

# NOVOSTI V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

## NEW APPROACHES TO LUNG CANCER TREATMENT

Doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med.

---

Univerzitetna Klinika Golnik

mirjana.rajer@klinika-golnik.si

### IZVLEČEK

Pljučni rak spada med pogoste rake. V Sloveniji vsako leto za njim zbolijo 1200, umre pa 1000 ljudi. Glavni dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje. Poleg kajenja pa k njegovemu nastanku pripomore tudi radon v zaprtih prostorih ter poklicna izpostavljenost škodljivim snovem. Predvsem so v nevarnosti ljudje, ki delajo v gradbeni in kovinski industriji. Vrsto let je pljučni rak veljal za raka z zelo slabo prognozo. V zadnjih letih je prišlo do napredkov tako v diagnostiki kakor tudi v zdravljenju, kar se odraža z daljšim in kvalitetnejšim preživetjem bolnikov.

**Ključne besede:** pljučni rak, epidemiologija, diagnostika pljučnega raka, zdravljenje pljučnega raka

### ABSTRACT

Lung cancer is one of the most common cancers. In Slovenia, 1200 cases are discovered every year and 1000 people die because of it. The main risk factor for lung cancer is smoking. In addition to smoking, indoor radon and occupational exposure to harmful substances also contribute to its development. Above all, people working in the construction and metal industries are at risk. For years, lung cancer was considered cancer with very poor prognosis. In recent years, there has been progress in both diagnostics and treatment, which reflects in longer life span and patients better-quality of life.

**Key words:** lung cancer, epidemiology, diagnostics of lung cancer, lung cancer therapy

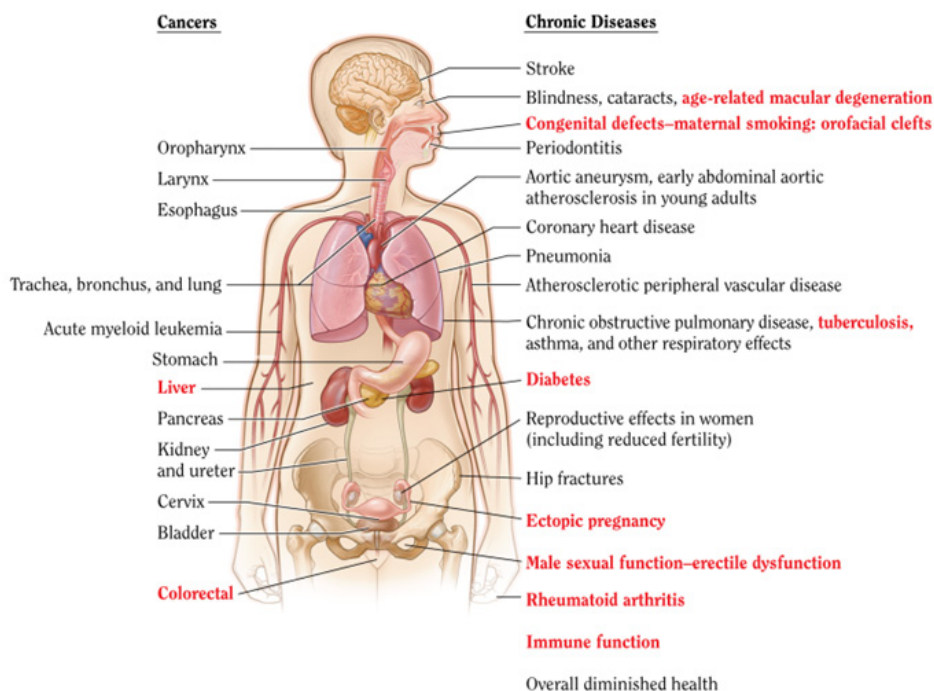
### UVOD

Pljučni rak je tako pri nas kakor po svetu eden najpogostejših rakov in ubijalec številka ena med raki. Zaradi njega po svetu vsako leto umre več ljudi, kakor zaradi raka dojk, črevesja in prostate skupaj. Povprečno 5-letno preživetje bolnikov z napredovalo obliko raka je še vedno kratko, a se z novimi načini odkrivanja in zdravljenja le-tega vsako leto podaljšuje. Ne samo preživetje, tudi kakovost življenja bolnikov s pljučnim

rakom je z novimi – manj invazivnimi tehnikami lokalnega zdravljenja (kirurgija in obsevanje) ter učinkovitejšim in manj toksičnim sistemskim zdravljenjem – boljša, kot pred nekaj leti (Zadnik, et al., 2018).

