

# Rak płuca – epidemiologia, obraz kliniczny oraz społeczne następstwa choroby

*Lung cancer – epidemiology, clinical symptoms and social consequences*

Aleksandra Modlińska<sup>1</sup>, Anna Kowalczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

*Psychoonkologia* 2016; 20 (2): 57–65

DOI: 10.5114/pson.2016.62054

## Adres do korespondencji:

Aleksandra Modlińska  
Zakład Medycyny Paliatywnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 2  
80-211 Gdańsk  
e-mail: aleksandra.modlinska@gumed.edu.pl

## Streszczenie

Nowotwory złośliwe są drugą (po chorobach układu krążenia) najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Obserwuje się przy tym zmiany dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory związane z paleniem papierosów. Istnieją przekonujące dowody, że ekspozycja na kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia wielu nowotworów, w tym raka krtani, jamy ustnej, gardła, przełyku, pęcherza moczowego. Około 85–90% wszystkich typów histologicznych raka płuca jest związanych z czynnym i biernym paleniem. W Europie rak płuca odpowiada za ponad 30% zgonów z powodu nowotworów. Polska nadal należy do krajów o bardzo wysokiej zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca. Nowotwór ten jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do zachorowalności nowotworem wśród kobiet. U obu płci roczny i pięcioletni czas przeżycia są jednymi z najkrótszych w Europie. Ostatnio wśród kobiet liczba zgonów powodowanych przez raka płuca przekroczyła liczbę zgonów wskutek raka piersi i wobec tego rak płuca stanowi pierwszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów. Mimo wielu działań profilaktycznych, nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz poprawy opieki rokowanie nadal jest bardzo złe. Rak płuca charakteryzuje się jednym z najniższych długoterminowych wskaźników przeżycia wśród wszystkich nowotworów. Pacjenci w obliczu niekorzystnego rokowania doświadczają wielu problemów fizycznych i psychicznych, które mogą być skutecznie łagodzone dzięki objęciu opieką paliatywną. Niniejsza publikacja zawiera przegląd podstawowych informacji na temat epidemiologii, klasyfikacji histologicznej i klinicznej, strategii postępowania i roli dobrej kontroli objawów w zaawansowanej fazie raka płuca.

## Abstract

Malignant neoplasms are the second (after heart disease) leading cause of death in Poland. We can observe the changes of incidence and mortality due to cancer associated with cigarette smoking. There are convincing evidences that the exposure to tobacco smoke cancerogenes significantly increases the risk of many neoplasms including cancers of the larynx, mouth, upper throat, oesophagus, urinary bladder. Approximately 85-90% of all histological types of lung cancer are associated with active and passive smoking. In Europe lung cancer accounts for more than 30% of all cancer deaths. Poland still belongs to the countries with very high lung cancer incidence and lung cancer mortality. Lung cancer is currently most frequently new diagnosed neoplasm in males and the second most frequent cancer in females. In both genders 1-year and 5-year survivals time are one of the shortest in Europe. Recently the number of deaths among women caused by lung cancer exceeded the number of those who died from breast cancer. Despite many prophylactic activities, new diagnostic and

treatment trials and improved supportive care, the prognosis remains very poor. Lung cancer has one of the lowest long-term survival rates of all cancers, and is the most common cause of cancer death. Patients face unfavorable life-expectancy and experience a lot of physical and psychological problems. They are the large group of cancer patients who usually received palliative care. This publication provides a review of basic information about epidemiology, histological and clinical classification, management strategies and role of good symptom control in advanced phase of lung cancer.

**Słowa kluczowe:** opieka paliatywna, interdyscyplinarność, zaawansowany rak płuca.

**Key words:** palliative care, interdisciplinarity, advanced lung cancer.

## Wstęp

Założenia opieki paliatywnej wskazują na konieczność poświęcenia uwagi pacjentom w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej, którzy nadal pozostają pod opieką zespołów terapeutycznych. Coraz częściej jednak podkreślane są zalety wdrażania opieki na wcześniejszych etapach choroby, także w czasie prowadzenia leczenia przyczynowego. Stawia to profesjonalistów z dziedziny opieki i medycyny paliatywnej wobec konieczności stałego uzupełniania wiedzy w zakresie onkologii i prowadzenia właściwej oceny potrzeb chorych [1]. Te ostatnie są w części zależne od aktualnej sytuacji epidemiologicznej, w tym najczęściej występujących nowotworów.

## Czynniki przyczyniające się do rozwoju nowotworów

W Polsce, podobnie jak w Europie, nowotwory stanowią drugą przyczynę zgonów po chorobach układu krążenia [2]. Według prognoz należy oczekiwać, że za kilkanaście lat mogą się stać pierwszą przyczyną zgonów [3], zwłaszcza u osób przed 65. rokiem życia, niezależnie od płci [2]. Ma to m.in. związek ze zjawiskiem starzenia się społeczeństw oraz narażeniem na czynniki rakotwórcze [2]. W 2012 r. 14% Polaków przekroczyło 65. rok życia. Za 10 lat będzie w tym wieku 21% osób, tzn. co piąty Polak będzie miał więcej niż 65 lat [3]. W 2011 r. współczynnik zachorowań na nowotwory złośliwe na 100 tys. mieszkańców wahał się od 315–337 osób w woj. zachodniopomorskim, podlaskim i mazowieckim do 400–425 w woj. pomorskim, kujawsko-pomorskim, łódzkim, świętokrzyskim i dolnośląskim [3]. Najmniej zgonów odnotowano w 2011 r. wśród chorych zamieszkujących woj. podkarpackie (poniżej 200 w odniesieniu do 100 tys. mieszkańców), najwięcej – wśród chorych z województw łódzkiego i dolnośląskiego (powyżej 250) [3].

