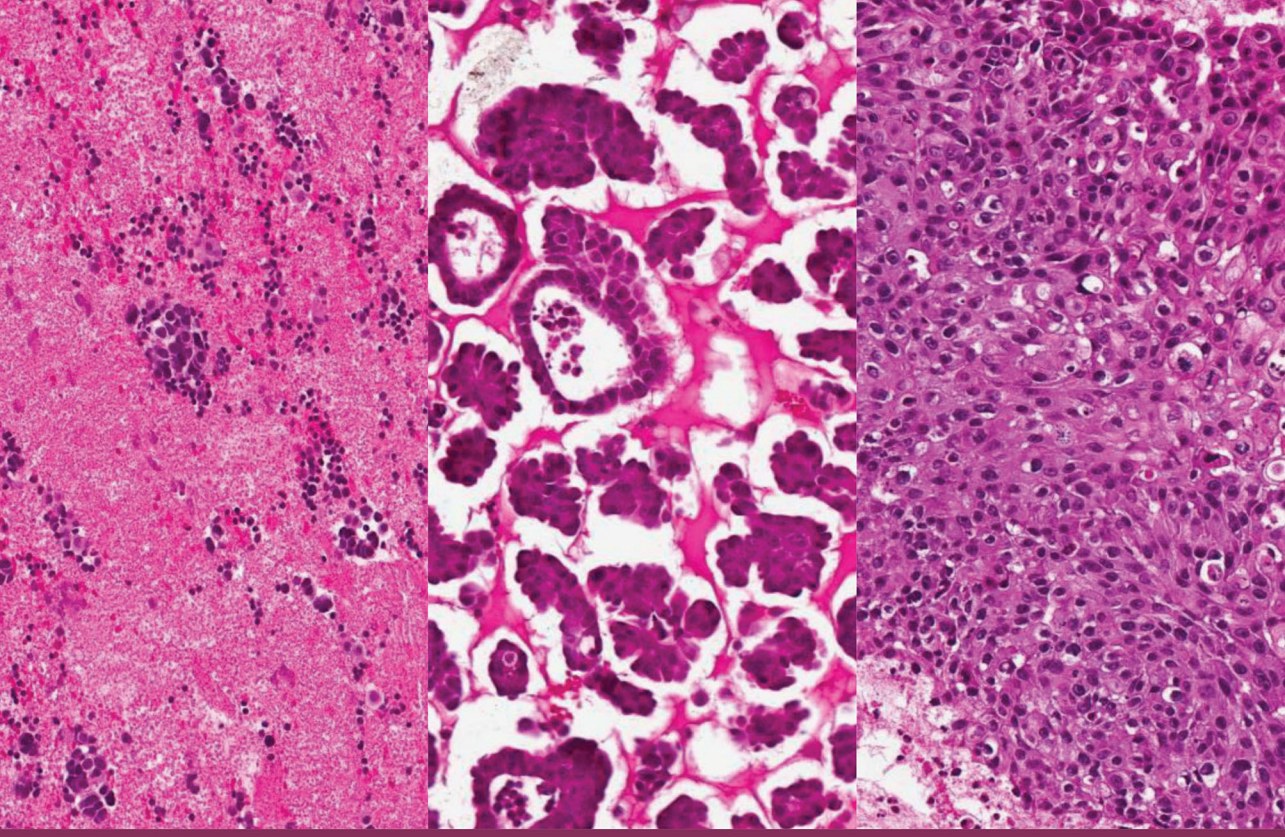
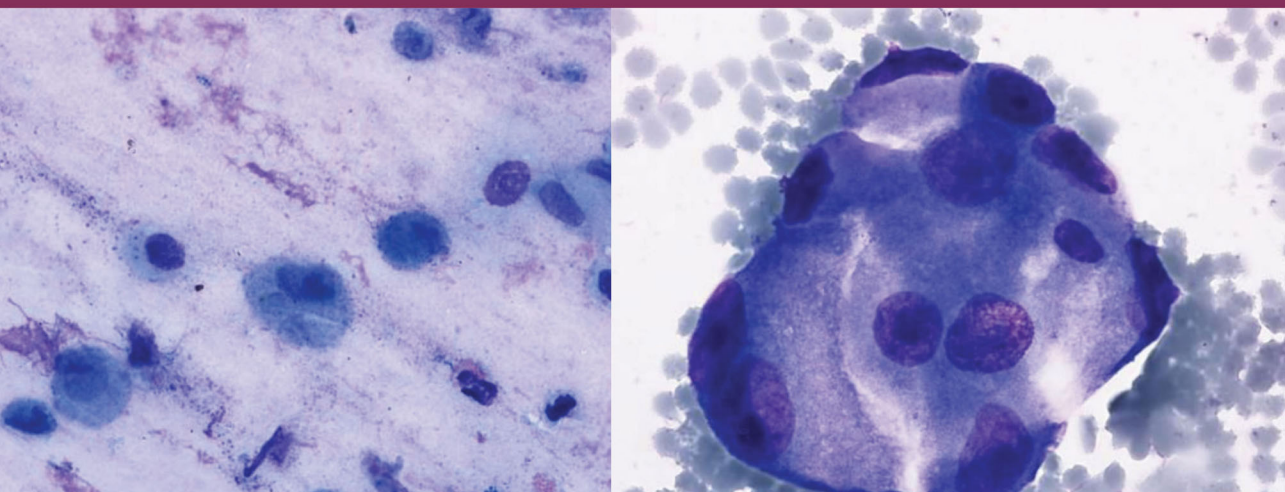


PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS

(metodinės rekomendacijos)

TREČIASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS



PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS

(metodinės rekomendacijos)

TREČIASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS

Vilniaus universitetas, Lietuvos pulmonologų draugija, Lietuvos chemoterapeutų draugija,
Lietuvos krūtinės ir širdies chirurgų draugija, Lietuvos laboratorinės medicinos draugija,
Lietuvos onkologų draugija, Lietuvos radiologų asociacija, Lietuvos skausmo draugija,
Valstybinis patologijos centras

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS

(metodinės rekomendacijos)

TREČIASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS

Edvardas Danila, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Rolandas Zablockis, Renatas Aškinis,
Elena Bernotienė, Justinas Besusparis, Birutė Brasiūnienė, Rūta Briedienė, Arvydas Burneckis,
Janina Buterlevičiūtė, Vilija Characiejūtė, Alvydas Česas, Jūratė Dementavičienė, Edita Gavelienė,
Vaida Gedvilaitė, Rūta Grigienė, Jūratė Gruodė, Vygantas Gruslys, Ričardas Janilionis, Donatas Jocius,
Dovilė Karčiauskaitė, Renata Komiagienė, Arnoldas Krasauskas, Stasė Kurminienė, Simona Letautienė,
Mindaugas Morkūnas, Laura Norkienė, Elvyra Ostanevičiūtė, Rūta Petrauskaitė Everatt,
Donatas Petroška, Irena Povilonienė, Jolita Rimienė, Juozas Ruolia, Rasa Sabaliauskaitė, Giedrė Smailytė,
Rita Steponavičienė, Virginija Šileikienė, Agnė Šimbelytė, Julija Šimienė, Nomeda Valevičienė,
Dalius Vitkus, Sigitas Zaremba, Ingrida Zeleckienė, Edvardas Žurauskas, Elvyra Žolobovska

Vilnius, 2023

Trečiojo papildyto leidimo autoriai: Edvardas Danila, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Rolandas Zablockis, Renatas Aškinis, Elena Bernotienė, Justinas Besusparis, Birutė Brasiūnienė, Rūta Briedienė, Arvydas Burneckis, Janina Buterlevičiūtė, Vilija Characiejūtė, Alvydas Česas, Jūratė Dementavičienė, Edita Gavelienė, Vaida Gedvilaitė, Rūta Grigienė, Jūratė Gruodė, Vygantas Gruslys, Ričardas Janilionis, Donatas Jocius, Dovilė Karčiauskaitė, Renata Komiagienė, Arnoldas Krasauskas, Stasė Kurminienė, Simona Letautienė, Mindaugas Morkūnas, Laura Norkienė, Elvyra Ostanevičiūtė, Rūta Petrauskaitė Everatt, Donatas Petroška, Irena Povilonienė, Jolita Rimienė, Juozas Ruolia, Rasa Sabaliauskaitė, Giedrė Smailytė, Rita Steponavičienė, Virginija Šileikienė, Agnė Šimbelytė, Julija Šimienė, Nomeda Valevičienė, Dalius Vitkus, Sigitas Zaremba, Ingrida Zeleckienė, Edvardas Žurauskas, Elvyra Žolobovska

Antrojo papildyto leidimo autoriai: Edvardas Danila, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Rolandas Zablockis, Renatas Aškinis, Justinas Besusparis, Birutė Brasiūnienė, Rūta Briedienė, Arvydas Burneckis, Janina Buterlevičiūtė, Vilija Characiejūtė, Alvydas Česas, Jūratė Dementavičienė, Janina Didžiapetrienė, Julija Fadejeva, Karolina Gaižauskienė, Rūta Grigienė, Vygantas Gruslys, Ričardas Janilionis, Donatas Jocius, Jūratė Kasnauskienė, Nijolė Kazlauskaitė, Arnoldas Krasauskas, Zita Aušrelė Kučinskienė, Simona Letautienė, Mindaugas Morkūnas, Laura Norkienė, Elvyra Ostanevičiūtė, Rūta Petrauskaitė Everatt, Donatas Petroška, Irena Povilonienė, Jolita Rimienė, Juozas Ruolia, Rasa Sabaliauskaitė, Giedrė Smailytė, Diana Stančiūtė, Rita Steponavičienė, Virginija Šileikienė, Agnė Šimbelytė, Elvyra Vaičiulienė, Donatas Vajauskas, Nomeda Valevičienė, Dalius Vitkus, Edvardas Žurauskas

Pirmojo leidimo autoriai: Edvardas Danila, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Rolandas Zablockis, Eduardas Aleknavičius, Renatas Aškinis, Rūta Briedienė, Janina Buterlevičiūtė, Vilija Characiejūtė, Alvydas Česas, Jūratė Dementavičienė, Janina Didžiapetrienė, Laima Griciūtė, Rūta Grigienė, Vygantas Gruslys, Ričardas Janilionis, Jūratė Kasnauskienė, Nijolė Kazlauskaitė, Arnoldas Krasauskas, Zita Aušrelė Kučinskienė, Nadežda Lachej, Simona Letautienė, Elvyra Ostanevičiūtė, Rūta Petrauskaitė Everatt, Donatas Petroška, Jolita Rimienė, Juozas Ruolia, Diana Schveigert (Stančiūtė), Giedrė Smailytė, Rita Steponavičienė, Virginija Šileikienė, Saulė Uleckienė, Dalius Vitkus, Edvardas Žurauskas

Trečiojo papildyto leidimo recenzentai: Edita Baltruškevičienė, Dainius Characiejus, Ernestas Janulionis, Rėda Matuzevičienė, Kęstutis Miškinis, Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Antrojo papildyto leidimo recenzentai: Edita Baltruškevičienė, Aušrinė Barakauskienė, Dainius Characiejus, Ernestas Janulionis, Kęstutis Miškinis, Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Pirmojo leidimo recenzentai: Ernestas Janulionis, Remigijus Valdemaras Nargėla, Laura Norkienė, Nomeda Rima Valevičienė

Kalbos redaktorė Jolanta Storpirštienė
Dizainas ir maketavimas Jurgita Čeberiakaitė

Spausdino UAB „Standartų spaustuvė“
Išleido UAB „Vaistų žinios“
Laisvės pr. 125A, LT-06118, Vilnius
tel. +370 687 220 20
el. p. office@pharminfo.lt
www.imed.lt, www.gydytojobiblioteka.lt

Šiame leidinyje surinkta ir susisteminta medžiaga yra autorinis darbas, saugomas autorių teisės normų. Visą šio leidinio medžiagą arba jos dalį dauginti, platinti arba naują medžiagą sisteminti pagal šio leidinio struktūrą, formą ir koncepciją ne asmeniniais tikslais leidžiama tik turint rašytinį leidyklos sutikimą. Leidinio medžiagą be leidyklos sutikimo galima naudoti tik Lietuvos Respublikos įstatymų numatytais atvejais, taip pat mokymo tikslams nurodant leidinį, autorius ir leidyklą.

© 2013 Lietuvos pulmonologų draugija (pirmasis leidimas)
© 2013 „Vaistų žinios“ (pirmasis leidimas)
© 2018 Lietuvos pulmonologų draugija (antrasis papildytas leidimas)
© 2018 „Vaistų žinios“ (antrasis papildytas leidimas)
© 2023 Lietuvos pulmonologų draugija (trečiasis papildytas leidimas)
© 2023 „Vaistų žinios“ (trečiasis papildytas leidimas)

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS. TREČIASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS (metodinės rekomendacijos) / parengta vadovaujant Edvardui Danilai
Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2023 m. – 416 p. ISBN

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama
Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos
Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Tarybos rekomenduota kaip mokomoji priemonė gydytojams ir medicinos specialybės studentams (2023-03-28, nutarimas Nr (1.2) 150000-TP-4-5).

Autoriai:

Edvardas Danila, dr. (HP) prof., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Saulius Cicėnas, dr. (HP) prof., Nacionalinio vėžio instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius

Arvydas Laurinavičius, dr. (HP) prof., Vilniaus universiteto Patologijos ir teismo medicinos katedra, Valstybinis patologijos centras

Rolandas Zablockis, dr. doc., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Renatas Aškinis, dr., Nacionalinio vėžio instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius

Elena Bernotienė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Justinas Besusparis, dr. doc., Vilniaus universiteto Patologijos ir teismo medicinos katedra, Valstybinis patologijos centras

Birutė Brasiūnienė, dr., Vilniaus universiteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, Nacionalinio vėžio instituto Chemoterapijos skyrius su dienos stacionaru

Rūta Briedienė, dr., Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, Nacionalinio vėžio instituto Diagnostinės ir intervencinės radiologijos skyrius

Arvydas Burneckis, dr., Nacionalinio vėžio instituto Onkologinės radioterapijos skyrius

Janina Buterlevičiūtė, Nacionalinio vėžio instituto Priėmimo ir skubiosios pagalbos skyrius

Vilija Characiejūtė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Laboratorinės medicinos centras

Alvydas Česas, Klaipėdos universitetinės ligoninės Onkologijos chemoterapijos skyrius

Jūratė Dementavičienė, dr. doc., Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Edita Gavelienė, dr. doc., Vilniaus universiteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras

Vaida Gedvilaitė, Nacionalinio vėžio instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius, Nacionalinio vėžio instituto Chemoterapijos skyrius su dienos stacionaru

Rūta Grigienė, dr., Nacionalinio vėžio instituto Diagnostinės ir intervencinės radiologijos skyrius

Jūratė Gruodė, dr., Klaipėdos universitetinės ligoninės Medicininės genetikos ir molekulinės diagnostikos skyrius

Vygantas Gruslys, dr. doc., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ričardas Janilionis, habil. dr. doc., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Širdies ir krūtinės chirurgijos centras

Donatas Jocius, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Dovilė Karčiauskaitė, dr. doc., Vilniaus universiteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Laboratorinės medicinos centras

Renata Komiagienė, Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Arnoldas Krasauskas, Nacionalinio vėžio instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius

Stasė Kurminienė, Nacionalinio vėžio instituto Laboratorinių tyrimų skyrius.

Simona Letautienė, dr. doc., Nacionalinio vėžio instituto Diagnostinės ir intervencinės radiologijos skyrius

Mindaugas Morkūnas, Valstybinis patologijos centras

Laura Norkienė, Nacionalinio vėžio instituto Chemoterapijos skyrius su dienos stacionaru

Elvyra Ostanevičiūtė, Vilniaus universiteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Laboratorinės medicinos centras

Rūta Petrauskaitė Everatt, dr., Nacionalinio vėžio instituto Vėžio epidemiologijos laboratorija

Donatas Petroška, lekt., Vilniaus universiteto Patologijos ir teismo medicinos katedra, Valstybinis patologijos centras

Irena Povilonienė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hematologijos, onkologijos ir tranfuziologijos centras

Jolita Rimienė, dr., UAB „Patologijos diagnostika“

Juozas Ruolia, fitoterapeutas

Rasa Sabaliauskaitė, dr., Nacionalinio vėžio instituto Genetinės diagnostikos laboratorija

Giedrė Smailytė, dr., Nacionalinio vėžio instituto Vėžio epidemiologijos laboratorija

Rita Steponavičienė, Nacionalinio vėžio instituto Išorinės spindulinės terapijos skyrius

Virginija Šileikienė, dr. doc., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Agnė Šimbelytė, Valstybinis patologijos centras

Julija Šimienė, Nacionalinio vėžio instituto Molekulinės onkologijos laboratorija

Nomeda Valevičienė, dr. prof., Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Dalius Vitkus, dr. doc., Vilniaus universiteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Sigitas Zaremba, Nacionalinio vėžio instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius

Ingrida Zeleckienė, Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Edvardas Žurauskas, dr. doc., Valstybinis patologijos centras

Elvyra Žolobovska, Nacionalinio vėžio instituto Laboratorinių tyrimų skyrius.

Recenzentai:

Edita Baltruškevičienė, dr., Nacionalinio vėžio instituto Chemoterapijos skyrius su dienos stacionaru

Dainius Characiejus, dr. prof., Vilniaus universiteto Patologijos ir teismo medicinos katedra, Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras

Ernestas Janulionis, dr., Nacionalinio vėžio instituto Brachiterapijos skyrius

Rėda Matuzevičienė, dr., doc., Vilniaus universiteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Kęstutis Miškinis, dr. doc., VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Algirdas Edvardas Tamošiūnas, dr. prof., Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Mecenatai

Rėmėjai

Leidinio rėmėjai knygos turiniui įtakos neturi. Autoriai neturi jokių su knygos turiniu susijusių įsipareigojimų leidinyje minimų vaistų ir medicininės įrangos gamintojams.

Knygoje pateiktos rekomendacijos nebūtinai turi būti tinkamos visiems ligoniams įvairiomis klinikinėmis situacijomis.

Santrumpos

2q, 9q, 18q, 22q – ilgieji chromosomų pečiai
4D – keturmatė (angl. *four-dimensional*)
8-OHdG – 8-hidroksi-deoksiguanozinas
A/HMB-45 – melanocitinės kilmės navikų (angl. *human melanoma black*) imunohistocheminis žymuo
AATS – Amerikos krūtinės chirurgų draugija (angl. *American Association for Thoracic Surgery*)
ADEK – aukštojo dažnio elektrokoaguliacija
AKTH – adrenokortikotropinis hormonas
ALK – anaplazinės limfomos kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*)
ALT – alanino aminotransferazė
ANR – apatinė normos riba
APC – naviką slopinantis genas (angl. *adenomatous polyposis coli*)
APK – argono plazmos koaguliacija
APUD – neuroendokrininės sistemos dalis (angl. *amine precursor uptake and decarboxilation*)
AST – aspartato aminotransferazė
BAL – bronchoalveolinis lavažas
BAX – apoptozės (savalaikės ląstelių žūties) baltymas
BCL2 – apoptozę slopinantis baltymas, aptiktas B ląstelių limfomoje 2 (angl. *B-cell lymphoma-2*)
bd – būtinojo dydžio
BED – biologiškai efektyvi dozė
BerEP4 – epitelinio antigeno antikūnas (angl. *epithelial antigen antibody*)
BLU – naviką slopinantis genas
BNP – smegenų (angl. *brain*) natriurezinis peptidas
BRCA1 – krūties vėžio 1 geno žymuo (angl. *breast cancer type 1*)
BRCA2 – krūties vėžio 2 geno žymuo (angl. *breast cancer type 2*)
CA 125 – vėžio antigenas (angl. *cancer antigen 125*)
CA 19-9 – vėžio antigenas (angl. *cancer antigen 19-9*)
Cam5.2 – 53 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo
CAV – ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino derinys
CBCT – tūrinė kompiuterinė tomografija (angl. *cone beam computed tomography*)
CCND1 – ciklino D1 genas (angl. *cyclin D1 gene*)
CD – diferenciacijos žymuo (angl. *cluster of differentiation*)
CD56 – nervinių ląstelių adhezijos molekulių žymuo (angl. *neural cell adhesion molecule*)
CD57 – Švano (Schwann) ląstelių su mielinu susijusio glikoproteino žymuo
CD99 – 30–32 kDa molekulinio svorio ląstelių paviršinio glikoproteino žymuo
CDKN2A – nuo ciklinų priklausomas kinazės slopiklio 2A genas (angl. *cyclin-dependent kinase 2A gene*)
CDKN2B – nuo ciklinų priklausomas kinazės slopiklio 2B genas (angl. *cyclin-dependent kinase 4B gene*)
CDKN4A – nuo ciklinų priklausomas kinazės slopiklio 4A genas (angl. *cyclin-dependent kinase 4A gene*)

CEA – karcinoembrioninis antigenas (angl. *carcinoemryonic antigen*)
CIS – *carcinoma in situ*
CYB1B1 – naviką slopinantis genas
CYFRA 21–1 – citokeratino 19 fragmentas 21-1 (angl. *cytokeratin fragment* 21-1)
CYP11B1 – citochromo P450 šeimos genas (angl. *cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1*)
CYP1A1 – citochromo P450 šeimos genas (angl. *cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*)
CK20 – 48 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo
CK5/6 – 56–58 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo
CK7 – 54 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo
CR – visiškas atsakas (angl. *complete response*)
CRB – C reaktyvusis baltymas
CTV – klinikinis taikinio tūris (angl. *clinical target volume*)
DLCO – difuzinė plaučių geba
DNR – deoksiribonukleorūgštis
EBUS – endobronchinė sonoskopija (endobronchinis ultragarsinis tyrimas) (angl. *endobronchial ultrasound*)
ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*)
EKG – elektrokardiograma
EMA – epitelinis membraninis antigenas (angl. *epithelial membrane antigen*)
EML4-ALK – chimerinis baltymas anaplazinės limfomos kinazė (angl. *echinoderm microtubuleassociated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*)
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
ER/PR – estrogenų / progesteronų receptorių žymenys
ERCC1 – išpjovimo reparacijos kryžminės komplementacijos grupės 1 baltymas (angl. *excision repair cross-complementation group* 1)
ESMO/MASCC – Europos medicinos onkologų draugija / Daugianacionalinė vėžiu sergančių ligonių palaikomojo gydymo draugija (angl. *European Society for Medical Oncology/Multinational Association of Supportive Care in Cancer*)
EUS – endoskopinė (endostemplinė) sonoskopija (angl. *endoscopic ultrasound*)
FBS – fibrobronchoskopija
FDG – 18F-fluoro-2-deoksi-D-gliukozė
FDT – fotodinaminė terapija
FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę
GADD45 – su ląstelės ciklo ir DNR reparacijos procesais susijęs genas (angl. *growth arrest and DNA damage gene*)
GCDFP-15 – didelių cistų ligos skysčio baltymo 15 žymuo (angl. *gross cystic disease fluid protein 15*)
GFG – glomerulų filtracijos greitis
GGT – gama glutamiltranspeptidazė
Gy – grėjus
GKSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius

GST – glutationo S-transferazė
GTV – naviko švitinimo tūris (angl. *gross tumor volume*)
hsa-mir-102 – žmogaus mažoji RNR-102 (angl. *Homo sapiens microRNA-102*)
hsa-mir-199 – žmogaus mažoji RNR-199 (angl. *Homo sapiens microRNA-199*)
HV – Haunsfildo (*Hounsfield*) vienetai
IASLC – Tarptautinė plaučių vėžio tyrimo draugija (angl. *International Association for the Study Lung Cancer*)
IBT – intraliuminalinė bronchoskopinė terapija (angl. *intraluminal bronchoscopic treatment*)
ICRU – Tarptautinė radiacijos vienetų ir matavimų komisija (angl. *The International Commission on Radiation Units and Measurements*)
IGRT – vaizdais valdoma spindulinė terapija (angl. *image-guided radiation therapy*)
IM – judesio paklaida (angl. *internal motion*)
IMRT – kintamo intensyvumo spindulinė terapija (angl. *intensity-modulated radiation therapy*)
ITV – judesio taikinio tūris (angl. *internal target volume*)
iv – intraveninis
KI67 – ląstelių proliferacijos žymuo
KRAS – onkogenas, aptiktas žiurkių sarkomos ląstelėse (angl. *Kirsten rat sarcoma*)
KT – kompiuterinė tomografija
KTB – kvėpavimo takų bužavimas
LDH – laktato dehidrogenazė
LKB1 – kepenų kinazė B1 (angl. *liver kinase B1*)
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
LRP1B – genas, priklausantis mažo tankio lipoproteinių receptorių šeimai
LT4 – laisvas tiroksinas
MASCC – Daugianacionalinė vėžiu sergančių ligonių palaikomojo gydymo draugija (angl. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)
MDKT – mažų dozių kompiuterinė tomografija
MIP – didžiausio intensyvumo projekcija (angl. *maximum intensity projection*)
miRNR – mažosios RNR
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
NCCN – JAV nacionalinis pagrindinis vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*)
NCI CTCAE – JAV nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reakcijų bendrųjų terminų kriterijai (angl. *National Cancer Institute, Common terminology criteria for adverse events)*
Nd:YAG (angl. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*) – neodimiu aktyvintas itrio aliuminio granato lazeris
NYHA – Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*)
NSE – neuronui specifinė enolazė (angl. *neuron-specific enolase*)
NSLPV – nesmulkių ląstelių (nesmulkialąstelinis) plaučių vėžys
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
p16INK4A – nuo ciklinų priklausomos kinazės inhibitorius (angl. *inhibitor of cyclin-dependent kinase 4A*)
p21WAF1/CIP1 – nuo ciklinų priklausomos kinazės inhibitorius (angl. *inhibitor of cyclin-dependent kinase 1*)

p53 – genas slopiklis (angl. *protein 53*)
P63 – *P63* geno žymuo
PANCK – pancitokeratinas (angl. *pancitokeratin*)
Pax-5 – *Pax-5* geno žymuo
PD – ligos progresavimas (angl. *progressive disease*)
PD-1 savalaikės ląstelių žūties 1-asis baltymas (angl. *programmed death protein 1*)
PD-L1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*)
PET – pozitronų emisijos tomografija
ppo – prognozuojamas pooperacinis rodmuo
PR – dalinis atsakas (angl. *partial response*)
ProGRP – progastriną išlaisvinantis peptidas (angl. *progastrin-releasing peptide*)
PSA – prostatos specifinis antigenas
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
PTPRD – naviką slopinantis genas
PTV – numatomas apšvitinti taikinio tūris (angl. *planning target volume*)
RAF – retrovirusiniai onkogenai (angl. *serine/threonine-specific protein kinases*)
RASSF1 – RAS sąveikos domeną turinčio baltymo 1A genas
RB – retinoblastomos baltymas (angl. *retinoblastoma protein*)
RECIST – solidinių navikų gydymo poveikio kriterijai (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*)
RRM1 – ribonukleotido reduktazė M1 (angl. *ribonucleotide reductase M1*)
RTOG – spindulinės terapijos onkologinė grupė (angl. *radiation therapy oncology group*)
S-100 – dimerinio rūgščiojo kalcį surišančio baltymo žymuo
SBRT – stereotaksinė radioterapija (angl. *stereotactic body radiation therapy*)
SCCA – plokščių ląstelių karcinomos antigenas (angl. *squamous cell carcinoma antigen*)
SD – stabili liga (angl. *stable disease*)
SDGy – suminė dozė
SEMA3B – išskiriamo baltymo somaforino 3B genas
SLPV – smulkių ląstelių (smulkialąstelinis) plaučių vėžys
SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *single-photon emission computed tomography*)
SU – pozicionavimo paklaida (angl. *set-up*)
T3 – trijodtironinas
T4 – tiroksinas
TAG-72.3 – su naviku asocijuotas glikoproteinas
TBNA – transbronchinė plonos adatos aspiracija (angl. *transbronchial needle aspiration*)
THY – tiroglobulinas
TK – tirozino kinazė
TKI – tirozino kinazės inhibitoriai
TNM – piktybinių navikų klasifikacija: T – pirminis navikas (angl. *tumor*), N – limfmazgis (angl. *lymph node*), M – metastazė (angl. *metastasis*)
TP53 – naviką slopinančio baltymo (angl. *tumor protein 53*) genas
TP63 – naviką slopinančio baltymo (angl. *tumor protein 63*) genas
TS – timidilato sintazė (angl. *thymidylate synthase*)

TTF-1 – skydliaukės transkripcijos faktorius 1 (angl. *thyroid transcription factor-1*)
TTH – tirotropinis hormonas
VAM – vaizdo mediastinoskopija (angl. *video-assisted mediastinoscopy*)
VAS – vaizdo analogijos skalė
VATS – videoasistuojamoji torakoskopinė operacija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*)
VD – vienkartinė dozė
VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. *vascular endothelial growth factor*)
VNR – viršutinė normos riba
VO_{2max} – maksimalaus deguonies suvartojimo rodiklis
VPS – vaizdo pleuroskopija
VV – veikimo vienetai
WT-1 – Vilmso (*Wilms*) naviko baltymas
WWOX – naviką slopinantis genas
ŽPV – žmogaus papilomos virusas

TURINYS

1. PLAUČIŲ VĖŽIO PAPLITIMAS, KANCEROGENEZĖ IR RIZIKOS VEIKSNIAI 19

1.1 Plaučių vėžio paplitimas (*Giedrė Smailytė*) 19

1.2 Plaučių vėžio rizikos veiksniai ir profilaktika (*Rūta Petrauskaitė Everatt*) 22

1.3 Plaučių kancerogenezė (*Giedrė Smailytė, Edvardas Danila*) 36

2. PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGIJA IR MOLEKULINĖ BIOLOGIJA 41

2.1 Plaučių vėžio morfologija ir klasifikacija (*Edvardas Žurauskas, Agnė Šimbelytė, Arvydas Laurinavičius*) 41

2.2 Molekuliniai plaučių vėžio žymenys (*Justinas Besusparis, Rasa Sabaliauskaitė, Mindaugas Morkūnas, Julija Šimienė*) 53

