



ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY

Zbornik sestanka:

Kardiovaskularne

bolezni in Rak

pljuč

Laško, 10. in 11. december 2010

Izdajatelj

Združenje pnevmologov Slovenije

Urednik zbornika

Nadja Triller

Tehnični urednik

Robert Marčun

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Laško, 10. in 11. december 2010

Št. izvodov: 150

**Strokovno srečanje Združenja
pnevmologov z naslovom
Kardiovaskularne bolezni in Rak pljuč
so omogočili:**

**Astra
Glaxo SmithKline
Schering Plough**

Bayer Pharma
Berlin-Chemie AG
Boehringer Ingelheim
Ewopharma
Iris
Medis
LKB
MSD
Nycomed
Novartis
Pfizer
Roche
Pharma Swiss
Torrex Chiesi

PETEK, 10. december 2010

Kardiovaskularne bolezni in KOPB

Moderatorja: *Stanislav Šuškovič, Dragan Kovačić*

16.00 – 16.20	Dragan Kovačić	Koronarna bolezen in KOPB
16.20 - 16.40	Robert Marčun	Srčni pogled na akutno eksacerbacijo KOPB
16.40 – 17.00	Stanislav Šuškovič	Glavni fokus pri KOPB so pljuča
17.00 – 17.20	Mitja Lainščak	Glavni fokus pri KOPB je srce
17.20 – 17.30	Matjaž Fležar	Svetovni dan spirometrije-poročilo
17.30 – 17.50	Satelitski simpozij	
17.50 – 18.10	ODMOR ZA KAVO	
18.10 – 18.50	OBČNI ZBOR ZDRUŽENJA: <input type="checkbox"/> Poročilo predsednice <input type="checkbox"/> Poročilo blagajnika <input type="checkbox"/> Poročilo nadzornega odbora <input type="checkbox"/> Predlog štipendiranja specializantov in mlajših specialistov (predlagatelj Aleš Rozman) <input type="checkbox"/> Podelitev častnega članstva <input type="checkbox"/> Podelitev Levičnikove nagrade <input type="checkbox"/> Razno	
18.50 – 19.10	Satelitski simpozij	
20.00	SKUPNA VEČERJA	

SOBOTA, 11. december 2010

Rak pljuč

Moderatorici: *Nadja Triller, Duška Vidovič*

9.00 – 9.10	Nadja Triller	Rak pljuč v Sloveniji in kakovost obravnave teh bolnikov
9.10 – 9.30	Aleš Rozman	Diagnostika in zamejitev raka pljuč
9.30 – 9.50	Izidor Kern	Določanje EGFR statusa
9.50 – 10.10	Tanja Čufer	Individualiziran način sistemskega zdravljenja raka pljuč
10.10 – 10.30	Satelitski simpozij	
10.30 – 10.50	ODMOR ZA KAVO	
Moderatorja:	Tanja Čufer, Matjaž Turel	
10.50 – 10.05	Taja Tijana Šumer	Zapleti sistemskega zdravljenja raka pljuč
11.05 – 11.20	Nadja Triller	Invazivni paliativni posegi pri bolniku z rakom pljuč
11.20 – 11.35	Urška Lunder	Zgodnja paliativna oskrba bolnikov z rakom pljuč
11.35 – 12.30	Prikaz primerov: Maribor, Golnik, Ljubljana, Topolšica...	
12.30 - 13.30	Okrogla miza (moderatorici Nadja Triller in Tanja Čufer): Strategija kakovostne obravnave bolnikov z rakom pljuč v Sloveniji (sodelujejo vsi predavatelji ter Jani Dernič, Majda Drnovšek, Mitja Košnik, Duška Vidovič, Marjeta Terčelj)	

KOPB IN KORONARNA BOLEZEN

Dragan Kovačić

Splošna bolnišnica Celje

Izveček

Podatki glede kombinacije kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in koronarne bolezni (KB) so relativno omejeni. Iz dejstva, da ima 50% bolnikov s KOPB starejših od 50 let arterijsko hipertenzijo, KB ali srčno popuščanje, je razvidno, da predstavlja povezava teh dveh bolezni pomemben klinični in socialno-ekonomski problem. Povezava je pomembna tudi v obratni smeri, saj je v populaciji bolnikov z akutnim miokardnim infarktom pojavnost KOPB za 50% višja kot v splošni populaciji. Bolniki s KOPB imajo dvakrat višjo srčnožilno umrljivost, glavni vzrok je srčno popuščanje; najpogostejši posamični etiopatogenetski povzročitelj slednjega je ravno KB. Obstaja več hipotez glede patogeneze sočasnega pojava obeh bolezni. Koeksistenca KOPB in KB ima pomemben vpliv tudi na zdravljenje obeh bolezni.

Ključne besede: kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), koronarna bolezen (KB)

Abstract

Data regarding combination of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary artery disease (CAD) is relatively limited. Considering the fact that 50% of COPD patients over the age of 50 also have arterial hypertension, CAD or heart failure, it is evident that the combination of these two diseases represents an important clinical as well as socioeconomical issue. Relationship also exists in the opposite direction since the incidence of COPD within the population of patients with acute myocardial infarction is 50% higher than in general population. Cardiovascular mortality in COPD patients is twice as high as in general population, heart failure being the main cause of death; CAD remains the single most important etiopathogenetic cause of heart failure. There are several hypotheses explaining the pathogenesis of COPD and CAD coexistence. Coexistence of both diseases also has an important influence on therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), coronary artery disease (CAD)

UVOD

Objavljeni viri glede sočasnega pojava kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in koronarne bolezni (KB) so omejeni, enako velja za vire, ki opisujejo skupno patogenetsko razvojno pot oziroma medsebojni vpliv obeh bolezni na bolnika pri katerem sta se sočasno pojavili. Obenem podatki, ki so na razpolago, kažejo na to, da gre iz kliničnega, epidemiološkega in socialno-ekonomskega aspekta za pomemben problem.

VSEBINA

Iz literature je razvidno, da ima 50% bolnikov s KOPB starejših od 50 let arterijsko hipertenzijo, KB ali srčno popuščanje (1). Retrospektivna raziskava na 5839 bolnikih z akutnim miokardnim infarktom (AMI) je pokazala, da je v populaciji bolnikov z AMI pojavnost KOPB za 50% višja kot v splošni populaciji, končni zaključek raziskovalcev je, da opravljena ocena verjetno podcenjuje resnično stanje (2). 21% bolnikov s KOPB ima neprepoznano srčno popuščanje, slednje je glavni vzrok 2x višje srčnožilne umrljivosti in obolevnosti populacije bolnikov s KOPB v primerjavi z zdravo populacijo. Raziskava, ki so jo opravili Huiart in sodelavci na 5648 bolnikih z novoodkrita KOPB med leti 1990 in 1997 je pokazala, da je v primerjavi skupine bolnikov s KOPB s splošno populacijo razmerje hospitalizacij zaradi srčnožilnih bolezni 1,89, razmerje hospitalizacij zaradi AMI 1,30, razmerje hospitalizacij zaradi možganske kapi 1,27 in razmerje hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja kar 3,07 v korist bolnikov s KOPB. Glavni vzrok smrti bolnikov s KOPB so bile srčnožilne bolezni (41 smrti/1000 bolnikovih let), kar polovica teh smrti je bila posledica ishemične bolezni srca (19,6 smrti/1000 bolnikovih let), s čimer je bila KB pri bolnikih s KOPB postavljena na mesto pogostejšega povzročitelja smrti bolnikov kot sama KOPB (15,5

smrti/1000 bolnikovih let) (3). Iz navedenih virov izstopa zanimiva povezava KOPB, KB in srčnega popuščanja, saj je poleg zgoraj navedenih dejstev znano tudi to, da je KB najpogostejši etiopatogenetski dejavnik tveganja za razvoj srčnega popuščanja, po drugi strani, pa je sama KB pri subpopulaciji bolnikov s KOPB s povzročeni 25-50% vseh smrti najpogostejši neposredni vzrok smrti (4,5,6).

Znano je tudi, da pomeni za bolnika s KOPB upad forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV1) za 10% posledični porast srčnožilne umrljivosti za 28% ter porast števila nefatalnih koronarnih dogodkov za 20% (7). Bolniki s KOPB imajo pogosteje aritmije, podatki o povezavi z nenadno srčno smrtjo so si nasprotujoči (8,9). Trenutno prevladuje mnenje, da lahko tudi do dvakrat večja nevarnost nenadne srčne smrti pri bolnikih s KOPB izvira predvsem iz motnje ritma pri hipoksičnih bolnikih z akutnim poslabšanjem KOPB. Raziskava na 590 bolnikih s KOPB je tako dokazala, da so ventrikularne motnje ritma in atrijska fibrilacija pri bolniku s KOPB neodvisni napovedniki smrti (10).

Povezave med KOPB in KB lahko najdemo na več nivojih. Aterosklerozo so v preteklosti obravnavali kot primarno motnjo v metabolizmu lipidov z odlaganjem slednjih v arterijsko steno. Novejša spoznanja govorijo o kompleksnejši patofiziologiji in predstavljajo aterosklerozo kot vnetno bolezen (11,12,13,14), ravno vnetje pa igra osrednjo vlogo tudi pri nastanku KOPB (15,16). Hipotezo o perzistentnem blagem sistemskega vnetju potrjujejo tudi povišane plazemske koncentracije C-reaktivnega peptida, ki jih najdemo pri bolnikih s KOPB kot tudi pri bolnikih s KB in predstavljajo pri bolnikih s KOPB slab prognostični napovednik, v splošni populaciji pa dejavnik tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni (17). Sprožilec destruktivnega kroničnega vnetja pri bolniku z nastajajočo KOPB je kajenje, ki je hkrati tudi eden od osrednjih dejavnikov tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni. Pomemben kofaktor za razvoj obeh bolezni je tudi starost bolnika, saj se s staranjem pojavnost obeh bolezni povečuje. Bolniki z napredovalo KOPB ali KB se manj gibljejo in so manj telesno aktivni, kar neugodno vpliva na razvoj in potek druge entitete. S slabšanjem bolezni se povečuje tudi obseg medikamentoznega in nemedikamentoznega zdravljenja in s tem možnost navzkrižnih vplivov med boleznima (18,19,20).

Klinično ločevanje KOPB in KB ni zanesljivo. Pojavnost KOPB narašča s staranjem, obratno naša aerobna zmogljivost s staranjem upada. Zaradi velike funkcionalne rezerve pljuč tako bolniki zaznavajo dušenje ob nižjih stopnjah obremenitve šele, ko bolezenski proces privede do izgube več kot 50% pljučne kapacitete. Podobno je za simptomatsko KB potrebna vsaj 70% zožitev koronarne arterije ali vsaj 50% zožitev debela leve koronarne arterije. Oboje govori za to, da so simptomi, ki jih zazna bolnik, znak relativno napredovalega bolezenskega procesa. Druga ovira je podobnost simptomov, zlasti ob poslabšanih ene ali druge bolezni, ko lahko dušenje, kašelj, piskanje, tiščanje v prsnem košu ali otekanje predstavljajo tako sliko akutnega poslabšanja KOPB kot tudi sliko KB s srčnim popuščanjem. Še težjo oviro predstavlja popolna odsotnost klinične slike; manjša raziskava, ki jo je opravil Pavlov in sod. ugotavlja, da ima kar 84,4 % bolnikov s KOPB in KB epizode asimptomatske ishemije miokarda (21). Tudi senzitivnost in specifičnost kliničnih preiskav v smislu ločevanja med obema boleznima je nizka (22); pri bolniku s KOPB in anamnezo stabilne angine pectoris ima 67,3% bolnikov koronarografsko normalne koronarne arterije. Ultrazvočno ugotovljene regionalne motnje krčenja levega prekata so na račun diskinezije s strani obremenjenih desnih srčnih votlin manj zanesljive. V isti raziskavi je imelo v populaciji bolnikov s KOPB in regionalnimi motnjami krčenja kar 47,1% bolnikov normalne koronarne arterije. Popolnoma drugačna je bila slika pri bolnikih s KOPB in anamnezo nestabilne angine pectoris, kjer je imelo normalne koronarne arterije le 9,8% bolnikov, kar v praksi pomeni, da je potrebno biti pri bolniku s KOPB na anamnestične elemente, ki govorijo za nestabilno angino pectoris, še posebej pozoren. Obenem je potrebno vedeti, da se bolezni medsebojno lahko tudi poslabšujeta. Tako lahko manjša telesna aktivnost, motnje dihanja v spanju, slaba komplanca s trajnim zdravljenjem s kisikom na domu in napadi kašlja pri bolniku s KOPB privedejo do poslabšanje hipoksemije, slednje pa do poslabšanja miokardne ishemije.

Verjetno najpomembnejši medesebojni vpliv med KOPB in KB predstavlja zdravljenje obeh boleznih. V tem sklopu je potrebno omeniti naslednje terapevtske opcije, kjer je navzkrižni vpliv najbolj prisoten:

- a) beta-2 agonisti
- b) zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
- c) tiotropij
- d) salmeterol + flutikazon
- e) teofilin
- f) kirurška revaskularizacija miokarda

a) Beta-2 agonisti

Imajo potencialno škodljiv efekt pri bolnikih s KB zaradi indukcije aritmij s stimulacijo kardialnih receptorjev beta in refleksne aktivacije adrenergičnih mehanizmov kot odziva na periferno vazodilatacijo. Z zmanjševanjem števila beta 2 receptorjev miokarda lahko vodijo v poslabšanje srčnega popuščanja. Povzročajo tudi hipokaliemija in poslabšanje plučnega ujemanja ventilacije in perfuzije, kar lahko pripelje do poslabšanja hipoksemije. Nekatero raziskavo v preteklosti so pokazale povišano srčnožilno umrljivost ob zdravljenju z beta-2 agonisti, zlasti ko je šlo za aplikacijo z nebulizatorjem in ob sočasni uporabi teofilina ; velika večina smrti je nastala v skupini bolnikov z že znano resno osnovno boleznijo, vključno s KB in srčnim popuščanjem (23,24). Novejša raziskava TORCH povišane srčnožilne umrljivosti ni uspela potrditi (25). Povzetek relativno kontradiktornih podatkov o varnosti beta-2 agonistov je, da je, če je to možno, svetovana raba manj nevarnih zdravil (inhalacijski kortikosteroidi, tiotropij), vendar je opuščanje beta-2 agonistov pri bolnikih s KOPB, pri katerih so indicirani za kontrolo simptomatike, odsvetovano.

b) Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Pri bolnikih s KOPB je odsvetovana uporaba neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta-1 pri enkratni uporabi sicer povzročijo padec FEV1 za 8%, vendar je ta učinek praktično izničen z 8% povečanjem odziva na bronhodilatator. Pri redni uporabi selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta-1 pomembnih sprememb FEV 1, povečanja simptomov, oziroma povečanja porabe inhalacijskih beta-2 agonistov niso uspeli potrditi (26,27). Dileme, ki ostajajo, so podatki o katastrofičnih poslabšanjih KOPB ob sočasnem zdravljenju z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, kot tudi potrditev nekaterih podatkov o boljšem prenašanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta s pridruženo alfa aktivnostjo in podatkov o izboljšanju preživetja bolnikov, ki jim zaviralec adrenergičnih receptorjev beta uvedemo med akutnim poslabšanjem KOPB (28,29). Pri bolnikih s KOPB, pri katerih je indicirana uvedba zaviralca adrenergičnih receptorjev beta (koronarna bolezen, srčno popuščanje, aritmije, arterijska hipertenzija) imamo tako v klinični praksi dve možnosti: pazljivo uvedbo selektivnega zaviralca adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralca adrenergičnih receptorjev beta s pridruženo alfa aktivnostjo ali pa uporabo alternativnih zdravil (ivabradin, verapamil, diltiazem, digoksin).

c) Tiotropij

Ne vpliva na srčni ritem, srčnofrekvenco, QT interval in atrioventrikularno prevajanje. Metaanaliza 19 raziskav (30) ni pokazala povišanja srčne umrljivosti, medtem ko je raziskava UPLIFT (31) pokazala redukcijo srčne umrljivosti v primerjavi s placebom.

č) Salmeterol + flutikazon

Podatki o varnosti zlasti dolgodelujočega beta-2 agonista še niso popolni, kar je zaenkrat le vzrok za uvedbo dolgodelujočega antiholinergika v prvi vrsti, če ta ne zadošča, pa ni zadržkov za uvedbo omenjene kombinacije (32).

d) Teofilin

Ima številne nezaželjene stranske učinke, že pri terapevtskih koncentracijah povzroča motnje ritma, najpogosteje gre za sinusne tahikardije in ventrikularno ekstrasistolijo. Gre za bronhodilatator, ki pride v poštev šele za antiholinergiki in beta-2 agonisti, pri bolnikih s koronarno boleznijo pa izključno tedaj, ko so vsi ostali bronhodilatatorji neučinkoviti ali kontraindicirani.

e) Kirurška revaskularizacija miokarda

Bolniki s KOPB predstavljajo populacijo s povišanim tveganjem za zaplete med in po kirurški revaskularizaciji miokarda. Po operaciji imajo ti bolniki več pljučnih zapletov zaradi sternotomije in zunajtelesnega obtoka. Istočasno imajo bolniki s KOPB, ki preživijo operativni poseg in zgodnje pooperativno obdobje izboljšano kvaliteto življenja. Običajna pooperativna umrljivost med kirurško revaskularizacijo miokarda je 1-4%, enaka je tudi v skupini bolnikov s KOPB blage do zmerne stopnje. Drugače je pri bolniki s KOPB hude stopnje, zlasti pri tistih starejših od 75 let in tistih, ki prejemajo peroralne steroide. Pri bolnikih z obema navedenima kriterijema dosega pooperativna umrljivost 50%, glavni vzrok smrti teh bolnikov so motnje ritma (33). Glede na visoka tveganja pri težjih stopnjah bolezni moramo biti v sklopu priprave na kirurško revaskularizacijo miokarda pri bolniku s KOPB posebej pozorni na predoperativno optimizacijo pljučne funkcije, nadzor bolnika in izbiro najmanj invazivnega kirurškega pristopa, ki bo še privedel do zelenih rezultatov (34).

Literatura:

1. Reynolds RJ, Buford JG, George RB. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. *J Respir Dis* 1982; 3: 41.
2. Behar S, Panosh A, Reicher-Reiss H, Zion M, Schlesinger Z, Goldbourt U. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1992; 93: 637-41.
3. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640-6.
4. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 795-800.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-339.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
7. Konecny T, Somers K, Orban M, Koshino Y, Lennon RJ, Scanlon PD et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010; 138: 621-7.
8. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Hamda KB et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 990-6.
9. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2: 8-11.
10. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091-7.
11. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 140: 115-126.
12. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis in heart disease. In: Braunwald E. *A textbook of cardiovascular medicine*, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001: 995-1010.
13. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
14. Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 9-13.
15. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
16. Ondijk EJ, Lammers SW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; (Suppl 46): 59-133.
17. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 35-40.
18. Fabbri LM, Luppi E, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31: 204-12.
19. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 505-11.
20. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1598-602.
21. Pavlov NR, Chereiskaia NK, Afonaseva IA, Fedorova SI. Early diagnosis of ischemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Ter Arkh*. 1999; 71: 52-6.
22. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Akdag S, Ozbay B et al. Reliability of symptoms suggestive of angina in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arg Bras Cardiol*. 2009; 92: 334-68.
23. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598-602.

24. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003; 58: 43-6.
25. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al., TORCH Investigators: Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-25.
26. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003566.
27. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2003; 97: 1094-101.
28. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880-7.
29. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63: 301-5.
30. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695-703.
31. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-55.
32. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
33. Samuels LE, Kaufman MS, Morris RJ, Promisloff R, Brockman SK. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest* 1998; 113: 878-82.
34. Medalion B, Katz MG, Cohen AJ, Hauptman E, Sasson L, Schachner A. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 56-62.

SRČNI POGLED NA AKTUVNO EKSACERBACIJO KOPB

Robert Marčun

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je kronično, počasi napredujoče bolezensko stanje, ki se odraža s pospešeno in nepopravljivo izgubo pljučne funkcije. Na svetu ima okrog 280 milijonov ljudi zmerno do hudo obliko KOPB, od katerih jih 24 milijonov živi v Evropi in severni Ameriki. Pogostost KOPB v prebivalstvu naj bi znašala 4-10%. S starostjo pogostost KOPB močno narašča in po 40. letu ponekod doseže 19%. Bolnike v vsakdanjem življenju pomembno omejujejo simptomi in pogosta poslabšanja kliničnega stanja. Slaba kakovost življenja, pogoste hospitalizacije in visoka umrljivost jo uvrščajo med največje javnozdravstvene probleme. Leta 2004 je bila KOPB četrti najpogostejši vzrok smrti s 3 milijoni umrlih in predvidevanja kažejo, da bo do leta 2030 postala tretji najpogostejši vzrok smrti. Obravnava bolnikov s KOPB predstavlja veliko finančno breme za sistem zdravstvenega varstva. Največji delež tega bremena predstavlja obravnava akutnih poslabšanj KOPB, ki pogosto zahtevajo bolnišnično obravnavo. Leta 2000 so direktni (stroški povezani z diagnosticiranjem, zdravljenjem ter pljučno rehabilitacijo) in indirektni stroški (breme, ki ga bolezen predstavlja za družbo) obravnave bolnikov s KOPB v ZDA znašali 31 milijard ameriških dolarjev, v državah Evropske unije pa slabih 39 milijard evrov.

Srčnožilne bolezni so med najpogostejšimi sočasnimi obolenji bolnikov s KOPB. Prispevajo lahko tudi k skupnim simptomom, kot sta težka sapa in utrujenost. Najpogosteje so prisotne koronarna bolezen, atrijska fibrilacija, arterijska hipertenzija in srčno popuščanje (SP). Pri bolnikih z blago ali zmerno obliko KOPB predstavljajo srčnožilne bolezni najpomembnejši vzrok umrljivosti. V klinični praksi se pogosto srečujemo s kombinacijo SP in KOPB, ki sta med najpogostejšimi vzroki za obisk pri splošnem zdravniku. Prevalenca srčnega popuščanja pri bolnikih s KOPB v stabilni fazi je 10-46%, ob akutnem poslabšanju (AE KOPB) pa 23-32%. Podobno velja tudi za obratno povezavo, saj ima do 30% bolnikov s SP tudi KOPB.

KOPB in SP imata poleg skupnih simptomov tudi podoben vpliv na prognozo bolezni. Obe pomembno prizadeneta bolnikov kakovost življenja in preživetje. Zaradi enakih simptomov je razlikovanje lahko težavno in neredko zahteva poglobljeno specialistično obravnavo. Posebno težavo predstavljajo bolniki z akutnim poslabšanjem, ki zahteva hospitalizacijo. Zaradi podobnih simptomov je pogosto težavno natančno opredeliti, ali gre za akutno poslabšanje KOPB ali SP. Pravilna postavitev diagnoze, zlasti SP kot vzroka poslabšanja KOPB ali kot pridružene bolezni, je zelo pomembna pri akutnem ukrepanju in nadaljnji obravnavi bolnika.

Z anamnezo in telesnim pregledom v večini primerov ne moremo ločiti kardialnega in pulmološkega vzroka dispneje. Elektrokardiogram ima vlogo predvsem pri izključitvi srčnega infarkta, pomen rentgenograma, osnovnih laboratorijskih preiskav in preiskav pljučne funkcije pa je tudi zaradi kompleksne interpretacije manjši.

Pomembno novost v klinični praksi predstavljajo natriuretični peptidi, ki so med najpomembnejšimi kliničnimi orodji za razločevanje vzroka težke sapa. Natriuretične peptide izločajo miociti kot odgovor na volumsko obremenitev srca in razteg miocitov, hipoksijo miocitov ali nevrohormonsko aktivacijo. Poznamo več vrst natriuretičnih peptidov, od katerih sta v klinični praksi najbolj uporabljena aktivna molekula B natriuretični peptid in bolj obstojen inaktivni NT-proBNP (N-terminal pro BNP). Pri KOPB so vrednosti NT-proBNP sicer lahko višje kot pri zdravi populaciji zaradi pritiska, volumske obremenitve desnega prekata in hipoksemije, vendar so nižje kot pri manifestnem SP.

Za natančno opredelitev srčne funkcije moramo v večini primerov še vedno opraviti ultrazvočno preiskavo srca, preden se lahko opredelimo do morebitnega SP . Zaradi težje dostopnosti in objektivnih težav v prikazu srca zaradi hiperinflacije, ki pri 10-30% bolnikov zmanjša natančnost meritev, moramo včasih opraviti še dodatne preiskave (radionuklidna ventrikulografija, koronarografija, kardialna magnetna resonanca), ki rutinsko niso dosegljive v vsakdanji klinični praksi.

Natančna opredelitev srčne funkcije in srčnega popuščanja sta pomembna za ustrezno obravnavo bolnikov. Za razliko od KOPB imamo pri bolnikih s SP zaradi sistolične disfunkcije na razpolago več zdravil, ki izboljšajo prognozo. Mednje spadajo zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti aldosterona in beta blokatorji, medtem ko diuretike in glikozide digitalisa uporabljamo predvsem za blažitev simptomov. Kljub nedvomnim dokazom o učinkovitosti je uporaba omenjenih zdravil pri bolnikih s KOPB nezadostna, kar še posebej velja za beta blokatorje.

Čeprav je ocena srčne funkcije zelo pomemben za prognozo in nadaljnjo obravnavo, je v literaturi na voljo malo podatkov o srčni funkciji pri bolnikih s KOPB. Večina raziskav je obravnavala stabilne bolnike s KOPB. Znano je, da imajo bolniki s KOPB pogosto prisotno asimptomatsko ali simptomatsko disfunkcijo levega ali desnega prekata in da do razvoja pride že v začetnih fazah bolezni. Ravno tako je znano, da je pri bolnikih s KOPB pogosto povišana koncentracija natriuretičnih peptidov in da je to povezano s slabšo prognozo.

Literatura:

1. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement management. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;159:321-40.
2. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123: 1684-92.
3. Cosio BG, Agustí A. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 655-60.
4. Lainscak M, Majc Hodoscek L, Dünge HD, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:309-313.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Piorri SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Böhm M, Corrà U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghiade M, Hasin Y, HERNBERG A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zamorano JL, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989.

GLAVNI FOKUS PRI KOPB SO PLJUČA

Stanislav Šuškovič

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

KOPB označujeta napredujoči obstruktivni bronhiolitis ter pljučni emfizem. Bolezen napreduje večinoma dokaj počasi, toda nezadržno. Vzrok pljučni okvari je vdihovanje cigaretnega dima ali - vsaj v Evropi in zahodnem svetu - dokaj redkeje drugi vdihani dražljivci. Cigaretetni dim sproži pri občutljivih osebah posebno vnetje, ki je odgovorno tako za pljučno okvaro kot - morda zaradi »spill over« učinka - okvaro drugih telesnih organov kot so skeletne mišice, kosti ter srce. Vsekakor spremlja srčno popuščanje velik del bolnikov s KOPB.

Okvara pljuč povzroči pospešeni upad FEV1, ki je dejavnik tveganja umrljivosti bolnikov s KOPB.

Vendar FEV1 ne določa stopnje dispneje niti kakovosti življenja bolnikov s KOPB. Po FEV1 se ne da oceniti telesne zmogljivosti bolnikov s KOPB.

Najpomembnejši patofiziološki nasledek okvare pljuč pri KOPB sta namreč statična in zlasti dinamična hiperinflacija pljuč, ki prvenstveno določata stopnjo dispneje pri teh bolnikih.

Dispneja je glede na FEV1 tudi bistveno močnejši kazalnik prognoze bolnikov s KOPB.

Tudi srčno popuščanje lahko bolnikom s KOPB sproža dispnejo. Vendar so s kliničnimi raziskavami ugotovili, da je dinamična hiperinflacija – torej nasledek KOPB- poglaviti dejavnik, ki določa stopnjo telesne zmogljivosti pri bolnikih s KOPB.

Ugotovili so, da ima zelo velik del bolnikov s srčnim popuščanjem nerazkrito sočasno KOPB.

Ob tem je dobro vedeti, da akutno srčno popuščanje sicer povzroči zmanjšanje FEV1 ali FVC, ki pa je enakomerno in zato ne privede do spirometrične zapore s pomembnim zmanjšanjem Tiffeneau indeksa, torej do »srčne astme« ali »psevdo KOPB«.

Literatura:

1. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006; 119 (10A): S21–S31.
2. Barnes PJ, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–85.
3. Garcia-Rio F, Vanesa L, Mediano O et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 506–12.
4. K. K. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan L. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008; 264: 361–9.
5. Iversen KK, Kjaergaard J, Dilek A. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 685–91.
6. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
7. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 180–4.
8. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern med* 1983;142:429-33.
9. Petermann W, Barth J, Entzian P. heart failure and airway obstruction. *Int J Cardiol* 1987;17:207-9.

GLAVNI FOKUS PRI KOPB JE SRCE

Mitja Lainščak

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Kajenje je pomemben dejavnik tveganja za razvoj kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in koronarne bolezni. Številni bolniki s KOPB imajo več pridruženih obolenj, med katerimi so srčnožilna med najpogostejšimi. KOPB je povezana s slabo prognozo, ki jo dodatno poslabšuje prisotnost srčnožilnih bolezni, predvsem pri bolnikih z blago ali zmerno KOPB. Epidemiološke raziskave in registri so pokazali, da zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, statini in beta blokatorji zmanjšuje breme pljučno-specifične obolevnosti in upočasni nazadovanje pljučne funkcije. Hkrati je znano, da zdravljenje s temi zdravili izboljša preživetje navkljub večjemu tveganju zaradi sočasnih obolenj. Randomiziranih raziskav uporabe srčnožilnih zdravil pri bolnikih s KOPB je malo, dokazale pa so varnost in možnost uporabe v tej populaciji.

Zaradi pomembnega bremena srčnožilnih obolenj je usmerjena diagnostika, tudi v smislu presejanja, pri bolnikih s KOPB smiselna. Obravnava bolnikov mora biti celostna in poleg lajšanja simptomov usmerjena tudi v izboljšanje prognoze.

SVETOVNI DAN SPIROMETRIJE-POROČILO

Matjaž Fležar

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Svetovni dan spirometrije je potekal dne 14.10.2010 v okviru Leta pljuč (Year of the Lung) razglašenega s strani Svetovne zdravstvene organizacije. V Sloveniji je Bolnišnica Golnik in Združenje pulmologov načrtovalo akcijo, ki je v 5 slovenskih mestih omogočila izvedbo testiranja delovanja pljuč in kožne vbodne teste alergije.

Akcijo smo organizirali v Bolnišnici Golnik KOPA za celo državo. Odvijala se je pred Centri Mercator v Kranju, Ljubljani, Celju, Mariboru in Kopru.

Za izvedbo akcije smo organizirali ekipo:

- Dve sestri iz respiratornega lab. na Golniku in 2 spirometra,
- Ena sestra za izvedbo kožnih testov
- En zdravnik

in opremo:

- Dva spirometra
- Pribor za izvedbo kožnih testov
- Pribor za reanimacijo
- Video in plazma TV o poteku in izvedbi preiskave
- Napisi in oznake
- Informacijski materiali za preiskovance
- Obiski in poročanje medijev

Pridobili smo pozitivno mnenje etične komisije RS in izdelali privolitveni obrazec za preiskovanja in vprašalnik o simptomih in alergijah ter pridruženih boleznih. Finančno so akcijo podprle vse farmacevtske hiše, ki se ukvarjajo z respiratornim področjem.

Povzetek:

Na vseh mestih smo opazili, da so ljudje vedeli za omenjeno akcijo in so prav s tem namenom prišli in si testirali pljuča. Daleč največji odziv je bil v Celju, kjer si je delovanje pljuč pomerilo kar 285 preiskovancev. Na tem mestu smo opravili tudi največ vbodnih testov za alergije – kar 154. Odkrili smo 46 preiskovancev z okvaro delovanja pljuč, ki tega še niso vedeli. Pri 33 preiskovancih pa so bili pozitivni kožni testi alergije.

Na drugem mestu obiskanosti je bil merilni center v Kranju, kjer smo pomerili 191 preiskovancev in med njimi našli 40 takih, ki imajo okvaro pljuč. Pozitivne kožne teste alergije je imelo 17 preiskovancev.

Na tretjem mestu obiskanosti je bil merilni center v Ljubljani, kjer smo pomerili 182 preiskovancev od tega smo našli 29 takih, ki še niso vedeli za okvaro svojih pljuč. Pri 87 testirancih kožnih testov alergije pa je bilo 13 pozitivnih.

Nekoliko slabše obiskovan je bil merilni center v Mariboru, kjer smo pomerili 109 preiskovancev in opravili 71 kožnih testiranj alergije. Od tega so našli 13 preiskovancev z okvaro delovanja pljuč in 14 pozitivnih testov alergije.

Najslabše pa se je odrezal center v Kopru, kjer smo opravili 71 spirometrij ter 55 kožnih testov in od tega našli 13 preiskovancev z okvaro pljuč ter 13 takih, ki so imeli kožne teste alergije pozitivne.

Povzamem torej lahko, da smo v enem dnevu v Sloveniji uspeli opraviti 838 spirometrij pri ravno takem številu preiskovancev ter 497 kožnih testov. Našli smo kar 141 (16,7%) takih, ki za svojo okvaro pljuč še niso vedeli in 89 (18%) takih, ki imajo še neodkrito preobčutljivostjo na najbolj pogoste alergene. Naša akcija je bila le del svetovne akcije za odkrivanje bolezni pljuč, v kateri se je na ta dan opravilo več kot 102.000 spirometrij. Veseli smo, da smo z našo akcijo omogočili vsem tistim, ki imajo okvaro pljuč ali pozitivne teste alergije, da pravočasno poiščejo pomoč oziroma pridejo do zdravnika.

Kaj nas je v rezultatih Dan spirometrije zanimalo?

1. Demografski podatki po regijah
2. Število pozitivnih kožih testov in obstrukcij po regijah in skupno
3. Srednja vrednost FVC in FEV1 po regijah za isti spol, starost in višino (ali so pljuča enaka po celi Sloveniji?) pri NORMALNIH izvidih (oba parametra nad 80% refErence po NHANES)
4. Podatek o kajenju pri obstrukcijah (FEV1/FVC zmanjšan za več kot 12%)
5. Povezava senzibilizacije in FEV1
6. Povezava rinitisa in FEV1

1. Demografski podatki

1a. Starost pregledanih v Kranju, Ljubljani, Celju, Mariboru in Kopru

Povprečna starost pregledanih oseb je bila 56 let (± 16 let). Testirane osebe v Kopru so bile v povprečju 7 in pol leta mlajše (povprečna starost testiranih je bila v Kopru je bila 48,5, $\pm 15,5$ leta). Pregledani v Kopru so bili statistično značilno mlajši od celotnega povprečja in tudi od povprečij vzorcev v Kranju, Ljubljani, Celju in Mariboru (glede na Bonferonijev test za razlike v parnih primerjavah je verjetnost, da razlike niso slučajne večja od 5%).

Slika 1: Porazdelitev starosti po krajih (mediana in vrednosti med prvim in tretjim kvartilom v škatli)

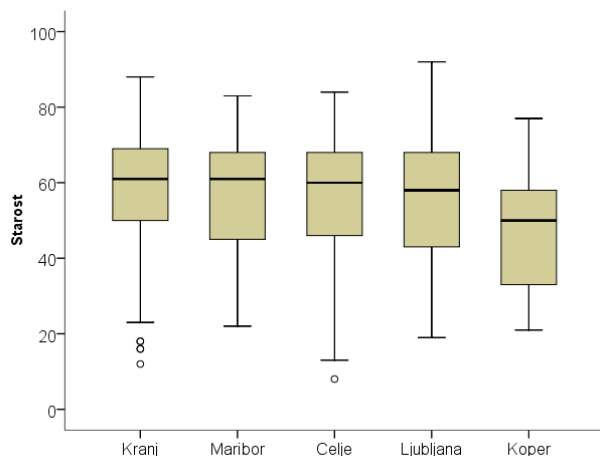
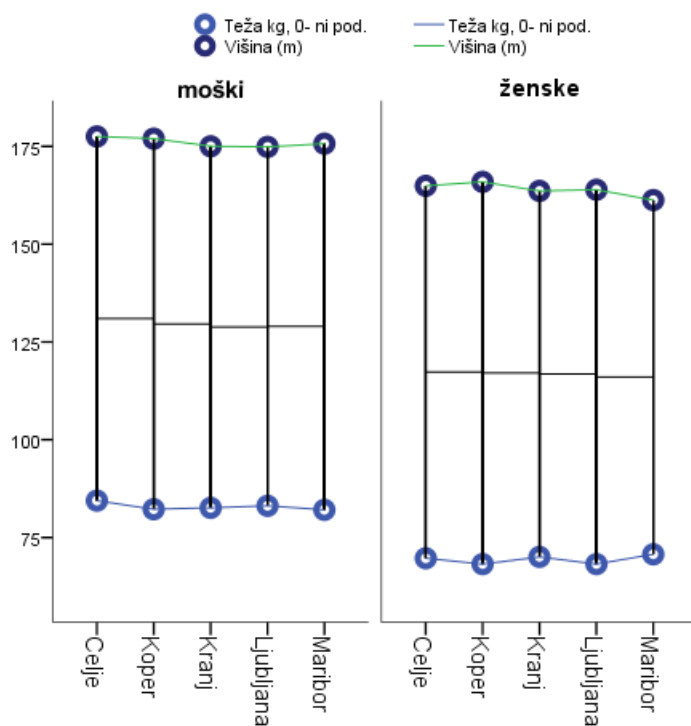


Tabela 1: Porazdelitev starosti (povprečna starost, standardni odklon in minimalna ter maksimalna starost)

	Število oseb	Povprečje v letih	Standardni odklon v letih	Najmlajši	Najstarejši
Kranj	191	58,2	15,4	12	88
Ljubljana	182	55,5	16,9	19	92
Celje	284	56,3	15,9	8	84
Maribor	109	56,8	15,7	22	83
Koper	71	48,4	15,5	21	77
Skupaj	837	56,0	16,1	8	92

Slika 2: Porazdelitev teže in višine pregledanih oseb po krajih je enakomerna

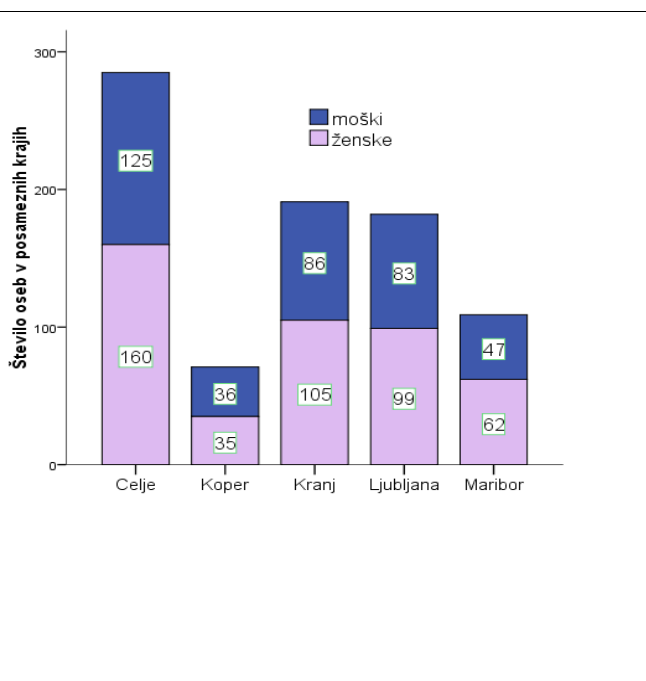


1.b Spol pregledanih oseb

V celotnem vzorcu pregledanih je 45% moških in 55% žensk.

