

Hitna stanja u pacijenata s karcinomom pluća

Petrović, Vlatka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:949960>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vlatka Petrović

Hitna stanja u pacijenata s karcinomom pluća

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pulmologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Sonje Badovinac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Sonja Badovinac, dr. med.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ADH - antidiuretski hormon

AJCC (eng. American Joint Committee on Cancer) - Američka združena komisija za rak

ALK (eng. Anaplastic lymphoma kinase) – kinaza anaplastičnog limfoma

CT - kompjuterizirana tomografija

CTLA4 (eng. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated antigen 4) - antigen 4 povezan s aktivnošću citotoksičnih T-limfocita

EGFR (eng. Epidermal growth factor receptor) – receptor epidermalnog faktora rasta

EKG - elektrokardiogram

FN - febrilna neutropenija

G-CSF (eng. Granulocyte-colony stimulating factor) - čimbenik rasta granulocita

Gy - Grey

IMRT (eng. Intensity-modulated radiation therapy) - intenzitetno modulirana radioterapija

IV - intravenozno

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

KRAS (eng. Kirsten rat sarcoma virus) – Kirstenov virus sarkoma štakora

MR - magnetska rezonanca

MSCT (eng. Multi-slice computed tomography) - višeslojna CT

NSCLC (eng. Non-small cell lung cancer) - karcinom pluća nemalih stanica

PET-CT - pozitronska emisijska-kompjuterizirana tomografija

PD-1 (eng. Programmed death-ligand 1 receptor) – receptor za ligand programirane stanične smrti 1

PD-L1 (eng. Programmed death-ligand 1) - ligand programirane stanične smrti 1

PTHrP (eng. Parathyroid hormone related protein) - protein povezan s paratireoidnim hormonom

RTG – rendgen

ROS1 (eng. ROS proto-oncogene 1) – ROS protoonkogen 1

SCLC (eng. Small cell lung cancer) - karcinom pluća malih stanica

SIADH (eng. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) - sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona

SVSC (eng. Superior vena cava syndrome) - sindrom gornje šuplje vene

TNM (eng. tumour, node, metastasis) - tumor, limfni čvor, metastaze

TTF-1 (eng. Thyroid Transcription Factor -1) – tiroidni transkripcijski faktor 1

VATS (eng. Video-assisted thoracoscopic surgery) - video-asistirana torakoskopska kirurgija

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. KARCINOM PLUĆA.....	2
4.1. DEFINICIJA	2
4.2. EPIDEMIOLOGIJA	2
4.3. PODJELA KARCINOMA PLUĆA	3
4.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA.....	4
4.4. LIJEČENJE	4
5. HITNA STANJA KOD KARCINOMA PLUĆA	6
5.1. PARANEOPLASTIČNI SINDROMI.....	6
5.1.1. Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona.....	6
5.1.2. Maligna hiperkalcemija	7
5.2. STRUKTURNE KOMPLIKACIJE.....	8
5.2.1 Opstrukcija velikih dišnih puteva	8
5.2.2. Masivna hemoptiza.....	9
5.2.3 Sindrom gornje šuplje vene	9
5.2.4. Maligna kompresija kralježnične moždine	10
5.2.5. Hernijacija mozga uslijed intrakranijalnih metastaza.....	11
5.2.6. Patološka fraktura kosti	12
5.2.7. Maligni perikardijalni izljev	12
5.3. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA.....	13

5.3.1. Postoperativne komplikacije.....	13
5.3.2. Komplikacije kemoterapije.....	14
5.3.2.1. Ekstravazacija citostatika.....	14
5.3.2.2. Gastrointestinalni problemi.....	14
5.2.2.3. Sindrom lize tumora.....	15
5.2.2.4. Febrilna neutropenija	16
5.3.3. Komplikacije radioterapije	17
5.3.4. Komplikacije imunoterapije	17
6. ZAKLJUČAK	19
7. ZAHVALE	20
8. LITERATURA.....	21
9. ŽIVOTOPIS	25

1. SAŽETAK

Hitna stanja u pacijenata s karcinomom pluća

Vlatka Petrović

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrti povezanih s karcinomom u cijelom svijetu, a karakterizira ga njegova agresivna priroda i vrlo loša prognoza. Često ostane neotkriven do uznapređovalog stadija, zbog čega se danas sve više radi na razvijanju programa za probir i rano otkrivanje karcinoma pluća. Uobičajena klinička slika pacijenta s karcinomom pluća uključuje kašalj, zaduhu, bol u prsima i hemoptizu. Mogućnosti liječenja, uključujući operaciju, kemoterapiju, zračenje i imunoterapiju, u posljednjih su nekoliko desetljeća izrazito napredovale. Međutim, liječenje karcinoma pluća i dalje predstavlja ozbiljan izazov, pogotovo u hitnim stanjima koja može izazvati. Razlikujemo tri skupine hitnih stanja kod karcinoma pluća: paraneoplastični sindromi, strukturne komplikacije i komplikacije liječenja. Svako od ovih hitnih stanja zahtijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje onkologe, pulmologe, radiologe, specijaliste hitne medicine i torakalne kirurge. Tehnološko-medicinski napredak doveo je do razvoja novih tehnika snimanja i novih, ciljanih terapija, čime se znatno poboljšala kvaliteta zbrinjavanja ovih hitnih stanja. Usredotočujući se na preventivnu skrb, iskorištavajući tehnološki napredak te potičući suradnju zdravstvenih djelatnika, medicinska zajednica može bolje odgovoriti na hitne izazove koje postavljaju ovi hitni slučajevi. Takva sveobuhvatna strategija ključna je za poboljšanje ishoda, produljenje preživljenja te poboljšanje kvalitete života bolesnika.

2. SUMMARY

Emergency conditions in patients with lung cancer

Vlatka Petrović

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, characterized by its aggressive nature and very poor prognosis. It often remains undetected until advanced stages, which is why there is increasing effort to develop screening programs for the early detection of lung cancer. The typical clinical presentation of a lung cancer patient includes cough, shortness of breath, chest pain, and haemoptysis. Treatment options, including surgery, chemotherapy, radiation, and immunotherapy, have advanced significantly over the past few decades. However, treating lung cancer remains a serious challenge, especially in emergencies that it can cause. There are three groups of emergencies in lung cancer: paraneoplastic syndromes, structural complications, and treatment complications. Each of these emergencies requires a multidisciplinary approach involving oncologists, pulmonologists, radiologists, emergency medicine specialists, and thoracic surgeons. Technological and medical advances have led to the development of new imaging techniques and new targeted therapies, significantly improving the quality of care for these emergencies. By focusing on preventive care, leveraging technological advances, and fostering collaboration among healthcare professionals, the medical community can better address the urgent challenges posed by these emergencies. Such a comprehensive strategy is crucial for improving outcomes, extending survival, and enhancing the quality of life for patients.

3. UVOD

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrti povezane s karcinomom u svijetu. Predstavlja značajne izazove ne samo u kroničnom liječenju, već i u akutnim krizama koje može izazvati. Pacijenti s uznapredovalim karcinomom generiraju 4 milijuna posjeta odjelima hitne pomoći godišnje (1). Hitna stanja kod karcinoma pluća kritični su događaji koji mogu dramatično utjecati na ishode liječenja pacijenata te često zahtijevaju brzu medicinsku intervenciju. Variraju od paraneoplastičnih sindroma, preko strukturnih komplikacija vezanih uz rast i diseminaciju tumora, pa sve do komplikacija liječenja, a svaki od njih predstavlja jedinstven klinički izazov (2). Razumijevanje patofiziologije, brzo prepoznavanje i primjenjivanje odgovarajućeg liječenja od ključne su važnosti za zdravstvene djelatnike.

