



ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY

Zbornik

sestanka:

Možnosti presejalnega testiranja v pulmologiji

Ljubljana, Medicinska fakulteta
14. maj 2016

Izdajatelj
Združenje pnevmologov Slovenije

Urednik zbornika
Nadja Triller

Tehnični urednik
Robert Marčun

Organizacija srečanja
Robert Marčun

**Strokovno srečanje Združenja
pnevmologov z naslovom**
Možnosti presejalnega testiranja v
pnevmologiji so omogočili:

**Astra
Glaxo SmithKline
Roche**

Boehringer Ingelheim
Chiesi
IRIS
Krka
Lek
Meda
Medis
Novartis
Pliva Meda

Program

<u>Moderatorja: Katarina Osolnik, Barbara Salobir</u>		
09:00 – 09:30	Igor Locatelli Ana Janežič Mitja Kos	Sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili in relacija do zdravstvenih izidov pacientov z astmo
09:30 – 10.00	Katarina Osolnik	Presejalni testi za intersticijske pljučne bolezni
10.00 – 10.30	Barbara Salobir	Presejalni testi za pljučno hipertenzijo
10:30 – 10:40	Satelitski simpozij - Roche	
10:40 – 10.50	Satelitski simpozij - Astra	
10.50 – 11.20	ODMOR S KAVO in prigrizkom	
<u>Moderatorja: Matjaž Fležar, Nadja Triller</u>		
11.20-11.40	Satelitski simpozij - Glaxo	
11:40 – 12.10	Katja Mohorčič	Presejalni testi za pljučnega raka
12.10 - 12.40	Matjaž Fležar,	Presejalni testi za KOPB
<u>Moderatorja: Duška Vidovič, Leopold Rezar</u>		
12.40-13.30	UKC Maribor, Klinika Golnik, UKC Ljubljana, Bolnišnica Topolšica	Interaktivna sekcija: prikazi zanimivih primerov (4-5 x 10 min in razprave)

SODELOVANJE PACIENTOV PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI IN RELACIJA DO ZDRAVSTVENIH IZIDOV PACIENTOV Z ASTMO

Igor Locatelli, Ana Janežič, Mitja Kos

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo – Katedra za socialno farmacijo
igor.locatelli@ffa.uni-lj.si ana.janezic@ffa.uni-lj.si mitja.kos@ffa.uni-lj.si

UVOD

Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili opisuje skladnost pacientovega ravnanja z dogovorjenimi priporočili zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca. Veliko težo ima predvsem pri kroničnih boleznih, za katere je značilno dolgotrajno zdravljenje z zdravili. Rezultati novejšega sistematičnega pregleda (1), ki je zajemal 85 raziskav, kažejo, da v povprečju 60 % pacientov z astmo ali KOPB-jem sodeluje pri zdravljenju z zdravili. Najpogosteje uporabljena metoda vrednotenja sodelovanja je bilo pacientovo samoporočanje v obliki vprašalnika ali dnevnika jemanja zdravil, potem elektronsko merjenje in nato tehtanje oz. štetje odmerkov (1).

Neustrezno sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili lahko vodi v slabo urejenost bolezni, pogostejše zaplete, ki so povezani s hospitalizacijami, ter slabšo kakovost življenja teh pacientov. Nesodelovanje pacientov pri jemanju zdravil se kaže v različnih oblikah. Pacienti lahko izpuščajo posamezne odmerke, kronično jemljejo prenizke odmerke ali zdravila sploh ne jemljejo. S tega vidika so pri pacientih z astmo problematična predvsem preventivna protivnetna zdravila (inhalacijski glukokortikoidi). Nesodelovanje pri jemanju inhalacijskih glukokortikoidov je povezano s pogostejšimi poslabšanji astme, ki se kažejo v potrebi po uporabi peroralnih glukokortikoidov in povečanem številu obiskov urgence ter hospitalizacij. Omenjeni dogodki se v obdobju dveh let pojavijo pri 45 %, 25 % oz. 9 % pacientov z astmo (2).

Namen raziskave je bil oceniti sodelovanje pacientov z astmo pri zdravljenju z zdravili v R Sloveniji ter ugotoviti vpliv sodelovanja na nadzor astme ter na kakovost življenja.

METODE

Izvedli smo opazovalno presečno raziskavo, ki je potekala v septembru in oktobru 2014 ter februarju in marcu 2015 v 16 lekarnah po vsej Sloveniji.

V analizo smo vključili paciente z astmo, starejše od 12 let. Sodelovanje pri zdravljenju smo ovrednotili pri pacientih, ki so imeli predpisano vsaj 1 zdravilo za zdravljenje astme (inhalacijski glukokortikoidi, dolgodelujoči beta agonisti, antiholinergiki, antilevkotrieni) v peroralni ali farmacevtski obliki za inhaliranje, namenjeno redni uporabi in je jim bilo predhodno izdano vsaj enkrat.

Pacienta je ob izdaji vsaj enega izmed zgoraj omenjenih zdravil k sodelovanju v raziskavi povabil magister farmacije in ga v nadaljevanju usmeril k izvajalcu raziskave. Slednji je pacientu predstavil ključne informacije o namenu in poteku raziskave ter pridobil pacientovo pisno soglasje o sodelovanju. V uvodnem intervjuju so bili zbrani podatki o sociodemografskih značilnostih pacienta, kadilskem statusu, diagnozi, trajanju in načinu

zdravljenja astme ter poslabšanj v preteklem letu (obisk urgence, hospitalizacija ali terapija s peroralnimi glukokortikoidi). Sodelovanje pri zdravljenju smo ovrednotili z vprašalnikom Morisky Medication Adherence Scale z 8 postavkami (MMAS-8), nadzor astme z Asthma Control Test (ACT), in kakovost življenja s St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Vprašalnike so pacienti izpolnjevali samostojno, ob prisotnosti izvajalca raziskave.

Vpliv sodelovanja pri zdravljenju z zdravili na zdravstvene izide smo ovrednotili z multiplim regresijskim statističnim modelom. Na ta način smo določili tudi kriterijsko veljavnost vprašalnika MMAS-8. Pri statistični analizi smo uporabil program SPSS verzija 23.

REZULTATI

V analizo smo vključili 208 pacientov. Značilnosti pacientov so prikazane v preglednici 1.

Preglednica 1. Značilnosti pacientov, vključenih v analizo.

Spol (N=208; %žensk)	58,7
Starost (N=208; povprečna vrednost(standardni odklon))	55,5 (19,6)
Kadilski status (N=207; % trenutnih kadilcev)	19,3
Izobrazba (N=208; %)	
Osnovnošolska	27,4
Srednješolska	57,2
Visokošolska	15,4
Delitev gospodinjstva z vsaj 1 osebo (N=207; %)	76,8
Število sočasnih zdravil za druge bolezni (N=205; povprečna vrednost (razpon))	2,7 (0-10)
Trajanje zdravljenja astme (N=207; %)	
manj kot 1 leto	10,6
1 do 5 let	31,9
6 do 10 let	21,3
več kot 10 let	36,2
Načrt samozdravljenja akutnega poslabšanja astme (N=204, %)	14,7

Pri terapiji astme je dobro sodelovala približno polovica pacientov (53 % pacientov; skupni seštevek točk MMAS-8 je enak 8), preostala polovica pa je sodelovala zmerno dobro (23 % pacientov; skupni seštevek točk MMAS-8 je večji od 6 in manjši od 8) oziroma slabo (24 % pacientov; skupni seštevek točk MMAS-8 je manjši ali enak 6).

