

2. kongres PULMO

rakave bolezni v povezavi s kajenjem

ZBORNİK

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Ljubljana, April 2016

2. kongres PULMO
Rakave bolezni v povezavi s kajenjem

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,

20. in 21. april 2016

2. kongres **PULMO**

Rakave bolezni v povezavi s kajenjem

Zbornik

Organizator: člani projekta Pulmo, ki deluje v okviru Društva študentov Medicine Slovenije

Založnik:

Društvo študentov medicine Slovenije
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
info@dsms.net
www.dsms.net

Vodja projekta Pulmo 2015/16: Martin Janakjiev

Urednik: Tadej Voljč

Oblikovanje naslovne in zadnje strani: Nino Kolmanič

Leto izdaje: 2016

Kraj izdaje: Ljubljana

Dostopno na: <http://www.dsms.net/pulmo/>

Vse pravice pridržane.

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

616.24-006(082)(0.034.2)

KONGRES Pulmo (2 ; 2016 ; Ljubljana)

Rakave bolezni v povezavi s kajenjem [Elektronski vir] : [zbornik] / 2. kongres Pulmo, 20. in 21. april 2016, [Ljubljana] ; [urednik Tadej Voljč]. - El. knjiga. - Ljubljana : Društvo študentov medicine Slovenije, 2016

ISBN 978-961-93843-3-6 (pdf)

1. Gl. stv. nasl. 2. Voljč, Tadej
284580352

Vsebina

| | |
|---|----|
| Uvodnik | 7 |
| Novi pristopi zdravljenja pljučnega raka na osnovi mikroRNA molekul | 8 |
| Novosti v sistemske zdravljenju raka | 10 |
| Škodljivi učinki rabe tobačnih izdelkov | 18 |
| Patofiziološke osnove kadilske zasvojenosti | 27 |
| Skriti tumorji pljuč..... | 33 |
| Zgodovina pljučnega raka | 37 |
| Diagnostika in zgodnje odkrivanje pljučnega raka | 45 |

Kajenje še zmeraj predstavlja enega izmed preprečljivih dejavnikov tveganja, ki najbolj prispevajo k obolevnosti in posledično umrljivosti prebivalstva. To nam daje vsaj dva razloga, zakaj se moramo študenti medicine še posebej dobro izobraziti o posledicah kajenja. Prvi razlog je, da bomo kot zdravniki na marsikaterem področju srečevali bolnike, pri katerih bodo te posledice pomembno vplivale na njihovo zdravstveno stanje. Drug razlog pa je, da moramo kot (bodoči) strokovnjaki na področju zdravja ozaveščati ljudi o škodljivih posledicah kajenja in biti sposobni te tudi utemeljiti in pojasniti.

Prav je namreč, da ne samo zdravimo težave, ki jih povzroča kajenje, temveč da jih tudi preprečujemo. Da lahko to dobro počnemo, seveda potrebujemo poglobljeno znanje o številnih vidikih teh bolezni. V želji, da k temu pripomoremo, upamo, da vam bo prebiranje zbornika v zanimanje in užitek.

Novi pristopi zdravljenja pljučnega raka na osnovi mikroRNA molekul

prof. dr. **Damjan Glavač** in prof. dr. **Metka Ravnik-Glavač**
damjan.glavac@mf.uni-lj.si, metka.ravnik-glavac@mf.uni-lj.si

Eden od novejših pristopov zdravljenja raka temelji na uporabi analogov mikroRNA (miRNA) molekul. V našem genomu je namreč več kot 2000 genov z zapisom za miRNA, ki skupaj uravnavajo izražanje vsaj tretjine ostalih genov v genomu človeka. miRNA so kratke, samo okoli 22 nukleotidov dolge molekule RNA. Čeprav vse biološke funkcije miRNA še niso povsem raziskane, pa je za mnogo miRNA znano, da imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju matičnih celic, diferenciaciji, proliferaciji in apoptozi, ki so pomembni procesi tudi pri nastanku raka. Večina odkritih miRNA se neodvisno prepisuje. V nekaterih primerih pa se miRNA izražajo skupaj s svojim gostiteljskim genom, kar zagotavlja sklopljeno regulacijo miRNA in gena, ki kodira protein. Specifične raziskave so pokazale, da miRNA pomembno vplivajo na izražanje svojih tarčnih genov. Zdravila, ki temeljijo na miRNA, predstavljajo novo strategijo zdravljenja raka. Za namen zdravljenja z miRNA, moramo nivoje izraženih miRNA v rakavih celicah natančno nadzorovati. V primerjavi z zdravljenjem s siRNA, s katerim trenutno potekajo klinične raziskave, so miRNA manj toksične in imajo potencial hkratnega tarčnega prepoznavanja različnih genov, ki sodelujejo v isti genski kaskadi. Na splošno velja, da se pospešeno uravnavanje izražanja miRNA doseže z vnosom sintetičnih analogov, ki so podobni miRNA molekulam ali vektorjev, ki izražajo miRNA. Namen zdravljenja z analogi miRNA je povrnitev izgube funkcije miRNA in vključuje ponovno uvedbo tumor-zavirajoče miRNA. Po drugi strani pa zaviranje izražanja onkogenih miRNA lahko dosežemo tudi z uporabo protismiselnih nukleotidov, ki so pogosto kemijsko spremenjeni in so zato bolj stabilni in tudi bolj specifični. Pri pljučnem raku so identificirali številne za tumorje zaviralne, kot tudi onkogene miRNA. Mirna Therapeutics je naprimer že

tudi pričela s predklinično raziskavo bolnikov s pljučnim rakom, pri katerih so uporabili zdravljenje z analogi miRNA let-7. Več raziskav je do sedaj namreč pokazalo, da je let-7 družina miRNA glavna skupina zaviralcev tumorjev. Tej družini miRNA se pridružujejo še nove miRNA, ki imajo prav tako potencial za zdravljenje pljučnega raka, kot so: miR-7, miR-29b, miR34a, miR-145, miR-150, miR-200c. Nove tehnike vnosa miRNA, predvsem z uporabo ne-virusnih prenašalcev, tako predstavljajo obetaven pristop k zdravljenju pljučnega raka.

Novosti v sistemskem zdravljenju raka

izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med. in dr. Blaž Grošelj, dr. med.
bzakotnik@onko-i.si, bgroselj@onko-i.si

Povzetek

Zdravljenje raka je lahko učinkovito bodisi samo z lokalnim (s kirurgijo ali radioterapijo) ali samo s sistemskim zdravljenjem. Večkrat je pristop multidisciplinaren, ko se z namenom ozdravitve, zazdravitve ali paliativne oskrbe prepletajo tako lokalno, kot sistemsko zdravljenje, seveda glede na vrsto in razširjenost bolezni. Namen tega prispevka je kratek pregled delovanja najnovejših agensov, ki se uporabljajo v sistemskem zdravljenju raka.

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka ima svoje začetke v več kot 100 let starih sporadičnih opisih prvih hormonskih zdravljenj bolnic z rakom dojke in bolnikov z rakom prostate. Kasnejšemu razmahu v razvoju citotoksične kemoterapije pa je botrovala uporaba gorčičnega plina na bojiščih prve svetovne vojne, ko so pri avtopsijah trupel vojakov opazili drastične zaviralne učinke uporabljanega strupa na kostni mozeg. Iz teh opazovanj so se razvila prva zdravljenja limfomov in levkemij (1,2). Kasneje je sistemsko zdravljenje doživelo velik razmah z razvojem novejših citostatikov in v zadnjem času z razvojem tarčnih in imunskih terapij, ki bodo v tem prispevku nekoliko podrobneje predstavljene. Vsa ta odkritja se odražajo v daljših preživetjih bolnikov pri določenih rakih in tudi v podaljšanem življenju tistih z metastatko boleznijo (2).

Sistemsko zdravljenje je lahko prvi korak v obravnavi rakave bolezni, ki mu nato sledi še lokalno zdravljenje (kirurgija ali obsevanje), kar imenujemo neoadjuvanto zdravljenje in t. i. dopolnilno ali adjuvantno zdravljenje, če je sistemska terapija sledi začetnemu lokalnemu zdravljenju. V tem prispevku bomo na kratko predstavili sistemsko zdravljenje raka, kamor glede na mehanizem delovanja spadajo kemoterapevtiki (citostatiki), biološka in hormonska zdravila (3,4). Bistveno za učinkovito borbo z rakavo celico in razvoj novih agensov za sistemsko zdravljenje, je poznavanje celičnih procesov in posebnosti rakastih celic. Tako so možne tudi različne kombinacije agensov, ki so pri določenih rakih posebno učinkovite. Ti procesi, ki med drugim omogočijo tumorjem, da agresivno rastejo, metastazirajo in ustvarjajo svoj žilni sistem, so podrobno opisani v seminalnem preglednem članku in njegovi prenovljeni verziji (citirana tukaj) avtorjev Hanahana in Weinberga (5).

Hormonske terapije

Prvo sistemsko zdravljenje je bila hormonska terapija (1). Danes se uspešno uporablja v zdravljenju raka dojke in prostate. Ima boljši varnostni profil od citostatikov, vendar jih je za zdravljenje potrebno

jemati kontinuirano. V zdravljenju raka dojke so pristopi različni, od kastracijskega zdravljenja (kirurška ovariectomija ali ablacija ovarijev z obsevanjem), supresija ovarijev z agonisti luteinizirajoč hormon-sproščujočim hormonom (angl. luteinising-hormone-releasing hormone, LHRH), uporaba antiestrogenov ali pa uporaba aromataznih inhibitorjev, ki zavirajo proizvodnjo estrogena. Tovrstna terapije pride v poštev posebno pri pomenopavzalnih ženskah, ko estrogeni niso več sintetizirani v jajčnikih, temveč v maščobnih tkivih in v mišicah. Uspešni so v zdravljenju hormonsko odvisnih rakov dojke (6). V zdravljenju raka prostate so teoretični pristopi zdravljenja podobni, le da se tukaj uporablja androgensko zaporo, bodisi si z orhiektomijo, medikamentozno z agonisti LHRH in/ali antiandrogeni (7).

Kemoterapevtiki ali citostatiki

Osnovno zdravljenje mnogih rakavih obolenj so še vedno citostatiki, kamor spadajo alkilirajoči in njim podobni citostatiki, antimetaboliti, antibiotiki z antitumorskim delovanjem, zaviralci delitvenega vretena in zaviralci topoizomeraz.

Delujejo predvsem na hitro delujoče celice telesa, tako tumorske kot zdrave. Večja toksičnost, ki jo doseže tovrstna terapija do tumorskih celic je navadno zaradi njihove hitrejše delitve in posledično večjega privzema hranilnih snovi v celico. Ravno obratno pa se dogaja pri počasi se delečih celicah in tovrstna terapija je lahko neučinkovita. Tumorske celice imajo velikokrat tudi okvarjen vsaj en mehanizem, ki popravlja poškodbe molekule deoksiribonukleinske kisline (DNK), kar se v zdravih celicah redko zgodi. Celice z aberantno popravljeno DNK gredo hitreje v enega od načinov celične smrti (8,9). Ker pa citostatiki delujejo tudi na zdrave telesne celice, lahko pride do hudih neželenih učinkov, seveda odvisno od vrste dejavnikov, kot so tip raka, količina prejetega zdravlila, fizična zmogljivost bolnika, starost bolnika, pridružene bolezni in vrsto drugih. Predvsem pogosti so pomanjkanje apetita, slabost in bruhanje, vnetje sluznice ust in požiralnika, driska ali zaprtje, pri antimetabolitnih

citostatikih so lahko nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, poslabšanje sluha, elektrolitske motnje, hemolitična anemija (10).

Biološka zdravila

Klasična citostatična zdravila so pri nekaterih malignih obolenjih neučinkovita (maligni melanom, gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST), hepatocelularni in renalno celični karcinomi) ali pa je bolezen napredovala in je treba spremeniti terapevtski pristop. Tukaj so strategije zdravljenja povsem drugačne od klasičnih citostatikov (2).

V poštev pride zdravljenje s tarčnimi zdravili, kot so monoklonska protitelesa (proti receptorju in ligandu) in t. i. male molekule (zaviralci tirozinskih kinaz) ali pa z modifikatorji biološkega odgovora (imunomodulatorji, citokini in vaccine). Tarčna zdravila delujejo na specifične tarče, ki so v tumorju bolj pogoste, kot v netumorskih celicah – v idealnem primeru, bi bila tarča izražena le na tumorski celici ne pa na zdravih celicah. Modifikatorji biološkega odgovora pa vzpodbudijo lastni imunski sistem, da začne delovati protitumorsko.