Wobec powszechnych obaw pojawiają się pytania o czynniki przyczyniające się do wzrostu liczby

zachorowań. Na rozwój nowotworów mogą wpływać infekcje wirusowe (np. chłoniak Burkitta, rak wątrobowokomórkowy), czynniki chemiczne (np. rak moszny u kominiarzy) lub fizyczne (np. wpływ promieniowania ultrafioletowego na rozwój raka skóry czy jonizującego na rozwój nowotworów wtórnych w tkankach poddanych radioterapii) [4]. Niektóre nowotwory występują rodzinnie (np. siatkówczak). Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworów zaliczane są również mała aktywność fizyczna, nadwaga i otyłość [3, 5]. Do karcynogenów, które mogą się przyczyniać do rozwoju raka przełyku czy raka wątrobowokomórkowego, należą naturalnie występujące w diecie mukotoksyny, m.in. aflatoksyna B. W procesach przetworstwa i obróbki żywności (przede wszystkim mięsa, wędlin, ryb, niektórych warzyw) powstają karcynogeny sztuczne – policykliczne węglowodory aromatyczne, heterocykliczne aminy aromatyczne, N-nitrozoaminy. Dotyczy to zwłaszcza wędzenia, smażenia i konserwowania żywności.

Wśród czynników uznawanych za kancerogenne wyróżniono wywierające efekt bezpośredni (*direct-acting*) oraz wymagające aktywacji prokancerogeny. Do pierwszych należą czynniki alkilujące, w tym niektóre leki przeciwnowotworowe (cyklofosfamid, chlorambucyl) i związki acetylujące, np. 1-acetylimidazol. Prokancerogeny to wspomniane już wyżej węglowodory (pochodne antracenu, benzopiren) i aminy aromatyczne oraz substancje pochodzenia roślinnego i produkty mikrobiologiczne (aflatoksyna, grzyeofulwina). Wśród tych ostatnich znajduje się m.in. betel (popularna w Azji używka z pieprzu żuwego i włókien palmy areki) – jeden z głównych czynników rozwoju raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej.

Na uwagę zasługuje fakt, iż wśród 10 najczęściej występujących nowotworów 8 jest związanych z paleniem tytoniu. Nałogowi temu przypisuje się 30% zgonów z powodu nowotworów. Do schorzeń, w których tytoń jest głównym czynnikiem ryzyka, należą nowotwory jamy ustnej i gardła, rak płuca, krtani i przełyku. W przypadku raka pęcherza

moczowego, nerki, żołądka, jelita grubego, trzustki i szyjki macicy tytoń stanowi dodatkowy czynnik przyczyniający się do rozwoju nowotworów. Ryzyko zachorowania jest przy tym zbliżone, niezależnie od sposobu inhalowania (papierosy, fajka).

Do lat 90. XX w. ponad 40% Polaków płci męskiej umierało przedwcześnie w wyniku schorzeń związanych z paleniem tytoniu [6]. Zgodnie ze stanowiskiem Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) 91% zgonów z powodu nowotworów układu oddechowego wśród Polaków jest wynikiem tego nałogu [3]. Dla społeczeństw Stanów Zjednoczonych i Europy wskaźnik ten szacowany jest na ok. 85–89%, dla populacji świata – na 70%. Polska zajmuje drugie miejsce, jeżeli chodzi o wartość standaryzowanego wskaźnika DALY (*disability adjusted life year*), określającego liczbę lat życia, jaką tracą chorzy w wyniku uszczerbku na zdrowiu lub przedwczesnego zgonu z powodu choroby nowotworowej (ryc. 1) [3].

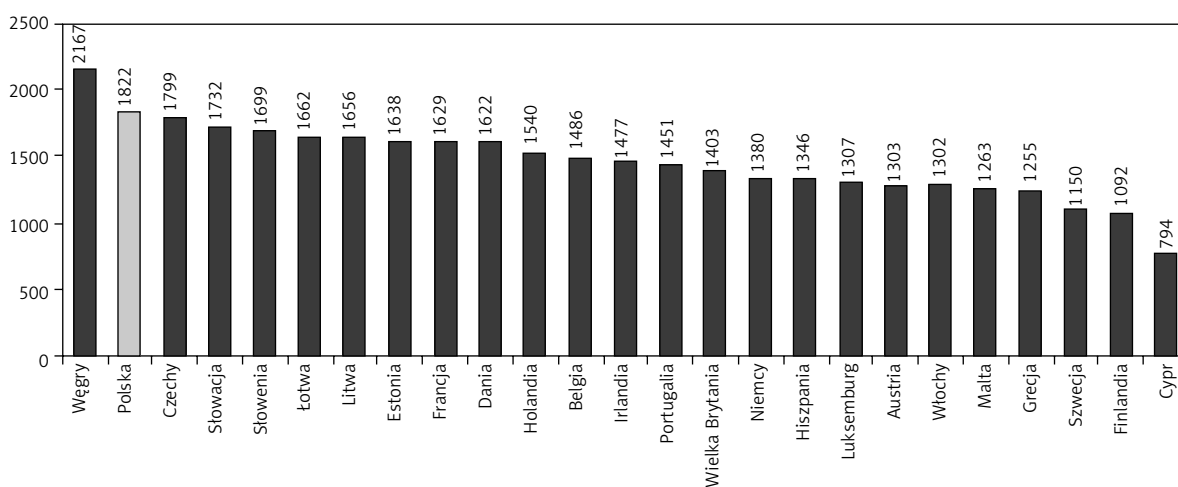
Obecnie na świecie tytoniu używa ok. 1,2 mld osób, głównie w krajach rozwijających się. Na podstawie aktualnych trendów można przyjąć, że w wyniku ekspozycji na różne formy tytoniu do 2030 r. umierać będzie corocznie 8 mln osób [7].

