

RAK PLJUČ, KLINIČNI ZNAKI, DIAGNOSTIKA IN NAČINI ZDRAVLJENJA

**Prim. Nadja Triller, dr. med., spec. interne
medicine in pulmologije**

Klinika Golnik – Univerzitetna klinika za pljučne bolezni
in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Rak pljuč je vodilni povzročitelj smrti zaradi raka s povprečnim petletnim preživetjem v Evropi (približno 12 odstotkov). Kajenje ostaja najpomembnejši povzročitelj za nastanek raka pljuč, pomembna pa je tudi dednost in izpostavljenost kancerogenom na delovnem mestu in v okolju. Znaki bolezni so odvisni od tipa tumorja in razširjenosti bolezni. Diagnostični postopki pri bolniku s suspektnim rakom pljuč vključujejo tkivno diagnozo, oceno razširjenosti bolezni in funkcionalno stanje bolnika. Histološko diagnozo postavimo bronhoskopsko, s pertorakalno igelno biopsijo, s punkcijo povečanih perifernih ali mediastinalnih bezgavk, s torakoskopijo, s punkcijo plevralnega izliva ali kirurško. Metastatsko bolezen ugotavljamo z natančno anamnezo, skrbnim telesnim pregledom, z laboratorijskimi preiskavami, z računalniško tomografijo (CT) in s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ter s tkivno potrditvijo tumorja in za zasevke suspektnih sprememb. Zdravljenje in prognoza sta odvisna od tipa tumorja in razširjenosti bolezni.

Presejalnih testov pri pljučnem raku rutinsko še ne izvajamo, čeprav predstavlja LDCT (CT z nizko dozo sevanja) eno od možnosti.

Preventiva raka pljuč ostaja borba proti kajenju.

Ključne besede: rak pljuč, klinična slika, diagnostika, zdravljenje.

UVOD

Rak pljuč je vodilni povzročitelj smrti zaradi raka. V Sloveniji vsako leto odkrijemo več kot 1200 novih bolnikov z rakom pljuč, pri čemer je ena četrtnina zbolelih žensk. Pri moških je rak pljuč druga najpogostejša maligna bolezen, pri ženskah je na petem mestu. V Sloveniji je bila v letih 2001–2005 incidenca pri moških 87/10.000 in pri ženskah 27/100.000 (Incidenca, 2008). Medtem ko obolevnost med moškimi stagnira, pri ženskah še vedno strmo narašča. Rezultati študije EUROCARE 4 kažejo, da je povprečno preživetje slovenskih bolnikov z rakom pljuč značilno manjše (10 %) od evropskega povprečja (12 %).

Rak pljuč je lahko drobnocelični in nedrobnocelični; nedrobnoceličnega delimo še nadalje na ploščatoceličnega, žleznega in velikoceličnega raka. Histološka razdelitev je pomembna že pred samo odločitvijo o najprimernejšem načinu zdravljenja, vse bolj pa postajajo pomembne tudi genetske in molekularne značilnosti tumorskih celic (tarčno zdravljenje).

Za stadije od I do IIIA nedrobnoceličnega raka pljuč je v prvi vrsti priporočeno kirurško zdravljenje, bolnike z razširjeno boleznijo pa zdravimo s kombinacijo sistemske terapije (kemoterapija in/ali tarčno zdravljenje), obsevanja in paliativno oskrbo. Omejeno obliko drobnoceličnega raka pljuč zdravimo s kombinacijo kemoterapije in radioterapije, razširjeno obliko pa s kemoterapijo.

TVEGANJE ZA NASTANEK RAKA PLJUČ

Kajenje je še vedno najpogostejši povzročitelj raka pljuč. Znano je, da je med bolniki z rakom pljuč več kot 85 % kadičev. Kadilci zbolejajo 20-krat pogosteje kot nekadilci, povečano tveganje za nastanek raka pljuč je pogostejše tudi med pasivnimi kadilci. V tobačnem dimu je okoli 50 snovi, ki lahko povzročajo raka. Tveganje se večja s številom pokajenih cigaret v določenem časovnem obdobju. V NCCN (National Comprehensive Cancer Network) so v skupini z zelo visokim tveganjem razporedili skupino kadičev, ki pokadi 30 zavojev letno. (To število dobimo, če število pokajenih zavojev na dan pomnožimo z leti kajenja; dobimo naslednji izračun: en zavoje dnevno 30 let ali dva zavoja na dan 15 let.) V skupino z zelo visokim tveganjem so uvrstili tudi bivše kadičce, ki so pokadili 30 zavojev na leto in so prenehali s kajenjem pred manj kot 15-imi leti.

Izpostavljenost kancerogenom v okolju ali na delovnem mestu. Svetovna zdravstvena organizacija je izpostavila 150 snovi (Steenland et al, 1996; El Ghissassi et al, 2009), ki so potencialno kancerogene za ljudi. Med

njimi je osem snovi, ki lahko povzročajo raka pljuč: azbest, nikelj, krom, arzen, kadmij, berilij, hlapi bencina in silicij. Povečano tveganje za nastanek raka pljuč imajo tudi tisti, ki so izpostavljeni radonu. Tveganje za nastanek raka pljuč se poveča, kadar so posamezniki izpostavljeni kancerogenom v okolju in so hkrati aktivni kadilci (Leuraud et al, 2011).

Bolniki, ki so preboleli raka. Bolniki, ki so preboleli raka pljuč, limfom, raka glave ali vratu imajo povečano tveganje za nastanek novega raka pljuč (Tucker et al, 1997; Travis et al, 2002). Tveganje je večje med bolniki, ki nadaljujejo s kajenjem, in med tistimi, ki so bili zdravljeni z obsevanjem ali alkilirajočimi agensi.

Družinska obremenjenost z rakom. Tveganje za nastanek raka je večje med populacijo s pojavljanjem raka med ožjimi družinskimi člani.