4. KARCINOM PLUĆA

4.1. DEFINICIJA

Karcinom bronha i pluća obuhvaća zloćudne tumore nastale iz stanica respiratornog epitela bronha, bronhiola i alveola.

4.2. EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom pluća teška je i često smrtonosna bolest koja danas predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu. U Hrvatskoj se godišnje otkrije više od 3000 novih slučajeva karcinoma pluća, a gotovo 90 % njih čine pušači (3). Prema podacima Registra za rak u Republici Hrvatskoj je 2020. godine od karcinoma dušnika, bronha i pluća obolilo 2276 muškaraca te 959 žena. Od posljedica bolesti te je godine umrlo gotovo 2000 muškaraca i 800 žena (4). U svijetu je 2020. godine od karcinoma dušnika, bronha i pluća obolilo 2,2 milijuna ljudi, a umrlo gotovo 1,8 milijuna.

Karcinom pluća je bolest koja prvenstveno pogađa starije odrasle osobe, a većina slučajeva dijagnosticira se kod osoba starijih od 65 godina. Nažalost, često se dijagnosticira u uznapredovalom stadiju, što dovodi do nižih ukupnih stopa preživljenja u usporedbi s mnogim drugim karcinomima.

Republika Hrvatska 2020. godine započinje s provedbom Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća. Ciljna skupina ovoga probira su osobe između 50 i 75 godina starosti koje su aktivni pušači ili su prestali pušiti unutar 15 godina prije probira uz pušački staž od minimalno 30 godina (30 pack/years) (3). Na probir se do sada odazvalo više od 20 000 ljudi, među kojima je kod njih više od 1000 utvrđena sumnja na karcinom pluća.

Razumijevanje epidemiologije karcinoma pluća ključno je za razvoj učinkovitih strategija prevencije, metoda ranog otkrivanja i pristupa ciljanom liječenju. Rješavanjem promjenjivih čimbenika rizika, promicanjem prestanka pušenja i podizanjem svijesti o utjecaju izloženosti okoliša možemo raditi na smanjenju tereta karcinoma pluća na globalnoj razini.

4.3. PODJELA KARCINOMA PLUĆA

Podjela primarnog karcinoma pluća temelji se prvenstveno na histološkom i citološkom izgledu tumora. Većinu karcinoma čine ne-sitnostanični karcinomi (85 %), a ostatak otpada na sitnostanične karcinome. Iako znatno rjeđi, sitnostanični karcinomi (SCLC) imaju tendenciju bržeg rasta i širenja, a u vrijeme dijagnosticiranja dvije trećine bolesnika ima udaljene metastaze. Unutar skupine ne-sitnostaničnih karcinoma pluća (NSCLC) 30 % otpada na karcinome pločastih stanica. Pojavljuju se obično kod starijih muškaraca, pušača, a najčešće je riječ o centralnim, hilarnim lezijama sa širenjem u okolne limfne čvorove. Udaljene metastaze javljaju se kasnije nego kod ostalih NSCLC-a. Danas najčešći histološki tip karcinoma pluća je adenokarcinom pluća, a čini oko 40 % karcinoma pluća. Češći je kod žena, mladih i u nepušača, a uglavnom je smješten u perifernim dijelovima pluća. Ukoliko se u potpunosti odstrani, petogodišnje preživljenje je 100 %. Ako se na maloj biopsiji i citološkom materijalu ne nalaze jasni morfološki dijagnostički elementi koji bi upućivali na to da se radi o adenokarcinomu, u određivanju histološkog tipa potrebno je primjenjivati protutijela koja su pozitivna u adenokarcinomu pluća (TTF-1 i napsin). S adenokarcinomima pluća povežemo nekoliko vrsta mutacija koje predstavljaju terapijske mete "pametnih lijekova". Mutacija EGFR gena pojavljuje se najčešće u mlađih, žena, nepušača i Azijata, a kod bjelačke populacije nalazi se u 10 – 15 % adenokarcinoma. Mutacije u ALK genu pojavljuju se također češće kod mlađih i nepušača, kao i mutacija ROS1. U gotovo 30 % adenokarcinoma nalazi se mutacija KRAS gena koja je negativan prognostički pokazatelj, a pojavljuje se češće kod starijih, muškaraca i pušača. Neki tumori imaju relativno visoku ekspresiju bjelančevine PD-L1 (eng. *Programmed death-ligand 1*) koja se može vezati za PD-1 (eng. *Programmed death-ligand 1 receptor*) na površini T-limfocita te na taj način inhibirati odgovor imunološkog sustava na tumor. Otprilike 10 % NSCLC-a čini krupnostanični karcinom pluća, definiran kao slabo diferencirani karcinom bez jasne žljezdane, pločaste ili neuroendokrine diferencijacije (5).

4.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Simptomi karcinoma pluća nespecifični su, variraju od pacijenta do pacijenta, a uključuju kašalj, zaduhu, hemoptizu, bolove u prsima te sistemske simptome poput gubitka tjelesne mase. Nažalost, većina ovih simptoma javlja se tek kada je karcinom u uznapredovalom stadiju (6).

Važno je naglasiti kako većina ovih simptoma može biti uzrokovana brojnim drugim stanjima osim karcinoma pluća. Međutim, pacijenti koji su pod povećanim rizikom za obolijevanje, a kod kojih se ovi simptomi s vremenom pogoršavaju, trebali bi pobuditi liječnikovu sumnju na karcinom pluća.

Nakon postavljanja sumnje na karcinom pluća neophodna je dijagnostička obrada s ključnim ciljevima dokaza bolesti, određivanjem histološkog tipa karcinoma i profila prediktivnih biomarkera te određivanjem stadija bolesti. Dijagnostika karcinoma pluća zasniva se na slikovnim metodama. Iako je prva metoda najčešće RTG srca i organa prsne šupljine zbog njegove široke dostupnosti, suvremena dijagnostika karcinoma pluća temelji se na CT-u prsnog koša i abdomena, MR-u i PET CT-u (7). Najvažnije metode dobivanja tkivnog uzorka karcinoma pluća za patohistološku analizu i analizu prediktivnih tumorskih markera obuhvaćaju bronhoskopiju s biopsijom, endobronhalni ultrazvuk sa iglenom punkcijom limfnih čvorova u medijastinumu, transtorakalnu biopsiju pod kontrolom MSCT-a, biopsiju pleure i analizu pleuralnog izljeva te kiruršku biopsiju primarnog tumora ili metastatskih promjena.

4.5. LIJEČENJE

Liječenje karcinoma pluća zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluju onkolozi, radiolozi, pulmolozi, torakalni kirurzi i brojni drugi zdravstveni djelatnici. Cilj liječenja je eliminirati karcinom, kontrolirati njegov rast i simptome te poboljšati kvalitetu života. Za pacijente je ključno da razgovaraju o svojim specifičnim dijagnozama i mogućnostima liječenja sa svojim timom o personaliziranom planu liječenja definiranom sukladno prirodi i stadiju bolesti te njihovim kliničkim tegobama, potrebama i preferencijama.