Negatywny wpływ palenia tytoniu związany jest z działaniem rakotwórczym wielu składników dymu tytoniowego. Dym papierosowy składa się z ponad 4000 składników: 95% strumienia stanowi 400–500 związków gazowych, a ok. 3500 to cząsteczki stałe [8]. Główny strumień powstaje podczas aktywnego wdychania i jest podstawowym źródłem ekspozycji na dym dla palacza. Tłący się papieros (poza kolejnym „zaciąganiem się”) wytwarza tzw. boczny strumień, powodujący zanieczyszczanie środowiska i narażenie biernych

palaczy na negatywne skutki palenia [8]. Za uzależnienie od papierosów w największym stopniu odpowiada nikotyna.

Główny strumień dymu zawiera wiele potencjalnych związków rakotwórczych oraz wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, aminy aromatyczne, N-nitrozoaminy, a także inne związki, takie jak benzen, chlorek winylu, arsenu czy chromu. W dymie tytoniowym obecne są też bizmut, polon, radon i produkty jego rozpadu [8].

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) zidentyfikowała co najmniej 50 substancji rakotwórczych obecnych w dymie tytoniowym [9, 10]. Właściwości kancerogenne wykazują produkty niepełnego spalania tytoniu, w tym policykliczne węglowodory aromatyczne (benzopiren, dwubenzopiren, benzoantracen, metylochryzen). Szczególnie istotne są wspomniane wyżej, specyficzne dla tytoniu N-nitrozoaminy powstające zarówno podczas przetwarzania tytoniu, jak i palenia. Wiąże się je z rozwojem raka płuca (m.in. 4-[metylonitrozamino]-1-[3-pirydylo]-1-butanon w raku gruczołowym), raka przełyku, trzustki, jamy ustnej i gardła oraz pęcherza moczowego. N-nitrozoaminy dostarczane są bezpośrednio do płuc przez inhalację dymu tytoniowego. Są też wchłaniane i mogą trafiać do płuc drogą krążenia ogólnoustrojowego [8]. Aktywność rakotwórcza wielu związków narasta po przejściu w krótkotrwałą postać elektrofilną pod wpływem metabolizmu tkankowego. Zdolność do indukcji np. hydroksylazy aryłowej węglowodorów (odpowiedzialnej za aktywizację karcynogenu) jest uwarunkowana genetycznie. Na indywidualne ryzyko zachorowania na nowotwory wpływa prawdopo-



Rycina 1. Wskaźnik DALY (*disability adjusted life year*) wg danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [3]

Figure 1. DALY (*disability-adjusted life year*) according to WHO [3]

dobnie równowaga między aktywacją a detoksykacją szkodliwych związków [8].

Narastająca liczba chorych na nowotwory związana jest m.in. z rozpowszechnianiem się nałogu palenia papierosów [11]. Przez wiele lat Polska należała do krajów o wyjątkowo wysokim zużyciu tytoniu [6, 12]. Wystarczy przypomnieć, że nowotwory w lokalizacji tytoniozależnej stanowiły w połowie lat 60. przyczynę ok. 24% zgonów z powodu chorób nowotworowych u mężczyzn i 6% u kobiet, a po 30 latach odpowiednio 48% i 8%. W połowie lat 70. do początku lat 80. ubiegłego stulecia codziennie paliło papierosy 65–75% mężczyzn w wieku 20–60 lat [12], a w niektórych grupach wiekowych prawie 80% należało do kategorii kiedykolwiek palących. Prawie 70% kobiet wówczas nigdy nie paliło. Do końca lat 80. XX w. narastające ryzyko nowotworów złośliwych płuca i krtani należało u mężczyzn w Polsce do najwyższych na świecie. Najwyższa na świecie była też w Polsce lat 80. konsumpcja papierosów. Następnie zużycie tytoniu uległo zmniejszeniu w związku z kryzysem gospodarczym i ekonomicznym oraz wskutek wdrożonych ograniczeń prawnych [6, 13]. Szacuje się, że w wyniku prowadzonej na szeroką skalę kampanii społecznej w latach 1992–2008 ponad 4 mln osób postanowiło rzucić palenie [14, 15]. Według oficjalnych danych konsumpcja papierosów do 2010 r. zmniejszyła się o 30% [16]. Między 1980 r. a 2013 r. odsetek palących zmniejszył się wśród kobiet z 32% do 18%, a wśród mężczyzn z 65% do 28% [6].

## Rak płuca a palenie tytoniu

Rak płuca (RP) stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest zarówno najczęściej występującym nowotworem złośliwym, jak i najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie, niezależnie od płci. Ponad połowa (58%) przypadków RP występuje w krajach Europy Zachodniej. W populacji mężczyzn stanowi on 21% wszystkich nowotworów i przyczynę 29% zgonów. W populacji chorujących na nowotwory kobiet ogółem co dwudziesta cierpi na RP (5%), a niemal co dziesiąta (9%) umiera z tego powodu [17]. Rocznie z powodu RP umiera w Stanach Zjednoczonych więcej mieszkańców niż osób cierpiących na nowotwory złośliwe prostaty, piersi i jelita grubego łącznie [17]. Nastąpiło znaczne zwiększenie występowania RP w krajach rozwijających się – stanowi on blisko połowę (49,9%) przypadków, podczas gdy w roku 1980 było to ok. 31% [18].

