

PLJUČNI RAK

Blaž Grošelj in Viljem Kovač

POVZETEK. Pljučni rak je najpogostejši vzrok smrti za rakom. Incidenca pri moških se umirja, medtem ko se pri ženskah strmo veča. Glavni dejavniki za razvoj pljučnega raka so kajenje tobaka, poklicna izpostavljenost karcinogenom in dedno nagnjenje. Zdravljenje je specifično glede na tip raka. Preživetje korelira z zgodnejšim odkritjem bolezni. Pljučnega raka lahko zdravimo z obsevanjem (radioterapijo), s kirurgijo in sistemsko (s kemoterapijo) ali kombinirano. Smrtnost je še vedno velika, v zadnjih dveh desetletjih se preživetje kljub uporabi sodobnejših obsevalnih tehnik in novejših protokolov sistemskega zdravljenja ni bistveno izboljšalo. V zadnjih letih se kot pomembna terapevtska možnost uveljavljajo imunoterapija in tarčna zdravila. Najboljša preventiva je nikdar začeti kaditi ali kajenje takoj opustiti.

UVOD

Pljučni rak je pogosta bolezen in v svetovnem merilu veliko breme za zdravstvene sisteme. Na svetu letno zbolijo skoraj 2 milijona ljudi. V Sloveniji je leta 2013 zbolelo več kot 1.200 ljudi, kar pljučnega raka umešča na četrto mesto med vsemi raki [1]. Po umrljivosti je najpogostejši vzrok smrti za rakom celokupno in pri moških, pri ženskah pa je na tretjem mestu, za rakoma dojke in debelega črevesa. Petletno preživetje v vseh stadijih bolezni skupaj je okrog 15-odstotno. Že več kot pol stoletja je znano, da je glavni vzrok pljučnega raka kajenje tobaka, predvsem aktivno (kadilci so več desetkrat bolj ogroženi kot nekadilci), a tudi pasivno (grožnja zveča za 20 %) [2]. Aktivno kadi eden od štirih prebivalcev, star vsaj 15 let [3]. Tveganje za nastanek raka je povezano s starostjo ob začetku kajenja, številom dnevno pokajenih cigaret in trajanjem kajenja. Cigaretetni dim vsebuje na tisoče škodljivih snovi. Glavne rakotvorne so policiklični aromatski ogljikovodiki, benzen, aldehidi in drugi [4]. V Sloveniji je pogosta tudi poklicna izpostavljenost, predvsem v rudarstvu in kamnolomih (azbestni prah, uranova, železova ruda), pri proizvodnji izolacijskih materialov, izpostavljenost hlapom težkih kovin ter strupom v naftni in usnjarski industriji [5].

Najučinkovitejši pristop k zmanjševanju bremena pljučnega raka je preventivna dejavnost (na ravni zakonodaje, ozaveščanja, pomembna je vloga zdravstvenih delavcev na primarni ravni). Prenehanje kajenja je koristno za zdravje ne glede na trajanje kajenja. Učinkovita je predvsem primarna preventiva – preprečevanje kajenja ali takojšnje prenehanje. Sekundarna preventiva s presejalnimi testi je v Evropi še na ravni raziskav [6].

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Preživetje bolnikov s pljučnim rakom je povezano s stadijem bolezni ob diagnozi. Ko bolezen odkrijemo, ima polovica bolnikov že napredovalo obliko, zato ima pomembno vlogo pri zgodnjem odkrivanju pljučnega raka predvsem družinski zdravnik. Ta mora med vrsto nespecifičnih bolnikovih simptomov prepoznati sum na pljučnega raka. V ospredju bolnikovih težav je predvsem sprememba jutranjega kašlja, ki postane dražeč, ter občutek težkega dihanja. Občasno bolnik opazi v izmečku kri. Težave lahko spremljajo hripavost, izguba glasu, čezmerno znojenje, vročina in – celo ob ohranjenem apetitu tudi hujšanje. Pojavi se lahko prsna bolečina, ki je na isti strani, kot je tumor, in ob napredovali bolezni tudi kostna bolečina [7].

