

# PLJUČNI RAK

*Marjeta Terčelj Zorman*

Pljučni rak je relativno moderna bolezen. Kljub napredku zadnjih let še vedno preživi 5 let od diagnoze le kakih 10% bolnikov s pljučnim rakom. To pa predvsem zato, ker bolezeni dolgo časa ne zaznamo, ko pa se pokaže, je ponavadi že tako razširjena, da je zdravljenje prav malo učinkovito. Dve tretjini bolnikov s pljučnim rakom pride k zdravniku prepozno. Večina jih umre v 3 letih. Pljučnega raka je več pri moških, v zadnjem času pa narašča, verjetno zaradi kajenja, tudi pri ženskah. Primarni pljučni karcinom je nasploh najpogostejši pri moških, pri ženskah pa tudi postaja vse pogostejši. Bolezen je najpogostejša med 45. in 70. letom starosti. V svetu je incidenca pljučnega raka blizu 100/100 000 prebivalcev, v Sloveniji pa je bila pri ženskah leta 1998 19,2/100.000 prebivalcev, pri moških pa 81,1/100.000 prebivalcev. Običajno razmerje med moškimi in ženskami je 5:1, vendar se v razvitem svetu to razmerje spreminja v škodo žensk.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Epidemiološke študije so pokazale, da se pljučni rak pojavlja pogosteje 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. Pri tistih, ki pokadijo 40 cigaret ali celo več na dan, je verjetnost nastanka pljučnega raka tudi do 60 krat večja kot pri nekadilcu. Tudi pri pasivnem kadilcu je tveganje 1 do 2 krat večje kot pri osebah, ki niso izpostavljene cigaretnemu dimu. Kljub temu pa se človek, ki je prenehal kaditi, nikoli ne vrne na isto raven tveganja kot nekadilec. Določen vpliv ima tudi onesnaženost zraka. Pljučni rak je 1-2 krat pogostejši v velikih mestih ali v krajih z zelo onesnaženim zrakom; pri ljudeh, ki delajo z azbestom in nekaterimi drugimi kancerogeni (premogov katran, saje, arzen, šestvalenčni krom, niklove spojine) v industriji azbesta - Anhovo, v industriji izolacijskega materiala, v ladjedelnih, v rudnikih. Tudi radon v zidovih hiš naj bi imel vpliv na večjo pogostnost pljučnega raka. Razvoj raka je počasen. Študije so pokazale, da lahko preteče do 10 let od prvih sprememb celic respiratornega epitelija do razvoja rakavih celic.

## ANATOMIJA

Pljučnega raka delimo z ozirom na mesto razvoja na centralne tumorje, kjer tumor nastane v enem od glavnih bronhijev, in na periferne, ki nastanejo v pljučnem parenhimu. Tumor z lahkoto raste lokalno, ker je pljučno tkivo mehko,

brez lokalnega odpora. Zato je večinoma okrogel, hitro prerašča in prodira v sosednja pljuča. Širi se do porebnerice, prsne stene ali pa do struktur mediastinuma direktno, preko limfnega sistema ali pa preko pljučnih žil tudi v druge dele telesa (metastaziranje).

## **KLASIFIKACIJA**

Pljučnega raka v grobem najprej delimo na drobnoceličnega (15-25%) in na nedrobnocelične rake (vseh 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 ploščatoceličnim rak, adenokarcinom ali žlezni rak in makrocelularni karcinom ali velikocelični rak. Klasifikacija tumorjev glede na celični tip je včasih težka, ker so tumorji kar pogosto mešani. Ker se drobnocelični in nedrobnocelični tumorji zelo različno obnašajo, je zdravljenje različno. Prve zdravimo predvsem s kemoterapijo, druge, ki dalj časa ostajajo lokalizirani, pa kirurško. Drugi, redkejši tumorji so še: karcinoid, limfom, adenom, bronhioloalveolarni karcinom, hamartom, sarkom, pa še 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, nasprotno pa 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 ponavadi zaradi teh simptomov k zdravniku. 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, posebno pri kadilcih, ker imajo ti pogosto kronični kadilski bronhitis s kašljem. Tistim, ki imajo vztrajen kašelj ali spremenjen karakter kašlja in so kadilci ter stari nad 40 let, naj bi naredili radiogram prsnih organov zaradi suma na pljučnega raka. Sprememba kašlja, spremljana lahko tudi s piskanjem pri vdihu ali celo stridorjem, je navadno znak nastanka pljučnega raka. Pri 70% centralnega pljučnega raka bolezen povzroči motnjo drenaže sluzi. S tem povzroči infekcijo, ki se lahko odraža tudi na spremenjenem karakterju kašlja. Če se akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa v dveh tednih ne izboljša, lahko sumimo na pljučnega raka. Obilne količine izpljunka lahko pomenijo nastanek bronhioloalveolarnega raka ali žleznega raka.