Pljučne bolezni. Tveganje za nastanek raka pljuč je večje med bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in ni povezano le s kajenjem, saj so ugotovili, da tudi bolniki s KOPB (Lambrechts et al, 2010), ki niso nikoli kadili, zbolevalo pogosteje. Bolniki s pljučno fibrozo prav tako pogosteje zbolevalo za rakom pljuč.

KLINIČNI ZNAKI

Simptomi, vezani na lokalno rast tumorja

Kašelj se pojavlja pri do 75-ih % bolnikov, najpogosteje pri bolnikih s ploščatoceličnim in drobnoceličnim rakom pljuč. (Hyde, 1974; Chute et al, 1985). Kašelj pri kadilcu, ki postaja intenzivnejši in se pojavlja preko celega dneva, nas opozarja, da je verjetnost raka pljuč velika.

Postobstruktivska pljučnica se pojavi tako pri drobnoceličnem kot pri nedrobnoceličnem raku pljuč. Pri počasi rastočih tumorjih, kot je karcinoid, lahko nastanejo bronhiektazije. Pred začetkom onkološkega zdravljenja je smiselno odstraniti endobronhialne tumorske granulacije in/ali vstaviti stent na mestu zožitve dihalne poti. Tako bolniku olajšamo dihanje in preprečimo nastanek pljučnice za zaporo. Specifično onkološko zdravljenje je bolj uspešno, če najprej pozdravimo pljučnico, saj se preživetje teh bolnikov značilno podaljša (Macha, 1994).

Hemoptize se pojavljajo pri približno 50-ih % bolnikov. Izkašljevanje krvi ni vedno simptom maligne bolezni. Najpogostejši vzrok hemoptiz je vnetje, akutni bronhitis, pljučnica ali vnetje v bronhiektazijah (Colice, 1997; Kuo et al, 2000). Pri bolnikih s hemoptizami in normalnim rentgenogramom pljuč bomo

bronhoskopsko ugotovili raka pljuč ali zasevke zunajpljučnih rakov v 5-ih % teh bolnikov.

Prsna bolečina se pojavlja pri približno 20-ih % bolnikov (Chute, 1985; Colice, 1997). Pogosteje se pojavlja pri mlajših bolnikih in praviloma boli na strani primarnega tumorja. Zbadajoča, perzistentna bolečina ali bolečina, vezana na dihanje in kašelj, nastane zaradi prizadetosti mediastinuma ali plevre. Plevralna bolečina nastane zaradi direktnega vraščanja tumorja v pleuro ali zaradi plevritisa ob postobstruktivni pljučnici ali pljučni emboliji.

Dispneja se pojavlja pri 20-ih % bolnikov (Hyde, 1974; Chute et al, 1985). Nastane zaradi zapore dihalne poti, postobstruktivnega pnevmonitisa ali atelektaze, zaradi limfogene razširjenosti tumorja, tumorskih embolusov, pnevmotoraksa, plevralnega izliva, perikardnega izliva s tamponado. Delne zapore bronhijev lahko povzročijo monofono lokalizirano piskanje, stridor pa se pojavi pri delni zapori velikih dihalnih poti.

Paraliza prepone nastane zaradi okvare n. frenikusa. Bolnik je običajno asimptomatski, ali pa ima težave z dihanjem ob naporu. Le pri 4-ih % bolnikov povzroča paralizo prepone maligni proces (Piehler et al, 1982).

Hripavost se pojavlja tako pri malignomih larinksa kot pri malignomih pljuč. Največkrat nastane zaradi prizadetosti povratnega žilca.

Bolniki s **plevralnimi izlivi** potrebujejo dodatno diagnostiko; znano je namreč, da niso vsi izlivi na strani tumorja maligni. Plevralni izliv nastane tudi ob pljučnici, atelektazi in ob obstrukciji limfnih poti. Čeprav so bolniki s plevralnim izlivom najpogosteje dispnoični, so mnogi bolniki asimptomatski (Chernow, 1977).

Maligni plevralni izliv je praviloma eksudat, lahko je bister ali krvav. Etiologijo plevralnega izliva ugotavljamo s citološkim pregledom izliva ali s histološkim pregledom tkiva, odvzetega ob plevroskopiji. Omenjene preiskave opravimo takrat, ko menimo, da je tumor možno operirati in z omenjenimi preiskavami izključujemo možnost zasevkov.

Sindrom zgornje votle vene je pogost pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom in običajno po kemoterapiji in obsevanju hitro izzveni. Bolniki otečejo v vrat in obraz, vratne vene pa so prekomerno polnjene.

Pancoastov sindrom nastane zaradi rasti tumorja v pljučnem vrhu. Najpogosteje odkrijemo ploščatocelični karcinom. Bolnik ima bolečine v rami, redkeje v nadlahti, lopatici ali v prstih roke na isti strani, pojavi se tudi Hornerjev sindrom.

Simptomi zaradi zunajpljučnih zasevkov raka pljuč

Pljučni rak lahko zaseva v katerikoli del telesa, najpogosteje pa v jetra, nadledvične žleze, kosti in možgane.

Jetra. Simptomatski jetrni zasevki so redki. Odkrijemo jih z ultrazvokom, CT ali PET-CT. Med bolniki, ki jih smatramo za operabilne, odkrijemo jetrne zasevke na CT pri 3-eh % bolnikov in s PET ali PET/CT pri 4-ih % bolnikov (van Tinteren et al, 2002; De Wever et al, 2007). Na avtopsiji najdejo pri 50-ih % bolnikov z razširjeno obliko bolezni tudi jetrne zasevke (Stenbygaard, 1997; Jerczek et al, 1996).

Kosti. Kostni zasevki raka pljuč so običajno simptomatski. Bolečine v prsnem košu, hrbtu, okončinah ter zvišana alkalna fosfataza običajno pomenijo kostne zasevke. Pri obsežni kostni prizadetosti je povišan tudi serumski kalcij. Bolj kot scintigrafija skeleta ali CT sta za dokaz zasevkov občutljivejša PET ali PET/CT. (Cheran, 2004).