Szacunkowa liczba chorych na RP na całym świecie wzrosła od 1985 r. o 51% (o 44% u mężczyzn

i 76% u kobiet). Wzrost zachorowań u kobiet wiązanym jest z faktem, że istotne rozpowszechnienie palenia papierosów wśród kobiet obserwowano ok. 20 lat później, niż miało to miejsce u mężczyzn [19].

W Polsce RP odpowiada za 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych w populacji ogólnej, 31% wszystkich zgonów z powodu chorób nowotworowych u mężczyzn i 15% u kobiet. Rak płuca powoduje u mężczyzn istotny wzrost umieralności na nowotwory złośliwe spowodowane paleniem tytoniu.

W Polsce zachorowalność na RP ogółem wynosi ok. 20 tys. chorych rocznie, w tym 4 tys. wśród kobiet i 16 tys. wśród mężczyzn. W 2010 r. na RP zachorowało ponad 14 tys. Polaków i 6 tys. Polek, zmarło z tego powodu 15 tys. mężczyzn i 6 tys. kobiet. W 2011 r. wśród 144 336 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe raki płuca rozpoznano u 9% kobiet i 20–23% mężczyzn [2, 20]. Według prognoz z 2011 r. w 2015 r. w Polsce liczba zachorowań na nowotwory płuc wyniosła ok. 6770 kobiet i 14 700 mężczyzn [3, 5].

Najmniej zachorowań na nowotwory płuc obserwuje się w województwie podkarpackim, najwięcej w pomorskim, warmińsko-mazurskim, kujawsko-pomorskim, łódzkim i dolnośląskim. Współczynniki zachorowań osiągały tam w 2011 r. odpowiednio 37,7–43,2 oraz 60,2–65,7 na 100 tys. mieszkańców (Krajowy Rejestr Nowotworów). Liczba chorych na RP rośnie wraz z wiekiem. Średni wiek zachorowania to 60 lat, a szczyt zachorowań przypada między 55. a 70. rokiem życia [5]. Według danych *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) z lat 2004–2008 średni wiek w chwili rozpoznania RP wynosi 71 lat. Nie stwierdzono w tej analizie RP u pacjentów poniżej 20. roku życia. Około 0,2% nowotworów płuc rozpoznano u pacjentów w wieku 20–34 lat, 1,5% u osób w wieku 35–44 lat, 8,8% – 45–54 lat, 20,9% – 55–64 lat, 31,1% – 65–74 lat, 29% – 75–84 lat i 8,3% u osób powyżej 85. roku życia [19]. Spośród krajów Europy wyższy niż Polska szacowany współczynnik zachorowań na nowotwory płuc (na 100 tys. mieszkańców) stwierdzono w 2012 r. tylko w Danii i na Węgrzech (55,2 vs 58,0 vs 72,7) [8]. Wartość średnia dla 27 krajów Unii Europejskiej w tych prognozach wynosiła 44,1 [8].

Zmiany w zachowaniach zdrowotnych i spadek zużycia papierosów spowodowały, że wg Krajowego Rejestru Nowotworów standaryzowany współczynnik umieralności z powodu RP u mężczyzn obniżył się z 71,1 na 100 000 osób w 1990 r. do 56,2 w 2010 r. [6]. Niepokojącym zjawiskiem jest utrzymujący się, szczególnie wysoki wśród innych krajów, odsetek palących kobiet [21]. W przedziale 35.–44. rok życia liczba osób palących wśród kobiet

i mężczyzn jest prawie równa (34% kobiet i 32% mężczyzn) [14]. W konsekwencji podczas gdy wskaźniki umieralności z powodu RP wśród mężczyzn maleją, u kobiet rosną.

Najważniejszy czynnik rozwoju RP stanowi dym tytoniowy (90%). Rak płuca rozwija się u 10–20% palaczy. Częstość zachorowań jest wprost proporcjonalna do czasu (zwłaszcza powyżej 20 tzw. paczolat) oraz liczby wypalanych papierosów [18]. Palenie 20 papierosów dziennie zwiększa ryzyko zachorowania na RP ok. 20–25 razy. Ryzyko rozwoju RP u mężczyzny palącego 30 papierosów na dobę jest 10-krotnie wyższe w stosunku do niepalącego. W przypadku wypalania 40 papierosów dziennie ryzyko rośnie aż 60-krotnie! Palenie papierosów przez 30 paczolat zwiększa ryzyko zachorowania na RP 20 razy u kobiet i 60 razy u mężczyzn [18].

Ryzyko RP, choć w mniejszym stopniu niż palenie papierosów, zwiększa również palenie fajki lub cygar. Bezpieczeństwa nie zapewniają ani papierosy o niskiej (*light*) lub bardzo niskiej (*ultra-light*) zawartości nikotyny i substancji smołowych, ani stosowanie filtrów, które nie zmniejszają umieralności z powodu raka. Należy pamiętać, że na ogół zawartość nikotyny i związków smolistych w papierosach mierzona jest standaryzowanymi urządzeniami mechanicznymi (*smoking machines*) [8]. Mogą one pomniejszać rolę indywidualnej ekspozycji na dym. Skład strumienia dymu może bowiem znacznie się zmieniać w zależności od rodzaju papierosa, czasu trwania i natężenia inhalacji przez palacza oraz czasu trwania chłodzenia dymu przed jego wdychaniem [22]. Chociaż użycie filtra zmniejsza ilość smoły i nikotyny w głównym strumieniu dymu, efekt filtrów również zmienia się zależnie od ściskania końcówki przez usta czy palce oraz głębokości wdychania [8]. Papierosy o niskiej wydajności filtrów są postrzegane jako czynnik ryzyka wzrostu częstości występowania gruczolaka płuc [22]. Pozbawione ochronnego nabłonka oskrzela obwodowe podczas głębokiej inhalacji dymu są narażone na działanie czynników rakotwórczych, w tym nitrozoamin, związanych z indukcją raka gruczolowego [22].