Le petina pacientov (21 %) je imela popoln nadzor astme (skupni seštevek točk ACT je enak 25), 42 % je imelo dober nadzor nad astmo (skupni seštevek točk ACT je od 20 do 24), medtem ko več kot tretjina pacientov (37 %) ni imela nadzora nad astmo (skupni seštevek točk ACT je manjši kot 20). V zadnjem letu je 46 od 208 pacientov (22 %) doživelo akutno poslabšanje astme, ki je zahtevalo obisk urgence, hospitalizacijo ali zdravljenje s peroralnim glukokortikoidom. Število točk SGRQ, ki izraža kakovost življenja pacientov, je variiralo od 0 do 87,9 (povprečna vrednost 33,3 in st. odklon 21,8).

Dejavniki, ki so statistično značilno vplivali na nadzor astme, so bili izobrazba (višji nivo izobrazbe je povezan z boljšim nadzorom), kadilski status (trenutni kadilci so imeli slabši nadzor), poslabšanje astme (slabši nadzor) in sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili. Pacienti, ki so dobro sodelovali (8 točk po MMAS-8) so imeli 1,65-krat večje obete, da bodo imeli nadzorovano astmo, v primerjavi s pacienti, ki so zmerno dobro sodelovali pri zdravljenju z zdravili (več kot 6 in manj kot 8 točk po MMAS-8). Slednji pacienti pa so imeli 1,65-krat večje obete za nadzor nad astmo v primerjavi s pacienti, ki slabo sodelujejo (6 točk ali manj po MMAS-8).

Dejavniki, ki so statistično značilno vplivali na kakovost življenja pacientov z astmo, so bili starost (starejši pacienti so imeli slabšo kakovost življenja), izobrazba (bolj izobraženi so imeli boljšo kakovost življenja), število sočasnih zdravil (pacienti z večjim številom sočasnih zdravil so imeli slabšo kakovost življenja), poslabšanje astme (slabša kakovost življenja) in sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili. Pacienti, ki so dobro ali zmerno dobro sodelovali so imeli v povprečju za 9 točk nižjo oceno SGRQ (boljšo kakovost življenja) kot pacienti, ki so slabo sodelovali pri zdravljenju z zdravili.

ZAKLJUČEK

Približno četrtnina pacientov z astmo slabo sodeluje pri zdravljenju z zdravili. Raziskava kaže, da je nesodelovanje povezano s slabšimi izidi zdravljenja, kar se kaže v slabšem nadzoru astme in nižji z zdravjem povezani kakovosti življenja teh pacientov.

Literatura:

1. Prislán P. Sistematični pregled raziskav vrednotenja sodelovanja bolnikov z astmo ali KOPB pri zdravljenju z zdravili. Diplomsko delo. Ljubljana, 2014.
2. Williams, L.K., et al., Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(6): p. 1288-93.

PRESEJALNI TESTI PRI INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNIH

Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

katarina.osolnik@klinika-golnik.si

UVOD

Intersticijske pljučne bolezni (IPB) so zelo heterogena skupina bolezni. Vanjo spadajo tako tiste bolezni, ki jim poznamo vzrok (z zdravili povzročene IPB, IPB pri boleznih vezivnega tkiva), idiopatske intersticijske pljučnice, granulomatoze (sarkoidoza), tudi redke IPB kot limfangioleomiomatoza (LAM) in pljučna histiocitoza Langerhansovih celic. Vedno bolj je jasno, da je pravočasna in natančna diagnoza nujna za odločitev o zdravljenju in bolnikovo prognozo.

Ob zavedanju, da je za postavitve diagnoze IPB potrebna klinično-radiološko-patološka multidisciplinarna obravnava je v smislu zgodnje diagnostike jasno, da je na vseh teh treh področjih potrebno storiti vse, da se kot zdravniki, ki se s to skupini bolnikov ukvarjamo, senzibiliziramo za tiste elemente v poteku bolnikove obravnave, ki nam lahko skrajšajo pot do pravilne diagnoze.

S stališča pulmologa je na prvem mestu poglobljena anamneza, s posebnim poudarkom na poklicni anamnezi in kakršnikoli možni okoljski izpostavljenosti. S stališča zdravnika »prvega kontakta« (bodisi družinskega zdravnika ali zdravnika v urgentnih enotah ali katerikoli drugi specialnosti, ki bolnika trenutno obravnava) pa skrbna avskultacija in odkrivanje t.i. kreptacij-inspiratornega pokanja.

Zgodnejša postavitve diagnoze postaja vedno pomembnejša v primerih, ko lahko z našimi ukrepi (npr. umaknitev pri preobčutljivostnih pnevmonitisih) ali začetkom zdravljenja (idiopatska pljučna fibroza, prizadetost pljuč pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih) preprečujemo poslabšanja ali napredovanje bolezni ali ga vsaj upočasnimo.

ANAMNEZA

Natančna anamneza ob prvem pregledu mora vsebovati vse podatke o izpostavitvah: zdravilom, vplivom delovnega mesta, domačega okolja, pritožb, prostochasne aktivnosti, kadilski status. Nujni so natančni podatki o spremljajočih boleznih, ki lahko vplivajo na simptome in klinične znake in jih lahko v določenih primerih celo zabrišejo, vsekakor pa lahko spremljajoče bolezni pomembno vplivajo na prognozo bolezni, ko je diagnoza že postavljena.

KLINIČNI STATUS

Začetek diagnostičnega postopka pri vsakem bolniku pri katerem slišimo ob avskultaciji inspiratorne puke, je prvi korak k pospešitvi diagnostike IPB, predvsem idiopatske pljučne fibroze. Za to je potrebno vložiti vse napore v izobraževanje že študentov (propedeutika, vaje iz pulmologije v sklopu interne medicine), sekundarijev in specializantov: pulmologije, družinske in urgentne medicine, interne medicine in tudi drugih kliničnih specializacij. Razumljivo je, da se od vsakega zdravnika seveda pričakuje, da ob odkritju patološkega avskultatornega izvida v smislu inspiratornega pokanja in odsotnosti akutnega vzroka zanj, takega bolnika napoti v nadaljnjo pulmološko obravnavo.

RADIOLOŠKE PREISKAVE

V smislu presejalnega testiranja je ob priporočilih za nizkodozno visokoločljivostno globinsko slikanje (low-dose HRCT) pri kadilcih zaradi iskanja pljučnega raka, to seveda idealna preiskava za odkrivanje subkliničnih sprememb v pljučnem intersticiju. Seveda le-ob upoštevanju dejstva, da vsak tak bolnik potrebuje skrbno najprej pulmološko, nato multidisciplinarno intersticijsko obravnavo v smislu iskanja in predvsem kliničnega ovrednotenja odkritih sprememb.

Na področju radiologije je s stališča zgodnejšega odkrivanja IPB nekaj možnosti predvsem v senzibilizaciji vseh radiologov ali drugih zdravnikov, ki ocenjujejo rentgenske slike prsnih organov za področje intersticijske patologije: vsaka za IPB sumljiva sprememba zahteva opis in nadaljnjo pulmološko obravnavo. Enako velja za področje odčitavanja CT prsnih organov, ne glede na napotno diagnozo ali odkrito primarno patologijo: npr: pri bolniku z na novo odkritim pljučnim tumorjem je nujno opisati tudi eventualno prisotno pljučno fibrozo. Tak opis pa je potrebno tudi upoštevati pri odločitvah o terapevtskih ukrepih, predvsem pa pri pogovorih z bolnikom o prognozi njegove bolezni.

TESTI PLJUČNE FUNKCIJE

Preiskava pljučne funkcije je v poteku diagnostike IPB nujno potrebna, vključevati mora meritev difuzijske kapacitete za CO in ob sumu na prizadetost malih dihalnih poti tudi pletizmografijo. Zavedati pa se moramo, da normalna pljučna funkcija ne izključuje diagnoze IPB (npr. IPF s še normalnimi meritvami pljučne funkcije), zato kot presejalna preiskava ni primerna. Nujno pa je, da se vsako izmerjeno odstopanje od norme pri bolniku, ki prihaja na meritev pljučne funkcije, razjasni in v diferencialni diagnozi upošteva tudi možnost IPB kot vzroka deficitu v pljučni funkciji. Po drugi starni moramo pri bolniku z znano IPB upoštevati možnost pridružene druge pljučne patologije (emfizem, KOPB).

