

## Zgodnje odkrivanje pljučnega raka

Marjeta Terčelj

Center za pljučne bolezni in alergije, SPS Interne klinike, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Pljučni rak je najpogostejši rak pri moških in v zadnjem času močno narašča pri ženskah. Etiološko je povezan predvsem s kajenjem, kronično obstruktivno pljučno boleznijo in azbestnimi vlakni z latentno dobo tudi do 20 let. Uspehi zdravljenja niso zadovoljivi. Pet let po diagnozi preživi le približno 10% bolnikov, Zaenkrat je edino dokončno zdravljenje kirurško.

Preživetje je tesno povezano s stadijem bolezni. Žal ga v zgodnjem, še ozdravljivem stadiju redko odkrijemo, ker takrat večinoma ne povzroča simptomatike.

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

*Ključne besede:* pljučna novotvorba – preživetje; simptomi in znaki bolezni; zgodnje odkrivanje

### Epidemiologija

Pojavnost pljučnega raka pri moških je v razvitih državah naraščala do devetdesetih let in je takrat znašala več kot 90/100.000 moških, na Škotskem celo 130/100.000 moških. Kasneje je pojavnost pri moških zelo upadla. Pri ženskah se pojavnost pljučnega raka še vedno več<sup>1,2</sup>. V Združenih državah je sedaj pljučni rak pri ženskah najpogostejši vzrok smrti<sup>3</sup>.

V Sloveniji se je pojavnost pljučnega raka pri moških večala do leta 1995, nato je pojavnost padala in je leta 1998 bila

82/100.000 moških (19% vsega raka pri moških). Pri ženskah se pojavnost stalno večja, leta 1998 je bila 19/100.000, pljučni rak je pomenil 5% vsega raka. Razmerje moški proti ženskam je bilo 4 : 1<sup>4</sup>.

5-letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom v stadiju IA in IB je 60–75%<sup>5</sup>. Na žalost pa ima skoraj polovica bolnikov ob odkritju pljučnega raka že oddaljene metastaze, zato je povprečno 5-letno preživetje bolnikov s pljučnim rakom samo okoli 10-15%<sup>3-5</sup>. V Sloveniji je bilo povprečno 5-letno preživetje pri moških 8%, pri ženskah pa 10%<sup>6</sup>.

### Etiopatogeneza

Kancerogeneza je motnja celičnega ciklusa in je posledica več molekularnih sprememb na recisivnih in dominantnih genih, ki so

Avtorjev naslov: dr. Marjeta Terčelj, dr. med., Center za pljučne bolezni in alergije, SPS Interne klinike, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 522 2826; fax: + 386 1 522 2347; e-pošta: marjeta.tercelj@kclj.si

vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic. Pomembna je presnova kancerogenov, njihova odstranitev ali pretvorba v dejavno obliko<sup>7,8</sup>.

Prekancerozne spremembe bronhialne sluznice nastajajo lahko multifokalno (vpliv kancerogenov na več predelov v pljučih), zato se iz njih lahko razvijejo sinhroni (ob istem času) ali metahroni (ob različnem času) pljučni tumorji (2 ali več)<sup>8</sup>.

Kajenje je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek raka pljuč. Pljučni rak se razvije pri 10-20% kadilcev<sup>3</sup>. Drugi dejavniki tveganja za razvoj raka pljuč so: onesnažen zrak, azbestni prah, izpostavljenost arzenu, radioaktivnemu sevanju, radonu, policikličnim ogljikovodikom, vinilkloridu, kromu, niklju, beriliju, kadmiju, svincu, stranski produkti pri proizvodnji aluminija, uplinjanju premoga, proizvodnji koksa, topljenju železa in jekla, pri delu z močnimi anorganskimi kislinami in izpostavljenost kremenčevemu prahu. Po nekaterih podatkih naj bi bil pljučni rak pogostejši pri ljudeh, ki jedo veliko živalske maščobe, pri ženskah s kratkimi menstruacijskimi cikli, po nekaterih prebolelih virusnih okužbah.

Pljučni rak je pogostejši pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi z žariščnim ali razširjenim brazgotinjenjem pljuč, kot na primer kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), pljučne fibroze, in pri tistih, ki so bili že uspešno operirani zaradi pljučnega raka ter pri bolnikih z rakom zgornjih dihal<sup>4,9</sup>.