Należy też pamiętać o skutkach narażenia na bierne palenie papierosów. Jeżeli uwzględnić skutki takiej ekspozycji na dym tytoniowy, tj. śmierć w przebiegu RP, innych chorób układu oddechowego, zawału serca czy udaru mózgu, to szacowana liczba zgonów z powyższych przyczyn sięga w krajach Unii Europejskiej 80 tys. rocznie, z czego 90% dotyczy ekspozycji w miejscu zamieszkania, a 10% w pracy [23].

Ocenia się, że 30–50% osób niepalących obciążonych RP była biernymi palaczami, na ogół mieszkającymi z palaczami tytoniu. Wśród osób

mieszkających z palaczem ryzyko zachorowania na RP jest dwukrotnie wyższe, a zgonu z tego powodu o 15% większe niż wśród osób bez takiego narażenia [23]. Uwzględnia się ponadto predyspozycje genetyczne (aktywacja protoonkogenów, unieczynnienie genów supresorowych), czynniki żywieniowe (ochronny wpływ karotenoidów, negatywny wpływ diety bogatotłuszczowej, wysokocholesterolowej) czy przewlekłe stany zapalne (zmiany bliznowate, przebyte choroby – przewłoka obturacyjna choroba płuc, idiopatyczne włóknienie płuc, gruźlica, astma, zapalenia płuc).

Uwagę zwracają czynniki środowiskowe i zawodowe, w tym ekspozycja na zanieczyszczenie powietrza, narażenie na związki chemiczne (m.in. azbest, chrom, beryl, radon, nikiel, metale ciężkie, węglowodory aromatyczne) czy promieniowanie jonizujące. Należy jednak pamiętać, że to palenie papierosów pozostaje bezsprzecznie najważniejszym czynnikiem epidemiologicznym. W ocenie Alberga i wsp. czynne palenie znajduje się na czołowym miejscu wśród przyczyn RP (90%). Narażenia zawodowe stanowią 9–15%, radon – 10%, a zanieczyszczenie środowiska zewnętrznego 1–2% szacowanych powodów RP [24].

### Klasyfikacja histopatologiczna raka płuca

Rak płuca wywodzi się z komórek nabłonka dróg oddechowych, przy czym wyróżniono jego dwie główne kategorie histopatologiczne [19, 25]. Rzadziej występujący typ drobnokomórkowy (DRP) stwierdza się u co piątego chorego na RP (15–20%), natomiast dominujący, niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) dotyczy 80–85% pacjentów [19, 25]. Niedrobnokomórkowy rak płuca obejmuje chorych z rakiem płaskonabłonkowym (30–40%), gruczolowym (35–38%), wielkomórkowym (2,9–10%) oraz ok. 5% innych, rzadszych rodzajów nowotworu, przy czym poszczególne typy histologiczne cechuje różny obraz kliniczny [19, 25].

Rak płaskonabłonkowy (RPL), stanowiący 40% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca, częściej występuje wśród mężczyzn i jest w większym stopniu zależny od narażenia na dym tytoniowy. Charakteryzuje go dość wolny rozwój, do rozsięgu choroby dochodzi drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dotyczy zwykle dużych oskrzeli, stąd charakterystyczny obraz guza przywnękowego w obrazie RTG. Rak płaskonabłonkowy częściej występuje u osób starszych. Ma to związek z postępującymi zmianami w naczyniach limfatycznych ograniczających ryzyko przerzutów drogą chłonki.

Gruczolakorak występuje u co trzeciego chorego z pierwotnym nowotworem płuc. Częściej rozpoznawany jest wśród kobiet, a wpływ dymu

tytoniowego na jego rozwój jest dużo mniejszy niż w wypadku RPL. Zwykle zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych obwodowych części płuc, toteż rzadziej wykrywa się go w badaniu cytologicznym płwociny. Charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, często jednak nacieka opłucną, a bogate unaczynienie guza przyczynia się do szybkiego powstawania przerzutów odległych, w tym do mózgowia. W ciągu kilku ostatnich dekad występowanie gruczolakoraka znacznie się zwiększyło. W Stanach Zjednoczonych stanowi on obecnie ok. 40% przypadków RP. Zastępuje raka płaskonabłonkowego jako najbardziej rozpowszechniony podtyp NDRP [26].

Rak wielkokomórkowy stanowi mniej niż 10% wszystkich pierwotnych nowotworów płuc. Duże, jak nazwa wskazuje, komórki wykazują niekiedy cechy różnicowania neuroendokrynnego. Obraz kliniczny nowotworu jest podobny do gruczolakoraka. Występuje w dużych i średnich oskrzelach, czasem obwodowo. Rozwijają się szybko zarówno miejscowo, jak i poprzez przerzuty odległe.