Receptorji na tumorskih celicah ali ligandi za receptorje, ki jih blokirajo t. i. monoklonska protitelesa, so receptorji za epidermalni rastni dejavnik (angl., epidermal growth factor receptor, EGFR), žilni rastni dejavnik (angl., vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ali druge membranske receptorje (npr. CD20 – rituksimab) . Protitelo se veže na receptor ali na ligand za receptor in tako onemogoči, da se receptor aktivira in sproži nadaljno kaskado procesov znotraj celice (kar ob aktivaciji sicer vodi v nadaljno tumorsko rast, zasevanje, izgradnjo žilja ...), preko aktivacije proteinov ras, raf, akt, ek, map, erk in vrste drugih (11). Prvi korak je aktivacija encima tirozin kinaze, ki fosforilira najprej receptor sam in nato znotrajcelične molekule. Poleg tega delujejo tudi preko mehanizma celično posredovane citotoksični (angl. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) (12). Protitelesa v redni terapevtski uporabi so trastuzumab, ki je uporabljan pri raku dojke (13), cetuximab pri raku raku debelega črevesja in ploščatoceličnih rakov glave in vratu(14), rituksimab

pri limfomih (15,16). Vezava na VEGRF pa sproži kaskado dogodkov, ki delujejo antiangiogeno - zavira nastanek novega in povzroča razpad mladega ter aberantnega žilnega mrežja. Bevacizumab je uspešen pri zdravljenju kolorektalnega karcinoma (17–19).

Male molekule delujejo podobno, le da za razliko od protiteles lahko prehajajo celično membrano in delujejo na znotrajcelično komponento zgoraj omenjenih receptorjev – tirozin kinazo, in jih zato imenujemo tudi zaviralci tirozin kinaze (angl. tyrosine kinase inhibitors, TKI). Tirozin kinaza z avtofosforilacijo sproži kaskado fosforilacij različnih proteinov iz različnih celičnih signalnih poti, kar aktivira njihovo delovanje in končno deluje na izražanje vrste genov, kar posledično vodi v aberantno tumorsko dejavnost – povečana motilnost, invazija, rast in delitev, neodzivnost na apoptotske signale (18). Zdravila, kot so imatinib, erlotinib, gefitinib in lapatinib so uporabljana v zdravljenju GIST-ov (20), nedrobnoceličnem raku pljuč (21) in dojke (22), sunitinib in pazopanib pri metastatskem renalno celičnem karcinomu (23).

Ker tarčna zdravila delujejo preko drugačnih mehanizmov od citostatikov, imajo tudi povsem drugačne stranske učinke. Tako odvisno od posameznega zdravila dvigajo krvni tlak, povzročajo pojav žilnih fistul, krvavitve, motnje koagulacije, tromboze, slabo celjenje ran.

Imunomodulatorna terapija v zadnjih letih doživlja velik razmah. Imunski sistem, tako prirojeni kot pridobljeni, ima lahko pomembno vlogo pri prepoznavi in celo odstranitvi tumorskih celic. Med drugim so raziskovalci ugotovili, da se na površini limfocitov nahajajo receptorji, ki delujejo zaviralno na delovanje T-limfocitov, preko vrste do sedaj ugotovljenih mehanizmov (24). To so receptorji ali ligandi za programirano celično smrt (angl., programmed death receptor 1, PD-1) v perifernih tkivih in citotoksičnega T-limfocitnega antigena 4 (angl. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4), ki negativno modulira odziv naivnih in spominskih T-limfocitov. Naprimer, tumorske celice, ki izražajo PD-L1 antigene, dajo tako T-celicam signal, da so za telo nenevarne in jih sistem tako pusti pri miru. Z odkritjem zaviralcev imunskih kontrolnih točk (angl. Immune checkpoint

inhibitors) se odpira novo poglavje v sistemskem zdravljenju raka. Za nadaljne branje priporočamo pregledni članek na to temo, ki so ga napisali Postow et al. (25). V zdravljenje so že registrirane imunoterapije proti metastatskemu malignemu melanomu, pembrolizumab in ipilimumab (26), raku pljuč in raku ledvic. Raziskave so v teku še na vrsti drugih rakov.

Citokina IL-2 in interferon- α se uporabljata pri melanomskem zdravljenju, v visokih odmerkih, predvsem za preprečevanje ponovitve bolezni (27,28), izjemoma pri raku ledvic.

Vakcinsko zdravljenje je še vedno v razvojni fazi, uspeh pa že doživlja predvsem preventivna cepiva proti povzročiteljem raka materničnega vratu, ki ga povzročajo humani papiloma virusi (HPV). Trajalo bo še kar nekaj let, predno se bodo pokazali rezultati v smislu zmanjšanja incidence rakov, ki jih povzroča okužba z nekaterimi sevi HPV (rak materničnega vratu, anusa, vagine in penisa), je pa sedaj že jasno, da cepiva vsekakor delujejo, saj se zmanjšuje število oseb, ki imajo genitalne bradavice (in so bili cepljeni) (29). HPV pa so tudi vse pomembnejši povzročitelji ploščatocelčičnega raka ustnega žrela. V kliničnih študijah pa je vrsta cepiv, ki se naj bi jih uporabljalo pri aktivni rakavi bolezni prostate, pljuč in nekaterih drugih (30,31)

Zaključek

Hormonske terapije in klasične citostatične sistemske terapije so še vedno osnova v zdravljenju vrste rakov. Biološka zdravila so v sistemsko zdravljenje prinesla nove pristope, ki se izkazujejo za učinkovite in pomembno vplivajo na izhod zdravljenja.

Literatura:

1. Dy GK, Adjei AA. Systemic cancer therapy: Evolution over the last 60 years. *Cancer*. 2008;113(7):1857–87.

2. Palumbo MO, Kavan P, Miller WH, Panasci L, Assouline S, Johnson N, et al. Systemic cancer therapy: Achievements and challenges that lie ahead. *Front Pharmacol.* 2013;4:1–9.
3. Čufer T. Sistemsko zdravljenje raka: dejstva in pričakovanja. *Systemic therapy of cancer: facts and expectations. Zdr Vestn.* 2007;76:801–6.
4. Snoj N, Čufer T. Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. *Onkologija.* 2007;11(1):72–6.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74.
6. Kelly CM, Buzdar AU. Anastrozole. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(6):995–1003.
7. Dahl DM, Nadler RB, Zietman AL. Hormonal therapy for prostate cancer. 2009;8:35–47.
8. Shaloam D, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:364–78.
9. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(3):193–204.
10. Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija.* 2007;9(2):131–9.
11. Wang W-M, Zhao Z-L, Ma S-R, Yu G-T, Liu B, Zhang L, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Reduces Angiogenesis via Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Notch1 in Head Neck Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(2):e0119723.
12. Seidel UJE, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol.* 2013;4(MAR):1–8.
13. Dziadziuszko R, Jassem J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors and derived treatments. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 1(Supplement 10):x193–6.
14. Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab: Its unique place in head and neck cancer treatment. *Biol Targets Ther.* 2013;7(1):77–90.
15. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New Engl J.* 2002;346(4):235–42.
16. Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *P T.* 2010;35(3):148–57.
17. Ellis LM. Mechanisms of Action of Bevacizumab as a Component of Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Semin Oncol.* 2006;33(SUPPL. 10).
18. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis.* 2010;13(1):1–14.
19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. *New England Journal.* *New Engl J.* 2004;350(23):1563–74.
20. Din O, Woll P. Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):149–62.

21. Reguart N, Cardona AF, Rosell R. Role of erlotinib in first-line and maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res.* 2010;2(1):143–56.
22. Gutteridge E, Agrawal A, Nicholson R, Cheung KL, Robertson J, Gee J. The effects of gefitinib in tamoxifen-resistant and hormone-insensitive breast cancer: A phase II study. *Int J Cancer.* 2010;126(8):1806–16.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–31.
24. Parry R V, Chemnitz JM, Frauwirth K a, Lanfranco AR, Braunstein I, Sumire V, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005;25(21):9543–53.
25. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;
26. Robert C, Schachter J, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32.
27. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(412):1670–7.
28. Dillman RO, Barth NM, VanderMolen LA, Mahdavi K, McClure SE. Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic melanoma? *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27(6):337–43.
29. Penny LK, Wallace HM. The challenges for cancer chemoprevention. *Chem Soc Rev.* 2015;44(24):8836–47.
30. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A. Clinical development and perspectives of CIMAvax EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *MEDICC Rev.* 2010;12(1):17–23.
31. Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. *P T.* 2011;36(4):197–202.

Škodljivi učinki rabe tobačnih izdelkov

doc. dr. **Mihaela Zidarn**, dr. med.
mihaela.zidarn@klinika-golnik.si

Vse oblike tobačnih izdelkov povzročajo odvisnost in povečujejo obolevnost in smrtnost. Smrtnost aktivnih kadilcev je 2-3 x večja od smrtnosti oseb, ki nikoli niso kadile. Glavni razlog za večjo smrtnost so pljučni rak, KOPB, ishemična bolezen srca, druge srčne bolezni in kap. (1)

V Sloveniji vsak dan zaradi bolezni, povzročenih s kajenjem, umre 10 prebivalcev Slovenije, četrtnina že pred 60. letom starosti. Letno zaradi kajenja umre 3.600 prebivalcev Slovenije, kar je več kot zaradi vseh nezgod (vključno s prometnimi), samomorov, alkohola, prepovedanih drog in AIDS-a skupaj. Zaradi bolezni, ki jih povzroča kajenje, umreta dve tretjini kadilcev, ki v povprečju izgubijo od 10 do 15 let življenja, mnoga leta pred smrtjo pa preživijo z zelo slabo kakovostjo življenja. (2)

Cigaretni dim je aerosol kapljic, ki vsebujejo vodo, ogljikov monoksid, nikotin ter druge alkaloidne in katran. Nikotin povzroča odvisnost od kajenja. Katran in ogljikov monoksid sta odgovorna za večino škodljivih učinkov. Katran (po domače smola) je skupno ime za vse škodljive kemične snovi v cigaretnem dimu. Cigaretni dim vsebuje več tisoč različnih kemikalij, kot so aceton, amoniak, arzenik, butan, benzeni, cianovodik, fenol, formaldehid, kadmij, metanol, propilen glikol, toluen, svinec, vinil klorid in živo srebro ter mnoge druge, od katerih so mnoge toksične. Tobačni dim povzroča bolezni zaradi sistemske absorpcije toksinov in lokalne škodljivosti oksidativnih kemikalij na sluznico dihal.

Bolezni povezane z uporabo tobaka

Rak

Cigaretetni dim je odgovoren za 30% smrti, ki jih povzroči rak. (3) Pljučni rak je bil pred začetkom široko razširjene rabe cigaret zelo redka bolezen. V zadnjih desetletjih pa je največ smrti zaradi raka posledica pljučnega raka. Cigaretetni dim je dejavnik tveganja tudi za mnoge druge vrste raka. Ugotovljeno je, da sproži poseben vzorec mutacij, ki so povezane s ploščatoceličnim karcinomom pljuč, glave in vratu. (4) Tveganje za pljučnega raka je povezano s številom pokajenih cigaret dnevno in še bolj s trajanjem kajenja. Mlajši kadilci so bolj nagnjeni k okvari DNA. Tveganje za pljučnega raka poveča hkratna izpostavitve azbestu na delovnem mestu. Škodljiva souporaba alkohola pa poveča tveganje za oralni, laringealni in ezofagealni rak.

Bolezni srca in ožilja

20% - 25% smrti zaradi kardiovaskularnih bolezni je povzročenih s kajenjem. Povečano je tveganje za koronarno bolezen, nenadno srčno smrt, cerebrovaskularno bolezen in periferno arterijsko bolezen, vključno z anevrizmo aorte. Kajenje pospešuje aterosklerozo in spodbuja ishemično okvaro. Mehanizmi niso v celoti pojasnjeni, ocenjuje se, da je vzrokov več. Znano je, da nikotin poviša srčno frekvenco in poviša krvni tlak, posledično se poveča hemodinamska obremenitev. Prihaja do endotelne okvare in disfunkcije. Razvije se aterogeni lipidni profil, poveča se koagulabilnost in aritmogeneza. Zaradi ogljikovega monoksida (CO) pride do relativne hipoksemije. CO zmanjša kapaciteto hemoglobina za prenos kisika in ovira sproščanje kisika iz hemoglobina v tkivih. Posledično se lahko pri kadilcih razvije kompenzatorna policitemija. Poveča se tudi nivo fibrinogena, kar hkrati s policitemijo povečuje viskoznost krvi in posledično poveča tveganje za trombotične dogodke. Tudi kronično vnetje povezano s kajenjem povečuje aterogenezo. Pri kadilcih je večje tveganje za okluzijo stenta ali grafta po revaskularizacijskih posegih. Tveganje za srčnožilne bolezni je odvisno od števila pokajenih cigaret, vendar je pomembno

povišano tudi pri zelo nizki porabi, recimo 1-2 cigareti dnevno. Posebej visoko je tveganje za ženske, ki hkrati uporabljajo oralno kontracepcijo.