Okoli 20 % bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč ima kostne zasevke že ob diagnozi (Tolozza, 2003). Pogostejše so osteolitične spremembe, najpogosteje so prizadeta hrbtnična vretenca.

Nadledvične žleze. Te so pogosto mesto zasevanja, vendar so ti zasevki običajno asimptomatski, ali pa so najdene spremembe benigne. Ko so pregledovali 330 bolnikov z operabilnim rakom pljuč, so pri 10-ih %, tj. 32-ih bolnikih, odkrili za zasevek suspektne spremembe v nadledvičnih žlezah. Le pri četrtini bolnikov (8-ih bolnikih) so potrdili zasevek raka pljuč, ostale spremembe so bile benigne (adenomi, nodularne hiperplazije, hemoragične ciste) (Oliver Jr, 1984). Vse spremembe v nadledvičnih žlezah bi morali citološko verficirati, saj so ugotovili, da je okoli 17 % na CT nesumljivih sprememb malignih zasevkov (Pagani, 1983). PET je uporabnejši za ločevanje med benignimi in malignimi spremembami (Erasmus et al, 1997), vendar je »zlati standard« še vedno citološka diagnoza.

Možgani. Ti so pogosto mesto zasevanja zlasti pri drobnoceličnem in žleznem rakom pljuč. Možganske zasevke naj bi ob diagnozi imelo 20–30 % bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom (Doyle, 1982). Bolniki najpogosteje tožijo zaradi glavobolov, bruhanja, motenj vida, pojavi se hemipareza, okvara možganskih živcev in epileptični napadi. Kadar je primarni rak pljuč operabilen, operiramo tudi solitarni možganski zasevek. Če bolnikom glave ne obsevamo profilaktično, je verjetnost, da se bodo pojavili možganski zasevki v prvih dveh letih po odkritju bolezni kar 50-odstotna.

Znaki paraneoplastičnega sindroma

Paraneoplastični sindrom odraža bolezensko povezavo med tumorskimi in gostiteljevimi celicami (Triller, 1998).

Hiperkalcemija. Pojavi se pri obsežnih kostnih zasevkih pri raku pljuč, katerega tumorske celice izločajo parathormonu podobno snov, calcitriol ali druge citokine.

Večina bolnikov s hiperkalcemijo ima metastatsko obliko bolezni, srednje preživetje teh bolnikov je le nekaj mesecev (Hiraki et al, 2004). Znaki hiperkalcemije so anoreksija, bruhanje, zaprtje, poliurija, polidipsija, dehidracija. Razdražljivost, zmedenost, glavobol, letargija in koma lahko simulirajo možganske zasevke. Redko se pojavi ledvična odpoved in nefrokalcinoza.

Simptomatski bolniki, ki imajo kalcij povišan ≥ 3 mmol/L, potrebujejo hidracijo in bisfosfonate (Thomas, 2004).

SIADH ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona.

Povečano nastajanje antidiuretičnega hormona so opazovali pri 70-ih % bolnikov, pretežno z drobnoceličnim rakom pljuč. Klinični znaki se pojavijo, ko pade koncentracija Na < 125 mmol/L, osmolarnost seruma je nizka, v urinu pa visoka. Pojavi se anoreksija, slabost in bruhanje. Zmedenost, psihotično obnašanje, krči in koma se pojavijo pri padcu Na < 110 mmol/L. Natrij se vrne v normalno območje običajno tri tedne po začetni kemoterapiji.

Kronično hiponatremijo zdravimo z infuzijami fiziološke raztopine z demeklociclinom ali z antagonisti receptorja vazopresina. Akutno in hudo hiponatremijo previdno korigiramo s hipertonično infuzijo fiziološke raztopine (3 %), od 1 do 2 mmol/L na uro in ne več kot 8–10 mmol/L v 24 urah (Ellison, 2007).

Hipertrofična osteoartropatija. Povezana je s pojavom artritisa gležnjev, kolen, zapestij in komolcev. Pojavijo se periostalne zadebelitve dolgih kosti, metatarzalnih, metakarpalnih in falangealnih kosti. Pojav betičastih prstov je običajno asimptomatski in ga bolniki niti ne opazijo. Te težave imajo najpogosteje bolniki z velikoceličnim ali žleznim rakom. Mehanizem nastanka je nevrogen, hormonski (zvišan nivo estrogena in ravnega hormona) ali vaskularen (arteriovenski šanti). Simptomi hipertrofične osteoartropatije izzvenijo po resekciji tumorja, pri bolnikih z inoperabilno boleznijo pa uvedemo nesteroidne antirevmatike ali bisfosfonate (Amital e tal, 2004).

Dermatomiozitis in polimiozitis. Manifestirata se z oslabelostjo proksimalnih mišičnih skupin z značilno prizadetostjo kože obraza in rok. Obraz je rdeč in zabuhel. Biopsija prizadetih mišic pokaže nekroze z minimalno vnetno infiltracijo. Zvišan je nivo serumske aldolaze, pospešena je sedimentacija.

Simptomi se lahko pojavijo mesece pred odkritjem raka pljuč. Enake težave se pojavljajo tudi pri malignomih ovarijev, cerviksa, pankreasa, mehurja in želodca.

Hematološke spremembe. Pojavijo se v poznih stadijih bolezni.

Anemija. Ta je pri raku pljuč pogosta in se lahko manifestira z utrujenostjo in dispnejo. Lahko je normokromna, normocitna ali hipokromna, mikrocitna. Nastane zaradi pomanjkanja železa, vpliva citostatske kemoterapije in zaradi tumorske infiltracije kostnega mozga. V eni izmed študij so ugotovili, da ima okoli 40 % bolnikov, ki niso prejeli specifičnega onkološkega zdravljenja, hemoglobin ≤ 12 g/dL in 80 % tistih bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo (Kosmidis, 2005).

Levkocitoza. Opisujejo jo pri 15-ih % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč in je najverjetneje povezana s povečanim nastajanjem granulocitne kolonije stimulirajočim dejavnikom (Kasuga et al, 2001). Levkocitoza napoveduje slabo prognozo in je pogosto povezana s hiperkalcemijo.