Tabela 2 in slika 3: Spol pregledanih oseb po posameznih krajih

	moški	ženske	Skupaj
Celje	125	160	285
	43,9%	56,1%	100,0%
Koper	36	35	71
	50,7%	49,3%	100,0%
Kranj	86	105	191
	45,0%	55,0%	100,0%
Ljubljana	83	99	182
	45,6%	54,4%	100,0%
Maribor	47	62	109
	43,1%	56,9%	100,0%
Skupaj	377	461	838
	45,0%	55,0%	100,0%



2. Število pozitivnih kožnih testov in obstrukcij po regijah in skupno

Tabela 3: Porazdelitev pozitivnih kožnih testov in spirometrična klasifikacija po krajih

	kraj					
	Celje	Koper	Kranj	Ljubljana	Maribor	Skupaj
Število opravljenih kožnih testov	148	56	130	87	71	492
Pozitivni na pršico	13 8,8%	5 8,9%	12 9,2%	8 9,2%	5 7,0%	43 8,7%
Pozitivni na mačko	4 2,7%	2 3,6%	4 3,1%	9 10,3%	1 1,4%	20 4,1%
Pozitivni na pelode trav	19 12,8%	1 1,8%	6 4,7%	7 8,0%	6 8,5%	39 8,0%
Pozitivni na brezovke	7 4,7%	1 1,8%	6 4,7%	10 11,5%	4 5,6%	28 5,7%
Pozitivni na ambrozijo	4 2,7%	0 0,0%	2 1,6%	2 2,3%	1 1,4%	9 1,8%
Pozitivni na mešanico plesni	3 2,0%	0 0,0%	2 1,6%	3 3,4%	1 1,4%	9 1,8%
Spirometrični testi	285	71	191	182	109	838
Normalna PF	239 83,9%	58 81,7%	151 79,1%	153 84,1%	96 88,1%	697 83,2%
blagi KOPB (FEV1/FVC ≤0,7 in FEV1% PRED ≥80)	19 6,7%	7 9,9%	29 15,2%	12 6,6%	6 5,5%	73 8,7%
Zmerni KOPB (FEV1/FVC ≤0,7 in FEV1% PRED >50 in <80)	21 7,4%	6 8,5%	10 5,2%	16 8,8%	6 5,5%	59 7,0%
Hudi KOPB (FEV1/FVC ≤0,7 in FEV1% PRED >30 in ≤50)	4 1,4%	0 0,0%	1 0,5%	1 0,5%	1 0,9%	7 0,8%
Zelo hudi KOPB (FEV1/FVC ≤0,7 in FEV1% PRED <30)	2 0,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 0,2%

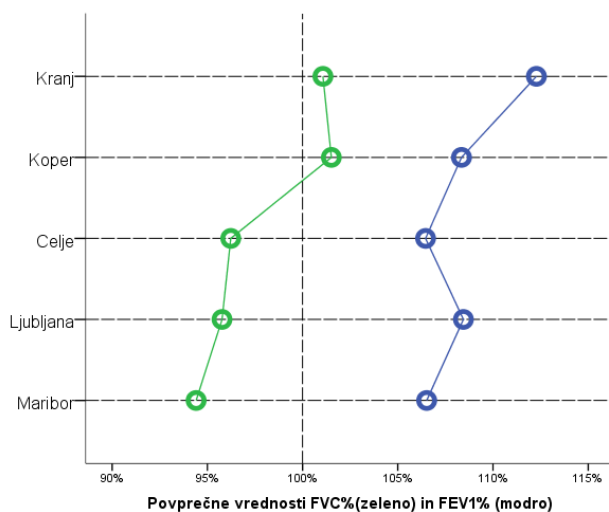
Spirometrične teste je imelo 838 oseb. V nadaljnji primerjavi je 609 oseb, ki so imele FEV1% in FVC% višji od 80 % vendar noben ne višje od 200% (tako visok izračun je zelo verjetno posledica napačno vnešenih vrednosti fev1 in fvc).

Te osebe (609) obravnavamo kot osebe z normalno pljučno funkcijo.

Tabela 4: Realizirane vrednosti FEV1% in FVC% od norme NHANES za pregledane osebe po krajih

		Kranj	Ljubljana	Celje	Maribor	Koper	Total
FEV1%	Aritm. sredina	112,3	108,4	106,5	106,5	108,3	108,5
	SD	19,2	19,9	14,4	13,9	18,6	17,2
	Minimum	80,1	80,2	81,2	82,9	80,0	80,0
	Maksimum	188,1	169,2	168,4	142,7	159,4	188,1
	N	155	112	213	75	54	609
FVC%	Aritm. sredina	101,1	95,8	96,2	94,4	101,5	97,6
	SD	13,2	11,2	11,1	9,3	13,1	12,0
	Minimum	80,2	80,1	80,4	81,0	82,8	80,1
	Maksimum	141,8	128,6	138,8	127,5	146,1	146,1
	N	155	112	213	75	54	609

Slika 4: Razmerje med FEV1% in FVC% po krajih



Porazdelitev srednjih vrednosti FEV1% in FVC% kaže, da so vzorci po krajih različni glede povprečij; tako imata Kranj in Koper nadpovprečne in višje vrednosti FEV1% in FVC% od ostalih krajev, poleg tega pa se spreminja tudi razmerje med FEV1% in FVC% odvisno od posameznega kraja.

Če pogledamo gibanje vrednosti spremenljivk FEV1% in FVC% odvisno od kraja v multivariatni analizi, pri čemer dodatno kontroliramo razlike v spolu in starosti (glede na kraj), [kar morda niti ne bi bilo potrebno, ker norma fev1% in fvc% že upošteva vpliv spola in starosti v samem izračunu, pa vendar], ugotovimo da so razlike v realiziranih FEV in FVC odstotkih po krajih statistično značilno različne, ob tem da upoštevamo variabilnost spola in starosti po krajih. V izračunu multivariatnega, linearnega modela vplivov na variabilnost FEV1 in FVC je bilo 609 vzorčnih enot z normalno pljučno funkcijo (izvzete osebe, ki so imele oba izvida nižja od 80% norme in izvzeti so tudi tisti, ki so za več kot 200% presegli normo vsaj enega od obeh izvidov, opomba mv: napake pri vnosu podatkov). Variabilnost

FEV1% in FVC% smo skušali pojasniti za vsak spol posebej (252 moških in 357 žensk) s pripadnostjo določenemu kraju ob kontroli spreminjanja starosti. FEV1% je statistično značilno različen med vzorci oseb iz različnih krajev (verjetnost za neslučajne razlike je pod 5% na podlagi F testa, učinek efekta kraja je od 3 do 6% [eta kvadrat]) in sicer tako za moške kot za ženske.

Variabilnost FVC% se je v multivariatni analizi izkazala pri moških odvisna od kraja vzorčenja (verjetnost za neslučajne razlike je pod 5% na podlagi F testa, učinek efekta kraja je 7% [eta kvadrat]), pri ženskah pa ne.

3. Kajenje in obstrukcija

Tabela 5a: Povprečna razlika izmerjenega razmerja FEV1/FVC in normo FEV1/FVC (norma- dejansko izmerjeno razmerje) v skupini moških

KADILEC	Ar. sredina	Standardni odklon	Minimum	Maksimum	N
da	4,4	12,0	-10,98	30,40	20
ni podatka	-,47	9,4	-41,61	48,04	352
Skupaj	-,21	9,6	-41,61	48,04	372

Primerjamo razliko med normo indeksa FEV1/FVC in dejanskim izmerjenim indeksom za 20 znanih kadilcev med vsemi pregledanimi moškimi. Povprečno je njihov indeks za 4,4 točke nižji od normiranega. Ta razlika je statistično značilna (t test= 4,867, p=,028) in pomeni, da so razlike med normo indeksa in dejanskim indeksom FEV1/FVC med kadilci in nekadilci v skupini moških neslučajne.

Tabela 5b: Povprečna razlika izmerjenega razmerja FEV1/FVC in normo FEV1/FVC (norma- dejansko izmerjeno razmerje) v skupini žensk

KADILEC	Ar. sredina	Standardni odklon	Minimum	Maksimum	N
da	1,1	11,2	-30,35	23,07	16
ni podatka	,79	9,3	-64,33	51,12	442
Skupaj	,80	9,3	-64,33	51,12	458

Povprečno zmanjšanje indeksa FEV1/FVC pri ženskah, ki kadijo, je 1,1 točke v primerjavi 16 znanih žensk kadilk do preostalih žensk, o katerih ni podatka o kajenju. Razlike 1,1 točke indeksa v skupini žensk ni statistično značilna.

4. Korelacije med spirometrijo in pozitivnimi kožnimi testi

Tabela 6: Povprečne vrednosti FEV1% in FVC% pri osebah , ki so bile pozitivne pri kožnih testih

	POZITIVNI	Vsi		
	Povprečje	Povprečje	t	p
<i>pršica</i>				
% NORME FEV1	100,7	102,5	0,342	0,559
%NORME FVC	93,9	93,2	0,066	0,797
<i>mačka</i>				
% NORME FEV1	100,8	102,5	0,113	0,736
%NORME FVC	94,7	93,1	0,155	0,694
<i>pelodi trav</i>				
% NORME FEV1	97,4	102,5	2,232	0,136
%NORME FVC	92,4	93,1	0,061	0,805
<i>brezovke</i>				
% NORME FEV1	98,8	102,5	0,811	0,368
%NORME FVC	92,5	93,1	0,032	0,857
<i>ambrozija</i>				
% NORME FEV1	105,2	102,5	0,120	0,729
%NORME FVC	97,9	93,1	0,533	0,466
<i>mešanica plesni</i>				
% NORME FEV1	100,7	102,5	0,059	0,808
%NORME FVC	94,4	93,1	0,043	0,835

Iz zgornje tabele vidimo, da sklepanje o povezanosti FEV1% in FVC% in dokazani preobčutljivosti na posamezen alergen ni smiselno.

Povprečni FEV1% in FVC%, predvsem FVC%, nista različna med skupinama oseb, ki imajo dokazano pozitivne kožne teste in ostalimi.

5. Povezava rinitisa in FEV1

Tabela 7: Povprečne vrednosti FEV1% pri osebah s simptomi rinitisa

		FEV1%		
		Povprečna vrednost FEV1%	Število	
KIHANJE	da	103,29	127	23,5%
	ne	100,23	414	76,5%
DRAŽENJE	da	100,20	137	25,3%
	ne	101,23	405	74,7%
SRBEŽ NOSU	da	100,81	109	20,3%
	ne	100,79	427	79,7%
IZCEDEK	da	99,93	165	30,4%
	ne	101,15	377	69,6%
ZAMAŠENOST	da	98,29	165	30,6%
	ne	101,97	375	69,4%
SRBEŽ OČI	da	100,55	190	34,7%
	ne	101,12	358	65,3%
SOLZENJE	da	103,34	181	33,8%
	ne	100,15	354	66,2%
RDEČE OČI	da	100,87	138	25,6%
	ne	101,34	401	74,4%
CELOLETNE TEŽAVE	da	100,38	136	43,9%
	ne	96,60	174	56,1%

Najpogostejši simptom je srbež oči (34,7% oseb) in solzenje (33,8%). Tudi vsi drugi simptomi so prisotni pri vsakem četrtem do petem človeku. FEV1% ni statistično značilno različen, praviloma pa tudi absolutno ne slabši, če oseba ima simptome, ali pa če jih nima.

RAK PLJUČ V SLOVENIJI IN KAKOVOST OBRAVNAVE TEH BOLNIKOV

Nadja Triller

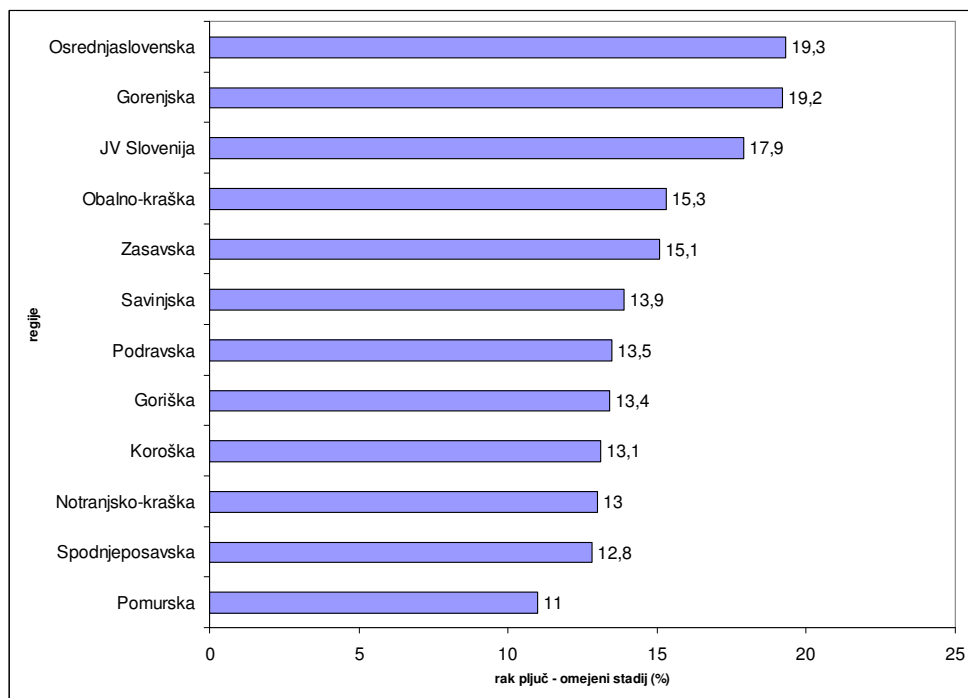
Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

V Sloveniji vsako leto na novo odkrijemo več kot 1200 bolnikov z rakom pljuč, incidenca še vedno raste, bolj med ženskami kot med moškimi. Nekaj tega povečanja lahko pripišemo staranju prebivalstva. Rak pljuč je pri moških drugi najpogostejši rak, takoj za rakom prostate, pri ženskah je na četrtem mestu. Skoraj polovica bolnikov z rakom pljuč ima ob odkritju napredovalo bolezen, v povprečju ima le 16 odstotkov bolnikov ob odkritju omejeno bolezen. Relativno petletno preživetje v obdobju 2001-2005 je bilo med moškimi 12% in med ženskami 13,5%, rezultati študije EURO CARE-4 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov še vedno značilno manjše od evropskega povprečja.

Odstotek mikroskopsko potrjenih rakov pljuč je v zadnjih dveh desetletjih nad 90%. Med mikroskopsko potrjenimi je opaziti, da se spreminja razmerje med različnimi histološkimi tipi: delež žleznega raka se povečuje in predstavlja v zadnjem opazovanem obdobju že 30% vseh primerov pljučnega raka, delež ploščatoceličnega raka se znižuje, delež drobnoceličnega pa ostaja enak. Te spremembe pripisujejo drugačni sestavi cigaret in večji uporaba cigaret s filtrom. Najpomembnejši vzrok nastanka raka pljuč je kajenje, na nastanek raka pa vplivajo tudi kancerogeni v bivalnem okolju, na delovnem mestu in dednost.

V Sloveniji največ rakov v zgodnjem stadiju odkrijemo v osrednjeslovenski in Gorenjski regiji, izrazito pa odstopa Pomurska regija z le 11% bolnikov z omejeno boleznijo (Slika 1).



Slika 1: Stolpci prikazujejo delež bolnikov z omejenim stadijem raka na pljučih ob diagnozi – odstopata Ljubljana in Gorenjska, kjer odkrijejo največ raka v zgodnji fazi. SV Slovenija je, skupaj s Spodnje-savsko in Notranjsko, precej pod povprečjem Slovenije (15,9%).

Ta neenakost med regijami narekuje, da bo potrebno zagotoviti enako obravnavo vsem bolnikom s suspektim rakom pljuč po celotni Sloveniji. Morda je rešitev ustanovitev specializiranih ambulant ali bolj specializiranih oddelkov. Zavedati se namreč moramo, da ni dovolj odpreti ambulanto, v kateri bo sedel specialist pulmolog. Specializirana ambulanta za diagnostiko raka pljuč pomeni, da je bolnik čim prej klinično pregledan, da je v najkrajšem možnem času opravljena slikovna diagnostika, bronhoskopija, pljučna punkcija, torakoskopija... Odvzeto tkivo mora pregledati patolog, ki ne poda le histološke diagnoze,

ampak opravi tudi druge analize tkiva, ki temeljijo na molekularnih značilnosti tumorja. Rezultati take analize pomagajo pri načrtovanju najprimernejšega sistemskega zdravljenja. V zadnjem desetletju so znanstveniki ugotovili, da je zdravljenje raka pljuč uspešnejše, kadar temelji na kliničnih, patoloških, genetskih in molekularnih značilnosti tumorskih celic. Vstopili smo v obdobje molekularne onkologije, ki omogoča individualno, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje. Citotoksična kemoterapija in biološka-tarčna terapija postajata danes temelj sistemskega zdravljenja raka pljuč.

Z izvidi kliničnih, slikovnih in patoloških raziskav bolnika pred začetkom zdravljenja predstavimo na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo pulmolog, onkolog, kirurg, patolog, radiolog, specialist paliativne medicine..., kjer se dogovorimo o najprimernejšem načinu zdravljenja.

Rak pljuč postaja ob novih možnostih zdravljenja kronična bolezen, ki zahteva po zaključenem zdravljenju skrbno spremljanje. Ponovitev bolezni lahko najhitreje ugotovimo v ustanovi, kjer je bila opravljena prvotna obravnava, zato je pomembno, da se bolnik zdravi in spremlja v ustanovi kjer je bila bolezen ugotovljena.

Seveda ostaja želja, da bi raka pljuč odkrili v zgodnejših stadijih s presejalnim testom, ki bo lahko dostopen, poceni in ne bo invaziven. Presejalne teste skupin z visokim tveganjem (kadilci, družinska obremenjenost z rakom, poklicna izpostavljenost kancerogenom) so do sedaj opravljali predvsem z rentgenskim slikanjem pljuč in s CT preiskavami. Novembra 2010 je Nacionalni inštitut za raka v ZDA objavil rezultate presejalnega testiranja za raka pljuč s CT-jem (<http://radiology.rsna.org/cgi/content/abstract/radiol.10091808>). Pregledali so 53,000 kadilcev in bivših kadilcev starih od 55 do 74 let. Rezultati raziskave so obetavni. Poročajo o 20% znižanju umrljivosti v skupini, pri kateri so opravili presejanje s CT preiskavo pljuč. Ti rezultati bodo verjetno spremenili klinično prakso v obravnavi bolnikov z rakom pljuč. Morda bomo tudi v Sloveniji našli sredstva za tovrstne presejalne teste med populacijo z visokim tveganjem za nastanek raka pljuč.