## Epidemiologija

Letno za pljučnim rakom v Sloveniji zbolijo 1200 novih ljudi, svetovno po ocenah kar 1,8 milijona, umre pa 1,5 milijona. Dve tretjini vseh obolelih so moški. Gre za edinstveno obliko raka, saj je za njegov nastanek odgovorna cela industrija proizvodnje in prodaje tobačnih izdelkov. Povezava med kajenjem in pljučnim rakom je ena najtrdnjših povezav kancerogeni–rak. Znano je, da je 9/10 bolnikov s pljučnim rakom kadilcev, da tobačni dim vsebuje več kakor 7000 spojin, od tega vsaj 69 kancerogenih (policiklični aromatski ogljikovodiki, nitrozamini, formaldehid, benzen ...). Zasvojenost povzroča nikotin, ki pa ni kancerogena snov. Poskusi tobačne industrije za znižanje katrana v cigaretah (filtri), da bi s tem pripomogli k zmanjšanju pljučnega raka, so bili neuspešni (Zadnik, et al., 2018; U.S. Department of health & Human services, n.d.). Kajenje pa poleg tega pripomore tudi k nastanku številnih drugih bolezni, kar nam prikazuje spodnja slika.



Slika 1: Bolezni, povezane s kajenjem (U.S. Department of health & Human services, n.d.)

Poleg kajenja so za nastanek pljučnega raka pomembni tudi drugi dejavniki, na primer poklicna izpostavljenost. V tabelah 1 in 2 so prikazani poklicih, pri katerih je višje tveganje za nastanek pljučnega raka (Ahrens & Merletti, 1989):

Tabela 1: Poklici z dokazano večjim tveganjem za nastanek pljučnega raka

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

Tabela 2: Poklici, pri katerih obstaja sum povezave z nastankom pljučnega raka

DEJAVNOST	POKLIC/DELOVNI PROCES
Kmetijstvo	Delo z insekticidi
Rudarstvo in kamnolomi	Rudarstvo cinka, svinca in drugih kovin
Prehrambena industrija	Klavci in mesarji
Usnjarska industrija	Strojarji in obdelovalci usnja
Lesna industrija in lesni izdelki	Tesarji, mizarji
Tiskarstvo	Retrograverji, tiskarji, vezava, tiskarski strojni delavci in drugi tiskarski poklici
Kemična proizvodnja	Akrlonitril, vinil klorid, poliklorofren, dimetilsulfat, epiklorohidrin, benzoil klorid
Gumarstvo	Različni poklici v gumarski industriji
Keramična industrija, opekarstvo in steklarstvo	Delavci v keramični dejavnosti in lončarstvu, steklarstvu (umetno steklarstvo, vlitki in stiskalnice stekla)
Kovinarstvo	Topljenje in vlivanje svinca, železa in jekla
Izdelava in popravila motornih vozil	Mehaniki, delavci v avtomobilski industriji
Transport	Železničarski delavci, vozniki avtobusov in kamionov, vozniki težkih industrijskih vozil in nakladalnih strojev, delavci na bencinskih črpalkah
Drugo	Delavci v pralnicah in kemičnih čistilnicah

## Diagnostika in lokalno zdravljenje pljučnega raka

Pri sumu na rak pljuč, moramo opraviti naslednje preiskave: rentgensko slikanje prsnega koša, CT trojček (glava, prsni koš in zgornji del abdomna), bronhoskopijo ali CT vodeno punkcijo tumorja za določitev podvrste pljučnega raka. V zadnjem času pa se vedno bolj uporablja tudi preiskava PET-CT za zamejitev stadija bolezni (Sheba Medical Center, n.d.).

Kirurški posegi, ki jih uporabljamo pri zdravljenju pljučnega raka, so:

- Lobektomija (odstranitev enega pljučnega režnja)
- Bilobektomija: odstranitev zgornjega in srednjega ali srednjega in spodnjega režnja desnih pljuč
- Pnevmonektomija: odstranitev celotnega pljučnega krila
- Limfadenektomija: odstranitev mediastinalnih bezgavk
- Kirurško zdravljenje oddaljenih metastaz: najpogosteje solitarne metastaze v centralnem živčevju.

Včasih je bil najpogostejši poseg odstranitev celotnega pljučnega krila, medtem ko danes odstranitev enega pljučnega režnja imenujemo lobektomija. Zapleti so odvisni od vrste in obsega operacije, splošnega stanja bolnika, spremljajočih bolezni in sodelovanja bolnika (Sheba Medical Center, n.d.).

Novosti so prisotne tudi pri zdravljenju z obsevanjem. Predvsem je novost stereotaktično obsevanje pljuč. Pomembno je za bolnike, ki so zaradi splošnega stanja inoperabilni. Bolniki prejmejo visoko dozo obsevanja (100Gy), v kratkem času (3–5 dni). Tako obsevanje je primerljivo s kirurškim zdravljenjem, saj z njim dosežemo visoko lokalno kontrolo bolezni 80–90 %. Primerno je za majhne tumorje do velikosti do 6 cm (Sonke, et al., 2009).