Trombocitoza. Ta je prav tako pogosta pri napredovali bolezni in je neodvisni napovedni dejavnik slabšega preživetja (Aoe et al, 2004). Nastane zaradi infiltracije kostnega mozga s tumorskimi celicami, zaradi tumorske produkcije rastnega dejavnika ali zaradi akutnih krvavitev.

Eozinofilija. Pojavlja se redkeje predvsem pri velikoceličnem karcinomu.

Motnje v strjevanju krvi:

- Trousseau-jev sindrom (migrirajoči površinski tromboflebitis),
- globoka venska tromboza in pljučna embolija,
- DIK,
- trombotična mikroangiopatija in
- netrombotična mikroangiopatija.

Cushingov sindrom. Najpogosteje se pojavi pri drobnoceličnem pljučnem raku in nastane zaradi čezmernega ektopičnega izločanja adrenokortikotropnega hormona. Bolnik čuti mišično oslabelost, hujša, pojavi se arterijska hipertenzija, hirsutizem in osteoporoza. Opazujemo tudi motnje v presnovi ogljikovih hidratov in hipokalemično alkalozo. Po kemoterapiji običajno opazimo regres sprememb.

Nevrološki sindrom. Rak pljuč, predvsem drobnocelični, je najpogosteje povezan z nevrološkimi težavami. Večina nevroloških paraneoplastičnih manifestacij je povezanih z avtoimunimi reakcijami. Najdba paraneoplastičnih protiteles pri bolniku z nevrološkimi težavami mora voditi v iskanje malignoma. Zanimivo je, da ima kar 70 % bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč in nevrološkimi težavami omejeno obliko bolezni (Sillevis Smitt et al, 2002).

Simptomi se lahko pojavijo več mesecev pred odkritjem bolezni.

Diagnozo paraneoplastične prizadetosti živčevja postavimo šele takrat, ko izključimo zasevke v živčni sistem, elektrolitske motnje, cerebralne in spinalne žilne bolezni ter zastrupitve in vnetja.

Lambert-Eaton miastenični sindrom. Najpogosteje se pojavlja pri ženskah z drobnoceličnim pljučnim rakom. Bolniki so utrujeni, čutijo oslabelost proksimalnih mišic, težko vstanejo in hodijo po stopnicah. Imajo občutek suhih ust, disartrijo, disfagijo, diplopijo, ptozo in mišične bolečine. Po uspešni kemoterapiji težave izzvenijo.

DIAGNOSTIČNI POSEGI

BRONHOSKOPIJA

Bronhoskopija je ena najstarejših preiskovalnih metod v pnevmologiji. Prvi poseg je opravil Gustav Killian, ko je leta 1897 s togim kovinskim instrumentom nekemu bolniku odstranil tujek – kost iz desnega glavnega bronhija. Naslednjih sedemdeset let so s togim bronhoskopom opravljali vse diagnostične in terapevtske posege (Prakash, 1994).

Shigeto Ikeda je leta 1964 predstavil prvi upogljivi bronhoskop. Inštrument je bil za skoraj polovico tanjši, z njim so lahko pregledali bistveno več dihalnih poti (Prakash, 1994).

V Sloveniji so pričeli opravljati toge bronhoskopije po letu 1952. Preiskavo sta uvedla Ivo Drinković in Stevo Goldman. Prvo bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom pa je leta 1974 opravil Jurij Šorli (Zupanič, 2002).

Priprava na poseg in izvedba bronhoskopije

Bolniku pojasnimo namen in potek preiskave ter možne zaplete. Psihološka priprava bolnika je odvisna od dobre komunikacije med bolnikom in zdravnikom ter od jasnega in razumljivega opisa preiskave, ki naj bi bila tako v ustni kot pisni obliki. Bolnik s podpisom na poseg pristane ali pa ga odkloni. Z bolnikom se pogovorimo tudi po preiskavi, ga seznanimo z našimi izsledki in mu predstavimo morebitne nadaljnje invazivne posege.

Pred bronhoskopijo sta nujni natančna anamneza in skrbna telesna preiskava. Bolnika povprašamo o morebitnih prejšnjih posegih, operacijah in terapijah (radioterapija, kemoterapija) in ocenimo njegovo splošno telesno in psihično stanje. Opravimo rentgenogram pljuč v dveh projekcijah, po potrebi pljučne

funkcijske teste, kardiološke preiskave in nekatere hematološke in biokemične preiskave krvi, glede na klinične dejavnike tveganja.

Absolutnih kontraindikacij za bronhoskopijo z upogljivim ali togim bronhoskopom je zelo malo. Preiskave ne opravimo pri bolnikih s hudimi motnjami srčnega ritma, pri bolnikih z nestabilnim kardiovaskularnim stanjem, ob zelo hudi hipoksemiji, pri motnjah strjevanja krvi, ki jih ne moremo korigirati, in kadar so bronhoskopist oz. člani tima neizkušeni. Toge bronhoskopije ne opravimo pri poškodbah ali ankilozii vratne hrbtenice in pri omejeni gibljivosti v temporomandibularnem sklepu.

Upogljivi bronhoskop uvedemo skozi nos ali skozi usta po predhodni lokalni anesteziji nosne sluznice, orofarinksa in glasilk. Z bronhoskopom skrbno pregledamo zgornjo dihalno pot, predvsem grlo, in ocenimo gibljivost glasilk. Pri pregledu sapnika in bronhijev moramo biti pozorni na posredne znake tumorjev: razširjene karine, barvo bronhialne sluznice, odboj svetlobe na sluznici, nabreklost žilja, pritisk na dihalne poti iz okolice itd.