Raka drobnokomórkowego (20–25% przypadków pierwotnych nowotworów płuc ogółem) charakteryzuje agresywny, szybki wzrost z wcześnie pojawiającymi się przerzutami do węzłów chłonnych i zmianami odległymi w kościach, szpiku kostnym, ośrodkowym układzie nerwowym, tkankach miękkich czy skórze. Drobnokomórkowy rak płuca ma najsilniejszy związek z paleniem papierosów. Obejmuje zwykle duże oskrzela (przywętkowe części płuc), zajmując węzły chłonne węzły i śródpiersia. Choć wykazuje wysoką wrażliwość na chemio- i radioterapię, to rozpoznanie DRP wiąże się ze złym rokowaniem. Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem proliferacji komórkowej. U większości pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się cechy rozsiewu choroby. Rak ten wywodzi się z komórek o aktywności neuroendokrynniej, toteż chorobie często towarzyszą neurologiczne i endokrynologiczne objawy zespołów paranowotworowych [19, 25]. Pojawiają się zaburzenia elektrolitowe (hiperkalcemia, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny – SIADH), zespół Cushinga, cechy zespołu rakowiaka. Rakowi drobnokomórkowemu przypisuje się też występowanie encefalopatii, zwyrodnienia mózdzku, neuropatii obwodowych, polimialgii czy zespołu Lamberta-Eatona. Do objawów paranowotworowych zalicza się ponadto skórne objawy tocznia czy twardziny układowej, rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, pałeczkaty kształt palców wskutek osteoartropatii przerostowej. Na paranowotworowy charakter zmian wskazywać mogą też powikłania zakrzepowo-zatorowe (zatory tętnicze, wędrujące

zapalenie żył, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – DIC, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia) oraz niedokrwistość.

## Możliwości terapeutyczne

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. O ile leczenie RP uległo w ciągu ostatnich 20 lat istotnym zmianom, o tyle nie przyniosło to znaczącej poprawy wyników terapii. Szansę na wyleczenie ma mniej niż 10–15% chorych, toteż roczna umieralność jest zbliżona do liczby nowych zachorowań. W Polsce umieralność zarówno u kobiet (14 na 100 tys. mieszkańców), jak i mężczyzn (69 na 100 tys.) należy do najwyższych w Unii Europejskiej. Dane amerykańskie z lat 2001–2007 wskazują na nieco lepsze rokowanie – 5 lat przeżywa 15,6% mieszkańców Stanów Zjednoczonych [18, 19, 25] – pozostają one jednak nadal w znacznym kontraście do danych dotyczących innych, wiodących przyczyn zgonów wśród chorych na nowotwory w Stanach Zjednoczonych. Szansę na pięcioletnie przeżycie ma w USA, wg niektórych szacunków, 90–100% chorych na raka prostaty czy raka piersi, 93% chorych na czerniaka i 66% chorych na raka jelita grubego [17]. Niekorzystne są statystyki pochodzące z Chin i krajów rozwijających się, gdzie szansa na wyleczenie dotyczy mniej niż 9% pacjentów [18]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2003–2005 rok od rozpoznania RP przeżywa ogółem 36,5% chorych (41,7% kobiet, 34,9% mężczyzn), pięć lat jedynie 13,1% pacjentów (16,9% kobiet, 11,9% mężczyzn). Poprawa wyników leczenia o 1% pozwalałaby uniknąć zgonu ok. 200 chorych rocznie, tj. tylu osób, ile umiera w Polsce z powodu takich nowotworów, jak chłoniaki niezłośliwe, mięsaki, nowotwory jądra czy nosogardzieli.

Większość (80%) rozpoznań ustalanych jest w III lub IV stopniu rozwoju NDRP. Rokowanie jest tym gorsze, im bardziej zaawansowany jest nowotwór, im gorszy jest stan ogólny chorego oraz im więcej stwierdza się chorób współistniejących. Czynnikiem istotnie pogarszającym rokowanie jest też wiek pacjenta. Tymczasem 50% nowotworów rozpoznawanych jest powyżej 65. roku życia, a co czwarty chory przekroczył 70 lat.

W NDRP w chwili diagnozy do leczenia chirurgicznego kwalifikowanych jest jedynie ok. 20% chorych. Do pierwotnej interwencji chirurgicznej kwalifikują się przy tym chorzy w stopniu zaawansowania I, II i IIIA z cechą N1. Odsetek przeżyć pięcioletnich u chorych poddanych resekcji mięszu płuca w I stopniu zaawansowania NDRP wynosi 50–70%. W II stopniu 5 lat przeżywa mniej niż co drugi chory (30–50%), w stopniu III 10–30%. Ogółem

**Tabela 1.** Ocena stopnia zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca – klasyfikacja TNM**Table 1.** TNM classification for non-small cell lung cancer

<b>T</b>	
Tx	niemożliwy do oceny
T0	nie stwierdza się guza
T1	guz o średnicy < 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T2	średnica > 3 cm lub zajęcie oskrzela głównego w odległości < 2 cm od ostrogi głównej, lub naciekanie opłucnej, lub towarzysząca niedodma, lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki niezajmujące całego płuca
T3	każda wielkość guza z naciekaniem: ściany klatki piersiowej, przepony, opłucnej śródpiersiowej, osierdzia lub guz oskrzela głównego < 2 cm od ostrogi głównej, lub guz z niedodmą lub zapaleniem całego płuca
T4	każda wielkość guza z naciekaniem: śródpiersia, serca, wielkich naczyń, tchawicy, przełyku, kręgow, ostrogi głównej lub wysięk opłucnowy, lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płuca co ognisko pierwotne
<b>N</b>	
Nx	niemożliwe do oceny
N0	nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza
N2	przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza i/lub węzłach rozwidlenia tchawicy
N3	przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowych po stronie guza
<b>M</b>	
Mx	niemożliwa do oceny
M0	brak przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe

spośród leczonych operacyjnie pacjentów z NDRP pięć lat przeżywa co trzeci chory (30%). Za pierwotnie nieoperacyjne stopnie zaawansowania uważa się stadia IIIA z cechą N2 (u wybranych chorych można zastosować chemioterapię przedoperacyjną), IIIB (możliwość leczenia chemicznego i/lub radioterapii) oraz stopień IV, w którym możliwość terapii przyczynowej ograniczona jest do paliatywnej chemioterapii lub radioterapii. W nieoperacyjnym NDRP odsetek przeżyć pięcioletnich nie przekracza 5%, przy czym 60% chorych w momencie rozpoznania znajduje się w stopniu zaawansowania IIIB i IV, a kolejne 20% w IIIA. Przewidywany średni czas przeżycia w fazie rozsiewu NDRP wynosi około roku. Im większe zaawansowanie w chwili rozpoznania, większa utrata sprawności i masy ciała, tym gorsze rokowanie.