3. PLAUČIŲ VĖŽIO PASIREIŠKIMAS IR DIAGNOSTIKA 59

3.1 Plaučių vėžiu sergančio ligonio diagnostikos kelias (*Edvardas Danila, Arvydas Laurinavičius, Rolandas Zablockis, Saulius Cicėnas*) 59

3.2 Klinikiniai plaučių vėžio simptomai (*Edvardas Danila*) 65

3.3 Radiologiniai plaučių vėžio simptomai (*Jūratė Dementavičienė, Rūta Briedienė, Rūta Grigienė, Simona Letautienė, Ingrida Zeleckienė*) 71

3.4 Radiologiniai plaučių vėžio atrankos principai (*Edvardas Danila, Rūta Briedienė, Jūratė Dementavičienė, Rūta Grigienė, Simona Letautienė, Ingrida Zeleckienė*) 81

3.5 Bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai (*Vygantas Gruslys, Edvardas Danila, Renatas Aškinis*) 97

3.6 Citologinė plaučių vėžio diagnostika ir atranka (*Elvyra Ostanevičiūtė, Vilija Characiejūtė, Jolita Rimienė, Donatas Petroška, Dovilė Karčiauskaitė*) 108

3.7 Plaučių vėžio patologijos diagnostikos metodai (*Edvardas Žurauskas, Justinas Besusparis, Arvydas Laurinavičius*) 118

3.8 **Kraujo žymenų reikšmė plaučių vėžio diagnostikai ir eigai vertinti** (*Dalius Vitkus, Dovilė Karčiauskaitė, Elvyra Žolobovska, Stasė Kurminienė*) 126

3.9 **Intervencinės radiologijos diagnostikos metodai** (*Donatas Jocius*) 132

4. PLAUČIŲ VĖŽIO IŠPLITIMAS IR STADIJOS 139

4.1 **Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas** (*Rolandas Zablockis, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Edvardas Danila*) 139

4.2 **Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas** (*Saulius Cicėnas, Rolandas Zablockis, Arvydas Laurinavičius, Edvardas Danila*) 146

4.3 **Radiologiniai plaučių vėžio išplitimo vertinimo metodai** (*Rūta Briedienė, Jūratė Dementavičienė, Rūta Grigienė, Simona Letautienė, Ingrida Zeleckiene*) 151

4.4 **Plaučių vėžio vaizdinimas branduolinės medicinos metodais** (*Renata Komiagienė*) 161

4.5 **Plaučių vėžio vaizdinimas magnetinio rezonanso tomografija** (*Nomeda Valevičienė, Ingrida Zeleckienė, Rūta Briedienė, Simona Letautienė*) 169

4.6 **Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai** (*Vygantas Gruslys*) 175

4.7 **Mediastinoskopija ir parasternalinė mediastinotomija** (*Ričardas Janilionis, Saulius Cicėnas*) 190

4.8 **Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija** (*Saulius Cicėnas, Rolandas Zablockis, Edvardas Žurauskas*) 197

5. LIGONIO BŪKLĖS ĮVERTINIMAS IR GYDYMO PARINKIMAS 209

5.1 **Ligonio funkcinės būklės įvertinimas** (*Virginija Šileikienė*) 209

5.2 **Plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai veiksniai** (*Justinas Besusparis, Jūratė Gruodė, Rasa Sabaliauskaitė, Edvardas Danila*) 215

5.3 **Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai** (*Rolandas Zablockis, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Edvardas Danila*) 224

5.4 **Smulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai** (*Saulius Cicėnas, Rolandas Zablockis, Arvydas Laurinavičius, Edvardas Danila*) 234

6. PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS 238

6.1 **Chirurginis plaučių vėžio gydymas** (*Saulius Cicėnas, Ričardas Janilionis*) 238

6.2 **Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija** (*Laura Norkienė, Rolandas Zablockis, Alvydas Česas*) 255

6.3 **Smulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija** (*Alvydas Česas, Rolandas Zablockis, Birutė Brasiūnienė*) 264

6.4 **Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija** (*Rolandas Zablockis, Vaida Gedvilaitė, Alvydas Česas*) 270

6.5 **Spindulinis plaučių vėžio gydymas** (*Rita Steponavičienė, Arvydas Burneckis*) 287

7. GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS 304

7.1 **Plaučių vėžio prognozė** (*Giedrė Smailytė, Edvardas Danila*) 304

7.2 **Plaučių vėžiu sergančių ligonių stebėjimo principai** (*Rolandas Zablockis*) 309

7.3 **Radiologinis plaučių vėžio dinamikos vertinimas** (*Rūta Briedienė, Jūratė Dementavičienė, Rūta Grigienė, Simona Letautienė, Ingrida Zeleckienė*) 312

8. PALIATYVUSIS IR KITAS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS 322

8.1 **Skausmo malšinimas sergant plaučių vėžiu** (*Janina Buterlevičiūtė, Irena Povilonienė*) 322

8.2 **Bronchoskopiniai plaučių vėžio gydymo metodai** (*Vygantas Gruslys, Arnoldas Krasauskas, Renatas Aškinis*) 334

8.3 **Maligninio pleurito gydymas** (*Rolandas Zablockis, Sigitas Zaremba*) 353

8.4 **Medikamentinio ir spindulinio plaučių vėžio gydymo sukeliamų nepalankių reiškinių gydymas** (*Elena Bernotienė, Rita Steponavičienė*) 360

8.5 **Mityba sergant plaučių vėžiu** (*Edita Gavelienė*) 405

8.6 **Papildomi plaučių vėžio gydymo būdai** (*Juozas Ruolia, Elena Bernotienė*) 411

1. PLAUČIŲ VĖŽIO PAPLITIMAS, KANCEROGENEZĖ IR RIZIKOS VEIKSNIAI

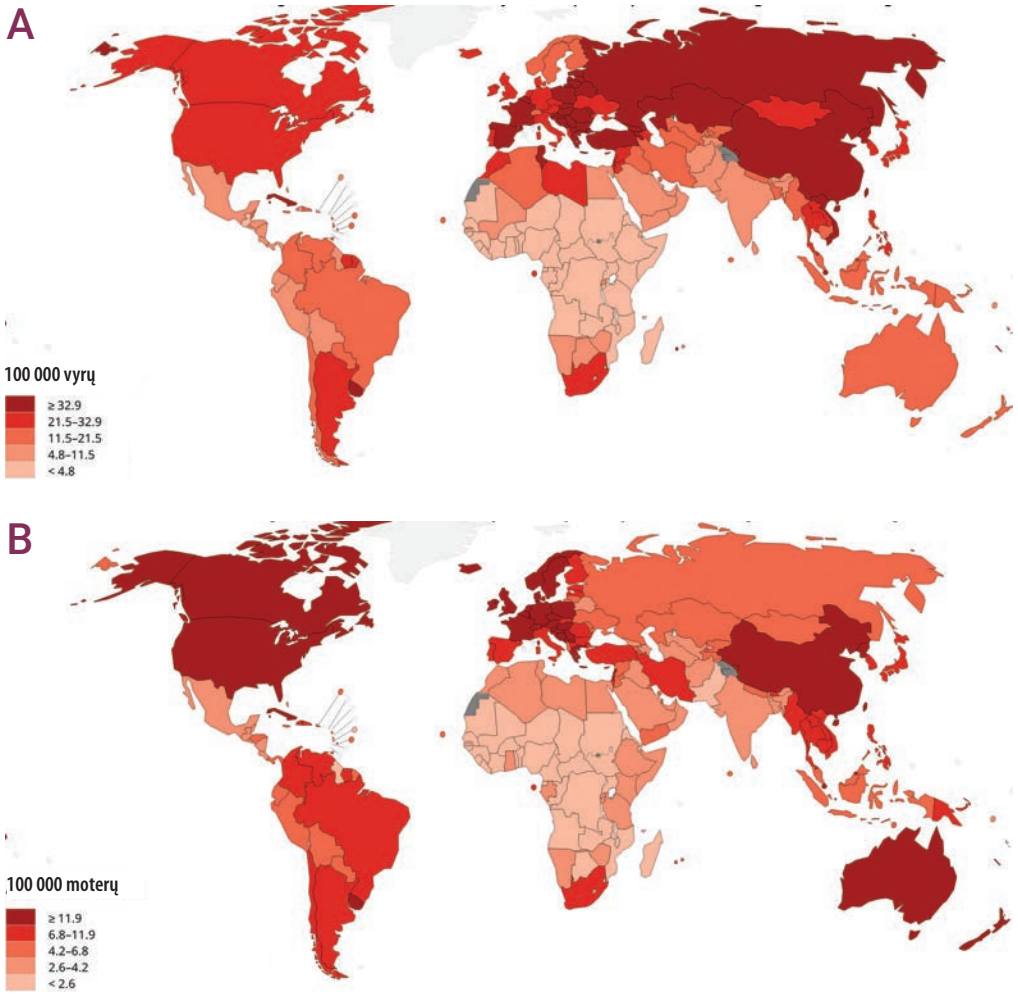
1.1 Plaučių vėžio paplitimas

Išsivysčiusiose pasaulio šalyse mirtys nuo vėžio jau užima pirmą vietą, išstumdamos širdies ir kraujagyslių ligas [1]. Didžiausia mirčių nuo vėžio dalis tenka plaučių vėžiui. Europos Sąjungoje plaučių vėžys taip pat yra dažniausiai vyrų bei vyrų ir moterų kartu (moterų – antra dažniausia) mirties priežastis. Panašūs duomenys gaunami iš Jungtinės Karalystės [2]. Prognozuojama, kad bent jau iki 2040 m. išsivysčiusiose šalyse plaučių vėžys vis dar bus dažniausia ir toliau šiek tiek dažnėjanti mirties nuo vėžio priežastis [3].

Pasaulyje 2020 m. buvo diagnozuota 2,2 mln. naujų plaučių vėžio atvejų ir 1,8 mln. asmenų mirė nuo šios ligos [4]. Iki šiol plaučių vėžys (2,20 mln. atvejų) buvo dažniausia onkologinė liga, tačiau dabar jį aplenkė moterų krūties vėžys (2,26 mln. atvejų), o tarp vėžio sukeliamų mirčių jis tebepirmauja. Plaučių vėžys sudaro apie 11,4 proc. visų naujų vėžio atvejų, tačiau lemia 18 proc. visų mirčių nuo vėžio. Pasaulyje vyrams plaučių vėžys yra dažniausia neoplazinė liga iš naujų vėžio atvejų (14,3 proc.) ir dažniausia mirties nuo vėžio priežastis (21,5 proc.), o moterims atitinkamai užima trečią (8,4 proc.) ir antrą vietą (13,7 proc.).

Didžiausi sergamumo rodikliai būdingi Mikronezijos ir Polinezijos (51,6 atvejo iš 100 000) bei Rytų Europos (49 atvejai iš 100 000) gyventojams vyrams. Mažiausias vyrų sergamumas plaučių vėžiu yra Vidurio ir Vakarų Afrikoje (atitinkamai 3,4 atvejo ir 2,8 atvejo iš 100 000 vyrų). Lietuvoje sergamumas plaučių vėžiu yra apie 44 atvejai, tenkantys 100 000 vyrų.

Didžiausias moterų sergamumas plaučių vėžiu būdingas Šiaurės Amerikos (30 atvejo iš 100 000), Šiaurės ir Vakarų Europos (27 ir 25 atvejai iš 100 000) gyventojoms, santykinai dideli sergamumo rodikliai yra ir Mikronezijos ir Polinezijos bei Australijos ir Naujosios Zelandijos gyventojų moterų (atitinkamai 23 ir 23 atvejo iš 100 000). Mažiausias sergamumas plaučių vėžiu yra Vidurio ir Vakarų Afrikoje (ati-



1.1–1 pav. Mirtingumo nuo plaučių vėžio geografinis pasiskirstymas (pagal [5]). A – vyrai; B – moterys.

tinkamai 3,4 ir 2,8 atvejo iš 100 000 moterų). Moterų sergamumo plaučių vėžiu rodiklis Lietuvoje yra maždaug 9,4 atvejo iš 100 000 moterų. Dėl didelio mirštamumo ir mažo išgyvenamumo mirtingumas nuo plaučių vėžio yra tik šiek tiek mažesnis už sergamumą. Mirtingumo rodiklių geografinis pasiskirstymas pasaulyje pateikiamas 1.1–1 pav.

Vėžio registro duomenimis, 2015 metais Lietuvoje buvo diagnozuotas 1501 naujas plaučių vėžio atvejis – 1191 vyrui ir 310 moterų, ir 1346 asmenys mirė nuo šios ligos. Mūsų šalyje plaučių vėžys sudaro 8,5 proc. visų piktybinių ligų. Be to, ši liga yra dažniausia (16,1 proc.) mirčių nuo vėžio priežastis [6]. Higienos instituto duomenimis, 2021 metais nuo plaučių vėžio Lietuvoje mirė 842 vyrai ir 254 moterys.

Daugumoje pasaulio šalių žmonių, susirgusių plaučių vėžiu 2010–2014 metais, penkerių metų išgyvenamumo rodiklis buvo 10–19 proc., o Lietuvoje – 9,9 proc. [7]. (Daugiau apie plaučių vėžiu sergančių asmenų ligos prognozę skaitykite 7.1 sk. „Plaučių vėžio prognozė“.)

Literatūra

1. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 785–794.
2. Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. Ann Oncol 2022; 33: 330–339.
3. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. JAMA Netw Open 2021; 4: e214708.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71: 209–249.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Internetinė prieiga: https://gco.iarc.fr/today.
6. Vėžio registras. Internetinė prieiga: https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/
7. Mirties priežastys 2021. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras, Vilnius, 2022.

1.2 Plaučių vėžio rizikos veiksniai ir profilaktika

Plaučių vėžio rizikos veiksniai

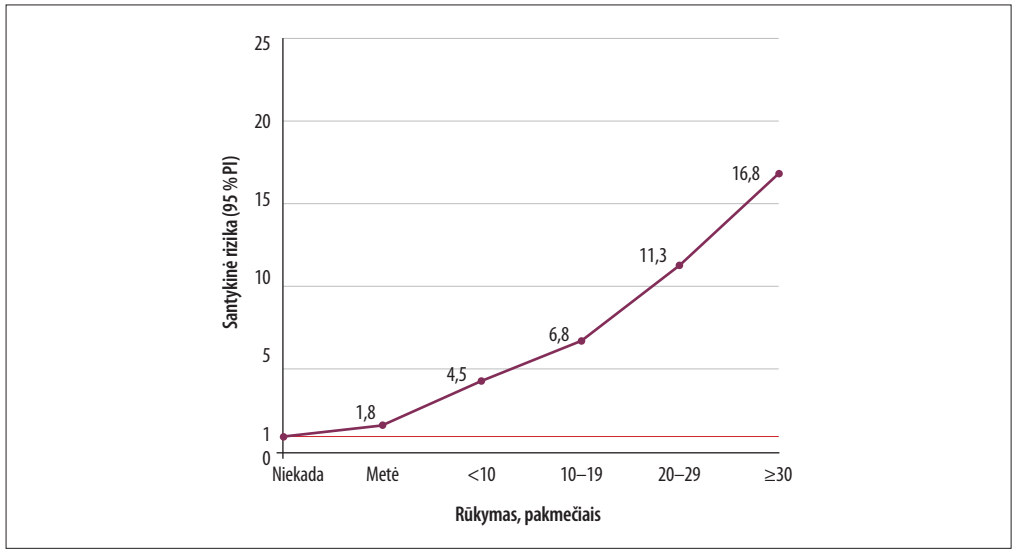
Plaučių vėžio rizikos veiksniai mokslo ištyrinėti geriausiai, palyginti su kitų organų vėžio rizikos veiksniais. Labiausiai plaučių vėžio riziką didina rūkymas, tačiau ir kancerogenai, esantys darbo aplinkoje, oro tarša, nevisavertė mityba, persirgtos ligos ir genetinis polinkis yra susiję su didesne tikimybe susirgti plaučių vėžiu.

Rūkymas. Tabako rūkymas yra svarbiausias plaučių vėžio rizikos veiksnys, sukeliantis apie 80–90 proc. visų plaučių vėžio atvejų [1, 2].

Moksliniai tyrimai atskleidė, kad rūkančių asmenų tikimybė susirgti plaučių vėžiu yra apie 20 kartų didesnė negu niekada nerūkiusių [2, 3]. Latentinis periodas, arba laikas tarp plaučių vėžį sukeliančio veiksnio poveikio (pvz., rūkymo) pradžios ir vėžio pasireiškimo, gali trukti iki 20–40 metų. Kuo jaunesnio amžiaus asmuo pradeda rūkyti, kuo ilgesnė rūkymo trukmė ir kuo daugiau per dieną surūkoma cigarečių, tuo didesnė rizika susirgti plaučių vėžiu. Metusių rūkyti asmenų rizika susirgti plaučių vėžiu yra reikšmingai mažesnė nei rūkančių, ji mažėja ilgėjant laiko tarpui nuo metimo rūkyti. Jei asmuo meta rūkyti 55–64 m. amžiaus, jo plaučių vėžio rizika sumažėja. Tačiau jaunesniame amžiuje metus rūkyti rizika sumažėja daugiau. Rūkymo trukmė vėžio riziką didina labiau nei surūkomų cigarečių skaičius per dieną. Kenksmingiau rūkyti 20 metų po 10 cigarečių per dieną, nei 10 metų po 20 cigarečių per dieną.

Lietuvoje atlikti moksliniai tyrimai patvirtino stiprų ryšį tarp rūkymo ir rizikos susirgti plaučių vėžiu [3–5]. Ištyrus apytiksliai 7 tūkstančių Kauno vyrų rūkymo įpročius ir atlikus jų sergamumo plaučių vėžiu stebėseną per 30 metų laikotarpį, nustatyta, kad tyrimo laikotarpiu rūkę vyrai plaučių vėžiu sirgo 10 kartų dažniau. Tyrimo dalyvių ligos rizika didėjo didėjant rūkymo intensyvumui (1.2–1 pav.). Ypač daug rūkę (≥30 pakmečių) asmenys plaučių vėžiu sirgo maždaug 17 kartų dažniau nei niekada nerūkę [3]. Metusių rūkyti rizika susirgti plaučių vėžiu buvo 1,8 karto didesnė negu niekada nerūkiusių. Per 30 metų stebėjimo laikotarpį šioje 7000 vyrų grupėje buvo diagnozuoti 375 plaučių vėžio atvejai, iš jų beveik 80 proc. sukėlė rūkymas. Tyrimo rezultatai rodo, kad daugelio susirgimų plaučių vėžiu ir mirčių nuo jo būtų galima išvengti, jei nebūtų rūkoma.

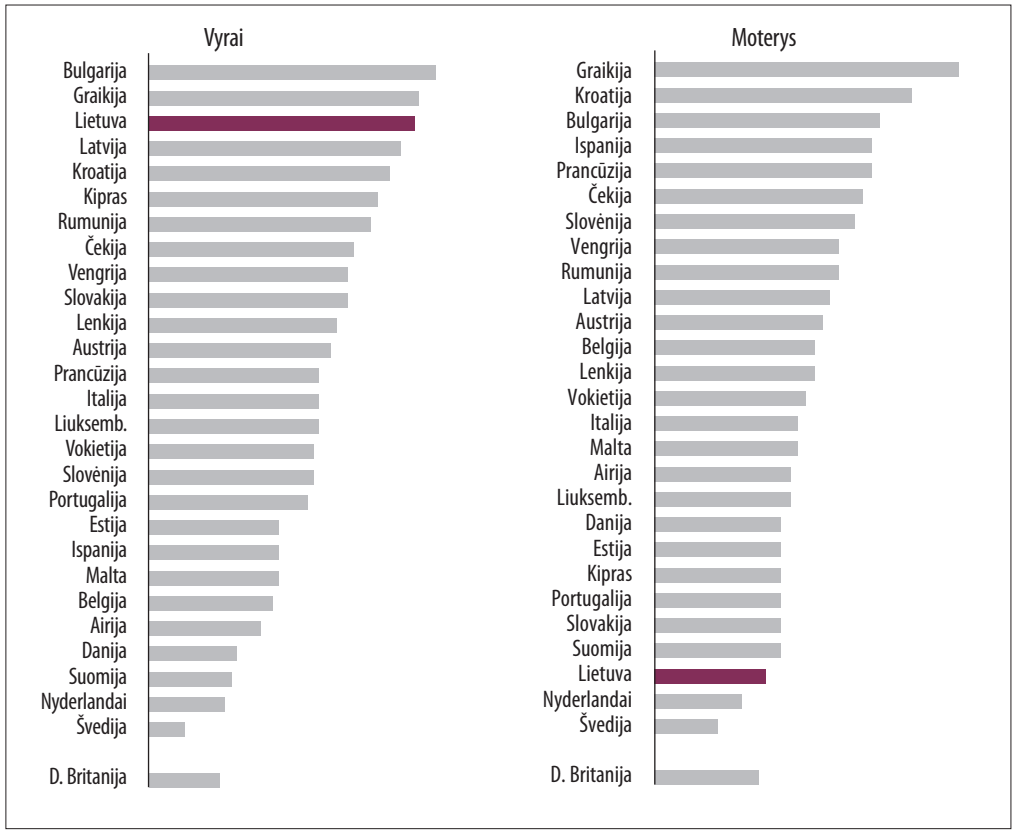
Sergamumas plaučių vėžiu bei mirtingumas nuo šios ligos įvairiose šalyse ir gyventojų grupėse atspindi tabako epidemijos pokyčius populiacijose (1.2–2 pav. ir



1.2–1 pav. Rūkančių vyrų rizika susirgti plaučių vėžiu, palyginti su niekada nerūkiusiais, priklausomai nuo rūkymo intensyvumo (pagal [3]).

1.2–3 pav.). Rūkymas pirmiausia paplito tarp vyrų keliose išsivysčiusiose šalyse – JAV, Jungtinėje Karalystėje, Australijoje, vėliau – kitose Vakarų šalyse (Vokietijoje, Italijoje ir Skandinavijoje). Tai lėmė staigų sergamumo plaučių vėžiu didėjimą tose šalyse po keleto dešimtmečių (1.2–4 pav.). JAV, Vakarų Europos ir kitose šalyse buvo įdiegtos efektyvios tabako prevencijos ir pagalbos metantiems rūkyti programos, kurios sustabdė ir reikšmingai sumažino vyrų rūkymą. Pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje 2020 m. rūkė 12 proc., Švedijoje – 6 proc. vyrų [6]. Mažėjant rūkančių vyrų skaičiui šiose šalyse, po kelių dešimtmečių pradėjo mažėti sergamumo plaučių vėžiu ir mirtingumo nuo šios ligos rodikliai (1.2–4 pav.). Rytų Europos šalyse (Lenkijoje, Lietuvoje ir kitur) tabako epidemija išplito vėliau, plaučių vėžio sergamumo ir mirtingumo rodikliai pasiekė piką taip pat vėliau (1.2–4 pav.). Eurostato duomenimis, Lietuvoje cigaretes rūkančių vyrų procentas yra vienas didžiausių Europoje (1.2–2 pav.). 2020 m. Lietuvoje rūkė 45 proc. vyrų [6]. Paplitęs rūkymas lemia didelius vyrų mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklius Lietuvoje, palyginti su kitomis Europos šalimis (1.2–3 pav. ir 1.2–4 pav.) [7].

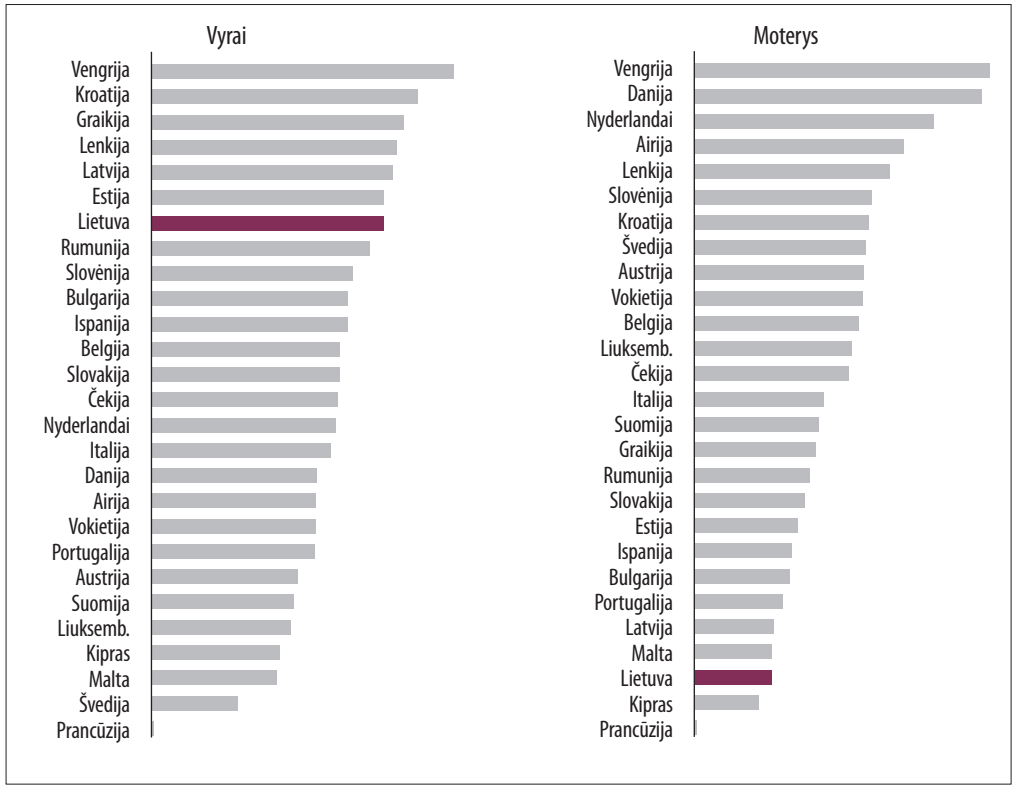
Moterų sergamumas plaučių vėžiu pastaraisiais dešimtmečiais daugelyje išsivysčiusių pasaulio šalių didėjo (1.2-4 pav.), joms ši liga diagnozuojama vis jaunesnėms. Viena iš pagrindinių šio reiškinio priežasčių ta, kad vis daugiau moterų pradeda rūkyti. Lietuvoje moterų rūkymas taip pat plito, tačiau rūkančių moterų yra mažiau nei daugelyje Europos šalių (Lietuvoje – 14 proc., Kroatijoje – 32 proc., Ispanijoje – 27 proc.) (1.2–2 pav.). Tai lemia ir mažesnius Lietuvos moterų mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklius, palyginti su kitomis šalimis, tačiau, deja, pastebima šių rodiklių didėjimo tendencija (1.2–3 pav.) [6, 7].



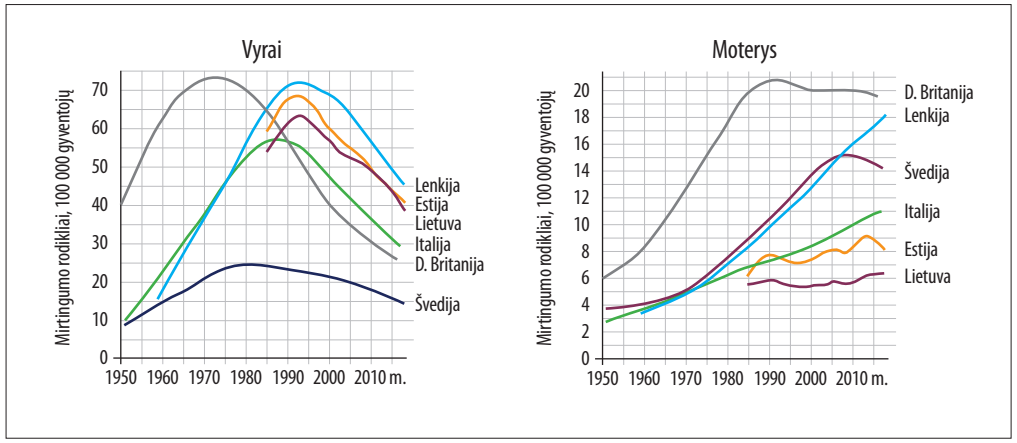
1.2–2 pav. Rūkymo paplitimas Europos Sąjungos šalyse 2020 m. (pagal [6]).

Plaučių vėžys, kaip ir daugelis piktybinių navikų, išsivysto dėl susikaupusių per ilgą laiką genetinių mutacijų bei epigenetinių pokyčių [8]. Kvėpavimo sistema, panašiai kaip ir oda ar virškinimo sistema, yra tiesiogiai veikiama išorinės aplinkos, todėl yra itin jautri išorės toksinų ir kancerogenų poveikiui. Molekulinių tyrimų rezultatai rodo stipų ryšį tarp tabako dūmų poveikio ir plaučių kancerogenezės. Pagrindiniai plaučių kancerogenezės elementai – lėtinio cigarečių dūmuose esančių kancerogeninių medžiagų poveikio sukeltos genų KRAS, p53 ir Ink4A/Arf pažaidos, taip pat genų naviko supresorių funkcijų netekimas. Vis daugiau mokslinių tyrimų rodo, kad genų „nutildymas“ per epigenetinius mechanizmus yra labai svarbus plaučių kancerogenezei. Tai, kad sukeliamos genetinės pažaidos, rodo ir DNR aduktai (t. y. DNR pažaidos, atsiradusios cheminiam kancerogenui ar jo metabolitui kovalentiškai prisijungus prie DNR), aptinkami plaučių audinyje.