Družinski zdravnik bolnika napoti na rentgensko slikanje pljuč, kar pa je relativno slabo občutljivo in izvid je lahko napačno negativen. Če se sum na pljučni tumor potrdi, zdravnik bolnika napoti k pulmologu, ki nato odredi dodatno slikovno diagnostiko (računalniško tomografijo glave, prsnega koša in trebuha). Če je treba, sledi invazivna diagnostika – pri bronhoskopiji pridobimo material za histološko opredelitev tumorja. Tkivni vzorec lahko odvezamo tudi s punkcijo mediastinalnih bezgavk, pri čemer si nam lahko znatno pomagamo z endobronhialno ultrasonografijo z linearno sondo [8]. Če tumor leži na težko dostopnem mestu, radiolog opravi CT-vodeno perorakalno debeloigelnno punkcijo. Kadar želimo natančneje določiti razširjenost bolezni, bolnika napotimo na preiskavo s pozitronsko emisijsko tomografijo in računalniško tomografijo (PET/CT), ki sicer ne omogoča ocene presnove v zelo majhnih spremembah, poda pa lahko zelo utemeljen sum, da so prizadete bezgavke ali da ima bolnik že oddaljene zasevke [9].

KLASIFIKACIJA

Histopatološko pljučnega raka delimo glede na celice, iz katerih vznikne. Najpogostejša oblika je nedrobnocelični pljučni rak (v 85 %), kamor spadajo žlezni (adenokarcinom), ploščatocelični (epidermoidni) in velikocelični karcinom. Druga skupina pa je drobnocelični (mikrocelularni) pljučni rak (15 %).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje pljučnega raka je odvisno od histopatološkega izvida, stadija bolezni (obseg bolezni), bolnikovega splošnega stanja in pridruženih bolezni, zlasti pljučnih. Bolnika zdravimo kirurško ali obsevalno ali sistemsko, največkrat pa kombinirano [10].

Kirurško zdravljenje priporočamo zlasti pri nedrobnoceličnem raku v zgodnjih stadijih (stadija I in II). Lahko odstranimo pljučni reženj (lobektomija) ali

pa – poredko – manjši segment (segmentektomija). Sočasno odstranimo še bezgavke v pljučih in medpljučju, ker s tem zmanjšamo možnost ponovitve bolezni, hkrati pa preverimo, ali so tumorske celice že lokalno-regionalno zasevale. Sodobne torakalne kirurške operacije opravljamo s t.i. minimalno invazivno videotorakoskopsko tehniko (VATS), ki zmanjša verjetnost zapletov med operacijo in močno pospeši okrevanje po njej [11]. Kirurško lahko zdravimo tudi tiste bolnike, pri katerih se je tumor dobro odzval na neoadjuvantno kemoterapijo pred operacijo in ga je nato mogoče v celoti odstraniti. Redko je kirurško zgolj paliativno zdravljenje, ko ozdravitev ni več možna in skušamo le izboljšati življenje in preživetje [11].

Najpogostejši način zdravljenja pljučnega raka v vseh stadijih je obsevanje (radioterapija, RT), bodisi radikalno ali paliativno. V glavnem RT uporabljamo pri lokalno napredovali bolezni, ko kirurško zdravljenje ni več možno (vraščanje v okolne strukture ali zasevanje v loko-regionalne bezgavke), navadno v kombinaciji s sočasno kemoterapijo na osnovi platine (npr. cisplatin). Radioterapevtsko načrtovanje obsevanja na osnovi preiskave PET-CT je v obsevalno načrtovanje prineslo velike izboljšave, predvsem glede natančnosti obsevanja tumorja in prizadetih bezgavčnih lož ter izboljšanja preživetja [9].

Kemoterapija je v zdravljenju lokalno napredovalega in razsejanega pljučnega raka izrednega pomena. Temelji na kombinaciji dveh zdravil, preparata na osnovi platine in novejšega citostatika. Kombinacijo določajo predvsem histološki podtip ter bolnikovo splošno stanje in zmogljivost. Ko bolezen napreduje, se lahko kasneje doda še drugi in tretji red terapije, kar izboljša preživetje [12, 13]. Velik razmah in predvsem dober obet za zdravljenje pljučnega raka je sistemsko zdravljenje dobilo z napredkom tarčne terapije in imunoterapije.