KOPB in druge pljučne bolezni

KOPB nastane v več kot 80% zaradi kajenja. Cigaretetni dim povzroči izgubo cilij, hipertorfijo mukoznih žlez, povečano število čašastih celic v centralnih dihalnih poteh, vnetje, metaplazijo čašastih celic, ploščatocelično metaplazijo, nabiranje sluzi v malih dihalnih poteh, destrukcijo alveolov in zmanjšano število malih arterij. Mehanizem nastanka okvare vključuje vnetje, direktno okvaro zaradi oksidativnih kemikalij, povečano aktivnost elastaz in zmanjšano aktivnost antiproteaz. (5) Dedno pomakanje α 1antitripsina, ki je ena od antiproteaz močno poveča tveganje za nastanek KOPB. CO v cigarettnem dimu ustvarja funkcionalno anemijo, kar je še posebej pomembno pri že izraženi KOPB, ker se zaradi tega telesna sposobnost za napor še dodatno zmanjša. Kajenje poveča tudi tveganje za astmo. Kadilci imajo slabše urejeno astmo in pogostejša poslabšanja. Pri dojenčkih, ki so izpostavljeni cigarettnemu dimu je verjetnost razvoja astme 2,1 x večja kot pri dojenčkih, ki niso izpostavljeni. (6) Kajenje je povezano še z nekaterimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi kot so respiratorni bronhiolektis z intersticijsko pljučno boleznijo, histiocitoza Langerhansovih celic, idiopatska pljučna fibroza in eozinofilna pljučnica.

Okužbe

Kajenje je pomemben dejavnik tveganja za okužbe dihal in tudi druge sistemske okužbe. Na to vpliva več dejavnikov, med drugim strukturne spremembe v pljučih, ki so posledica cigarettnega dima, kot so peribronhialno vnetje in fibroza, povečana prepustnost sluznice, okvarjeno mukociliarno delovanje, spremembe v vezavi patogenov in motnje v epiteliju dihalne poti. Imunološki mehanizmi vključujejo spremembe v celični in humoralni imunosti. Kajenje za 2 x poveča tveganje za doma pridobljeno pljučnico. (7) Še posebej močno je povezano kajenje z invazivno pnevmokokno okužbo. (8) Kajenje poveča tveganje tudi za virusne okužbe, kot so navadni prehladi in gripa. Poveča se tudi tveganje za tuberkulozo, ki ima pri kadilcih tudi višjo smrtnost.

Večja je tudi pogostnost okužb srednjega ušesa.

Druge bolezni povezane s kajenjem

Poleg bolezni, ki povečujejo smrtnost je kajenje tudi dejavnik tveganja za osteoporozo, reproduktivne ter številne druge bolezni in stanja ter za poškodbe, ki so povezane s požari.

Pogostejša je ledvična odpoved. Albumin v urinu, ki je kazalec potencialne ledvične okvare narašča z številom pokajenih cigaret dnevno. Postoperativni zapleti so pogostejši pri kadilcih, zmanjšana je sposobnost celjenja ran. Večja je verjetnost nastanka ulkusov želodca in dvanajstnika ter gastroezofagealnega refluksa. Kajenje je neodvisen dejavnik tveganja za sladkorno bolezen. Te bolezni sicer niso pogost razlog smrti, so pa pogost razlog za hospitalizacijo.

Pri ženskah kadilkah je pogostejša neplodnost. V nosečnosti pomeni kajenje tveganje tako za nosečnico kot za plod. Pri materi poveča tveganje spontanega splava, ektopične nosečnosti, abrupcije placente, placente previe, prezgodnji razpoka ovojev in prezgodnjega poroda. Za otroke, ki so izpostavljeni pasivnem u kajenju med nosečnostjo in v otroštvu kajenje poveča tveganje za nižjo porodno težo, mrtvorojenost, prirojene malformacije, sindrom nenadne smrti dojenčka, nižjo pljučno funkcijo in okužbe dihal. Otroci kadilcev imajo pogostejše alergijske bolezni in astmo.

Pri moških so pogostejše deformacije spermijev in izguba motilitete ter zmanjšano število spermijev in posledično večja verjetnost neplodnosti, pa tudi impotence.

Večja je verjetnost katarkate

Kadilci imajo pogosto povišane levkocite in višji CRP, kar kaže na stalno prisotno vnetje.

Drugi učinki so še zgodnejše gubanje kože, povečano tveganje za Gravesovo bolezen ščitnice. Razbarvanje zob, parodontoza in gingivitis, moten vonj in okus.

Kajenje vpliva na metabolizem številnih zdravil.

Škodljivi učinki pasivnega kajenja

Cigaretni dim, ki ga kadilec izdahne in dim, ki nastaja ob gorenju cigaret imata podobno sestavo, kot dim, ki ga kadilec vdihuje. Količine nekaterih toksičnih snovi pa so še višje. Pasivno kajenje ima enake škodljive učinke in je odgovorno za velik delež smrti po celem svetu. Predvsem poklici, kjer so delavci intenzivno izpostavljeni pasivnemu kajenju so izrazito tvegani.

Tabela 1: Bolezni, ki so povezane s kajenjem in relativno tveganje za trenutne kadilce v primerjavi z osebami, ki niso nikoli kadile. (9)

| | Relativno tveganje |
|----------------------------|--------------------|
| Rak | |
| Ustnic in ustne votline | 5,6 |
| Požiralnik | 5,1 |
| Želodec | 1,7 |
| Kolorektalni | 1,6 |
| Jetra | 1,8 |
| Pankreas | 1,9 |
| Larinks | 103,8 |
| Pljuča | 22,9 |
| Mehur | 3,9 |
| Ledvica | 1,2 |
| Akutna mieloična levkemija | 1,1 |
| Maligni melanom | 1,7 |

| | |
|-------------------------------|---------------|
| Rak dojke | 1,3 za ženske |
| Rak prostate | 1,4 za moške |
| Neznane lokalizacije | 2,7 |
| Endokrine bolezni | |
| Sladkorna bolezen | 1,5 |
| Lipidne motnje | 2,0 |
| Duševne bolezni | |
| Demenca | 1,1 |
| Druge duševne bolezni | 5,5 |
| Nevrološke bolezni | |
| Bolezen motoričnega nevrona | 1,4 |
| Bolezni srca in ožilja | |
| Ishemična bolezen srca | 3,0 |
| Druge srčne bolezni | 1,9 |
| Kap | 2,1 |
| Ateroskleroza | 2,1 |
| Anevrizma aorte | 2,1 |
| Druge bolezni arterij | 5,6 |
| Hipertenzivna bolezen srca | 1,9 |
| Arterijska hipertenzija | 2,4 |
| Bolezni dihal | |
| Pljučnica, gripa, tuberkuloza | 1,9 |
| KOPB | 25,0 |

| | |
|----------------------------|-----|
| Vse okužbe | 2,3 |
| Pljučna fibroza | 1,2 |
| Bolezni prebavil | |
| Ishemična bolezen prebavil | 6,0 |
| Ciroza jeter | 3,1 |
| Druge bolezni prebavil | 2,1 |
| Ledvične bolezni | |
| Ledvična odpoved | 2,0 |

Vse te bolezni skupaj povzročajo 83% od skupne prevelike mortalitete kadilcev v primerjavi z osebami, ki niso nikoli kadile.

Koristi opustitve kajenja

Že po 12h se normalizira nivo CO, v 48 urah se povsem izloči nikotin. V 2-12 tednih se izboljša pljučna funkcija, v 1-9 mesecih se zmanjša kašelj, v 1 letu se tveganje za kardiovaskularne bolezni razpolovi, po desetih letih se razpolovi tveganje za pljučnega raka. Po 15 letih se normalizira tveganje za srčnožilne bolezni. Kajenje povzroča večji in bolj progresiven upad pljučne funkcije z leti. Znižanje pljučne funkcije se po opustitvi kajenja ne popravi. Vendar se hitrost upadanja normalizira in postane podobna hitrosti upadanja pljučne funkcije zdravih nekadilcev.

Po opustitvi kajenja je običajno, da pride do porasta telesne teže, kar dostikrat pomemben razlog zakaj se kadilci ne odločijo za opustitev kajenja. V času opuščanja kajenja je smiselno spodbujati večjo telesno aktivnost. Zdravstveno tveganje povečane telesne teže pa je vsekakor bistveno nižje v primerjavi z koristnostjo opustitve kajenja.

Odvisnost od nikotina

Po definiciji odvisnost pomeni kompulzivno uporabo neke substance, kljub posledicam, ki so škodljive za posameznika in družbo.

Značilnosti odvisnosti so:

- razvije se po ponavljajočem se uživanju droge,
- vključuje močno željo po zaužitju droge,
- prisotne so težave pri obvladovanju jemanja droge,
- vztrajanje pri uživanju droge, kljub škodljivim posledicam,
- večje posvečanje uživanju droge kot drugim aktivnostim in obveznostim,
- povečana toleranca in
- včasih telesne motnje zaradi odtegnitve droge

Nikotin se hitro absorbira iz tobačnega dima v pljučno cirkulacijo in hitro potuje do možganov, kjer se veže na nikotinske holinergične receptorje in povzroči zadovoljujoč občutek. To se začne dogajati že 10-15 s po prvih vdihih cigaretnega dima. Dolgotrajna uporaba povzroči tudi telesno odvisnost povezano z večjim številom receptorjev za nikotin v možganih. Ko nivo nikotina v krvi pade, se začnejo pojavljati odtegnitveni simptomi, kot je anksioznost, razdražljivost, motnje koncentracije, nemir, lakota, želja oz. občutek potrebe po cigareti, moteno spanje, včasih tudi depresija.

Aktivacija holinergičnih nikotinskih receptorjev z nikotinom povzroči sproščanje mediatorjev, kot so acetilholin, norepinefrin, dopamin, serotonin, β endorfin in drugi. Zdi se, da je odvisnost od nikotina še najbolj povezana s sproščanjem dopamina. Dopamin je povezan z občutkom ugodja oz. nagrade. Kronična uporaba povzroči nevroadaptacijo in razvoj tolerance. Odsotnost nikotina pomeni manj intenzivno sproščanje dopamina, ki se manj intenzivno sprošča tudi ob drugih dražljajih, kar vodi v stanje nerazpoloženja. Kadilci dostikrat povedo, da jih cigareta pomirja, vendar to pomeni, da cigareta pomiri nemir, ki ga povzroči znižan nivo nikotina. Nikotin sam namreč nima pomirjevalnega učinka.

Kajenje cigaret z zmanjšano vsebnostjo nikotina

Kadilci zelo natančno zadovoljijo potrebo odvisnih možganov po nikotinu in v primeru cigaret z nižjo vsebnostjo inhalirajo bolj intenzivno in dlje, posledično se škodljivost kajenja ne zmanjšuje, lahko se celo poveča. V zadnjih letih se recimo opaža trend naraščanja adenokarcinoma, kar povezujejo s pogostejšo uporabo cigaret z nižjo vsebnostjo nikotina, kar poveča globino ali volumen inhalacije cigaretnega dima.

Literatura:

1. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351-64.
2. NIJZ Slovenije. <http://www.nijz.si/sl/pozdravljamo-predlog-nove-zakonodajna-podrocju-kajenja>, dostop 8.4.2016
3. Vineis P, Alavanja M, Buffler P et al: Tobacco and cancer: Recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:99-106
4. Hainaut P, Pfeifer GP: Patterns of p53 G->T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis* 2001;22:367-374.
5. Freig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL: Respiratory bronchiolitis: A clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol*.2002;26:647-653.
6. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990;85:505-511.
7. Almirall J, Gonzales CA, Balanzo X, Bolibar I: Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116:375-379.
8. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *NEJM* 2000;342:681-689.
9. B.D. Carter, C.C. Abnet, D. Feskanich, N.D. Freedman, P. Hartge, C.E. Lewis, J.K. Ockene, R.L. et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. *N Engl J Med* 2015;372:631-40.

Patofiziološke osnove kadilske zasvojenosti

prof. dr. **Marko Živin**, dr. med
marko.zivin@mf.uni-lj.si

Uvod

Statistični podatki kažejo, da so bolezni odvisnosti, med katere uvrščamo tudi zasvojenost s kajenjem tobaka, eden od poglobitvinih svetovnih psihosocialnih in zdravstvenih problemov, pri čemer je po raziskavah svetovne zdravstvene organizacije kajenje najpogostejši vzrok smrti, ki bi ga bi bilo možno preprečiti. Tobak vsebuje nikotin in nekatere druge učinkovine, ki spreminjajo duševno stanje tako, da se poveča verjetnost za nastanek odvisniškega vedenja (obnašanja), ki vedno znova pripeljejo do njihovega vnosa v telo. Na razvoj in delovanje možganov nikotin učinkuje tudi prek specifičnih sprememb v izražanju genov, z delovanjem na nikotinske receptorje ter prek epigenetskih vplivov. Ker cigaretni dim poleg nikotina vsebuje še številne toksične in rakotvorne snovi pa je ta zasvojenost povezana predvsem z nastankom bolezni pljuč, pa tudi številnih drugih bolezni. Ta prispevek obravnava podrobneje le delovanje nekaterih možganskih mehanizmov, ki privedejo do zasvojenosti z nikotinom.