PATOLOŠKE PREISKAVE

Na področju patoloških preiskav se kot dodatna možnost postavitve diagnoze IPB nakazuje pri bolnikih, ki so operirani ob sumu na druge bolezni: npr. pljučni rak, pa se v reseciranem vzorcu najde tudi intersticijska pljučna patologija: npr. fibrozne spremembe po tipu UIP, NSIP. Vsak tak izvid zahteva poleg dodatne diagnostike tudi redno klinično spremljanje s strani pulmologa, ne samo specialista onkologa ali kirurga.

ZAKLJUČEK

Glede na trenutne možnosti zdravljenja je potrebno na področju IPB vse napore usmeriti v zgodnejše odkrivanje in zgodnejšo oceno stanja bolnika: tako glede diagnostičnih posegov, terapevtskih možnosti in tudi odločitev o odstopih od aktivnega ukrepanja. S stališča zgodnjega odkrivanja ima avskultacija, kot enostavna in vsem dosegljiva metoda najpomembnejše mesto. Ob upoštevanju multidisciplinarnosti postavitve diagnoze pa imamo vsi vpleteni specialisti, ki se s takimi bolniki srečujemo, možnost, da svoje delo izboljšamo.

Literatura:

- 1) Cottin et al. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? ERJ September 1, 2012 vol. 40 no. 3 519-521.
- 2) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 6, pp 733–748, Sep 15, 2013.

PRESEJALNI TESTI ZA PLJUČNO HIPERTENZIJO

Barbara Salobir, Janez Toplišek, Vojka Gorjup, Matevž Harlander, Katja Prokšelj

UKC Ljubljana Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UKC Ljubljana Klinični oddelek za kardiologijo

UKC Ljubljana Klinični oddelek za intenzivno interno medicino

Medicinska fakulteta v Ljubljani Katedra za interno medicino

barbara.salobir.pulmo@kclj.si

POVZETEK

Pljučna hipertenzija (PH) je patofiziološko stanje, ki ga opredelimo kot srednji pljučni arterijski tlak vsaj 25 mm Hg. Je posledica različnih bolezenskih stanj, od katerih je tudi odvisna odločitev o zdravljenju. Uspešnost zdravljenja ni dovisna samo od vrste PH ampak tudi od stopnje napredovalosti bolezni ob postavitvi diagnoze. Zato je pomembno na bolezen pomisliti in stopnejsko opraviti preiskave za potrjevanje PH in iskanje vzroka. Pri tem je še vedno ultrazok srca glavna presejalna preiskava.

UVOD

Pljučna hipertenzija (PH) je patofiziološko stanje, ki ga opredelimo kot srednji pljučni arterijski tlak vsaj 25 mm Hg, izmerjen invazivno z desnostransko srčno kateterizacijo. PH je posledica različnih bolezenskih stanj, ki jih glede na patološke in hemodinamične značilnosti ter možnosti zdravljenja razvrščamo v 5 skupin (tabela 1). Od vrste PH je odvisen tudi način zdravljenja. Pri najpogostejših oblikah PH zaradi bolezni leve strani srca in zaradi pljučnih bolezni ali hipoksemije (skupini 2 in 3) in pri bolnikih z večvzročnimi mehanizmi (skupina 5) je pomembno zdraviti predvsem osnovno bolezen. Pri bolnikih s kronično trombembolično PH (KTEPH - skupina 4) je možno poleg obveznega antikoagulacijskega zdravljenja, če so strdki v pljučnih arterijah dovolj proksimalno, opraviti operativno odstranitev (pljučno endarterektomijo); če le ta ni povsem uspešna ali pri neoperabilnih bolnikih je sedaj možna tudi nova metoda balonske dilatacije okludiranih pljučnih arterij. Le pri bolnikih z idiopatsko/dedno PH in PH pridruženo boleznim, kjer so patofiziološki procesi na pljučnih arterijah podobni (skupina 1) in pri bolnikih z distalno/neoperabilno KTEPH pride v poštev zdravljenje z novimi, specifičnimi zdravili. Pri bolnikih Ko bolezen napreduje, je pri vseh oblikah potrebno podporno zdravljenje desnostranskega srčnega popuščanja. Ob izčrpanih možnostih pa trajno zdravljenje s kisikom na domu in presaditev pljuč, redko pljuč in srca (nekatero kongentalne srčne hibe) ali samo srca (PH zaradi bolezni leve strani srca).

Ker je učinkovitost zdravljenja zelo odvisna od napredovalosti PH je za uspešno obravnavo pomembno, ne samo, da opredelimo, za katero vrsto PH gre, ampak tudi kakšne stopnje je in kako močno so že prizadeti ob tem drugi telesni organi, predvsem desno srce. Od obeh vidikov je odvisno, kakšno vrsto zdravljenja izberemo in kakšna je verjetnost, da bo zdravljenje učinkovito. Bolj je bolezen ob postavitvi diagnoze že napredovala, manjša je možnost da bo zdravljenje uspešno. Zato je pomembno, da na bolezen dovolj zgodaj pomislimo in opravimo ustrezne presejalne preiskave, ki nas naprej usmerijo v preiskave za potrditev vrste in stopnje PH in nato izbiro zdravljenja.

Tabela 1. Klinična razdelitev pljučne hipertenzije (povzetek)

1. Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)
1.1 Idiopatska
1.2 dedna
1.3 povzročena z zdravili in toksini
1.4 povezana z
1.4.1 vezivno-tkivnimi boleznimi
1.4.2 okužbo s HIV
1.4.3 portalno hipertenzijo
1.4.4 prirojenimi srčnimi napakami
1.4.5 shistosomiazozo
1'. Pljučna veno-okluzivna bolezen in/ali pljučna kapilarna hemangiomatoza
1". Perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčka
2. Pljučna hipertenzija zaradi bolezni levega srca
3. Pljučna hipertenzija zaradi pljučnih bolezni in/ali hipoksemije
4. Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija in druge pljučne arterijske obstrukcije
5. Pljučna hipertenzija z nejasnimi in/ali večvzročnimi mehanizmi

PRESEJALNE PREISKAVE

Kadar na podlagi simptomov in klinične slike posumimo na PH, je potrebno opraviti vrsto preiskav, s katerimi potrdimo samo diagnozo, ocenimo stopnjo hipertenzije in opredelimo glavni vzrok, s čimer bolnika uvrstimo v eno izmed 5 skupin PH (tabela 1). Diagnostični algoritem preiskav je prikazan na Sliki 1, najbolj ključna presejalna metoda za postavitve diagnoze pa je ultrazvok srca.

Klinična slika. Simptomi PH so nespecifični in se z njimi pogosto srečujemo pri obravnavi pljučnih bolnikov. Najpogostejši simptomi so težka sapa, ki je večja kot bi pričakovali glede na bolezenska stanja, ki jih bolnik že ima ali jih na novo ugotovimo, pridružena je običajno slaba telesna zmogljivost, pogosto se pojavi prsna bolečina ter sinkopa, redko hemoptize in hripavost (zaradi kompresije levega laringealnega povratnega živca z razširjeno pljučno arterijo). Težave se najprej pojavljajo ob naporu, v napredovalem stanju pa tudi v mirovanju. Takrat so lahko klinično prisotni tudi znaki desnostranskega srčnega popuščanja (povišan centralni venski tlak, povečana jetra, ascites, periferni edemi). V srčnem statusu lahko poleg pulzacij levo parasternalno ugotovimo poudarjen drugi ton (pljučna komponenta), tretji ton, pansistolični šum trikuspidalne regurgitacije in diastolični šum pulmonalne regurgitacije. Pogosto najdemo pridružene simptome in znake osnovne bolezni, ki je vzrok za PH (npr. teleangiektazije, sklerodaktilija, centralna cianoza, betičasti prsti, ipd).