Spremembe na obrobju pljuč, ki jih endoskopsko ne vidimo, biopsiramo pod nadzorom rentgena. Položaj kleščic vedno preverimo v dveh projekcijah; tako je verjetnost, da jemljemo vzorce iz opazovane spremembe, večja. Z bioptičnimi inštrumenti (kleščice, igle) jemljemo vzorce tkiva za citološke, histološke in mikrobiološke preiskave, bronhije tudi krtačimo ali speremo s fiziološko raztopino. Vzorce za mikrobiološke preiskave jemljemo z zaščitenimi katetri in tako preprečimo kontaminacijo vzorcev z bakterijami iz zgornjih dihalnih poti. Tujke odstranjujemo s kleščicami, žičnimi košaricami ali prijemalkami.

Bronhoskopi in drugi inštrumenti, ki jih ob bronhoskopiji uporabljamo, so možen vir okužbe, zato jih po uporabi vedno skrbno očistimo in razkužimo. Tako preprečimo prenos okužb med bolniki in/ali na osebje (Triller et al, 2002).

Diagnostično bronhoskopijo opravimo pri sumu na pljučnega raka, pri ponavljajočih se pljučnicah v istem predelu pljuč, pri atelektazah, hemoptizah, kroničnem kašlju ali kašlju spremenjenega značaja, pri stridorju ali monofonem piskanju, pri difuznih intersticijskih pljučnih spremembah in pri poškodbah dihalnih poti.

Diagnostični postopek pri **centralnih tumorjih** je običajno bronhialna biopsija (BB). Pri potencialno operabilnih tumorjih opravimo tudi bronhoskopsko igelno aspiracijo (BIA) morebitnih povečanih bezgavk zaradi ocene razširjenosti bolezni (staging). Občutljivost BB, ki jo opravi izurjen endoskopist, je več kot 95-odstotna, občutljivost BIA bezgavk pa od 37 do 64-odstotna. Bezgavke, ki se dotikajo centralnih dihalnih poti, punktiramo pod nadzorom endobronhialnega ultrazvoka (EBUZ) z več kot 90-odstotno občutljivostjo.

Zgodnje oblike malignih tumorjev v centralnih dihalnih poteh, ki jih pod belo svetlobo ne vidimo, lahko prikažemo z avtofluorescenčno bronhoskopijo (AFB). Z modro svetlobo osvetljena normalna sluznica odseva zeleno, patološko spremenjena pa rjavordeče.

Pri **perifernih pljučnih tumorjih** opravimo bronhoskopsko pljučno biopsijo (BPB), krtačenje (K) in/ali BIA pod nadzorom rentgena (dve projekciji) ali EBUZ-a. Občutljivost bronhoskopske diagnostike pri perifernih pljučnih tumorjih je v povprečju okoli 70-odstotna in je odvisna od velikosti in lege spremembe.

Pri **difuznih intersticijskih spremembah** nadzor rentgena ob biopsiji ni nujen. Priporočljivo je, da pred preiskavo opravimo CT in se po analizi posnetkov odločimo, kje bomo opravili BPB in bronhoalveolarne izpirke (BAI).

Terapevtske posege opravimo z upogljivim in/ali togim bronhoskopom. Odstranjevanje reseciranih tumorskih mas, krvi ali tujkov skozi široki delovni kanal togega bronhoskopa je lažje. Z upogljivim bronhoskopom opravimo težavne intubacije in odstranjujemo zaostalo sluz. Dihalne poti terapevtsko izpiramo pri alveolarni proteinozi in redkeje pri astmi. Benigne ali maligne spremembe odstranjujemo z laserjem, elektrokavterjem, krioterapijo, brahiterapijo, fotodinamično terapijo in vstavljamo stente.

Različne terapevtske posege uporabljamo posamezno ali v kombinaciji.

Zapleti bronhoskopije

Po natančni anamnezi in skrbnem predhodnem pregledu so zapleti preiskave izjemno redki in se pojavijo pri enem do treh odstotkov bolnikov.

Povišana telesna temperatura se pojavi pri manj kot 10-ih % bolnikov, traja nekaj ur in spontano mine. Redko se pojavi bakterijsko vnetje, ki ga moramo zdraviti z antibiotikom. Hude krvavitve so redke, manjše krvavitve oz. sledovi krvi v izmečku se pojavljajo po biopsijah, dan ali dva po posegu in spontano prenehajo.

Pnevmotoraks se pojavi redko, običajno se spontano resorbira. Pojavi se lahko tudi prehodna hripavost. Zapleti v delovanju srca so izjemno redki.

TRANSTORAKALNA ITELNA BIOPSIJA (TTIB)

Indikacije za TTIB so za maligno bolezen sumljive, rentgensko vidne spremembe v pljučih, mediastinumu, plevralnem prostoru in prsni steni, ki jih z drugimi manj invazivnimi posegi nismo uspeli opredeliti. Poseg za diagnostiko vnetnih procesov opravimo redkeje.

Kontraindikacije. Preiskave ne opravimo, če jo bolnik odkloni ali pri njej ne sodeluje. Prav tako je ne opravimo pri bolniku na mehanični ventilaciji ali pri hemodinamsko nestabilnem bolniku, pri suspektih žilnih spremembah, hudi pljučni hipertenziji, pri respiracijski insuficienci, po pnevmonektomiji in pri motnjah v strjevanju krvi.

Relativna kontraindikacija je emfizem.

Izvedba. Spremembe punktiramo po lokalni anesteziji kože, podkožja in parietalne plevre, pod nadzorom rentgena (dve projekciji), računalniške tomografije (CT) ali ultrazvoka (UZ). TTIB s pomočjo UZ lahko opravimo le, če so opazovane spremembe v tesnem stiku s prsno steno. Vzorce za citološke oz. histološke preiskave dobimo z iglami različnih dimenzij. Občutljivost TTIB je > 90 %.

Zapleti. Pnevotoraks in krvavitve se pojavijo pri 20–30-ih % bolnikov, redko se pojavi zračna embolija. Pnevotoraks odstranimo z eksuflacijo, manjša količina zraka se spontano resorbira. Dolgotrajna drenaža je redko potrebna.

Smrtnost je < 1 %.