Če torej povzamemo, hitro in natančno diagnostiko in najprimernejše zdravljenje je možno opraviti le v specializiranih ustanovah, ki združujejo vse zgoraj omenjeno: specializirano diagnostično ambulanto, specializiran radiološki oddelek, specializiran patološki laboratorij ter tim zdravnikov (pulmolog, onkolog, kirurg in zdravnik paliativne medicine), ki bo bolnika vodil v času zdravljenja in po zaključenem zdravljenju. Ni pomembno le, da bolezen zgodaj odkrijemo, pomembno je tudi, da bolnika spremljamo po zaključenem zdravljenju in da čim prej ugotovimo tudi možno ponovitev bolezni.

Literatura:

1. Primic-Žakej M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje Bolnikov z rakom zbolelih v letu 1991-2005 v Sloveniji, Onkološki inštitut Ljubljana 2009.
2. Rak v Sloveniji 2007, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka Republike Slovenije, 2010

DIAGNOSTIKA IN ZAMEJITEV RAKA PLJUČ

Aleš Rozman

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Uvod

Pljučni rak v Sloveniji je kljub preventivnim naporom za zmanjšanje obolevnosti še vedno v porastu. Letno zboli približno 1200 oseb, od tega skoraj tretjina žensk. Pri moških je pljučni rak na prvem mestu med rakastimi obolenji, pri ženskah pa na četrtem mestu. S splošno opustitvijo kajenja bi bilo moč obolevanje za pljučnim rakom na dolgi rok zmanjšati za 85 – 90%.

Petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom je pri nas 13%, kar je pod evropskim povprečjem in se v zadnjih treh desetletjih ni bistveno spremenilo. Razlogov za slabo prognozo je več, med njimi pa so najpomembnejši: biološka agresivnost pljučnega raka, pozno odkrivanje bolnikov, ki so v času diagnoze večinoma že v napredovalem stadiju, velika komorbiditeta bolnikov, ki so po večini dolgoletni kadilci in slaba učinkovitost zdravljenja pljučnega raka v napredovalih stadijih bolezni.

Diagnostične možnosti so v zadnjem desetletju močno napredovale, saj lahko odkrivamo in diagnosticiramo pljučne karcinome, velikosti 1 centimetra in manj. Zgodnje odkrivanje pljučnega raka lahko prinese premik stadija bolezni v smer učinkovitejših terapevtskih možnosti in s tem večjega preživetja. Presejalni testi do danes niso prinesli želenih rezultatov, zato rutinsko presejanje populacije s povečanim tveganjem še nima racionalne osnove.

Kljub temu moramo bolnika s sumom na pljučni rak diagnostično obravnavati v kar najkrajšem času z namenom, da bo njegova diagnoza jasna, zamejitev pravilna in odločitev o zdravljenju ter priprava na zdravljenje v skladu s sodobnimi spoznanji. Diagnostične možnosti so številne, zato so racionalne odločitve o uporabi diagnostičnih testov velikega pomena, da bolnika ne izpostavimo potencialno neprijetnim in tveganim preiskavam ter celo njihovem ponavljanju, če to ni potrebno. Racionalna izbira preiskav in njihovega vrstnega reda pa poleg manjše obremenjenosti bolnikov prinaša tudi prihranek zdravstveni blagajni.

V nadaljevanju bomo predstavili algoritem racionalne diagnostične obravnave in priprave na zdravljenje pri bolniku s sumom za pljučnega raka.

Začetna diagnostična obravnava

Na pljučni rak običajno pomislimo pri bolniku s povečanim tveganjem na osnovi dolgoletnega kajenja ali poklicne izpostavljenosti azbestu (še posebej, če je bil že zdravljen zaradi ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu ali predhodnega karcinoma pljuč), ki išče zdravniško pomoč zaradi novonastalih težav. Novonastale težave v primeru pljučnega raka so lahko posledica lokalne rasti tumorja, zasevkov, paraneoplastičnega sindroma ali njihove kombinacije. Simptomi in znaki, ki spremljajo pljučni rak so raznoliki in so v literaturi dobro opisani.

Manjši delež bolnikov odkrijemo naključno: pri sistematskem pregledu ali pri opravljanju diagnostičnih preiskav zaradi druge indikacije.

Natančni anamnezi in kliničnemu pregledu sledi niz preiskav, ki podkrepijo naš sum na maligno bolezen in opredelijo, če je bolnik funkcijsko sposoben za nadaljno diagnostiko. Preiskave tako razdelimo v dve skupini: tako imenovane »diagnostične«, ki so potrebne za diagnozo in zamejitev raka in druge – »varnostne« s katerimi se prepričamo, če bolnika ne izpostavimo nerazumnemu tveganju za težji zaplet v poteku diagnostike. Dodaten niz preiskav, ki se pogosto prepleta z omenjenima skupinama pa so preiskave, ki opredelijo funkcijsko sposobnost bolnika za načrtovano zdravljenje. Preiskave opravljamo stopenjsko, tako da se na več točkah odločamo o nadaljevanju in poteku diagnostike.

Med tako imenovane »varnostne« preiskave sodijo:

- ocena tveganja za krvavitev pri biopsijah: poleg anamneze motenj koagulacije (hemofilija,...), uporabe antiagregacijskih in antikoagulantnih zdravil pregledamo koncentracijo trombocitov v periferni krvi in po potrebi še INR. Povečano krvavitev pričakujemo tudi pri uremičnih bolnikih.
- ocena tveganja za ventilatorno odpoved v primeru iatrogenega pnevmotoraksa pri transbronhialni biopsiji. Potrebno je poznavanje bolnikovih kroničnih bolezni pljuč, meritev vitalne kapacitete in FEV1. Pri obstruktivnem izvidu pljučne funkcije napravimo bronhodilatatorni test, izjemoma (nizke vrednosti pljučne funkcije) pa tudi meritev difuzijske kapacitete. Pri bolnikih z mejno pljučno funkcijo (FEV1 < 1l) ali sumom na respiracijsko insuficienco (sat. < 92%) je potrebno opraviti plinsko analizo arterijske krvi.
- pri bolnikih, kjer slikovna diagnostika pokaže potencialno operabilnost tumorskega procesa opravimo še preiskave, ki potrdijo funkcijsko sposobnost bolnika za anestezijo in operacijo. Ker gre tu za zahtevnejšo diagnostiko (bronhoskopija in ezofagoskopija z biopsijami, mediastinoskopija, VATS), bo morda potrebna splošna anestezija. Med te preiskave poleg meritve pljučne funkcije sodijo: osnovni hemogram in biokemija, EKG, glede na bolnikovo stanje pa še obremenilno testiranje, UZ srca, meritev največje porabe O₂ ob naporu ali izotopska perfuzijska scintigrafija.

Slikovna diagnostika ne more nadomestiti biopsije

Običajni pristop v diagnostiki pljučnega raka je uporaba slikovne diagnostike za opredelitev sumljivih mest, kjer se potencialno nahaja rakasto tkivo, temu pa sledi biopsija in cito - histološka opredelitev tkiva. Zaradi slabše dostopnosti posameznih aparatov (PET – CT) je invazivna diagnostika pogosto opravljena pred slikovno, kar pa je na škodo bolnika, saj prinaša potrebo po dodatnih invazivnih preiskavah ali ponavljanju teh.

Pri bolniku s sumom na pljučni rak napravimo kontrastno CT preiskavo prsnega koša, zgornjega abdomna (jetra in nadledvični žlezi) in glave za opredelitev lokacije in obsega primarnega tumorja, morebitnih povečanih mediastinalnih bezgavk in najpogostejših mest, kamor pljučni rak zaseva. CT preiskava nam dokaj dobro opredeli lokacijo in obseg primarnega tumorja ter morebitno vraščanje v mediastinum ali prsno steno. Slabše pa je z opredeljevanjem mediastinalnih bezgavk: splošno sprejeto pravilo je, da mediastinalne bezgavke, ki so večje od 1 cm po krajši osi veljajo za povečane. Bezgavke so lahko povečane zaradi zajetosti s tumorskim tkivom, benigne bolezni (npr. vnetje), lahko pa še niso povečane, pa so kljub temu že prizadete zaradi tumorskega vraščanja. V primeru, da mediastinalne bezgavke, ki so večje od 1 cm po krajši osi razglasimo za tumorske, je senzitivnost za maligni proces 51%, specifičnost pa 86% ob obstoječi prevalenci. To pomeni, da je skoraj 40% povečanih bezgavk benignih in skoraj 20% bezgavk, ki niso povečane, malignih. Natančnost take odločitve je zgolj 75,5%, kar pomeni, da bomo četrtno bolnikov zdravili neustrezno.

PET nam za razliko od CT – ja, ki nam posreduje anatomske podatke, prikaže metabolno aktivnost tkiva. Tumorsko tkivo ima značilneje večje kopičenje ¹⁸F-FDG-6-fosfata kot zdravo tkivo, na podlagi česar je možno ločevanje zdravega in tumorskega tkiva. PET ima slabo prostorsko razločnost in zato slabo senzitivnost za lezije, ki so manjše od enega centimetra. Pozitiven rezultat je lezija, ki ima standardizirano vrednost privzema (SUV) ¹⁸F-FDG-6-fosfata nad 2,5. Takšna definicija v primeru mediastinalnih bezgavk pomeni 74% senzitivnost in 85% specifičnost za malignom ob obstoječi prevalenci. Natančnost takšne odločitve je 81,7%, kar pomeni 18,3% neustrezno zdravljenih bolnikov, kar je komaj nekoliko bolje, kot pri CT preiskavi mediastinuma. Dodatna vrednost PET preiskave je pravzaprav le v tem, da prikaže metastaze na neobičajnih mestih ali pri stadiju, kjer metastaz nismo pričakovali in sicer kar v 1 – 8% pri stadiju I ter v 7 – 18% pri stadiju II, določenem s predhodno CT preiskavo.

V Sloveniji uporabljamo kombinirano PET – CT napravo, ki ima prednost hkratnega pregleda metabolnih in anatomskih značilnosti tkiv. Žal pa je glede na obstoječe podatke natančnost

kombinirane preiskave podobna, kot pa je natančnost združenih podatkov iz CT in PET preiskave.

Kljub temu, da se pogosto zanašamo na rezultat radiologov po opravljeni CT in PET – CT preiskavi, je natančnost slikovne diagnostike premalo zanesljiva za dobro odločitev o nadaljnem zdravljenju bolnika s pljučnim rakom. Obe preiskavi sta pravzaprav opora pri pripravi načrta za invazivno diagnostiko mediastinuma. Potrebna je cito – histološka preiskava vseh sumljivih ležišč mediastinalnih bezgavk, v primeru nejasnosti glede metastatske bolezni pa tudi biopsija sumljivega metastatskega mesta.

Invazivni staging mediastinuma

Po izključevanju sistemskih metastaz in funkcionalnega stanja bolnika, ki preprečuje operacijo je prav zajetost mediastinuma s tumorjem odločilna za prognozo in s tem povezano nadaljno zdravljenje. Ključnega pomena je pravilna opredelitev stadija bolezni, čemur so sicer v veliko pomoč slikovne diagnostične metode, niso pa zadosti natančne.

Od invazivnih preiskovalnih metod za opredelitev primarnega tumorja imamo na voljo bronhoskopijo z različnimi metodami odvzema tkiva (bronhialna biopsija, transbronhialna biopsija, igelna aspiracija, krtačenje ali izpirek za citološki pregled), bodisi pod kontrolo diaskopije ali ultrazvoka. V primeru neuspeha diagnozo postavimo s pomočjo diaskopsko ali CT vodene punkcije. Za staging mediastinuma uporabljamo mediastinoskopijo, ki je zlati standard, v novejšem času pa tudi EBUS, EUS in VATS oziroma sprednjo mediastinotomijo. Pri bolniku s pljučnim rakom se je nedopustno lotiti diagnostične bronhoskopske preiskave, če nimamo na voljo diaskopske kontrole v dveh ravninah za pomoč pri biopsijah in če ne obvladamo tehnike mediastinalnega staginga z igelno aspiracijo. Takšno ravnanje pogosto ne da zadosti informacij, potrebnih za nadaljno zdravljenje, zato je bolnik izpostavljen ponavljanju preiskav, pa tudi večjemu tveganju za zaplete med samo preiskavo.

Uporaba endobronhialnega ultrazvoka poveča natančnost preiskave, predvsem pri mediastinalnem stagingu, pa tudi pri biopsiji perifernih tumorjev, zmanjša količino sevanja in uporabe diaskopa pri diagnostiki primarnega tumorja in prikaže globino vraščanja tumorja v steno bronhov in s tem operabilnost.

Diagnostične metode za staging mediastima med seboj ne moremo neposredno primerjati, ker imajo različen dostop do skupin bezgavk, zato jih lahko smatramo kot komplementarne metode (tabela 1). »Slepa« transbronhialna igelna aspiracija (angl. TBNA) ima sicer visoko senzitivnost (78%) in specifičnost (99%), vendar le v študijah z visoko prevalenco malignih mediastinalnih bezgavk. V primeru, ko te niso povečane ali pa je prevalenca nižja, natančnost metode upade. Uporabnost TBNA je predvsem pri postavljanju diagnoze neoperabilnih tumorjev in pri punkciji močno povečanih bezgavk v regiji 7, pa tudi 4. CT vodena transtorakalna punkcija mediastinalnih bezgavk ima pomankljivost, da ne moremo punktirati več ležišč bezgavk in se za staging mediastinuma praviloma ne uporablja.

Vodne igelne tehnike (EBUS in EUS) so z razvojem opreme dobile velik zagon. Čeprav ima EUS 19% lažno negativnih in EBUS 20% lažno negativnih rezultatov pri sicer s tumorjem zajetih mediastinalnih bezgavkah pa je kombinirana ultrazvočna preiskava s punkcijami bezgavk (angl. CUS) lažno negativna v 10% primerov in manj. Takšna natančnost CUS pa preiskavo postavlja ob bok mediastinoskopiji.

Trenutno imamo kombinacijo mediastinoskopije in VATS za zlati standard pri diagnostiki mediastinalnih bezgavk. Mediastinoskopija je lažno negativna v 11% primerov, VATS pa v 7%. VATS ima dobro dostopnost do desnih paratrahealnih bezgavk in bezgavk aorto – pulmonalnega okna, medtem ko je dostopnost levih paratrahealnih bezgavk nekoliko slabša. Ob tem ne smemo pozabiti, da z VATS lahko naenkrat diagnosticiramo le eno polovico prsnega koša.

Regija bezgavk	EBUS	EUS	Mediastinoskopija	VATS
2d	+	(+)	+	-
2l	+	+	+	-
3	+	(+)	+	(+)
4d	+	(+)	+	+
4l	+	+	(+)	+
5,6	(+)	(+)	-	+
7	+	+	+	+
8,9	+	+	-	+
10d	+	-	-	-
10l	+	(+)	-	-
11d,l	+	-	-	-

Tabela 1: Dosegljivost različnih regij bezgavk glede na diagnostično metodo. + dosegljivo, (+) dosegljivo v odvisnosti od anatomskih posebnosti bolnika, - nedosegljivo

Resekcijski rob

Zaradi vraščanja malignoma proti proksimalnim dihalnim potem je včasih potrebno napraviti dodatne preiskave za določitev operabilnosti ali določitev resekcijskega roba (npr. rokavasta resekcija ali lobektomija, bilobektomija, odnos malignoma do glavne karine, vraščanje malignoma z zunanje strani v sapnik ipd.).

Za pregled noranjega dela dihalne poti napravimo pregled z avtofluorescenčno tehniko (AFI) in biopsiramo rob pozitivnega avtofluorescenčnega področja ter anatomske ločnice resekcije, ki so običajno karine ustreznih lobarnih bronhov ali glavna karina. Zajetost stene dihalne poti lahko dokaj zanesljivo ocenimo z radialno ultrazvočno sondo ob pomoči balončka, ki omogoči stik in ultrazvočno preglednost celotnega oboda.

Algoritem diagnostične obravnave bolnika s pljučnim rakom

Ob koncu diagnostičnega postopka pri bolniku s pljučnim rakom moramo dobiti odgovor na naslednja vprašanja:

- ali gre za pljučni malignom (ali nemara benigno bolezen ali metastazo drugega karcinoma v pljuča)?
- kakšen je histološki tip tumorja (v prihodnje bodo vse bolj pomembni tudi nekateri markerji na in v tumorskih celicah)?
- kakšna je razširjenost tumorja?
- ali funkcionalno stanje bolnika omogoča načrtovano zdravljenje?

Te odgovore moramo doseči s čim manjšim številom čim manj agresivnih preiskav. V nadaljevanju bomo predstavili algoritme diagnostične obravnave.

1. Bolnik, katerega funkcionalno stanje ne dovoljuje specifične onkološke terapije (operacija, obsevanje, kemoterapija). Pri takem bolniku skušamo priti do diagnoze na čim manj invaziven način s pregledom citologije sputuma, punkcijo povečanih perifernih bezgavk ali morebitnih metastaz, punkcijo plevralnega ali perikardialnega izliva. Bronhoskopijo opravimo, če je diferencialno diagnostično možna druga diagnoza (npr. TBC), natančen cito – histološki staging pa tu ni potreben.
2. Bolnik, ki ima po slikovni diagnostiki jasno vidne metastaze. Do cito - histološke diagnoze pridemo na čim lažje dostopnem mestu. Če je prisotnost metastaz nejasna, oziroma če imamo sum na solitarno metastazo zunaj prsnega koša, moramo cito - histološko verificirati sumljivo mesto.
3. Bolnik, ki po opravljeni slikovni diagnostiki nima oddaljenih zasevkov, pač pa ima zajet mediastinum, bodisi s primarnim tumorjem, bodisi gre za povečane bezgavke, ki se med seboj zraščajo in niso ločene. Potrebna je cito – histološka potrditev iz enega od mest (najlažje dostopnega), običajno z bronhoskopijo. PET – CT je potreben če je načrtovano radikalno obsevanje.

4. Bolnik, ki po opravljeni slikovni diagnostiki nima oddaljenih zasevkov, pač pa ima povečane mediastinalne bezgavke (> 1 cm po krajši osi), ne glede na to, če so PET negativne: potrebna je cito - histološka verifikacija bezgavk.
5. Bolnik, ki po opravljeni slikovni diagnostiki nima oddaljenih zasevkov in nima povečanih mediastinalnih bezgavk (< 1 cm po krajši osi), pač pa so PET pozitivne (SUV > 2,5): potrebna je cito - histološka verifikacija bezgavk.
6. Bolnik, ki po opravljeni slikovni diagnostiki nima oddaljenih zasevkov in nima povečanih mediastinalnih bezgavk, pač pa ima povečane in / ali PET pozitivne N1 bezgavke ali T1 oz. T2 tumor, ki je lociran v proksimalni (hilarni) tretjini hemitoraksa: potrebna je cito – histološka verifikacija N2 in N3 mediastinalnih bezgavk (pozitivne so v 20 – 25%).
7. Bolnik, ki po opravljeni slikovni diagnostiki nima oddaljenih zasevkov, nima povečanih ali PET pozitivnih bezgavk, tumor pa je stadij I in ne leži v hilarni 1/3 prsnega koša: potrebna je cito – histološka diagnoza tumorja, medtem ko mediastinalnih bezgavk ni potrebno biopsirati.