Tabako dūmai – tai daugiau kaip 5 tūkstančių cheminių junginių mišinys. Įrodyta, kad daugiau kaip 70 šių junginių yra kancerogeniški žmogui arba laboratoriniams gyvūnams: policikliniai aromatiniai angliavandeniliai, N-nitrozaminai, aromatiniai aminai, azaarenai, aldehidai, kiti organiniai junginiai, toksiniai metalai (chromas,



1.2–3 pav. Mirtingumo nuo plaučių vėžio rodikliai ES šalyse 2020 m. (pagal [6]).



1.2–4 pav. Standartizuotų mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklių pokyčiai kai kuriose Europos šalyse (pagal [7]).

arsenas, švinas, kadmis), nuodingosios dujos (anglies monoksidas, vandenilio cianidas, butanas, toluenas) ir kiti [1]. Iš jų svarbiausi kancerogeniniai junginiai yra specifiniai tabakui nitrozaminai ir policikliniai aromatiniai angliavandeniliai. Nors abi medžiagos susijusios su kancerogeneze, nitrozaminai turi daug stipresnį poveikį. Pastaraisiais dešimtmečiais intensyviai tyrinėjant NNK (iš nikotino išsiskiriantis nitrozamino ketonas) nustatyta, kad tai yra pagrindinis junginys, atsakingas už plaučių kancerogenezę.

Įkvepiamos medžiagos gali veikti tiesiogiai (pvz., kancerogeninės medžiagos tabako dūmuose: policikliniai aromatiniai angliavandeniliai, aminai ir benzenas) arba netiesiogiai per kietųjų dalelių poveikio sukeltą lėtinį uždegimą ir kvėpavimo takų epitelio metaplaziją. Abiem atvejais didelė kvėpavimo takų audinio sritis yra stipriai paveikiama kenksmingo veiksnio ir tai gali sukelti onkogenezę.

Tabako dūmuose esantis nikotinas sukelia priklausomybę, dėl kurios žmonės rūko. Nikotinas absorbuojamas per plaučius ir patenka į smegenis per 7 sekundes, vidutiniškai apie 1,5 mg nikotino iš vienos cigaretės, tačiau šis kiekis priklauso nuo įkvėpimų gilumo ir skaičiaus. Priklausomybė nuo nikotino yra stipri: tik nedidelei daliai norinčiųjų mesti rūkyti tai padaryti pavyksta. Pagal sunkumą abstinencijos simptomai metant rūkyti gali prilygti abstinencijos simptomams nutraukus vartoti opiatus, amfetaminą ar kokainą. Nuo 1950–1960 m. gaminamose cigaretėse buvo mažinamas dervų ir nikotino kiekis, pradėtos gaminti cigaretės su filtrais. Ar tai sumažino sergamumą plaučių vėžiu – sudėtinga nustatyti, nes sumažėjęs dervų ir nikotino kiekis cigaretėse kompensuojamas dažnesniu rūkymu, gilesniais įkvėpimais ir didesniu surūkomų cigarečių skaičiumi [1, 2]. Tyrimai rodo, kad rūkalių rizika susirgti plaučių vėžiu yra daug didesnė negu nerūkančiųjų, nepriklausomai nuo to, kokias cigaretes jie rūko. „Saugių“ cigarečių nėra. Cigarų ir pypkių rūkymas taip pat didina plaučių vėžio riziką, tačiau silpniau negu cigarečių rūkymas, kadangi rūkoma rečiau ir dūmo įkvepiama į plaučius ne taip giliai [1].

Tabako rūkymas didina visų histologinių tipų plaučių vėžio riziką. Cigarečių be filtro dūmuose esančios stambios dalelės nusėda stambiuosiuose bronchuose ir sudaro sąlygas plokščių ląstelių karcinomai rastis. Cigarečių filtrai blokuoja stambių dalelių patekimą į plaučius, tačiau praleidžia smulkias daleles, kurios pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus ir skatina adenokarcinomos vystymąsi. Ilgą laiką plokščialąstelinė karcinoma Lietuvoje ir kitose šalyse buvo dažniausias vyrų plaučių vėžio tipas, tačiau pastaraisiais dešimtmečiais jos atvejų mažėja, vis dažniau sergama adenokarcinoma [9]. Manoma, kad tai daugiausia lemia cigarečių gamybos pokyčiai – populiarėja cigaretės su filtru, rūkoma giliau įkvepiant [2]. Adenokarcinoma yra dažniausias moterų plaučių vėžio histologinis tipas.

Elektroninės cigaretės ir kaitinamieji tabako produktai. Elektroninių cigarečių (el. cigarečių) ir kaitinamųjų tabako produktų (KTP) vartojimas pasaulyje nuolat didėja, ypač Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir Europoje. Eurostato duomenimis, 2020 m. Europos Sąjungoje el. cigaretes rūkė arba bent vieną du kartus yra bandę rūkyti 14 proc., KTP – 6 proc. gyventojų (Lietuvoje – atitinkamai 16 proc. ir 10 proc.) [10]. El. cigaretes rūkė arba bandė rūkyti 29 proc. Airijos, 25 proc. Estijos, 22 proc. Prancūzijos ir Jungtinės Karalystės gyventojų. Mažiau rūkiusiųjų buvo Lenkijoje (6 proc.), Maltoje, Portugalijoje ir Rumunijoje (po 7 proc.) ir Vengrijoje (9 proc.). Jaunesnių žmonių (iki 40 m. amžiaus), rūkančių ar bent bandžiusių naujuosius tabako produktus, buvo daugiau, palyginti su vyresniaisiais. Lietuvoje 15–24 m. amžiaus grupėje el. cigaretes vartojo – 37 proc. gyventojų, KTP – 25 proc. (ES – atitinkamai 25 proc. ir 11 proc.), o 55 m. ir vyresniųjų amžiaus grupėje – po 1 proc. abiem produktams (ES – 8 proc. ir 3 proc.).

El. cigaretės pripildomos tirpalo, kurio sudėtyje yra nikotino, propileno glikolio arba glicerolio ir skonių priedų („vaisių“, „tabako“, „mentolio“, „vanilės“ ir kt.). Rūkant tirpalas garuoja, įkvepiami garai – aerozolio lašeliai. Šiame aerozolyje tabako nėra, bet yra cheminių medžiagų, susidariusių iš el. cigaretes pripildančių skysčių (propileno glikolio, glicerolio, nikotino, vandens, kvapiųjų medžiagų, konservantų), taip pat sudedamųjų dalių, susidariusių dėl cheminių reakcijų kaitinamajame elemente ar aukštos temperatūros poveikio (pvz., aldehidai, laisvieji radikalai ir reaktyvios deguonies formos, furanai, acetinė rūgštis).

Vartojant KTP įkvepiama nikotino, kuris išsiskiria kaitinant tabako lapus. Nors kenksmingų cheminių medžiagų kiekiai yra mažesni, nei vartojant įprastas cigaretes, tai nereiškia, kad šie produktai yra saugesni. Visų tabako produktų, taip pat ir KTP bei el. cigarečių, vartojimas yra žalingas sveikatai, ypač paauglių, jaunų suaugusiųjų, nėščiųjų ir nerūkančių asmenų. Nepriklausomai nuo to, ar yra kaitinama elektroniniu būdu (el. cigaretėje) ar liepsna (KTP), šiuose produktuose yra nikotino.

Nikotinas sukelia stiprią priklausomybę. Dėl nikotino sukeliamos priklausomybės el. cigaretės gali paskatinti rūkyti iki tol nerūkiusius asmenis, taip pat sunkinti rūkalių pastangas mesti rūkyti. Tyrimų duomenys rodo, kad asmenys, pabandę el. cigaretes, dažniau pradeda nuolat rūkyti įprastas cigaretes, ypač jauni žmonės [11, 12]. Manoma, kad paaugliai, niekada nerūkę įprastų cigarečių, ima rūkyti el. cigaretes norėdami jas išbandyti, kadangi buvo paveikti marketingo ir reklamos, tikslingai nukreiptų į jaunus žmones. Šios marketingo strategijos remiasi didele patrauklių skonių ir kvapų įvairove bei, esą, mažesniu žalingu poveikiu. Todėl pirmiausia paaugliai yra veikiami priklausomybę sukeliančio nikotino, o vėliau, kai jų nikotino vartojimas nusistovi, jie tampa atviresni įprastų cigarečių rūkymui [12]. Vokietijoje ištyrus beveik 7000 paauglių rūkymo įpročius (el. cigaretės, įprastos cigaretės ir kaljanas) ir jų kontaktą su el. cigarečių reklama, nustatyta, kad: 1) el. cigarečių reklama pasiekia daug paauglių; 2) kontaktas su el. cigarečių reklama buvo reikšmingai susijęs su šių cigarečių vartojimu praeityje, taip pat su vartojimu per paskutines 30 dienų; 3) kontaktas su el. cigarečių reklama buvo sąsijęs ne tik su šių, bet ir su

įprastų cigarečių bei kaljano vartojimu, taip pat dviejų ir daugiau produktų rūšių vartojimu [13].

Koks yra ilgalaikis el. cigarečių ar KTP poveikis žmonėms – žinoma dar nedaug. Atliekant tyrimus buvo pastebėtas el. cigarečių žalingas sisteminis poveikis sveikatai, ypač širdies ir kraujagyslių sistemai, daugiausia siejamas su nikotino poveikiu. Pademonstruota, kad el. cigaretėse ir KTP skysčiuose yra daug junginių, pasižyminčių įrodytu ar tikėtinu onkogeniniu poveikiu, iš jų nikotino produktų (pvz., nitrozonornikotino, NNK), policiklinių aromatinių angliavandenilių, sunkiųjų metalų ir aldehidų ar kitų sudėtinių organinių junginių. Tai yra skysčių, kuriais pripildomos el. cigaretės, komponentai ir medžiagos, susidarančios dėl pirolizės ar kitų sudėtingų organinių reakcijų šiose cigaretėse (iš jų ir toks neginčitynas kancerogenas kaip formaldehidas, kuris susidaro vykstant glicerolio pirolizei). Tyrimai parodė citotoksinį jų aktyvumą [14]. Ar el. cigaretės arba KTP padeda ilgam laikui mesti rūkyti, ar pakeitus įprastas cigaretes į naujuosius produktus rizika sveikatai sumažėja – įrodymų atsakyti į šiuos klausimus nepakanka [11, 15]. Kol kas yra mažai duomenų dėl daugelio kitų el. cigaretėse esančių cheminių medžiagų kancerogeninio ar kitokio poveikio kvėpavimo takams ir plaučių audiniui. Gauta duomenų apie burnos, ryklės, gerklų sudirginimo, kosulio atvejus vartojant el. cigaretes. Taip pat pasitaiko apsinuodijimų arba sužalojimų dėl nudegimo ir sprogimo, tačiau šie atvejai – reti [11].

Kad būtų atsakyta į visus klausimus, taip pat ir susijusius su ilgalaikiu naujų tabako produktų poveikiu sveikatai arba jų veiksmingumu metant rūkyti, reikia atlikti daugiau ilgalaikių stebimųjų didelės apimties atsitiktinių imčių (randomizuotų) mokslinių tyrimų [10]. Šiaip ar taip, šių tabako gaminių vartojimas neturėtų būti skatinamas [15].

Pasyvusis rūkymas ir plaučių vėžys. Nerūkančio žmogaus priverstinis kvėpavimas tabako dūmais užterštu oru (būnant kitų prirūkytose patalpose) yra pasyvusis rūkymas. Nerūkantiems asmenims pasyvusis rūkymas darbe ar namuose yra svarbus plaučių vėžio rizikos veiksnys. Nerūkantys žmonės dėl pasyvaus rūkymo yra veikiami tų pačių vėžį sukeliančių medžiagų kaip ir rūkantys, nors mažesnėmis koncentracijomis (kadangi jie įkvepia degančios cigaretės dūmų ir rūkančio žmogaus iškvepiamų dūmų). Biožymenų tyrimai rodo, kad aktyviai nerūkančių asmenų, paveiktų tabako dūmų, organizmas absorbuoja, metabolizuoja ir pašalina tabako dūmų toksines medžiagas, todėl jiems aptinkami tokie patys kaip rūkaliams šių dūmų poveikio biologiniai žymenys – kotininas šlapime, DNR aduktai ir kiti. Nerūkančiųjų, gyvenančių su rūkančiuoju, plaučių vėžio rizika yra 20–30 proc. didesnė, palyginti su nerūkančiaisiais, kurie nėra veikiami tabako dūmų [2].

Mityba ir fizinis aktyvumas. Tyrimai parodė, kad žmonės, kurie vartoja daugiau vaisių ir daržovių, rečiau serga plaučių vėžiu. Kokie vaisiuose ir daržovėse esantys specifiniai junginiai apsaugo nuo vėžio – nėra žinoma. Buvo pastebėta sąsaja tarp

didesnio karotenoidų, izotiocianatų kiekio maiste, kraujyje ar šlapime ir mažesnės plaučių vėžio rizikos. Tačiau, papildų forma vartojamo beta karoteno ir retinolio apsauginio poveikio nebuvo pastebėta, atvirkščiai, jo vartojimas buvo susijęs su didesne plaučių vėžio rizika [2, 16]. Gauta duomenų, kad džiovintų vaisių vartojimas mažina plaučių (ir kai kurių kitų lokalizacijų) vėžio riziką [17].

Taip pat tyrinėjama antropometrinių veiksnių įtaka. Pastebėta, kad asmenų, kurių kūno svoris mažesnis, plaučių vėžio rizika yra didesnė nei tų, kurių svoris didesnis [2, 18]. Stiprus ryšys tarp rūkymo ir nesveikos gyvensenos (rūkančių ir nerūkančių mitybos įpročiai skiriasi) bei rūkymo ir plaučių vėžio sunkina mitybos reikšmės tyrimus – sudėtinga atskirti mitybos, kūno masės ir rūkymo įtaką.

Tyrimų duomenimis, fizinis aktyvumas, ypač laisvalaikiu, yra susijęs su mažesne plaučių vėžio rizika, o fizinis aktyvumas darbe – su padidėjusia plaučių vėžio rizika [19, 20]. Tačiau, kadangi rūkančių ir nerūkančių žmonių fizinio aktyvumo įpročiai skiriasi, sudėtinga įvertinti, ar fizinis aktyvumas turi realios įtakos plaučių vėžiui išsivystyti. Ištyrus 400 tūkst. Jungtinės Karalystės gyventojų genetiniais tyrimo metodais, nebuvo rasta ryšio tarp fizinio aktyvumo ir visų formų ar atskirų histologinių formų plaučių vėžio rūkiusiems arba niekada nerūkiusiems asmenims [21]. Galimam priežastiniam ryšiui nustatyti reikia atlikti daugiau ir detalesnių fizinio aktyvumo ir plaučių vėžio sąsajos mokslinių tyrimų, atsižvelgiant ir į kitų, su fiziniu aktyvumu susijusių veiksnių – rūkymo, oro taršos įtaką [22].

Profesiniai veiksniai. Profesiniai veiksniai sukelia apie 10 proc. plaučių vėžio atvejų [2]. Kai kurių pramonės sričių ir profesijų darbuotojai, veikiami asbesto, silicio, arseno, chromo, berilio, nikelio arba dervų ir suodžių, dažniau serga plaučių vėžiu. Ilgalaikis ir intensyvus dyzelinių variklių išmetamųjų dujų poveikis gali padidinti plaučių vėžio riziką iki 50 proc. [23]. Radonas (inertinės radioaktyviosios dujos, susidarančios skylant uranui) sukelia urano požeminių kasyklų darbininkams plaučių vėžį. Kai kuriose vietovėse radonas dujų pavidalu gali patekti į pastatus iš grunto, užteršti gyvenamąsias patalpas ir tai siejama su didesne plaučių vėžio rizika, tačiau poveikis paprastai yra daug mažesnis negu kasyklų darbininkams [2].

Rūkymas sustiprina daugelio profesinių kancerogenų poveikį (sinerginis poveikis). Asbestas ir cigarečių rūkymas (arba radonas ir rūkymas), veikdami kartu, sukelia stipresnį poveikį, negu šių abiejų veiksnių, veikiančių atskirai, poveikių suma [2, 4].

Oro tarša. Su aplinkos oro tarša siejama apie 15 proc. mirčių nuo plaučių vėžio [24]. Palyginti su mažiausiai oro taršos paveiktais žmonėmis, labiausiai oro taršos paveiktiems asmenims tikimybė susirgti plaučių vėžiu yra apie 40 proc. didesnė. Svarbiausi aplinkos oro taršos šaltiniai, susiję su žmogaus veikla, yra transportas, šilumos ir energijos gamyba, pramonė, biokuro deginimas, šilumos ir maisto gamyba

buityje. Daugelyje šalių aplinkos oro tarša vertinama matuojant kietųjų dalelių KD_{10} (dalelių, kurių aerodinaminis skersmuo ≤10 μm), smulkiųjų kietųjų dalelių $KD_{2,5}$, taip pat NO_2, SO_2 ir O_3 koncentracijas. Kaip oro taršos indikatorius vis plačiau naudojamas $KD_{2,5}$, jo vidutinė metinė koncentracija pasaulyje yra nuo <10 μg/m³ iki >100 μg/m³. Tarptautinės vėžio mokslinių tyrimų agentūros ekspertų vertinimu, pakanka mokslinių įrodymų, kad bendra aplinkos oro tarša bei aplinkos oro tarša kietosiomis dalelėmis, taip pat dyzelinių variklių išmetamųjų dujų poveikis yra kancerogeniniai veiksniai [23, 25]. Naujas mokslinis tyrimas, į kurį buvo įtraukta 28 milijonai žmonių, gyvenančių septyniose Europos šalyse, parodė, kad asmenų, ilgą laiką veikiamų oro taršos NO_2 ir $KD_{2,5}$ mažomis koncentracijomis, neviršijančiomis minimalių leidžiamų oro taršos lygių ir laikomomis nepavojingomis sveikatai, mirtingumo nuo plaučių vėžio rizika buvo 1,09 didesnė su kiekvienu NO_2 koncentracijos padidėjimu 10 μg/m³ ir 1,10 didesnė su kiekvienu $KD_{2,5}$ koncentracijos padidėjimu 5 μg/m³ [26].

Organizmo veiksniai. Organizmo polinkis sirgti plaučių vėžiu taip pat yra svarbus. Genetinis polimorfizmas lemia tai, kad ne visi individai vienodai reaguoja į žalingą tabako dūmų ar kitų veiksnių poveikį [1, 27]. Jei šeimoje buvo plaučių vėžiu sirgusių asmenų, tikimybė susirgti šia liga didėja, ypač jaunesniems nei 50 metų asmenims. Taip pat gretutinės plaučių ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumokoniozė, tuberkuliozė) siejamos su didesniu polinkiu susirgti plaučių vėžiu [1, 28]. Naujausių tyrimų rezultatai rodo, kad asmenų, kurie sirgo kitų organų ligomis (žarnos divertikulioze, lėtinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis) arba vartojo angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, plaučių vėžio rizika galimai yra didesnė, tačiau ryšiui įrodyti reikia daugiau tyrimų [29, 30, 31].

Plaučių vėžio rizika moterims ir vyrams yra skirtinga. Palyginti su vyrais, didesnė dalis plaučių vėžiu susirgusių moterų niekada nerūkė. Pastebėta, kad maždaug tiek pat cigarečių surūkančių moterų rizika susirgti plaučių vėžiu yra 1,7–3 kartus didesnė negu vyrų [2, 27, 32]. Genetinis polinkis, naviko histologinė forma ir biologinės savybės yra siejamos su moterims būdingais plaučių vėžio ypatumais. Moterims DNR aduktų kiekis buvo didesnis, o geno supresoriaus p53 ir onkogeno KRAS mutacijos randamos dažniau nei vyrams. Vis daugiau tyrimų rodo, kad sąveika tarp tabako kancerogenų ir endogeninių bei egzogeninių lytinių steroidinių hormonų gali būti svarbi. Moterų, vartojančių pakaitinę hormonų terapiją (PHT) arba peroralinius kontraceptikus, sergamumas plaučių vėžiu nustatytas didesnis [32]; yra duomenų apie ryšį tarp PHT ir moterų jaunesnio amžiaus plaučių vėžio diagnozės metu bei trumpesnio išgyvenamumo. Pastebėta, kad moterų, kurioms plaučių vėžys diagnozuojamas iki menopauzės (t. y. iki 50 metų), yra reikšmingai daugiau nei to paties amžiaus vyrų. Atliekant estrogenų terapijos efektyvumo ūminių širdies būklių profilaktikai tyrimą, estrogenais gydytų vyrų grupėje pastebėtas didesnis

mirštamumas nuo plaučių vėžio, dėl to šis tyrimas buvo nutrauktas [32]. Tačiau kai kurie kokybiniai epidemiologiniai tyrimai neparodė plaučių vėžio rizikos skirtumų tarp rūkančių vyrų ir moterų [2]. Rūkančių JAV baltaodžių gyventojų rizika susirgti plaučių vėžiu yra mažesnė nei rūkančių juodaodžių, bet didesnė nei Azijos, Lotynų Amerikos ar indėnų kilmės gyventojų, manoma, dėl skirtingų rūkymo įpročių, tabako, mitybos ir genetinių veiksnių [1].

Plaučių vėžio profilaktika

Pirminė vėžio profilaktika (angl. *primary cancer prevention*) – tai visuma priemonių, kuriomis siekiama užkirsti kelią vėžio atsiradimui šalinant ligos priežastis, rizikos veiksnius bei mažinant asmens jautrumą ligoms. Vėžio profilaktika padeda sumažinti naujų vėžio atvejų ir mirčių, kurias sukelia vėžys, skaičių populiacijoje. Pagrindinis plaučių vėžio rizikos veiksnys yra rūkymas, todėl veiksmingiausias būdas sumažinti ligos paplitimą – eliminuoti rūkymą. Rūkaliai gali reikšmingai sumažinti savo riziką susirgti plaučių vėžiu mesdami rūkyti. Niekada nevėlu mesti rūkyti, tačiau didžiausią naudą gauna tie, kurie meta jaunesniame amžiuje. Jei asmuo negali mesti rūkyti iš karto, pirmasis žingsnis galėtų būti surūkomų cigarečių skaičiaus mažinimas. Tačiau net ir nedaug rūkantieji rizikuoja susirgti plaučių vėžiu labiau negu nerūkantieji, todėl galutinis tikslas turėtų būti visiškas rūkymo atsisakymas. Pažymėtina, kad metimas rūkyti po plaučių vėžio diagnozės padidina išgyvenamumą be ligos progresavimo, sumažina naujo piktybinio naviko atsiradimo riziką ir padidina bendrą išgyvenamumą [33].

Tyrimai rodo, kad 70 proc. rūkalių nori, bet savarankiškai nesugeba mesti rūkyti. Pagrindinė priežastis – nikotino sukeliama priklausomybė. Medikai, ypač šeimos gydytojai, yra pagrindiniai pagalbos metantiems rūkyti teikėjai. Jie turėtų sistemingai įvertinti, ar jų pacientai rūko, o jei rūko – paskatinti mesti rūkyti ir patarti, kaip atsisakyti rūkymo. Įrodyta, kad padeda net trumpas (iki 3 min.) gydytojo patarimas nerūkyti. Jei gydytojas dar ir aptartų veiksmingus metimo rūkyti būdus arba įteiktų atmintinę, po metų dalis pacientų būtų sėkmingai metę rūkyti [34]. Nesudėtingas, efektyvus, nereikalaujantis specialaus pasirengimo pagalbos metantiems rūkyti būdas yra vadinamasis 5A metodas (angl. *Ask, Advise, Assess, Assist, and Arrange*), t. y.: „Paklausk, patark, įvertink, padėk ir nusiųsk“ [27]. Padedant atsikratyti priklausomybės nuo tabako, veiksmingas ir gydymas vareniklinu, bupropionu, pakaitinė terapija nikotinu (PTN) bei specializuota pagalba [34, 35]. Skiriant PTN vartojamas tik nikotinas, o kancerogeninės medžiagos į organizmą nepatenka, todėl rizika susirgti vėžiu nepadidėja. Jei gydytojai sistemingai teiks pagalbą savo pacientams, norintiems mesti rūkyti, tikėtina, kad pasieks neblogų rezultatų.

JAV Sveikatos priežiūros tyrimų ir kokybės agentūros pagalbos priklausomiems nuo nikotino pacientams, metantiems rūkyti, klinikinėse gairėse [36] nurodoma: gydytojai privalo dokumentuoti kiekvieno paciento tabako vartojimą, kiekvienam

pacientui, vartojančiam tabako produktus, turėtų būti pasiūlyta viena arba daugiau efektyvių prieinamų pagalbos metant rūkyti priemonių ir suteikta bent viena efektyvi trumpa intervencija metantiems rūkyti. Teikiant pagalbą asmeniui, metančiam rūkyti, turėtų būti įtrauktas bent vienas iš šių trijų itin veiksmingų elementų: PTN (pvz., nikotino pleistrai, kramtomoji guma) ar kita įrodymais pagrįsta farmakoterapija (pvz., vareniklinas, bupropionas); sveikatos specialisto parama, padrąsinimas, pagalba; įgūdžių formavimas ir problemų sprendimas (metimo rūkyti ir abstinencijos simptomų įveikimo metodai). Tam, kad pagalba būtų efektyvi, sveikatos priežiūros sistemoje turėtų būti įdiegti organizaciniai sprendimai, kurie padėtų sistemingai identifikuoti tabaką vartotojančius pacientus per kiekvieną apsilankymą ir paskirti jiems veiksmingą gydymą.

Lietuvoje dauguma šeimos gydytojų dažnai paklausia pacientų, ar jie rūko, informuoja apie metimo rūkyti naudą, pataria mesti rūkyti, tačiau retai paskiria PTN, varenikliną ar bupropioną, retai siunčia pacientus pas priklausomybės nuo tabako gydymo specialistą [37]. Šeimos gydytojai kaip pagrindines pagalbos metantiems rūkyti teikimo kliūtis nurodo tai, kad per mažai laiko skiriama vienam pacientui ir stinga žinių apie pacientų motyvavimo ir pagalbos metant rūkyti metodus [37]. Todėl būtina organizuoti daugiau mokymų gydytojams bei tobulinti pagalbos norintiems mesti rūkyti teikimą sveikatos priežiūros įstaigose.

Sumažinti rūkymo sukeltų mirčių nuo plaučių vėžio skaičių gali padėti nacionalinė tabako rūkymo mažinimo politika, apimanti sistemingą tabako kainų didinimą, tabako reklamos ir rėmimo draudimą, rūkymo ribojimą viešose vietose, efektyvią socialinę reklamą, griežtą kontrabandos kontrolę bei veiksmingą nacionalinę pagalbos metantiems rūkyti sistemą (individuali, grupėms arba telefonu).

Sergamumo plaučių vėžiu rodiklius padeda sumažinti ir įstatymai, saugantys darbuotojus nuo plaučių vėžį sukeliančių medžiagų (pvz., asbesto, arseno, nikelio, chromo) poveikio darbe. Daug reikšmės turi ir mityba, kurios pagrindą sudaro bent 5 porcijos per dieną šviežių vaisių ir daržovių, daug viso grūdo produktų, daug ląstelienos ir saikingai riebalų. Rekomenduotinas bent 150 minučių per savaitę vidutinio intensyvumo fizinis aktyvumas gali sumažinti plaučių ir kitų organų vėžio bei daugelio lėtinių ligų riziką. Nėra įrodyta, kad papildų, vitaminų vartojimas apsaugo nuo plaučių vėžio; atvirkščiai, buvo nustatyta, kad kai kurie papildai padidina šios ligos riziką.

Antrinė vėžio profilaktika (angl. *secondary cancer prevention*) – tai visuma priemonių ankstyvai vėžio diagnostikai ir savalaikiam gydymui, kad liga būtų stabdyta ir sumažintas jos poveikis. Antrine profilaktika siekiama išvengti neįgalumo, ligos atkryčio, pailginti išgyvenamumą, pagerinti gyvenimo kokybę. Antrinė profilaktika dažnai vykdoma organizuotų populiacinės patikros programų (skriningo) forma. Populiacinės patikros programų (t. y. sistemingas ankstyvos diagnostikos metodo,

testo naudojimas sistemingai kviečiamoje besimptomėje tikslinėje populiacijoje) tikslas – diagnozuoti vėžį ankstyvoje stadijoje, dar iki atsirandant klinikiniams simptomams, dėl to padidėja tikimybė, kad gydymo rezultatai bus geri. Ankstyvoji diagnostika – tai invazinio vėžio paieška simptominiams pacientams patikros metodais, netaikant sisteminio kvietimo. Daugiau apie išankstinę patikrą dėl plaučių vėžio rašoma 3.4 skyriuje.

Apibendrinimas. Beveik 9 iš 10 plaučių vėžio atvejų galima išvengti. Epidemiologiniais ir kitais tyrimais patvirtinta, kad rūkymas yra svarbiausias plaučių vėžį sukeliantis veiksnys, o nerūkymas ir metimas rūkyti sumažina riziką juo susirgti. Nepaisant įrodymų, iš esmės išvengiamas plaučių vėžys išlieka vienu iš dažniausių piktybinių navikų, sukeliančių daugiausia mirčių pasaulyje ir Lietuvoje. Rūkymo paplitimas Lietuvoje išlieka didelis, ypač vyrų, todėl vyriausybės priemonės, mažinančios rūkymą nacionaliniu mastu, yra labai svarbios. Ne mažiau svarbi ir asmeninė atsakomybė: siekiant išvengti plaučių vėžio, rekomenduojama nerūkyti, pasiekti, kad namuose nebūtų rūkoma, palaikyti nuostatą nerūkyti darbo vietoje, saugotis vėžį sukeliančių medžiagų poveikio darbo vietoje ir aplinkoje bei laikytis kitų Europos kovos su vėžiu kodekso rekomendacijų [38].