PLEVRALNA PUNKCIJA

Indikacija. Diagnostično plevralno punkcijo opravimo pri plevralnih izlivih nejasne etiologije. Razbremenilno, terapevtsko plevralno punkcijo opravimo pri obsežnih plevralnih izlivih, zato da bolnikom olajšamo dihanje.

Kontraindikacija. Plevralna punkcija je kontraindicirana pri nekooperativnih bolnikih in pri nekorigiranih motnjah strjevanja krvi. Skozi lokalizirano vneto kožo na prsnem košu ne zabadamo igle, ker lahko vnetje zanesemo v plevralni prostor.

Izvedba. S perkusijo, z UZ preiskavo ali rentgenološko (Rtg ali CT) lokaliziramo plevralno tekočino (pomembno pri septiranih izlivih). Med preiskavo bolnik običajno sedi, nagnjen je nekoliko naprej, roke pa nasloni na čvrsto oporo v višini zgornjega dela prsnega koša. Plevralno punkcijo lahko opravimo tudi pri ležečem bolniku. Pri diagnostičnih punkcijah lokalni anestetik običajno ni

potreben, pri razbremenilnih punkcijah uporabljamo debelejšje igle, zato kožo, podkožje in parietalno plevro anesteziramo z eno- ali dvoidstotnim lidokainom. Iglo zabodemo skozi interkostalni prostor ob zgornjem robu rebra, pravokotno na površino prsne stene, zato da ne poškodujemo subkostalnih nevrovaskularnih struktur. Pri razbremenilnih punkcijah ne izpraznimo več kot 1500 ml tekočine naenkrat, zato da ne povzročimo pljučnega edema. Zelo previdni moramo biti pri večjih atelektazah, kjer lahko z obilno razbremenilno punkcijo povzročimo pnevmotoraks. S punkcijo takoj prenehamo, če bolnik začuti hudo bolečino, začne težko dihati, postane bradikarden ali čuti omedlevico. Po razbremenilni punkciji opravimo kontrolni rentgenogram pljuč, da ugotovimo morebitne zaplete posega in pregledamo pljučni parenhim, ki je bil prej zakrit z izlivom.

Zapleti. Ob upoštevanju priporočil so zapleti posega redki. Pojavi se lahko vazovagalna sinkopa, krvavitev v plevralni prostor pri poškodbi subkostalnih žil, pnevmotoraks ob poškodbi pljuč. Redkejši zapleti so zračna embolija, vnos okužbe, punkcija jeter ali vranice, pljučni edem. Smrt je izjemno redka.

ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ

Ko se odločamo o zdravljenju raka pljuč, nas zanima predvsem dvoje:

1. kako podaljšati življenje in
2. kako izboljšati kakovost življenja.

Prvo, drugo ali oboje je ne glede na razširjenost bolezni možno, kadar se odločamo o načinu zdravljenja s premislekom, ki temelji na novih dognanjih, in le takrat, ko pri zdravljenju sodeluje multidisciplinarni tim, ki vključuje pulmologa, internista onkologa, kirurga, onkologa radioterapevta, radiologa, molekularnega biologa, patologa, specialista paliativne medicine, negovalni kader in druge strokovnjake, ki po potrebi vstopajo v ta tim (psiholog, socialni delavec ...).

V zadnjem desetletju so znanstveniki ugotovili, da je zdravljenje raka pljuč uspešnejše, kadar temelji na kliničnih, patoloških, genetskih in molekularnih značilnostih tumorskih celic.

Nižji kot je stadij bolezni (tabela 1), lažje je bolezen obvladovati (Spira, 2004). Treba je upoštevati, da je verjetnost mikrozasovkov že v začetnih (operabilnih stadijih) velika, od biologije tumorja in od lastnosti gostitelja pa je odvisno, ali bodo ti zasevki kdaj zrastle do takšne mere, da bodo bolniku povzročili klinične težave ali pa bo zaradi razsejane bolezni le-ta umrl.

Sodobne diagnostične metode, kot so HRCT, PET/CT, MRI, EBUS (endobron-

hialni ultrazvok) itd., nam sicer pomagajo bolnikovo bolezen uvrstiti v določen stadij, vendar so vse te metode za natančno opredelitev razširjenosti bolezni premalo občutljive. Slikovna diagnostika kljub temu ostaja izjemno pomembna pri načrtovanju odvzema vzorcev tumorskega tkiva, saj je analiza odvzetega tkiva, celic temelj izbire najboljšega načina zdravljenja.

Stadij	Začetno zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	5-letno preživetje
Nedrobnocelični rak			
I	operacija	kemoterapija	60–70 %
II	operacija	kemoterapija z ali brez radioterapije	40–50 %
IIIa (operabilen)	operacija z/brez neoadjuvantne kemoterapije	z/brez kemoterapije	15–30 %
IIIa (neoperabilen) ali IIIB zajete kontralateralne in supraklavikularne bezgavke	kemoterapija z radioterapijo	brez	10–20 %
IIIB ali IV	kemoterapija ali biološka – tarčna zdravila	brez	10–15 odstotno dvoletno preživetje
Drobnocelični rak			
omejena bolezen	kemoterapija z radioterapijo	brez	15–25 %
razširjena bolezen	kemoterapija	brez	< 5 %

Tabela 1: Zdravljenje raka pljuč glede na stadij bolezni

V Sloveniji je ob odkritju bolezni okoli 16 % bolnikov možno zdraviti radikalno, kar pomeni, da jih je možno operirati ali radikalno obsevani. Bolnike, ki imajo lokalno razširjeno bolezen z zajetjem mediastinalnih bezgavk na isti strani kot je tumor, zdravimo s kemoradioterapijo. Bolnike z razsejano boleznijo zdravimo s sistemsko terapijo (kemoterapija, tarčno zdravljenje) in po potrebi s paliativnim obsevanjem za lajšanje simptomov (obsevanje bolečih kostnih zasevkov, obsevanje mediastinuma zaradi povečanih bezgavk, ki motijo obtok krvi – sindrom vene kave superior ...) (Zwitter et al, 2006).