Kako bismo mogli odrediti prikladnu terapiju za bolesnika, potrebno je odrediti stadij bolesti. Osim terapijskog značaja, određivanje stadija bolesti ima i prognostički značaj. Stadij se određuje na temelju TNM klasifikacije, pri čemu se za tumore pluća koristi osmo izdanje smjernica od strane AJCC (eng. *American Joint Committee on Cancer*). Na temelju ove klasifikacije tumori se svrstavaju u 4 glavna stadija bolesti (I-IV), pri čemu viši stadiji imaju lošiju prognozu. Operacija je glavni pristup liječenju NSCLC-a u ranom stadiju te uključuje uklanjanje karcinoma i obližnjih limfnih čvorova u prsnoj koži. Broj limfnih čvorova koji se uklanjaju ovisi o vrsti operacije koja se izvodi. Razlikujemo lobektomiju (koja je prvi izbor) i klinastu (segmentalnu) resekciju koje se mogu obaviti kao otvorena operacija ili kao videoasistirana torakoskopska kirurgija (VATS). VATS se obično preporučuje za tumore I. stadija. Limfni čvorovi uklonjeni tijekom operacije pregledavaju se pod mikroskopom kako bi se provjerilo jesu li u njima prisutne tumorske stanice. Ako se karcinom proširio na limfne čvorove, daljnje se liječenje nastavlja adjuvantnom kemoterapijom ili radioterapijom. Adjuvantna kemoterapija obično se daje bolesnicima s II. stadijem NSCLC-a, a može se uzeti u obzir i za pojedine bolesnike I. stadija. Pri odlučivanju za adjuvantnu kemoterapiju liječnik uzima u obzir opće zdravstveno stanje pacijenta te njegov oporavak poslije operacije. Prvi izbor je kombinacija dvaju lijekova (od kojih je jedan cisplatina), a pacijent najčešće prođe tri ili četiri ciklusa liječenja. Adjuvantna radioterapija može se davati nakon operacije bolesnicima s II. stadijem NSCLC-a. Ako je tumor veći od 5 cm i/ili se nalazi u sredini pluća, prvi je izbor radikalna radioterapija konvencionalnog (svakodnevnog) ili ubrzanog rasporeda. (8).

U posljednjem desetljeću došlo je do značajnijeg razvoja imunoterapije razvojem inhibitora kontrolnih točaka i njihovom primjenom u liječenju NSCLC-a. Te kontrolne točke su signalni putevi koji moduliraju i održavaju toleranciju na vlastite antigene te moduliraju i aktiviraju odgovor imunološkog sustava. Najviše proučavani inhibitori kontrolnih točaka jesu CTLA4 (engl. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated antigen 4*), PD-1 (engl. *Programmed death-ligand 1 receptor*), koji su eksprimirani uglavnom na T-limfocitima te PD-L1 (engl. *Programmed death-ligand 1*), koji je eksprimiran na tumorskim stanicama, tumorinfiltrirajućim makrofazima, dendritičkim stanicama i T-limfocitima (9).

5. HITNA STANJA KOD KARCINOMA PLUĆA

Hitna stanja kod karcinoma pluća možemo podijeliti u tri velike skupine: paraneoplastični sindromi, strukturne komplikacije vezane uz rast i diseminaciju tumora te komplikacije liječenja. Sljedećih nekoliko poglavlja ovoga rada sadrže detaljan opis svakog od ovih stanja.

5.1. PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

Paraneoplastični sindromi rijetki su poremećaji uzrokovani odgovorom imunološkog sustava na tumor. U širom smislu, riječ je o sindromima koje čine simptomi uzrokovani tvarima koje izlučuje tumor (10). Primjeri najčešćih paraneoplastičnih sindroma kod karcinoma pluća su sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) te maligna hiperkalcemija. SIADH se obično pojavljuje uz SCLC, dok se maligna hiperkalcemija susreće kod bolesnika s karcinomom pluća pločastih stanica.

5.1.1. Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona

SIADH nalazimo u 7 – 16 % slučajeva SCLC-a i povezuje se s lošijim ishodom u bolesnika s SCLC-om (11).

Antidiuretski hormon (ADH) normalno oslobađa hipofiza. Primarni okidač za njegovo oslobađanje je visoka koncentracija natrija. Budući da se mnoge kemijske reakcije u našem tijelu oslanjaju upravo na natrij, važno je da se njegova koncentracija održava konstantnom. Još jedan okidač za oslobađanje ADH iz hipofize je nizak krvni tlak. Povećavanjem reapsorpcije vode u distalnim kanalićima i sabirnim cijevima nefrona, ADH uzrokuje "štednju" vode koncentriranjem urina i smanjenjem volumena urina (12).

SCLC-i građeni su od neuroendokrinih stanica – istih stanica koje luče hormone. U slučaju SIADH, tumorske stanica izlučuju ADH i uzrokuju "skokove" u njegovim razinama. Za razliku od otpuštanja ADH koje kontrolira hipofiza, ADH koji se oslobađa iz tumorskih stanica nije potisnut niskim razinama natrija ili normalnim volumenom krvi. Upravo ova činjenica lučenje ADH čini neodgovarajućim kod SIADH. Neki kemoterapijski lijekovi koji

se koriste za liječenje karcinoma pluća, uključujući kemoterapiju na bazi platine i metotreksat, također povećavaju količinu otpuštenog ADH (13).

Glavni uzrok simptoma SIADH-a je hiponatremija. Ona je posljedica zadržavanja vode u tijelu zbog prekomjernog lučenja ADH koje se događa u SIADH-u. Dok blaga hiponatremija rijetko uzrokuje simptome, umjerena do teška hiponatremija može dovesti do grčeva u mišićima i mišićne slabosti, mučnine i povraćanja, glavobolje, poremećaja ravnoteže i konfuzije. U iznimno rijetkim slučajevima kada je hiponatremija vrlo teška može doći do napadaja i kome (14).

Prvi korak u liječenju SIADH je restrikcija unosa tekućine (500 – 1000 mL dnevno). Smanjenim unosom tekućine tijelo može izlučiti višak vode kojeg je uzrokovalo prekomjerno lučenje ADH te postići optimalan volumen ekstracelularne tekućine. U nekim slučajevima liječnici mogu propisati diuretike poput furosemida koji povećavaju izlučivanje urina i potiču izlučivanje viška vode. Teški slučajevi hiponatrijemije mogu zahtijevati nadoknadu natrija putem intravenskih slanina otopina kako bi se uspostavila zdrava ravnoteža elektrolita u tijelu. Identificiranje i rješavanje okidača za SIADH presudno je za dugoročno liječenje, zato je u slučaju SIADH povezanog s SCLC-om potrebno započeti onkološku terapiju ukoliko se radi o novootkrivenom SCLC-u (13).