Literatūra

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens: personal habits and indoor combustions. 100E. Lyon: IARC, 2012.
2. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): e1S–29S.
3. Everatt R, Kuzmickienė I, Virvičiūtė D, Tamošiūnas A. Cigarette smoking, educational level and total and site-specific cancer: a cohort study in men in Lithuania. Eur J Cancer Prev 2014; 23: 579–586.
4. Petrauskaite R, Gurevicius R. Time trends in lung-cancer mortality rates among men in Lithuania, 1965-1994. Int J Cancer 1996; 66(3): 294–296.
5. Petrauskaite R, Pershagen G, Gurevicius R. Lung cancer near an industrial site in Lithuania with major emissions of airway irritants. Int J Cancer 2002; 99: 106–111.
6. European Commission (EC) Directorate-General for Health and Food Safety, 2021. Internetinė prieiga: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_03_30/default/table?lang=en [žiūrėta 2022-06-07].
7. Ervik M, Lam F, Laversanne M, et al. (2021). Global cancer observatory: cancer over time. Lyon, France: IARC. Internetinė prieiga: https://gco.iarc.fr/overtime [žiūrėta 2022-06-10].
8. Gomperts BN, Spira A, Massion PP, Walser TC, Wistuba II, Minna JD, Dubinett SM. Evolving concepts in lung carcinogenesis. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32: 32–43.
9. Everatt R, Kuzmickienė I, Senulis A. Cigarette smoking and trends in lung cancer incidence in Lithuania: an analysis by histological type. Medicina (Kaunas) 2011; 47: 222–229.
10. European Commission. Special Eurobarometer 506. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. 2021. Internetinė prieiga: https://ntakd.lrv.lt/uploads/ntakd/documents/files/euromarometro%20tyrimas%20tabakas%20ir%20el_%20c_%202020.pdf [žiūrėta 2022-06-10].

11. SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks), Scientific Opinion on electronic cigarettes, 16 April 2021. Internetinė prieiga: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/scheer_o_017_0.pdf.
12. Chien YN, Gao W, Sanna M, Chen PL, Chen YH, Glantz S, Chiou HY. Electronic cigarette use and smoking initiation in Taiwan: evidence from the first prospective study in Asia. Int J Environ Res Public Health 2019; 16: 1145.
13. Hansen J, Hanewinkel R, Morgenstern M. Electronic cigarette marketing and smoking behaviour in adolescence: a cross-sectional study. ERJ Open Res 2018; 4: 00155–2018.
14. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, Finn SP. Vaping and lung cancer A review of current data and recommendations. Lung Cancer 2021; 153: 11–20.
15. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Heated tobacco products. Internetinė prieiga: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/heated-tobacco-products/index.html#health-effects
16. Zhao H, Jin X. Causal associations between dietary antioxidant vitamin intake and lung cancer: A Mendelian randomization study. Front Nutr 2022; 9: 965911.
17. Jin C, Li R, Deng T, Lin Z, Li H et al. Association between dried fruit intake and pan-cancers incidence risk: A two-sample Mendelian randomization study. Front Nutr 2022; 9: 899137.
18. Everatt R, Virvičiūtė D, Kuzmickienė I, Tamošiūnas A. Body mass index, cholesterol level and risk of lung cancer in Lithuanian men. Lung Cancer 2014; 85: 361–365.
19. Robsahm TE, Falk RS, Heir T et al. Cardiorespiratory fitness and risk of site-specific cancers: a longterm prospective cohort study. Cancer Med 2017; 6: 865–873.
20. Ho V, Parent ME, Pintos J et al. Physical activity and lung cancer risk in men and women. Cancer Causes Control 2017; 28: 309–318.
21. Baumeister SE, Leitzmann MF, Bahls M, et al. Physical activity does not lower the risk of lung cancer. Cancer Res 2020; 80: 3765–3769.
22. Strak M, Janssen N, Beelen R et al. Associations between lifestyle and air pollution exposure: Potential for confounding in large administrative data cohorts. Environ Res 2017; 156: 364–373.
23. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Diesel and gazoline engine exhausts and some nitroarenes. Vol. 105. Lyon: IARC, 2013.
24. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Outdoor air pollution. Vol. 109. Lyon: IARC, 2015.
25. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R et al. The Lancet Commission on pollution and health. Lancet 2018; 391: 462–512.
26. Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, Rodopoulou S, Renzi M et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. Lancet Planet Health 2022; 6: e9–e18.
27. Rothman N, Hainaut P, Schulte P, Smith M, Boffetta P and Perera F. Molecular epidemiology: principles and practices. 2011; 163. IARC scientific publication.
28. Everatt R, Kuzmickiene I, Davidaviciene E, Cicenas S. Incidence of lung cancer among patients with tuberculosis: a nationwide cohort study in Lithuania. Int J Tuberc Lung Dis 2016; 20: 757–763.
29. Ma W, Walker MM, Thuresson M, Roelstraete B, Sköldberg F et al. Cancer risk in patients with diverticular disease: A nationwide cohort study. J Natl Cancer Inst 2023; 115: 62–70.
30. Wang C, Lu D, Cronin-Fenton D, Huang C, Liew Z et al. Cardiovascular disease and risk of lung cancer incidence and mortality: A nationwide matched cohort study. Front Oncol 2022; 12: 950971.
31. Wu Z, Yao T, Wang Z, Liu B, Wu N, Lu M, Shen N. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2022; 17: 1–9.
32. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. Int J Cancer 2020; 146: 2376–2382.

33. Sheikh M, Mukeriya A, Shangina O, Brennan P, Zaridze D. Postdiagnosis smoking cessation and reduced risk for lung cancer progression and mortality: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2021; 174: 1232–1239.
34. Veryga A, Klumbienė J, Petkevičienė J, Žemaitienė N. Tabako kontrolė ir pagalba metantiems rūkyti. Kaunas, 2008.
35. European Smoking Cessation Guidelines. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP), 2012. Internetinė prieiga: https://ensp.network/wp-content/uploads/2016/12/ENSP-ESCG_FINAL.pdf [žiūrėta 2022-06-10].
36. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. Am J Prev Med 2008; 35: 158–176.
37. Everatt R, Zolubiene E, Grassi MC. Smoking cessation practice among family doctors in Lithuania: a Survey. Clin Ter 2016; 167: 161–167.
38. Europos kovos su vėžiu kodeksas. International Agency for Research on Cancer. Internetinė prieiga: https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/lt/

1.3 Plaučių kancerogenezė

Įvadas. Plaučių kancerogenezė – tai daugelio stadijų procesas, kuriam vykstant ląstelėje pamažu kaupiasi genetinės ir epigenetinės pažaidos. Dėl jų sutrinka reguliacinių baltymų, koduojamų pagrindinių vėžio genų grupių – onkogenų ir naviką slopinančių genų – raiška ar funkcijos. Tai lemia ląstelių piktybėjimą, fenotipinę plaučių vėžio raišką ir kliniškai pasireiškiantį plaučių vėžį.

Adenokarcinoma ir plokščių ląstelių plaučių vėžys sudaro didžiąją daugumą plaučių vėžio ir apie šių histologinių formų kancerogenezę sukaupta daugiausia mokslinių tyrimų duomenų. Tai daugiapakopis procesas, apimantis plaučių epitelio ląstelių genetinius ir epigenetinius pokyčius, tačiau nuosekli įvykių eiga nėra aiškiai žinoma.

Principinė plaučių kancerogenezė. Norint lengviau suprasti sudėtingą plaučių kancerogenezę, santykinai skiriamos kelios kancerogenezės stadijos: iniciacijos, transformacijos, transformuotų (neoplazinių) ląstelių vietinio augimo ir metastazavimo.

Iniciacijos stadija. Veikiant kancerogenams susidaro (nuolatos žeidžiamos ląstelės) genetinės informacijos pokyčių (mutacijų). Tai pakopinis procesas, kuriam vykstant sužadintos ląstelės įgyja vis daugiau piktybinių savybių. Iniciacijos stadija nebūtinai pereina į transformacijos stadiją.

Normalios ląstelės tapimo vėžine seka yra tokia. Veikiant aplinkos veiksniams (rūkant tabaką ir kt.) pažeidžiama ląstelės DNR. Normaliomis sąlygomis p53 baltymas, veikdamas per tam tikrus genus, greitai sustabdo ląstelės, kurios DNR pažeista, gyvavimo ciklą ir indukuoja jos apoptozę. Ląstelėms pakanka laiko atitaisyti DNR defektą. Tačiau kadangi ląstelės pažeidžiamos nuolat, įvyksta daug (10–20 ir daugiau) įvairių mutacijų. DNR defektas neatitaisomas. Įvyksta somatinių ląstelių genomo mutacija, aktyvinami augimą skatinantys onkogenai (cMYC, KRAS, EGFR, ALK, HER 2/neu ir kt.), vadinamieji navikų augimą slopinantys genai (p53, BRCA1, BRCA2, APC, RB1 ir kiti genai) tampa neaktyvūs (įvyksta mutacijos), sutrinka ląstelių apoptozę reguliuojančių genų (BCL2 ir kt.) funkcija. Tai lemia nevaldomą navikinių ląstelių proliferaciją, sumažėjusią apoptozę. Vykstant tolesnėms mutacijoms, organizmo imuniniai mechanizmai nebesunaikina vėžio ląstelių. Gerokai didesnė tikimybė, kad normali ląstelė taps vėžinė, yra asmenims, kurie paveldėjo DNR defektus (kurių būna ir savaime) atitaisančių genų mutacijas (pvz., citochromo P450 šeimos geno CYP1A1 ir kt.).

Tumorigenezė prasideda daug anksčiau, negu atsiranda kliniškai aptinkamas pažeidimas, ir net anksčiau, nei atsiranda histologiniai ikivėžiniai pokyčiai. Svarbu suprasti, kad tumorigenezė vyksta visame vadinamajame pažeidimo lauke – burnaryklės, gerklų, trachėjos, bronchų ir plaučių ląstelėse, kurios turi sąlytį su jas žeidžiančiu veiksniu (tabako rūkymo dūmais ar kt.). Pažeidimo lauko kancerizacija yra normalios ląstelių populiacijos pakeitimas dėl kancerogenų poveikio pakitusių ląstelių populiacija, kuri gali neturėti histologinių (ir citologinių) pokyčių, tačiau jau yra daugelio vėžio rūšių išsivystymo pagrindas. Nors plaučių vėžys gali atsirasti tik iš vienos ar kelių kvėpavimo takų epitelio ląstelių, aišku, kad tabako dūmų patekimas į kvėpavimo takus didina vėžio išsivystymo riziką visoje kvėpavimo takų gleivinėje (pažeidimo lauke). Pažeidimo lauko kancerizacijos terminas pasiūlytas šeštajame dešimtmetyje, o vėliau aptikti ir molekuliniai pakitimai rūkančių žmonių kvėpavimo takuose. Šiuo metu plačiai pripažįstama, kad pažeidimo lauko kancerizacija vyksta apatiniuose kvėpavimo takuose ir alveolėse plaučių kancerogenezės metu.

Transformacijos stadija. Premalignės ląstelės tampa vėžio ląstelėmis. Skiriamos kelios preneoplazinės plaučių būklės (preneoplaziniai ląstelių pokyčiai) ir preinvazinės būklės (labai ankstyvi navikai). Preneoplazinės būklės – bronchų epitelio displazija (sutrikęs, nevienodas ląstelių augimas, pleomorfizmas, mitozių gausa), difuzinė idiopatinė plaučių neuroendokrininių ląstelių hiperplazija. Preinvazinės būklės – *carcinoma in situ* (CIS) ir alveoles išklojančių pneumocitų atipinė adenomatozinė hiperplazija.

Ne visais atvejais preneoplazinė ar preinvazinė būklė transformuosis į vėžį. Nutraukus kontaktą su kancerogenu, šie pokyčiai gali išnykti, nors genomo pažeidimas neregresuoja. Manoma, kad apie 60 proc. visų preneoplazinių ir preinvazinių pokyčių regresuoja. Apie 30 proc. preneoplazinių pokyčių progresuoja iki CIS. Nežinoma, kokiai daliai ligonių, kuriems yra diagnozuota CIS, išsivystys invazinis vėžys. Manoma, kad dauguma CIS regresuoja. Tik 10–20 proc. jų progresuoja iki vėžio. Tačiau beveik 50 proc. ligonių, kuriems aptinkama CIS, plaučių vėžys atsiranda kitose bronchų medžio vietose. Taip įvyksta dėl pažeidimo lauko, t. y. plaučių epitelio srities, kuri yra veikiama kancerogenų. Pažeidimo lauke daugelyje ląstelių įvyksta genetinių ir fenotipinių pokyčių, kurių dalis progresuoja.

Paprastai preneoplaziniai pokyčiai progresuoja iki vėžio per kelerius metus. Tačiau šio (latentinio) plaučių vėžio etapo trukmė yra nenuspėjama. Manoma, kad vėžio masės padvigubėjimo laikas (greitis) gali būti nuo 140 iki 1400 dienų.

Transformuotų (neoplazinių) ląstelių vietinis augimas. Plaučių plokščių ląstelių karcinoma ir adenokarcinoma auga iš bronchų ir bronchų liaukų epitelio. Plaučių adenokarcinomos dažniausiai susiformuoja iš nevirpamųjų galinių ir kvėpuojamųjų bronchiolių Klaros ląstelių, muciną gaminančių ląstelių ir (ar) II tipo (gaminančių surfaktantą) alveolocitų. Vėžys paprastai auga infiltruodamas ir pažeisdamas aplin-

kinius audinius. Tik kai kurios plaučių adenokarcinomos auga palei alveolių sienelę neardydamos plaučių struktūros.

Plaučių vėžio ląstelėms būdingos šios svarbiausios neoplazinės fenotipo savybės: autonominiai augimo signalai dėl onkogenų aktyvacijos; nejautrumas augimą slopinantiems signalams, apoptozės (genetiškai programuotos ląstelės žūties) išvengimas, deoksiribonukleorūgšties (DNR) atitaisymo defektas, neribotas replikacijos potencialas, angiogenezės (kuri būtina navikui augti ir plisti) aktyvacija, gebėjimas vietiškai plisti ir metastazuoti.

Metastazavimas. Visų pirma plaučių vėžio metastazės limfa ar krauju patenka į plaučių šaknų ir tarpuplaučio limfmazgius. Tačiau kartais dėl limfagyslių ir venų anastomozių jis išplinta „praleisdamas“ vietinius limfmazgius. Plaučių vėžys (išskyrus plokščių ląstelių karcinomą) paprastai išplinta ankstyvose stadijose. Eksperimentinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, kiekvieną dieną į sisteminę kraujotaką patenka daugybė vėžio ląstelių. Nors daugumą jų imuninė sistema sunaikina, kelios jų implantuojasi kituose organuose.

Dažniausiai, kai aptinkamas plaučių vėžys, jis jau būna baigęs didesnįjį savo raidos etapą. Tyrimai rodo, kad jau esant 2 mm dydžio plaučių navikui įvyksta angiogenezė (angioinvazija), t. y. įmanomas metastazavimas, o 5 mm dydžio navikas yra pasiekęs paskutinį savo natūralios eigos trečdalį ir jį sudaro apie 100 mln. ląstelių. Manoma, kad 10 mm dydžio plaučių vėžį sudaro trilijonas ląstelių, jis yra mažiausiai 20 mėnesių „senumo“ ir jau yra jo mikrometastazių. Eksperimentiniai darbai rodo, kad maždaug 1 cm dydžio navikas išskiria į sisteminę kraujotaką 3–6 mln. navikinių ląstelių per parą. Todėl net ankstyvoje stadijoje jau yra dauginių mikrometastazių.

Plaučių plokščių ląstelių kancerogenezė. Plaučių plokščių ląstelių vėžys vystosi iš kvėpavimo takų gleivinės per daugybę histologinių pokyčių: pamatinių ląstelių hiperplaziją, plokščialąstelinę metaplaziją, lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią displaziją ir karcinomą *in situ.* Tačiau nėra aišku, kokia yra kiekvienos iš formų rizika išsivystyti į invazinį plokščių ląstelių vėžį, kadangi yra galimybė, kad įvairių pažaidų akumuliavimasis iki tam tikro slenkstinio lygio, o ne pasikeitimų seka yra svarbi supiktybėjimui.

Manoma, kad pamatinės ląstelės kvėpavimo takuose dėl cigarečių dūmų poveikio turi pluripotentinį pajėgumą, todėl atsiranda metaplazinių ir displazinių plokščiųjų ląstelių, kurios savo ruožtu yra plokščių ląstelių karcinomos pirmtakai. Dar esant histologiškai normaliam epiteliui aptinkami įvairūs molekuliniai pažeidimai: aleliniai nuostoliai 3p (3p21, 3p14, 3p22–24 ir 3p12) chromosomoje ir 9p21 (CDKN2A) normaliai atrodančiame bronchų epitelyje buvo aprašyti kaip anksčiausiai aptikti pokyčiai plokščių ląstelių karcinomos patogenezėje. Alelių disbalansas 8p21–23, 13q14 (RB1) ir 17p13 (TP53) buvo aptiktas esant suragėjusiems ikiinvaziniams

pažeidimams. CDKN2A DNR metilinimas taip pat randamas ankstyvuose ikiinvaziniuose plokščialąsteliniuose pažeidimuose ir metilinimo dažnis didėja augant histopatologiniam progresavimui. Palyginti su normaliu bronchų epiteliu, plokščialąsteliniuose displaziniuose pažeidimuose būna padidėjęs kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) izoformų ir jų receptoriaus (VEGFR) kiekis. Šie pažeidimai būdingi ypač daug rūkančių žmonių bronchų epiteliui. Plokščių ląstelių plaučių vėžio vystymuisi svarbi geno SOX2, užkoduoto 3q26,21 chromosomoje, amplifikacija. SOX2 amplifikacija įvyksta prieš kitus genetinius pokyčius. Ji būna didelio laipsnio bronchų displazijos atveju, bet nebūdinga mažo laipsnio pažeidimams. Taip pat pažymėtina, kad SOX2 amplifikacija yra susijusi su didelio laipsnio ikiinvazinių plokščialąstelinių pažeidimų klinikiniu progresavimu.

Plokščių ląstelių karcinoma pirmiausia auga į broncho spindį, rečiau išilgai broncho, į tarpuplautį. Jos metastazės plinta santykinai lėčiau negu kitų histologinių tipų plaučių navikų.

Iki 40 proc. rūkančių asmenų randama bronchų epitelio displazija, o CIS aptinkama 4–11 proc. rūkalių. Tyrimai rodo, kad rūkančio asmens bronchų sekrete ilgai (6–10 metų) aptinkama atipinių epitelio ląstelių ir displazijos požymių. Vidutiniškai 4–5 metus iki invazinio vėžio ryškiai atipinių ląstelių ar ląstelių, atspindinčių CIS, patenka į bronchų sekretą. Prieš 0,5–3 metus, iki vėžys bus matomas atliekant bronchoskopiją, atipinių ląstelių jau gali būti randama bronchų sekrete (skrepliuose).

Plaučių adenokarcinomos kancerogenezė. Plaučių adenokarcinomos principiniai kancerogenezės etapai: atipinė adenomatozinė hiperplazija ir adenokarcinoma *in situ*, anksčiau žinota kaip bronchoalveolinė karcinoma, kuri progresuoja į invazinę adenokarcinomą. Difuzinė idiopatinė plaučių neuroendokrininių ląstelių hiperplazija galėtų būti neuroendokrininių plaučių karcinoidų pirmtaku.

Yra mažiausiai du plaučių adenokarcinomos išsivystymo keliai, susiję su protoonkogenu (KRAS) ir epidermio augimo faktoriaus receptoriumi (EGFR). EGFR mutacijos būdingos niekada nerūkiusiems ir moterims bei Rytų Azijos gyventojams, o KRAS mutacijos yra susijusios su adenokarcinomos vystymusi gausiai tabaką vartojantiems asmenims. Adenokarcinomą ir netipinę adenomatozinę hiperplaziją sieja bendri molekuliniai pakitimai, kas rodo, kad hiperplazija yra ikivėžinis pakitimas. Adenomatozinės hiperplazijos 30–40 proc. atvejų randamos KRAS (kodonas 12) mutacijos. Be to, EGFR mutacijos aptinkamos tiek esant adenokarcinomai, tiek adenokarcinomai *in situ*. Kitos adenomatozinei hiperplazijai būdingos molekulinės aberacijos apima pernelyg didelę ciklino D1, survivino ir ERBB2 onkoproteinų raišką, heterozigotiškumo praradimą (angl. LOH) chromosomose 3p (18 proc.), 9p (CDKN2A), 9q (tuberozinės sklerozės kompleksas 1/TSC1), 17q ir 17p (TP53) bei sumažėjusią naviko slopiklio – serino treonino kinazės 11 raišką. Epigenetiniai pakitimai, įskaitant CDKN2A DNR metilinimą, taip pat buvo nustatyti adenomato-

zinės hiperplazijos atveju, o EGFR onkogeno amplifikacija buvo būdinga ir mažo laipsnio pažeidimams (netipinė adenomatozinė hiperplazija ir adenokarcinoma *in situ*), ir adenokarcinomai. Esant atipinei adenomatozinei hiperplazijai ir adenokarcinomai *in situ* būdinga padidėjusi NKX2-1 (taip pat žinomo kaip TITF-1) raiška. Be to, NKX2-1 yra labai svarbus plaučių morfogenezei ir transakyvuoja plaučiams svarbių paviršinio aktyvumo baltymų raišką. Tikėtina, kad NKX2-1, analogiškai kaip SOX2 plokščių ląstelių karcinomos atveju, veikia kaip onkogenas ankstyvoje adenokarcinomos patogenezėje.

Adenokarcinoma auga lėčiau negu plokščių ląstelių karcinoma, tačiau metastazės pradeda plisti gerokai anksčiau.

Plaučių smulkių ląstelių kancerogenezė. Smulkių ląstelių plaučių karcinomos preneoplazinė būklė ir atitinkamai pradiniai kancerogenezės etapai tiksliai nežinomi. Šio vėžio kancerogenezė yra greita.

Literatūra

1. Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. Nat Rev Cancer 2018; 18: 19–32.
2. Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E ir kt. Klinikinė pulmonologija, 5-asis papildytas leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2021.
3. Duruisseaux M, Esteller M. Lung cancer epigenetics: From knowledge to applications. Semin Cancer Biol 2018; 51: 116–128.
4. Eberl M, Tanaka LF, Kraywinkel K, Klug SJ. Incidence of smoking-related second primary cancers after lung cancer in Germany: an analysis of nationwide cancer registry data. J Thorac Oncol 2022; 17: 388–398.
5. Kadara H, Scheet P, Wistuba II, Spira AE. early events in the molecular pathogenesis of lung cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2016; 9: 518–527.
6. Keith RL, Miller YE. Lung cancer chemoprevention: current status and future prospects. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10: 334–343.
7. Massion PP, Sequist LV, Pao W. Biology of lung cancer. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC et al. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, 6th ed. Elsevier, Inc., 2016, p. 912–926e6.
8. Ten Haaf K. Informing patient surveillance for the growing number of survivors of lung cancer. J Thorac Oncol 2022; 17: 345–347.

2. PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGIJA IR MOLEKULINĖ BIOLOGIJA

2.1 Plaučių vėžio morfologija ir klasifikacija

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 2021 metų klasifikacijoje plaučių navikai skirstomi pagal histologinį tipą (2.1–1 lentelė). Dauguma jų yra karcinomos – iš epitelinių ląstelių išsivystę piktybiniai navikai. Plaučių karcinomos (t. y. plaučių vėžys) klasifikuojamos pagal piktybinių ląstelių dydį, histologinį vaizdą ir įprastai skirstomos į dvi grupes – nesmulkių ląstelių ir smulkių ląstelių plaučių karcinomas. Plaučių karcinomos pasižymi morfologiniu ir biologiniu heterogeniškumu (įvairove). Tyrimai rodo, kad dauguma plaučių karcinomų yra biologiškai įvairialypės. Biologinis plaučių navikų heterogeniškumas yra kliniškai svarbus. Tačiau maži biopsinės medžiagos gabalėliai dažnai neaprėpia skirtingų naviko komponentų.

Nors histologinis naviko vaizdas sudaro plaučių navikų klasifikacijos pagrindą, išsami morfologinė (biologinė) plaučių vėžio charakteristika apima citologines, imunohistochemines, molekulines ir genetines savybes bei vadinamuosius prognozinius veiksnius (apie tai rašoma 2.2 sk. „Molekuliniai plaučių vėžio žymenys“ ir 5.2 sk. „Plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai veiksniai“).

Iki 2004 metų PSO plaučių navikų klasifikacijos nebuvo terapinių indikacijų išskirti plaučių nesmulkių ląstelinių karcinomų histologinius tipus, tačiau, plaučių vėžiu sergantiems ligoniams pradėjus skirti taikinių terapiją (esant EGFR, ALK ar kitų genų pažaidoms), imunoterapiją, plaučių adenokarcinomai ar plokščių ląstelių karcinomai gydyti – specifinę chemoterapiją, atsirado poreikis itin tiksliai apibūdinti plaučių navikų histologinius tipus ir biologines savybes.

2011 m. Tarptautinė plaučių vėžio tyrimo draugija (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer* – IASLC), Amerikos krūtinės draugija (angl. *American Thoracic Society* – ATS) bei Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society* – ERS) paskelbė naują plaučių adenokarcinomų ir kitų histologinių plaučių navikų klasifikaciją pagal biopsinę, citologinę ir operacinę medžiagą (2.1–2 lentelė).

Adenokarcinoma. Adenokarcinoma (liaukiniu vėžiu) vadinamas piktybinis epitelinis navikas, turintis liaukinę diferenciaciją ar gaminantis gleives, formuojantis acinines, papilines, bronchoalveolines ar solidines struktūras ar šių struktūrų derinius (2.1–1 pav.). Įvairūs naviko histologiniai variantai pasižymi skirtingomis biologinėmis savybėmis ir klinikine eiga. Todėl patologinio tyrimo aprašyme rekomenduojama detaliai nurodyti naviko histologinius tipus ir jų procentinį kiekį. Plaučių adenokarcinoma formuoja vieną ar dauginius įvairaus dydžio naviko mazgus. Mazgai dažniausiai išsidėsto plaučių periferinėse dalyse, gali būti želatinos konsistencijos dėl gausių gleivių. Rečiau pasitaikantys centriniai navikai bronchuose formuoja plokšteles ar polipoidinius darinius, nepažeisdami broncho gleivinės. Naviko stadija apibūdinama pagal TNM klasifikaciją (žr. 4.8 sk. „Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija“).

2021 metais pasiūlyta nauja invazinių adenokarcinomų diferenciacijos klasifikacija (pastaba: labiausiai tinka operacinei medžiagai):

G1 (gerai diferencijuota) – vyrauja lepidinis tipas, <20 proc. naviko yra blogos diferenciacijos.

G2 (vidutiniškai diferencijuota) – vyrauja acininis ar papilinis tipas, <20 proc. naviko yra blogos diferenciacijos.

G3 (blogai diferencijuota) – bet kuris adenokarcinomos tipas, kai ≥20 proc. naviko yra blogos diferenciacijos.

2.1–1 lentelė. PSO 2021 metų histologinė plaučių navikų klasifikacija.