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje je indicirano v stadijih bolezni od I do IIIA (Tabela 1). Z operacijo odstranimo celotni pljučni reženj s tumorjem in pripadajočimi bezgavkami. Kadar patolog odkrije tumorske celice v odstranjenih bezgavkah, je indicirano dodatno zdravljenje s kemoterapijo (adjuvantna kemoterapija). Operativno zdravljenje kljub omejeni bolezni ni možno pri bolnikih, ki imajo resne spremljajoče bolezni, kot so KOPB, emfizem, ishemična bolezen srca, srčna dekompenzacija ... Večina bolnikov z rakom pljuč je ob odkritju bolezni starejših od 60 let, v tem starostnem obdobju pa so pogoste resne spremljajoče bolezni.

Položaj tumorja narekuje način in obsežnost operacije. Zelo omejene tumorje operiramo z manj invazivnim, **videotorakoskopskim** posegom, večje tumorje z neugodno lokalizacijo pa z **odprto torakotomijo**. Z **lobektomijo** odstranimo en pljučni reženj, z **bilobektomijo** dva, **pnevmonektomija** pa pomeni odstranitev celotnega pljučnega krila. **Sublobarne resekcije ali segmentektomije** opravimo pri bolnikih z majhnimi tumorji in slabo pljučno funkcijo.

Pooperativna smrtnost pri segmentektomijah je okoli enoodstotna, pri lobektomijah med 3 in 4-odstotna, pri pnevmonektomijah pa med 5 in 8-odstotna.

Zdravljenje z obsevanjem – radioterapija

Z obsevanjem zdravimo:

1. bolnike v nižjih stadijih bolezni, ki jih zaradi spremljajočih bolezni ne moremo operirati (npr. **stereotaktično obsevanje** majhnih perifernih tumorjev),
2. večje tumorje, ki jih želimo pred operacijo zmanjšati,
3. po operaciji, kadar patolog ugotovi, da tumor ni bil v celoti odstranjen ali da se je razširil v mediastinalne bezgavke in
4. kadar ugotovimo zasevke v možganih, kosteh ali drugih regijah (paliativna, simptomatska radioterapija).

Najpogosteje bolnike radikalno obsevamo s **teleradioterapijo**. Zdravljenje poteka več dni zapored (frakcije) do dosežene predvidene celokupne doze sevanja. Pri standardni frakcionaciji je dnevni odmerek 2–2.5 Gy s skupnim odmerkom 55–66 Gy v 25–33 frakcijah, v 5–7 tednih.

Sodobna radioterapija je tridimenzionalna metoda, s katero dosežemo uničujočo dozo sevanja na mesto tumorja, zdravega tkiva v okolici pa s takim načinom obsevanja ne poškodujemo.

Sistemska terapija

Sistemske terapije uporabljamo v vseh stadijih bolezni:

1. **adjuvantna kemoterapija** – dopolnilno zdravljenje po kirurškem posegu, kadar je tumor večji od treh cm ali pa so zajete regionalne bezgavke,
2. **neoadjuvantna kemoterapija** – kadar želimo zmanjšati tumor in/ali metastatske bezgavke pred predvideno operacijo,
3. **paliativna kemoterapija** – kadar želimo upočasniti napredovanje metastatske bolezni in
4. **kemoradioterapijo**, sočasno zdravljenje pri lokalno napredovali bolezni.

Običajno kombiniramo dva do tri citostatike, ki jih apliciramo v tritedenskih razmakih v 4–6 ciklih. Standardne **sheme zdravljenja nedrobnoceličnega raka** pljuč vključujejo cisplatin ali karboplatin (manj toksičen) v kombinaciji s citostatiki tretje generacije, kot so gemcitabin, navelbin, paklitaksel, docetaksel ali pemetreksed. **Drobnoceličnega** raka najpogosteje zdravimo s kombinacijami zdravil cisplatin in etopozid ali ciklofosamid, adriablastin, vinkristin, uporabljajo pa se tudi druge sheme zdravljenja.

Citotoksična kemoterapija in biološka tarčna terapija ostajata temelj zdravljenja raka pljuč, žal pa sama histologija ne more predvideti uspešnosti sistemskega zdravljenja. Vstopili smo v obdobje molekularne onkologije, ki omogoča individualno, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojeno zdravljenje. Nova znanja o regulaciji celične rasti ter genetskih in biokemičnih spremembah, ki vodijo v nastanek malignomov, dajejo možnosti odkrivanja novih prijemališč za potencialna zdravila (erlotinib, gefitinib, cetuksimab, bevacuzimab ...). Tarčna zdravila za raka delujejo na tarče v rakavi celici, in sicer na rastne dejavnike na površini celice, signalne poti v tumorski celici, tumorsko žilje ali tumorsko stromo. Monoklonska protitelesa delujejo na zunajcelični del receptorja, ki ga zasedejo in preprečijo aktivacijo signalnih poti, male molekule pa preko inhibicije znotrajceličnega dela.

Razvoj bolniku prilagojenega zdravljenja gre v smer spoznavanja biologije posameznega tumorja. Individualiziran način sistemskega zdravljenja je možen le ob dobrem sodelovanju članov multidisciplinarnega tima, ki naj bi zagotovil prav vsakemu posameznemu bolniku najboljše možno zdravljenje, družbi pa omogočil racionalnejšo porabo sredstev za zdravljenje te bolezni.

Zapleti nekirurškega zdravljenja

Kemoterapija lahko povzroča številne stranske učinke zdravljenja, kot so slabosti, bruhanje, izguba apetita, izpadanje las, vnetje ustne sluznice, diareje, utrujenost ...

Ezofagitis po obsevanju in **mielosupresija** po citostatski terapiji sta najpogostejša zapleta zdravljenja pljučnega raka, zaradi katerih moramo občasno prekiniti zdravljenje.