5.1.2. Maligna hiperkalcemija

Hiperkalcijemija je poremećaj elektrolita kojeg karakterizira povišenje koncentracije kalcija u krvi, uzimajući u obzir da su normalne razine kalcija u plazmi za odrasle između 2,14 i 2,53 mmol/L. Maligna hiperkalcemija čest je nalaz u pacijenata s karcinomom (44 %), a najčešće se nalazi kod uznapredovalih stadija karcinoma. Razlikujemo 3 najčešća mehanizma koja dovode do maligne hiperkalcemije: tumorska sekrecija proteina sličnog paratireoidnom hormonu (PTHrP prema engl. *parathyroid hormon related protein*), osteolitične metastaze s lokalnim oslobađanjem citokina i tumorska produkcija 1,25-dihidroksivitamina D (kalcitriola). Klinički znakovi i simptomi hiperkalcemije variraju od blagih i teških pa do životno ugrožavajućih, ovisno o težini hiperkalcemije i brzini kojom se ona razvila. Pacijenti se najčešće prezentiraju umorom, slabošću, konstipacijom, smanjenom

koncentracijom i konfuzijom. Liječenje se zasniva na snižavanju koncentracije kalcija u serumu i, ako je moguće, na liječenju podležeće maligne bolesti. Snižavanje koncentracije kalcija u serumu postiže se povećanim unosom vode, prekidanjem uzimanja lijekova i dodataka prehrani koji uzrokuju hiperkalcemiju (tiazidni diuretici, litij, vitamin D, terapija kalcijevim karbonatom), povećanjem tjelesne aktivnosti i prekidanjem uzimanja sedativa i analgetika. Simptomatske bolesnike čija razina kalcija u serumu prelazi 12 mg/dL ili asimptomatske osobe čija razina prelazi 14 mg/dL treba odmah početi liječiti antihiperkalcemijskom terapijom koja uključuje rehidraciju fiziološkom otopinom, diuretike Henleove petlje, kalcitonin, bisfosfonate ili denosumab. Odglađanje antihiperkalcemijske terapije može značajno ugroziti život pacijenta te dovesti do kome i smrti (15).

5.2. STRUKTURNE KOMPLIKACIJE

Strukturne komplikacije povezane su s rastom i diseminacijom tumora i u njih ubrajamo: opstrukciju velikih dišnih puteva, masivnu hemoptizu, sindrom gornje šuplje vene, malignu kompresiju kralježnične moždine, hernijaciju mozga uslijed intrakranijalnih metastaza, patološke frakture i maligni perikardijalni izljev.

5.2.1. Opstrukcija velikih dišnih puteva

Maligna opstrukcija velikih dišnih puteva može biti posljedica niza malignih bolesti ali je najčešće povezana s direktnim rastom karcinoma pluća u lumen dišnog puta i javlja se u gotovo 30% bolesnika s karcinomom pluća u nekoj fazi maligne bolesti (16). Opstrukcija velikih dišnih puteva klinički se manifestira sa respiratornim simptomima zaduhe, stridora, hemoptize, kašlja te febriliteta uslijed postopstruktivnih pneumonija (17).

CT s kontrastom i bronhoskopija ključne su dijagnostičke metode otkrivanja uzroka, mjesta i stupnja centralne opstrukcije a u slučaju značajne opstrukcije terapijska interventna bronhoskopija s rekanalizacijom velikih dišnih puteva i eventualnim postavljanjem endotrahealnog stenta predstavlja najvažniji modalitet liječenja (18).

5.2.2. Masivna hemoptiza

Masivna hemoptiza je iskašljavanje više od 100ml krvi u jednom iskašljaju ili više od 600 ml tijekom 24-h perioda te predstavlja životno ugrožavajuće stanje s fatalnim ishodom u jednoj trećini slučajeva. Najčešći uzrok masivnih hemoptiza u bolesnika starijih od 40 godina je karcinom pluća sa sveukupnom stopom hemoptiza u 10-20% bolesnika ali sa fatalnim ishodom od 3% (19). Krvarenje kod ozbiljnih hemoptiza najčešće je iz bronhalne (90%) a rjeđe iz plućne (5%) cirkulacije. Dijagnostička obrada zasniva se na CT-u s kontrastom i bronhoskopiji kojima se otkriva mjesto krvarenja, uzrok i vaskularno porijeklo promjene a terapijske opcije obuhvaćaju endovaskularnu embolizaciju, terapijsku bronhoskopiju a rjeđe operativni zahvat (20).

5.2.1. Sindrom gornje šuplje vene

Sindrom gornje šuplje vene (SVCS) ima karakterističnu i često upečatljivu kliničku prezentaciju koja ponekad može ugroziti život pacijenta. Nastaje postupnom opstrukcijom gornje šuplje vene na mjestu gdje ona ulazi u desni atrij, što dovodi do edema i retrogradnog protoka. Ta opstrukcija može biti uzrokovana vanjskom kompresijom gornje šuplje vene ili trombom. Karcinom pluća najčešća je maligna tvorba koja dovodi do kompresije. SVCS javlja se u 5 – 10 % pacijenata s karcinomom pluća (21).

Klinički znakovi uključuju cijanozu, pletoru, distenziju potkožnih žila i edem ruku, glave i vrata. Edem može ugroziti funkciju grkljana i ždrijela uzrokujući dispneju, stridor, kašalj, promuklost i disfagiju. Ozbiljnija posljedica je i cerebralni edem, uzrokujući glavobolje, smetenost, a ponekad i komu. Srčani minutni volumen može se prolazno smanjiti akutnom opstrukcijom gornje šuplje vene. Međutim, zbog protjecanja venske krvi kroz kolaterale, brzo se uspostavlja normalan povratak krvi u srce (22).

Procjena stanja pacijenta započinje anamnezom i fizikalnim pregledom, a posebnu pažnju treba posvetiti trajanju simptoma, prethodnim invazivnim postupcima i zloćudnim bolestima. U sindromu gornje šuplje vene povezanom s karcinomom pluća, RTG prsnog koša gotovo uvijek otkriva masu, obično u medijastinumu i to s desne strane. Hilarna adenopatija se opaža u 50% bolesnika, a pleuralni izljevi u 25%. CT s kontrastom pruža optimalnu vizualizaciju

gornje šuplje vene i može locirati stupanj venske opstrukcije, razlikovati trombozu od ekstrinzične kompresije te identificirati kolateralne protoke. Drugi testovi koji mogu pomoći u odabranih pacijenata uključuju ultrazvuk i MR venografiju. Venogrami mogu pokazati točnu lokaciju opstrukcije, ali takve informacije obično nisu potrebne za optimalno planiranje liječenja (23).

Liječenje sindroma gornje šuplje vene uzrokovane karcinomom pluća zasniva se na smanjenju maligne opstrukcije. 75% pacijenata primjećuje simptomatsko poboljšanje unutar 3 do 4 dana od početka radioterapije ili kemoterapije, a 90% osjeti veliko olakšanje unutar jednog tjedna. Antitumorski lijekovi predstavljaju terapiju izbora za liječenje sindroma gornje šuplje vene uzrokovano SCLC-om obzirom da je on vrlo osjetljiv na citotoksičnu kemoterapiju. Za brzo olakšavanje simptoma ovoga sindroma danas se sve češće primjenjuje postavljanje stenta u gornju šuplju venu, a upravo je ono ponekad jedino rješenje kod recidivirajućih tumora. Diuretici mogu privremeno olakšati simptome respiratorno kompromitiranim pacijentima. Bolesnici sa sindromom gornje šuplje uzrokovanim karcinomom pluća obično imaju uznapredovalu bolest, a medijan preživljenja je šest mjeseci od prezentacije prvih simptoma (23).

5.2.2. Maligna kompresija kralježnične moždine

Maligna kompresija kralježnične moždine posljedica je izravnog pritiska karcinoma na duralnu vreću. Najčešće se javlja u pacijenata s karcinomom dojke, ali je povezana i s karcinomom pluća, multiplim mijelomom, limfomom i karcinomom prostate. Javlja se u oko 5 % pacijenata s karcinomom te može dovesti do razvoja paralize ako se liječenje odgodi na samo nekoliko sati (24).