EKG je pri napredovali PH pogosto spremenjen v smislu desne srčne osi, znakov povečanega desnega preddvora, obremenitve in hipertrofije desnega prekata, desnokračnega bloka in podaljšanega intervala QT v zgodnjih fazah bolezni pa je lahko povsem normalen. Normalen EKG tako ne izključuje PH.

Rentgenogram prsnih organov je pri večini bolnikov s PH spremenjen. Centralne pljučne arterije so razširjene, periferne arterije pa so stanjšane. Glede na morebitne pridružene spremembe lahko sepamo na Normalen rentgenogram ne izključuje PH.

Transtorakalna ehokardiografija ima osrednjo vlogo v diagnostiki PH. Ehokardiografsko posredno ocenimo pljučne arterijske tlake in posledice PH na srcu, lahko pa ugotovimo tudi nekatere vzroke za PH, npr. bolezni levega srca in prirojene srčne napake. Glede na hitrost trikuspidalne regurgitacije v mirovanju in dodatne ehokardiografske kazalnike delimo verjetnost za PH na majhno, srednjo in veliko (Tabela 2 in 3). Na podlagi ehokardiografske verjetnosti za PH se odločimo za desnostransko srčno kateterizacijo. Simptomatske bolnike z majhnim tveganjem za PH in zmernim tveganjem brez dejavnikov tveganja za PAH ali

KPTEH lahko le spremljamo, pri tistih z velikim tveganjem ali zmernim tveganjem in dejavniki tveganja pa je priporočljiva desnostranska srčna kateterizacija.

Tabela 2. Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo pri simptomatskih bolnikih s sumom na pljučno hipertenzijo

Maksimalna TR hitrost (m/s)	Prisotnost ostalih eho »PH« znakov*	Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo
≤ 2,8 ali nemerljiva	Ne	Majhna
≤ 2,8 ali nemerljiva	Da	Zmerna
2,9 – 3,4	Ne	Velika
2,9 – 3,4	Da	
> 3,4	Ni potrebno	

TR – trikuspidalna regurgitacija, PH – pljučna hipertenzija, * – glej Tabela 4

Tabela 3. Ehokardiografski znaki, ki kažejo na pljučno hipertenzijo in se uporabljajo za oceno verjetnosti za pljučno hipertenzijo poleg hitrosti trikuspidalne regurgitacije

A: Prekata	B: Pljučna arterija	C: Spodnja votla vena in desni preddvor
Razmerje premera DV/LV > 1,0	RVOT akceleracijski čas < 105 in/ali sistolična zareza	SVV > 21 mm in zmanjšan kolaps med vdihom
Sploščen IVS (ekscentrični indeks LV > 1,1)	Zgodnja diastolična hitrost PR > 2,2 m/s	Površina desnega preddvora > 18 cm ²
	Premer pljučne arterije > 25 mm	

DV- desni prekat, LV – levi prekat, IVS – medprekatni pretin, SVV – spodnja votla vena, RVOT – iztočni trakt desnega prekata, PR – pulmonalna regurgitacija

Testi pljučne funkcije in plinska analiza arterijske krvi opredelijo možnost prisotnosti bolezni pljučnega parenhima ali dihalnih poti. Bolniki s PAH imajo običajno blago do zmerno zmanjšane pljučne volumne in difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid. Opravimo jih pri vseh bolnikih s sumom na PH. Pri bolnikih s sumom na sindrom obstrukтивne nočne apneje ali hipoventilacije opravimo tudi nočno merjenje oksimetrije in polisomnografijo.

Ventilacijsko-perfuzijsko scintigrafijo pljuč opravimo za izključitev kronične tromboembolične PH (KTEPH) in ima še vedno večjo občutljivost za KTEPH kot CT angiogram. Kadar je povsem normalen z veliko verjetnostjo izključimo KTEPH. Pri PAH je sicer scintigram lahko normalen.

Računalniško tomografijo z visoko ločljivostjo (HRCT) ali s kontrastom vključno s CT angiografijo pljučnih arterij opravimo za ugotavljanje žilnih, srčnih in parenhimskih nenormalnosti, npr. KTEPH, prirojenih srčnih napak, pljučne veno-okluzivne bolezni. HRCT natančno prikaže pljučni parenhim in je uporaben za diagnostiko intersticijskih bolezni pljuč in emfizema, pomembna pa je tudi v diagnostiki pljučne veno-okluzivne bolezni.

Magnetna resonanca srca natančno oceni velikost, morfologijo in funkcijo desnega prekata. Omogoča tudi oceno utripnega volumna in srčnega iztisa. Potrdi lahko tudi nekatere prirojene srčne napake.

Laboratorijski, imunološki testi in UZ trebuha nam služijo za ugotavljanje etiologije nekaterih oblik PH, kot so sistemske bolezni vezivna, hepatitis, HIV in druge, ??? NT-proBNP pa nam lahko pomaga pri ugotavljanju stopnje prizadetosti srca.

Desnostranska srčna kateterizacija in test vazoreaktivnosti sta ključna za potrditev in hemodinamično opredelitev diagnoze PH, na podlagi zagoditvenega tlaka opredelimo ali gre za prekapilarno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) ali postkapilarno pljučno vensko hipertenzijo zaradi prizadetosti leve strani srca ali za kombinacijo obeh (tabela 4). Opravimo

oceno stopnje hemodinamične prizadetosti glede na meritve srčnega iztisa in saturacije mešane venske krvi ter napoved odzivnosti na zdravila (kalcijeve antagoniste) pri nekaterih bolnikih s PAH iz skupine 1.

Tabela 4. Hemodinamične definicije pljučne hipertenzije

Definicija	Značilnosti	Klinične skupine*
Pljučna hipertenzija (PH)	mPAP \geq 25 mm Hg	Vse
Prekapilarna PH	mPAP \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	1. Pljučna arterijska hipertenzija 3. PH zaradi pljučnih bolezni 4. Kronična tromboembolična PH 5. PH z nejasnimi ali večvzročnimi mehanizmi
Pokapilarna PH	mPAP \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	2. PH zaradi bolezni levega srca 5. PH z nejasnimi ali večvzročnimi mehanizmi
<ul style="list-style-type: none"> Izolirana pokapilarna PH 	DPG $<$ 7 mm Hg in/ali PVR \leq 3 WU	
<ul style="list-style-type: none"> Kombinirana pokapilarna in prekapilarna PH 	DPG \geq 7 mm Hg in/ali PVR $>$ 3 WU	

PH – pljučna hipertenzija, mPAP – srednji pljučni arterijski tlak, PAWP – pljučni zagozditveni tlak, DPG – diastolični tlačni gradient (diastolični pljučni arterijski tlak – PAWP), WU – Woodove enote