W niewielkiej grupie chorych na NDRP (4–10%) możliwe jest stosowanie celowanego leczenia molekularnego. Dotyczy to chorych na gruczolakoraka z mutacją w genie *EGFR* lub rearanżacją *ALK*.

W DRP podstawowa kwalifikacja zaawansowania uwzględnia stadium choroby ograniczonej (*limited disease* – LD) bądź rozległej (*extensive disease* – ED). Stadium choroby ograniczonej (20–30% DRP) rozpoznawane jest w sytuacji, gdy zmiany są ograniczone do jednej połowy klatki piersiowej oraz węzłów chłonnych wnęk (jedno- lub obustronnie) i/lub śródpiersia (jedno- lub obustronnie),

i/lub nadobojczykowych (po stronie guza i przeciwnej). Możliwa jest również obecność płynu wysiękowego w jamie opłucnej po stronie guza. Do stadium ED (70–80% DRP) zalicza się wszystkich chorych, którzy wykroczyli poza definicję LD.

Rak drobnokomórkowy wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Przerzuty odległe obecne są na ogół już w chwili rozpoznania. W przypadku niepodjęcia leczenia czas przeżycia nie przekracza 6–8 tygodni. Podstawą leczenia DRP jest chemioterapia, a w postaci LD – radiochemioterapia. U wszystkich chorych z odpowiedzią na chemioterapię stosuje się profilaktycznie napromienianie mózgowia. Większość chorych umiera w ciągu dwóch lat. Tylko w przypadku LD notuje się nieliczne wyleczenia.

Do bardzo złego rokowania RP przyczynia się brak objawów występujących we wczesnym okresie choroby. Objawy RP związane są ze wzrostem miejscowym guza, obecnością zmian przerzutowych, stanem ogólnym chorego oraz towarzyszeniem zespołów paranowotworowych. Jeden z częstszych objawów RP stanowi kaszel, który występuje u ok. 45–75% chorych, przy czym u co trzeciego wiąże się z odkrztuszaniem wydzieliny. Często powoduje nasilenie bólu w klatce piersiowej, zaburzenia snu, nudności [27]. Wcześniej i z większą częstością pojawia się w przypadku guzów położonych centralnie (zwykle rak płaskonabłonkowy i drobnokomórkowy), rzadziej w obwodowo położonych rakach

gruczołowym i wielkokomórkowym. Wzmoczonej czujności wymaga obecność krwi w odkrztuszonej wydzielinie. U 19–29% chorych, u których występuje krwioplucie, rozpoznaje się RP. Objaw powoduje narastanie lęku i obawę przed śmiercią [26]. W badaniach Davidsona i wsp. zaburzenia oddychania podczas snu zgłaszało jedynie 15% chorych [28], natomiast w zaawansowanej fazie choroby duszność występuje u 70–90% pacjentów w ostatnich 6 tygodniach życia [27]. W porównaniu z innymi grupami chorych na nowotwór pacjenci z RP częściej cierpią z powodu bezsenności. W grupie pacjentów poddanych chemo- lub radioterapii we wczesnej fazie raka problem dotyczy ponad połowy chorych (52%) [28].

## Profilaktyka

Szansę na pięcioletnie przeżycie ma ok. 52% chorych, u których RP został rozpoznany w fazie guza pierwotnego, bez przerzutów. Szansa ta ulega jednak drastycznemu ograniczeniu do ok. 3,6%, jeśli nowotwór rozpoznano w fazie rozsiewu i przerzutów odległych [18]. Wobec tak złego rokowania istotne pozostaje pytanie o możliwości wczesnego wykrywania, chemoprewencji, poprawy efektów leczenia oraz programy na rzecz zaprzestania palenia.

Bezspornie podstawowym działaniem jest zapobieganie zarówno czynnemu, jak i biernemu narażeniu na dym tytoniowy [29]. W latach 70. i 80. Polska była krajem o bardzo wysokiej częstości występowania nałogu palenia i wysokiej umieralności z powodu RP wśród mężczyzn. Wdrożenie kompleksowych działań ograniczających, opartych na zaleceniach WHO i doświadczeniach innych krajów, przyczyniło się do spektakularnego spadku częstości palenia, szczególnie u mężczyzn. Doprowadziło to do znacznego zmniejszenia zachorowalności i umieralności na RP u mężczyzn oraz poprawy stanu zdrowia publicznego w Polsce [6].