Piktybiniai epiteliniai navikai	ICD–O kodas
Adenokarcinoma	8140/3
Minimaliai invazyvi adenokarcinoma	
Minimaliai invazyvi nemucininė adenokarcinoma	8256/3
Minimaliai invazyvi mucininė adenokarcinoma	8257/3
Invazyvi nemucininė adenokarcinoma	
Lepidinė adenokarcinoma	8250/3
Acininė adenokarcinoma	8551/3
Papilinė adenokarcinoma	8260/3
Mikropapilinė adenokarcinoma	8265/3
Solidinė adenokarcinoma	8230/3
Invazyvi mucininė adenokarcinoma	8253/3
Mišri invazyvi mucininė ir nemucininė adenokarcinoma	8254/3
Koloidinė adenokarcinoma	8480/3
Fetalinė adenokarcinoma	8333/3
Enterinio tipo adenokarcinoma	8144/3
Adenokarcinoma, NOS	8140/3
Preinvaziniai pažeidimai	
Atipinė adenomatozinė hiperplazija	8250/0
Adenokarcinoma *in situ*	
Nemucininė adenokarcinoma *in situ*	8250/2
Mucininė adenokarcinoma *in situ*	8253/2
Plokščių ląstelių karcinoma	
Ragėjanti plokščių ląstelių karcinoma	8071/3
Neragėjanti plokščių ląstelių karcinoma	8072/3
Bazaloidinė plokščių ląstelių karcinoma	8083/3
Plokščių ląstelių karcinoma, NOS	8070/3
Preinvaziniai pažeidimai	
Plokščių ląstelių karcinoma *in situ*	8070/2
Mažo laipsnio ploščialąstelinė displazija	8077/0
Vidutinio laipsnio plokščialąstelinė displazija	8077/2
Didelio laipsnio plokščialąstelinė displazija	8077/2
Neuroendokrininiai navikai	
Smulkių ląstelių karcinoma	8041/3
Mišri smulkių ląstelių karcinoma	8045/3
Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma	8013/3
Mišri didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma	8013/3
Karcinoidai	
Tipinis karcinoidas	8240/3
Atipinis karcinoidas	8249/3
Preinvaziniai pažeidimai	
Difuzinė idiopatinė plaučių neuroendokrininių ląstelių hiperplazija	8040/3
Didelių ląstelių karcinoma	8012/3
Adenoplokščialąstelinė karcinoma	8560/3
Sarkomatoidinė karcinoma	
Pleomorfinė karcinoma	8022/3
Šeivinių ląstelių karcinoma	8032/3
Gigantinių ląstelių karcinoma	8031/3
Karcinosarkoma	8980/3
Plaučių blastoma	8972/3

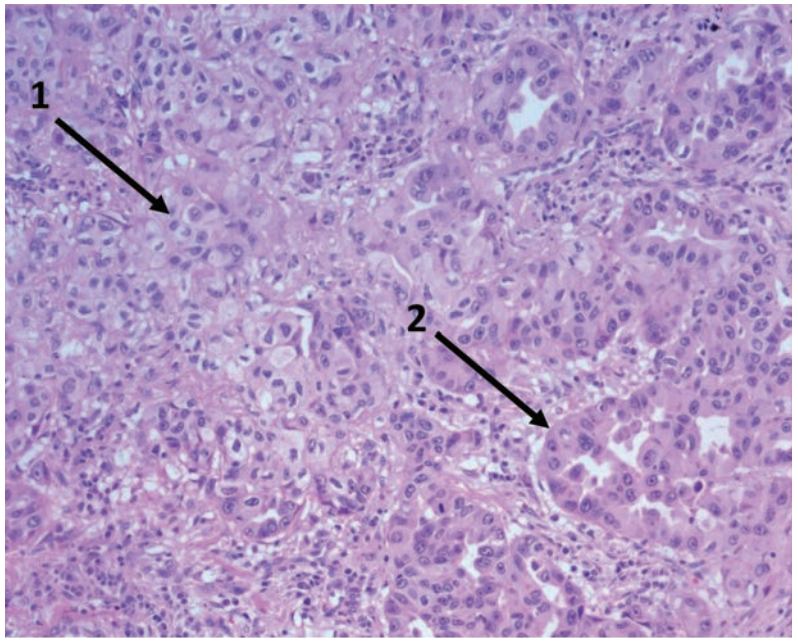
Kitos ir neklasifikuojamos karcinomos	
Limfoepitelinė karcinoma	8082/3
NUT (angl. *the nuclear protein of the testis*) karcinoma	8023/3
Nediferencijuotas krūtinės ląstos SMARCA4 nepakankamumo navikas	8044/3
Seilių liaukų tipo navikai	
Pleomorfinė adenoma	8940/0
Mukoepidermoidinė karcinoma	8430/3
Adenoidinė-cistinė karcinoma	8200/3
Epitelinė-mioepitelinė karcinoma	8562/3
Hialinizuojanti šviesių ląstelių karcinoma	8310/3
Mezenchiminiai navikai	
Difuzinė limfangiomatozė	
Plaučių hamartoma	8992/0
Epitelioidinė hemangioendotelioma	9133/1
Pleuropulmoninė blastoma	8973/3
Chondroma	9220/0
Įgimtas peribronchinis miofibroblastinis navikas	8827/1
Uždegiminis miofibroblastinis navikas	8825/1
Plaučių arterijos intimos sarkoma	9137/3
Plaučių miksoidinė sarkoma su EWSR1-*CREB1* translokacija	8842/3
Mioepiteliniai navikai	
Mioepitelioma	8982/0
Mioepitelinė karcinoma	8982/3
PECominiai navikai	
Limfangiolejomiomatozė	9174/3
Gerybinė PEComa	8714/0
Piktybinė PEComa	8714/3
Nepiktybiniai epiteliniai navikai	
Papilomos	
Plokščių ląstelių papiloma, NOS	8052/0
Invertuota plokščių ląstelių papiloma	8053/0
Liaukinė papiloma	8260/0
Mišri plokščialąstelinė ir liaukinė papiloma	8560/0
Adenomos	
Alveolinė adenoma	8251/0
Papilinė adenoma	8260/0

Mucininių liaukų adenoma	8480/0
Mucininė cistadenoma	8470/0
Sklerozuojanti pneumocitoma	8832/0
Hematolimfoidiniai navikai	
Marginalinės zonos B ląstelių MALT tipo limfoma	9699/3
Difuzinė didelių B ląstelių limfoma	9680/3
Limfomatoidinė granulomatozė	9766/1
Langerhanso ląstelių histiocitozė	9751/1
Germinacinių ląstelių navikai	
Brandi teratoma	9080/0
Nebrandi teratoma	9080/3
Kiti navikai	
Sklerozuojanti hemangioma	8005/0
Intrapulmoninė timoma	8580/1
Melanoma	8720/3

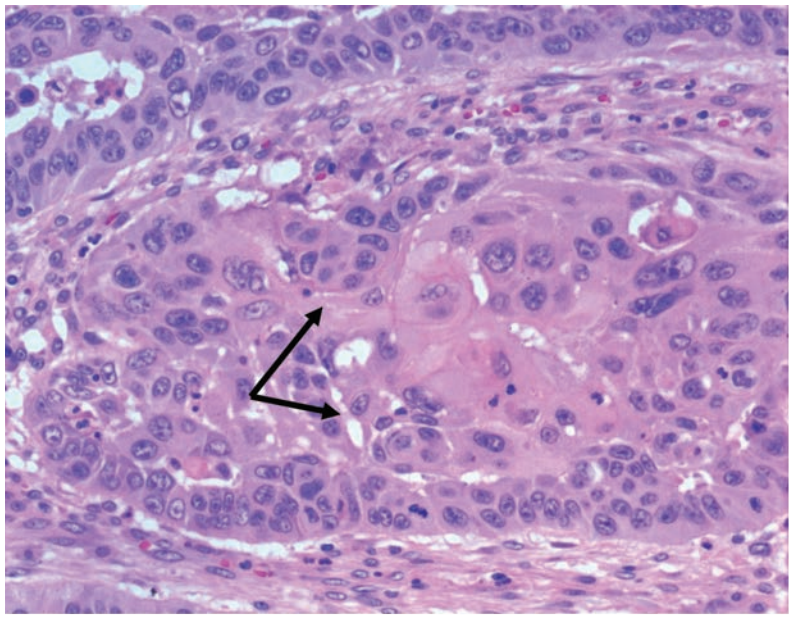
Santrumpos. NOS – nenurodyta kitaip (angl. *Not Otherwise Specified*). PSO – Pasaulio sveikatos organizacija; ICD–O – Tarptautinės onkologinių ligų klasifikacijos morfologinis kodas (angl. *Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology*); MALT – su gleivine susijęs limfoidinis audinys (angl. *Mucosa-Aassociated Lymphoid Tissue*) PEC – perivaskulinių epitelioidinių ląstelių (angl. *perivascular epithelioid cell*).

Plokščių ląstelių karcinoma. Plokščių ląstelių karcinoma (2.1–2 pav.) vadinamas piktybinis epitelinis navikas, kurio ląstelės turi ragėjimo požymių arba formuoja tarpcitoplazmines jungtis. Navikas vystosi iš bronchus išklojančio epitelio. Plokščių ląstelių karcinomai būdingi du plitimo būdai: intraepitelinis (*in situ*) plitimas su invazija į subepitelinį sluoksnį ar be jos ir endobronchinis polipoidinis plitimas. Makroskopiškai navikas formuoja baltus arba pilkus mazgus, kuriems būdinga kavitacija (irimas). Centrinės lokalizacijos navikai formuoja polipoidinius darinius bronchų spindyje ir (ar) infiltruoja aplinkinį plaučių audinį. Periferiniai navikai formuoja standžius mazgus, dažnai plinta į bronchioles. Naviko stadija apibūdinama pagal TNM klasifikaciją.

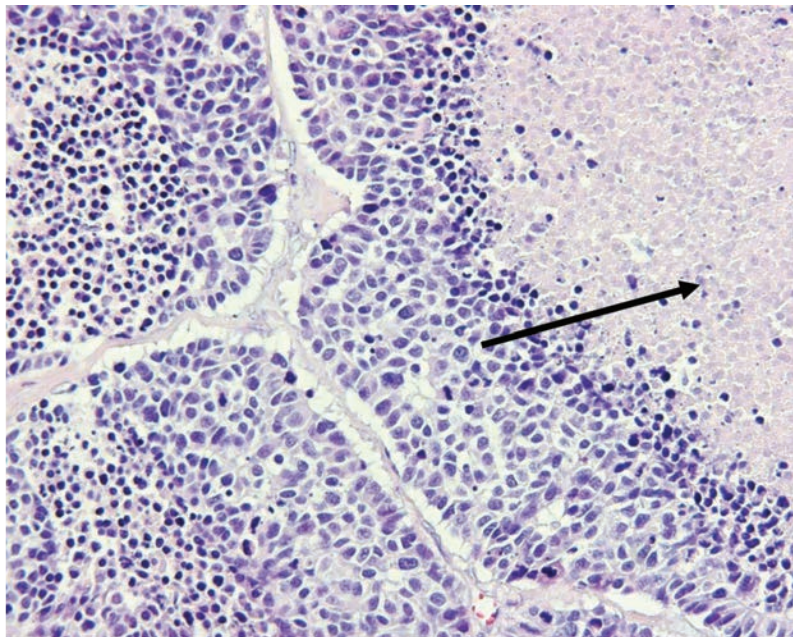
Smulkių ląstelių karcinoma. Taip vadinamas piktybinis epitelinis navikas, kurį sudaro smulkios ląstelės su negausia citoplazma, neaiškiomis ląstelių ribomis, grūdėtu branduolių chromatinu (2.1–3 pav.). Ląstelių branduoliai be matomų branduolėlių arba su neryškiais branduolėliais. Ląstelės apvalios arba šeivos formos. Navike matomos gausios mitozės ir nekrozės plotai. Mišri smulkių ląstelių karcinoma turi ir nesmulkių ląstelių karcinomos komponentą, dažniausiai adenokarcinomos, plokš-



2.1–1 pav. Plaučių mišraus tipo adenokarcinoma (1 rodykle parodytas solidinis tipas, 2 rodykle – acininis). Dažyta hematoksilinu ir eozinu.



2.1–2 pav. Plokščių ląstelių karcinoma. Dažyta hematoksilinu ir eozinu. Naviko ląstelės formuoja tarpcitoplazmines jungtis (parodyta rodyklėmis).

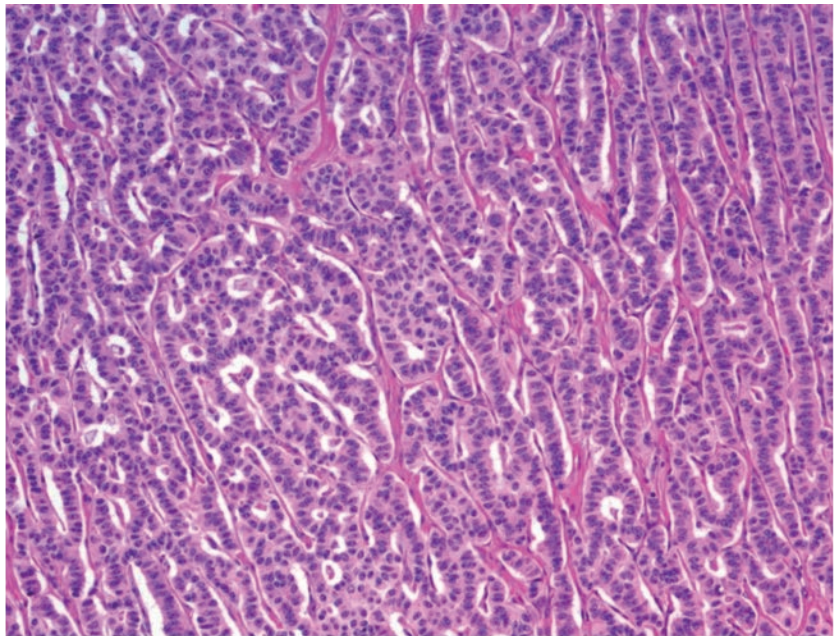


2.1–3 pav. Smulkių ląstelių karcinoma su nekrozės židiniu (parodyta rodykle). Dažyta hematoksilinu ir eozinu.

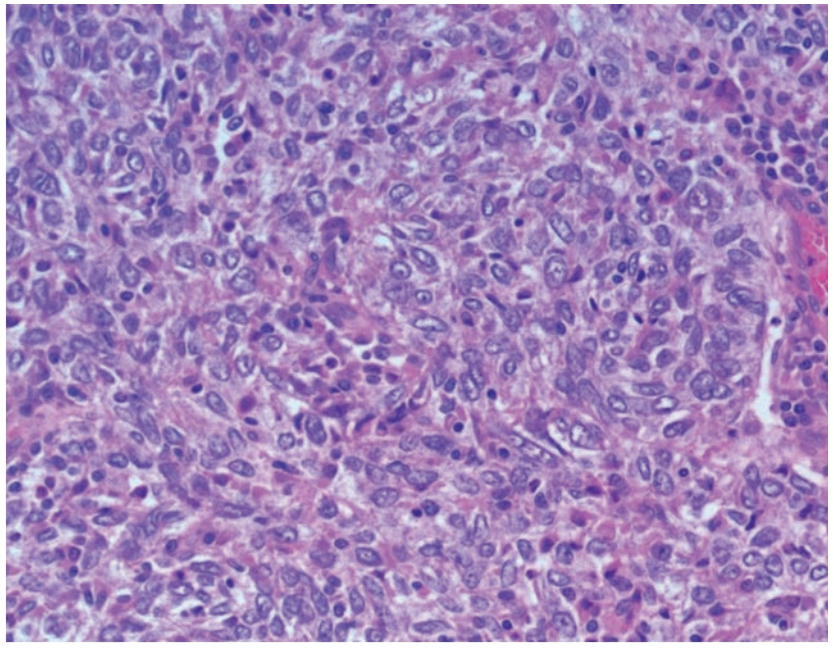
čialąstelinės ar didelių ląstelių karcinomos. Plautyje navikas plinta išilgai bronchų, dažnai pažeidžia limfagysles. Makroskopiškai navikas formuoja minkštus, trapius periferinius židinius su gausiais nekrozės plotais. Naviko stadija vertinama kaip ribota arba išplitusi, taip pat naudojama TNM klasifikacija.

Karcinoidai. Karcinoidu vadinamas neuroendokrininis navikas, formuojantis trabekules, rozetes, bazaloidinį sluoksnį ir kitas organoidines struktūras. Ląstelės monomorfiškos, turi švelniai grūdėtą citoplazmą ir apvalius branduolius (2.1–4 pav.). Branduoliuose matomas grūdėtas chromatinas ir neryškūs branduolėliai. Tipiniam karcinoidui būdingos mažiau kaip dvi mitozės 2 mm^2 naviko audinio, be nekrozės, o atipiniam karcinoidui – 2–10 mitozių 2 mm^2 naviko audinio ir (ar) židininės nekrozės. Tai aiškių ribų, standžios konsistencijos navikai, pasitaikantys tiek centrinėse, tiek periferinėse plaučių dalyse. Naviko stadija apibūdinama pagal TNM klasifikaciją.

Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma formuoja organoidines struktūras (trabekules, rozetes ar bazaloidinį sluoksnį). Mišri didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma turi adenokarcinomos, plokščialąstelinės karcinomos, gigantinių ląstelių karcinomos ir (ar) šeivinių ląstelių karcinomos komponentų.



2.1–4 pav. Tipinis karcinoidas. Ląstelės formuoja trabekulines struktūras. Dažyta hematoksilinu ir eozinu.



2.1–5 pav. Didelių ląstelių karcinoma, kurią sudaro polimorfiškos ląstelės su šviesiais branduoliais. Dažyta hematoksilinu ir eozinu.

Didelių ląstelių karcinoma. Tai blogos diferenciacijos nesmulkių ląstelių plaučių navikas, t. y. navikas, neturintis citologinių ar architektūrinių smulkių ląstelių, liaukinės ar plokščialąstelinės karcinomos požymių (2.1–5 pav.). Naviką sudaro didelės daugiakampės ląstelės su šviesiais branduoliais ir gerai matomais branduolėliais, saikinga citoplazma. Tiriant elektroniniu mikroskopu dažnai aptinkama minimalių plokščialąstelinės ar liaukinės diferenciacijos požymių.

Navikas dažniausiai formuoja didelius periferinius mazgus, pažeidžiančius visceralinę pleurą, krūtinės ląstos sieną ar aplinkines struktūras. Mazgai yra pilkai rudi, su nekrozės plotais, kraujosruvomis ir kavitacija. Naviko stadija apibūdinama pagal TNM klasifikaciją.

Sarkomatoidinė karcinoma. Sarkomatoidine karcinoma vadinami blogos diferenciacijos, nesmulkių ląstelių plaučių navikai, turintys sarkomai būdingų ar ją primenančių komponentų (šeivinių ir (ar) gigantinių ląstelių). Sarkomatoidinė karcinoma gali būti bet kurioje plaučių dalyje. Histologinis vaizdas priklauso nuo naviko grupės (žr. 2.1–1 lentelę „PSO histologinė plaučių navikų klasifikacija“). Pleomorfinė karcinoma dažniausiai aptinkama plaučių periferinėse dalyse ir pažeidžia krūtinės ląstos sieną.

Periferiniai navikai neretai sudaro didesnius negu 5 cm, aiškių ribų, pilkus, geltonus mazgus su nekrozės plotais. Šie navikai pasižymi labai piktybine eiga. Naviko stadija apibūdinama pagal TNM klasifikaciją.

Adenoplokščialąstelinė karcinoma. Plaučių karcinoma, turinti plokščialąstelinės ir adenokarcinomos komponentų, vadinama adenoplokščialąsteline karcinoma. Vienas iš komponentų turi sudaryti ne mažiau kaip 10 proc. naviko ploto. Adenokarcinomos komponentas lengviau atpažįstamas, jei vyrauja acininis ar papilinis. Navikas dažniausiai aptinkamas plaučių periferinėse dalyse, formuoja centrinį randą, makroskopiškai primena kitas nesmulkių ląstelių karcinomas. Adenoplokščialąstelinę karcinomą reikia skirti nuo mukoepidermoidinės karcinomos, kuri taip pat turi plokščialąstelinę diferenciaciją ir gamina gleives. Naviko stadija apibūdinama pagal TNM klasifikaciją.

Plaučių karcinomų, aptiktų biopsinėje medžiagoje, terminai. Patvirtinant diagnozę apie 70 proc. atvejų plaučių vėžys yra vėlyvos stadijos (išplitęs, negalimas operuoti). Dažniausiai morfologinė diagnostika bus grindžiama atliktu santykinai smulkių naviko bioptatų ir (ar) citologijos tyrimu. Ištyrus biopsinę ar citologinę medžiagą, plaučių karcinomų klasifikacija bei terminai gali skirtis, jei palygintume su operacine medžiaga. Taip yra dėl to, kad tam tikrų navikų tipų patikima histologinė diagnostika įmanoma tik iš operacinės medžiagos. 2011 metų IASLC, ATS

bei ERS plaučių karcinomų klasifikacija pagal biopsinės ir citologinės medžiagos tyrimo rezultatus ir 2021 metų PSO plaučių karcinomų klasifikacija pateikiamos 2.1–2 lentelėje.

2.1–2 lentelė. IASLC, ATS bei ERS plaučių karcinomų klasifikacija pagal biopsinę ir citologinę medžiagą ir PSO plaučių karcinomų klasifikacija.

IASLC, ATS ir ERS klasifikacija, 2011 m.	IASLC, ATS ir ERS klasifikacijos komentaras	PSO klasifikacija, 2021 m.
Adenokarcinoma (įvardyti matomus histologinius tipus)	Akivaizdūs morfologiniai adenokarcinomos požymiai	Adenokarcinoma (įvardyti tipus, jei įmanoma – ir vyraujantį histologinį tipą)
Adenokarcinoma su lepidiniu tipu	Negalima paneigti invazyvaus adenokarcinomos komponento	Minimaliai invazyvi adenokarcinoma, adenokarcinoma *in situ*, invazyvi adenokarcinoma su lepidiniu komponentu. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad invazinis komponentas negali būti paneigtas
Invazyvi mucininė adenokarcinoma (įvardyti matomus histologinius tipus; jei yra tik lepidinis tipas – vartoti terminą *mucininė adenokarcinoma*)		Invazyvi mucininė adenokarcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti visus komponentus, ne tik vyraujantį mucininį
Adenokarcinoma su koloidinės adenokarcinomos požymiais		Koloidinė adenokarcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad yra koloidinės adenokarcinomos požymių
Adenokarcinoma su fetalinės adenokarcinomos požymiais		Fetalinė adenokarcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad yra fetalinės adenokarcinomos požymių
Adenokarcinoma su enterinės adenokarcinomos požymiais		Enterinė adenokarcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad yra enterinės adenokarcinomos požymių
NSL karcinoma, labiau tikėtina adenokarcinoma	Morfologinių adenokarcinomos požymių nėra, tačiau yra imunohistocheminių požymių (pvz., teigiama reakcija TTF1)	Adenokarcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad yra NSL karcinoma, tikėtina adenokarcinoma
Plokščių ląstelių karcinoma	Neabejotini morfologiniai plokščių ląstelių karcinomos požymiai	Plokščių ląstelių karcinoma
NSL karcinoma, labiau tikėtina plokščių ląstelių karcinoma	Morfologinių plokščių ląstelių karcinomos požymių nėra, tačiau yra imunohistocheminių požymių (pvz., teigiama reakcija p40)	Plokščių ląstelių karcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad yra NSL karcinoma, tikėtina plokščių ląstelių karcinoma
NSL karcinoma	Nėra morfologinių ir imunohistocheminių adenokarcinomos, plokščių ląstelių karcinomos, neuroendokrininės diferenciacijos požymių	Didelių ląstelių karcinoma. Esant smulkiems bioptatams, nurodyti, kad yra NSL karcinoma, NOS
Smulkių ląstelių karcinoma		Smulkių ląstelių karcinoma
NSL karcinoma su morfologiniais ir imunohistocheminiais neuroendokrininės diferenciacijos požymiais, tikėtina didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma		Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma
NSL karcinoma, galima adenoplokščialąstelinė karcinoma	Morfologiniai adenokarcinomos ir plokščių ląstelių karcinomos požymiai	Adenoplokščialąstelinė karcinoma (jei abiejų komponentų yra ≥10 proc.)
NSL karcinoma, galima adenoplokščialąstelinė karcinoma	Nėra morfologinių adenokarcinomos ir plokščių ląstelių karcinomos požymių. Yra imunohistocheminių (atskirų) adenokarcinomos ir plokščių ląstelių karcinomos požymių	Adenokarcinoma, plokščių ląstelių karcinoma, adenoplokščialąstelinė karcinoma, didelių ląstelių karcinoma
NSL karcinoma su šeivinėmis ir (ar) gigantinėmis ląstelėmis	Nurodyti, jei aptinkamas adenokarcinomos ar plokščių ląstelių karcinomos komponentas	Pleomorfinė, šeivinių ląstelių ar gigantinių ląstelių karcinoma

Santrumpos. ATS – Amerikos krūtinės draugija (angl. *American Thoracic Society*); ERS – Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*); IASLC – Tarptautinė plaučių vėžio tyrimo draugija (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*); NOS – nenurodyta kitaip (angl. *Not Otherwise Specified*); NSL – nesmulkių ląstelių; PSO – Pasaulio sveikatos organizacija; TTF1 – skydliaukės transkripcijos faktorius 1 (angl. *thyroid transcription factor-1*); p40 – deltaNp63 (p63 geno izoforma).

Literatūra

1. Leslie KO, Wick MR. Practical pulmonary pathology, a diagnostic approach. Toronto: Churchill Linvingstone, 2005.
2. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA et al. A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: a proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. J Thorac Oncol 2020; 15: 1599–1610.
3. Nicholson AG, Moreira AL, Mino-Kenudson M, Popat S. Grading in lung adenocarcinoma: another new normal. J Thorac Oncol 2021; 16: 1601–1604.
4. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. J Thorac Oncol 2022; 17: 362–387.

5. Pathology & Genetics of Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of tumors. Edited by Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Lyon: IARCPress, 2004.
6. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Protocol web posting date: Feb. 1, 2011. Internetinė prieiga: <http://www.cap.org/apps/docs/committees/ cancer/cancer_protocols/2011/Lung_11protocol.pdf>.
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Thorac Oncol 2011; 6: 244–285.
8. WHO Classification of Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Edited by Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Lyon: IARCPrecc, 2015.

2.2 Molekuliniai plaučių vėžio žymenys

Molekulinės biologijos ir genetikos laimėjimai, modernių biotechnologijų atsiradimas suteikia galimybių detaliau ir greičiau tirti plaučių vėžio raidos mechanizmus. Tikimasi, kad sveikų ir piktybinių ląstelių molekulinių tyrimų rezultatai padės rasti naujų plaučių vėžio molekulinių žymenų, kurie padės gydytojams greičiau diagnozuoti ligą, tiksliau parinkti gydymą ir numatyti jo veiksmingumą.

Plaučių vėžio atsiradimas ir vystymasis yra daugiapakopis procesas, kurį lemia daugelis veiksnių. Tačiau tiksli pirminių plaučių vėžio ląstelių raida nežinoma. Įvairūs molekuliniai ląstelių pokyčiai vykstant proliferacijos, diferenciacijos, apoptozės, migracijos ir plitimo procesams apibūdina tam tikrą plaučių vėžio fenotipą. Mutacijos navikinių ląstelių genuose turi įtakos ne tik vietiniam plitimui, metastazavimui, bet ir atsparumui chemoterapijai ar radioterapijai. Nors yra daug genų (2.2–1 lentelė), siejamų su plaučių navikais, tačiau dar būtina tiksliau nustatyti jų prigimtį, molekulinių pokyčių dažnį ir klinikinę reikšmę (pvz., sąsajas su rūkymu, histologiniu tipu, stadija, išgyvenamumu, atsaku į gydymą), naudą plaučių vėžio diagnostikai [1]. Molekuliniai žymenys gali būti aptikti ne tik pačiame navike, bet ir kituose audiniuose, kraujyje, bronchoalveolinio lavažo skystyje ir kt.

Vis svarbesnis vaidmuo kasdienėje klinikinėje praktikoje tenka taikinių terapijai. EGFR mutacijų ir ALK translokacijų tyrimas yra būtinas skiriant gydymą ligoniams, kuriems diagnozuotas pažengusių stadijų nesmulkių ląstelių plaučių vėžys. Diskutuojama, kad papildomai reikėtų tirti ir ROS1 bei BRAF mutacijas, ypač jauniems ligoniams (nerūkantiems ar nedaug rūkantiems). Vis dar vyksta nemažai klinikinių tyrimų siekiant išsiaiškinti, kuri taikinių terapija būtų efektyviausia nustačius tam tikrų žymenų molekulinius pokyčius (2.2–2 lentelė) [2]. Toliau išsamiau aprašomi tik geriausiai ištirti plaučių vėžio žymenys.

Genetinis nestabilumas ir DNR pažaidų taisymo genai. Kaip ir kituose epiteliniuose navikuose, plaučių navikų ląstelėse aptinkama genetinio nestabilumo požymių. Genetinio nestabilumo terminu apibūdinami įvairūs genetiniai pokyčiai: chromosomų kiekio pakitimai (aneuploidijos, poliploidijos), chromosomų struktūriniai pokyčiai (aberacijos), pavienių genų mutacijos ar mikrosatelitinių sekų skaičiaus pokyčiai. Mikrosatelitinių sekų (t. y. trumpų pasikartojančių DNR sekų) pasikartojimų skaičiaus pokyčiai randami maždaug 35 proc. smulkių ląstelių vėžio ir 22 proc. nesmulkių ląstelių vėžio atvejų. Tikslus šio nestabilumo mechanizmas vis dar nežinomas [3].

Iššifruotas žmogaus genomas parodė, kad 99 proc. asmenų DNR sutampa, o tik 1 proc. skiriasi. Tik šis vienas procentas dažniausiai turi genų mutacijų. Farmakogenetiniai tyrimai rodo, kad mutacijos DNR sekoje daro įtaką individualiam atsakui į gydymą, gydomų ligonių išgyvenamumui. Dažnai mutacijos yra žalingos, todėl DNR pažaidų taisymo sistemos yra gyvybiškai svarbios organizmui išgyventi. DNR pažaidų taisymas yra daugiapakopis surastos DNR pažaidos šalinimo ir normalios DNR sintetinimo procesas [4].

2.2–1 lentelė. Molekulinių žymenų aptikimo dažnis esant plaučių vėžiui (pagal [1]).

Žymuo	Smulkių ląstelių plaučių vėžys	Nesmulkių ląstelių plaučių vėžys
Mikrosatelitinis nestabilumas	apie 35 proc.	apie 22 proc.
EML4-ALK	0 proc.	3–7 proc.
KRAS taškinės mutacijos	mažiau kaip 1 proc.	15–20 proc.
EGFR mutacijos	mažiau kaip 1 proc.	mažiau kaip 10 proc.
p53 inaktyvacija	apie 90 proc.	apie 50 proc.
RB inaktyvacija	apie 90 proc.	15–30 proc.
p16INK4A inaktyvacija	0–10 proc.	30–70 proc.
LKB1 inaktyvacija	40–60 proc.	20–40 proc.
Telomerazės aktyvumas	apie 100 proc.	80–85 proc.
BCL2 raiška	75–95 proc.	10–35 proc.

Santrumpos. EML4-ALK – chimerinis baltymas (angl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*); KRAS – onkogenas, aptiktas žiurkių sarkomos ląstelėse (angl. *Kirsten rat sarcoma*); EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*); p53 – genas slopiklis (angl. *protein 53*); RB – retinoblastomos baltymas (angl. *retinoblastoma protein*); p16INK4A – nuo ciklinų priklausomos kinazės inhibitorius (angl. *inhibitor of cyclin-dependent kinase 4A*); LKB1 – kepenų kinazė B1 (angl. *liver kinase B1*); BCL2 – apoptozę slopinantis baltymas, aptiktas B ląstelių limfomoje 2 (angl. *B-cell lymphoma 2*).