Bronhoskopsko preiskavo in staging mediastinuma opravimo kot en poseg. Bronhoskopist mora natančno poznati radiološki TNM stadij bolnika. Ker je preiskava neprijetna za bolnika, jo napravimo v zmerni sedaciji, po potrebi z zavarovanjem dihalne poti. Najprej napravimo natančen pregled dihalnih poti in izključujemo morebitne sinhronne tumorje, ki niso vidni na slikovni diagnostiki. Nato s pomočjo endobronhialnega ultrazvoka punktiramo vse sumljive N2 in N3 bezgavke, če pa sumljivih bezgavk ni (algoritem 6), punktiramo bezgavke obojestransko v regiji 4 in v regiji 7. Punkcije opravimo od distalnega (N3) proti proksimalnemu mestu (N2), da se tako izognemo kontaminaciji s tumorskimi celicami. Zato primarni tumor biopsiramo nazadnje. Uporaba endobronhialnega ultrazvoka pri iskanju periferne pljučne lezije še izboljša senzitivnost bronhoskopske preiskave.

V veliko pomoč nam je tudi hiter citološki pregled biopsiranega materiala med samo preiskavo. Vkolikor gre za drobnocelični karcinom, lahko preiskavo prekinemo že po prvi pozitivni punkciji, v primeru ostalih karcinomov pa dobimo potrditev o ustreznosti mesta puncije ter v primeru pozitivnega izvida znižamo število biopsij in s tem skrajšamo čas preiskave.

Zaključek

Natančna diagnoza vrste in stadija bolezni ter funkcionalne sposobnosti za zdravljenje je ključnega pomena pri bolnikih s pljučnim rakom. Slikovna diagnostika mora biti opravljena najprej, tako da je na voljo radiološki TNM stadij bolezni pred invazivno diagnostiko. Glede na to in funkcionalno stanje bolnika načrtujemo nadaljne preiskave.

Slikovna diagnostika ni zadosti natančna za opredelitev stadija raka pred načrtovanim zdravljenjem, zato so v večini primerov potrebne bipsije, predvsem mediastinalnih bezgavk.

V postopku inavazivne diagnostike moramo v enem posegu diagnosticirati vrsto raka in stadij bolezni. Neprimerno se je lotevati bronhoskopije, če nimamo na voljo opreme in izkušenj za lokalizacijo primarnega tumorja (diaskopija v dveh ravninah, endobronhialni ultrazvok) in za staging mediastinuma (obvladovanje igelnih tehnik biopsije, EBUS, EUS).

Igelne tehnike biopsije (EBUS, EUS) so primerljivo natančne kot mediastinoskopija in VATS, so pa za razliko od njiju minimalno invazivne preiskave in ne zahtevajo splošne anestezije. Zato je smiselno, da staging opravimo najprej s CUS (EBUS + EUS), ki je po zadnjih podatkih celo enakovreden mediastinoskopiji, šele v primeru negativnega izvida pa indiciramo invazivnejše preiskave.

DOLOČANJE EGFR STATUSA

Izidor Kern

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Odločitev o zdravljenju bolnika z nedrobnoceličnim pljučnim rakom temelji na dokazu prisotnosti aktivirajočih mutacij gena za receptor epidermalnega rastnega faktorja (EGFR). V primeru, da so v vzorcu tumorja prisotne aktivirajoče mutacije gena za EGFR, je bolnika smiselno zdraviti z inhibitorjem tirozinskih kinaz (TKI). Aktivirajoče mutacije gena za EGFR so prisotne v okrog 15% bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, za katere je značilno, da so pogostejše ženske, nekadilke, s histološkim tipom žleznega raka. Pri teh bolnikih pričakujemo zelo dober odgovor na TKI in daljše preživetje.

Od lani izvajamo testiranje tumorskih vzorcev za dokaz prisotnosti aktivirajočih mutacij gena za EGFR v Laboratoriju za citologijo in patologijo Bolnišnice Golnik. S testiranjem skušamo slediti priporočilom evropske multidisciplinarne delavnice lani na Dunaju (J Thorac Oncol 2010;5:1706-13). Za uspešno rutinsko izvajanje testiranja je izjemnega pomena tesno, usklajeno sodelovanje in nemoten pretok informacij med vpletenimi v obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Gre za multidisciplinarni tim sodelavcev, ki vključuje pulmologa, radiologa, patologa, molekularnega biologa, torakalnega kirurga, radioterapevta in internista onkologa. Skušamo slediti priporočilu, da se diagnosticiranje, testiranje molekularnega označevalca in zdravljenje bolnika s tarčnim zdravilom izvaja v isti ustanovi, ker je to dokazano najboljše za bolnika. Izjemno pomembno je izbrati najboljšo diagnostično metodo za ustrezno vzorčenje tumorja in optimalno ravnanje z vzorcem. Neprimeren vzorec tumorja onemogoča izvedbo testa in bolniku omejuje terapevtske možnosti. Izbor testov molekularnih označevalcev je plod sodelovanja z lečečim kliničnim onkologom. Prednost takšnega sodelovanja je tudi v neposredni izmenjavi informacij o uspešnosti zdravljenja glede na rezultate opravljenih testiranj ter stalni analizi kliničnih in laboratorijskih podatkov.

1. **Koga testiramo?** Testiramo vse novoodkrite primarne pljučne adenokarcinome in nedrobnocelične pljučne karcinome, ki niso natančneje opredeljeni. Test izvajamo tako za karcinome diagnosticirane v Bolnišnici Golnik kot za vse druge bolnike v Republiki Sloveniji, ki so jim diagnosticirali pljučni karcinom v drugi ustanovi. Načelno bi testiranje lahko izvajali za vse histološke tipe primarnega pljučnega karcinoma iz nedrobnocelične skupine, vendar strokovno to ni smiselno za nevroendokrine pljučne tumorje, ploščatocelični karcinom in mucinozni adenokarcinom, pri katerih praktično ni prisotnih aktivirajočih mutacij gena za EGFR. Tako je ključnega pomena za izvedbo testa čimbolj zanesljiva histološka tipizacija pljučnega karcinoma.

2. **Kdo indicira test?** V primeru, da gre za karcinom diagnosticiran v Bolnišnici Golnik, test indicira patolog, če je v vzorcu dovolj ohranjenega tumorja. Test izvedemo takoj po postavitvi diagnoze in rezultat sporočimo v končnem izvidu histološke preiskave v roku sedmih dni od prejema vzorca. V primeru, da je karcinom diagnosticiran v drugi ustanovi, test indicira lečeči zdravnik, ki nam pošlje napotnico za preiskavo s kopijo histološkega izvida. V laboratoriju pisno zaprosimo oddelek za patologijo, kjer je bil karcinom diagnosticiran, za posredovanje reprezentativnega vzorca tumorja. Po prejemu le-tega (običajno parafinski blok) izvedemo testiranje, če je v prejetem vzorcu dovolj ohranjenega tumorja. Zdravniku, ki je indiciral test, pisno sporočimo rezultat. Posredovani vzorec tumorja vrnemo. V tem primeru zagotavljamo, da bo testiranje izvedeno v sedmih dneh od prejema vzorca. Postopek se lahko skrajša, če patolog iz druge ustanove, ki diagnosticira karcinom, neposredno pošlje vzorec v naš laboratorij. Časovnica in logistika sta prikazani shematično (slika 1).

3. **Kateri test uporabljamo?** Testiranje je optimizirano za tkivne vzorce tumorja, ki so bili fiksirani v formalinu in nato vklopljeni v parafin. Iz vzorca tumorja je potrebno najprej izolirati DNK. Obstajajo različne metode izolacije DNK, ki jih izberemo glede na vrsto vzorca, fiksacijo tkiva in količinski delež tumorja. Nadaljujemo s testiranjem prisotnosti mutacij, če smo izolirali količinsko dovolj DNK primerne kakovosti. Za rutinsko testiranje uporabljamo validiran diagnostični kit, ki temelji na tehnologiji ARMS (Amplification Refractory Mutation System). Z njim odkrivamo znane, klinično pomembne aktivirajoče mutacije gena za EGFR. Metodo odlikuje visoka občutljivost, krajši čas izvedbe testa in potrebnost manjšega deleža tumorja v vzorcu. Sekvenčna DNK analiza je rezervna metoda, ki jo uporabljamo v primeru dvomljivih rezultatov dobljenih z diagnostičnim kitom. S sekvenčno DNK analizo odkrijemo vse mutacije gena za EGFR, tudi nove. Za izvedbo testa je potrebno vsaj 50% delež tumorja v vzorcu, več bolj izkušenega osebja in časa. Obstajajo tudi drugi testi, za katere pa velja priporočilo, da morajo detektirati najmanj mutacije v eksonih 19 in 21 gena za EGFR. Zaenkrat ni zlatega standarda glede metode izolacije DNK, niti testiranja prisotnosti mutacij gena za EGFR.

4. **Kateri vzorec je primeren za test?** Testiramo vzorce tumorja, ki so bili primarno odvzeti za postavitev diagnoze pljučnega karcinoma. Ponovno vzorčenje je smiselno in indicirano, če v prvem vzorcu ni zajetega dovolj ohranjenega tumorskega tkiva. Ponovno vzorčenje lahko izvedemo v prvi diagnostični obravnavi bolnika pljučnim karcinomom, ponovitvi ali napredovanju bolezni. Praviloma vzorčimo najlažje dostopno mesto tumorja. O tem odloča kliničnik, ki izvaja diagnostično preiskavo z vzorčenjem tumorja. Za testiranje je najbolj ustrezen tkivni vzorec tumorja, ker pričakujemo, da bo količinsko dovolj bogat. Različne vrste biopsij so prikazane v tabeli 1. Celični vzorci so izhod v sili (plevralni izliv, različne vrste aspiracijskih biopsij s tanko iglo, različne vrste razmazov) in pridejo v poštev po predhodnem pogovoru s patologom in molekularnim biologom. Njihova prednost je v boljše ohranjeni DNK, velika slabost pa količinska omejenost in hiter propad vzorca. Pred izvedbo testa je potrebno oceniti primernost vzorca. V vzorcu mora biti vsaj 200 do 400 tumorskih celic. Delež karcinomskih celic v tkivnem vzorcu ne bi smel biti manjši od 10-20%. Tkivni vzorci morajo biti takoj po odvzemu fiksirani v 10% nevtralnem pufiranem formalinu. Optimalen čas fiksacije za biopsijske vzorce je od 6 do 12 ur in za kirurške vzorce od 8 do 18 ur. Pomembno je, da so časi fiksacije čim bolj standardizirani. Za testiranje je potrebnih vsaj 5 rezin debeline 5 do 10 μm . Test dokazovanja prisotnosti mutacij gena za EGFR se iz v formalinu fiksiranih in v parafin vklopljenih tkivnih vzorcev lahko izvede tudi naknadno, po daljšem časovnem obdobju.

5. **Kako sporočamo rezultat testa?** Rezultat testa sporočamo kot:

- pozitiven in ob tem navedemo vrsto mutacije (npr. L858R)
- negativen,
- nejasen in ob tem navedemo vzrok ter priporočilo (npr. tehnična mutacija, klinično nepomembna mutacija)
- neopredeljen in ob tem navedemo vzrok ter priporočilo (npr. premalo izolirane DNK, težava s testom)

V rutinskem določanju EGFR statusa se je izkazalo, da rezultat testiranja proteinske ekspresije, ki jo določamo imunohistokemično, nima klinične uporabnosti. Imunohistokemični dokaz prisotnosti EGFR se namreč ni izkazal za napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z TKI. Dokazovanje pomnožitve gena za EGFR z metodo in situ hibridizacije se ni izkazalo za klinično zelo uporabno, ker rezultati le delno korelirajo z dokazom aktivirajočih mutacij gena za EGFR in ne napovedujejo tako dobro kot aktivirajoče mutacije gena za EGFR odgovora na zdravljenje. Vse več je dokazov, da bi bilo smiselno najprej izvesti testiranje za prisotnost mutacij gena za KRAS in nato v primeru negativnega rezultata testiranje za prisotnost mutacij gena za EGFR. V testu za dokazovanje prisotnosti mutacij gena za EGFR naj bi bile vključene tako aktivirajoče kot rezistenčne.

Laboratorij, ki izvaja testiranje, mora zagotavljati ustrezno kakovost in zanesljivost rezultatov. Ker v državi ni organizirane zunanje kontrole kakovosti za tovrstno testiranje, smo se prijaviili v mednarodno shemo, ki je organizirana pri Evropskem združenju za patologijo. Cilj je pridobiti akreditacijo za izvedbo testa.

Slika 1: Časovni prikaz laboratorijske obdelave vzorca in izvedbe testa dokazovanja prisotnosti mutacij gena za EGFR.

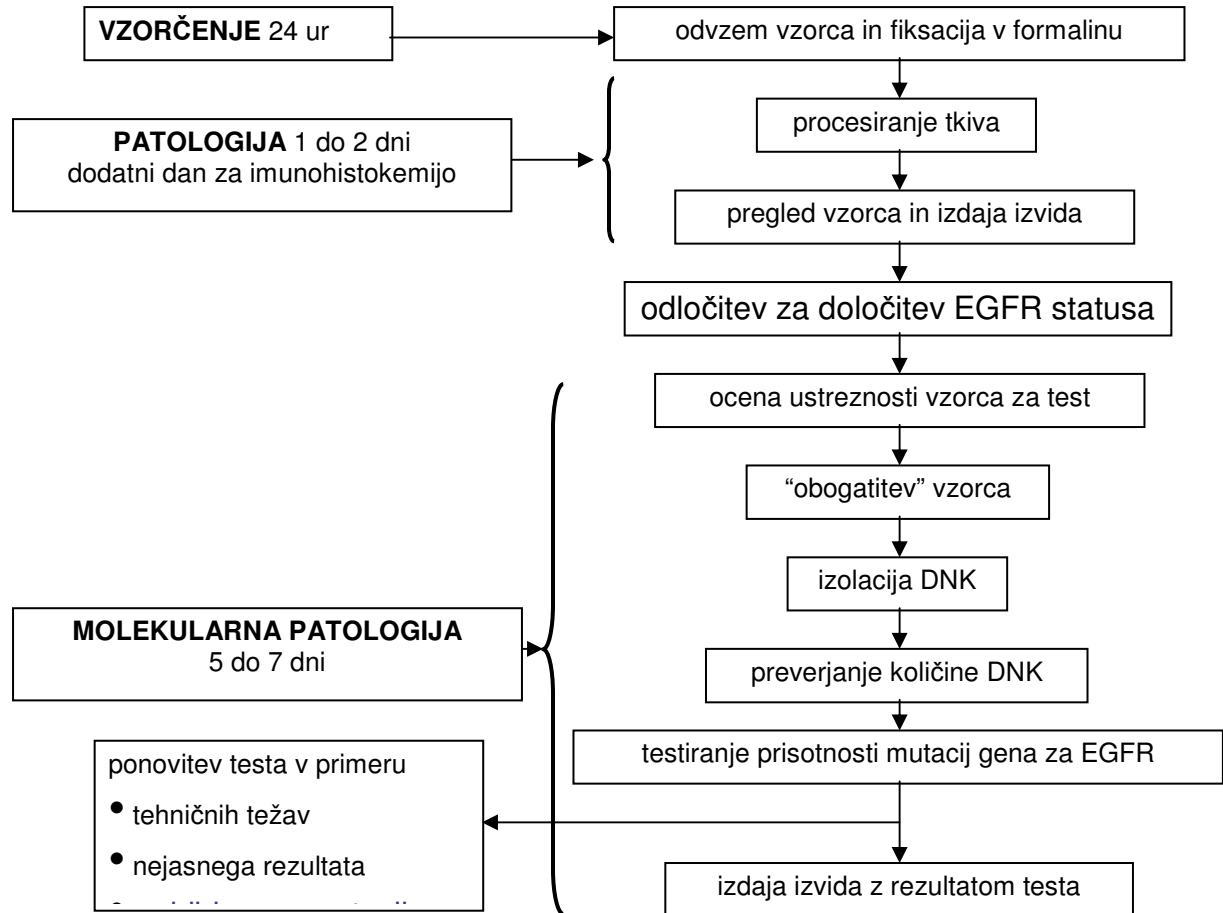


Tabela 1: Biopsijske tehnike – zahteve za ustreznost vzorca za izvedbo testa dokazovanja prisotnosti mutacij gena za EGFR.

Število karcinomskih celic na biopsijo	21G igelna biopsija >100	19G igelna biopsija >150	Bronhoskopska biopsija (bronhialna, transbronhialna) >300	Aspiracijska biopsija s tanko iglo (CT vodena, TBNA) >500
Število biopsij	4	4	4 do 5	2 do 3

INDIVIDUALIZIRANO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ

Tanja Čufer

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Uvod

Rak pljuč je drugi najpogostejši rak moških in vedno pogostejši rak žensk ter najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Medtem ko se incidenca raka pljuč pri moških umirja, je pri ženskah v porastu. Za rakom pljuč zbolijo v Sloveniji letno okoli 900 moških in 300 žensk. Učinek protikadilskih ukrepov na upad incidence raka pljuč je moč pričakovati šele v naslednjem desetletju, v kratkem pa je pričakovati nadaljnji porast incidence pri ženskah ob nespremenjenem zbolevanju moških. Preživetja bolnikov z rakom pljuč so slaba, znašajo okoli 12% in se v zadnjem desetletju niso bistveno spremenila. Minimalen napredek je bil v zadnjem desetletju narejen na področju zdravljenja lokalizirane in lokalno razširjene bolezni, medtem ko se zdravljenje najpogosteje ugotovljene, razsejane oblike bolezni ni bistveno izpopolnilo. Napredek v zdravljenju je moč pričakovati od individualizirane, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojene sistemske terapije.

Individualizirano sistemsko zdravljenje raka pljuč

Individualizirano sistemsko zdravljenje raka pomeni vsakemu bolniku, njegovi starosti, splošnemu stanju, spremljajočim boleznim, predvsem pa biološkim značilkam njegovega tumorja prilagojeno zdravljenje. Primer, kako močno lahko individualizirano zdravljenje izboljša preživetja bolnikov, je rak dojke. Preživetja bolnic z rakom dojke so se v zadnjih nekaj desetletjih zvišala iz 50% na več kot 80%. Pri zdravljenju raka pljuč se kemoterapija že od nekdaj prilagaja starosti, splošnemu stanju bolnika in spremljajočim boleznim. V zadnjih letih pa smo priča velikemu razmaku znanja na področju individualizirane, molekularnim lastnostim tumorja prilagojene kemoterapije in tarčnega zdravljenja, zlasti pri nedrobnoceličnem raku Pljuč (NDRP) (Tabela1).

Bolnikovim lastnostim prilagojeno zdravljenje

Individualizirano, bolnikovim lastnostim prilagojeno sistemsko zdravljenje, se pri zdravljenju raka pljuč uporablja že od začetkov sistemskega zdravljenja raka pljuč. Populacija bolnikov z rakom pljuč je starejša populacija s številnimi spremljajočimi stanji in boleznimi, katerim moramo prilagajati toksično citostatsko, v novejšem času pa tudi tarčno zdravljenje. Trend k slabšim učinkom zdravljenja in posledično slabšemu preživetju pri slabem stanju zmogljivosti (angl. performans status, PS), ki pri rakavih bolnikih odraža tako obseg bolezni, kot spremljajoča stanja, so pokazale tako številne posamezne raziskave kot tudi meta-analiza raziskav zdravljenja razsejanega NDRP s kemoterapijo. Nesporen pomen dobrega PS za učinkovitost kemoterapije pa je bil zaznan tudi v raziskavah dopolnilne kemoterapije NDRP. Danes velja pravilo, da naj bolniki s PS več kot 2, ne bi prejeli kemoterapije za razsejano bolezen, dopolnilno kemoterapijo pa svetujemo samo bolnikom v dobrem PS 0 ali 1. Glede starosti kot napovednega dejavnika učinkovitosti kemoterapije NDRP so mnenja različna. Vedno bolj prevladuje spoznanje, da starost sama, pri kateremkoli raku, ne sme biti merilo pri odločanju za kemoterapijo, vsekakor pa se je potrebno zavedati dejstva, da so starostniki zelo občutljiva (ang. fragil) populacija s številnimi spremljajočimi stanji in boleznimi, ki se lahko manifestirajo prav ali šele ob kemoterapiji in izničijo ali celo poslabšajo učinkovitost sistemskega zdravljenja.