Kot za vse druge vrste zasvojenosti je za zasvojenost z nikotinom značilen postopni prehod od tvegane rabe, ki kadilcu začasno prinaša pozitivne kognitivne učinke (povečanje budnosti, pozornosti, delovnega spomina, olajšanje psihičnih težav, olajšanja socialnih interakcije – pripadnost skupini kadilcev), prek škodljive rabe, ko se kljub zavedanju škodljivih posledic (predvsem za telesno zdravje) noče odpovedati kajenju (kljub opozorilom zdravnika in negativnim reklamnim sporočilom), do zasvojenosti, ko se poskusi, da bi abstiniral, sprevračajo v kompulzivno kajenje. Kot za vse zasvojenosti tudi za zasvojenost z nikotinom velja:

2. kongres PULMO | Rakave bolezni v povezavi s kajenjem

- patološki vedenjski vzorec prevzame vodilno mesto v motivacijski hierarhiji, pojavi se stereotipno obnašanje, kompulzivno obnašanje, zoženje vedenjske raznolikosti.
- izguba kontrole nad vnosom nikotina, vnos nikotina presega vnos, ki bi zadoščal za doživljanje ugodja.
- toleranca, za doseganje enakega učinka je potreben vedno večji vnos nikotina.
- odtegnitveni sindrom, prenehanje jemanja nikotina sproži predvsem neprijetne psihične povratne učinke, katerim se lahko pridružijo še telesni povratni učinki.
- več neuspešnih poskusov abstinence
- senzitivizacija, relativno nizek odmerek nikotina (npr. pasivno kajenje) ali izpostavljenost dražljajem, povezanih s kajenjem, sproži hlepenje po kajenju
- anhedonija. V obdobju abstinence je zvišan prag za doživljanje ugodja.

Možganski motivacijski sistem

Ta sistem je pomemben za preživetje posameznika in človeške vrste saj na primer uravnava prehranjevanje, spolno in starševsko obnašanje pa tudi obnašanje pri odzivu na stresne okoliščine s pobegom ali bojem. Motivacijski sistem v svoji najbolj temeljni, podedovani, instiktivni obliki deluje kot skupek pogojni refleksov, ki omogočajo homeostazo prek zadovoljevanja omenjenih osnovnih potreb. Pri tem gre za relativno preprost mehanizem učenja s pogojevanjem, po principu korenčeka in palice, oziroma za odločanje o tem, katero obnašanje se nam splača, katero ne splača. Omogoča torej nastanek apetitivnega obnašanja, ki nas lahko pripelje do ugodja oziroma averzivnega obnašanja, s katerim se lahko izognemo ali preprečimo neugodje. Možganski motivacijski sistem sestavljajo številna med seboj povezana področja možganov. Zaradi poenostavitve naj omenim samo tri področja: čelno možgansko skorjo, jedro akumbens v globini možganov in ventralno tegmentalno jedro v srednjih možganih, katerega živčne celice tako v akumbensu kot v čelni

skorji sproščajo živčni prenašalec dopamin. Dopamin ima pomembno vlogo pri nastanku in vzdrževanju zasvojenosti, kakor tudi pri nastanku odtegnitvenega sindroma in sprožanju recidiva v obdobju abstinence.

Apetitivni in konzumatorni vidik motiviranega obnašanja

Apetitivni vidik je izražen z obnašanjem, ki privede do stika z dobrino. Za doseg cilja so pogosto potrebni kompleksni vedenjski vzorci in strategije, pridobljene z učenjem in kognicijo. Apetitivno obnašanje in doživljanje ugodja posnemajo učinki drog, ki delujejo na dopaminergični sistem (na primer psihomotorični stimulansi med katere uvrščamo tudi nikotin). Konzumatorni vidik pa se izraža z nizom usklajenih endokrinih, vegetativnih in sensorimotoričnih refleksnih odzivov, ki nastopijo neposredno ob stiku, prilastitvi, uporabi ali zaužitju dobrine. Navadno ga spremlja sprostitvev napetosti, potešitev in doživljanje intenzivnega ugodja. Konzumatorno obnašanje in doživljanje ugodja posnemajo učinki droge, ki delujejo na opioidni sistem (opijati).

Fiziološka vloga dopamina pri nastanku apetitivnega obnašanja

Dopamin v akumbensu v interakciji z drugimi živčnimi prenašalci vzdraži celice, katerih vzdraženje občutimo kot ugodje ter pripomore, da si zapomnimo obnašanje, ki nas je pripeljalo do ugodja. Ko se ponovno pojavijo okoliščine, ki so pripeljale do ugodja, jih čelna skorja prepozna in sproži sproščanja dopamina v subkortikalnih jedrih, s čimer sproži zapomnjeno apetitivno obnašanje, ki ga spremlja ugodje ob zavesti, da nas čaka nagrada v obliki konzumacije (učenje s pozitivnim pogojevanjem).

Vloga dopamina pri nastanku zasvojenosti

Vse psihoaktivne snovi, ki povzročajo zasvojenost, bodisi neposredno ali posredno povzročajo sproščanje dopamina. Ponavljajoče in dolgotrajno

dopaminsko draženje v postsinaptičnih nevronih sproži izražanje genov, ki jim pravimo molekularna stikala za nastanek odvisnosti. Ta genska stikala imajo številne specifične učinke: na primer, da povzročijo povečano ali zmanjšano izražanje receptorjev za živčne prenašalce nevronov motivacijskega sistema, kar je podlaga za nastanek vedenjske senzitivacije in tolerance, ki vzdržujeta zasvojenost ter da se zmanjšana zmožnost čelne skorje pri uravnavanju sproščanja dopamina. Nekatere vrste postsinaptičnih živčnih celic možganskega sistema za nagrajevanje so namreč programirane tako, da se začno upirati pretiranemu dopaminskemu vzdraženju. Spremembe v izražanju receptorskih genov so takšne, da droga sčasoma povzroča vedno močnejše apetitivne učinke (senzitivacija), pri čemer pa se zmanjša zmožnost doživljanja ugodja ob konzumaciji (toleranca). Po drugi strani pa je razvoj tolerance lahko tudi posledica prevlade aktivnosti nevronov, ki oponirajo nevronom, katerih vzdraženje povzroča občutek ugodja. Ob odtegnitvi droge, se aktivnost nevronov ugodja takoj ugasne, povečana aktivnost oponentnih nevronov pa šele z zakasnitvijo, kar v času prevlade njihove aktivnosti občutimo kot psihično ali telesno neugodje. Tako prisotnost droge v možganih postaja vse bolj pomembna za preprečevanje abstinencijske krize, t.j. psihofizičnega neugodja, ki nastane, kadar droge ni v možganih (povratni učinki, odtegnitveni sindrom). Ko se to zgodi, motivacijsko kolo, ki ga poganja droga, le še stežka zaustavimo saj ga še dodatno poganja neugodje, ki ga občutimo ob odtegnitvi (učenje z negativnim pogojevanjem). Motivacijski sistem začne delovati podobno kot pri zadovoljevanju osnovnih potreb, ko smo kaznovani s hudim neugodjem, na primer z lakoto in žejo, če si ne priskrbimo hrane ali vode, le da smo sedaj za »normalno« delovanje možganskega sistema za nagrajevanje odvisni od droge.

Vloga dopamina pri sprožanju recidiva

Težava z omenjenimi genskimi stikali je v tem, da jih zaenkrat še ne znamo izklopiti. Četudi odvisna oseba premaga abstinencijsko krizo, namreč krempelji zasvojenosti ne popustijo. Živčne celice, ki so v času jemanja droge sprožale apetitivno vedenje so še vedno preobčutljive na dopamin. V

stresnih okoliščinah, ob zavžitju katere koli droge ali že zgolj ob ponovni izpostavljenosti okoliščinam povezanih z jemanjem droge, se namreč sprošča dovolj dopamina, da povzroči hlepenje po drogi in recidiv odvisniškega vedenja. Paradokсно pa ima ob tem zasvojenost oseba še trajno oslabiljeno motivacijo za aktivnosti, ki niso povezane z drogo saj se ji zmanjša zmožnost doživljanja ugodja v običajnih življenjskih okoliščinah. To se najbrž zgodi zaradi izčrpanja ali okvare dopaminskih nevronov med dolgotrajnim zastrupljanjem motivacijskega sistema z drogo.

Učinki nikotina na motivacijski sistem

Učinke nikotina na motivacijo pripisujemo njegovemu neposrednemu stimulatornemu delovanju na nevrone motivacijskega sistema, ki večinoma izražajo tudi nikotinske acetilholinske receptorje. Holinergični prenos v čelni skorji je pomemben za že omenjene kognitivne funkcije čelne skorje (usmerjena pozornost, delovni spomin, odločanje). Meritve so pokazale, da ima že ena pokajena cigareta za posledico nekaj urno polno zasedenost nikotinskih receptorjev. Pri kroničnih kadilcih pa so ugotovili reverzibilno povečano izražanje nikotinskih receptorjev v čelni skorji, kakor tudi patofiziološke spremembe le-te in njenih povezav s subkortikalnimi motivacijskimi jedri. Za nastanek, vzdrževanje in recidiv nikotinske zasvojenosti pa je najbrž odločilnega pomena izraženost nikotinskih receptorjev v membranah dopaminskih nevronov, kjer kot presinaptični heteroreceptorji omogočajo holinergično spodbujanje sproščanja dopamina. Nikotin povzroči kratkotrajno povečano koncentracijo dopamina v akumbensu že približno 10 sekund po inhalaciji cigaretne dima, zato ima kajenje zelo velik potencial za nastanek pogojnih refleksov, ki botrujejo želji po ponovni inhalaciji in hitremu nastanku kadilske zasvojenosti. K nastanku zasvojenosti poleg nikotina najbrž prispevajo tudi druge snovi v tobačnem dimu, na primer nekateri presnovki acetaldehida, ki imajo zaviralni učinek na encim razgradnje dopamina, monoamin-oksidozo s čimer ojačujejo dopaminergične učinke nikotina. Pri kroničnih kadilcih pa so ugotovili tudi bolj dolgotrajne spremembe izraženosti dopaminskih receptorjev, ki najbrž otežujejo

odvajanje od kajenja in povečujejo tveganje za recidiv tudi v obdobju dolgotrajnejše abstinence.

Literatura:

1. Živin M. Patofiziologija zasvojenosti. V Pirkmajer S, Ed. Patološka fiziologija. Učbenik za študente farmacije, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana; 2015
2. Jasinska AJ, Zorick T, Brody , Stein EA. Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*, 2014;84:111-22.

Skriti tumorji pljuč

Zala Leštan, dr. med. in doc. dr. Marjeta Terčelj, dr. med.
zala.lestan@gmail.com, marjeta.tercelj@kclj.si

Tumor pljuč pri kadilki s postspecifičnimi spremembami

Uvod

Lezije na pljučih, še posebej pri rizičnih skupinah (kadilcih, izpostavljenih azbestu, bolnikih z anamnezo karcinoma ORL področja ali dihal) zahtevajo diagnostično opredelitev. Pri bolnikih z znaki prebolele pljučne tuberkuloze je rentgenska slika pljuč že tako spremenjena. Za pravočasno ugotavljanje novonastale spremembe ali progressa je tako potrebno redno in dovolj pogosto spremljanje.

Prikaz primera

67- letna kadilka je bila sprejeta za nadaljnjo diagnostiko zgotovitve v desnem zgornjem pljučnem režnju. V anamnezi je navajala že več kot pol leta trajajoč suh kašelj ter nenamerno izgubo 16 kg teže v pol leta. Na računalniški tomografiji prsnega koša sta bili poleg sprememb v sklopu KOPB vidni večja in manjša spikulirana lezija v desnem zgornjem pljučnem režnju ter povečana bezgavka v desnem kardiofreničnem kotu in hkrati tudi manjše okrogle lezije v levem zgornjem pljučnem režnju. Narejena je bila bronhoskopija, histologija je govorila za postinfekcijske brazgotinske spremembe. Kulture iz aspirata so bile negativne na *M. tuberculosis*, Mantoux test je bil pozitiven. Spremembe so bile opredeljene kot

postspecifične po preboleli tuberkulozi. Gospa je bila naročena na kontrolno slikanje pljuč čez 1 mesec, a se ni odzvala.

Čez 1 leto je bila ponovno hospitalizirana, tokrat zaradi novonastalega infiltrata v levem zgornjem pljučnem režnju, s sumom na pljučnico, ki pa ni regresiral po antibiotiku. V pljučnem statusu ni bilo posebnosti. Tipna so bila povečana jetra. Na ponovni računalniški tomografiji prsnega koša s kontrastom je bil v levem zgornjem pljučnem režnju viden jasen progres v obliki obsežnega tumorskega infiltrata, ki je preraščal strukture zgornjega dela levega hilusa in vraščal v mediastinum - na mestu majhnih zgostitev v levem zgornjem pljučnem režnju na prvem posnetku. Desno so se v zgornjem režnju pojavile nove zgostitve. Na računalniški tomografiji glave ni bilo znakov za zasevke, UZ trebuha pa je pokazal številne zasevke v jetrih ter povečane abdominalne bezgavke.