Didelė DNR pažaidų taisymo sistemos ERCC1 geno raiška navikiniame audinyje ar periferinio kraujo ląstelėse yra siejama su blogesniu gydymo platinos preparatais efektu, tačiau su geresne nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių prognoze. Ji rodo, kad vyksta greitas DNR grandinės pažaidų taisymas. Kito DNR pažaidų sistemos geno RRM1 didelė raiška navikiniame audinyje ar periferinio kraujo ląstelėse siejasi su geresne *de novo* prognoze sergant plaučių vėžiu, bet su atsparumu gemcitabinui [4, 5]. (Daugiau apie prognozinę molekulinių žymenų reikšmę skaitykite 5.2 sk. „Plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai veiksniai“).

Protoonkogenai. Protoonkogenai yra normalūs genai, kurie dalyvauja tokiuose ląstelių procesuose kaip diferenciacija ir apoptozė (savalaikė ląstelės žūtis). Protoonkogenai, kuriuose atsirado mutacijų, vadinami onkogenais, nes gali daryti įtaką normalios ląstelės virsmui į vėžinę. Plaučių adenokarcinomos atveju dažnai pasitaiko mutacijos

protoonkogenuose EGFR ir KRAS. EGFR yra transmembraninė tirozino kinazė, kuri skatina ląstelių proliferaciją. Atsiradus mutacijoms EGFR gene, galima nekontroliuojama ląstelių proliferacija, invazija ir metastazavimas. Pažymėtina, kad mutacijų dažniau aptinkama nerūkantiems asmenims. EGFR mutacijos yra prognozinis chemoterapijos veiksmingumo žymuo gydant EGFR tirozino kinazės inhibitoriais [2].

Protoonkogeno KRAS mutacijų dažniausiai būna rūkančių asmenų plaučių adenokarcinomose. Jų buvimas šiame gene siejamas su blogesne ligos prognoze. Nors KRAS mutacijos gerai ištirtos ir neabejojama dėl jų sąsajos su plaučių vėžiu, tačiau vis dar nepavyksta atrasti šių mutacijų slopinimo būdo [1, 2].

2.2–2 lentelė. Potenciali taikinių terapija aptikus molekulinius tam tikrų žymenų pokyčius europiečiams.

Žymuo	Molekulinis pokytis	Histologinis tipas	Dažnis, proc.	Potenciali taikinių terapija*
ALK (EML4-ALK)	Translokacija	Adenokarcinoma	3–6	Alektinibas, ceritinibas, krizotinibas
BRAF	Taškinė mutacija	Adenokarcinoma	2–3	Dabrafenibas, tremetinibas
DDR2	Taškinė mutacija	Plokščių ląstelių karcinoma	4	Dasatinibas
EGFR	Mutacija 19, 21 egzonuose	Ne plokščių ląstelių karcinoma	5–19	Afatinibas, erlotinibas, gefitinibas
FGFR1	Amplifikacija	Plokščių ląstelių karcinoma	22	Nintedanibas, lucitanibas, dovitinibas
HER2	Mutacija 20 egzone	Adenokarcinoma	1–2	Afatinibas, dakomitinibas
KRAS	Taškinė mutacija	Adenokarcinoma	20–30	Selumetinibas, docetakselis
MET	Mutacija, amplifikacija	Adenokarcinoma Plokščių ląstelių karcinoma	2–8 3	Krizotinibas, kabozantinibas
NTRK	Translokacija	Įvairiuose navikuose	0,2–0,3	Larotrectinibas
RET	Translokacija	Adenokarcinoma	1–2	Alektinibas, vandetanibas
ROS1	Translokacija	Adenokarcinoma	1–2	Krizotinibas

Santrumpos. EML4-ALK – chimerinis baltymas anaplazinės limfomos kinazė (angl. *echinoderm microtubule associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*); BRAF – protoonkogenas, koduojantis B-Raf baltymą (angl. *proto-oncogene B-Raf)*; DDR2 – diskoidino domeno tirozino kinazės receptorius 2 (angl. *discoidin domain receptor tyrosine kinase 2*); FGFR1 – fibroblastų augimo faktoriaus receptorius 1 (angl. *fibroblast growth factor receptor 1*); HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*); KRAS – onkogenas, aptiktas žiurkių sarkomos ląstelėse (angl. *Kirsten rat sarcoma*); MET – tirozino kinazės receptorius; NTRK – neurotrofinė tirozino receptorių kinazė (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*); RET – tirozino kinazės receptorius; ROS1 – insulino receptorių šeimos tirozino kinazės receptorius (angl. *proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase*). *Daugiau rašoma 6.4 sk. „Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija“.

Naviką slopinantys genai. Kai kurie genai gali stabdyti plaučių vėžio vystymąsi. Tai vadinamieji naviką slopinantys genai. Geriausiai ištirti šie naviką slopinantys genai: p53, BRCA1, BRCA2, APC ir RB1. Vis dėlto, vykstant įvairiems daugiapakopiams procesams, kurių metu genuose atsiranda įvairios mutacijos, tokie klasikiniai naviką slopinantys genai kaip LKB1, p53 ar RB1 gali būti „išjungti".

Tiriami ir kiti plaučių vėžį slopinantys genai. Smulkių ląstelių plaučių vėžį slopinantiems genams priskiriami CDKN2A, CDKN2B, LKB1 ir RB1, o nesmulkių ląstelių plaučių vėžį – PTPRD, LRP1B, BLU, p16INK4A ir WWOXi. Atsiradus naujos kartos sekoskaitos (angl. *next generation sequencing*), t. y. nukleorūgščių ar baltymų pirminės struktūros nustatymo, technologijoms ir galimybei greičiau iššifruoti daugelio navikų nukleorūgščių sekas, tikimasi, kad per artimiausius keletą metų naujieji genai pasieks klinikinės diagnostikos laboratorijas [1, 6].

p53 genas. Jis yra 17p chromosomoje. Šis genas svarbus palaikant genomo vientisumą, kai atsiranda DNR pažaidos dėl gama ir ultravioletinių spindulių ar kancerogenų poveikio. p53 gali būti aktyvinamas esant ląstelės stresui (pvz., DNR pažaidai). Aktyvintas p53 sužadina kitų naviką slopinančių genų raišką, kurie gali kontroliuoti natūralų ląstelės ciklą (pvz., p21WAF1/CIP1), apoptozę (BAX), DNR reparaciją (GADD45) ar angiogenezę (trombospondinas). Mutacijos p53 gene randamos apie 90 proc. smulkių ląstelių, po 50 proc. plokščių ląstelių ir didelių ląstelių, 40 proc. liaukinio vėžio atvejų [7].

Telomerazės aktyvumas. Ląstelės senėjimą reguliuoja telomerazės (fermentai, padedantys išlaikyti chromosomų galų vientisumą), kurių aktyvumas svarbus naviko ląstelėms, nes padeda išvengti senėjimo. Didelis telomerazių aktyvumas būdingas tiek smulkių ląstelių (beveik 100 proc. atvejų), tiek nesmulkių ląstelių (80–85 proc. atvejų) plaučių vėžiui. Tyrimų rezultatai rodo, kad ligoniams, kuriems diagnozuotas pirmos stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžys ir padidėjęs telomerazės aktyvumas, laikas iki ligos atsinaujinimo yra trumpesnis ir bendras jų išgyvenamumas yra mažesnis, palyginti su tais, kuriems telomerazės aktyvumas nepadidėjęs. Didėjant telomerazės aktyvumui plaučių karcinomose *in situ*, tikėtina blogesnė ligos prognozė [1, 8].

Apoptozę slopinantis genas. Normalios apoptozės (savalaikės ląstelės žūties) nebuvimas būdingas daugeliui vėžio tipų ir yra susijęs su labai gyvybingomis ląstelėmis, atsparumu chemoterapijai ir spinduliniam gydymui. Padidėjusi apoptozę slopinančio BCL2 geno raiška navikiniame audinyje būna maždaug 75–95 proc. smulkių ląstelių, 25 proc. plokščių ląstelių ir 10 proc. liaukinio vėžio atvejų [1, 9].

Mažosios RNR. Norėdami pagerinti plaučių vėžio diagnozę ir gydymą, vis dar turime geriau suprasti vėžio vystymosi ypatumus ne tik genetikos, bet ir epigenetikos

požiūriu. Vis daugėja tyrimų, rodančių, kad mažosios RNR (miRNR) atlieka svarbų vaidmenį ne tik daugelyje fiziologinių ir patologinių procesų, bet ir vertinant plaučių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą, gydymo efektyvumą [10].

miRNR priklauso mažų nekoduojančių (21–25 nukleotidų) RNR šeimai, jos gali dalyvauti naviko vystymosi procese reguliuodamos protoonkogenų ir naviką slopinančių genų raišką slopinant baltymo transliacijos procesą arba skaidant informacinę RNR [11]. Pirmą kartą miRNR aprašytos 1993 metais V. Ambros'o ir G. Ruvkun'o. Tyrėjai pastebėjo, kad lin-4 genas, kuris atsakingas už *Caenorhabditis elegans* raidos pokyčių reguliavimą, nekuoduoja baltymo, o vietoj to atsiranda maža 22 nukleotidų RNR molekulė [12]. Šiuo metu žmogaus genome, pagal miRBase duomenų bazę, pateikta apie 2600 miRNR [13]. Manoma, kad žinduoliams miRNR reguliuoja maždaug 30 proc. genų veiklą ir dalyvauja tokiuose pagrindiniuose ląstelės procesuose, kaip augimas, diferenciacija, proliferacija bei apoptozė, taip pat dalyvauja naviko formavimosi ir metastazavimo procesuose [14].

Tyrimų rezultatai rodo, kad daugeliu plaučių vėžio atvejų miR-21 raiška yra sumažėjusi, o reguliuodama PTEN, PDCD4, SOCS1 ir SOCS6 raišką turi įtakos naviko augimui ir invazijai. Didelė miR-21 ar maža PTEN raiška siejama su blogu atsaku į gydymą tirozino kinazių inhibitoriais (TKI) ir trumpesniu nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumu [15]. Padidėjusi miRNR let-7 raiška dažniau aptinkama adenokarcinomose. Ši miRNR dalyvauja tokių onkogenų kaip KRAS, c-MYC, CDK6, TGFBR1 signaliniuose keliuose. Rastas ryšys tarp mažesnės let-7 raiškos bei didesnės KRAS raiškos navikiniame audinyje ir blogesnės ligos prognozės [16]. Didesnė let-7 raiška kraujo serume negalimiems operuoti ligoniams (III–IV ligos stadijos), kuriems skiriama radioterapija, siejama su geresniu bendru išgyvenamumu [17]. Tiriant ligonių, sergančių I–IIIa stadijos plaučių vėžiu, miRNR raiškos pokyčius kraujyje, rasta padidėjusi miR-486 ir miR-30a raiška bei sumažėjusi miR-1 ir miR-499 raiška tiems, kurie išgyveno trumpiau [18, 19]. Tyrimai taip pat rodo, kad padidėjusi miR-210-3p raiška adenokarcinomose gali būti siejama su tolimųjų metastazių atsiradimu [20].

Epitelinis mezenchiminis virsmas (angl. *Epithelial-to-Mesenchymal Transition* – EMT) yra susijęs su ląstelių proliferacijos, invazijos ir metastazavimo procesais. Duomenys rodo, kad miRNR per savo taikinius atlieka svarbų vaidmenį reguliuodamos EMT signalinius kelius ir metastazavimo kaskadas. Vienas iš miRNR taikinių yra SNAIL genų šeima, kuri koduoja tris transkripcijos veiksnius: SNAI1 (taip pat žinomas kaip SNAIL), SNAI2 (SLUG) ir SNAI3 (SMUC). Jų aktyvinimas sumažina epitelinių genų (E-kadherino) raišką ir padidina mezenchiminių genų (N-kadherino, β-katenino ir fibronektino) raišką [21]. Be to, nustatytas ryšys tarp miRNR raiškos profilio ir plaučių vėžio metastazavimo vietų. Tyrimai rodo, kad miR-21, miR-33a, miR-139, miR-192 ir miR-203 yra susijusios su plaučių vėžio metastazėmis kauluose, o miR-95, miR-142, miR-145, miR184, miR-197 ir miR-328 – su metastazėmis smegenyse [21].

Literatūra

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p. 1–2800.
2. Baumgart M, Pandya K. The use of biomarkers in the treatment of non-small cell lung cancer. Expert Rev Precis Med Drug Dev 2016; 1: 25–36.
3. Warth A, Korner S, Penzel R, Muley T, Dienemann H et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. Virchows Arch 2016; 468: 313–319.
4. Perez-Ramirez C, Canadas-Garre M, Molina MA, Robles AI, Faus-Dáder MJ, Calleja-Hernández MA. Contribution of genetic factors to platinum-based chemotherapy sensitivity and prognosis of nonsmall cell lung cancer. Mutat Res 2017; 771: 32–58.
5. Piljic Burazer M, Mladinov S, Capkun V, Kuret S, Glavina Durdov M. The utility of thyroid transcription factor 1 (TTF-1), Napsin A, excision repair cross-complementing 1 (ERCC1), anaplastic lymphoma kinase (ALK) and the epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in small biopsy in prognosis of patients with lung adenocarcinoma – a retrograde single-center study from Croatia. Med Sci Monit 2017; 23: 489–497.
6. Karapanagiotou E, Makrilia N, Dilana K, Syrigos K. Molecular prognostic and predictive markers in lung cancer. The Open Lung Cancer J 2009; 2: 24–30.
7. Van den Bossche J, Deben C, Op de Beeck K, Deschoolmeester V, Hermans C et al. Towards prognostic profiling of non-small cell lung cancer: new perspectives on the relevance of polo-like kinase 1 expression, the TP53 mutation status and hypoxia. J Cancer 2017; 8: 1441–1452.
8. Wei R, DeVilbiss FT, Liu W. Genetic polymorphism, telomere biology and non-small lung cancer risk. J Genet Genomics 2015; 42: 549–561.
9. Sun PL, Sasano H, Gao H. Bcl-2 family in non-small cell lung cancer: its prognostic and therapeutic implications. Pathol Int 2017; 67: 121–130.
10. Wu KL, Tsai YM, Lien CT, Kuo PL, Hung AJ. The Roles of MicroRNA in lung cancer. Int J Mol Sci 2019; 20: 1611.
11. He B, Zhao Z, Cai Q, Zhang Y, Zhang P et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer. Int J Biol Sci 2020; 16: 2628–2647.
12. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843–854.
13. Mirbase.org [duomenų bazė internete]. Mančesteris (JK): University of Manchester, Faculty of Life Sciences. Sukurta 2010 [cituota 2022-08-09]. Adresas: http://www.mirbase.org/cgi-bin/browse.pl?org=hsa
14. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, Lee M, Song SJ. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer. Int J Mol Sci 2020; 21: 1723.
15. Markou A, Zavridou M, Lianidou ES. miRNA-21 as a novel therapeutic target in lung cancer. Lung Cancer (Auckl) 2016; 7: 19–27.
16. Yang G, Zhang W, Yu C, Ren J, An Z. MicroRNA let-7: Regulation, single nucleotide polymorphism, and therapy in lung cancer. J Cancer Res Ther 2015; 11 (suppl 1): C1–C6.
17. Xie P, Li X, Tan X, Sun X, Wang C, Yu J. Sequential serum Let-7 is a novel biomarker to predict accelerated reproliferation during fractional radiotherapy in lung cancer. Clin Lung Cancer 2016; 17: e95–e101.
18. Hu Z, Chen X, Zhao Y, Tian T, Jin G et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 1721–1726.
19. Li W, Wang Y, Zhang Q, Tang L, Liu X et al. MicroRNA-486 as a biomarker for early diagnosis and recurrence of non-small cell lung cancer. PLoS One 2015; 10: e0134220.
20. Daugaard I, Venø MT, Yan Y, Kjeldsen TE, Lamy P et al. Small RNA sequencing reveals metastasis-related microRNAs in lung adenocarcinoma. Oncotarget 2017; 8: 27047–27061.
21. Wu SG, Chang TH, Liu YN, Shih JY. MicroRNA in lung cancer metastasis. Cancers (Basel) 2019; 11: 265.

3. PLAUČIŲ VĖŽIO PASIREIŠKIMAS IR DIAGNOSTIKA

3.1 Plaučių vėžiu sergančio ligonio diagnostikos kelias

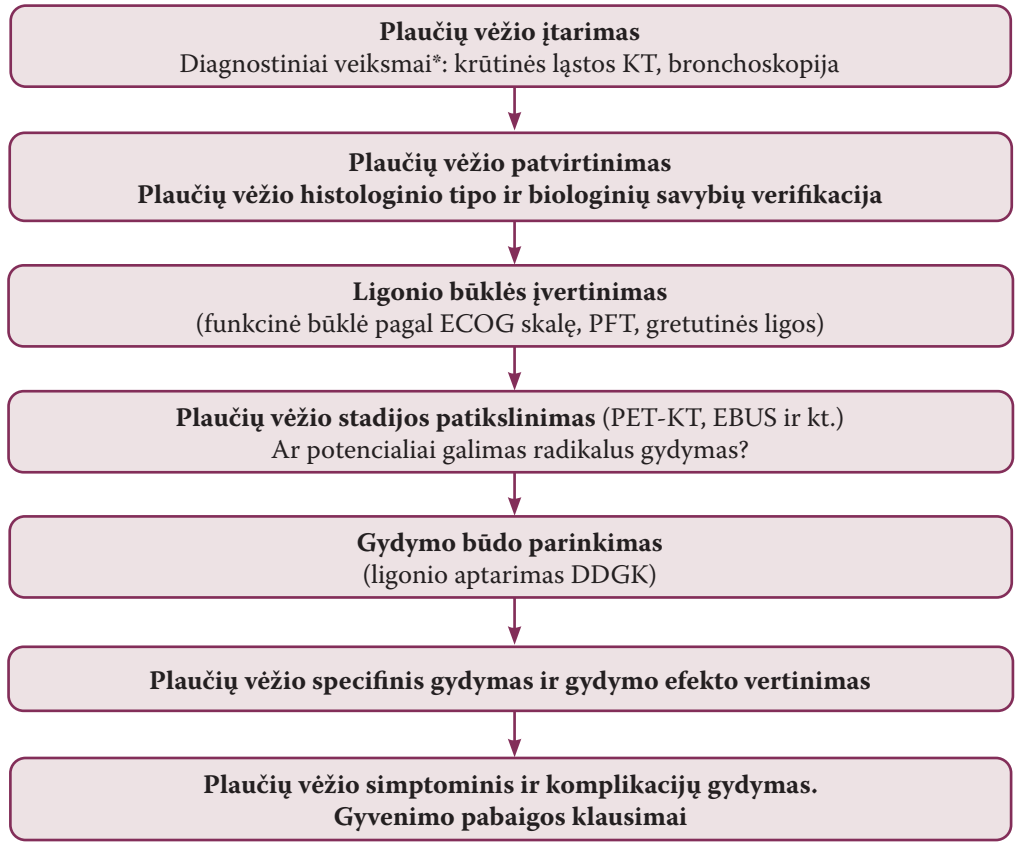
Ligonį, kuriam įtariamas ar patvirtintas plaučių vėžys, būtina išsamiai ir kruopščiai ištirti. Nuo to priklauso tikslus plaučių vėžio išplitimo (stadijos), biologinių savybių žinojimas, galimybė parinkti tinkamiausią gydymą ir numatyti ligos prognozę. Principinė tokio ligonio ištyrimo ir gydymo planavimo seka pateikiama 3.1–1 pav. Toliau šiame skyriuje aptariamos diagnostikos (plačiąja prasme) kelio gairės. Konkretūs diagnostikos metodai – klinikiniai, radiologiniai, bronchoskopiniai, histologiniai ir kiti tyrimai, ištyrimo algoritmai, gydymo planavimas bei konkretūs gydymo būdai smulkiau aprašomi atitinkamuose skyriuose.

Pacientas, kuriam įtariamas plaučių vėžys, turi būti kiek įmanoma greičiau ištirtas – liga patvirtinta ar paneigta. Rekomenduojama, kad patvirtinus plaučių vėžį ligonis toliau būtų visapusiškai ištirtas ne vėliau kaip per 42–45 dienas (nurodomas laikas nuo plaučių vėžio diagnozės patvirtinimo iki gydymo pradžios).

Plaučių vėžio įtarimas. Plaučių vėžio klinikinė ir radiologinė raiška gali būti labai skirtinga. Kliniškai plaučių vėžys gali pasireikšti nuo besimptomės eigos iki sunkių plaučių (dėl pirminio vėžio), tarpuplaučio (dėl tiesioginio plitimo) ir kitų organų veiklos (dėl metastazių) sutrikimo požymių, paraneoplaziniais ir konstituciniais simptomais.

Dažniausiai pasitaikantys klinikiniai plaučių vėžio simptomai ir požymiai yra kosulys, svorio kritimas, dusulys, krūtinės skausmas, kraujo iškosėjimas, kaulų skausmas, būgno lazdelių formos pirštai, karščiavimas, užkimimas, silpnumas, viršutinės tuščiosios venos suspaudimo simptomai, disfagija, švokštimas ir stridoras (žr. 3.2 sk. „Klinikiniai plaučių vėžio simptomai“). Aptikus šių klinikinių simptomų ar požymių, būtina ligonį tikslingai tirti dėl plaučių vėžio.

Plaučių vėžio radiologiniai simptomai priklauso nuo naviko vietos – bronche ar plaučių parenchimoje, naviko dydžio ir išplitimo į kitus organus (tarpuplautį, krū-



3.1–1 pav. Ligonio, kuriam įtariamas ar jau patvirtintas plaučių vėžys, principinė diagnostikos ir gydymo planavimo seka. ECOG – Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); KT – kompiuterinė tomografija; PFT – plaučių funkcijos tyrimas; PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija; EBUS – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas. * Jei yra poreikis, daromi ir kiti tyrimai.

tinės ląstos sieną). Dažniausia plaučių vėžio radiologinė išraiška yra plaučių dalies pritemimas, jos oringumo sumažėjimas (atelektazė), pavienis židinys plautyje, ilgai nesirezorbuojantis plaučių pritemimas, tarpuplaučio praplatėjimas.

Įtarus plaučių vėžį, būtina atlikti krūtinės ląstos (apimant viršutinę pilvo dalį) kompiuterinę tomografiją (KT) su intraveniniu kontrastavimu (žr. 3.3 sk. „Radiologiniai plaučių vėžio simptomai“). Jei asmuo atitinka plaučių vėžio atrankinės patikros programos kriterijus, jam šis tyrimas atliekamas naudojant mažų dozių KT metodą (žr. 3.4 sk. „Radiologiniai plaučių vėžio atrankos principai“).

Plaučių vėžio patvirtinimas. Jei atlikus krūtinės ląstos KT išlieka plaučių vėžio prielaidų, kitas pirmojo pasirinkimo metodas yra fibrobronchoskopija (žr. 3.5 sk.

„Bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai“). Atlikus fibrobronchoskopiją, pavyksta patvirtinti absoliučią daugumą plaučių vėžio atvejų.

Jei bronchoskopijos būdu negaunama medžiagos diagnozei patvirtinti (dažniausiai periferinio plaučių vėžio atveju), atliekama perodinė aspiracinė biopsija, kontroliuojama KT ar ultragarsiniu tyrimu (apie nebronchoskopinius plaučių biopsijos metodus rašoma 3.9 sk. „Intervencinės radiologijos diagnostikos metodai“). Jei yra skysčio pleuros ertmėje, atliekama pleuros ertmės punkcija. Skystis siunčiamas citologiniam, histologiniam (ląstelių bloko metodu) ir (ar) genetiniam molekuliniam ištyrimui. Tik išimtiniais atvejais, nepavykus plaučių vėžio patvirtinti minimaliai invaziniais diagnostikos metodais, gali būti atliekama chirurginė biopsija.

Plaučių vėžio histologinio tipo ir biologinių savybių verifikacija. Gauta biopsinė medžiaga ištiriama. Priklausomai nuo histologinio plaučių vėžio tipo, turi būti atliktas papildomas ištyrimas vėžio biologinėms savybėms, fenotipui ir genotipui patikslinti (žr. 2.1 sk. „Plaučių vėžio morfologija ir klasifikacija“, 2.2 sk. „Molekuliniai plaučių vėžio žymenys“ ir 3.7 sk. „Plaučių vėžio patologijos diagnostikos metodai“). Minimalus nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) biologinių savybių ištyrimas turi apimti tikslinį ištyrimą dėl PD-L1 (savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas, angl. *programmed death-ligand 1*), adenokarcinomos – dėl EGFR (epidermio augimo faktoriaus receptorius, angl. *epidermal growth factor receptor*), ALK (anaplazinės limfomos kinazė, angl. *anaplastic lymphoma kinase*), ROS1 (insulino receptorių šeimos tirozino kinazės receptorius, angl. *proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase*).

Jei yra galimybė, sergantiems adenocarcinoma rekomenduojama atlikti tyrimus dėl šių mutacijų: BRCA1 (krūties vėžio 1 geno žymuo, angl. *breast cancer type 1*), HER2 (žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2, angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), KRAS G12C (onkogenas, aptiktas žiurkių sarkomos ląstelėse, angl. *Kirsten rat sarcoma*), MET (tirozino kinazės receptorius), NTRK (neurotrofinė tirozino receptorių kinazė, angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*), RET (pertvarkomas transfekcijos metu, angl. *rearranged during transfection*). Taip pat rekomenduojama ištirti dėl tų mutacijų, kurias aptikus galimas tikslinis specifinis šias mutacijas blokuojantis gydymas.

Ligonio būklės įvertinimas. Siekiant parinkti tinkamiausią gydymo būdą, būtina atsižvelgti ne tik į plaučių vėžio histologinį tipą, jo biologines savybes bei išplitimą, bet ir įvertinti paciento būklę (t. y. tinkamumą tokį gydymą gauti – galimos naudos ir galimos žalos santykį). Reikia įvertinti ligonio būklę pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę, gretutinių ligų (jei yra) būklę. Ligoniui, kuriam potencialiai galimas chirurginis ar spindulinis gydymas, taip pat būtina atlikti iš-

plėstinį plaučių funkcijos tyrimą. Priklausomai nuo šių tyrimų rezultatų bei gretutinių ligų sunkumo, sprendžiama dėl papildomų tyrimų ar gydytojų specialistų konsultacijos poreikio (žr. 5.1 sk. „Ligonio funkcinės būklės įvertinimas“). Ligoniui, kurio funkcinė būklė pagal ECOG atitinka 2 balus ar daugiau, chirurginis gydymas kontraindikuojamas. Chemoterapija kontraindikuojama, kai ligonio funkcinė būklė atitinka 3 balus ar daugiau.

Jei būklė pagal ECOG yra 2 balai, dėl chemoterapijos galimybės sprendžiama individualiai. Imunoterapija vienu vaistu dažniausiai yra galima. Tačiau imunoterapijos ir chemoterapijos derinys bei sutaptinė chemoterapija su radioterapija dažniausiai yra kontraindikuojama.

Plaučių vėžio stadijos patikslinimas. Patvirtinus plaučių vėžį, būtina išsiaiškinti jo išplitimą (stadiją). Pagrindiniai tyrimai, kuriuos reikia atlikti siekiant įvertinti plaučių vėžio išplitimą, yra krūtinės ląstos KT su intraveniniu kontrastavimu (jei nebuvo atlikta diagnozuojant plaučių vėžį), pozitronų emisijos tomografija su krūtinės ląstos KT (PET-KT), galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT), ultragarsinis kaklo ir vidaus organų tyrimas, endobronchinis ultragarsinis tyrimas (EBUS) su tarpuplaučio limfmazgių biopsija, mediastinoskopija (jei EBUS metodu paimtame tarpuplaučio limfmazgių punktate vėžio ląstelių neaptikta, tačiau toks įtarimas išlieka).

Ypač svarbu tiksliai žinoti NSLPV išplitimą, nes daliai ligonių, sergančių šios histologinės formos vėžiu, gali būti skiriamas radikalus gydymas. Smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) atveju dažniausiai nėra praktiškai labai svarbu ypač tiksliai nustatyti išplitimą krūtinės ląstoje, nes, išskyrus labai retus ankstyvo vėžio atvejus, radikalus chirurginis ar spindulinis gydymas negalimas. Praktiškai šie SLPV sergantys ligoniai skirstomi į tuos, kuriems galimas medikamentinis gydymas ir radioterapija, ir tuos, kuriems dėl vėžio išplitimo galimas tik medikamentinis gydymas (chemoterapija, imunoterapija).

Įvairių autorių duomenimis, daugiau kaip 70 proc. naujai diagnozuoto NSLPV atvejų yra III ir IV stadijos, o dauguma SLPV atvejų – išplitusios stadijos.

Apie atskirus plaučių vėžio išplitimo įvertinimo metodus rašoma atitinkamuose skyriuose. Tyrimo algoritmai apibendrinti 4.1 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“ ir 4.2 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“.

Plaučių vėžio gydymo būdo parinkimas. Atlikus reikiamus tyrimus plaučių vėžiui patvirtinti, jo histologiniam tipui, biologinėms savybėms ir ligos išplitimui įvertinti, kiekvienas ligonis turi būti aptartas individualiai daugiadiscipliniame gydytojų konsiliume (DDGK), kuriame dalyvauja pulmonologas, radiologas, branduolinės

medicinos gydytojas, krūtinės chirurgas, o jei reikia – ir radioterapeutas, chemoterapeutas, patologas, kitų specialybių gydytojai.

Įvairūs tyrimai neabejotinai rodo, kad plaučių vėžiu sergančių ligonių, aptartų DDGK, gydymo poveikis yra reikšmingai geresnis – jie gyvena ilgiau ir jų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė yra geresnė. Taip yra dėl to, kad tokie ligoniai ištiriami geriau. Atlikus visus būtinus tyrimus nustatyta klinikinė ligos stadija yra tiksliausia, o vėžio biologinės savybės žinomos geriau. DDGK aptartiems ligoniams parenkamas tinkamiausias individualus gydymas (chirurginis, spindulinis ir (ar) medikamentinis).