Individualizirana kemoterapija

Kemoterapija, ne glede na to, da deluje na točno določene mehanizme v rakavi celici, kot so poškodbe DNK, delitveno vreteno in še drugi, ni tarčno zdravljenje. Tudi izbor kemoterapije, na podlagi molekularnih označevalcev tumorjev, do pred nekaj leti ni bil možen. Zadnja leta pa se prav pri raku pljuč pojavljajo podatki, da bi lahko na podlagi določenih molekularnih lastnosti rakave celice napovedali večjo ali manjšo učinkovitost kemoterapije pri

posameznem bolniku in tako preko individualizacije kemoterapevtskega zdravljenja povečali njegovo učinkovitost. Takšen označevalec je ERCC1 (angl. excision repair cross-complementation1), eden ključnih encimov za popravljanje poškodb DNK, ki jih povzročajo zdravila na osnovi platine. Nizko izražanje ERCC1 proteina in gena je pri s sistemsko terapijo nezdravljenih bolnikih povezano s slabšo prognozo, medtem ko napoveduje nizka izraženost tega popravljanega gena pri bolnikih z NDRP zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platini boljši odgovor na zdravljenje in daljša preživetja. Prospektivne randomizirane raziskave, ki bodo dale nesporni odgovor na vprašanje ali je ERCC1 napovedni dejavnik odgovora na kemoterapijo s platino in ali omogoča individualizirano kemoterapijo pri NDRP so v teku. Še dve molekularni lastnosti tumorja: izraženost encima RRM1, ki je prav tako vključen v popravljanje DNA in encima TS, ki vpliva na aktivnost citostatikov iz skupine antimetabolitov z antifolatno aktivnostjo, kot je pemetreksed, se kažeta kot možna napovedna dejavnika odgovora na citostatsko zdravljenje raka pljuč. Tudi že sam patološki tip tumorja lahko služi kot napovedni dejavnik odgovora na dolčno kemoterapevtsko shemo. Tako je zdravljenes kemoterapevtsko shemo, ki ob platini vsebuje pemetreksed izkazalo za značilno boljše od sheme brez pemetrekseda pri določenih patoloških vrstah NDRP, kar pa je nedvomno v povezavi z določenimi molekularnimi lastnostmi posameznih tumorjev. Pričakovati je torej, da bo kmalu mogoče, do določene mere, individualizirati citostatsko zdravljenje raka pljuč, kar bo nedvomno bolnikom prihranilo neželene učinke za vse bolnike enakega zdravljenja in izboljšalo do sedaj relativno skromne uspehe citostatskega zdravljenja tega raka.

Tarčno zdravljenje

Pravo individualizirano zdravljenje kateregakoli raka predstavlja tarčno zdravljenje z biološkimi tarčnimi zdravili, ki delujejo na določen molekularni označevalec v rakavi celici. Celične signalne poti, ki so v tumorski celici ponavadi prekomerno izražene, vodijo v nenormalno proliferacijo, preživetje in zasevanje tumorskih celic ter v povečano tvorbo tumorskega žilja, ki je predpogoj za nekontrolirano rast in zasevanje tumorskih celic. Pri raku pljuč so se do sedaj izkazala za učinkovita tarčna zdravila, ki delujejo na EGFR (epidermalni rastni dejavnik) in zdravila, ki delujejo na VEGF (žilni rastni dejavnik) (Tabela2). Med zdravili, ki delujejo na EGFR receptor, sta se za učinkovito izkazali predvsem mali molekuli gefitinib in erlotinib. Obe zdravili sta se izkazali za učinkoviti pri zdravljenju predhodno že zdravljenega NDRP in še zlasti v prvi liniji zdravljenja (IPASS raziskava, OPTIMAL raziskava). Dolgotrajne zazdravitve in bistvena izboljšanja v preživetju bolnikov pa je z gefitinibom ali erlotinibom mogoče doseči pri bolj izbrani populaciji bolnikov z NDRP, to je pri bolnikih s prisotnimi EGFR mutacijami. Pri tako izbranih bolnikih, je mogoče doseči, tako v prvi kot drugi liniji zdravljenja, zelo dolga srednja preživetja brez napredovanja bolezni (10-14 mesecev), kot tudi celokupna preživetja (27 mesecev). Tako izraženost EGFR proteina, amplifikacija gena, kot tudi EGFR mutacije so lahko prisotne pri vseh patoloških tipih NDRP, vendar so daleč najpogostejše pri adenokarcinomu. Čeprav je delež bolnikov EGFR mutacijami v celotni populaciji raka pljuč razmeroma majhen (15-20%) pa predstavlja zdravljenje z erlotinibom ali gefitinibom bistven napredek v zdravljenju NDRP in velja za terapijo prvega izbora pri bolnikih z dokazanimi EGFR aktivirajočimi mutacijami v primarnem tumorju.

Učinkovitost monoklalnega protitelesa proti EGFR cetuksimaba je bila prav tako proučevana pri NDRP, izsledki dveh velikih prospektivnih raziskav pa so zaenkrat nasprotujoči. Prva velika raziskava (FLEX) je pokazala značilno boljša preživetja bolnikov z izraženim EGFR proteinom v prvotnem tumorju v primeru, ko so bolniki ob kemoterapiji prejeli še cetuksimab. Druga velika raziskava (BMS099), narejena pri povsem neselekcioniranih bolnikih z NDRP pa tega ni potrdila. Tudi izsledki zdravljenja NDRP z tarčnim zdravilom bevacizumab, ki je monoklono protitelo proti VEGF, so nasprotujoči. V dveh velikih prospektivnih raziskavah (ECOG 4599, AVAIL) je dodatek bevacizumaba k kemoterapiji v prvi liniji zdravljenjasicer značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni, medtem ko je izboljšal preživetja bolnikov samo v eni od teh dveh raziskav. Tako pri

zdravljenju s cetuksimabom kot bevacizumabom je šlo za zdravljenje razmeroma slabo opredeljene populacije bolnikov. V raziskave so bili vključeni vsi bolniki z neplanocelularnim NDRP in dobiti so odsev učinka zdravljenja v celotni populaciji. Za učinkovito tarčno zdravljenje z tema tarčnima zdraviloma bi bilo potrebno bolje identificirati tarčo na katero zdravili delujeta.

Trenutno potekajo pri NDRP številna klinična preizkušanja desetine novih tarčnih zdravil, ki bodo v bodočnosti bistveno izboljšala učinkovitost zdravljenja NDRP. Žal pa na področju zdravljenja drobnoceličnega raka pljuč izgledi niso tako obetavni. Številna, do sedaj preizkušana tarčna zdravila pri tem raku še niso ponudila učinkovitega zdravila.

Zaključek

Tudi na področju raka pljuč se končno odpirajo možnosti individualiziranega tarčnega zdravljenja, ki bo v bližnji bodočnosti gotovo izboljšalo učinkovitost zdravljenja tega do sedaj slabo obvladljivega raka. Časi enakega zdravljenja vseh bolnikov z določenim rakom so dokončno minil. Kot vsaka novost pa prinaša tudi ta svoje izzive in zahteve. Molekularne tarče in podtipe raka je potrebno v ustrezno pridobljenem tkivu zanesljivo opredeliti, bolnika pa nato usmerjeno zdraviti. Za takšno oskrbo bolnikov s pljučnim rakom je potreben dobro uigran tim strokovnjakov od radiologa, patologa, pulmologa do kirurga, internista onkologa in radioterapevta, ki ob vsakodnevnem skupnem delu nudijo najboljše možno individualizirano zdravljenje vsakemu posameznemu bolniku.

Tabela1: Individualizacija sistemskega zdravljenja raka pljuč

Prilagoditev zdravljenja	Lastnosti
Glede na bolnikove lastnosti	Starost Stanje zmogljivost (performance status, PS) Spremljajoča obolenja Delovanje jeter Delovanje ledvic
Glede na lastnosti tumorja	<i>Prilagoditev kemoterapije</i> Patološki tip tumorja Izraženost encima ERCC1 (angl. excision repair cross-complementation1) <i>Tarčno zdravljenje</i> Proti EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) usmerjeno zdravljenje Proti VEGF (žilni rastni dejavnik) usmerjeno zdravljenje Proti IGF-R1 (inzulinski receptor rasti) usmerjeno zdravljenje Proti MET kinazi usmerjeno zdravljenje Proti EML4-ALK proteinu usmerjeno zdravljenje

Tabela 2: Danes uporabljana tarčna sistemska zdravila za nedrobnocelični rak pljuč

Oblika zdravila	Tarča	Zdravilo
Monoklonalna protitelesa		
	EGFR	Cetuximab (Erbitux [®])
	VEGF	Bevacizumab (Avastin [®])
Male molekule		
	EGFR	Erlotinib (Tarceva [®])
	EGFR	Gefitinib (Iressa [®])

EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik

VEGF = žilni rastni dejavnik

ZAPLETI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRI PLJUČNEM RAKU

Taja Tijana Šumer

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

UVOD

Rak pljuč ostaja v zahodnih državah, kljub velikemu napredku v onkologiji, eden vodilnih vzrokov smrti pri bolnikih z rakom. V pričakovanju večjega deleža starostnikov in podaljšanja življenske dobe, lahko pričakujemo tudi večjo incidenco diagnosticiranega pljučnega raka pri starostnikih. Srednja starost ob postavitvi diagnoze je po podatkih registra SEER (Data from the Surveillance, Epidemiology and End Results) pri nedrobnoceličnem raku pljuč 69 let. Bolniki imajo v tem življenskem obdobju večinoma vsaj eno od pridruženih kroničnih bolezni, ki se lahko ob sočasni uporabi citostatikov poslabša. Vendar pa lahko zaplete sistemskega zdravljenja pričakujemo v vsakem življenskem obdobju. Pomembno je, da morebitne zaplete skrbno preprečujemo, jih hitro prepoznamo ter ustrezno zdravimo.

PRIČAKOVANI ZAPLETI OB SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

Zaplete lahko pričakujemo v času aplikacije kemoterapije (KT) ali takoj po njej (akutni), v nekaj dneh (subakutni) ali po več tednih in mesecih (pozni). Pri vrednotenju težine zapleta so nam v pomoč poenoteni kriteriji po stopnjah od 0 - 4. stopnje (Common Toxicity Criteria; v nadaljevanju CTC).

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI

Prebavila

Ti učinki se kažejo največkrat kot slabost in bruhanje, inapetenca, stomatitis, driska ali zaprtje. Nepravočasno spoznan zaplet se lahko konča s hudo dehidracijo, elektrolitsko iztirjenostjo ali hudo sistemsko okužbo bolnika s septičnim šokom in posledično smrtjo. Bolnike zato učimo skrbne higijene ustne sluznice, dobre hidracije, pravočasnega jamanja antidiaroidov in antiemetikov ali odvajal ob zaprtju. Ločimo visoko, nizko in zelo nizko emetogene citostatike. Slabost je posledica neposrednega delovanja citostatika na sluznico gastrointestinalnega trakta (GIT) ali aktivacije nevrotransmitterjev, ki imajo svoje receptorje v podaljšani hrbtenjači. Pomembno vlogo imajo serotoninski, acetilholinski, glukokortikoidni, kanabinoidni, opiatni, nevrokininski in histaminski receptorji. Slabost in bruhanje lahko danes kljub visokoemetogenim substancam v večini primerov že precej dobro obvladamo z individualno izbrano kombinacijo zdravil, ki delujejo na zgoraj omenjene receptorje. Vzrok driske je lahko delovanje citostatika na sluznico ali okužba. Zaprtje je navadno težava pri bolnikih, ki prejemajo citostatike iz skupine vinka alkaloidov ali antiemetike iz skupine 5HT₃ antagonistov. Nepravočasno ukrepanje lahko vodi v paralitični ileus.

Mileosupresija

Pri sistemskem zdravljenju pljučnega raka se običajno pojavi 7.-14. dan po KT. Najpogostejši zaplet je nevtropenija, ki jo delimo po stopnjah od blage do hude (stopnja 4 - nevtrofilci manj kot $0.5 \times 10^9/l$). V primeru, da nevtropenijo spremlja povišana temperatura nad 38 stop. C, ki traja več kot eno uro, govorimo o febrilni nevtropeniji. Febrilno nevtropenijo vedno obravnavamo kot urgentno stanje. Okužbe povzročajo tako eksogene kot endogene bakterije ter glive in virusi. Najpogostejše so okužbe z gram negativnimi bakterijami in gram pozitivnimi koki, med glivami prednjačijo okužbe s kandido in aspergilusom, med virusi pa herpes in respiratorni virusi.

Anemija je pogost neželen učinek zdravljenja s KT. Prisotna je lahko že pred pričetkom zdravljenja zaradi osnovne bolezni. Tudi anemijo ob zdravljenju s citostatiki delimo po stopnjah, ki jih določajo CTC. Seveda moramo vedno pomisliti na druge možnosti poslabšanja anemije. Hujšo anemijo, ki je simptomatska, zdravimo s transfuzijo koncentriranih eritrocitov. V vseh ostalih primerih določimo najprej serumsko koncentracijo

železa ter nasičenost transferina. V primeru znižanih vrednosti se najprej odločimo za nadomeščanje železa, kasneje, v primeru slabega odgovora, pa za enega izmed eritropoetinov.

Kardiovaskularni

Zastojno srčno odpoved lahko najpogosteje pričakujemo pri uporabi antraciklinov (npr. doksorubicin in epirubicin). Največji dejavnik tveganja za kardiotoksičnost je kumulativni odmerek zdravila. Po priporočilu AHA (American Heart Association) je priporočljivo periodično spremljanje srčne funkcije z ehokardiografijo. Pri zdravem srcu je priporočljivo opraviti kontrolni UZ srca, ko odmerek antraciklinov preseže 300mg/m² telesne površine, medtem ko smo pri bolnikih s predhodno ugotovljeno zmanjšano srčno funkcijo ali tistih, ki potrebujejo višji kumulativni odmerek zdravila pozornejši. Pri njih nekateri centri celo priporočajo opraviti kontrolni UZ srca pred vsako nadaljnjo aplikacijo antraciklinov. Vendar je UZ preiskava tista, ki pokaže že prisotno okvaro srčne mišice. Trenutno še potekajo raziskave o vlogi serumskih markerjev (TnI ter pro-BNP) za zgodnje odkrivanje okvare srčne mišice, preden ta postane ireverzibilna.

Toksični učinek na sečila

Izrazito nefrotoksična citostatika, ki ju danes najpogosteje uporabljamo pri zdravljenju pljučnega raka sta: cisplatin in ciklofosamid. Njuno nefrotoksično delovanje ojačajo dehidracija, predhodne bolezni ledvic, starost bolnika ter sočasna uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Ob razpadu tumorja prav tako lahko pričakujemo poslabšanje delovanja ledvic. Pred aplikacijo citostatika vedno ocenimo glomerulno filtracijo. Najpomembnejši in edini dokazano učinkovit preventivni in kurativni ukrep je dobra hidracija. Bolnike spodbujamo k pitju, obenem pa jih hidriramo še parenteralno. Za spodbujanje diureze uporabljamo manitol. V času KT skrbno merimo diurezo. Ciklofosamid lahko povzroča tudi hemoragični cistitis.

Nevrotoksičnost

Redko se tokičnost citostatikov kaže kot akutna encefalopatija. Bolj pogosto opazujemo periferno nevropatijo. Citostatiki, ki najbolj pogosto povzročajo polinevropatijo so: vinka alkaloidi, cisplatin in taksani.

Hepatotoksičnost

Skoraj vsi citostatiki se presnavljajo v jetrih. Zato je pomembno skrbno spremljanje delovanja jeter pred vsakim krogom KT. Ob porastu transaminaz moramo pomisliti tudi na morebitno okužbo z virusi hepatitisa ali uživanje alkohola. Pred uvedbo KT je priporočljiva dobra anamneza ter heteroanamneza. Rutinsko testiranje vseh bolnikov pred KT na viruse hepatitisa zaradi nizke incidence v Sloveniji ni priporočljivo. Svetujemo ga le v primeru jasnih anamnestičnih podatkov. Ob slabšanju jetrne funkcije se navadno odločimo za znižanje odmerka citostatikov, včasih je potrebno zdravljenje tudi prekiniti.

Okvara gonad

Mladim bolnikom pred uvedbo KT vedno svetujemo kriokonzervacijo sperme. Ženskam svetujemo zanesljivo kontracepcijo in odlog načrtovane nosečnosti vsaj dve leti po zaključenem zdravljenju.

Neželeni učinki na kožo

Preobčutljivostno reakcijo lahko teoretično povzroči vsak citostatik. Za bolnika najbolj moteč stranski učinek je alopecija. Pri zdravljenju pljučnega raka jo lahko pričakujemo ob uporabi antraciklinov, taksanov, etoposida, vinorelbina, topotekana ter ciklofosfamida. Fotosenzitivnost je stranski učinek vinblastina, taksani pa poleg že navedenih stranskih učinkov, povzročajo še obarvanost kože in nohtov ter spremembe na nohtih. Po obsevanju se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije na obsevanih predelih kože po uporabi antraciklinov ter taksanov.

Druge pomembne kožne spremembe so še flebitis, hiperpigmentacija in lokalna urtika v poteku vene, kjer apliciramo citostatik. Potencialno nevarna je vsaka ekstravazacija antraciklinov ter vinka alkaloidov, kajti posledica je lahko huda tkivna nekroza. Zato je najpomembnejši preventivni ukrep izkušnost medicinske sestre in takojšnja reakcija na ekstravazacijo.

TARČNA ZDRAVILA

Trenutno monoklonska protitelesa pri zdravljenju raka pljuč uporabljajo v večini držav zgolj v kliničnih študijah. Med potencialno uporabni zdravili sodita bevacizumab (zaviralec angiogeneze) ter cetuksimab (monoklonsko protitelo, ki se veže na EGFR receptor). Praktično vsakodnevno pa pri pljučnem raku uporabljamo male molekule (zaviralce tirozin kinaz) kot sta erlotinib in gefitinib. Najpogostejši stranski učinki malih molekul so okvara sluznic, izpuščaji po koži, blaga mielosupresija, okvara delovanja jeter, otekanje, slabost. Med hujše stranske učinke sodijo intersticijska pljučna bolezen, srčno popuščanje ter hud generaliziran akneiformni izpuščaji.

Literatura:

1. Pallis A.G. et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) Experts Opinion for the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer in Elderly Population, *Annals of Oncology*. 2010; 21 (4): 692-706.
2. Aarif Y Khakoo; Edward TH Yeh. Therapy Insight: Management of CV Disease in Patients With Cancer: Congestive Heart Failure or Cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Oncol*.2008; 5(11): 655-667.
3. Hardy D et al. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer *Ann Oncol* (2010) 21 (9): 1825-1833.
4. San Matias S. et al. Predicting the duration of chemotherapy-induced neutropenia: new scores and validation. *Ann Oncol* (2010). First published online: July 7, 2010.
5. Penack O. and al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol mdq442* first published online November 1, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq442.
6. DeVita, V.T. eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
7. Riddle J.R. et al. Recognizing and Managing Side Effects Associated with Novel Target Therapies. *Oncology* 2006; 20 (suppl 12).
8. Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja in podporno zdravljenje. Novaković S in sod. *Onkologija*. Mladinska knjiga založba, Ljubljana, 2009; 172-83.
9. Andrew S Artz, Mark R. Somerfield et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Malignant Diseases. *J Clin Oncol* (July 2010); 28: 3199-3202.