Ob ponovni bronhoskopiji je bil že endoskopsko viden tumor v ustju lobarnega bronha za levi zgornji pljučni reženj s progresom v levi glavni bronh. Desno novih sprememb ni bilo. Histopatološko je bil dokazan invazivni drobnocelični rak. Na pulmološko-onkološkem konziliju smo se dogovorili za onkološko zdravljenje, saj kirurški poseg zaradi razširjenosti bolezni ni bil več možen.

Zaključek

Pri bolniku z dejavniki tveganja, kot so kajenje več kot 10 let, starost več kot 45 let, je potrebno vsako novo spremembo na slikovni diagnostiki etiološko opredeliti, predvsem v smislu določitve maligne ali benigne narave sprememb. Četudi smo na eni strani dokazali, da gre za benigno raščo, drugih sprememb v drugem pljučnem krilu ne moremo pripisati isti etiologiji, ampak je potrebno vsako neopredeljeno lezijo pri tej skupini bolnikov spremljati po doktrini opazovanja neopredeljene lezije na pljučih. Če bi bolnica prišla na priporočeno kontrolo po treh mesecih, kot je bilo dogovorjeno, bi imela večje možnosti zgodnejšega odkritja tumorja v levem pljučnem krilu in s tem večjo možnost preživetja zgodnje oblike pljučnega raka.

Bolečine v rami kot spregledan prvi simptom

Pancoastovega tumorja

Uvod

Pancoastov tumor pljučnega vrha je redek tumor, ki pa ima tipično klinično sliko, ki je posledica lokacije in zgodnjega vraščanja v okolne strukture, npr. rebra in vretenca. Zanj je značilna bolečina v rami in po ulnarni strani roke zaradi vraščanja v brahialni pletež ter Hornerjev sindrom ob prizadetosti simpatičnih vlaken.

Prikaz primera

Naš bolnik je 53-letni polagalec asfalta, ki že 30 let pokadi škatlico cigaret na dan. Pred letom dni in pol so se pojavile hude bolečine v levi rami, ki so se širile v levo roko in ga ovirale pri opravljanju poklica. Zaradi hudih bolečin je bil večkrat pri svojem družinskem zdravniku, ki mu ni verjel in ga je smatral, da želi samo bolniški stalež v izogib opravljanju svojega dela. Eno leto je tudi opazil slabšo moč v mišicah leve roke, ni zmozel več skleniti prstov na levi roki. Opazil je odsotnost potenja po levi rami ter po levi polovici obraza. Zadnje tričetrta leta je bil zaradi zmanjšane funkcionalnosti leve roke v bolniškem staležu, brez nadaljnje diagnostične obravnave. Zato je pred štirimi meseci zamenjal družinskega zdravnika, z obrazložitvijo, da gre za hude bolečine, za katere mu prejšnji zdravnik ni verjel. Nova zdravnica mu je verjela, opazila je telesno upadlost in shiranost ter ga zato poslala na rentgensko slikanje pljuč ter slikanje hrbtenice v predelu, kjer ga je bolelo in nato napotila še k ortopedu. Radiolog na RTG rame in hrbtenice ni opazil nobenih posebnosti, ortoped pa mu je predpisal analgetike in težave pripisal stari poškodbi lopatice.

Zaradi produktivnega kašlja s primesjo krvi je bil teden dni pred sprejemom obravnavan v pulmološki ambulanti. Na RTG pc se je na PA, še bolj pa na profilnem posnetku opazila tumorska masa. Na računalniški tomografiji prsnega koša s kontrastom se je videla tumorska masa levo

paravertebralno v nivoju Th2-3, z destrukcijo 2/3 korpusa vretenca Th3 in polovice korpusa vretenca Th2 ter destrukcijo paravertebralnega dela 3. rebra- Pancoastov tumor. Drugje v telesu ni bilo videti zasevkov. Bolnik je bil zaradi grozečega zloma vretenc s potencialnim nastankom paraplegije prednostno sprejet na oddelek.

Ob kliničnem pregledu smo ugotavljali izrazito slabšo moč v levi rami in roki, roka je bila na toplejša, prisotna je bila anhidroza. Izostanek znojenja je bil opazen tudi po levi polovici obraza, ptoze in mioze ni bilo. Z bronhoskopijo smo ugotovili nedrobnocelični karcinom pljuč.

Zaradi bolečine ob vraščanju karcinoma v brahialni pletež je bila uvedena protibolečinska terapija z opiodi, zaradi destrukcije vretenc smo konzultirali travmatologa, ki se na podlagi opravljenih preiskav in bolnikove simptomatike za operativno fiksacijo, glede na obseg operacije, ni odločil. Po sklepu konzilija je bilo pri bolniku indicirano takojšnje paliativno obsevanje hrbtenice, po katerem bo spremljan še pri travmatologih.

Zaključek

Naše sporočilo je, da moremo v prvi vrsti bolniku verjeti, posebnemu tistemu, ki ima številne dejavnike tveganja za nastanek pljučnega raka in bolečino, ki je zelo sumljiva za kostne metastaze. Bolečine z znaki nevrološke prizadetosti lahko nastanejo kjerkoli v poteku živca od hrbtenjače. Ugotavljanje vzroka zahteva celostni pristop k diagnostiki, kjer se ne zadovoljimo le z blaženjem bolečine in negativnimi izvidi rentgenskih preiskav, ki so slabo občutljive. Eden od možnih vzrokov pri kadilcih je tudi Pancoastov tumor. Če so pridruženi še znaki Hornerjevega sindroma, je to diagnozo vsekakor potrebno izključiti, tudi z drugimi, bolj specifičnimi diagnostičnimi metodami, kot sta računalniška tomografija in scintigrafija skeleta.

Zgodovina pljučnega raka

prof. dr. **Zvonka Zupanič Slavec**, dr. med.
zvonka.zupanic-slavec@mf.uni-lj.si

Povzetek

Pljučni rak je bil do 20. stoletja zelo redka bolezen. Prvi so jo spoznavali renesančni zdravniki v različnih rudnikih kot »rudarsko bolezen« in jo povezovali z vdihavanjem prašnih in hlapnih delcev rude. Dejansko pa so bili večinoma prisotni radonovi hlapi, ki se sproščajo iz uranove rude. Rudarji so umirali mladi za pljučno simptomatiko. Tovrstni zapisi so ohranjeni iz leta 1761 tudi iz idrijskega živosrebrnega rudnika, izpod peresa zdravnika G. A. Scopolija. Prvi v svetu znani opis pljučnega raka pa datira prav tako v leto 1761 in je delo italijanskega patologa Morgagnija. Proti koncu 19. stoletja so se patologi začeli bolj ukvarjali s pljučnim rakom, ker je njegova incidenca naraščala. Epidemiološko spremljanje je v približno 90 % kazalo na povezanost s kajenjem. Iz katrana, ki je prisoten v cigaretah, je Cook s sodelavci sredi 20. stoletja izoliral dibenzantracen, kancerogeni aromatični policiklični ogljikovodik. Sledilo je zdravstveno informiranje o nevarnostih kajenja na različnih ravneh. Za pljučnim rakom redko zbolevalo tudi nekadilci, ki imajo družinsko anamnezo te bolezni in kaže tudi na njeno genetsko pogojenost. Le s preprečevanjem kajenja pa lahko preprečimo strašno epidemijo te bolezni, ki je na pohodu.

Uvod

Četudi se zdi, da bi pljučni rak lahko bila ena izmed tistih bolezni, ki so od nekdaj spremljale človeštvo, dosegljivi historični viri pričajo drugače. Delno je temu vzrok v daljši dobi razvoja pljučnega raka in kratki življenjski dobi ljudi preteklih časovnih obdobj, delno v redkih obdukcijah odmaknjenega časa, najverjetneje pa tudi pri spremenjenih vzrokih njegovega nastanka.

Pregled skozi čas

Renesančni medicinski viri poročajo o rudarjih, ki so pogosto obolevali za pljučnimi boleznimi in za njimi kmalu umirali. O tem piše začetnik medicine dela Nemeč Ulrich Ellenbog (1440–1499), ki je v letu 1473 napisal prvo razpravo s področja industrijske higijene na svetu *Von den giftigen besen Tempffen und Reuchen* (O strupenih hudih parah in dimih). Delo je bilo natisnjeno v Augsburgu šele leta 1524. Knjižica je bila namenjena obrtnikom, v prvi vrsti zlatarjem, kot zdravstveno-prosvetno navodilo, kako naj se zaščitijo pred škodljivimi izparinami. V angleščino je bila prevedena šele leta 1932 in objavljena v reviji Lancet. (1)

Zgodovinsko pomembno je tudi delo sina rudniškega zdravnika, ki je delal v rudniku svinca v Beljaku, Paracelsusa, ki se je že zgodaj seznanil z različnimi rudarskimi boleznimi. O njih je med leti 1530–1535 napisal razpravo *Von der Bergsucht und anderen Bergkrankheiten* (O silikozi in drugih poklicnih boleznih rudarjev). Natisnjena je bila v Dilingenu leta 1567. (2) Velja za prvo znanstveno monografijo o rudarskih boleznih in hkrati o eni sami vrsti poklicnih bolezni. Paracelsus jo je posvetil rudarjem, delavcem iz talilnic, vlivalcem kovancev, zlatarjem, alkimistom in vsem, ki se ukvarjajo s kovinami in minerali. Posebej dobro je popisal t. im. »rudarsko ftizo«, to je pnevmokoniozo s tuberkuloznimi zapleti, za katero se morebiti skriva pljučni rak. (3) Temu delu je sledila še razprava o rudarstvu *De re metallica* (4), ki je bila leta 1556 natisnjena v Baslu. Njen avtor Georg Bauer z latinskim priimkom Agricola (1495–1555) je bil

rudniški zdravnik pri rudarjih niklja in kobalta v Schneebergu na Saškem. Tudi on je popisal metode izkopavanja rude in predelave kovin, vendar je napisal še poglavje o boleznih rudarjev, med njimi o boleznih pljuč, kjer je predlagal preventivne ukrepe. Poudaril je pomen dobrega zračenja prostorov, da bi se zmanjšala količina prašnih in plinskih delcev, ki škodijo rudarjem. Predlagal je tudi uporabo mokre krpe pred usti in nosovi rudarjev. Zapisal je celo, da so nekatere z rudarji poročene žene zaradi njihove velike smrtnosti preživele celo sedem mož!

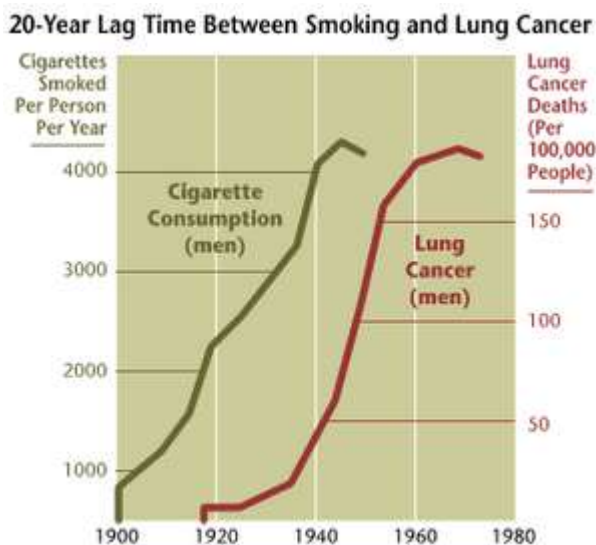
Takrat še niso vedeli, zakaj rudarji pogosto in mladi umirajo. Šele leta 1879 sta Harting in Hesse ugotovila, da so umirali zaradi pljučnega raka. Naknadno so namreč ugotovili, da so bili v rudnikih srebra, niklja, bizmuta, kobalta in arzena delavci izpostavljeni radonu, radioaktivnemu plinu, ki nastaja pri razpadu uranove in sorodnih rud. Ta je povzročal raka na pljučih. Med leti 1876 in 1938 je za posledicami te bolezni, ki je v povprečju trajala 25 let, v Nemčiji in na Češkoslovaškem zbolelo okoli 60–80 % rudarjev. Bolezen so imenovali *Bergkrankheit* oziroma rudarska bolezen. Čeprav so najprej krivili vdihavanje delcev rude, so naposled spoznali, da je glavni krivec izhlapevanje radioaktivnega plina radona. (5)

Leta 1761, v šestem letu svojega dela v Idriji, je Giovanni Antonio Scopoli popisal svoja spoznanja o bolezni idrijskih živosrebrnih rudarjev v knjigi *De Hydrargyro Idriensi. Tentamina physico-chemico-medica* (O idrijski hidrargirozi; poskus fizikalne, kemijske in medicinske predstavitve). Zapis natančno predstavlja zdravstvene težave tamkajšnjih rudarjev, med njimi t. im. rudarsko astmo s kašljem in dušenjem, ki jo je opisal kot pnevmokoniozo s tuberkulozo. Njeno klinično sliko je dopolnil z etiološkim raziskovanjem in z obdukcijскими izvidi. (6, 7, 8) Tudi Scopoli opisuje veliko umrljivost rudarjev.