Ryzyko RP jest zależne również od czasu zaprzestania palenia. Dla mężczyzn, którzy rzucili palenie w wieku 60, 50, 40 i 30 lat, skumulowane ryzyko zachorowania na RP w wieku 70 lat wynosi odpowiednio 10%, 6%, 3% i 2% [30]. Palacze, którzy zaprzestają palenia przed osiągnięciem wieku średniego, ograniczają ryzyko o ponad 90% [18]. Po 15 latach od rzucenia palenia ryzyko RP u byłego palacza jest mniejsze o 80–90% w porównaniu z osobami, które nadal pałą [6]. Powrót do średniego zagrożenia rozwoju RP w ogólnej populacji niepalących osiąga się po ok. 15–20 latach [18]. Zaprzestanie palenia najsilniej wpływa przy tym na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego (minimum 5–10 lat przerwy), w mniejszym stopniu raka gruczołowego.

Przesiewowe badania radiologiczne płuc i cytologiczne płwociny nie wpływają na obniżenie umieralności z powodu RP. Przesiewowa spiralna tomografia komputerowa wykonywana corocznie u nałogowych palaczy po 50. roku życia jest bardziej czuła i zmniejsza umieralność, ale jest bardzo kosztowna i ze względu na niską swoistość wiąże się z ryzykiem wykonywania niepotrzebnych procedur inwazyjnych w przypadku wyników fałszywie dodatnich.

Prowadzone są też badania nad negatywnym wpływem narażenia zawodowego, promieniowania jonizującego, molekularnymi i genetycznymi aspektami kancerogenezy płuc i wreszcie możliwościami leczenia chorych z zastosowaniem indywidualnych, opartych na typowaniu genetycznym terapii celowanych [18].

## Podsumowanie

Rozpoznanie choroby nowotworowej niesie ze sobą znaczące skutki zdrowotne, emocjonalne i społeczne [1]. Rak płuca jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Rocznie z jego powodu umiera niemal tyłu chorych, ile stwierdza się nowych zachorowań. Wobec krótkiego czasu przeżycia i agresywnego przebiegu schorzenia pacjenci z RP stanowią liczną grupę chorych obejmowanych opieką paliatywną. Jej wdrażanie na różnych, również wczesnych, etapach leczenia wywiera istotny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów i ich rodzin.

## Oświadczenie

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Jędrzejewski M, Thallinger C, Mroziak M i wsp. Public perception of cancer care in Poland and Austria. *Oncologist* 2015; 20: 28–36.
2. Potrykowska A, Strzelecki Z, Szymborski J i wsp. Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2014.
3. Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce. Dokument w ramach projektu „Strategia walki z rakiem w Polsce w latach 2015–2024”. Polskie Towarzystwo Onkologiczne, 16 maja 2014 r.
4. Nowotwory jako problem medyczny i społeczny. Mierniki epidemiologiczne. Zarys epidemiologii nowotworów złośliwych. Wyniki leczenia nowotworów złośliwych. Organizacja walki z rakiem w Polsce. Grant „Modyfikacja i wdrożenie programu nauczania onkologii w polskich uczelniach medycznych”. Katedra Onkologii AM, Wrocław 2008.
5. Czapliński J, Panek T (red.). *Diagnoza Społeczna 2013: Warunki i jakość życia Polaków*. Rada Monitoringu Społecznego, Warszawa 2013.
6. Jassem J, Przewoźniak K, Zatoński W. Tobacco control in Poland – successes and challenges. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 280–285.



7. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. The MPOWER package. World Health Organization, Geneva 2008.
8. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950–1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307-364.
9. Smith CJ, Perfetti TA, Rundle MA i wsp. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 371-383.
10. Smith CJ, Perfetti TA, Rundle MA i wsp. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 183-205.
11. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD i wsp. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59: 494-504.
12. Zatoński W, Przewoźniak K (red.). *The Health Consequences of Tobacco Smoking in Poland*. Ariel, Warsaw 1992.
13. Ustawa z dnia 8 kwietnia 2010 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej. *Dz. U.* 2010 Nr 81 poz. 529.
14. Ministry of Health of Poland: *Global Adult Tobacco Survey. Poland 2009–2010*. Ministry of Health, Warsaw 2010.
15. Moskalewicz J, Kiejna A, Wojtyński B (red.). *Kondycja psychiczna mieszkańców Polski: raport z badań „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostęp do psychiatrycznej opieki zdrowotnej – EZOP Polska”*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2012.
16. Globalny sondaż dotyczący używania tytoniu przez osoby dorosłe (GATS) Polska 2009–2010. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawski Uniwersytet Medyczny.
17. Siegel R, Ward E, Brawley O i wsp. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236.
18. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605-644.
19. Howlader N, Noone AM, Krapcho M i wsp. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*, National Cancer Institute, Bethesda. Updated November 18, 2015.
20. *Uprzedź nowotwór i ciesz się życiem – efektywna profilaktyka chorób nowotworowych oraz promocja zdrowego stylu życia w powiecie sztumskim. Projekt w ramach Programu PL13 „Ograniczenie społecznych nierówności w zdrowiu” z funduszy Norweskiego Mechanizmu Finansowego oraz środków budżetu państwa, 2015.*
21. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM i wsp., GATS Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012; 380: 668-679.
22. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994; 54: 5284-5295.
23. Hill S, Blakely T, Kawachi I i wsp. Mortality among "never smokers" living with smokers: Two cohort studies, 1981-4 and 1996-9. *BMJ* 2004; 328: 988-989.
24. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 21S-49S.
25. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1367-1380.
26. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. Washington 2004. CDC Publication No 7829.
27. Krajnik M, Malec-Milewska M, Wordliczek J. *Chory na nowotwór. Kompendium postępowania w wybranych sytuacjach klinicznych*. Medical Education, Warszawa 2015; 147-149.
28. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD i wsp. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002; 54: 1309-1321.
29. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123 (Suppl 1): 50S-59S.
30. Peto R, Darby S, Deo H i wsp. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323-329.