INVAZIVNI PALIATIVNI POSEGI PRI BOLNIKU Z RAKOM PLJUČ

Nadja Triller

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Uvod

Kljub velikim naporom preventivne dejavnosti (omejevanje kajenja, pomoč pri opustitvi kajenja) število obolelih za rakom pljuč še vedno narašča, zlasti med ženskami. V Sloveniji ima ob odkritju raka pljuč razsejano bolezen slaba polovica bolnikov, več kot 35 % lokalno razširjeno bolezen. Relativno petletno preživetje med moškimi je 12,0%, med ženskami 13,5% .

Napredujevali stadiji pljučnega raka močno znižujejo kakovost bolnikovega življenja, bodisi zaradi lokalne rasti tumorja ali zaradi oddaljenih zasevkov. Ogrožajoča zožitev, ki lahko nastane zaradi endoluminalne rasti tumorja, zaradi pritiska na dihalno pot iz okolice ali zaradi kombinacije obeh možnosti, povzroča hudo dušenje in zahteva takojšnje ukrepanje (1). Pri okoli 20% bolnikov odkrijemo tumorske spremembe v velikih dihalnih poteh. Posledica delne ali popolne zapore bronhijev s tumorskimi granulacijami so atelektaze, pljučnice, krvavitve. Bolniki kašljajo, izkašljujejo kri ali tožijo zaradi oteženega dihanja. Bolniki s takimi težavami so običajno v terminalni fazi bolezni, zato mora biti planiran paliativni poseg dobro načrtovan, opravljen mora biti brezhibno, bolniku ne sme povzročiti dodatnih težav.

Endoskopska terapija oz. interventna pulmologija je področje pulmologije, ki z uporabo invazivnih bronhoskopskih tehnik lajša težave z dihanjem, ki nastanejo zaradi ovir v pretoku zraka. Inoperabilne tumorje lahko delno odstranimo z laserjem, elektrokavterjem, argon plazma koagulatorjem (APC), krioterapijo in stenti. Velik intraluminalni tumor najprej koaguliramo, da zmanjšamo krvavitev in ga nato mehanično odstranimo. Zožitev dihalne poti zaradi pritiska od zunaj premostimo s stentom (2). Omenjene posege izvajamo predvsem v velikih dihalnih poteh.

Indikacije za invazivne paliativne bronhoskopske posege:

- Huda zapora centralne dihalne poti, ki ogroža življenje
- Zapora centralne dihalne poti, ki povzroča dispnejo, atelektazo, postobstruktivno pljučnico ali krvavitve

Namen endoskopskega posega

- Zmanjšamo simptome, ki jih povzroča zapora (kašelj, dispneja)
- Dihalno pot z odpremo z namenom, da omogočimo zdravljenje postobstruktivne pljučnice
- Ustvarimo pogoje za nadaljevanje zdravljenja (kemoterapijo, radioterapijo)

Tehnike endoskopskega posega

- Endobronhialno zaporo najhitreje odpravimo z laserjem, elektrokavterjem, krioresekcijo, mehanično resekcijo z vrhom togega bronhoskopa (koring)
- Zakesneli učinek dosežemo s fotodinamično terapijo in brahiterapijo
- Zaporo dihalne pote zaradi ektramuralne kompresije dosežemo s vstavitvijo stenta
- Krvavitve ustavljamo z elektrokavterjem, laserjem in APC

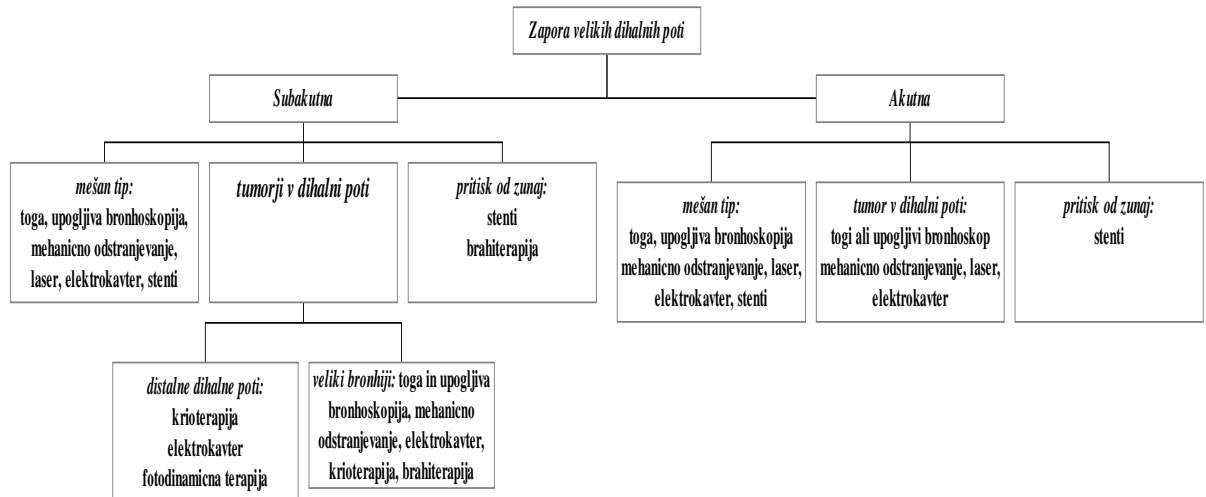
Kriteriji za izbor najprimernejšega invazivnega paliativnega posega:

- Nujnost posega
- Vrsta zapore (ekstramuralna kompresija, endoluminalni tumor)
- Razpoložljivi instrumenti in izkušnost endoskopista

Paliativni posegi

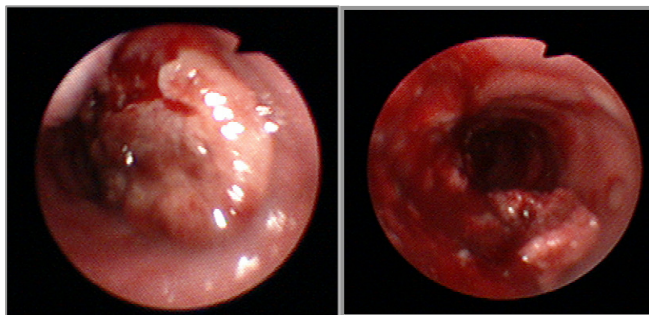
Algoritem ravnanja pri zapori centralne dihalne poti je razviden na tabeli 1.

Tabela 1: Zapora velikih dihalnih poti z malignimi tumorji – algoritem ravnanja



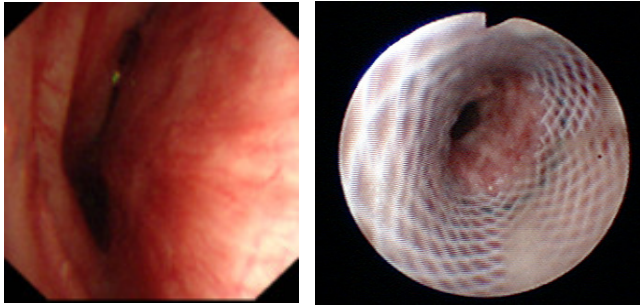
Kadar se pojavi ogrožajoča zapora velikih dihalnih poti, ko se pojavita stridor in dušenje, je potrebno takoj ukrepati (1, 3, 4). Običajno ni časa za obsežne preiskave kot so: računalniška tomografija (CT), preiskava pljučne funkcije, plinska analiza arterijske krvi. Z bronhoskopijo običajno odkrijemo >50% ali popolno zaporo velikih dihalnih poti (slika 1).

Slika 1: Epidermoidni karcinom v sapniku ter stanje po mehانيčni odstranitvi glavnine tumorja



V primeru, da je zapora pretežno zaradi ekstramuralne kompresije, vstavimo v veliko dihalno pot stent (Slika 2).

Slika 2: Ekstramuralna kompresija in vstavljen stent v sapnik



Omenjene posege opravimo varno le s togim bronhoskopom, saj je odstranjevanje tumorja hitrejše in lažje, morebitno krvavitev lažje ustavimo. V primeru, da urgentni zdravnik ne obvlada toge bronhoskopije mora bolnika intubirati, z aspiracijo odstraniti mukus ali gnoj za zožitvijo in bolnika intubiranega premestiti v primerno ustanovo. Uspešno opravljen interventni poseg ni odvisen le od razpoložljivih inštrumentov, temveč tudi in predvsem od dobro izurjene ekipe.

Endobronhialno zdravljenje

Benigne lezije. Interventni bronhoskopist lahko bolnika zdravi v primeru, ko je sprememba v velikih dihalnih poteh benigna (Slika 3) (hamartom, hondrom, papilom, tujek) in se kirurški poseg izvede šele, če bronhoskopski poseg ni bil uspešen.

Slika 3: Benigni tumor v levem glavnem bronhiju uspešno odstranjen z elektrokavterjem



Odstranjevanje endobronhialnih tumorskih granulacij pred planiranim zdravljenjem

Postobstruktivske pljučnice so pri zaporah centralnih poti z malignimi tumorji pogoste. Glavnino tumorskih granulacij je priporočljivo endoskopsko odstraniti in tako olajšamo zdravljenje pljučnice, nato pa bolnika pošljemo na operativno zdravljenje, obsevanje ali sistemsko terapijo. S takim posegom zmanjšamo možnost postoperativnih zapletov.

Maligni tumorji v centralnih dihalnih poteh

Zdravljenje endobronhialnega tumorja lahko začnemo z endobronhialno resekcijo (brahiterapija, fotodinamična terapija) in šele nato bolnika zdravimo. Take načina zdravljenja priporočajo pri bolnikih, ki so zaradi slabe pljučne funkcije sposobni le za omejeno operacijo. Proksimalni del tumorja torej zdravimo endobronhialno, distalni del pa kirurško (5).

Obravnavanje malignih tumorjev pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje

Sodobne diagnostične metode omogočajo odkrivanje zgodnjih oblik pljučnega raka, t.j. karcinoma in situ v centralnih dihalnih poteh in alveolarne adenomatozne hiperplazije na periferiji pljuč. Kirurški načini zdravljenja so za te zgodnje oblike preveč invazivni, minimalno invazivne bronhoskopske tehnike pa so se izkazale kot uspešne (6, 7). Endoskopsko zdravljenje je pogosto tudi edina možnost za tiste bolnike, ki zaradi različnih vzrokov niso sposobni za kirurški poseg in alternativa za bolnike, ki so sicer sposobni za kirurški način zdravljenja. Morda bo napredek v molekularni biologiji in imunologiji olajšal odločitve o uporabi minimalno invazivnih metod zdravljenja.

Pred morebitnim endoskopskim posegom mora biti zamejitev bolezni zelo natančna, zato se uporabljajo različne radiološke (CT, PET-CT, magnetna resonanca) in endoskopske metode: avtofluorescenčna bronhoskopija (8, 9), elektromagnetna navigacija, virtualna bronhoskopija, endobronhialni ultrazvok s transbronhialno igelno biopsijo (10).

Med terapevtskimi metodami se najpogosteje uporablja laser (11), elektrokavter (4, 12) in argon plazma koagulator.

Opis posameznih invazivnih endoskopskih tehnik

Bronhoskopija s togim bronhoskopom

Togi bronhoskop je idealen predvsem za razreševanje hudih zapor v velikih dihalnih poteh. Poseg lahko opravimo v lokalni ali splošni anesteziji. Uvedemo ga skozi usta ali skozi traheostomo. Z njim z lahkoto mehansko izluščimo granulacije in jih skozi bronhoskop tudi odstranimo. Bolnika skozi togi bronhoskop lažje ventiliramo (13, 14).

Indikacije: odstranjevanje traheobronhialnih tumorjev, masivne krvavitve, terapevtski posegi, kot so laserska resekcija tumorja, elektrokavter, krioterapija, balonska dilatacija in vstavljanje stentov.

Kontraindikacije: nestabilne poškodbe vratne hrbtenice, hude maxilofacialne poškodbe ali deformacije, ki zožujejo ustno votlino ali žrelo.

Zapleti: poškodbe ustnic, zob, dlesni, žrela in traheobronhialne stene.

Endobronhialna uporaba laserja

Že vrsto let se za odstranjevanje endobronhialnih tumorjev uspešno uporablja Nd: YAG laser (11, 15). Zaradi ocene razsežnosti tumorja pred posegom opravimo CT preiskavo prsnih organov. Uporabljamo lahko upogljivi, pri hudih zaporah pa togi bronhoskop. Poseg običajno opravimo v splošni anesteziji. V rokah izkušenega bronhoskopista je poseg varen, uspeh pa več kot 90%.

Preiskava je draga in zahteva izurjeno ekipo strokovnjakov.

Indikacije: odstranjevanje inoperabilnih endobronhialnih primarnih pljučnih tumorjev ali endobronhialnih metastaz, ki rastejo v svetlini velikih dihalnih poti.

Kontraindikacije: absolutna kontraindikacija je pritisk na bronhije od zunaj.

Zapleti: perforacija stene bronhija, krvavitve, pnevmotoraks, hipoksemija, kardiološki zapleti. Zapletov je manj kot 5%.

Elektrokavter

Z elektrokavterjem (3,12) zadovoljivo odstranjujemo tumorske granulacije iz centralnih dihalnih poti. Poseg lahko opravimo v lokalni anesteziji z upogljivim bronhoskopom ali v splošni anesteziji s togim bronhoskopom. Poseg je enostaven in poceni in zadovoljivo

nadomešča laser. Odstranjujemo lahko tudi spremembe, ki ležijo bolj periferno. Možnost perforacije je manjša kot pri laserju.

Učinek elektrokavterja na tkivo je podoben učinku laserja. Obsežnost nekroze je odvisna od jakosti toka, od trajanja kontakta elektrode s tkivom in od površine kontakta. Elektrokavter je uporaben v urgentnih stanjih, t.j. pri ogrožujočih zaporah dihalnih poti.

Indikacije: *paliativno odstranjevanje endobronhialnih tumorjev, vstavljanje krvavitev s koagulacijo.*

Relativna kontraindikacija: *kovinski stenti ali kovinske sponke v steni bronhija*

Zapleti: krvavitev, perforacija stene bronhija, brazgotinske stenoze po posegu.

Krioterapija

S krioterapijo povzročimo kristalizacijo celic in mikrotromboze ter posledično nekrozo tkiva. Krioterapija je varna tudi pri infiltrativnih procesih, hrustancev ne poškodujemo (16, 17). Poseg lahko izvajamo v lokalni anesteziji skozi upogljivi bronhoskop. Do pred kratkim je veljalo, da je učinek krioterapije odložen in da moramo bronhoskopije ponavljati (odstranjevanje nekroz). Zadnje čase se pojavlja vse več poročil o uspešnih takojšnjih odstranitvah endobronhialnih tumorjev s krioresekcijo, uporabimo kriosondo (18).

Indikacije: odstranjevanje endobronhialnih tumorjev, ki bolnika ne ogrožajo (bolnik ni v dihalni stiski), ustavljanje krvavitev (takojšnja tromboza žil)

Kontraindikacije: pritisk na bronhije od zunaj.

Zapleti: krvavitve, perforacije pri transmuralnih tumorjih, ki nastanejo po nekaj dneh (ko se razvije nekroza), prehodno povečana zapora dihalne poti zaradi hiperemije v tumorju. Zapletov je manj kot 5%.

Brahiterapija

Endobronhialna brahiterapija je intraluminalno obsevanje. Poseg opravimo v lokalni anesteziji. Radioaktivna zrnca implantiramo v tumor transtorakalno pod kontrolo CT-ja, najpogosteje pa apliciramo radioterapevtik s tankimi kateri v bronhij kje kjer leži tumor. Pri krajših časih obsevanja prejme bolnik višje doze na časovno enoto (10 Gy/uro), pri daljših časih pa nižje (1-2Gy/uro). Brahiterapijo lahko izvajamo ambulantno (pri krajših časih obsevanja) ali hospitalno. Uspehi zdravljenja so boljši pri majhnih intraluminalnih tumorjih (19).

Indikacije: lajšanje obstruktivnih simptomov; kašelj, hemoptize, oteženo dihanje zaradi obstrukcije.

Kontraindikacije: predhodna brahiterapija v istem področju, kontraindikacije za bronhoskopijo.

Zapleti: Delimo jih v dve skupini. Zapleti same bronhoskopije ob uvajanju katetrov: pnevmotoraks, krvavitev, infekt, premik katetra, srčne aritmije, bronhospazem. Teh zapletov je manj kot 0,5%. Druga skupina zapletov pa so posledica obsevanja: hude krvavitve, traheozofagealne in traheovaskularne fistule, postradiacijski bronhitis in stenoze.

Fotodinamična terapija-PDT

S PDT (20) povzročimo selektivno nekrozo tumorja z aktivacijo molekul fotosenzibilizatorja z laserjem. Fotosenzibilizator, ki ga vbrizgamo v veno, se namreč kopiči predvsem v tumorskih celicah. Hrustanci ostanejo nepoškodovani. Poseg opravimo z upogljivim bronhoskopom. Potrebne so dodatne bronhoskopije zaradi odstranjevanja nekroz.

Uspeh zdravljenja oz. odgovor na terapijo je od 60-80%.

Indikacije: Paliativno zdravljenje endoluminalnih tumorjev, ki povzročajo zaporo dihalne poti. Zdravljenje manjših endoluminalnih tumorjev pri bolnikih, ki niso kandidati za operacijo ali obsevanje.

Kontraindikacije: alergija na komponente hematoporfirina, porfirija, huda obstrukcija velikih dihalnih poti, tumor, ki vrašča v velike žile ali v ezofagus.

Zapleti: kožna fotosenzitivnost, ki traja 4-6 tednov, lokalizirani edemi dihalne poti, krvavitve in fistule.

Traheobronhialni stenti

Endobronhialne stente (21, 22, 23, 24) uporabljamo v glavnem pri ekstramuralnih kompresijah. Zožitve zadovoljivo premostimo in bolniku takoj olajšamo dihanje.

Pogosteje so jih pričeli uporabljati po letu 1990, ko je Dumon predstavil varne in enostavne silikonske stente. Sedaj so v uporabi dvojni stenti: silikonski cevni stenti in raztegljivi kovinski stenti. Silikonske vstavljamo s togim bronhoskopom, medtem ko je bolnik v splošni anesteziji. Z lahkoto jih odstranimo. Slaba stran the stentov je možna migracija, tvorba granulacijskega tkiva ob robovih in slaba toaleta dihalnih poti (zastajanje izločkov dihalnih poti).

Kovinske stente lahko vstavimo z upogljivim bronhoskopom, se ne premikajo, vendar jih težko odstranimo (s togim bronhoskopom), na robovih se tvorijo granulacije.

Vstavljanje stentov zahteva izkušenega bronhoskopista, ki obvlada togo bronhoskopijo. Potrebne so bronhoskopske kontrole.

Indikacije: zožitev dihalne poti zaradi pritiska od zunaj, brez ali z intraluminalnim procesom, paliacija recidivnega intraluminalnega tumorja, fistule centralnih dihalnih poti.

Kontraindikacije: vstavljanje kovinskih (nesilikoniziranih) stentov pri intraluminalnih tumorskih granulacijah, vstavljanje stentov za premostitev zapore v bronhiju, ki vodi v afunkcionalni predel pljuč.