### Dejavniki tveganja

Epidemiološke študije so pokazale, da je pljučni rak pogostejši v nekaterih družinah, ki naj bi bile genetsko predisponirane za raka ali za navado kajenja. Več kot 90% moških bolnikov in 70% žensk s pljučnim rakom kadi. V primerjavi z nekadilcem je pri kadilcu verjetnost za nastanek raka

sedemkrat večja. Tudi pri pasivnem kadilcu je tveganje 1 do 2 krat večje kot pri osebah, ki niso izpostavljene cigaretnemu dimu. Določen vpliv ima tudi onesnaženost zraka. Pljučni rak je ena 1 do 2 krat pogostejši v velikih mestih ali v krajih z zelo onesnaženim zrakom. Delavci, ki delajo z azbestom in nekaterimi drugimi kancerogeni (premogov katran, saje, arzen, krom, niklove spojine) v industriji azbesta, v industriji izolacijskega materiala, v ladjedelnicah in v rudnikih imajo povečano tveganje pljučnega raka.

### Klasifikacija

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

### Simptomi in znaki pljučnega raka

Klinične težave in znaki pljučnega raka so različni. V približno 5-15% je začetni znak le sprememba na radiografskih posnetkih, čeprav je lahko bolezen že tako napredovala, da kirurško zdravljenje, ki daje edino možnost ozdravitve, ni več mogoče. Simptomi

in klinične težave so ponavadi posledica zapore dihalnih poti, prodora v prsno steno, v plevralni prostor, v mediastinum ali pa se kažejo s sistemskimi reakcijami kot so hujšanje, slabosti, otekanje v noge, betičasti prsti. Bolniki pridejo k zdravniku največkrat zaradi teh simptomov. Lokalni simptomi so različni, imajo določeno klinično sliko, vendar nikoli niso diagnostični.

### *Kašelj*

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

### *Hemoptiza*

Hemoptiza je krvav izkašljaj in je kot prvi in včasih edini znak pljučnega raka v 5% obolelih ter kot eden od začetnih znakov raka tudi do 50%. Hemoptize so redko obilne. Ponavadi so le sledi sveže krvi, pomešane v izkašljaju. Bolnik pove, da ob jutranjem kašlju opazi sledi sveže krvi več dni zaporedoma. V takem primeru naredimo radiogram prsnih organov in če pokaže sumljive spremembe, bolnika pregledujemo naprej. Tudi

če radiogram ne odkrije vzroka hemoptize in je bolnik star več kot 40 let, kadilec, mu naredimo CT (računalniška tomografija) zaradi suma na pljučnega raka.

### *Dispneja*

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

### *Bolečina*

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

### *Piskanje, struganje*

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

### *Motnje pri požiranju*

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

## Širitev tumorja

### Širitev tumorja v prsnem košu

Širitev bolezni lahko povzroči značilne težave. Invazija v zadnje vratno in prvo torakalno vretence povzroči pritisk na živec, kar se imenuje *Hornerjev sindrom*. Bolnik ima težave, kot so: ptoza veke (povešana veča), mioza (ozka zenica), izguba potenja kože na tisti strani. *Hripavost* je posledica širjenja v levi povratni živec. Pojavlja se v 18%, pomeni pa, da se pljučnega raka ne da operirati. *Pancoast tumor* je tumor v zgornjem delu prsnega koša. Tumor vrašča v osmi vratni in prvi, drugi torakalni živec. Bolnik ima bolečino v rami, na radiogramu je včasih viden zasevek v prvo in drugo rebro. Značilna zanj je stalna bolečina, včasih tudi Hornerjev sindrom, atrofija mišic rok. Že v začetku teh težav je tak tumor ponavadi neoperabilen.

*Sindrom gornje votle vene* je posledica zapore vene s tumorjem ali metastatsko povečanimi bezgavkami pa tudi zaradi tromboze ali pa razpoke in poškodbe stene vene. To se navadno zgodi ob širjenju tumorja desno ob sapnici v limfne žleze. Ker ima lahko bolnik zelo izrazite simptome in znake bolezni, je potrebno čim hitreje zdravljenje – z obsevanjem, včasih tudi s kemoterapijo. Za operacijo je v takem stanju že prepozno.