## Novosti v sistemskeem zdravljenju

Prva velika novost je bila pojav tarčne terapije. Do 60 % adenokarcinomov ima znano „onkogeno driver mutacijo“. Gre za mutacijo, ki privede do sprememb v receptorjih ali proteinskih kinazah, kar lahko sproži kompleksne kaskade signalnih poti in privede do nastanka raka, razmnoževanja celic in metastaziranja. Pri 10 % bolnikov s pljučnim rakom so celice odvisne od epidermalnega rastnega faktorja in zdravila, ki jim nhibitorji tirozin kinaze (erlotinib, gefitinib, afatinib) blokirajo receptor epidermalnega rastnega faktorja, kar celicam odvzame spodbudo za rast. Pojav te terapije je pomenil velik preskok v zdravljenju, saj z njo bolniki lahko kvalitetno živijo več let, medtem ko so predhodno večinoma umrli v prvem letu po postavitvi diagnoze (Yang, et al., 2017).

Glavna novost v zadnjih letih pa je zdravljenje z imunoterapijo. Pri tem z zdravili vzpodbudimo imunski sistem, da se sam bori proti raku. Terapija je učinkovita pri ljudeh, pri katerih že 20 let ni bilo napredka v zdravljenju. To so bolniki s ploščatoceličnim

podtipom pljučnega raka, večinoma kadilci, kjer so se tarčna zdravila – novosti v terapiji iz prejšnjih let – večinoma izkazala kot neučinkovita. Imunoterapijo se trenutno uporablja pri bolnikih z napredujočo boleznijo. Intenzivno proučujemo tudi vlogo imunoterapije pri bolnikih z bolj omejeno obliko bolezni, predvsem kot dopolnilno zdravljenje po operaciji. Raziskave pa potekajo tudi v smeri različnih kombinacij (ena vrsta imunoterapije skupaj z drugo, imunoterapija s kemoterapijo, imunoterapija z obsevanjem ...). V prihodnosti nas tako čaka še veliko novosti in upamo, da bomo z imunoterapijo nekatere bolnike, ki so do sedaj imeli neozdravljivo bolezen, za dolgo časa lahko zazdravili ali celo pozdravili (Steven, et al., 2016).

## DISKUSIJA

Novosti v diagnostiki in zdravljenju pljučnega raka so pripomogle k boljšemu in kvalitetnejšemu preživetju bolnikov. Glavni dejavnik tveganja je kajenje in preventiva na področju preprečevanja kajenja bi morala biti eden izmed temeljnih preventivnih dejavnosti že pri otrocih. Vedno več dokazov je, da poleg kajenja tudi drugi dejavniki pripomorejo k nastanku pljučnega raka, predvsem dejavniki delovnega okolja. Napredki pri obravnavi bolnikov so vidni na vseh področjih; natančnejša diagnostika, manj invazivne kirurške tehnike in nova učinkovitejša zdravila. V zadnjih letih je bilo prav na tem področju narejeno največ. Imunoterapija pljučnega raka je popolnoma spremenila prognozo bolnikov z raki, ki so bili prej zelo agresivni. Primer so ploščatocelični raki pri kadilcih, pri katerih je bilo preživetje manj kot leto dni, z imunoterapijo pa uspemo doseči večletna preživetja.

## ZAKLJUČEK

Pljučni rak še vedno spada med najpogostejše rake. Nekoč neozdravljiva bolezen, ki z novimi načini zdravljenja postaja ena izmed tistih, ki se jih da uspešno zazdraviti ali celo pozdraviti. Vsakodnevno smo priča novostim na tem področju, kar prinaša novo upanje tako za bolnike kakor tudi za zdravnike.

## LITERATURA

Ahrens, W. & Merletti, F., 1989. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 4(4), pp. 236–240.

Sheba Medical Center, n.d. *Types of Lung Surgery in Israel*. Available at: <http://www.cancercenter.com/lung-cancer/surgery> [ 10. 4. 2019].

Sonke, J. J., Rossi, M., Wolthausm, J., Van Herk, M., Damen, E. & Belderbos, J., 2009. Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 74(2), pp. 567–574.

Steven, A., Fisher, S. A. & Robinson, B. W., 2016. *Immunotherapy for lung cancer*, 21(5), pp. 821–833.

U.S. Department of health & Human services. Surgeon General Report.  
Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/> [10. 4. 2019].

Yang, Z., Hackshaw, A., Feng, Q., Fu, X., Zhang, Y., Mao, C., et al., 2017. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 140(12), pp. 2805–2819.

Zadnik, V., Bračko, M., Hočevar, M., Ivanuš, U., Jarm, K., Pompe-Kirn, V., et al., eds., 2018. *Rak v Sloveniji 2015. Poročilo RR št. 57*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, pp. 1–100.