Zapleti: migracija silikonskih stentov, preraščane tumorskih granulacij preko kovinskih stentov, težave pri vstavljanju, perforacije dihalnih poti, obrobni granulomi, zastajanje mukusa, dražeč kašelj, bolečina.

Torakoskopija, plevrodeza in intermitentna drenaža

Torakoskopija je enostavna preiskava, ki jo opravimo v lokalni anesteziji (25).

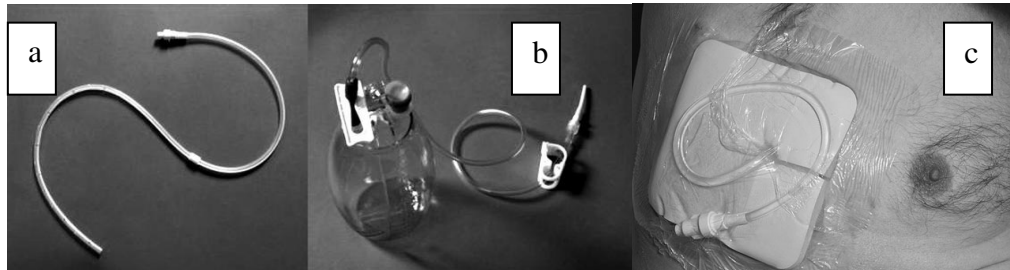
V paliativne namene jo opravimo pri bolnikih z obsežnimi malignomskimi pleuralnimi izlivi, ki nastanejo zaradi primarnih tumorjev ali zasevkov. Bolniki težko dihajo, imajo prsno bolečino in potrebujejo pogoste razbremenilne pleuralne punkcije. Pri teh bolnikih ob torakoskopiji opravimo poskus plevrodeze. Pogoji za uspešnost plevrodeze je prehodnost bronhijev. Smiselna je, če s predhodno torakocentezo ugotovimo pomembno zmanjšane dispneje in širitev pljuč. Plevrodezo (26, 27) naredimo s vpihavanjem smukca v pleuralno votlino ali z vbrizgavanjem bleomicina ali tetraciklina. Zapleti torakoskopije so redki, uspehi plevrodeze s smukcem pa >70%.

Obsežne pleuralne izlive, ki niso primerni za plevrodezo, praznimo z intermitentno drenažo s pomočjo Pleur_x katetrov (Slika 4). Kateter vstavimo v pleuralni prostor, bolnik pa si nato sam doma po potrebi prazni pleuralni izliv s pomočjo vakuumskih stekleničk (1000 mL in 500mL). Varnost je zagotovljena z enosmerno valvulo na zunanjem koncu katetra (28).

Indikacije: obsežni ponavljajoči se pleuralni izlivi pri karcinozi plevre.

Kontraindikacije za plevrodezo: zapore centralnih dihalnih poti z atelektazo. **Zapleti:** empiem, trajna drenaža.

Slika 4: Pleur, kateter (a) z vakuumsko stekleničko (b) in zunanji del katetra (c) po vstavitvi v pleuralni prostor.



Zaključek

Napredovali stadiji pljučnega raka močno znižujejo kakovost bolnikovega življenja, bodisi zaradi lokalne rasti tumorja ali zaradi oddaljenih zasevkov. Opisane metode zdravljenja se uporabljajo predvsem za lajšanje težav bolnikom s tumorsko zaporo velikih dihalnih poti in za lajšanje dispneje bolnikom z obsežnim pleuralnim izlivom.

Ker imajo ti bolniki številne težave, mora biti planiran paliativni poseg dobro načrtovan, opravljen mora biti brezhibno, v ustanovi, ki ima za take posege potrebno opremo in usposobljen kader.

Poseg mora izboljšati bolnikovo kakovost življenja in mu nikakor ne sme povzročiti dodatnih težav in trpljenja.

Literatura:

1. Dumon JF, Shapshay S, Borcereau J, et al. Principles for safety in application of Nd-YAG laser in bronchology. Chest 1984;86:163-8. 2. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society. Eur Respir J 2002; 19: 356-73.
2. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society. Eur Respir J 2002; 19: 356-73.
3. Triller N, Debeljak A. Zdravljenje endobronhialnih tumorjev z elektrokavterjem. Zdrav Vestn 2001; 70: 139-41.
4. Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Letonja S. Paliativno bronhoskopsko zdravljenje tumorskega zoženja velikih dihalnih poti. Zdrav Vestn.2003, 72 (7-8):435-8.
5. Schuuman B, Postmus PE, van Mourik JC, Rise EK, Sutedia G. Combined use of autofluorescence bronchoscopy and argon plasma coagulation enables less extensive resection of radiographically occult lung cancer. Respiration 2004;71:410-11.
6. Hayata Y, Kato H, Furuse K, Kusunoki Y, Suzuki S, Mimura S. Photodynamic therapy of 169 early stage cancers of the lung and oesophagus: a Japanese multicentre study. Lase Med Sci 1996; 11: 169-72.
7. Vonk Noodegraaf A, Postmus PE, Sutedia G. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive, radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection a follow up study. Lung Cancer 2003; 39: 49-53.
8. Debeljak A. [Zgodnja diagnostika začetnih oblik pljučnega raka](#). Zdrav Vestn 2005; 74(11):717-20.
9. Terčelj M, Zeng H, Petek M, Garner D, Palčič B. [Spektroskopija z belo in fluorescentno svetlobo: metoda za boljše odkrivanje preneoplastičnih sprememb v bronhialnem vejevju](#). In: Kajba S, Debeljak A, editors. Zbornik predavanj Simpozij Pljučna hipertenzija in Simpozij Zgodnja diagnostika pljučnega raka; 2005 maj 13-14; Maribor. Ljubljana: Združenje pneumologov Slovenije, 2005; 35-8.
10. Triller N, Kecelj P, Kern I. [Bronhoskopska igelna aspiracija povečanih mediastinalnih bezgavk s pomočjo endobronhialnega ultrazvoka](#). Zdrav Vestn 2005; 74(1):19-21.
11. Debeljak A. [Endobronchial laser resection](#). In: Pirker R, editor. 8th central European lung cancer conference; 2002 Sep 1-4; Vienna. Bologna: Monduzzi editore, International proceedings division, 2002; 311-9.
12. Červenjak B, Koren I. Elektrokavterizacija v bronhologiji- naše izkušnje. Strokovno srečanje ob 80-letnici Bolnišnice Topolšica. Program in zbornik prispevkov. Topolšica: Sekcija za pljučne bolezni SZD, 1999: 9-10.
13. Helmers RA, Sanderson DR. Rigid bronchoscopy: the forgotten art. Clin Chest Med 1995; 16: 393-9.
14. Debeljak a, Osolnik K. Toga bronhoskopija. Endoskopska revija 1998; 3(7): 115-9.
15. Cavaliere S, Foccoli P, et al. Nd:YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2253 applications in 1585 patients. J Bronchol 1994; 1: 105-11.
16. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman M: Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. Chest 1996; 110: 718-23.
17. Turel M, Terčelj-Zorman M, Rott T. [Cryotherapy as paliative treatment of bronchogenic carcinoma](#). In: Košnik M, editor. Zbornik prispevkov 2. slovenski pneumološki in alergološki kongres z mednarodno udeležbo; 2000 nov 16-18; Portorož. Portorož: Bolnišnica Golnik, 2000; 78.
18. [Hetzl M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A](#). Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. [J Thorac Cardiovasc Surg](#). 2004 May;127(5):1427-31.
19. Macha HN, Wahlers B, Reichle C, von Zwehl D. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with iridium-192 high-dose radiation brachithery afterloading technique in 365 patients. Lung 1995;173:271-80.

20. Macha HN, Wahlers B, Reichle C, von Zwehl D. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with iridium-192 high-dose radiation brachithery afterloading technique in 365 patients. *Lung* 1995;173:271-80.
21. Zorman-Terčelj M, Turel M, Sok M, Eržen J. Dumonov endobronhialni stent. *Endos rev* 2002. 7; 118-9.
22. Triller N, Debeljak A, Kecelj P, Letonja S. [Paliativno zdravljenje ogrožajoče zožitve sapnika zaradi malignega tumorja - mehanično odstranjevanje tumorskih granulacij in začetne izkušnje s polyflex stenti](#). *Endoskopska revija* 2003; 8(19):76-7.
23. van Boxem TJ, Sutedia TG, Postmus PE. Therapeutic bronchoscopic palliation of lung cancer. In: Hansen HH. *IASCL Textbook of lung cancer*. London: Martin Dunitz Ltd, 2000: 295-309.
24. Seijo LM, Sterman MD. Interventional pulmonology. *N Engl J Med* 2001; 344: 740-8.
25. Debeljak A, Kecelj P, Kern I, Vidmar S, Rott T. Medical thoracoscopy: experience with 212 patients. *J Balc Union Oncol* 2000; 5 169 – 72.
26. Turel M, Debeljak A, Kecelj P. Thoracoscopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Eur resp J Suppl* 1999; 14 (Suppl 30): 303s.
27. Šifrer F, Drinovec I, Trinkaus D. Plevralna punkcija, drenaža in plevrodeza. *Endoskopska revija* 1998; 3(7): 185-8.
28. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of Malignant Pleural Effusions Using the Pleurx Catheter. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1049 –55.

ZGODNJA PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV Z METASTATSKIM PLJUČNIM RAKOM

Urška Lunder

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Izhodišče

Paliativna oskrba se osredotoča na lajšanje trpljenja z namenom čim boljše kakovosti življenja za bolnike z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo. Ob tem paliativna oskrba nima namena skrajševanja niti podaljševanja življenja (1). Kljub skupnemu prepričanju, da je paliativna oskrba optimalno učinkovita pri zgodnji priključitvi h kurativnim postopkom za bolnike z napredovalo neozdravljivo boleznijo, se najpogosteje dogaja, da je vključena le v zadnjem obdobju pri zelo napredovali bolezni, ko so vse metode zdravljenja kronične neozdravljive bolezni izčrpane. Takrat je paliativni tim vključen predvsem za lajšanje hude kronične bolečine, anksioznosti ali depresije, oziroma drugih motečih simptomov. Za učinkovitost in primernost zgodnejšega vključevanja paliativne oskrbe v vsem svojem potencialu celostne oskrbe je danes na voljo vedno več dokazov.

Zgodnja paliativna oskrba

Nedrobnocelični pljučni rak je pogosto ob postavitvi diagnoze že lokalno razširjen oziroma z oddaljenimi metastazami in takrat ima večina bolnikov verjetno prognozo preživetja manj kot eno leto. To je lahko obdobje telesnega trpljenja zaradi napredovanja bolezni in tudi zaradi onkološke terapije ter ob tem tudi psiholoških stisk, socialnih in praktičnih ter duhovnih problemov. Največkrat ne omogočimo celostne podpore v obdobju zdravljenja, temveč le specifično anti-tumorsko onkološko zdravljenje, celostna paliativna oskrba pa je vključena pozno, ko je onkološko zdravljenje že izčrpano.

Dolgo je veljalo tako med zdravstvenimi delavci kot tudi v javnosti razširjeno zmotno prepričanje, da paliativna oskrba s svojim pristopom ob napredovali bolezni povzroča skrajšanje življenja, tako z uporabo zdravil (opioidi, sedativi), kot z odprtim komuniciranjem. Raziskave v zadnjem času prinašajo dokaze o nasprotnem. V veliki prospektivni/retrospektivni kontrolni študiji, ki je vključila 4493 bolnikov s srčnim popuščanjem, ali enim od petih vrst rakavih obolenj (rak na dojki, črevesju, prostati, trebušni slinavki in pljučni rak), so primerjali preživetje tistih, ki so bili vključeni v paliativno obravnavo in brez nje. Izkazalo se je, da je skupina vključena v paliativno obravnavo v hospicu po kriteriju verjetne prognoze manj kot tri leta življenja preživela v povprečju 29 dni dlje kot skupina brez paliativne obravnave za vključene bolnike s srčnim popuščanjem in z rakavimi diagnozami razen za bolnike z rakom na dojki in prostati, kjer razlika v preživetju ni bila statistično značilna (2).

Rezultati nedavnih raziskav z vpeljevanjem paliativne oskrbe zgodaj v procesu napredovale bolezni, ko je še načrtovano sistemsko zdravljenje, dokazujejo potencialne koristi. Temel s sodelavci iz bostonske Massachusetts General Hospital (3) v randomizirani kontrolni študiji z zgodnjo paliativno oskrbo skupaj z onkološko obravnavo v zgodnjem času takoj ob postavitvi diagnoze metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka, ko imajo bolniki ocenjen funkcijski status po WHO od 1 do 2, dokazuje, da paliativna oskrba izboljša kakovost življenja bolnikom v procesu bolezni do smrti, ter jim je omogočeno učinkovitejše preprečevanje in lajšanje simptomov, bolniki so redkeje razvili depresijo in njihovo preživetje je bilo za 2,7 meseca daljše kot v kontrolni skupini brez zgodnje paliativne oskrbe. Ob tem so bolniki v skupini z zgodnjo paliativno oskrbo prejeli manj kemoterapij ob koncu življenja. Bolnike so sledili najprej ambulantno vzporedno z onkološkimi pregledi in kemoterapijami. Kadar so bili ob zapletih ali ob koncu življenja bolniki premeščeni v bolnišnico, so bolnike obravnavali kot konzultacijski specialistični paliativni tim na onkološkem oddelku. Pri tem so bolnike obravnavali povprečno 11,6 meseca.

Druga raziskava o vplivu komuniciranja jasno kaže, da pogovor o bližnjem času umiranja in smrti ne vodi v obup in pomanjkanje sodelovanja pri zdravljenju ali depresijo, temveč dovoljuje boljšo pripravo in sodelovanje v odločitvah za postopke obravnave ob koncu življenja (4). Študija, v kateri so opazovali preživetje bolnikov z različnim informiranjem, pa dokazuje, da bolniki, ki precenjujejo svoje preživetje, ne živijo dlje, temveč imajo več kemoterapij, intubacije v zadnjih dneh življenja in pogosteje umrejo v bolnišnici kot skupina bolnikov, ki se odkrito zaveda svoje verjetne prognoze in preživetja (5).

V nemškem onkološkem centru v Koelnu so se odločili natančneje postaviti kriterije zgodnje paliativne oskrbe za pljučnega raka in so oblikovali ter objavili smernice vključevanje v zgodnjo paliativno oskrbo (6). Odločili so se za specifične kriterije glede na vrsto bolezni, da bi zagotovili vključevanje PO dovolj zgodaj v procesu napredovalega pljučnega raka z vzporednimi onkološkimi postopki zdravljenja. Njihov SOP (Standard Operating Procedure) določa, da je specializirana PO priporočena vsem bolnikom s pljučnim rakom, ki imajo metastaze, neoperabilnega raka, lokalno napredovali rak oziroma relaps. Integracija PO je priporočena istočasno kot specifične anti-tumorske terapije.

Priporočila

Poleg dokumentov in priporočil Svetovne zdravstvene organizacije (1) je tudi Evropska komisija izdala priporočila za zgodnejšo vpeljavo paliativne oskrbe v obravnavo kroničnih napredovalih neozdravljivih bolezni z snovanjem paliativnih bolnišničnih timov (7). Glavni namen bolnišničnih specialističnih timov je konzultacija v obravnavi telesnih simptomov, psihosocialna podpora, ocena bolnikovih prioritet in vrednot, pomoč v odločanju ob postopkih in terapevtskih odločitvah. Organizacija paliativnih timov je različna v zdravstvenih sistemih razvitega dela sveta. Nekateri se osredotočajo na paliativno oskrbo na bolnikovem domu, drugi pa razvijajo predvsem hospice in paliativne oddelke v bolnišnicah (8). Drugi menijo, da bolnišnični specialistični paliativni tim za konzultacijo po vsej bolnišnici zadostuje (9). Za zagotovitev primerne in učinkovite paliativne oskrbe na vsej poti bolnikov je potrebno zagotoviti paliativno oskrbo na vseh ravneh zdravstvenega sistema in to dovolj zgodaj za optimalno učinkovitost.

V bolnišnici Golnik smo s konzultacijami specialističnega paliativnega tima na akutnih bolnišničnih oddelkih in paliativno obravnavo na paliativni enoti v letu 2009 in prvi polovici leta 2010 vključili bolnike povprečno v zadnjih 24 dneh življenja (10). Z dokazi podprto učinkovito zgodnje vključevanje bolnikov v ambulantno paliativno oskrbo vzporedno s specifičnim onkološkim zdravljenjem začnemo po vzoru in metodi skupine bostonske bolnišnice (3). Bolnike s metastazirajočim nedrobnoceličnim pljučnim rakom so po postavitvi diagnoze in po prvem srečanju v onkološki ambulanti za kemoterapijo v drugem srečanju vključili tudi v ambulantno paliativno obravnavo.

Zaključek

Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije in Evropske komisije nas že dolgo zavezujejo k zgodnji vpeljavi paliativne oskrbe v obravnavo bolnikov z napredovalo neozdravljivo kronično boleznijo. V zadnjem času imamo na voljo vedno več dokazov o primernosti in učinkovitosti zgodnje integracije paliativne oskrbe predvsem v onkologiji in še posebej pri pljučnem raku. V najnovejši študiji v Bostonu so z zgodnjo paliativno oskrbo ob istočasnem onkološkem zdravljenju pri metastazirajočem pljučnem nedrobnoceličnem raku dokazali ne le izboljšanje kvalitete življenja in izboljšanje mentalnega razpoloženja, temveč tudi podaljšanje življenja. Zaradi izkušnje zdravnikov v paliativni medicini v več centrih se zato vedno pogosteje paliativna oskrba vpeljuje zgodaj pri napredovali neozdravljivi bolezni vzporedno s specifičnim zdravljenjem predvsem pri rakavih boleznih. S takšnim zgodnjim vključevanjem specialistične paliativne obravnave v ambulantnem zdravljenju metastazirajočega pljučnega raka začnemo tudi v Bolnišnici KOPA Golnik.

Literatura:

1. World Health Organization: National Cancer Control Programmes - Policies and Managerial Guidelines, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2002.
2. Connor S, Pyenson B, Fitch K, Spence C, Iwasaki K. Comparing Hospice and Nonhospice Patient Survival Among Patients Who Die Within a Three-Year Window. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:238-46.
3. Temel J, Greer J, Muzikansky A, Gallagher E, Admane S, Jackson V, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
4. Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 2008;300:1665-73.
5. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA* 1998;279:1709-14.
6. Gaertner J, Wolf J, Ostgathe C, Toepelt K, Glossman JP, Hallek M, et al. Specifying WHO Recommendation: Moving toward Disease-Specific Guidelines. *J Palliat Med* 2010;1273-6.
7. European Commission, Promoting the development and integration of palliative care mobile support teams in the hospital – The fifth framework programme 1998 - 2002 "Quality of Life and management of living resources, 2003.
8. Higginson IJ. End-of-life Care: Lessons from other nations. *J Palliat Med* 2005;8(Suppl 1):S161-173.
9. Elsayem A, Snith ML, Parnley L, Palmer JL, Jenkins R, Reddy S et al. Impact of a palliative care service on in-hospital mortality in a comprehensive cancer center. *J Palliat Med* 2006;9:894-902.
10. Peternej A, Lunder U, Poročilo: Izvajanje celostne paliativne oskrbe v ljubljanski, gorenjski in pomurski regiji. V: Lunder U, ured. Golniški dnevi - Zbornik srečanja ob svetovnem dnevu paliativne oskrbe. Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 6 oktober 2010.