) *Diagnostične metode v onkologiji.* Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1994: 30 - 3.

6. Debeljak A. Pljučni rak. In: 37. Tavčarjevi dnevi. Obravnava bolnika s kronično internistično boleznijo v ambulanti zdravnika splošne medicine. Bled: Zbornik predavanj. Klinični center. Katedra za interno medicino, 1995: 45 - 50.
7. Debeljak A. Sekundarna profilaksa pljučnega raka. Posvetovanje o državnem programu nadzora raka. Zbornik referatov. Ljubljana: Onkološki inštitut, Ministrstvo za zdravstvo Republike Slovenije, 1996: 61 - 6.
8. Debeljak A. Bronchoscopic needle aspiration (BNA) in the staging and the diagnosis of lung cancer. In: Antypas G (ed) 1st Congress of oncology. Balkan Union of Oncology. Athens: Monduzzi, 1996: 693 - 6.
9. Debeljak A, Turel M, Drinovec I, Eržen J, Rott T, Kern I. Diagnostic thoracoscopy, experience with 165 patients. *Mak Med Pregled* 1997; 51: suppl 28: 183 - 5.
10. Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Šluga M. Naše izkušnje s citostatskim zdravljenjem drobnoceličnega raka. In: Lindtner J (ed) 14. Onkološki vikend. Laško: SZD Kancerološko združenje, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 44-50.
11. Debevec M, Debeljak A, Vidmar S. Trend zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka. *Zdrav Vestn* 1999; 68: 231-4.
12. Debevec M, Eržen J, Debeljak A. Racionalna obdelava bolnikov s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 65 - 9.
13. Gandara DR, Edelman JD, Lara P, Lau D. Current status and novel therapeutic approaches in advanced non-small-cell lung cancer. In: Perry MC ed. American society of clinical oncology. 1999 Educational book, 35th Annual meeting, May 15-18, Atlanta, GA; Alexandria, VA 1999: 362-9.
14. Hansen H, Kristjansen PEG, Andersen M. Small cell lung cancer. Macclesfield: Gardiner-Caldwell, 1991: 1 - 34.
15. Harvey JC, Beattie EJ. Lung cancer. *Clin Symp* 1993; 45: 1 - 32.
16. Karnofsky DA, Burchenal JH. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McLeod CM (ed) Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press 1949, 199-205.
17. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
18. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995: 29 - 31.
19. Pompe-Kirn, Škrlec F. Epidemiološke značilnosti pljučnega raka v Sloveniji. In: Lindtner J (ed) 14. Onkološki vikend. Laško: SZD Kancerološko društvo, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 7-16.
20. Šorli J. Bronhialni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F (eds) *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije 1993: 179 - 82.
21. Triller N, Debeljak A. Paraneoplastičen sindrom pri pljučnem rakom. In: Lindtner J (ed) 14. Onkološki vikend. Laško: SZD Kancerološko združenje, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 23-7.