Prvi dejanski opis pljučnega raka pritiče prominentnemu italijanskemu patologu Morgagniju v letu 1761. V letu 1904 je Sehrt pri raziskavi uspel zbrati skupno 177 objavljenih primerov. Osem let za njim (1912) je Adler v pomembni monografiji zbral že 374 primerov. Tudi on je menil, da sodijo pljučni tumorji med zelo redke bolezni. A že leta 1937 je

Simons potrdil njihovo naraščajočo incidenco. Raziskovalci so bili takrat med drugim mišljenja, da je pljučni rak povezan s tuberkulozo, saj je bilo prav v tistem času veliko jetike. Proti koncu tridesetih let pa je prevladalo prepričanje, da je bolezen vzročno povezana s kajenjem, a tudi s premogovim prahom in katranom. Prav iz katrana je Cook s sodelavci izoliral dibenzantracen, ki je bil prvi prepoznani kancerogeni aromatični policiklični ogljikovodik. (9) V petdesetih letih so opravili temeljite študije, ki so pokazale nedvomno korelacijo med kajenjem in pljučnim rakom. (10) Študije so se nadaljevale in z njihovimi izsledki so začeli opozarjati, da kajenje skupaj s škodljivimi dejavniki v industriji, tudi z azbestom (mezoteliom), močno poveča tveganje za nastanek pljučnega raka (11).

Kajenje, odkritje, ki je v Evropo prišlo iz Novega sveta, je postopoma preplavilo ves svet in se zlasti v 20. stoletju razširilo med ljudmi. Dokler so posamezniki kadili cigare, je bila uporaba tobaka majhna. Zvijanje tobaka v cigarete je njegovo razširjenost sicer povečalo, pri tem pa je prišlo tudi do uporabe manj kakovostnega tobaka, vendar njegova uporaba še vedno ni bila množična. Ključen moment za razvoj kajenja je bil stroj za zvijanje cigaret, ki ga je patentiral James E. Bonsack leta 1881, ter je proizvedel 200 cigaret z majhnimi proizvodnimi stroški. Tobačna industrija je tako začela



Slika 1: 20-letna latenca med kajenjem in razvojem raka na pljučih.

svoj dobičkonosni pohod. Tudi čas za kajenje je bil idealen. Prihajajoča prva svetovna vojna je med ljudmi ter predvsem med vojaki in njihovimi ženami ustvarjala napetost, tako da so ljudje iskali zadoščenje v kajenju. Poraba tobaka je naraščala in se nadaljevala tudi v času druge svetovne vojne. Kajenje se je začelo manjšati šele od leta 1964 naprej po prvem poročilu o škodljivih posledicah kajenja, ki ga je posredoval najvišji ameriški zdravstveni urad. Šele s tem poročilom so začeli konkretno seznanjati ljudi o škodljivosti kajenja. (5)

Kratek historični pregled pokaže, da je bil pljučni rak skozi zgodovino medicine zelo redka bolezen, ki se je pojavljala pri rudarjih, kjer je bil v rudnikih prisoten radioaktivni plin radon. S širjenjem kajenja je proti koncu 19. stoletja postajal vse pogostejši, z epidemijo kajenja pa je pljučni rak postal najpogostejši maligni tumor na svetu. Ni čudno torej, da je že leta 1974 bil obravnavan na Plečnikovem memorialu in danes, ko nas skrbijo grozljivi podatki o tej vrsti raka, se ponovno strokovno posvetujemo o tem problemu.

Nekaj epidemioloških podatkov

V industrializiranih državah je bronhogeni karcinom najpogostejša smrtna rakava bolezen. Včasih je to veljalo predvsem za moške, med katerimi je ta rak povzročil približno tretjino smrti zaradi raka, zdaj je postal vodilen tudi pri ženskah. Največja incidenca pljučnega raka je med 40 in 70 letom starosti. Razmerje med moškimi in ženskami, zbolelimi za pljučnim rakom, je trenutno 2 : 1. Zaradi bronhogenega karcinoma umre desetkrat več moških kadilcev kot nekadilcev. Epidemiološki podatki dokazujejo, da je poglaviti vzrok, ki vodi do pljučnega raka, kajenje. Povezavo so dokazali pri 90 % obolelih moških in pri 75–80 % vseh smrti zaradi raka na pljučih.

Incidenca pljučnega raka je rasla od leta 1878, ko so predstavljali le 1 % vseh tumorjev, ki so jih zasledili pri obdukcijah patološkega inštituta dresdenske univerze v Nemčiji, do leta 1918, ko je njihovo število naraslo na 10 % in do leta 1927 na več kot 14 %. Bilo je očitno, da je s prehodom v novo stoletje in s prvo svetovno vojno začelo drastično naraščati število

prizadetih s pljučnim rakom. Po dolgotrajnem kroničnem bronhitisu, ki so ga opazovali pri skoraj vseh primerih, je bilo življenje zbolelih po ugotovitvi raka kratko. Zbolelim je preostalo le še 6 do 24 mesecev življenja.

Pojavljati se je začelo vprašanje, koga kriviti za tako skokovito naraščanje pljučnega raka. Prva ugibanja so se naslanjala na onesnaženost zraka, ki so jo povzročili razvoj industrije, asfaltiranje cest, uporaba avtomobilov, ter tudi na pandemijo španske gripe leta 1917/18, a so kmalu ugotovili, da se je pljučni rak začel pogosteje pojavljati tudi pri ljudeh, ki tem dejavnikom niso bili izpostavljeni. Šele leta 1929 je nemški zdravnik Fritz Lickint prvi povezal uporabo cigaret in bolnike z rakom na pljučih in bil prvi, ki je javnost opozoril na posledice te do tedaj domnevno neškodljive razvade. (12) Do leta 1940, ko so z raziskavami dokazali povezanost večje uporabe tobačnih izdelkov z naraščanjem pljučnega raka, je ta vrsta raka napredovala na drugo mesto pogostnosti, takoj za rakom na želodcu. Pri ljudeh je to spoznanje povzročilo veliko negotovanja, saj niso bili pripravljeni sprejeti dejstva, da jih kadilska odvisnost potencialno smrtno ogroža. Tobačni izdelki so takrat postali ne le najpomembnejši vzrok za razvoj pljučnega raka, pač pa tudi edini dejavnik, pri katerem bi lahko dosegli zmanjšanje ali popolno ukinitvev uporabe.

V zadnjih desetletjih zdravniki opažajo razlike pri pogostnosti pojavljanja določenih oblik pljučnega raka. V zgodnjih študijah so kot najpogostejšo obliko navajali ploščatocelični karcinom epitelija, ki obdaja dihalne poti, sedaj postaja vse pogostejši periferni adenokarcinom. To je verjetno posledica sprememb, ki so jih proizvajalci uvedli pri izdelovanju cigaret. V želji, da bi zmanjšali vpliv škodljivih snovi tobaka, so cigaretam začeli dodajati filtre. Kadilci so se temu prilagodili z novim načinom kajenja. Da bi zadostili svoji potrebi po tobaku in dosegli enak učinek kot prej, so začeli inhalirati globlje in zadrževati dim v sebi dalj časa. S tem so se izognili policikličnim aromatskim ogljikovodikom, ki so glavni povzročitelji ploščatoceličnega karcinoma, bolj pa so se izpostavili hlapljivim karcinogenom in nitrosaminom, povzročiteljem adenokarcinoma.

Vsi dokazi o povezanosti kajenja in vdihavanja radona z nastankom pljučnega raka ostajajo le izkustveni. Eksperimentalna toksikologija je le malo prispevala k razumevanju mehanizma nastanka pljučnega raka. Doslej je bilo narejenih le nekaj študij, v katerih so s poskusi na živalih dokazali vzročno povezanost med kajenjem tobaka in nastankom pljučnega raka. (5, 12) Dandanes pa tudi videvamo primere pljučnega raka pri nekadilcih. Nekateri med njimi imajo tudi družinsko anamnezo, kar govori za dednost. Nekateri posamezniki pa imajo moten metabolizem in proizvajajo več prostih radikalov, kar prav tako prispeva h karcinogenezi. Bodoče molekularne raziskave bodo gotovo tekle tudi v tej smeri. (13)

Boj proti uporabi tobačnih izdelkov se nadaljuje. Zdravstvo po vsem svetu se trudi, da bi ljudje spoznali škodljive posledice te razvade. O tem obveščajo revije, časopisi in drugi mediji, še vedno pa so po svetu milijoni ljudi, ki umirajo za posledicami kajenja. Nekatero državo, med njimi v letu 2007 tudi Slovenija, so stopile še korak naprej. Prepoved kajenja v javnih zaprtih prostorih se je razširila na vse zaprte prostore. Kajenje postaja bolj in bolj nezaželeno razvada in ljudje se vedno bolj zavedajo temačne poti, po kateri lahko vodi. Vprašanje je, kdaj se bodo tudi tobačni izdelki pridružili skupini preostalih prepovedanih substanc.

Literatura:

1. Ellenbog U. Treatise On Industrial Hygiene. Lancet, 1932; 1: 270-71.
2. Grmek M. D. Povijest medicine rada. Arh. hig. rada, 8 (1957), 141.
3. Rosen G. The History of Miner's Diseases. New York: 1943: 64-87.
4. Agricola G. De re metallica. Basel, 1561, lib. IX: 343.
5. Witschi H. A Short History of Lung Cancer. Toxicological Sciences; 64, 4-6 (2001).
6. Pintar I. Johannes Antonius Scopoli in njegovo prizadevanje za obrtno higieno. Arh. hig. rada, 5 (1954); 3-4: 309-320.
7. Zupanič-Slavc Z. Slovenski začetki medicine dela v Idriji v 18. stoletju. Med Razgl 1996, 35: 581-591.
8. Zupanič Slavc Z. Occupational medicine in Idria mercury mine in 18th century. Vesalius, December 1998, letn. 4, št. 2, str. 51-59.
9. Pettengill OS, Faulkner CS, Wurster-Hill DH, Maurer LH, Sorenson GD, Robinson AG, Zimmerman EA. Isolation and characterization of a hormone-producing cell

2. kongres PULMO | Rakave bolezni v povezavi s kajenjem

- line from human small cell anaplastic carcinoma of the lung. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 511-8.
10. Hammond EC, Horn D. Tobacco and Lung Cancer. CA Cancer J Clin 1952; 2: 97-8.
 11. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. Br J Ind Med 1955;12:81-6.
 12. Lickint F. Tabak and Tabakrauch als aetiologischer Faktor des Carcinoms. Krebsforsch Z. 1929; 30: 349-65.
 13. Internetni vir: <http://www.edinformatics.com/biotechnology/cancer.htm>. Datum stika: 26.10.2007.

Diagnostika in zgodnje odkrivanje pljučnega raka

prof. dr. **Marjeta Terčelj**, dr. med.
marjeta.tercelj@kclj.si

Povzetek

Pljučni rak je najpogostejši rak pri moških in v zadnjem času močno narašča pri ženskah. Etiološko je povezan predvsem s kajenjem, kronično obstruktivno pljučno boleznijo in azbestnimi vlakni z latentno dobo tudi do 20 let. Uspehi zdravljenja žal niso zadovoljivi. Pet let po diagnozi preživi le približno 10% bolnikov, Zaenkrat je edino dokončno zdravljenje kirurško, v zadnjem času pa so možnosti za podaljšanje in izboljšavo kvalitete življenja nekoliko večje s kombinacijo onkoloških terapij. je pa preživetje je najbolj tesno povezano s stadijem bolezni. Žal ga v zgodnjem, še ozdravljivem stadiju redko odkrijemo, ker takrat večinoma ne povzroča simptomatike.

Možnost za boljše preživetje je v boljši diagnostiki, ki bi odkrila več tumorjev v zgodnjih stadijih, morda že v stadiju prekanceroze. Uvajamo nove metode: spiralni CT, kvantitativna citologija izkašljaja, izboljšane endoskopske metode – fluorescentna in spektralna bronhoskopija ter preiskave prirojene dovzetnosti.

Epidemiologija

Pojavnost pljučnega raka pri moških je v razvitih državah naraščala do devetdesetih let in je takrat znašala več kot 90/100.000 moških, na Škotskem celo 130/100.000 moških. Kasneje je pojavnost pri moških zelo upadla. Pri ženskah se pojavnost pljučnega raka še vedno veča (1- 3). V Združenih državah je sedaj pljučni rak pri ženskah najpogostejši vzrok smrti. V Sloveniji se je pojavnost pljučnega raka pri moških večala do leta 1995, nato je pojavnost padala in je leta 1998 bila 82/100.000 moških (19% vsega raka pri moških). Pri ženskah se pojavnost stalno veča, leta 1998 je bila 19/100.000, pljučni rak je pomenil 5% vsega raka. Razmerje moški proti ženskam je bilo 4 : 1 (4). Pet letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom v stadiju IA in IB je 60–75% (5). Na žalost pa ima skoraj polovica bolnikov ob odkritju pljučnega raka že oddaljene metastaze, zato je povprečno 5-letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom samo okoli 10-15% (3-5). V Sloveniji je bilo povprečno 5-letno preživetje pri moških 8%, pri ženskah pa 0% (6).