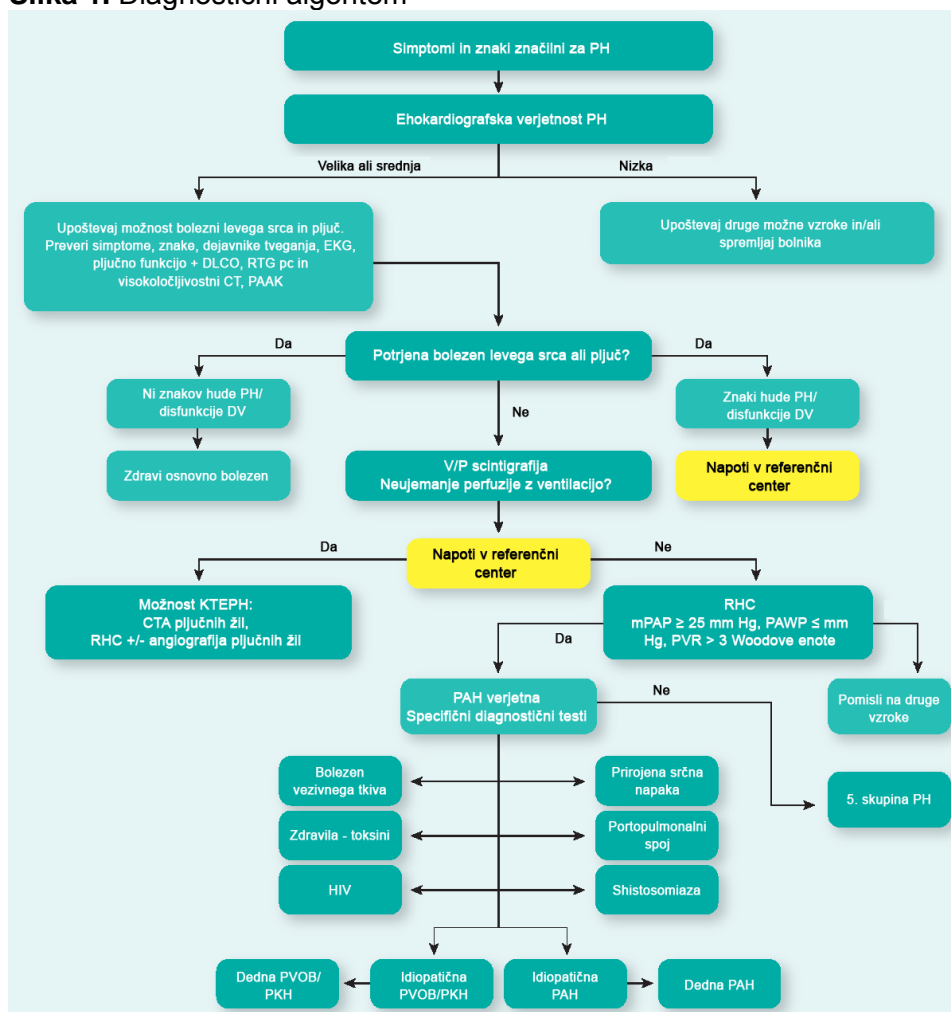
* glede na Tabela 1

Šestminutni test hoje in spiroergometrija

Šestminutni test hoje in spiroergometrija sta funkcionalni preiskavi, ki pokažeta bolnikovo telesno zmogljivost. Šestminutni test hoje je enostavna preiskava, pomembno povezana s prognozo bolezni. Več metrov kot bolniki uspejo prehoditi v šestih minutah ob postavitiv diagnoze, boljše prognozo imajo. Uporablja se rutinsko za ocenjevanje prognoze in kasneje tudi spremljanje učinkovitosti zdravljenja oziroma semikvantitativno oceno poslabšanja stanja. Spiroergometrija še nima mesta v rutinski diagnostiki PH, ker ni standardizirana. Lahko pa pokaže zgodnje spremembe, ko se PH pojavi samo ob naporu. Morda bo imela mesto pri zgodnjem odkrivanju pojava PH v skupinah z veliko ogroženostjo in slabo prognozo ob pojavu PH, kot je sistemska skleroza in druge sistemske bolezni veziva.

Za posamezne preiskave so odločimo glede na možne diferencialne diagnoze, kar je natančneje prikazano v diagnostičnem algoritmu, ki nam pomaga opredeliti etiologijo PH (Slika 1), kar je pomembno za zdravljenje in prognozo bolnikov.

Slika 1. Diagnostični algoritem



RHC – desnostranska srčna kateterizacija, PH – pljučna hipertenzija, PAH – pljučna arterijska hipertenzija, DV – desni prekat, KTEPH – kronična trombembolična PH, mPAP – srednji pljučni arterijski tlak, PAWP – zagozditveni tlak, PVR – pljučna žilna upornost

ZAKLJUČEK

Poznavanje presejalnih testov je pomembno za vse zdravnike, ki se srečujemo z bolniki s PH od primarne do terciarne ravni. Povzete so po najnovejših smernicah, sprejetih s strani evropskega združenja kardiologov, pulmologov in kardiologov, ki zagotavljajo skrben pregled vse dosedanje literature opravljene na tem področju in jo predstavijo na visoko strokoven in znanstveni način. V tem prispevku pa so povzete z namenom, da se bo tudi slovenskim bolnikom zagotovila za dane razmere najboljša možna oskrba od primarne do terciarne ravni. Predvsem je pomembno na bolezen na primarni ravni najprej pomisliti, opraviti osnovne preiskave in bolnika ustrezno napotiti na sekundarno od tam pa po prvem diagnostičnem presejanju, v katerem ima osrednjo vlogo kvalitetno opravljena ehokardiografija srca, na terciarno raven, kjer naj bi se takšne bolnike obravnavalo v referenčnih centrih.

Literatura:

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2015.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-D50.
3. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl 1): S5-S12.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 20013; 62: D34-D41.
5. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
6. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143: 47-55.
7. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-4.

PRESEJALNI TESTI ZA ODKRIVANJE PLJUČNEGA RAKA

Katja Mohorčič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

katja.mohorcic@klinika-golnik.si

Izveček: Presejalno testiranje pomeni uporabo medicinskih testov za odkrivanje bolezni pri asimptomatskih osebah. Presejalni testi za pljučnega raka (RP) vključujejo citološki pregled sputuma, rentgenogram (RTG) pljuč in CT slikanje prsnega koša, vendar je do sedaj le presejalni program z nizkodoznim CT (LDCT) prsnega koša (raziskava NLST) pokazal 20% relativno zmanjšanje tveganja za smrt zaradi RP. Problem presejanja z LDCT je visoka stopnja lažno pozitivnih rezultatov, zaradi katerih lahko pride do nepotrebnih invazivnih posegov, zapletov in občutnih finančnih stroškov. Izpostavljenost rentgenskemu sevanju je še ena potencialna slabost prepogostih presejalnih testov. Presejalni programi se morajo zato izvajati v visoko specializiranih centrih z multidisciplinarnim pristopom.

Ključne besede: rak pljuč(RP), presejanje, LDCT

UVOD

Pljučni rak (RP) ostaja eden najpogostejših in najbolj smrtonosnih rakov na svetu tako pri moških kot ženskah. V letu 2015 je zaradi RP po svetu umrlo 1.59 milijona ljudi. Po zadnjih podatkih je v Sloveniji z dvema milijonoma prebivalcev RP na 4. mestu po pogostnosti z več kot 1200 novimi primeri odkritimi vsako leto. Kljub vsemu napredku v diagnostiki in tudi terapiji ima večina bolnikov ob diagnozi že napredovalo bolezen in prognoza zato ostaja slaba. 5 letno preživetje bolnikov vseh bolnikov z RP v Sloveniji po zadnjih statističnih podatkih za obdobje od leta 2008-2012 znaša 14.3% (moški 12.6%, ženske pa 18%). Le okrog 20% bolnikov je operabilnih ob postavitvi diagnoze, operacija pa je edina možnost popolne ozdravitve. 5- letno preživetje operiranih bolnikov je okrog 55% (1,2,3).

Rak odkrit v zgodnjih stadijih ima dobro napoved izida bolezni, zato lahko s pravočasnim odkritjem bolezen uspešno zdravimo. Presejalni programi za odkrivanje nekaterih drugih tipov raka so se že izkazali za uspešne tudi v Sloveniji (dojka-DORA, maternični vrat- ZORA, debelo črevo- SVIT..), medtem ko presejalnega programa za RP v Sloveniji še nimamo.