Zasevki v srčno mišico so zelo redki, v osrčnik pa kar pogosti in povzročijo *nabiranje tekočine v osrčnik*. Zasevki so pogosti v katerokoli kost. Prizadetost *nervous frenikusa* lahko povzroči parezo diafragme. Nastane tudi spontani *pneumotoraks*, vendar zelo redko.

### Širitev tumorja zunaj prsnega koša

Tudi do ena tretjina bolnikov ima simptome oddaljenih zasevkov kot prvi znak pljučnega raka. Ob smrti pa jih ima več kot v 50% pri ploščastoceličnem raku, 80% bolnikov z žleznim rakom, več kot

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

## Paraneoplastični sindrom

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

## Diagnostične preiskave

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

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

#### *Rentgenogram prsnih organov*

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

#### *Računalniška tomografija (CT)*

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

#### *Magnetna resonanca (MR)*

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

#### *Endoskopska preiskava pljuč*

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

#### *Perkutana igelna aspiracijska biopsija*

Pri manjših ali perifernih lezijah zdravnik odvzame material za preiskavo z iglo skozi

prсно steno – če je bila endoskopija neuspešna.

#### *Mediastinoskopija*

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

#### *Ultrazvok prsne stene*

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

#### *Endoluminalni ultrazvok*

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

#### *Plevralna biopsija*

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

#### *Določitev stadija bolezni po klasifikaciji TNM*

Mednarodno klasifikacijo »TNM staging sistem« (T – tumor, N – bezgavke, M – metastaze) uporabljamo za oceno stadija razširjenosti bolezni. Skušamo odgovoriti na več vprašanj: ali so prizadete strukture v prsni steni, ali tumor vrašča v mediastinum, ali so prizadete bezgavke v mediastinumu, ali ima bolnik oddaljene zasevke. Šele na podlagi ocene razširjenosti tumorja se odločimo za način zdravljenja bolezni. Po tej klasifikaciji določimo stadij, ta pa omogoča, da izberemo način zdravljenja in ovrednotimo uspešnost zdravljenja glede na razširjenost bolezni.

## Zgodnje odkrivanje

Če odkrijemo pljučnega raka v začetnem stadiju, je zdravljenje učinkovitejše in preživetje boljše. Možnost, da zmanjšamo smrtnost zaradi pljučnega raka je, da ugotovimo bolezen v zgodnjem stadiju ali še preden se v obdobju kancerogeneze razvije invazivna oblika raka. Raziskovalci že dolgo iščejo metode za odkrivanje pre-neoplastičnih sprememb bronhialne sluznice in začetnih oblik raka ter načine za preprečitev nastanka raka in zdravljenje začetnih oblik<sup>10</sup>.

Že dolgo poskušajo pripraviti primeren presejalni test za odkrivanje pljučnega raka pri ogroženem delu prebivalstva: pri kadilcih cigaret starejši od 40 let, delavcih, izpostavljenih karcinogenom iz okolja, bolnikih po prebolelem pljučnem raku ali raku zgornjih dihalnih poti ali prebavil. Učinkovit presejalni test mora koristiti posamezniku z boleznijo v smislu podaljšanja življenjske dobe, zato mora odkriti bolezen v zgodnjem stadiju, ko je ta bolj ozdravljiva. Presejalni test ne sme biti nevaren ali boleč ter ne sme imeti veliko lažno pozitivnih rezultatov, ki bi posameznika preplašili ali pa bi imeli za posledico številne invazivne preiskave.

## Starejše presejalne metode

V preteklosti so kot možna presejalna testa uporabljali *rentgensko slikanje prsnih organov* (rtg) in *citološke preglede izkašljaja*. Napravljenih je bilo več randomiziranih prospektivnih raziskave, v katerih so primerjali skupino preiskovancev z rednimi rtg slikanjem prsnih organov ter citološkimi pregledi izkašljaja s kontrolno skupino brez omenjenih preiskav<sup>11-13</sup>. Med obema skupinama ni bilo razlik glede na umrljivost<sup>14</sup>.