Najčešći simptom je novonastala bol u leđima, pogotovo ona bol koja se pogoršava kad pacijent legne. Bol prilikom vertebralne perkusije karakterističan je nalaz za kompresiju kralježnične moždine. Ova bol češće je praćena motoričkim, nego senzoričkim deficitom, zbog čega većina pacijenata ne može ni samostalno hodati. Bez pravovremene medicinske intervencije ova bol postaje progresivna i može dovesti do paralize (25).

Dijagnoza maligne kompresije kralježnične moždine postavlja se MR-om uz primjenu kontrastnog sredstva gadolinija. CT mijelografija koristi se u slučaju kada je MR kontraindiciran ili nedostupan (24).

Ako se dijagnosticira maligna kompresija kralježnične moždine, bolesnici trebaju primiti IV udarnu dozu od 10 mg deksametazona nakon koje slijedi doza održavanja od 4-6 mg (IV ili oralno) svakih 6-8 h. Istodobno se treba odmah razmotriti mogućnost neurokirurškog ili radioterapijskog liječenja. Ukoliko je indicirano, bolesnike treba podvrgnuti maksimalnoj resekciji i stabilizaciji tumora, nakon čega slijedi postoperativna radioterapija primijenjena u 10-15 frakcija s ukupnom dozom zračenja od 25-40 Gy. U bolesnika kod kojih je operacija kontraindicirana, palijativna radioterapija je standard liječenja. Nove mogućnosti liječenja poput stereotaktičke radiokirurgije i vertebroplastike mogle bi pružiti određeno simptomatsko olakšanje pacijentima koji se ne mogu podvrgnuti operaciji (24).

5.2.5. Hernijacija mozga uslijed intrakranijalnih metastaza

Najčešći uzrok hernijacije mozga su intrakranijalne metastaze a karcinom pluća predstavlja najčešće primarno sjelo maligne bolesti (20%) (26). Radi se o onkološkom hitnom stanju koje zahtjeva hitnu procjenu i zbrinjavanje kako bi se izbjegle ozbiljne neurološke sekvele ili smrt (27). Hernijacija mozga nastaje porastom intrakranijalnog tlaka zbog prisutnog patološkog intrakranijalnog procesa i posljedičnog pomaka moždanog tkiva kroz čvrste strukture lubanje te se klasificira u četiri različita tipa subfalcini, transalarni, transtentorijalni i tonzilarni (28).

CT mozga je najčešće korištena primarna dijagnostička metoda kod sumnje na hitna stanja središnjeg živčanog sustava dok je MR mozga s kontrastom najpreciznija i najosjetljivija dostupna metoda (28).

Terapijski pristup sastoji se od intravenske primjene manitola i deksametazona koji imaju prolaznim djelovanjem i neurokirurškog liječenja kao terapijskog modaliteta s trajnijim učinkom (29).

5.2.6. Patološka fraktura kostiju

Patološka fraktura je prijelom nastao na patološki promijenjenoj kosti maligne ili ne-maligne prirode. Osteoporoza predstavlja najčešći ne-maligni uzrok patoloških prijeloma kostiju dok je karcinom pluća nakon karcinoma dojke drugi najčešći maligni uzrok patoloških prijeloma kostiju (30). 30–65% bolesnika s metastatskim karcinomom pluća će razviti koštane metastaze a do 29% bolesnika s koštanim metastazama zadobit će patološki prijelom kostiju (30). Najčešća sjela patoloških prijeloma su bedrena kost (44%), lumbalna kralježnica (17%) i nadlaktična kost (11%) (31). Patološke frakture kod bolesnika s karcinomom pluća tipično su posljedica osteolitičnih metastaza koje su vidljive kao radiolucetna područja. Slikovna metoda prve linije predstavlja konvencionalni radiogram a CT i MR koriste se za regije kod kojih je otežan pregled zbog superponiranih struktura poput kralježnice i zdjelice.

Kirurško zbrinjavanje je metoda izbora za bolesnike s patološkim prijelomima uz tipično korištenje intramedularnih klinova s koštanim cementom ili artroplastikom zgloba u slučaju prijelom u blizini zgloba (32).

5.2.3. Maligni perikardijalni izljev

Perikardijalni izljev je stanje u kojem dolazi do prekomjernog nakupljanja tekućine u perikardijalnoj šupljini, u kojoj je normalno prisutna samo minimalna količina tekućine. Infekcije, autoimune bolesti (poput lupusa i reumatoidnog artritisa), zatajenje bubrega, srčani udar, prethodna terapija zračenjem, trauma i karcinom najčešći su uzroci. Perikardijalni izljevi javljaju se u 1 - 20 % pacijenata s karcinomom pluća. Ukupna prognoza je loša, sa prosječnim vremenom preživljavanja od 130 do 140 dana (33).

Simptome perikardijalnog izljeva najčešće susrećemo samo u slučaju velikog izljeva koji se brzo razvio. Oni uključuju zaduhu, bolove u prsima, palpitacije, umor, gubitak svijesti te cijanozu (33).

Postavljanje dijagnoze može biti izazovno i temelji se na simptomima, nalazima fizičkog pregleda i nekoliko specifičnih testova. RTG prsnog koša može prikazati simetrično povećano srce, osobito prema dnu, odražavajući nakupljenu tekućinu u uzorku koji stvara "znak boce s

vodom". EKG može pokazati povećani broj otkucaja srca, nisku električnu amplitudu smanjenog električnog signala (smanjuje se putovanjem kroz tekućinu), a ponekad i EKG uzorak koji se naziva električni alternans koji odražava mijenjanje položaj srca dok se kreće unutar viška tekućine. Najkorisniji test je ehokardiogram ili ultrazvuk srca. Potvrda malignog perikardijalnog izljeva je dokaz tumorskih stanica u perikardijalnoj tekućini (34).

Akutni simptomi perikardijalnog izljeva ublažavaju se perikardiocentezom. Međutim, nedavne studije sugeriraju poboljšane rezultate s trajnijim rješenjima, kao što su perikardijalni prozori ili perikardiocenteza sa stalnom drenažom perikarda te kemoterapija kada je indicirana. Preporučuju se konzultacije s onkologom, kardiotorakalnim kirurgom i palijativnom skrbi (34).

5.3. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA

U poglavlju o liječenju karcinoma pluća detaljno su opisane sve metode liječenja koje se danas koriste za suzbijanje ove bolesti. Svaka od ovih metoda, iako značajno povećava preživljenje oboljelih, sa sobom nosi niz potencijalnih komplikacija. Sljedećih nekoliko poglavlja posvećeno je upravo njima.

5.3.1. Postoperativne komplikacije

Kirurško liječenje karcinoma pluća povezano je s nekoliko komplikacija koje mogu utjecati na oporavak i ishode bolesnika. Postoperativne infekcije, poput upale pluća i infekcija rana, česte su i mogu produljiti hospitalizaciju. Značajno krvarenje tijekom ili nakon operacije, osobito kod opsežnih zahvata poput lobektomije ili pulmektomije, predstavlja ozbiljan rizik. Brojni se pacijenti postoperativno suočavaju s trajnom boli koja značajno smanjuje kvalitetu života.