Ker je večina RP povezanih s kajenjem (85-90%), bi bila preventiva v smislu prenehanja kajenja dolgoročno najuspešnejša strategija za zmanjšanje pojavnosti RP. Kljub temu pa v razvitem svetu še vedno kadi okrog 20% ljudi, v nerazvitem delu sveta pa delež kadilcev celo še vedno narašča (5). Ostali rizično dejavniki so še izpostavljenost radonu, agensi na delovnem mestu (več kot 150 znanih – arzen, krom, azbest, kadmij berilij..), drug primarni rak (preboleli RP, limfom, rak glave in vratu, rak požiralnika; bolniki, ki so že prejeli obsevanje prsnega koša, imajo 13x povečano tveganje za pojav primarnega RP)

DOBROBITI IN POTENCIALNA TVEGANJA PRESEJANJA

Cilj presejanja RP je zgodnje odkrivanje bolezni, ko je še možno radikalno zdravljenje ,

Dobrobiti presejanja so:

- podaljšanje preživetja oz. zmanjšanje smrtnosti
- izboljšanje kvalitete življenja
- odkrivanje ostalih bolezni (koronarna bolezen, drug primarni rak, anevrizma aorte...)

Možna **tveganja** presejanja vključujejo:

- prediagnosticiranje : pomeni odkritje indolentnih rakov, ki ne bi povzročili simptomov ali smrti, če ne bi bili diagnosticirani. V študijah z LDCT-jem je bilo takih bolezni odkritih od 13-27%
- posledice diagnostike nenormalnih najdb: invazivne preiskave

- izpostavljenost sevanju: kumulativna doza obsevanja zaradi večkratnih slikanj
- stres za bolnika vključenega v presejalni program: strah pred RP
- stroški presejanja (5)

Zaradi vsega naštetega ni dovolj, da imamo za presejanje na voljo le preiskavno metodo. Zelo pomembno je vključiti v presejalni program svetovanje potencialnemu bolniku in razlago, kaj lahko sledi ob pozitivnih najdbah. Nekateri presejalni programi vključujejo tudi že programe za odvajanje od kajenja. Presejanje pa ne doseže svojega namena, če se ne izvaja v okviru multidisciplinarnega programa in v ustrezno usposobljenih centrih, ki zagotavljajo pravilno izvedbo presejanja, pravilno interpretacijo rezultatov in sledenje spremembam ter pravilno obravnavo odkrite bolezni (4,5).

1. VRSTE PRESEJALNIH TESTOV ZA RP

a) Rentgenogram pljuč /citološki pregled sputum

Presejanje s tema dvema metodama se NE priporoča.

Od leta 1950 dalje je bilo napravljeno vsaj 7 študij v zvezi s presejanjem RP s pomočjo citološkega pregleda sputuma in/ali rentgenograma pljuč, vendar rezultati niso pokazali zmanjšanja umrljivosti. Ena največjih randomiziranih študij je **PLCO raziskava** (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial), v katero je bilo vključenih več kot 150.000 bolnikov. Primerjala je skupino bolnikov sledenih v presejalnem programu z rentgenogramom pljuč v dveh projekcijah 1x/leto do 3 leta (poleg izhodnega posnetka) ter skupino bolnikov, ki so bili sledeni rutinsko. Po 13.letih sledenja ni bilo razlik med skupinama ne v incidenci in ne v smrtnosti ali stadiju odkrite bolezni, kar se je izkazalo tako za skupino kadilcev kot nekadilcev. Samo 20% rakov pri bolnikih vključenih v skupino presejanja je bilo odkritih v okviru presejanja. (5,6,7)

b) Nizkodozni CT prsnega koša

LDCT– gre za CT brez kontrasta, ki generira visokoločljivo sliko, vendar z veliko manj sevanja kot običajen diagnostični CT (v NLST raziskavi je bila uporabljena doza 2 mSv, kar je približno letna doza sevanja ozadja, standardni CT ima dozo sevanja 7 mSv). Manjša ko je debelina "rezov", večja je možnost detekcije nodulov in več je lažno pozitivnih rezultatov. Izboljšana software tehnologija kot npr. MDCT (multidetektor CT), MIP (maximal intensity projection), VR (volume rendered) in CAD (computer aided diagnosis) je izboljšala senzitivnost preiskave. (8)

- **Observacijske študije:** napravljeno je bilo nekaj observacijskih študij, ki so pokazale, da s presejanjem z LDCT lahko detektiramo asimptomatske bolnike z RP. Večje študije so ELCAP (Early Lung Cancer Project), mednarodni ELCAP, Mayo Clinic CT study in Continuous Observation of Smoking (COSMOS) (9, 10,11,12,13)

- **Ameriška študija: National Lung Screening Trial (NLST)** je prospektivna randomizirana kontrolirana raziskava (14), katere rezultati so bili objavljeni v letu 2011 in je do sedaj edina pokazala, da presejanje z LDCT prsnega koša vodi v zmanjšanje umrljivosti. Študija je primerjala 1x/letno presejanje (skupaj 3 leta) z LDCT proti presejanju z RTG pljuč, vključenih je bilo več kot 53.000 visokorizičnih bolnikov iz 33 centrov v ZDA. Vključeni so bili moški in ženske stari od 55 do 74 let, ki so kadili vsaj 30 zavočkov/let ali so prenehali kaditi do 15 let pred vključitvijo. Presejanje z LDCT je vodilo v 20% zmanjšanje relativne umrljivosti in tudi v 6.7% zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Presejanje z LDCT 256 ljudi 1x/letno 3 leta zapored prepreči eno smrt zaradi RP. Za pozitivno najdbo je v tej raziskavi štela najdba nekalciniranega nodula velikega $\geq 4\text{mm}$ ali kakršnegakoli nekalciniranega nodula na RTG pljuč. Tekom celotnega 3 letnega presejanja je bilo pozitivnih 24.2% vseh LDCT-jev in 6.9% vseh RTG pljuč, od tega je bilo 96.4% vseh LDCT-jev in 94.5% vseh RTG pljuč lažno pozitivnih. Delež komplikacij v diagnostičnih postopkih je bil nizek, saj so bili vključeni visoko specializirani centri (1.4% v LDCT skupini in 1.6% v RTG skupini). Senzitivnost in specifičnost preiskav je bila za LDCT 93.8 in 73.4%, za RTG pa 73.5 in 91.3%.

- **Ostale študije:** V Evropi še teče 7 randomiziranih študij z LDCT. Razlikujejo se po strategiji vključevanja in številu presejalnih "krogov", vse pa vključujejo rizične skupine (kadilce ali bivše kadilce) in kontrolna skupina nima presejanja. Edina dovolj velika študija, ki bi lahko pokazala zmanjšanje smrtnosti, je študija NELSON. Ostale študije so DLCST (Danish lung cancer screening trial), LUSI (German lung cancer screening intervention study), ITALUNG (Italian lung cancer computed tomography screening trial), DANTE (Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular assays), MILD (multi-centric Italian lung detection screening) in UKLS (United Kingdom lung screening trial) (15)

Ena večjih razlik med ameriškimi in evropskimi študijami je tudi v tem, da nekatere evropske študije (NELSON, DLST, ULKS, LUSI) uporabljajo 3D volumetrično metodo in ne 2D za evaluacijo nodulov. Ta metoda bazira na merjenju volumnov nodulov in podvojitvenih časih (VDT-volume doubling time) rasti spremljanih nodulov. Rast je definirana kot sprememba volumna med prvim in drugim slikanjem za več kot 25%. Vse meritve opravi računalnik, torej metoda ni subjektivna, kar se dogaja pri 2D meritvah (15). **NELSON (Nederlands Levens Longkanker Screenings Onderzoek):** je randomizirana raziskava, ki teče na Nizozemskem in v Belgiji (16). Rezultati študije bodo objavljeni v letu 2016. V študiji primerjajo presejanje z LDCT v naraščajočih časovnih intervalih (0,1, 2 in 2.5 let) s skupino brez presejanja, vključenih več kot 15.000 aktualnih/bivših kadilcev (≥ 15 cigaret/dan 25 let ali ≥ 10 cigaret/dan 30 let) starih 50-75 let – torej so vključeni tudi mlajši in z manj pokajenimi cigaretami kot v NLST. Raziskava ima moč detekcije 25% zmanjšanja umrljivosti v 10 letih, poleg tega opazuje tudi kvaliteto življenja, prenehanje kajenja in stroškovno učinkovitost. Preliminarni rezultati kažejo na podobno senzitivnost kot je beležena v NLST in večjo specifičnost (98.3% NELSON vs. 73.4 NLST), manjši naj bi bil tudi delež vseh pozitivnih LDCT testov (manj od 3% NELSON proti 24% NLST) (17).