Ob ponovnih analizah so ugotovili, da je preživetje presejane skupine vendarle večje, če se namesto umrljivosti (število smrti zaradi pljučnega raka/celotno število

preiskovancev) upošteva razmerje med številom smrti zaradi pljučnega raka in številom preiskovancev s pljučnim rakom. Kar pomeni, da so v nepresejani skupini bolj umirali zaradi drugih vzrokov.

Citološki pregled izkašljaja po klasični metodi se kot samostojni presejalni test prav tako ni izkazal. Klasična citologija je metoda, ki temelji na iskanju malignih celic v izkašljaju. S citologijo izkašljaja so odkrili raka le v 23%, ko je bil pljučni rak v kasnem stadiju. V primeru zgodnjih oblik raka ali *carcinoma in situ* je občutljivost metode 15-20%, če gre za centralno obliko, in le 3-5%, če gre za periferno obliko pljučnega raka<sup>15,16</sup>.

Citologija izkašljaja in rtg pljuč se tako kot presejalni metodi nista uveljavili. Odkrili sta premalo zgodnjih primerov pljučnega raka in kljub ogromnim vložnim sredstvom nista v končni fazi znižali smrtnosti<sup>17</sup>.

## Novejše presejalne metode

Spiralni CT je občutljivejši kot RTG prsnih organov pri odkrivanju pljučnega raka, predvsem pri manjših lezijah od 1 cm in je primeren za spremljanje bolnika<sup>18</sup>. Vendar je le 20% naključno odkritih tumorjev uvrščenih v stadij I<sup>19</sup>. Za oceno CT-ja kot presejalnega testa so potrebne večje randomizirane raziskave<sup>20</sup>. Zaenkrat sta glavni oviri nizka specifičnost, ki vodi v številne invazivne posege, ter cena in dostopnost.

### *Fluorescenčna bronhoskopija*

Klasična bronhoskopija z belo svetlobo ugotovi karcinom *in situ* in mikroinvazivni rak le v majhnem odstotku bolnikov. Za izboljšanje občutljivosti bronhoskopije z belo svetlobo so razvili novo metodo – fluorescenčno bronhoskopijo (*Lung Imaging Fluorescence Endoscope – LIFE*). Ugotovili so namreč, da spremenjena bronhialna sluznica manj fluorescira kot zdrava, če je obsevana z modro

svetlobo, ki jo seva helij-kadmijev laser. Displastične spremembe zasvetijo v rjavoredeči, zdrava sluznica pa v zeleni barvi<sup>21,22</sup>. Omenjena metoda je za odkritje displastičnih sprememb v sluznici 2,8 do 6,3-krat občutljivejša kot klasična bronhoskopija<sup>23</sup>. Uporabljamo jo tudi preoperativno za ugotovitev endobronhialnega širjenja raka ter eventualnih sinhronih tumorjev.

## Novejše preiskave izkašljaja

### *Imunocitokemične preiskave izkašljaja*

Temeljijo na odkrivanju glikolipidnih, beljakovinskih antigenov, sekretornih proteinov, encimov, ki se pojavijo v izkašljaju preden se razvije pljučni rak<sup>23</sup>.

Tudi iz izdihanega zraka skušajo najti biomarkerje, ki bi napovedali začetek pljučnega raka. Znani so že prvi začetni rezultati s senzitivnostjo do 90% in specifičnostjo do 83%, kar pa je še premalo za dober presejalni test<sup>24</sup>.

### *Kvantitativna slikovna citometrija izkašljaja*

To je morfološka metoda preučevanja celičnih jeder. Temelji na meritvah jedrnih značilk več 1.000 celičnih jeder sicer »normalnih« nermalnih celic, ki jih dobimo iz izkašljaja preiskovanca s suspektnim pljučnim rakom. Pri vsakem celičnem jedru računalnik prepozna okoli 140 jedrnih značilk, ki se delijo v tri skupine teksturne, fotometrične in morfološke. Računalnik na osnovi algoritmov oceni verjetnost, da ima bolnik pljučnega raka. Analizira minimalne jedrne spremembe, ki sicer s prostim očesom niso vidne in jih imenujemo malignomu podobne jedrne spremembe (angl. *Malignancy Associated Changes MAC*)<sup>25</sup>. To je zelo pomembno, saj najdemo raka ste celice v izkašljaju pri ploščatoceličnem raku le v 15%, pri žlezem raku pa le v

2-3%. Metoda ni diagnostična, lahko pa nam pri okoli dveh tretjinah oseb napove sum na prisotnost pljučnega raka, ko je ta še v zgodnjem razvojnem stadiju zaradi že omenjenih jedrnih sprememb v vizualno normalnih celicah.