5.3.2. Komplikacije kemoterapije

5.3.2.1. Ekstravazacija citostatika

Ekstravazacija citostatika je ozbiljna nuspojava intravenske primjene citostatika koja zbog opasnosti od ozbiljnog lokalnog oštećenja tkiva zahtijeva hitno liječenje. Jačina oštećenja tkiva uzrokovana ekstravazacijom ovisi o vrsti, koncentraciji i količini lijeka koji je ekstravazirao (35).

Simptomi ekstravazacije mogu varirati ovisno o vrsti lijekova koji se koriste. Neki pacijenti dožive iritantnu ekstravazaciju u kojoj dolazi do razvoja klasičnih znakova lokalne upale na mjestu primjene citostatika (crvenilo, oteklina, toplina i bol). Drugi pak pacijenti dožive vezikantnu ekstravazaciju u kojoj je ozljeda tkiva teška, što može dovesti do nekroze. Ukoliko se mjesto primjene citostatika nalazi u blizini zgloba, postoji mogućnost razvoja kontrakture (36).

Liječenje ekstravazacije citostatika uključuje prekidanje infuzije, lokalnu primjenu topline ili leda, izbjegavanje kompresije područja zahvaćenog upalom te primjenu antidota. Pacijente s nekrozom treba hitno uputiti plastičnom kirurgu jer je povremeno potreban opsežan debridman (36).

5.3.2.2. Gastrointestinalni problemi

Gotovo 20 % hitnih stanja kod karcinoma pluća možemo povezati s gastrointestinalnim problemima. Mučnina i povraćanje su među najčešćim nuspojavama kemoterapije. Razlikujemo akutnu mučninu i povraćanje, koji se javljaju unutar prva 24 sata od primjene kemoterapije, i odgođenu mučninu i povraćanje, koji se mogu pojaviti danima kasnije. Obje vrste mogu dovesti do dehidracije, neravnoteže elektrolita i nutritivnih deficita, ozbiljno narušavajući zdravlje pacijenta. Za ove simptome često se propisuju lijekovi protiv mučnine (antiemetici), a osim toga, važna je i prilagodba prehrane. Pacijentima se preporučuje uzimanje manjih, ali češćih obroka bogatih vitaminima i mineralima (37).

Proljev je još jedna česta gastrointestinalna komplikacija kemoterapije. Ako je čest i obilan, može dovesti do dehidracije, malapsorpcije hranjivih tvari i značajnog gubitka tjelesne mase. Liječenje proljeva obično uključuje primjenu lijekova protiv proljeva i rehidraciju. U težim slučajevima potrebna je intravenska nadoknada tekućine. Promjene u prehrani, kao što je konzumacija hrane s malo vlakana, također mogu biti korisne (38).

Nasuprot tome, zatvor također može biti značajan problem za pacijente koji su podvrgnuti kemoterapiji. Ovaj se problem često pogoršava korištenjem lijekova protiv bolova, poput opioida, koji usporavaju rad crijeva. Smanjena tjelesna aktivnost i promjene u prehrani tijekom liječenja mogu dodatno pridonijeti konstipaciji. Liječenje uključuje povećanje unosa vlakana, dobra hidratacija i korištenje omekšivača stolice ili laksativa za poticanje pražnjenja crijeva (39).

5.3.2.3. Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (SLT) rijetko susrećemo kod pacijenata s karcinomom pluća, ali se radi o hitnom onkološkom stanju koje, ukoliko nije pravovremeno prepoznato i liječeno, nosi visok rizik poboljšavanja i smrtnosti. Nastaje kao posljedica razaranja tumorskih stanica primjenom antitumorskih lijekova što dovodi do oslobađanja unutarstaničnih iona i produkata razgradnje tumorskih stanica u sistemsku cirkulaciju (40).

Pacijenti se mogu prezentirati općom slabošću, febrilitetom, srčanim aritmijama, tetanijom i akutnim zatajenjem bubrežne funkcije, dok u laboratorijskim nalazima nalazimo hiperuricemiju, hiperkalemiju, hiperfosfatemiju i hipokalcemiju (41).

Stanje se prevenira adekvatnom i pravovremenom hidracijom pacijenta za vrijeme i nakon kemoterapijskog liječenja, praćenjem laboratorijskih parametara i diureze, alkalizacijom urina, davanjem urikozurika, diuretika kod oligurije, korekcije hiperkalijemije i hiperfosfatemije infuzijama glukoze s inzulinom, a u najtežim slučajevima u obzir dolazi i hemodijaliza (41).

5.3.2.4. Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija (FN) je iatrogeni sindrom i jedna je od najvažnijih komplikacija liječenja citotoksičnom kemoterapijom kod hematološko-onkoloških bolesnika. Definira se povišenom tjelesnom temperaturom jednokratno izmjenom $> 38,3$ °C ili temperaturom $> 38,0$ °C izmjenom u dva navrata s najmanje 1 h razmaka te sniženim brojem granulocita u krvi ($< 0,5 \times 10^9$ /L ili $< 1,0 \times 10^9$ /L uz očekivani daljnji pad na $< 0,5 \times 10^9$ /L u sljedećih 48 h). Nastaje kao posljedica izravnog toksičnog djelovanja citotoksične terapije na stanice granulocitopoeze u koštanoj srži te predstavlja ozbiljnu i potencijalno smrtonosnu komplikaciju onkološkog liječenja s mortalitetom i do 10 % (a uz prisutnost nepovoljnih rizičnih čimbenika i znatno više) (42).

Faktori rizika za pojavu febrilne neutropenije su povezani s liječenjem (vrsta kemoterapijskog protokola, prethodna teška neutropenija, prethodna intenzivna kemoterapija ili zračenje koštane srži), tumorom (vrsta tumora, zahvaćenost koštane srži tumorom, uznapredovali stupanj bolesti), postojanjem drugih bolesti (KOPB, kardiovaskularne bolesti, bolest jetre, šećerna bolest...) te su vezani uz karakteristike pacijenata (dob, spol, opće stanje, uhranjenost, imunodeficijencija) (42).

Bolesnici s febrilnom neutropenijom imaju značajan morbiditet zbog bakterijskih infekcija, a klinički se najčešće prezentiraju zimicom, tresavicom, vrućicom, tahikardijom, hipotenzijom i slikom toksičnog šoka. Često postoje lezije sluznice usne šupljine i ždrijela, no najčešće ne nalazimo karakteristične lokalne znakove upale (otok, crvenilo i dr.) u kliničkom statusu (42).

Izuzetno je važno započeti s empirijskom antibiotskom terapijom širokog spektra ili kombinacijom dvaju antibiotika uz čimbenik rasta granulocita (GCSF) bez čekanja mikrobioloških nalaza. Prije toga potrebno je uzeti uzorke za mikrobiološke analize (brisevi, hemokulture, urinokultura). Duljina trajanja antimikrobne terapije ovisi o brzini oporavka neutrofila i težini kliničke slike pacijenta. Novija istraživanja pokazuju da hitna uporaba antibiotika u bolesnika s rakom koji imaju febrilnu neutropeniju (optimalno unutar 30 minuta od prezentacije) poboljšava stope preživljenja (42).