Etiopatogeneza

Kancerogeneza je motnja celičnega ciklusa in je posledica več molekularnih sprememb na recesivnih in dominantnih genih, ki so vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic. Pomembna je presnova kancerogenov, njihova odstranitev ali pretvorba v dejavno obliko (7,8). Prekancerozne spremembe bronhialne sluznice nastajajo lahko multifokalno (vpliv kancerogenov na več predelov v pljučih), zato se iz njih lahko razvijejo sinhroni (ob istem času) ali metahroni (ob različnem času) pljučni tumorji (2 ali več) (8). Kajenje je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek raka pljuč. Pljučni rak se razvije pri 10-20% kadilcev (3). Drugi dejavniki tveganja za razvoj raka pljuč so: onesnažen zrak, azbestni prah, izpostavljenost arzenu, radioaktivnemu sevanju, radonu, policikličnim ogljikovodikom, in vinilkloridu, kromu, niklju, beriliju, kadmiju, svincu, stranski produkti pri proizvodnji aluminija, uplinjanju premoga, proizvodnji koksa, topljenju železa in jekla, pri delu z močnimi

anorganskimi kislinami in izpostavljenost kremenčevemu prahu. Po nekaterih podatkih naj bi bil pljučni rak pogostejši pri ljudeh, ki jedo veliko živalske maščobe, pri ženskah s kratkimi menstruacijskimi cikli, po nekaterih prebolelih virusnih okužbah. Pljučni rak je pogostejši pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi z žariščnim ali razširjenim brazgotinjenjem pljuč, kot na primer kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), pljučne fibroze, in pri tistih, ki so bili že uspešno operirani zaradi pljučnega raka ter pri bolnikih z rakom zgornjih dihal (4, 9).

Dejavniki tveganja

Epidemiološke študije so pokazale, da je pljučni rak pogostejši v nekaterih družinah, ki naj bi bile genetsko predisponirane za raka ali za navado kajenja. Več kot 90% moških bolnikov in 70% žensk s pljučnim rakom kadi. V primerjavi z nekadilcem je pri kadilcu verjetnost za nastanek raka sedemkrat večja. Tudi pri pasivnem kadilcu je tveganje 1 do 2 krat večje kot pri osebah, ki niso izpostavljene cigaretnemu dimu. Določen vpliv ima tudi onesnaženost zraka. Pljučni rak je ena 1 do 2 krat pogostejši v velikih mestih ali v krajih z zelo onesnaženim zrakom. Delavci, ki delajo z azbestom in nekaterimi drugimi kancerogeni (premogov katran, saje, arzen, krom, niklove spojine) v industriji azbesta, v industriji izolacijskega materiala, v ladjedelnicah in v rudnikih imajo povečano tveganje pljučnega raka.

Klasifikacija

Pljučni rak v grobem delimo na drobnoceličnega (15-25%) in na nedrobnoceličnega (75-85%) ter redke vse ostale (2-3%). Drobnocelični rak je znan po hitri rasti z zelo zgodnjimi zasevki po telesu. Nedrobnocelični raki so: epidermoidni karcinom ali ploščatocelični rak, adenokarcinom ali žlezni rak in makrocelularni karcinom ali velikocelični rak. Klasifikacija tumorjev glede na celični tip je včasih težka, ker so tumorji pogosto mešani. Ker se drobnocelični in nedrobnocelični zelo različno obnašajo, je zdravljenje različno. Prve zdravimo predvsem s kemoterapijo, druge, ki dalj časa ostajajo lokalizirani, pa kirurško. Ostali, manj pogosti

tumorji v pljučih so še: karcinoid, limfom, adenom, bronhioloalveolarni karcinom, ki je oblika žleznega raka, hamartom, sarkom in ne nazadnje metastaze primarnih tumorjev od drugod.

Simptomi in znaki pljučnega raka

Klinične težave in znaki pljučnega raka so različni. V približno 5-15% je začetni znak le sprememba na radiografskih posnetkih, čeprav je lahko bolezen že tako napredovala, da kirurško zdravljenje, ki daje edino možnost ozdravitve, ni več mogoče. Simptomi in klinične težave so ponavadi posledica zapore dihalnih poti, prodora v prsno steno, v plevralni prostor, v mediastinum ali pa se kažejo s sistemskimi reakcijami kot so hujšanje, slabosti, otekanje v noge, betičasti prsti. Bolniki pridejo k zdravniku največkrat zaradi teh simptomov. Lokalni simptomi so različni, imajo določeno klinično sliko, vendar nikoli niso diagnostični.

Kašelj

Kašelj je najpogostejši simptom pljučnega raka. Ker pa je tudi znak mnogih drugih bolezenskih stanj, ga kot prvo manifestacijo pljučnega raka kar pogosto spregledamo. To se dogaja posebno pri kadilcih, ker imajo le-ti velikokrat kronični kadilski bronhitis s kašljem. Tistim, ki imajo vztrajen kašelj ali spremenjen karakter kašlja, so kadilci ter stari nad 40 let, naj bi naredili radiogram prsnih organov zaradi suma na pljučni rak. Sprememba kašlja, lahko spremljana tudi s piskanjem pri vdihu ali celo stridorjem, je pogosto znak nastanka pljučnega raka. Pri 70% centralnega pljučnega raka bolezen povzroči motnjo drenaže sluzi. S tem povzroči infekcijo, ki lahko tudi spremeni karakter kašlja. Če se akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa ne izboljša v dveh tednih, moramo sumiti na pljučni rak. Obilne količine izpljunka lahko pomenijo nastanek bronhioloalveolarnega karcinoma.

Hemoptiza

Hemoptiza je krvav izkašljaj in je kot prvi in včasih edini znak pljučnega raka v 5% obolelih ter kot eden od začetnih znakov raka tudi do 50%. Hemoptize so redko obilne. Ponavadi so le sledi sveže krvi, pomešane v izkašljaju. Bolnik pove, da ob jutranjem kašlju opazi sledi sveže krvi več dni zaporedoma. V takem primeru naredimo radiogram prsnih organov in če pokaže sumljive spremembe, bolnika pregledujemo naprej. Tudi če radiogram ne odkrije vzroka hemoptize in je bolnik star več kot 40 let, kadilec, mu naredimo CT (računalniška tomografija) zaradi suma na pljučnega raka.

Dispneja

Dispneja je občutek težjega dihanja in je prisotna že zgodaj, celo v 60% obolelih. Pogosteje se pojavi s kašljem in z izkašljajem. Rast tumorja v velikih dihalnih poteh lahko povzroči delno ali popolno zaporo bronhija in takrat ob dihanju slišimo piskanje, ki se včasih zazna celo brez stetoskopa. Kadar se dispneja hitro poslabša, lahko to pomeni širitev bolezni v plevralni prostor, perikard, mediastinum.

Bolečina

Rast tumorja v rebra ali v vretenca povzroči bolečino. Tipična za tumor je stalna, enakomerna bolečina. Bolečina v ramenu s sevanjem v roko je posledica širjenja tumorja v brahialni pletež in v reberno-vretenčni predel spodnjega dela vratu in zgornjega dela trupa, kar imenujemo Pancoast-ov tumor. Operiramo ga v primeru uspešnega predoperativnega zdravljenja, če pa že vrašča v brahialni pletež, je praviloma neoperabilen. Simptome se kar pogosto zamenjajo z bolečinami zaradi artritisa ali spondilozo vratne hrbtenice.

Piskanje, struganje

Slišno je pri približno 10% pacientov, in to ponavadi kot piskanje na eni strani prsnega koša pri vdihu. Kadar je tumor bolj v centralnih dihalnih poteh, je slišen stridor.

Motnje pri požiranju

Kadar se tumor širi neposredno v mediastinum ali pa zaseva v mediastinalne bezgavke, tudi lahko povzroči pritisk na požiralnik in bolnik ima težave pri požiranju.

Širitev tumorja

Širitev tumorja v prsnem košu

Širitev bolezni lahko povzroči značilne težave. Invazija v zadnje vratno in prvo torakalno vretence povzroči pritisk na živec, kar se imenuje Hornerjev sindrom. Bolnik ima težave, kot so: ptoza veke (povešena veka), mioza (ozka zenica), izguba potenja kože na tisti strani. Hripavost je posledica širjenja v levi povratni živec. Pojavlja se v 18%, pomeni pa, da se pljučnega raka ne da operirati. Pancoast tumor je tumor v zgornjem delu prsnega koša. Tumor vrašča v osmi vratni in prvi, drugi torakalni živec. Bolnik ima bolečino v rami, na radiogramu

je včasih viden zasevek v prvo in drugo rebro. Značilna zanj je stalna bolečina, včasih tudi Hornerjev sindrom, atrofija mišic rok. Že v začetku teh težav je tak tumor ponavadi neoperabilen. Sindrom gornje votle vene je posledica zapore vene s tumorjem ali metastatsko povečanimi bezgavkami pa tudi zaradi tromboze ali pa razpoke in poškodbe stene vene. To se navadno zgodi ob širjenju tumorja desno ob sapnici v limfne žleze. Ker ima lahko bolnik zelo izrazite simptome in znake bolezni, je potrebno čim hitreje zdravljenje – z obsevanjem, včasih tudi s kemoterapijo. Za operacijo je v takem stanju že prepozno. Zasevki v srčno mišico so zelo redki, v osrčnik pa kar pogosti in povzročijo nabiranje tekočine v osrčnik. Zasevki so pogosti v katerikoli kost. Prizadetost nervus frenikusa lahko povzroči parezo diafragme. Nastane tudi spontani pneumotoraks, vendar zelo redko.

Širitev tumorja zunaj prsnega koša

Tudi do ena tretjina bolnikov ima simptome oddaljenih zasevkov kot prvi znak pljučnega raka. Ob smrti pa jih ima več kot v 50% pri ploščastoceličnem raku, 80% bolnikov z žleznim rakom, več kot 95% bolnikov z drobnoceličnim rakom. Zasevki v centralni živčni sistem se kažejo z nevrološkimi izpadi, bolniki so lahko tudi psihično spremenjeni. Ugotovijo jih pri 10% bolnikov, v 50% šele po smrti. Od 15-30% bolnikov ima zasevke v supraklavikularne bezgavke. Zasevki v kosti so pri drobnoceličnem raku zelo pogosti že med diagnostiko. Tudi druge vrste pljučnega raka zasevajo v kosti; izvzeta ni nobena kost. Bolečine v kosteh ima 20% vseh bolnikov že ob ugotavljanju bolezni. Jetrni zasevki so pogosti. Navadno so asimptomatski in se ne prikažejo niti v laboratorijskih testih. Pogosto so prizadete nadledvična loža in bezgavke ob aorti.

Paraneoplastični sindrom

Paraneoplastični sindrom je pri nekaterih bolnikih prvi simptom nastanka bolezni. Splošni simptom so hujšanje, anoreksija, izguba telesne teže tudi za 30%, povišana telesna temperatura. Pljučni karcinomi so hormonsko aktivni tudi pri 15% bolnikov. Nekateri produkti povzročajo številne paraneoplastične sindrome: sindrom neustreznega izločanja hormona ADH, ki povzroči hiponatrijemijo in poliurijo; prekomerno izločanje ACTH hormona, nastane Cushing sindrom; izločanje paratireoidnemu hormonu podobnega peptida, ki povzroči hiperkalcemijo; ginekomastija; hipertireoidizem; betičasti prsti; motnje v koagulaciji krvi – migrajoče flebotromboze (Trousseau sindrom) in pljučni embolizmi; kožne spremembe; ledvična prizadetost kot je nefrotski sindrom ali glomerulonefritis.

Diagnostične preiskave

Klinična slika in težave, ki jih ima bolnik, se kažejo v različnih oblikah. Pomemben je prvi stik bolnika z zdravstvenim osebjem, ki njegove težave

2. kongres PULMO | Rakave bolezni v povezavi s kajenjem

razpozna dovolj zgodaj in tako ne zamudi še možne ozdravitve. Na voljo je mnogo diagnostičnih preiskav. Izbira metod je različna, glede na mesto tumorja v pljučih, razpoložljivost diagnostičnih metod in na bolnikovo soglasanje z zaporedjem preiskav. Cilj preiskav je dvojen: potrditi klinični sum in oceniti razširjenost bolezni.

Rentgenogram prsnih organov

Kadar bolnik že ima klinične težave, tumor praviloma vidimo na radiogramu. Vidimo ga kot zgostitev, lahko okroglo lezijo ali nodul, če povzroči kolaps dela pljuč dvignjeno prepono, ob regionalni razširitvi pleuralni izliv in povečane mediastinalne bezgavke.

Računalniška tomografija (CT)

To je neinvazivna rentgenska diagnostična metoda za oceno stanja in položaja tumorja v prsnem košu ter predvsem za oceno prizadetosti bezgavk v mediastinumu in oceno širjenja tumorja neposredno v strukture mediastinuma: perikard, žile, aorto, požiralnik.