V Sloveniji rutinsko določamo status molekularnih označevalcev, proti katerim so poznana tarčna zdravila – zaviralci tirozinske kinaze. Tako na primer določamo aktivirajočo mutacijo gena za receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR), ki je eden vodilnih onkogenov (gen, katerega mutacija vodi celico v rakav fenotip) za rakavo celico. Pomemben je tudi status prerazporeditve gena za kinazo ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase*) in nekateri drugi geni (ROS1, BRAF). Tovrstne mutacije celico spremenijo v v rakavo, ki se lahko izogne celični smrti, se zelo hitro deli, postane za okolico agresivna in lahko zaseva. Na podlagi pozitivnega rezultata se odločimo za zdravljenje s tarčnimi zdravili (npr. erlotinib, gefitinib, krizotinib). V klinični praksi tarčno zdravljenje prejme tretjina bolnikov z razsejanim neploščato-celičnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Standardno preživetje bolnikov se je tako opazno zvečalo [14, 15]. Tarčnih zdravil, ki bi bila uporabna pri drobnoceličnem in epidermoidnem raku, še ni, ker ni poznana mutacija, ki ju povzroča.

Drugi terapevtski preskok, ki veliko obeta, je zdravljenje pljučnega raka z imunoterapijo. Gre za vrsto agensov, ki zavirajo različna imunska stikala (ang. *checkpoint inhibitors*). Ta so bodisi na tumorsko specifičnih celicah T (receptorja CTLA4 ter PD-1) bodisi na tumorskih celicah (receptor PD-L1). Z zavrtjem teh imunskih stikal preprečujemo zaviralni učinek, ki ga ima rakava celica na delovanje ene izmed glavnih obrambnih celic organizma proti raku, limfocitov T [16]. Zaviralce imunskih stikal trenutno uporabljamo pri razsejanem nedrobnoceličnem raku, kmalu pa bo ta terapija na voljo tudi za drobnocelični tip pljučnega raka. Velik problem je še vedno velik delež bolnikov (okrog dve tretjini), katerih tumor ni dovzeten za to terapijo. Če pa se bolezen ugodno odzove na zdravljenje z zaviralci imunskih stikal, raziskave kažejo na dolge remisije bolezni. Najnovejše celo kažejo, da bi lahko z imunoterapijo kombinirali lokalno zdravljenje [17].

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je agresivna bolezen, ki navadno poteka hitro in neugodno, s številnimi možnimi poslabšanji bolnikovega stanja. Zdravljenje je odvisno od stadija bolezni. Največkrat uporabimo kombinirano zdravljenje, ki obsega obsevanje, kemoterapijo in lahko tudi kirurški poseg. Preživetje bolnikov zadnji dve desetletji zelo počasi napreduje. V zadnjih nekaj letih se je razmahnilo določanje molekularnih označevalcev, ki omogočajo uporabo tarčnih zdravil. Z njimi dosegamo daljše remisije tudi pri metastatskih oblikah bolezni. Druga velika skupina obetavnih agensov so zaviralci imunskih stikal. Raziskave o primernih bolnikih, ki bi se pozitivno odzvali na tovrstno zdravljenje, potekajo. Glavni problem pa je, da so tako tarčna zdravila kot tudi zaviralci imunskih stikal pri večini bolnikov še neučinkoviti.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
2. Besaratinia A, Pfeifer GP. Second-hand smoke and human lung cancer. *Lancet Oncol* 2009; 9(7): 657–66.
3. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe (Elektronski vir) / (urednice Helena Koprivnikar, et al.). Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015.
4. Talhout R, Schulz T, Florek E, Benthem J Van, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(2): 613–28.
5. Rajer M, Zwitter M, Rajer B. Pollution in the working place and social status: co-factors in lung cancer carcinogenesis. *Lung Cancer* 2014; 85(3): 346–50.
6. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 341–50.

7. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K, et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2015; 112(Suppl 1): S6–13.
8. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(10): 180–6.
9. Steinert HC. PET and PET-CT of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2011; 727: 33–51.
10. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol* 2014; 32(10): 973–82.
11. Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30(2): 133–40.
12. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9796): 1079–88.
13. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–103.
14. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1): 36–54.
15. Zwitter M, Rajer M, Stani? K, Vrankar M, Doma A, Cuderman A, Grmek M, Kern I, Kovač V. Intercalated chemotherapy and erlotinib for nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 833-9.
16. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(4): 256-65.
17. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; (cited 2017 Sep 10); Available at <http://www.nejm.org/online-first>.