Težave zaradi ezofagitisa znižujemo s primerno prehrano, z lokalno uporabo antimikotika, z lokalnimi in/ali sistemskimi analgetiki in antacidi, ki je indicirana zlasti pri bolnikih z drobnoceličnim rakom, ki so po obsevanju zdravljeni s kemoterapijo.

Febrilna nevtropenija je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje z ustreznim izborom antibiotika in podporne terapije. Na stopnjo in trajanje nevtropenije lahko vplivamo s sočasnim preventivnim dajanjem granulopoetskih rastnih faktorjev. Seveda pa so rastni faktorji indicirani ob visokem tveganju za febrilno nevtropenijo pri bolnikih, ki so v poteku zdravljenja že imeli epizodo nevtropenije.

Anemija je pogost zaplet zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Anemija vpliva na bolnikovo splošno kondicijo in zniža učinkovitost zdravljenja z obsevanjem in kemoterapijo. Pri potencialno ozdravljivih bolnikih anemija poslabša možnost ozdravitve, pri ostalih pomeni manjše možnosti remisije. Takojšnja korekcija anemije je možna le s transfuzijo. Eritropoetin pa je indiciran pri $Hb < 110$ g/L.

ZAKLJUČEK

Rak pljuč je resen zdravstveni problem in povzroča največ smrti zaradi raka. Obolevnost za to boleznijo, zlasti med ženskami, še vedno narašča. Znano je, da je kajenje glavni povzročitelj raka pljuč, zato je potrebno vse sile usmeriti v preventivo. Posameznike, ki so v skupinah z visokim tveganjem za nastanek raka pljuč (kadilci, poklicna izpostavljenost, družinska obremenitev ...), skrbno spremljamo. Ko ugotovimo za raka sumljive klinične znake, začnemo takoj z diagnostičnimi postopki, opravimo tkivno diagnozo in preiskave za oceno razširjenosti raka. Glede na izsledke preiskav izberemo za bolnika najboljši možni način zdravljenja. Če je le možno, bolnike operiramo, sicer pa jih zdravimo s sistemsko terapijo (kemoterapija, tarčno zdravljenje) ter obsevanjem. Pogosto kombiniramo več načinov zdravljenja. Po zaključenem zdravljenju bolnike skrbno spremljamo, saj je možnost za nastanek novega raka pri takih bolnikih večja.

Upamo, da bodo tudi za pljučnega raka kmalu na razpolago učinkoviti presejalni testi. Precej obetaven je CT z nizko dozo sevanja. Program bi bil primeren predvsem za skupine prebivalstva z visokim tveganjem.

Najpomembnejša pa ostaja preventiva raka pljuč, preprečevanje kajenja in programi za odvajanje od kajenja.

LITERATURA

- Amital H, Applbaum YH, Vasiliev, L, Rubinow, A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004; 23:330.
- Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71:170.
- Cheran SK, Herndon JE, 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:317.
- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695.
- Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs. CT. *Chest* 1997; 111:877.
- De Wever, W, Vankan, Y, Stroobants, S, Verschakelen, J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007; 29:995.
- Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer* 1982; 50:752.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):751-2.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064.
- Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1357.
- Hiraki A, Ueoka, H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:301.
- Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299.
- Incidenca raka v Sloveniji 2005, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo 2008.
- Incidenca raka v Sloveniji 2005, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo 2008.
- Jereczek B, Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. *Neoplasma* 1996; 43:133.

- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2399.
- Kosmidis P, Krzakowski M. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005; 50:401.
- Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117:354.
- Lambrechts D, Buyschaert I, Zanen P, Coolen J, Lays N, Cuppens H, Groen HJ, Dewever W, van Klaveren RJ, Verschakelen J, Wijmenga C, Postma DS, Decramer M, Janssens W. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 1;181(5):486-93.
- Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, Hunter N, Timarche M, Grosche B, Kreuzer M, Laurier D. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res.* 2011;176(3):375-87.
- Macha HN, Becker KO, Kemmer HP. Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest* 1994;105(6):1668-72.
- Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JI, et al. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153:217.
- Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140:949.
- Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:861.
- Prakash BS. *Bronchoscopy.* New York: Raven press, 1994.
- Sillevs Smitt SP, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002; 249.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:88.
- Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med.* 1996 ; 29(5):474-90.
- Stenbygaard LE, Sorensen JB, Olsen, JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol* 1997; 36:301.
- Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5:51.
- Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:1375.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, van Leeuwen FE, Holowaty E, Storm H, Glimelius I, Pukkala E, Stovall M, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr, Gilbert E. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2002, 6;94(3):182-92.
- Triller N, Debeljak A, Kecelj P, et al. Smernice za bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom. *Endoscopic Rev* 2002;16/17:3-21.

- Triller N, Debeljak A. Paraneoplastični sindrom pri pljučnem raku. In: Lindtner J, Štabuc B, Žgajnar J, et al, editors. Pljučni rak. Rak ščitnice. Zbornik 14. onkološki vikend; 1998 nov 6-7; Laško. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje, 1998; 23-7.
- Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, Feld R, Shepherd FA, Johnson DH, Grant SC, Aisner J, Johnson BE. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst. 1997 Dec 3;89(23):1782-8.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359:1388.
- Zupanič S, Martinjak T. Zgodovina bronhoskopije na Golniku. Endoscopic Rev; 2002; 7(18):69.
- Zwitter M, Antonič J, Bavčar-Vodovnik T, Cerar O, Cesar R, Crnjac A, Debeljak A, Drnovšek M, Eržen J, Fležar M, Jerman J, Jerše M, Kecelj P, Kern I, Kocijančič I, Kovač V, Kozjek-Rotovnik N, Kramer K, Lahajnar S, Osrajnik I, Rott T, Schwarzbartl-Pevc A, Simonič A, Smrdel U, Sok M, Škufca-Smrdel AC, Štern S, Terčelj M, Triller N, Turel M, Varga T, Veingerl B, Vidregar-Kralj B, Vidmar S, Vrankar M, Zadnik V, Zakotnik B, Zalar J, Zorko A. Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Ljubljana, 2006:56.