Kai reikia, skiriamas ir nemedikamentinis bei paliatyvusis plaučių vėžio gydymas. Išplitusio ir progresuojančio plaučių vėžio atveju svarbu su pacientu ir jo artimaisiais aptarti gyvenimo pabaigos klausimus.

Literatūra

1. Cushman TR, Jones B, Akhavan D, Rusthoven CG, Verma V et al. The effects of time to treatment initiation for patients with non-small-cell lung cancer in the United States. Clin Lung Cancer 2021; 22: e84–e97.
2. Evans WK, Ung YC, Assouad N, Chyjek A, Sawka C. Improving the quality of lung cancer care in Ontario: the lung cancer disease pathway initiative. J Thorac Oncol 2013; 8: 876–882.
3. Evison M, Hewitt K, Lyons J, Crosbie P, Balata H et al. Implementation and outcomes of the RAPID programme: Addressing the front end of the lung cancer pathway in Manchester. Clin Med (Lond) 2020; 20: 401–405.
4. Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, Schönfeld N, Rabe K et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 503–507.
5. Guirado M, Fernández Martín E, Fernández Villar A, Navarro Martín A, Sánchez-Hernández A. Clinical impact of delays in the management of lung cancer patients in the last decade: systematic review. Clin Transl Oncol 2022; 24(8): 1549-1568.
6. Habbous S, Khan Y, Langer DL, Kaan M, Green B et al. The effect of diagnostic assessment programs on the diagnosis and treatment of patients with lung cancer in Ontario, Canada. Ann Thorac Med 2021; 16: 81–101.
7. Hung HY, Tseng YH, Chao HS, Chiu CH, Hsu WH et al. Multidisciplinary team discussion results in survival benefit for patients with stage III non-small-cell lung cancer. PLoS One 2020; 15: e0236503.
8. Jiang T, Ren S, Li X, Su C, Zhou C, O'Brien M. The changing diagnostic pathway for lung cancer patients in Shanghai, China. Eur J Cancer 2017; 84: 168–172.
9. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. Clin Med (Lond) 2018; 18(Suppl 2): s41–s46.
10. Klarenbeek SE, Aarts MJ, van den Heuvel MM, Prokop M, Tummers M, Schuurbiers OCJ. Impact of time-to-treatment on survival for advanced non-small cell lung cancer patients in the Netherlands: a nationwide observational cohort study. Thorax. 2022. Epub ahead of print. PMID: 35450944.
11. Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL, Kao SC, Dhillon HM, Vardy JL. How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer. Eur Respir Rev 2018; 27: 180045.
12. National optimal lung cancer pathway. For suspected and confirmed lung cancer: Referral to treatment. Update 2020 Version 3.0. https://www.lcnuk.org/sites/lcnuk.org/files/sites.

13. Optimal care pathway for people with lung cancer, 2nd edn. Cancer Council Victoria, Melbourne, 2021.
14. Pan CC, Kung PT, Wang YH, Chang YC, Wang ST, Tsai WC. Effects of multidisciplinary team care on the survival of patients with different stages of non-small cell lung cancer: a national cohort study. PLoS One 2015; 10: e0126547.
15. Prabhakar CN, Fong KM, Peake MD, Lam DC, Barnes DJ. The effectiveness of lung cancer MDT and the role of respiratory physicians. Respirology 2015; 20: 884–888.
16. Stokstad T, Sørhaug S, Amundsen T, Grønberg BH. Reasons for prolonged time for diagnostic workup for stage I-II lung cancer and estimated effect of applying an optimized pathway for diagnostic procedures. BMC Health Serv Res 2019; 19(1): 679.
17. Stone E, Rankin N, Kerr S, Fong K, Currow DC et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. Lung Cancer 2018; 124: 199–204.
18. Tamburini N, Maniscalco P, Mazzara S, Maietti E, Santini A et al. Multidisciplinary management improves survival at 1 year after surgical treatment for non-small-cell lung cancer: a propensity score-matched study. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53: 1199–1204.
19. Zhang J, IJzerman MJ, Oberoi J, Karnchanachari N, Bergin RJ et al. Time to diagnosis and treatment of lung cancer: A systematic overview of risk factors, interventions and impact on patient outcomes. Lung Cancer 2022; 166: 27–39.

3.2 Klinikiniai plaučių vėžio simptomai

Dažniausiai plaučių vėžys diagnozuojamas vėlyvų stadijų. Vėlyvą plaučių vėžio diagnostiką iš dalies lemia du jo raiškos ypatumai. Pirma, dėl krūtinės ląstos anatominių savybių (plaučių parenchimoje nėra skausmo receptorių) plaučių vėžys gana ilgą savo natūralios eigos laikotarpį gali augti be jokių klinikinių simptomų. Antra, pirmieji plaučių vėžio simptomai yra nespecifiniai, būdingi net keliolikai plaučių ir kitų organų nepiktybinių ligų. Dėl to net ir pasireiškusius simptomus ligoniai nevertina rimtai ir delsia kreiptis į gydytoją. Klinikinė plaučių vėžio raiška dažniausiai rodo jį esant jau vėlyvos stadijos. Tik 5–13 proc. atvejų plaučių vėžys aptinkamas atsitiktinai, kai dar nėra jokių klinikinių ligos požymių.

Plaučių vėžys kliniškai gali pasireikšti skirtingai – nuo besimptomės eigos iki sunkių klinikinių simptomų. Pagal savo kilmę plaučių vėžio klinikinius simptomus ir požymius galima suskirstyti į keturias grupes, t. y. sukeliamus:

- pirminio naviko;
- pirminio naviko ar jo metastazių sukelto tarpuplaučio organų pažeidimo;
- metastazių kituose organuose;
- paraneoplazinių sindromų ir konstitucinius (daugelio organų pažeidimo).

Pirminio plaučių vėžio simptomai. Dažniausiai pasitaikantys yra kosulys, kraujo iškosėjimas, recidyvinė ar nesirezorbuojanti pneumonija, dusulys, švokštimas, stridoras (šiurkštus įkvėpimo ir iškvėpimo garsas ties trachėja) ir krūtinės skausmas.

Savotiškai pasireiškia plaučių viršūnės, vadinamasis Pankosto (*Pancoast*), navikas (sinonimai – *pulmonary sulcus tumor, superior sulcus tumor*). Jis gali peraugti antrąjį ir trečiąjį šonkaulius, petinį rezginį (*plexus brachialis*), poraktikaulines kraujagysles, simpatinės grandinės ganglijus, stuburo slankstelius. Navikui pažeidus šias struktūras, atsiranda būdingų simptomų: peties ar krūtinės skausmas, plintantis į kaklą, rankų smulkiųjų raumenų nykimas, alkūnkaulio paviršinis skausmas ir parestezija, Hornerio sindromas (vienos veido pusės enoftalmas – akies obuolio įkritimas, ptozė – viršutinio voko nusileidimas, miozė – susiaurėjęs vyzdys, anhidrozė – sumažėjęs prakaitavimas).

Pirminio naviko ar jo metastazių sukeliamo tarpuplaučio organų pažeidimo simptomai. Plaučių vėžiui būdinga plisti – tiesiogiai augti ar metastazuoti į tar-

puplautį. Ypač greitai tarpuplautį pažeidžia smulkių ląstelių plaučių vėžys. Tarpuplaučio organų pažeidimo simptomai – tai viršutinės tuščiosios venos (*vena cava superior*) suspaudimo požymiai (būdinga galvos skausmas, regos sutrikimas, veido paburkimas ir pilnakraujystė, dusulys, kaklo venų paburkimas, paviršinės kolateralinės venos krūtinės odoje) (3.2–1 pav. ir 3.2–2 pav.); grįžtamojo gerklų nervo (*nervus laryngeus recurrens*) pažeidimo požymiai (užkimimas, balso klostės nejudrumas); diafragminio nervo (*nervus phrenicus*) pažeidimo simptomai (vieno diafragmos kupolo relaksacija – pakilimas ir sumažėjęs, išnykęs arba paradoksinis judėjimas); disfagija; širdies pažeidimas (skystis perikardo ertmėje, supraventrikulinė aritmija).

Labai svarbu viršutinės tuščiosios venos suspaudimo sukeliamų požymių klaidingai neinterpretuoti kaip sukeltų alerginės reakcijos (jai nebūdingos kolateralinės venos odoje).

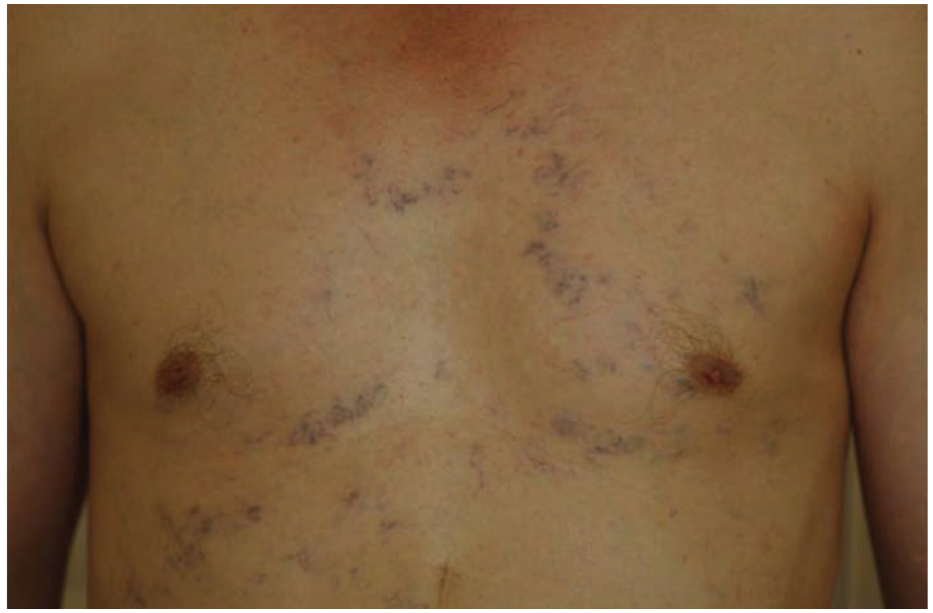
Plaučių vėžio metastazių kituose organuose sukeliami simptomai. Metastazės būdingos visų morfologinių formų plaučių vėžiui. Apie trečdalis visų plaučių vėžio atvejų pasireiškia metastazių pažeistų organų simptomais. Plaučių vėžys dažniausiai metastazuoja į viršraktikaulinius limfmazgius, kepenis (pasireiškia svorio kritimu, anoreksija, skausmu pakrūtinyje, kepenų padidėjimu ir padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu kraujyje, esant vėlyvai stadijai – gelta ir ascitu), antinksčius (paprastai nesukelia klinikinių simptomų), galvos smegenis (dažniausiai pasireiškia galvos skausmu, pykinimu, vėmimu, hemiplegija, galvinių nervų pažeidimu, sumišimu ir asmenybės pokyčiais) ir stuburo smegenis, kaulus (gali pasireikšti kaulų skausmu, lūžiu), dažniausiai į stuburo slankstelius, inkstus, odą (3.2–3 – 3.2–5 pav.) ir pilvo limfmazgius.

Paraneoplazinių sindromų ir konstituciniai simptomai. Paraneoplazinių sindromų ir konstituciniai simptomai pasitaiko maždaug 10 proc. plaučių vėžiu sergančių asmenų. Šiuos simptomus sukelia plaučių vėžio ar jo metastazių išskiriamos medžiagos bei organizmo reakcija į naviką.

Paraneoplazinių sindromų ir konstituciniai simptomai gali pasireikšti esant bet kuriai ligos stadijai – tiek ankstyvajai (anksčiau, negu bus diagnozuotas pirminis plaučių vėžys), tiek vėlyvajai, taip pat esant vėžio atkryčiui (recidyvui). Paraneoplazinių sindromų ir konstitucinių simptomų stiprumas nepriklauso nuo pirminio naviko dydžio. Plaučių vėžys gali pasireikšti endokrininiais, neurologiniais, dermatologiniais, reumatologiniais, hematologiniais ir kitais paraneoplaziniais sindromais ar simptomais.

Endokrininiai paraneoplaziniai sindromai. Tai dažniausiai pasitaikantys paraneoplaziniai sindromai. Iš jų svarbiausi – hiperkalcemija (poliurija, troškulys, vidurių

3.2–1 pav. Viršutinės tuščiosios venos suspaudimo simptomai – kaklo ir veido paburkimas, kolateralinės venos krūtinės odoje.



3.2–2 pav. Viršutinės tuščiosios venos suspaudimo simptomai – kolateralinės venos krūtinės odoje.

3.2–3 pav. Dauginės smulkių ląstelių plaučių vėžio metastazės krūtinės ir pilvo odoje (iš VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centro archyvo).

3.2–4 pav. Smulkių ląstelių plaučių vėžio metastazės rankos ir nugaros odoje (iš VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centro archyvo).

3.2–5 pav. Smulkių ląstelių plaučių vėžio metastazė nosies odoje – retas atvejis (iš Nacionalinio vėžio instituto archyvo).

užkietėjimas, pilvo skausmas, sumišimas, galvos skausmas, mieguistumas, traukuliai, koma), antidiurezinio hormono trūkumas (hiponatremija, sumažėjęs kraujo osmoziškumas, anoreksija, pykinimas, vėmimas, sumišimas, sutrikusi sąmonė, traukuliai, koma) ir Kušingo (*Cushing's*) sindromas (periferinės edemos, proksimalinių raumenų silpnumas, mėnulio formos veidas).

Hiperkalcemija dažniausiai būna sergant plokščių ląstelių plaučių vėžiu, antidiurezinio hormono trūkumas – sergant smulkių ląstelių plaučių vėžiu, o Kušingo sindromas – esant neuroendokrininiams navikams.

Kiti endokrininiai paraneoplaziniai simptomai yra hipoglikemija ar hiperglikemija, ginekomastija.

Neurologiniai paraneoplaziniai sindromai. Dažniausi neurologiniai paraneoplaziniai sindromai ir simptomai yra encefalomielitas, limbinis encefalitas, sensorinė neuropatija, regos sutrikimai. Apie 80 proc. atvejų neurologinių paraneoplazinių simptomų atsiranda dar iki pasireiškiant pirminio plaučių vėžio simptomams.

Kiti paraneoplaziniai simptomai. Tai būgno lazdelių formos pirštai, silpnumas, apetito stoka, išsekimas, karščiavimas, tromboflebitas, trombocitozė, arterijų trombozė, anemija.

Apibendrinant teigtina, kad plaučių vėžys gali pasireikšti skirtingai – tiek pirminio naviko, tiek plitimo į tarpuplautį, metastazių ar paraneoplazinių sindromų simptomais. Tačiau dažniausiai pasitaikantys klinikiniai plaučių vėžio simptomai ir požymiai yra šie: kosulys (apytiksliai iki 75 proc. ligonių), svorio kritimas (iki 70 proc.), dusulys (iki 60 proc.), krūtinės skausmas (iki 50 proc.), kraujo iškosėjimas (iki 35 proc.), kaulų skausmas (iki 25 proc.), būgno lazdelių formos pirštai (iki 20 proc.), karščiavimas (iki 20 proc.), užkimimas (iki 20 proc.), silpnumas (iki 10 proc.), viršutinės tuščiosios venos suspaudimo simptomai (iki 5 proc.), disfagija (iki 2 proc.), švokštimas ir stridoras (iki 2 proc.). Aptikus šių klinikinių simptomų ar požymių, būtina įtarti plaučių vėžio galimybę ir ligonį tikslingai ištirti.

Literatūra

1. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP. Cancer of the lung: non–small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's clinical oncology e-book. 6th ed. Elsevier, Inc., 2020, p. 1108–1158e16.
2. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. RadioGraphics 2014; 34: 1707–1721.
3. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Executive summary. Chest 2013; 143: (Suppl.): 7S–37S.
4. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World J Clin Oncol 2014; 5: 197–223.
5. Landsberg JW. Lung cancer. In: Manual for pulmonary and critical care medicine. Elsevier, 2018, p. 112–139.
6. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. Am Fam Physician 2015; 91: 250–256.
7. Midthun DE, Jett JR. Lung tumors. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. Clinical respiratory medicine. Mosby Elsevier, 2008, p. 605–632.
8. Navani N, Spiro SG. Symptoms and signs of lung cancer. Eur Respir Mon 2009; 44: 71–87.
9. Silvestri GA, Pastis NJ, Tanner NT, Jett JR. Clinical aspects of lung cancer. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC et al. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, 6th ed. Elsevier, Inc., 2016, p. 940–964e22.
10. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Lung cancer: clinical aspects. In: Principles of pulmonary medicine, 7th ed. Elsevier, 2019, p. 270–284.

3.3 Radiologiniai plaučių vėžio simptomai

Ankstyva plaučių vėžio diagnostika labai pagerina gydymo galimybes (tinkamumą gydyti chirurginiu būdu) ir ligonio išgyvenamumą. Plaučių vėžio požymius parodantys svarbiausi radiologiniai tyrimai yra krūtinės ląstos rentgenografija ir kompiuterinė tomografija. Esant klinikiniam (žr. 3.2 sk. „Klinikiniai plaučių vėžio simptomai") ar rentgeniniam plaučių vėžio įtarimui, būtinas detalus radiologinis ištyrimas.

Plaučių vėžio radiologiniai simptomai priklauso nuo naviko vietos – bronche ar plaučių parenchimoje, dydžio ir išplitimo į kitus organus (tarpuplautį, krūtinės ląstos sieną). Svarbu žinoti, kad diagnostinė tyrimo vertė labai priklauso nuo radiologinių vaizdų kokybės, taip pat nuo galimybės palyginti esamus radiologinius vaizdus su ankstesniais. Įvairių autorių atlikti tyrimai rodo, kad nemaža dalis ankstyvo plaučių vėžio atvejų aptinkama tik naujai atliktus tyrimus palyginus su ankstesniais.

Krūtinės ląstos rentgenografija. Krūtinės ląstos rentgenografija yra dažniausiai atliekamas pirmasis diagnostinis tyrimas profilaktinei patikrai, tiriant ar gydant kitas plaučių ar kitų organų sistemų ligas, prieš intervencinę procedūrą. Rentgenografijos diagnostinė vertė yra ribota, nes dažniausiai negalima pastebėti smulkių (mažesnių negu 3 mm) židinių dėl jų anatominės vietos ir kitų audinių superpozicijos. Aukštos kokybės klinikinių tyrimų duomenimis, krūtinės ląstos rentgenografijos jautrumas plaučių vėžiui aptikti net ir esant jo klinikinių požymių yra 77–80 proc.

Visgi krūtinės ląstos rentgenografija gali parodyti tiesioginius (židinys) ir netiesioginius (hipoventiliacija, atelektazė) plaučių vėžio požymius. Visada būtina atlikti dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramas – priekinę ir šoninę. Toliau aptarsime dažniausiai pasitaikančius plaučių vėžio radiologinius požymius, matomus krūtinės ląstos rentgenogramose.

Pavienis (solitarinis) židinys plautyje. Matomas šešėlis yra apvalios ar ovalios formos, aiškių ribų, bet netaisyklingo, nelygaus (policiklinio) kontūro, kuriam būdingi spinduliškai (radialine kryptimi) išsidėstę linijiniai šešėliai (vadinamoji *corona radiata*) (3.3–1 pav.). Kontūre gali būti matoma vagelė (įdubimas), rodanti maitinančios kraujagyslės įtekėjimo vietą (vadinamasis Riglerio vagos požymis). Kartais židinyje gali būti matoma storasienė ekscentrinė ertmė, ekscentriškai ir netvarkingai išsidėstę taškiniai ar linijiniai kalcinatai.

Pavienius židinius reikia skirti nuo nepiktybinių. Pagrindiniai piktybiškumo požymiai yra didesnis negu 3 cm židinio skersmuo, nelygus, spinduliškas kontūras, maitinančios kraujagyslės požymis – vagelė, storasienė ertmė, ekscentriniai kalcinatai. Palyginus vaizdų kitimą per 30–365 dienas, gali būti matomas židinio dydžio padvigubėjimas.

Broncho susiaurėjimas ar visiškas nutrūkimas (užsikimšimas). Rentgenogramose galima pamatyti stambiųjų bronchų oringo spindžio susiaurėjimą ar visišką nutrūkimą.

Tačiau dažniausiai matomi netiesioginiai naviko požymiai dėl jo sukelto ventiliacijos sutrikimo, pasireiškiančio dalies ar viso plaučio atelektaze.

Atelektazė pasireiškia daliniu ar visišku segmento, skilties ar plaučio užtemimu (priklauso nuo pažeisto broncho dydžio), apimties sumažėjimu, kitų anatominių struktūrų (tarpskiltinės pleuros, tarpuplaučio, diafragmos, šonkaulių) poslinkiu.

Užsikimšus dešiniojo plaučio viršutinės skilties bronchui, gali būti matomas atvirkštinės raidės S požymis (angl. *golden S sign*). Lateralinę „S“ dalį formuoja į viršų pakilęs plaučio mažasis tarpskiltinis plyšys, o medialinę dalį – plaučio centrinėje dalyje esantis židinys.

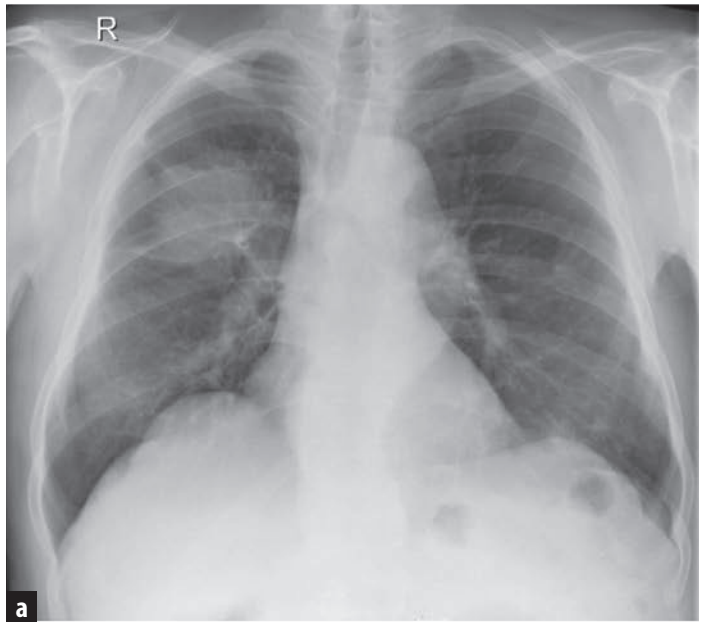
Navikui užkimšus bronchą, smulkesnių bronchų spindis gali prisipildyti gleivių, matomų kaip vamzdinis ar besišakojantis šešėlis.

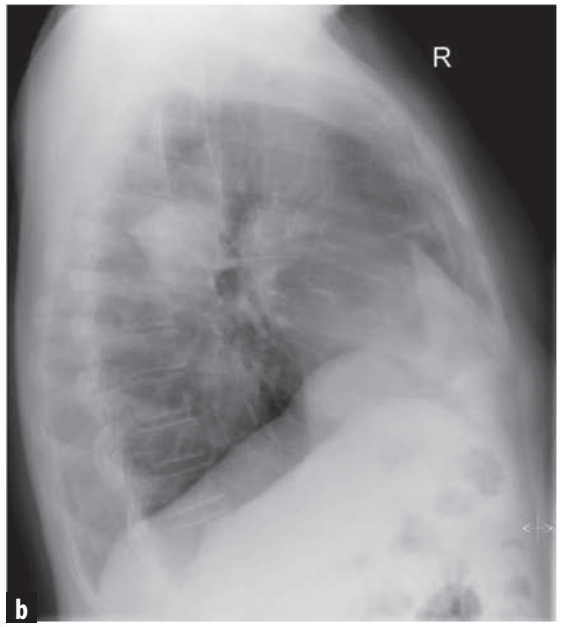
Ilgai nesirezorbuojantis plaučių pritemimas. Jis yra tolygus ar nehomogeniškas, neryškių ribų, įvairaus laipsnio, apima segmentą ar išplinta už segmento ribų, pritemimo fone dažnai matomi oringi bronchai ar alveolės (orinė bronchograma, alveograma). Plaučių pritemimas mažai kinta ar nekinta skiriant antibakterinį gydymą. Šie požymiai dažniau susiję su adenokarcinoma.

Plaučio šaknies šešėlis. Centrinis bronchogeninis navikas gali pasireikšti kaip papildomas šešėlis plaučio šaknies srityje. Šaknis išsiplečia, tampa nestruktūriška, naviko šešėlis išgaubia įprastus šaknies kontūrus. Esant limfmazgių ir limfagyslių navikinei infiltracijai, matomi linijiniai šešėliai, plintantys nuo šaknies link plaučio periferijos.

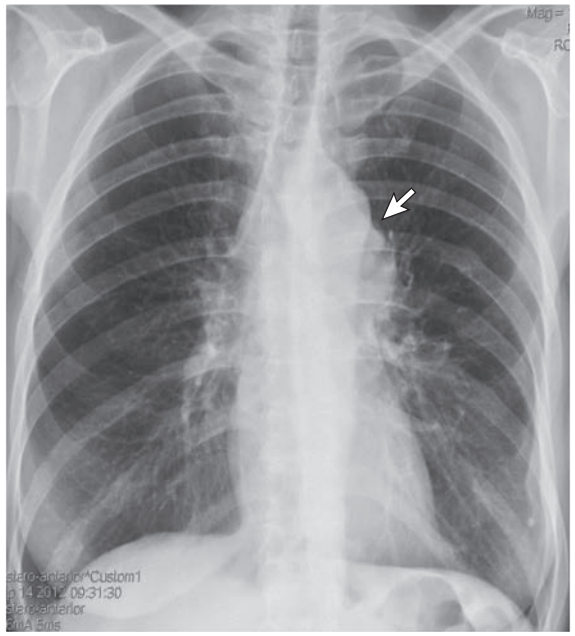
Tarpuplaučio praplatėjimas. Platus tarpuplautis ir (ar) plaučio šaknis – tai dažniausiai padidėjusių tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgių požymis. Limfmazgiai gali padidėti dėl metastazių arba infekcijos. Tarpuplaučio kontūrai tampa išgaubti, nelygūs, policikliniai, dešinioji paratrachėjinė sritis pritemusi, praplatėjusi, aortopulmoninis langas išgaubtas (įprastai yra įgaubtas) (3.3–2 pav.), trachėjos bifurkacijos kampas padidėjęs (limfmazgiai, esantys po trachėjos ketera, spaudžia ją iš apačios ir suapvalina).

Kitų anatominių struktūrų pažeidimas. Rentgenogramose galima pamatyti naviko išplitimui būdingus tiesioginius ar netiesioginius gretimų struktūrų pokyčius – destrukcijos židinius šonkauliuose, slanksteliuose, patologinius jų lūžius; naviko tos

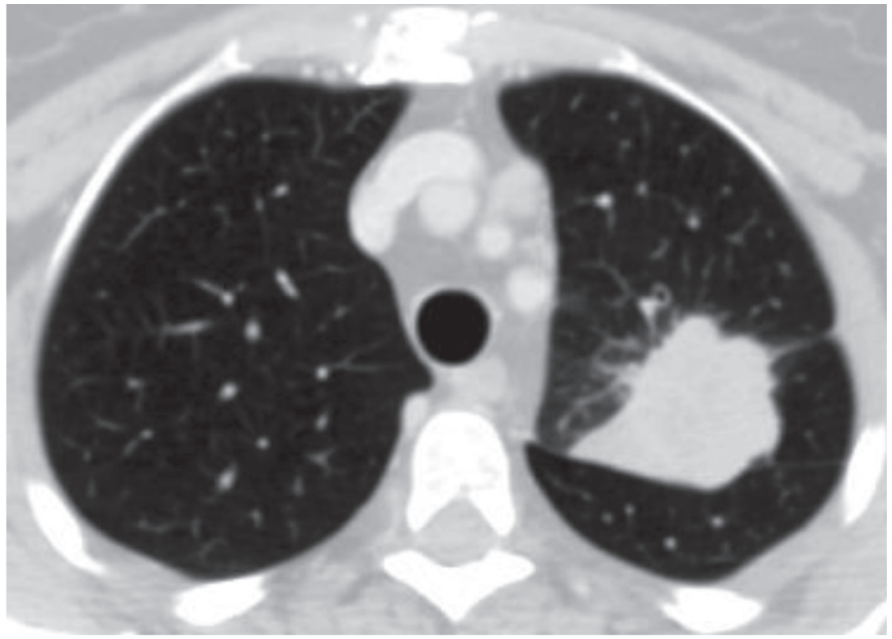




3.3–1 a, b pav. Krūtines ląstos priekinėje (a) ir dešinėje šoninėje (b) rentgenogramose matomas dešiniojo plaučio viršutinės skilties antrame segmente esantis apvalus, maždaug 65 mm skersmens, ryškaus nelygaus spinduliško kontūro pritemimas.



3.3–2 pav. Krūtinės ląstos rentgenogramoje matomas pakitęs aortopulmoninis langas dėl kairiojo plaučio šaknyje esančio naviko ir padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių (parodyta rodykle).



3.3–3 pav. Krūtinės ląstos KT. Plaučių langas. Kairiojo plaučio viršūnėje matomas periferinis, netaisyklingos formos, dantytų kontūrų navikas.

pačios pusės diafragmos skliauto pakilimą ir nejudrumą (dėl diafragmos nervo pažeidimo); skystį pleuros ertmėje (dėl parietalinės pleuros pažeidimo ar limfagyslių obstrukcijos).

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) yra gerokai jautresnis ir labiau specifinis metodas plaučių vėžiui diagnozuoti ir stadijai įvertinti, diferencijuoti nuo kitų ligų. KT yra vertinga numatant intervencines procedūras ir chirurginį ar spindulinį gydymą.