5.3.3. Komplikacije radioterapije

Jedna od najčešćih akutnih komplikacija radioterapije kod karcinoma pluća je radijacijski pneumonitis. Riječ je o upali pluća uzrokovanoj zračenjem koja dovodi do simptoma poput zaduhe, kašlja i vrućice. Terapija radijacijskog pneumonitisa zasniva se na primjeni kortikosteroida (npr. prednizona) u trajanju od 14 dana. Početna doza iznosi 20 – 40 mg prednizona na dan, a nakon 14 dana slijedi postepeno snižavanje doze tokom sljedećih 6 tjedana. Teži slučajevi radijacijskog pneumonitisa bez pravovremene liječničke reakcije mogu dovesti do respiratorne insuficijencije (43). Ezofagitis je još jedna česta akutna komplikacija koju susrećemo kod karcinoma pluća liječenih radioterapijom. On se uglavnom javlja kod primjene visokih doza zračenja, a simptomi poput boli i otežanog gutanja značajno narušavaju pacijentovu kvalitetu života. Liječenje radijacijskog ezofagitisa temelji se na odgovarajućoj hidraciji i prehrani te primjeni radioprotektora. Amifostin je organski trifosfat koji neutralizira slobodne radikale kisika koji nastaju tijekom ionizirajućeg zračenja čime ublažava simptome disfagije. Još jedan radioprotektor, glutamin, pokazao se dobrim profilaktičkim sredstvom kod radijacijskog ezofagitisa. Prilagodba prehrane uključuje izbacivanje alkohola, začinjene hrane te vrlo vruće ili hladne hrane. Pomažu i česti, mali obroci. Ponekad je potrebna nutritivna podrška, korištenje dodataka, intravenska hidracija, korekcija elektrolita i potpuna parenteralna prehrana. Obično je potrebna i topikalna ili sistemska analgezija. Profilaktička antifungalna terapija indicirana je zbog povećanog rizika od soora (44). Napredne tehnike radioterapije kao što su radioterapija moduliranog intenziteta (IMRT) i protonska terapija znatno su smanjile pojavu ovih komplikacija. Ove tehnike preciznije pogađaju tumor te na taj način štite okolno zdravo tkivo (45).

5.3.4. Komplikacije imunoterapije

Nuspojave povezane koje proizlaze iz liječenja inhibitorima imunskih nadzornih točaka mogu utjecati na bilo koji organ ili tkivo, ali najčešće djeluju na kožu, debelo crijevo, pluća, jetru i endokrini sustav. Ove se nuspojave obično se pojavljuju unutar nekoliko tjedana ili mjeseci od početka liječenja, ali mogu nastati u bilo koje vrijeme tijekom liječenja - već nakon nekoliko dana nakon prve infuzije, ali ponekad i 1 godinu nakon završetka liječenja.

Najčešće nuspojave za inhibitore CTLA-4 i inhibitore PD-1/PD-L1 su simptomi na koži (poput osipa i svrbeža), gastrointestinalni simptomi (kao što je proljev) češći su kod CTLA-4 inhibitora, dok su simptomi pluća i disfunkcija štitnjače češći kod inhibitora PD-1/PD-L1 (46).

Nuspojave 1. stupnja (blage) ili 2. stupnja (umjereno teške) općenito se liječe simptomatski, bez prekidanja liječenja. Bolesnici s trajnim simptomima 2. stupnja možda će morati preskočiti jednu ili više doza liječenja (kao i primiti simptomatsko liječenje) dok se njihovi simptomi ne poboljšaju. Za bolesnike sa simptomima 3. stupnja (teški) ili 4. stupnja (vrlo teški), liječenje se obično prekida. Oralni ili intravenski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivni lijekovi koriste se za teške ili trajne nuspojave (46).

6. ZAKLJUČAK

Hitna stanja kod karcinoma pluća predstavljaju ozbiljne izazove koji zahtijevaju brze i učinkovite reakcije zdravstvenih djelatnika. Ova hitna stanja potvrđuju izrazito agresivnu prirodu karcinoma pluća te njegov potencijal da ozbiljno ugrozi život bolesnika. Zbrinjavanje ovih stanja zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluju onkolozi, pulmolozi, radiolozi te specijalisti hitne medicine i torakalni kirurzi. Napredak medicinske tehnologije i razvoj i suvremenog liječenje karcinoma pluća koji donosi značajno poboljšanje preživljenja bolesnika s karcinomima pluća dodatno povećava i važnost pravovremenog i uspješnog zbrinjavanja hitnih stanja koja mogu ugroziti povoljne ishode planiranog liječenja. Međutim, ključ leži u ranom otkrivanju, redovitom praćenju i sveobuhvatnim strategijama skrbi prilagođenim jedinstvenoj kliničkoj situaciji svakog bolesnika. Usredotočujući se na ove aspekte, medicinska zajednica može značajno poboljšati kvalitetu života i stopu preživljenja pacijenata s karcinomom pluća koji se suočavaju s hitnim situacijama.

7. ZAHVALE

Veliku zahvalu dugujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Sonji Badovinac, koja me svojim savjetima stručno usmjeravala i pomagala u izradbi ovog diplomskog rada. Posebnu zahvalu upućujem svojim roditeljima, Dolores i Vlatku, sestri Ivi, bakama Ani i Anici te ostatku obitelji koji su me svojom podrškom pratili tijekom cijelog studija. Veliku zahvalnost dugujem i svojim prijateljicama Ani, Eni, Teni, Ivi i Moniki te dečku Domagoju na podršci i motivaciji tijekom studija i pisanja ovog rada. Svojom ste ljubavi i nesebičnom podrškom učinili ovo izazovno putovanje ljepšim.

8. LITERATURA

1. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, Pelosof LC, Gerber DE, Seltzer JA, Bischof JJ, Thomas CR Jr, Akhter N, Mamtani M, Stutman RE, Baugh CW, Anantharaman V, Pettit NR, Klotz AD, Gibbs MA, Kyriacou DN. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *Cancer J Clin.* 2022;72(6):570-593.
2. Gorospe-Sarasúa L, Arrieta P, Muñoz-Molina GM, Almeida-Aróstegui NA. Oncologic thoracic emergencies of patients with lung cancer. *Rev Clin Esp.* 2019;219(1):44-50.
3. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. [Internet] Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024., Zagreb, 2020. [pristupljeno 1.6.2024.]
Dostupno na:
<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2020%20Vijesti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLUC4%86A.pdf>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet] Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu, 2020. [pristupljeno 1.6.2024.]
Dostupno na:
<https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>
5. Križanac Š, Brčić L, Đačić S, Seiwerth S. Bolesti dišnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2018. Str. 410-415.
6. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician.* 2015;91(4):250-256.
7. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J.* 2002;19(4):722-42.
8. American Cancer Society. [Internet] Treatment Choices for Non-Small Cell Lung Cancer, by Stage. The American Cancer Society medical and editorial content team. [pristupljeno 1.6.2024.]
Dostupno na:
<https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/by-stage.html>
9. American Cancer Society. [Internet] Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. [pristupljeno 1.6.2024.]
Dostupno na:
<https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/immunotherapy.html>
10. Medscape. [Internet] Paraneoplastic Syndromes. Santacroce L; 2023. [pristupljeno 2.6.2024.]
Dostupno na:
<https://emedicine.medscape.com/article/280744-overview?form=fpf>