2. KATERA VPRAŠANJA ŠE OSTAJO ODPRTA GLEDE PRESEJANJA Z LDCT (15)?

Kljub številnim že zaključenim raziskavam ostaja še nekaj nerešenih vprašanj, na katera pričakujemo odgovor v naslednjih petih letih:

- Koliko je v resnici efektivno presejanje z LDCT - trenutno imamo pozitivne podatke samo iz ene velike študije*
- Kakšna je optimalna frekvenca presejanja? (na 1 leto, 2 leti...?)*
- Koliko časa naj traja presejanje?*
- Katera je optimalna tarčna "rizična" populacija?*

Razviti so različni modeli, ki upoštevajo poleg kadilskega statusa in starosti še druge parametre (družinsko anamnezo, izpostavljenost kajenju – LLP-Liverpool Lung Project), vendar so potrebne raziskave za odgovor na vprašanje, ali je s takimi modeli možen predizbor populacije, ki bo imela več kot 20% dobrobit na zmanjšanje umrljivosti zaradi RP.

- Kaj pomeni pozitivna najdba pri slikovni diagnostiki in kateri je najboljši protokol sledenja oz. obravnava suspektnih nodulov z LDCT (za zmanjšanje števila lažno pozitivnih najdb)?*

V NLST raziskavi je bila nenormalna najdba nekalciniran nodul večji od 4mm, kar je vodilo v visok delež lažno pozitivnih preiskav. Retrospektivni podatki iz i-EACLP in NLST kažejo, da bi lahko delež lažno pozitivnih rezultatov zmanjšali, če bi bila meja 6mm. Razvit je bil tudi prediktivni model, po katerem se lahko izračuna individualni rizik za razvoj raka glede na značilnosti bolnika in nodula, sistem pa tako sam individualno določi velikost nodula, ki ni normalen, za vsakega bolnika posebej. (18)

- Kakšna je stroškovna učinkovitost presejanja?*
- Kakšen je efekt presejanja na prenehanje kajenja?*

3. PRIPOROČILA RAZLIČNIH ZDRUŽENJ GLEDE PRESEJANJA

Združenja, ki že priporočajo presejanje za RP, so: AATS (American Association for Thoracic Surgery) ACP (American College of Chest Physicians), ASCO (American Society of Clinical

Oncology), ACS(American Cancer Society), Canadian Task Force on Preventive Health Care, NCCN (prva priporočila so objavili že leta 2011), USPSFT (US Preventive Services Task Force), na evropskih tleh pa 2 francoski skupini: the French Intergroup (IFCT) in Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) (5). Glede na zgoraj omenjene dileme pa vsako od teh združenj priporoča malo drugačne kriterije za vključitev glede rizičnih skupin, frekvence sledenja in ostalih parametrov.

4. PRESEJANJE RP V PRIHODNOSTI

V fazi raziskav so še druge metod kot so PET CT, metode za določanje velikosti rasti tumorjev in različni biomarkerji.

- **PET CT:** vsaj 2 raziskavi sta preiskovali slikanje s PET CT (s FDG) po presejanju z LDCT 1x/letno ob najdbi nekalciniranih nodulov velikih ≥ 7 mm. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost in negativna napovedna vrednost za PET CT so bili 69, 91, 90 in 71%. (19,20)
- **Novo metode ugotavljanja rasti tumorja:** npr. s pomočjo volumetričnih metod – z raziskavo COSMOS so ugotovili, da tumorji ki imajo podvojitveni čas manj od 400 dni, lahko predstavljajo tiste “prediagnosticirane”, nekatere tudi indolentne tumorje, ki bi bili lahko obravnavani z manj invazivnimi terapevtskimi posegi (21).
- **Neslikovne metode presejanja:** gre za iskanje biomarkerjev v krvi, izdihanem zraku, epiteliju dihalnih poti, sputumu. Optimalnega markerja do sedaj še niso našli – idealen biomarker bi moral biti dostopen minimalno invazivnim posegom in imeti visoko senzitivnost in specifičnost.

Največ publikacij se v zadnjih letih pojavlja na področju **mikroRNA (miRNA)**. Gre za družino majhnih ne-kodirajočih RNA molekul, ki delujejo kot možni regulatorji transkripcije. Do sedaj so poročali o približno 1400 različnih miRNA, večina od teh ima vlogo pri detekciji tudi zgodnjih oblik RP. V detekciji zgodnjih oblik ima miRNA visoko senzitivnost in specifičnost, obenem gre za neinvaziven pridobivanja materiala, ki je tudi stroškovno učinkovit. MiRNA so zelo stabilne in odporne molekule na zunanje vplive, prisotne so v tkivih, serumu, urinu, plazmi sputum in so vključene so v več procesov pri tumorogenezi (celična proliferacija, diferenciacija, apoptoza. Metaanaliza 38.raziskav glede vloge miRNA pri detekciji zgodnjih oblik RP je bila objavljena v letu 2015(22). Pokazala je, da ima kombinacija večih miRNA kot biomarker večjo vlogo kot določanje ene same miRNA ter da ima kombinacija večih miRNA odvzetih iz krvi zmerno visoko klinično diagnostično vrednost pri detekciji zgodnjih oblik RP. Kljub temu je potrebnih še veliko raziskav za potrditev diagnostične vrednosti miRNA preden bo metoda lahko uporabljena kot biomarker v klinični praksi. V Italiji teče prospektivna randomizirana študija BioMILD z vključenimi 4000 preiskovanci, študija preiskuje vlogo kombinacije miRNA in LDCT na osnovi določitve rizičnih skupin za razvoj PR glede na izvid miRNA (nizka, srednja in visoka rizična skupina) (23).

5. ZAKLJUČEK

Glede na vse prikazane dokaze o dobrobitih, nevarnostih, uspehih in neuspehih presejalnih testov za RP lahko zaključimo, da imamo trenutno že dovolj dokazov o tem, da bi bilo presejalno testiranje za RP smiselno pričeti izvajati tudi v Sloveniji. Glede na še nerazrešena vprašanja pa bo potrebno skrbno izbrati rizično skupino ljudi, imeti na voljo dobro izobraženo in izkušeno multidisciplinarno ekipo, ki bo presejanje izvajala, in nenazadnje priskrbeti tudi kar visoka finančna sredstva.