### *Označevalci prirojene dovzetnosti*

Molekularne spremembe se pojavijo pred morfološkimi spremembami na bronhialni sluznici. Zato iščejo označevalce prirojene dovzetnosti za nastanek raka ter sposobnosti zavore ali pospešitve delovanja karcinogenov. Poznamo več skupin označevalcev. Imunocitokemični označevalci odkrivajo patološke proteine (označevalci proliferacije, apoptoze, diferenciacije itd.). Preostale skupine so označevalci genske nestabilnosti (aneuploidija, pomnoževanje genov itd.), označevalci epigenetskih sprememb (npr. patološka metilacija) in genske mutacije<sup>26</sup>.

## Zaključki

Pljučni rak je v tem času eden najpogostejših rakov pri človeku; bolniki imajo zelo slabo preživetje. Zmanjševanje smrtnosti je odvisno od preventive, zgodnje diagnostike in izboljšanja zdravljenja. Prvi ukrep preventive je opustitev kajenja, izogibanje onkogenim substancam in zdrav način prehranjevanja. Zgodnja diagnostika se začne že pri tistih, ki so izpostavljeni tem škodljivim vplivom in ob prvem stiku z družinskim zdravnikom.

Dosedanje metode za zgodnje odkrivanje pljučnega raka niso bile uspešne. Fluorescentna bronhoskopija – LIFE in kvantitativna citologija imata potencial zlasti združeni. Podobno tudi spiralni CT skupaj z biopsijo. Zagotovo vemo, da je nujen ustrezen presejalni test za zgodnje odkrivanje pljučnega raka, vendar ga za sedaj še nimamo. Označevalci prirojene

dovzetnosti se še niso izkazali kot uporabni za presejalno testiranje.

### Literatura

- Ost D, Shah R, Fein D, Fein M. To screen or not to screen. *Chest* 2003; **123**: 1788-91.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; **52**: 23-47.
- Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 89S-96S.
- Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2001; **70**: 751-70.
- Silvestri G, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 147S-56S.
- Incidenca raka v Sloveniji* 1998. Poročilo RR št. 40. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2001.
- Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed M. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992; **101**: 1013-8.
- Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 1355-67.
- Rott T. Epidemiologija, etiopatogeneza in histološka klasifikacija pljučnih tumorjev. *Med Razgl* 2002; **41**: 289-312.
- Lam S, Lam B, Petty T. Early detection for lung cancer. *Can Fam Physician* 2001; **47**: 537-44.
- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 97S-104S.
- Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984; **130**: 555-60.
- Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest* 1986; **57**: 44-53.
- Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. *Chest* 2003; **123(1 Suppl)**: 72S-82S.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor W, Miller W, Muhm J, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung project. *Cancer* 1991; **67**: 1155-64.
- Raab SS, Hornberger J, Raffin T. The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost effectiveness study. *Chest* 1997; **112**: 937-45.
- Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; **57**: 2427-37.
- Frost J, Ball WC, Levin M, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; **130**: 549-54.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; **354**: 99-105.
- Feinstein MB, Bach PB. Epidemiology of lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000; **10**: 653-61.
- Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AD, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopy (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **105**: 1035-40.
- Häubinger K, Stanzel F, Huber RM, Pichler J, Stepp H. Autofluorescence detection of bronchial tumors with D-light/AF. *Diagn Therap Endosc* 1999; **5**: 105-12.
- Goldberg M, Unger M. Lung cancer. Diagnostic tools. *Chest Surg Clin N Am* 2000; **10**: 763-79.
- Phillips M, Cataneo RN, Cummin A, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J, et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003; **123**: 2115-23.
- Palcic B, Garner DM, MacAulay CE, Matisic J, Anderson G. Use of the Cyto-Savant in quantitative cytology. *Acta Cytol* 1996; **40**: 67-72.
- Thomas RK, Weir B, Meyerson M. Genomic approaches to lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 4384-491.