11. Iyer P, Ibrahim M, Siddiqui W, Dirweesh A. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) as an initial presenting sign of non small cell lung cancer-case report and literature review. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:164-167.
12. Tjelesne tekućine i bubrezi. U: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, ur. *Medicinska fiziologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2017. Str. 381-384.
13. WebMD. [Internet] SIADH and Small Cell Lung Cancer: What's the Link?, Watson S; 2022.
[pristupljeno 2.6.2024.]
Dostupno na:
<https://www.webmd.com/lung-cancer/small-lung-cancer-and-siadh>
14. Cleveland Clinic. [Internet] SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion).
[pristupljeno 2.6.2024.]
Dostupno na:
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23976-siadh-syndrome-of-inappropriate-antidiuretic-hormone-secretion>
15. *Journal of Hematology, Oncology and Pharmacy.* [Internet] Management of Hypercalcemia of Malignancy. Patel S, Chung S; 2016.
[pristupljeno 2.6.2024.]
Dostupno na:
<https://jhonline.com/issue-archive/2016-issues/march-vol-6-no-1/16690-management-of-hypercalcemia-of-malignancy>
16. Chhajed PN, Baty F, Pless M et al (2006) Outcome of treated advanced non-small cell lung cancer with and without central air- way obstruction. *Chest* 130:1803–1807.
17. Quint LE (2009) Thoracic complications and emergencies in oncologic patients. *Cancer Imaging* 9:75–82.
18. Chan E. (2011) Malignant airway obstruction: treating central air- way obstruction in the oncologic setting. *UWOMJ* 80:7–9.
19. Kufe DW, Holland JF, Frei E, American Cancer Society (2003) *Cancer medicine* 6. BC Decker, Hamilton.
20. De Potter B, Huyskens J, Hiddinga B, Spinhoven M, Janssens A, van Meerbeeck JP, Parizel PM, Snoeckx A. Imaging of urgencies and emergencies in the lung cancer patient. *Insights Imaging.* 2018(4):463-476.
21. Medscape. [Internet] Superior Vena Cava Syndrome, 2024.
[pristupljeno 2.6.2024.]
Dostupno na:
<https://emedicine.medscape.com/article/460865-overview?form=fpf>
22. *Journal of Thoracic Oncology.* [Internet] Superior Vena Cava Syndrome – A Proposed Classification System and Algorithm for Managment. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC; 2008.
[pristupljeno 3.6.2024.]
Dostupno na:
[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)30443-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)30443-3/fulltext)
23. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet] Diagnosis and Management of Superior Vena Cava Syndrome. Markman M.
[pristupljeno 3.6.2024.]
Dostupno na:

- <https://www.ccjm.org/content/ccjom/66/1/59.full.pdf>
24. Robson P. Metastatic spinal cord compression: a rare but important complication of cancer. *Clin Med (Lond)*. 2014;(5):542-545.
 25. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(11):741-748.
 26. Lewis MA, Mayo C, Hendrickson AW, Mayo C, Moynihan TJ, Mayo C (2011) Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 61:287–314.
 27. Cascino TL (1993) Neurologic complications of systemic cancer. *Med Clin North Am* 77:265–278.
 28. Lame FJ, Ghatak NR (1995) Pictorial essay acquired intracranial herniations: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 165: 967–973.
 29. Khasraw M, Posner JB (2010) Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 9:1214–1227.
 30. De Potter B, Huyskens J, Hiddinga B, Spinhoven M, Janssens A, van Meerbeeck JP, Parizel PM, Snoeckx A. Imaging of urgencies and emergencies in the lung cancer patient. *Insights Imaging*. 2018(4):463-476.
 31. Narazaki DK, de Alverga Neto CC, Baptista AM et al (2006) Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. *Clinics (Sao Paulo)* 61:313–320.
 32. Agarwal MG, Nayak P (2015) Management of skeletal metastases: an orthopaedic surgeon's guide. *Indian J Orthop* 49:83–100.
 33. Cleveland Clinic [Internet] Pericardial Effusion. [pristupljeno 3.6.2024.]
Dostupno na:
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17351-pericardial-effusion>
 34. JAMA Oncology. [Internet] Malignant pericardial effusion or fluid around the heart caused by cancer, 2023. [pristupljeno 3.6.2024.]
Dostupno na:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2811989#:~:text=A%20malignant%20pericardial%20effusion%20is,has%20just%20minimal%20fluid%20present>
 35. CROSBİ. [Internet] Prevencija i liječenje ekstravazacije citostatika. Ljiljana Pomper; 2013. [pristupljeno 4.6.2024.]
Dostupno na:
<https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/738135#:~:text=Ekstravazacija%20citostatika%20je%20ozbiljna%20nuspojava,koli%C4%8Dini%20lijeka%20koji%20je%20ekstravazirao>
 36. Verywellhealth. [Internet] Extravasation: Symptoms, Treatment, and Prevention. Karen Raymakeers; 2022. [pristupljeno 5.6.2024.]
Dostupno na:
<https://www.verywellhealth.com/what-is-extravasation-2252331>
 37. Mayo Clinic. [Internet] Chemotherapy nausea and vomiting: Prevention is best defense [pristupljeno 5.6.2024.]

Dostupno na:

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/chemotherapy/in-depth/cancer/art-20047517>

38. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G, Samson B, Shah A, Thirlwell MP, Vincent MD, Wong R. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol*. 2007;14(1):13-20.

39. University of Rochester Medical Center. [Internet] Constipation and Chemotherapy. [pristupljeno 5.6.2024.]

Dostupno na:

<https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=85&contentid=p07166>

40. Kanchustambham V, Saladi S, Patolia S, Stoeckel D. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in Small Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2017;9(2):1017

41. Hrčak. [Internet] Hitna stanja u onkologiji. Zagreb: Pleština S, Dobrila-Dintinjana R, Pleština S; 2014.

[pristupljeno 5.6.2024.]

Dostupno na:

<https://hrcak.srce.hr/file/212468>

42. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P T*. 2018;43(4):228-232.

43. EviQ. [Internet] Radiation pneumonitis.

[pristupljeno 5.6.2024.]

Dostupno na:

<https://www.eviq.org.au/clinical-resources/radiation-oncology/side-effect-and-toxicity-management/1895-radiation-pneumonitis#management>

44. National Library of Medicine. [Internet] Radiation Esophagitis. Nesheiwat Z, Hina Akbar H, Kahloon A, Mahajan K; 2023.

[pristupljeno 5.6.2024.]

Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499920/>

45. Dalinka MK, Mazzeo VP Jr. Complications of radiation therapy. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1985;23(3):235-67.

46. European Society of Medical Oncology. [Internet] Nuspojave povezane s imunoterapijom i njihovo zbrinjavanje; ESMO vodič za bolesnike.

[pristupljeno 6.6.2024.]

Dostupno na:

<https://www.esmo.org/content/download/260621/5028716/1/HR-ESMO-Nuspojave-Povezane-s-Imunoterapijom-i-Njihovo-Zbrinjavanje-Vodic-za-Pacijente.pdf>

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24. kolovoza 1997. godine u Sisku. Obrazovanje započinjem 2004. godine u Osnovnoj školi Ivana Kukuljevića u Sisku, a 2005. godine upisujem i Osnovnu glazbenu školu Frana Lhotke. Srednjoškolsko obrazovanje započinjem 2012. godine u Gimnaziji Sisak, smjer opća gimnazija. 2017. godine upisujem Medicinski fakultet na sveučilištu u Zagrebu. Za vrijeme pandemije COVID-19 bila sam zaposlena u call-centru našeg fakulteta, a od 4. godine redovito sudjelujem u organizaciji i provedbi Dana zdravstvenih karijera. U svibnju 2024. godine sudjelovala sam u Erasmusovom programu pod nazivom "Speaking about Gender and Sexuality in Family Medicine" na sveučilištu Johannes Kepler u Linzu.