Magnetna resonanca (MR)

Je novejša metoda, ki jo zaenkrat redkeje uporabljamo v diagnostiki pljučnega raka. Dobro pokaže mehke dele in žile, zato je včasih nujno potrebna za predoperativno oceno vraščanja tumorja v velike žile.

PET/CT scan

Preiskavo se naredi zato, da pomaga pri diagnozi in oceni mesta pljučnega raka, oceni širitve bolezni v telesu in oceni operabilnosti tumorja, uporablja za spremljanje aktivnosti bolezni po posameznih onkoloških terapijah. Žal pa vsi tumorji niso takšni, da bi se lahko prikazali s to metodo. Lažno pozitivne rezultate tudi dajejo aktivne okužbe pljuč, druge vnetne bolezni kot so avtoimune bolezni. Dejavnik tveganja glede obremenitve z radioaktivnostjo markerja pri sami preiskavi je nizka. Je približno enaka kot pri računalniški tomografiji. Tudi v telesu se radioaktivni marker ne

zadržuje dolgo. Ženske, ki so noseče, te preiskave ne smejo imeti. Do sedaj ni znanih alergijskih reakcij na marker.

Endoskopska preiskava pljuč

Bronhoskopija je invazivna metoda. Zdravnik pregleda dihalne poti, odvzame material za določitev vrste pljučnega raka in oceni lokalno operabilnost tumorja.

Perkutana igelna aspiracijska biopsija

Pri manjših ali perifernih lezijah zdravnik odvzame material za preiskavo z iglo skozi prsno steno – če je bila endoskopija neuspešna.

Mediastinoskopija

Zaradi uspešne endoskopske tranbronhialne punkcije mediastinalnih bezgavk jo vedno manj uporabljamo. Je pomembna metoda za oceno razširjenosti tumorja in oceno operabilnosti.

Ultrazvok prsne stene

Je uporaben za prikaz pleuralnega izliva in za spremembe, ki so v tesnem stiku s prsno steno.

Endoluminalni ultrazvok

Je zlasti koristen kot pomoč pri transbronhialnih punkcijah tumorja in bezgavk.

Pleuralna biopsija

Primarni in metastatični pljučni tumorji se pogosto širijo v pleuralni prostor, kar povzroči nastanek pleuralnega izliva. Ko ugotovimo zasevke po plevri, tumor ni več operabilen.

Določitev stadija bolezni po klasifikaciji TNM

Mednarodno klasifikacijo »TNM staging sistem« (T – tumor, N – bezgavke, M – metastaze) uporabljamo za oceno stadija razširjenosti bolezni.

Skušamo odgovoriti na več vprašanj: ali so prizadete strukture v prsni steni, ali tumor vrašča v mediastinum, ali so prizadete bezgavke v mediastinumu, ali ima bolnik oddalnjene zasevke. Šele na podlagi ocene razširjenosti tumorja se odločimo za način zdravljenja bolezni. Po tej klasifikaciji določimo stadij, ta pa omogoča, da izberemo način zdravljenja in ovrednotimo uspešnost zdravljenja glede na razširjenost bolezni.

Zgodnje odkrivanje

Če odkrijemo pljučnega raka v začetnem stadiju, je zdravljenje učinkovitejše in preživetje boljše. Možnost, da zmanjšamo smrtnost zaradi pljučnega raka je, da ugotovimo bolezen v zgodnjem stadiju ali še preden se v obdobju kancerogeneze razvije invazivna oblika raka. Raziskovalci že dolgo iščejo metode za odkrivanje pre-neoplastičnih sprememb bronhialne sluznice in začetnih oblik raka ter načine za preprečitev nastanka raka in zdravljenje začetnih oblik (10). Že dolgo poskušajo pripraviti primeren presejalni test za odkrivanje pljučnega raka pri ogroženem delu prebivalstva: pri kadilcih cigaret starejši od 40 let, delavcih, izpostavljenih karcinogenom iz okolja, bolnikih po prebolelem pljučnem raku ali raku zgornjih dihalnih poti ali prebavil. Učinkovit presejalni test mora koristiti posamezniku z boleznijo v smislu podaljšanja življenjske dobe, zato mora odkriti bolezen v zgodnjem stadiju, ko je ta bolj ozdravljiva. Presejalni test ne sme biti nevaren ali boleč ter ne sme imeti veliko lažno pozitivnih rezultatov, ki bi posameznika preplašili ali pa bi imeli za posledico številne invazivne preiskave.

Starejše presejalne metode

V preteklosti so kot možna presejalna testa uporabljali rentgensko slikanje prsnih organov (rtg) in citološke preglede izkašljaja. Napravljenih je bilo več randomiziranih prospektivnih raziskave, v katerih so primerjali skupino preiskovancev z rednimi rtg slikanjem prsnih organov ter citološkimi pregledi izkašljaja s kontrolno skupino brez omenjenih preiskav (11, 13). Med obema skupinama ni bilo razlik glede na umrljivost

(14). Ob ponovnih analizah so ugotovili, da je preživetje presejane skupine vendarle večje, če se namesto umrljivosti (število smrti zaradi pljučnega raka/celotno število preiskovancev) upošteva razmerje med številom smrti zaradi pljučnega raka in številom preiskovancev s pljučnim rakom. Kar pomeni, da so v nepresejani skupini bolj umirali zaradi drugih vzrokov. Citološki pregled izkašljaja po klasični metodi se kot samostojni presejalni test prav tako ni izkazal. Klasična citologija je metoda, ki temelji na iskanju malignih celic v izkašljaju. S citologijo izkašljaja so odkrili raka le v 23%, ko je bil pljučni rak v kasnem stadiju. V primeru zgodnjih oblik raka ali carcinoma in situ je občutljivost metode 15-20%, če gre za centralno obliko, in le 3-5%, če gre za periferno obliko pljučnega raka (15, 16). Citologija izkašljaja in rtg pljuč se tako kot presejalni metodi nista uveljavili. Odkrili sta premalo zgodnjih primerov pljučnega raka in kljub ogromnim vložnim sredstvom nista v končni fazi znižali smrtnosti (17).

Novejše presejalne metode

Spiralni CT je občutljivejši kot RTG prsnih organov pri odkrivanju pljučnega raka, predvsem pri manjših lezijah od 1 cm in je primeren za spremljanje bolnika. Vendar je le 20% naključno odkritih tumorjev uvrščenih v stadij I (19). Za oceno CT-ja kot presejalnega testa so potrebne večje randomizirane raziskave (20). Zaenkrat sta glavni oviri nizka specifičnost, ki vodi v številne invazivne posege, ter cena in dostopnost.

Fluorescenčna bronhoskopija

Klasična bronhoskopija z belo svetlobo ugotovi karcinom in situ in mikroinvazivni rak le v majhnem odstotku bolnikov. Za izboljšanje občutljivosti bronhoskopije z belo svetlobo so razvili novo metodo – fluorescenčno bronhoskopijo (Lung Imaging Fluorescence Endoscope – LIFE). Ugotovili so namreč, da spremenjena bronhialna sluznica manj fluorescira kot zdrava, če je obsevana z modro svetlobo, ki jo seva helij-kadmijev laser. Displastične spremembe zasvetijo v rjavordeči, zdrava sluznica pa v zeleni barvi (21, 22).

Omenjena metoda je za odkritje displastičnih sprememb v sluznici 2,8 do 6,3-krat občutljivejša kot klasična bronhoskopija (23). Uporabljamo jo tudi preoperativno za ugotovitev endobronhialnega širjenja raka ter eventualnih sinhronih tumorjev.

Novejše preiskave izkašljaja

Imunocitokemične preiskave izkašljaja temeljijo na odkrivanju glikolipidnih, beljakovinskih antigenov, sekretornih proteinov, encimov, ki se pojavijo v izkašljaju preden se razvije pljučni rak (23). Tudi iz izdihanega zraka skušajo najti biomarkerje, ki bi napovedali začetek pljučnega raka. Znani so že prvi začetni rezultati s senzitivnostjo do 90% in specifičnostjo do 83%, kar pa je še premalo za dober presejalni test (24).

Kvantitativna slikovna citometrija izkašljaja

To je morfološka metoda preučevanja celičnih jeder. Temelji na meritvah jedrnih značilk več 1.000 celičnih jeder sicer »normalnih« nemalignih celic, ki jih dobimo iz izkašljaja preiskovanca s suspektnim pljučnim rakom. Pri vsakem celičnem jedru računalnik prepozna okoli 140 jedrnih značilk, ki se delijo v tri skupine teksturne, fotometrične in morfološke. Računalnik na osnovi algoritmov oceni verjetnost, da ima bolnik pljučnega raka. Analizira minimalne jedrne spremembe, ki sicer s prostim očesom niso vidne in jih imenujemo malignomu podobne jedrne spremembe (angl. Malignancy Associated Changes MAC) (25).

To je zelo pomembno, saj najdemo rakaste celice v izkašljaju pri ploščatoceličnem raku le v 15%, pri žlezem raku pa le v 2-3%. Metoda ni diagnostična, lahko pa nam pri okoli dveh tretjinah oseb napove sum na prisotnost pljučnega raka, ko je ta še v zgodnjem razvojnem stadiju zaradi že omenjenih jedrnih sprememb v vizualno normalnih celicah.

Označevalci prirojene dovzetnosti

Molekularne spremembe se pojavijo pred morfološkimi spremembami na bronhialni sluznici. Zato iščejo označevalce prirojene dovzetnosti za

nastanek raka ter sposobnosti zavore ali pospešitve delovanja karcinogenov. Poznamo več skupin označevalcev. Imuncitokemični označevalci odkrivajo patološke proteine (označevalci proliferacije, apoptoze, diferenciacije itd.). Preostale skupine so označevalci genske nestabilnosti (aneuploidija, pomnoževanje genov itd.), označevalci epigenetskih sprememb (npr. patološka metilacija) in genske mutacije (26).

Zaključki

Pljučni rak je v tem času eden najpogostejših rakov pri človeku; bolniki imajo zelo slabo preživetje. Zmanjševanje smrtnosti je odvisno od preventive, zgodnje diagnostike in izboljšanja zdravljenja. Prvi ukrep preventive je opustitev kajenja, izogibanje onkogenim substancam in zdrav način prehranjevanja. Zgodnja diagnostika se začne že pri tistih, ki so izpostavljeni tem škodljivim vplivom in ob prvem stiku z družinskim zdravnikom. Dosedanje metode za zgodnje odkrivanje pljučnega raka niso bile uspešne. Fluorescentna bronhoskopija – LIFE in kvantitativna citologija imata potencial zlasti združeni. Podobno tudi spiralni CT skupaj z biopsijo. Zagotovo vemo, da je nujen ustrezen presejalni test za zgodnje odkrivanje pljučnega raka, vendar ga za sedaj še nimamo. Označevalci prirojene dovzetnosti se še niso izkazali kot uporabni za presejalno testiranje.

Literatura:

1. Ost D, Shah R, Fein D, Fein M. To screen or not to screen. *Chest* 2003; 123: 1788-91.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
3. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 89S-96S.
4. Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 751-70.

5. Silvestri G, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 147S-56S.
6. Incidenca raka v Sloveniji 1998. Poročilo RR št. 40. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2001.
7. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed M. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992; 101: 1013-8.
8. Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1355-67.
9. Rott T. Epidemiologija, etiopatogeneza in histološka klasifikacija pljučnih tumorjev. *Med Razgl* 2002; 41: 289-312.
10. Lam S, Lam B, Petty T. Early detection for lung cancer. *Can Fam Physician* 2001; 47: 537-44.
11. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 97S-104S.
12. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan Kettering study. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130: 555-60.
13. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest* 1986; 57: 44-53.
14. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 72S-82S.
15. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor W, Miller W, Muhm J, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung project. *Cancer* 1991; 67: 1155-64.
16. Raab SS, Hornberger J, Raffin T: The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost effectiveness study. *Chest* 1997; 112: 937-45.
17. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427-37.
18. Frost J, Ball WC, Levin M, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549-54.
19. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
20. Feinstein MB, Bach PB. Epidemiology of lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10: 653-61.
21. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AD, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopy (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1035-40.

22. Häubinger K, Stanzel F, Huber RM, Pichler J, Stepp H. Autofluorescence detection of bronchial tumors with D-light/AF. *Diagn Therap Endosc* 1999; 5: 105-12.
23. Goldberg M, Unger M. Lung cancer. Diagnostic tools. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10: 763-79.
24. Phillips M, Cataneo RN, Cummin A, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J, et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003; 123: 2115-23.
25. Palcic B, Garner DM, MacAulay CE, Maticic J, Anderson G. Use of the Cyto-Savant in quantitative cytology. *Acta Cytol* 1996; 40: 67-72.
26. Thomas RK, Weir B, Meyerson M. Genomic approaches to lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4384-491.
27. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1:505.
28. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013; 159:411.
29. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:1980.
30. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. *N Engl J Med* 2014; 371:1813.
31. Rahman SM, Shyr Y, Yildiz PB, et al. Proteomic patterns of preinvasive bronchial lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1556.
32. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157:776.



PULMO