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta (GA), 2016.
3. Stewart B, Wild CP. World Cancer Report 2014, 2014
4. Usman Ali M et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2016 Apr 26
5. Deffebach et al: Screening for lung cancer: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
6. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD001991.
7. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21:273S.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2016 Lung Cancer Screening,. [Online]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [Accessed: 18th April 2016].
9. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355:1763.
10. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259.
11. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:508.
12. McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology* 2008; 248:278.
13. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *J Thorac Oncol* 2014; 9:935.
14. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395.
15. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013; 108:280
16. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15:1342.
17. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1332-41.
18. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369:910.
19. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362:593.
20. Bastarrika G, García-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1378.
21. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157:776.
22. He WJ, Li WH, Jiang B, Wang YF, Xia YX, Wang L. MicroRNAs level as an initial screening method for early-stage lung cancer: a bivariate diagnostic random-effects meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Aug 15;
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247453?term=bioMILD&rank=1>

PRESEJALNI TESTI ZA KOPB

Matjaž Fležar

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

matjaz.flezar@klinika-golnik.si

Izveleček

KOPB je bolezen, ki se razvija desetletja dolgo, presejalni testi so smiselni pri populaciji nad 40 let, pri osebah z jasnimi dejavniki tveganja – inhalacijskimi škodljivostmi. Presejanje naj se izvaja na primarnem nivoju z t.i. »presejalno spirometrijo« in uporabo vprašalnika za odkrivanje KOPB-ja (CDQ). Potrditev diagnoze je v rokah pulmologa. Spirometrija na primarnem nivoju se smatra kot »presejalna spirometrija«, katere izvajanje mora biti zadosti kakovostno, potrebno je ustrezno izobraževanje kadra, ki jo izvaja in redna uporaba te metode pri vsakdanjem delu.

Uvod

KOPB je bolezen, ki je lahko združena s simptomi kroničnega bronhitisa in dispnee, v začetnih fazah pa tudi to niti ni nujno. Za odkrivanje novih bolnikov je pomemben tako vprašalnik, ki vsebuje podatke o kajenju, o težavah in simptomih KOPB-ja ter kroničnega bronhitisa kot spirometrija. Pri izvajanju spirometrije se moramo zavedati, da uporaba fiksnega razmerja FEV1/FVC pod 70 % vodi v precejšnje število lažno pozitivnih obstrukcij pri starejših od 70 let. Po drugi strani se moramo zavedati, da kvalitetno izvedena spirometrija ne more producirati lažne obstrukcije, lahko pa pri bolniku izmerimo lažno restrikcijo, če volumni vdihanega in izdihanega zraka niso zadostni. Vseeno je spirometrija preiskava, ki je temelj iskanja bolnikov s KOPB.

Žal meritev PEF ne zadošča za odkrivanje KOPB, ta metoda postaja učinkovita le pri hujših okvarah - FEV1 pod 50 %, kar že pomeni bolnike z večjim tveganjem zapletov pri poteku bolezni.

CDQ vprašalnik

Ta vprašalnik je trenutno najširše uporabljen vprašalnik za iskanje bolnikov s KOPB. Vprašanja v tem vprašalniku v kombinaciji s presejalno spirometrijo in rezultatom, ki presega 16,5 točk pomeni zelo malo lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov, zato uporabo priporočamo. Meja v vprašalniku naj bo 16,5 točk, ker pri tem seštevku točk dosežemo 87 % senzitivnost in 38 % specifičnost, če pa ta rezultat kombiniramo s presejalno spirometrijo pa se senzitivnost zmanjša na 74 %, medtem ko se specifičnost poveča na 97 %. To pomeni, da moramo v presejanje vključiti med 21 in 25 kadičev, da med njimi najdemo enega s KOPB. Vprašanja, ki jih CDQ vprašalnik vsebuje so prikazana v Tabeli 1 (nevalidiran prevod).

Tabela 1. CDQ vprašalnik* (COPD Diagnostic Questionnaire)

Koliko ste stari?	40-49 let 50-59 let 60-69 let 70+ let	0 4 8 10
Koliko škatljic/let cigaret ste pokadili? (koliko cigaret na dan v povprečju trenutno pokadite? Če ne kadite več – koliko ste jih v povprečju pokadili kot kadilec?)	0-14 15-24 15-49 50+	0 2 3 7
Vaša keža (v kg) in višina (v m); izračun vašega ITM	Pod 25,4 25,4-29,7 Več kot 29,7	5 1 0
Ali vreme vpliva na vaš kašelj?	Da Ne (ne kašljam)	3 0
Ali kadarkoli produktivno izkašljujete (izkašljujete izpljunek), tudi kadar niste prehlajeni?	Da Ne	3 0
Ali kadarkoli produktivno izkašljujete (izkašljujete izpljunek), ko se zjutraj zbudite?	Da Ne	0 3
Kako pogosto vam piska v prsih?	Občasno ali celo bolj pogosto Nikoli	4 0
Imate ali ste imeli kakšne alergije?	Da Ne	0 3

*prevod vprašalnika ni validiran v slovenskem jeziku; seštevek točk večji od 16,5 zadošča, da bolniku izvedemo presejalno spirometrijo.

Presejalna spirometrija

Spirometrija na primarnem nivoju, kjer pričakujemo da bodo specialisti družinske medicine in medicinsko osebje primarnega nivoja sposobni poiskati bolnike s KOPB med kadilci in drugimi osebami z vzpostavitev dejavnikom tveganja, je vsekakor priporočljiva, vendar frekvenca teh bolnikov ni tolikšna, da bi se preiskava lahko tehnično zadovoljivo in z zadostnim znanjem izvajala v vsaki ambulanti družinske medicine. Priporočamo, da oseba, ki izvaja spirometrijo naredi približno 20 spirometrij tedensko, kar pomeni, da bi bila lahko za to zadolžena medicinska sestra in z ustreznim naročanjem iz več ambulant družinske medicine izvajala to preiskavo. Presejalna spirometrija se lahko izvaja s stacionarnim spirometrom, priključenim na računalnik ali samostojno napravo (te naprave je potrebno kalibrirati) ali z ročnim spirometrom (tako kot je npr. spirometer PIKO-6 ali COPB-1), pri čemer je ravno tako potrebno upoštevati kriterije ponovitve testa in dveh najboljših testov. Bolniki, ki imajo v vprašalniku CDQ več kot 16,5 točk in imajo nenormalni izvid spirometrije zaslužijo pregled pri pnevmologu, da potrdi diagnozo obstruktivne bolezni (KOPB ali astme).

Priporočila za presejalne teste za KOPB

Priporočila so vezana tudi na oblikovanje smernic za diagnostiko in zdravljenje astme in KOPB, v katerih smo pnevmologi zapisali, da se presejanje populacije, ki ima dejavnike tveganja za razvoj KOPB in astme izvaja na primarnem nivoju in da se diagnoza potrdi na sekundarnem ali terciarnem nivoju pri specialistu internistu ali pnevmologu. To je pomembno, ker nepravilna diagnoza za seboj lahko potegne doživljensko nepravilno

zdravljenje težav s pljuči. Glede organizacije dela na primarnem nivoju svetujemo uporabo CDQ vprašalnika in presejalno spirometrijo pri vseh, ki kadijo več kot 15 škatlic/let (kar pomeni 15 let po škatlico na dan ali 30 let po pol škatlice na dan).

Literatura:

1. Stanley AJ, Hasan I, Crockett AJ, van Schayck OC, Zwar NA. COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ) for selecting at-risk patients for spirometry: a cross-sectional study in Australian general practice. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014 Jul 10;24:14024.
2. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Apr 5;315(13):1378-93.
3. Haroon S, Jordan R, Takwoingi Y, Adab P. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Oct 8;5(10).
4. Haroon SM, Jordan RE, O'Beirne-Elliman J, Adab P. Effectiveness of case finding strategies for COPD in primary care: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015 Aug 27;25:15056.
5. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis.* 2014 Nov;6(11):1557-69.
6. Johnson JD, Theurer WM. A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *Am Fam Physician.* 2014 Mar 1;89(5):359-66. Review.
7. van Dijk WD, Gupta N, Tan WC, Bourbeau J. Clinical relevance of diagnosing COPD by fixed ratio or lower limit of normal: a systematic review. *COPD.* 2014 Feb;11(1):113-20.
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347-65.