## **Hemoptize**

Hemoptiza je krvav izpljunek. Kot prvi in včasih edini znak pljučnega raka je v 5% in v 50% kot eden od začetnih znakov raka. Hemoptize so redko obilne. Ponavadi so le sledi sveže krvi pomešane v izpljunku. Najpogosteje bolnik pove, da ob jutranjem kašlju opazi sledi sveže krvi več dni zaporedoma. V takem primeru naredimo radiogram prsnih organov in v kolikor pokaže sumljive spremembe, bolnika pregledujemo naprej. Tudi če radiogram ne odkrije vzroka hemoptize in je bolnik star več kot 40 let in kadilec, mu v redkih primerih lahko naredimo CT (računalniška tomografija), in če je treba še nadaljnjo invazivno diagnostiko, to je bronhoskopijo.

## **Dispneja**

Dispneja je občutek težjega dihanja in je prisotna že zelo zgodaj pri 60% bolnikov. Pogosta je s kašljem in z izpljункom. Rast tumorja v velikih dihalnih poteh lahko povzroči delno ali popolno zaporo bronhija. Ob dihanju se sliši piskanje, ki se včasih zazna celo brez stetoskopa, če samo položimo roko na prsni koš bolnika. Kadar se dispneja hitro poslabša, lahko to pomeni širitev bolezní v plevralni prostor, perikard, mediastinum.

## **Bolečina**

Rast tumorja v rebra ali v vretenca povzroči tudi bolečino. Tipična za tumor je stalna, enakomerna bolečina. Bolečina v ramenu s sevanjem v roko je posledica širjenja tumorja v pljučne vršičke, kar imenujemo Pancoastov tumor. To je gotov znak, da se tumor ne da več operirati. Te simptome večkrat zamenjajo z artilisom v ramenu ali spondilozo vratne hrbtenice. Ob taki bolečini pa se zdravniku mnogokrat ne zdi potrebno slikati tudi prsni koš, s čimer bi se razjasnila bolečina. Videl bi se namreč tumor.

## **Piskanje, struganje**

Slišno je približno pri 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.

## **Širitev tumorja v prsnem košu**

Širitev bolezní povzroči specifične težave. Invazija v zadnje vratno in prvo torakalno vretenca povzroči pritisk 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 živec recurens. Zgodi se v 18%, pomeni pa, da je pljučni rak neozdravljiv. Pancoast tumor je tumor v zgornjem delu prsnega koša.

Tumor vrašča v osmi vratni in prvi, drugi torakalni živec. Bolnik ima bolečine v rami, na radiogramu pa je 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 tromboza ali pa razpoke in poškodbe stene vene. To se ponavadi zgodi ob širjenju tumorja desno ob sapnici v limfne žleze. Tako stanje sicer neposredno ne ogroža življenja, je pa 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.

Zasevki so pogosti v katero koli kost. Prizadetost n. 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 50 % pri ploščastoceličnem raku, 80 % bolnikov z žleznim rakom, več kot 95 % bolnikov pa z drobnoceličnim rakom. Zasevki v centralni živčni sistem se kažejo z nevrološkimi izpadi, bolniki pa so lahko tudi psihično spremenjeni. Od 15% do 30% bolnikov ima zasevke v supraklavikularne bezgavke. Zasevki v kosti so zelo pogosti pri drobnoceličnem raku že med diagnostiko. Tudi druge vrste pljučnega raka zasevajo v kosti, nobena kost ni izvzeta. 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. Zasevke v centralni živčni sistem ugotovijo pri 10% bolnikov, v 50% pa šele po smrti.

### **PARANEOPLASTIČNI SINDROM**

Paraneoplastični sindrom je pri nekaterih bolnikih prvi simptom nastanka bolezni. Splošni simptomi so hujšanje, anoreksija, izguba telesne teže tudi za 30%, povišana telesna temperatura. Pljučni karcinomi so hormonsko aktivni, tudi pri 15% bolnikov, in 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, ginekomastijo, hipertireoidizem, betičaste prste, motnje v koagulaciji krvi – migrajoče flebotromboze (Trousseau sindrom), pljučne embolizme, kožne spremembe, ledvično 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 razpozna dovolj zgodaj in tako ne zamudi še možne ozdravitve bolnika. Na voljo je mnogo diagnostičnih preiskav. Izbira metod je različna, glede na mesto tumorja v pljučih, razpoložljivost diagnostičnih metod in na bolnikovo soglašanje z zaporedjem preiskav. Cilj preiskav je dvojen: potrditi klinični sum in oceniti razširjenost bolezni.

**Radiologija:** kadar bolnik že ima klinične težave, se tumor praviloma vidi na radiogramu. Vidimo ga kot zgoštev, lahko okroglo lezijo, ali če povzroči kolaps dela pljuč, dvignjeno prepono, plevralni izliv, povečane mediastinalne bezgavke.

**Endoskopska preiskava pljuč** – bronhoskopija je invazivna metoda. Zdravnik pregleda dihalne poti, odvzame material za določitev vrste pljučnega raka in oceni lokalno operabilnost tumorja. Pri manjših ali perifernih lezijah odvzame material za preiskavo z iglo skozi prsno steno.

**Plevralna biopsija:** primarni in metastatični pljučni tumorji se pogosto širijo v plevralni prostor, kar povzroči nastanek plevralnega izliva. Tumor, ki je dokazano dosegel plevro, je neoperabilen.

**CT** (računalniška tomografija) je neinvazivna 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...

**MR** je novejša metoda, ki jo zaenkrat še redkeje uporabljamo.

**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 so prizadete bezgavke v mediastinumu. 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.

## ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

Operacijo izvedemo tako, da odstranimo tumor v celoti. Kadar ugotovimo, da je tumor možno v celoti odstraniti, mora bolnik izpolnjevati še druge pogoje. Predvsem mora biti zmožen preživeti z ostankom pljuč. Upoštevamo starost in splošno biološko stanje - status performans (1-100) - ter funkcionalno stanje pljuč.

**Radioterapija** je praviloma paliativna. Če ima bolnik tumor v zgodnjem stadiju in ni možno operirati iz drugih vzrokov ali pa operacijo bolnik odkloni, takrat obsevamo z visokimi dozami z namenom potencialno kurativnega zdravljenja.

Do 6% teh bolnikov preživi pet let. Bolnikom pa z obsevanjem predvsem izboljšamo kvaliteto življenja. Med obsevanjem imajo bolniki tudi nekaj težav kot so lahko esofagitis, pneumonitis, anemija zaradi supresije kostnega mozga. Obsevamo zasevke v kosti, ki povzročajo bolečino, zasevke v vretenca hrbtenice in v glavo. Kostne metastaze obsevamo predvsem zaradi bolečin, preprečitve nastanka patoloških zlomov kosti in vretenc. Obsevamo tudi metastazo v suprarenalno ložo, ki tudi povzroča zelo hude bolečine.

**Kemoterapija** bolnika praviloma ne pozdravi, nekaterim bolnikom z drobnoceličnim rakom pa preživetje le podaljša. Vendar pa so posamezni primeri preživetja, manj kot v 5%.

Kombiniramo več vrst kemoterapevtikov, vendar do sedaj ni takšne kombinacije kemoterapevtikov, ki bi močno podaljšala preživetje ali celo nadomestila kirurško zdravljenje. Stranski učinki kemoterapije so različni: so toksični za srčno mišico tudi z motnjami srčnega ritma, nevrotoksičnost s periferno polinevropatijo, povzročajo gastritis, cistitis, izpadanje las, anemijo.

Zaradi tako slabe prognoze bolezni je treba predvsem poudariti čim boljše preprečevanje: prenehanje kajenja, izogibanje potencialnim onkogenom v industriji. V povprečju preživi bolnik, ki se ne zdravi, 8 mesecev; 5-letno preživetje znaša manj kot 10%. Od 10% - 30% je operabilnih, pri teh je preživetje tudi do 40%. Bolniki z drobnoceličnim rakom imajo razširjeno obliko praviloma že ob diagnozi.

## ZAKLJUČEK

Pljučni rak je v tem času eden najpogostejših rakov pri človeku in ima zelo slabo preživetje. Zmanjševanje smrtnosti bolnikov 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.

## LITERATURA:

1. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 319; 1318, 1988.
2. Ginsberg RJ et al. Cancer of the lung: Non-small cell lung cancer, in The Principles and Practice of Oncology, 4<sup>th</sup> ed. VT DeVita et al. Philadelphia, Lippincott, 1992.
3. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2000, 21: 95-106.
4. Lillington AG. Lung cancer. Courrent Opinion Pulm Med 2001, 7: 215-9.