KT tyrimas rekomenduojamas didelės plaučių vėžio rizikos ligoniams, ypač esant besikartojantiems plaučių ligų simptomams, iškosėjant kraujo, užsitęsus pneumonijai. Profilaktikos ar kitu tikslu atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą ar kompiuterinę tomogramą ir aptikus didesnį negu 5 mm plaučių židinį arba ilgai nesirezorbuojančią pneumoniją, kai yra sumažėjęs plaučio ar jo dalies oringumas ir (ar) tūris, padidėję tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgiai, visuomet būtina įtarti plaučių vėžį ir ligonį siųsti gydytojui pulmonologui papildomai ištirti.

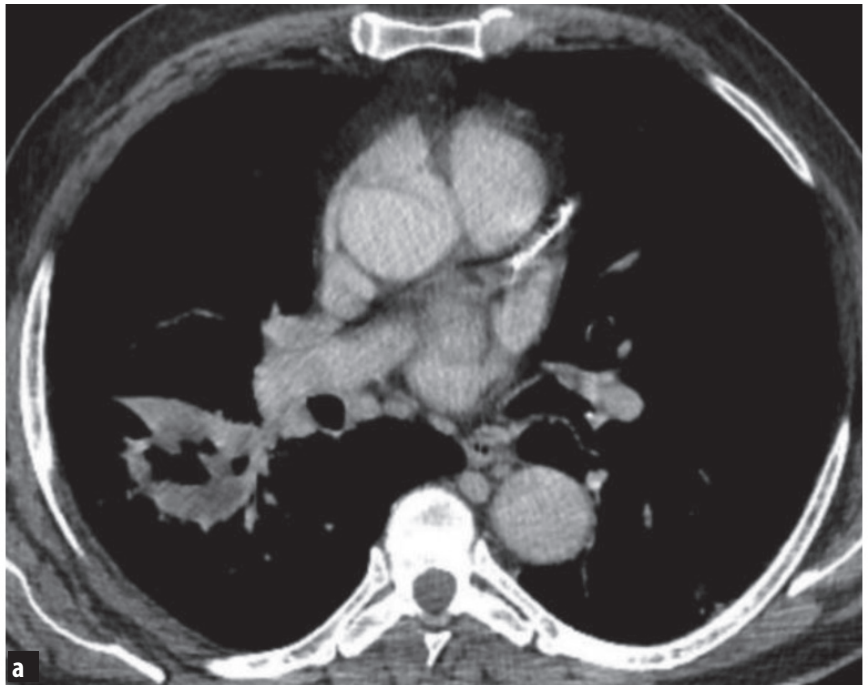
Krūtinės ląstos KT gali būti atliekama keliais būdais: 1) mažos jonizuojančiosios spinduliuotės režimu plaučių oringumui, intersticinio audinio pakitimams, židiniams nustatyti ar jų dinamikai stebėti; 2) įprastiniu režimu be intraveninio kontrastavimo ir su intraveniniu kontrastavimu (jodo vandeniniu tirpalu), leidžiančiu įvertinti ne tik plaučių parenchimą, bet ir tarpuplaučio struktūras, kraujagysles bei krūtinės ląstos sieną. Įtarus ar tiriant dėl jau žinomo plaučio vėžio atvejo, būtina skenuoti krūtinės ląstą, apimant ir pilvo viršutinę dalį – antinksčius ir kepenis, kad būtų galima įvertinti naviko išplitimą.

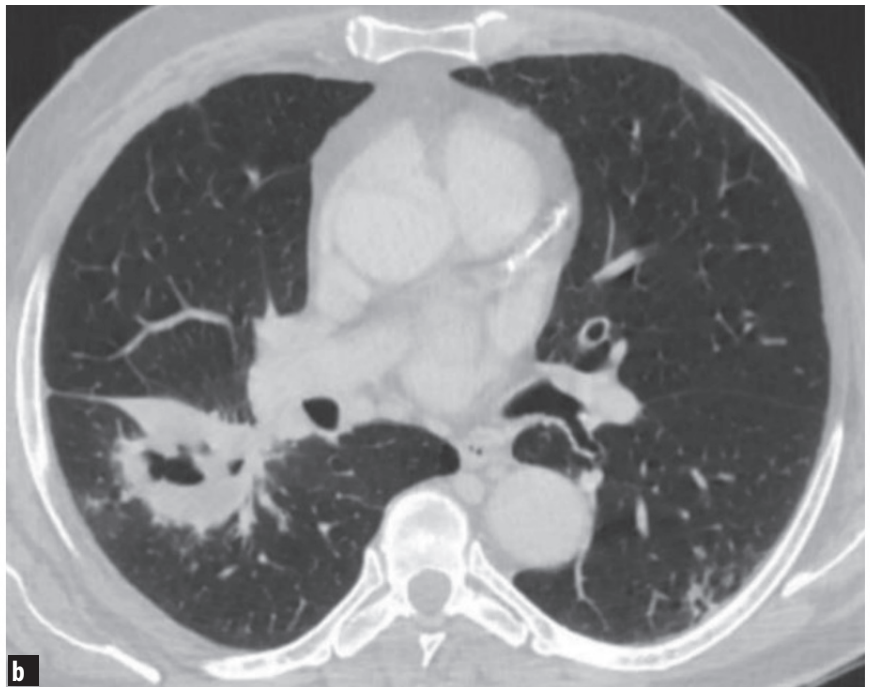
Atliekant KT tyrimą gaunama skaitmeninė informacija apie tiriamą sritį, kurią galima rekonstruoti sluoksniniais vaizdais įvairiose plokštumose, taip pat gauti trimačius kraujagyslių ar bronchų ir alveolių vaizdus, įvertinti kraujagysles, plaučių parenchimos kraujotaką ar ventiliaciją. Tai leidžia geriau ir anksčiau pastebėti tiesioginius ar netiesioginius plaučių vėžio požymius.

Dažniausiai pasitaikantys plaučių vėžio radiologiniai požymiai, aptinkami kompiuterinėse krūtinės ląstos tomogramose, yra šie:

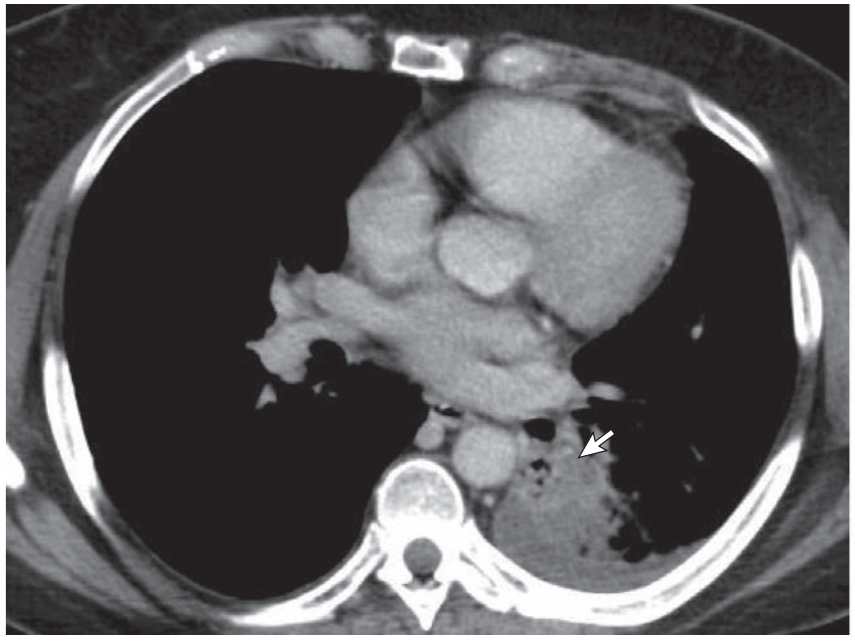
Židinys plautyje – apvalus ar netaisyklingos formos, aiškaus nelygaus kontūro (3.3–3 pav.). Jo tankis gali būti kaip minkštųjų audinių ar minkštųjų audinių su aureole – matinio stiklo tankio apvadu (dėl edemos, pakraujavimo, infiltracijos) ar tik matinio stiklo tankio. Suleidus į veną kontrastinės medžiagos, židinio tankis paprastai padidėja ne mažiau kaip 15–20 Haunsfildo (*Hounsfield*) vienetų (HV). Didesniam židiniui būdingas nehomogeniškas kontrastinės medžiagos kaupimas.

Dėl greito naviko augimo ir (ar) jo nekrozės židinio struktūroje galima matyti irimo ertmę, kuri bus mažesnio tankio, nekaupianti kontrastinės medžiagos ar su oro ar

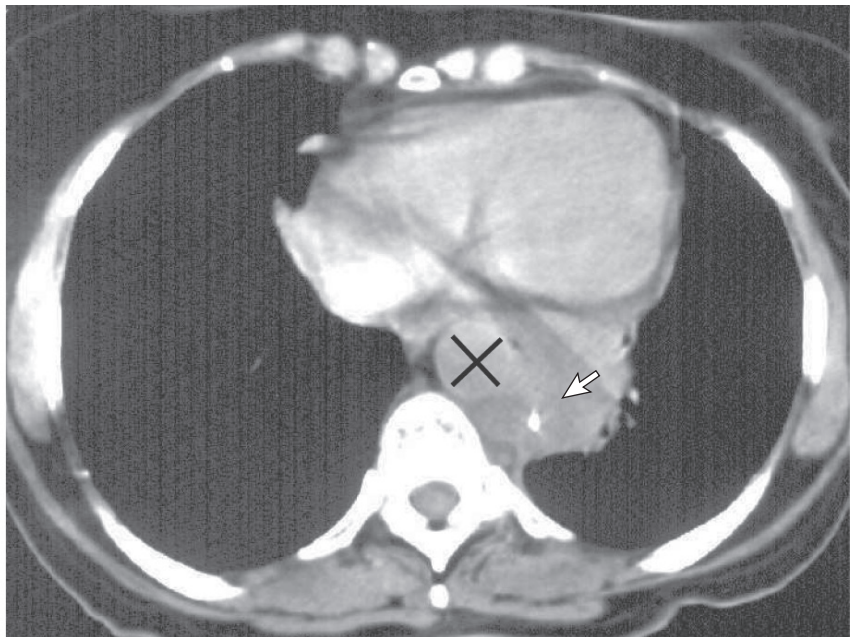




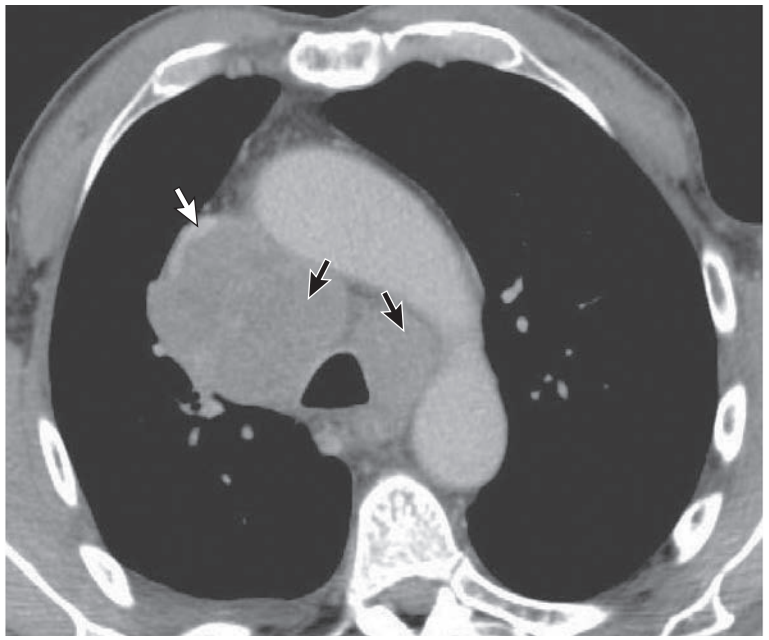
3.3–4 a, b pav. Krūtines ląstos KT. Plaučių langas. Dešiniojo plaučio antrame segmente matomas ertminis židinys, turintis netolygiai sustorėjusią sieną bei oro ir skysčio intarpą.



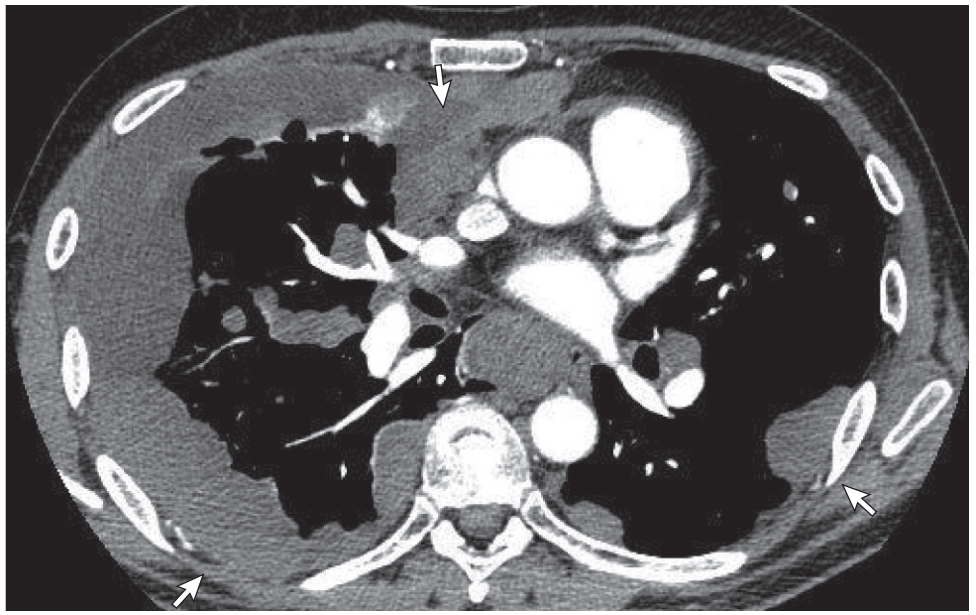
3.3–5 pav. Krūtinės ląstos KT vaizde matomas kairiojo plaučio apatinės skilties navikas (parodyta rodykle), atelektazė ir nedaug skysčio pleuros ertmėje.



3.3–6 pav. Krūtinės ląstos KT. Tarpuplaučio langas. Kairiojo plaučio apatinėje skiltyje matomas centrinis navikas (parodyta rodykle), didesniu kaip 90° kampu prigludęs prie aortos (parodyta ×) ir turintis didesnį negu 3 cm kontaktą su tarpuplaučiu.



3.3–7 pav. Krūtinės ląstos KT vaizde matomas dešiniojo plaučio viršutinės skilties centrinis navikas (parodyta balta rodykle), įsiterpiantis į tarpuplautį, ir padidėję tarpuplaučio limfmazgiai (parodyta juodomis rodyklėmis).



3.3–8 pav. Krūtinės ląstos KT vaizde su intraveniniu kontrastavimu matomos dauginės metastazės tarpuplautyje, netolygiai sustorėjusi pleura ir skystis dešinėje pleuros ertmėje (parodyta rodyklėmis).

oro ir skysčio intarpu (jei yra ryšys su bronchu). Ertminio židinio siena dažniausiai stora (>5 mm), netolygi, turi mazginių sustorėjimų (3.3–4 pav.).

Broncho susiaurėjimas ar visiškas užsikimšimas. Jei navikas auga broncho sienelėje į spindį ar pogleivyje ar periferinis židinys užauga iki didelių matmenų, KT vaizduose matomas bronchų susiaurėjimas arba visiškas užsikimšimas. Kartu matoma plaučio segmento, skilties ar viso plaučio atelektazė – tai plaučio ar jo dalies sumažėjęs oringumas, apimties sumažėjimas, gretimų struktūrų poslinkis į atelektazės pusę. KT vaizduose galima atskirti naviką nuo atelektazės apimtos plaučio dalies.

Dažnai matomi šie papildomi (netiesioginiai) naviko požymiai plaučiuose:

Plaučio dalies pritemimas – obturacinis pneumonitas, esantis distaliau nuo naviko, matomas kaip nehomogeniškas, neryškių ribų, netaisyklingos formos plaučio oringumo sumažėjimas, paprastai mažai kintantis taikant antibakterinį gydymą (3.3–5 pav.).

Prasiplėtę bronchų spindžiai, prisipildę gleivių (vadinamasis piršto pirštinėje požymis) – besišakojančios struktūros mažesnio tankio (atelektazės) fone ar didesnio tankio (oringo plaučio) fone.

Kontrastuotos plaučių kraujagyslės mažesnio tankio konsolidacijos fone (vadinamasis KT angiogramos požymis).

Tarpskiltinių pertvarėlių sustorėjimas, linijinis ar linijinis-židininis, – karcinozinio limfangito požymis.

Kitų anatominių struktūrų pažeidimas – naviko išplitimas. Tiesioginio išplitimo į gretimas struktūras požymiai:

- navikinis audinys, plintantis į krūtinės ląstos sienos audinius, kaulų destrukcija;
- dėl naviko plitimo išnykęs riebalinio ir jungiamojo audinio tarpas, kuris įprastai supa ir skiria įvairias struktūras; didesnis kaip 3 cm kontaktas tarp darinio ir krūtinės ląstos sienos ir bukas kampas jų kontakto vietoje; naviko kontaktas su aorta ar kita stambia kraujagysle didesniu kaip 90° kampu ar net 180° perimetro (3.3–6 pav.); naviko įsiterpimas į tarpuplaučio struktūras ir (ar) jų spaudimas, šių struktūrų poslinkis (3.3–7 pav.);
- navikas peraugęs pagrindinius bronchus, centrines venas ir arterijas, kai jis matomas broncho spindyje esančio oro fone ar kaip prisipildymo defektas kontrastuotose kraujagyslėse;
- sustorėjusi pleura ir (ar) perikardas bei skystis pleuros ar perikardo ertmėje gali būti vėžio plitimo pleuroje ir (ar) perikarde požymis, ypač esant židininiams sustorėjimams (3.3–8 pav.). Tačiau skystis gali kauptis ir dėl infekcijos, limfotakos ar kraujotakos sutrikimo, todėl esant galimybei visuomet reikėtų atlikti pleuros ir (ar) perikardo ertmės punkciją ir ištirti skystį.

Kai tarpuplaučio, plaučio šaknies, viršraktikaulininių ir apatinės kaklo dalies limfmazgių skersmuo trumpojoje ašyje yra didesnis kaip 1 cm, visuomet reikia įtarti juose esant metastazių. KT trūkumas yra tas, kad limfmazgių pokyčiai vertinami tik pagal jų dydį, nors ir mažesnio dydžio limfmazgiuose gali būti naviko metastazių. Tiksliau naviko išplitimas vertinamas kitais radiologiniais (pozitronų emisijos tomografija, atlikta kartu su KT) ir invaziniais tyrimais.

Literatūra

1. Algın O, Gökalp G, Topal U. Signs in chest imaging. Diagn Interv Radiol 2011; 17: 18–29.
2. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, Grice A, Hamilton WT et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. Br J Gen Pract 2019; 69: e827–e835.
3. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. RadioGraphics 2014; 34: 1707–1721.
4. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic and imaging findings. RadioGraphics 2006; 26: 41–58.
5. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. Eur Respir J 2002; 19: 722–742.
6. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. Radiology 2007; 242: 555–562.
7. O'Donovan PB. The Radiologic appearance of lung cancer. Oncology 1997; 11: 1387–1402.
8. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. Chest 2003; 123: 137S–146S.

3.4 Radiologiniai plaučių vėžio atrankos principai

Radiologinė plaučių vėžio atranka

Daugelį metų įvairūs tyrėjai mėgina sukurti veiksmingą plaučių vėžio atrankinės patikros (angl. *screening*) modelį. Išbandyti skirtingi ankstyvo plaučių vėžio diagnostikos būdai (skreplių citologinis tyrimas, bronchoskopija, krūtinės ląstos rentgenografija, kraujo žymenys ir kt.). Manyta, kad bronchologiniai metodai (vaizdo bronchoskopija, autofluorescencinė bronchoskopija) ir skreplių tyrimas galėtų būti vertingi ankstyvai centrinio, o krūtinės ląstos rentgenografija – periferinio plaučių vėžio diagnostikai. Tačiau tyrimai parodė, kad nė vienas šių metodų praktiškai nėra veiksminga priemonė ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai. Daugiau apie bronchologinius, kraujo žymenų ir citologinius tyrimo metodus rašoma atitinkamuose skyriuose.

Nors krūtinės ląstos rentgenografija yra svarbus tyrimo metodas, kai įtariamas plaučių vėžys, ji taip pat nėra vertinga plaučių vėžio atrankinei patikrai. Tyrimai rodo, kad net ir reguliariai atliekama krūtinės ląstos rentgenografija nesumažina mirtingumo nuo plaučių vėžio.

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija kaip plaučių židinių aptikimo metodas. Klinikinėje praktikoje plačiai įdiegta krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) kai kuriose šalyse naudojama ankstyvai plaučių vėžio diagnostikai. Krūtinės ląstos KT yra labai vertingas metodas net ir mažiems (2–3 mm dydžio) periferiniams plaučių židiniams (PPŽ) aptikti. 15–20 proc. atvejų plaučių vėžys pasireiškia plaučių židiniu (t. y. pradeda augti ne bronche), todėl gali būti aptiktas atlikus krūtinės ląstos KT.

Nors dauguma PPŽ yra nepiktybiniai, tačiau gali būti ankstyvos stadijos plaučių vėžys (žr. skirsnį „Periferinio plaučių židinio diferencinės diagnostikos principai"). Kai pirminis plaučių vėžys (paprastai apie 1 cm dydžio) tampa matomas krūtinės ląstos rentgenogramose, jo latentinis laikotarpis, priklausantis nuo jo masės padvigubėjimo greičio, gali būti iki 10 metų. Daugumos nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) atvejų laikotarpis nuo vėžio susiformavimo iki jo klinikinio pasireiškimo yra maždaug 5 metai. Plaučių vėžio aptikimas būtent šiuo – latentiniu (be klinikinio pasireiškimo) laikotarpiu yra labai svarbus, nes gydant galimas visiškas paciento išgijimas. Todėl ypač svarbi ankstyva plaučių vėžio diagnostika. Kai kuriose šalyse tai daroma vykdant nacionalines plaučių vėžio atrankinės patikros programas.

Tačiau jau pirmieji tyrimai parodė, kad susiduriama su vadinamosios klaidingai teigiamos radiologinės diagnostikos problema, kai krūtinės ląstos KT naudojama

plaučių vėžio atrankos tikslu (nes dauguma aptiktų plaučių židinių yra ne vėžinės kilmės). Pastebėta, kad maždaug pusės visų vyresnių kaip 50 metų rūkančių asmenų, kuriems buvo pirmą kartą atlikta KT, plaučiuose aptinkamas bent vienas smulkus židinys. Per dvejus artimiausius metus šiems tiriamiesiems pakartojus KT, maždaug 20 proc. atvejų plaučiuose aptinkamas dar bent vienas smulkus židinys. Tyrimai rodo, kad apie 99 proc. mažesnių kaip 5 mm dydžio židinių yra nepiktybiniai. Iš visų įvairaus dydžio židinių, kuriuose nėra kalcinatų, net ir rūkantiems asmenims, tik 1,0–3,6 proc. yra piktybiniai. Taigi, krūtinės ląstos KT nėra labai specifiškas metodas plaučių vėžiui diagnozuoti, tačiau jis yra didelio diagnostinio jautrumo metodas net ir nedideliems plaučių pokyčiams aptikti.

Krūtinės ląstos KT kaip plaučių vėžio atrankos metodas. Per pastaruosius metus paskelbti keli didelės imties plaučių vėžio atrankinės patikros mažų dozių KT (MDKT) metodu tyrimai. Tačiau jų rezultatai yra nevienareikšmiai. Tyrimai rodo, kad nors metodas gali būti vertingas, tačiau turi trūkumų ir galimą neigiamą poveikį tiriamajam.

Vis dėlto kai kuriose šalyse pradėtos tikslinės didelės rizikos grupės asmenų atrankos dėl plaučių vėžio programos. Tikslinių grupių apibūdinimas, atrankinės MDKT kartojimo periodiškumas, tyrimų skaičius ir tiriamųjų amžius, iki kurio rekomenduojama vykdyti atranką, skiriasi. Tačiau dažniausiai plaučių vėžio atrankai priskiriami tik didelės plaučių vėžio rizikos grupės asmenys. Tai:

- 55 metų amžiaus ir vyresni asmenys, kurių rūkymo stažas yra ≥30 pakmečių (1 pakmetis – kai surūkoma po 20 cigarečių per dieną kiekvieną dieną per vienerius metus) ir kurie vis dar rūko arba metė rūkyti ne anksčiau kaip prieš 15 metų;
- 50 metų amžiaus ir vyresni asmenys, kurių rūkymo stažas yra ≥20 pakmečių ir jiems yra dar bent vienas kitas plaučių vėžio rizikos veiksnys (LOPL, plaučių fibrozė, buvusi plaučių tuberkuliozė, radono poveikis, žalingi profesiniai veiksniai dėl sąlyčio su siliciu, kadmiu, asbestu, arsenu, beriliu, chromu, nikeliu, dyzelinio kuro garais, taip pat genetinis polinkis ir kt.);
- asmenys, kurie sirgo plaučių vėžiu, nes jiems yra didelė antrojo plaučių vėžio rizika.

Pagal šias rekomendacijas atrankinė patikra atliekant MDKT nerekomenduojama jaunesniems negu 50 metų ir vyresniems negu 80 metų žmonėms, taip pat sergantiems sunkiomis ligomis, dėl kurių radikalusis gydymas būtų negalimas, asmenims, kurie nesutinka (nesutiks), kad jiems būtų atlikti pakartotiniai MDKT ir invaziniai plaučių tyrimai (bronchoskopija, transtorakalinė biopsija ir pan.).

Jei pirminio tyrimo metu plaučiuose neaptikta nė vieno židinio, MDKT kasmet kartotina bent trejus metus arba nuolatos kasmet, arba nuolatos kas antri metai (skirtingos rekomendacijos).

Radiologinės plaučių vėžio atrankos privalumai ir trūkumai. Vykdant tikslinę plaučių vėžio atranką MDKT metodu, aptinkama daugiau plaučių vėžio atvejų, taip pat dažniau ši liga aptinkama ankstyvos stadijos, palyginti su asmenimis, kuriems tokia atranka nevykdoma.

Įvairūs tyrimai bei modeliavimas parodė, kad iš tų asmenų, kuriems atrankos metu bus diagnozuotas plaučių vėžys, apie 20 proc. gyvens ilgiau, o apie 80 proc. jų mirs tuo pačiu metu, kaip ir būtų mirę, jei nedalyvautų atrankoje. Tyrimai taip pat rodo, kad plaučių vėžio atrankos programos sumažina absoliučią mirties nuo plaučių vėžio riziką apie 0,3 proc., o absoliučią mirties riziką dėl bet kurios priežasties – apie 0,5 proc.

Ankstyva diagnostika nepagerina labai mažo dydžio, bet labai didelio piktybiškumo plaučių vėžiu sergančių, taip pat mažo piktybiškumo naviką turinčių žmonių išgyvenamumo. Kai kurie tyrimai parodė, kad asmenys, kuriems buvo vykdoma aktyvi plaučių vėžio atrankinė patikra, gyveno ne ilgiau, palyginti su tais asmenimis, kuriems tokia atranka nebuvo vykdoma.

Apibendrinant esamų programų efektyvumą matyti, kad tikslinės atrankos būdu tiriant tik didelės plaučių vėžio rizikos asmenis (gausiai ir ilgai rūkančius ar rūkiusius) galima dažniau aptikti ankstyvas plaučių vėžio stadijas, sumažinti mirštamumą nuo šios ligos. Tačiau bendrasis (dėl visų priežasčių) šios grupės asmenų mirštamumas nesumažėja arba sumažėja labai nedaug. Taip yra todėl, kad jie dažniausiai serga ir kitomis sunkiomis ligomis (lėtine obstrukcine plaučių liga, koronarine širdies liga ir kt.).

Vadinamasis techninis šios atrankos trūkumas yra tas, kad vykdant tokią patikrą net ir didelės rizikos grupės asmenims daugiau kaip 95 proc. aptiktų plaučių židinių yra nepiktybiniai. Todėl, norint išvengti vienos mirties nuo plaučių vėžio, MDKT metodu reikia ištirti daugiau kaip 300 didelės rizikos grupės asmenų.

Padidėja tiriamųjų apšvita, reikia įvairių papildomų tyrimų. Galimos sunkios (net mirtinos) komplikacijos dėl invazinių tyrimų (taip pat asmenims, kuriems vėliau paaiškės, kad židinys plautyje buvo nepiktybinis). Tyrimai rodo, kad apie 20 proc. atvejų, kai atrankos metu buvo aptiktas plaučių vėžys, jis buvo (yra) kliniškai nereikšmingas. Dalis asmenų gali būti gydoma nuo vėžio, kuris jiems nėra (ir nebus kliniškai) reikšmingas, nes yra mažai piktybiškas, ar jie mirs nuo gretutinės ligos anksčiau negu nuo plaučių vėžio. Tokie asmenys dėl atrankos metu aptikto židinio (vėžio) patirs ir psichologinių bei socialinių problemų.

Deja, esamų plaučių vėžio atrankos rekomendacijų autoriai neatsižvelgia į tai, kad didėja sergamumas plaučių adenokarcinoma, ypač nerūkančių ar tik pasyviai rūkančių asmenų. O būtent šiai grupei (kurią sudaro jaunesni asmenys ir jai nebūdingos sunkios gretutinės ligos) anksti aptiktas plaučių vėžys turėtų didžiausią teigiamą poveikį išgyvenamumui.

Tyrimai rodo, kad tose šalyse, kuriose vykdoma atrankinės plaučių vėžio patikros programa nacionaliniu mastu, net ir didelės plaučių vėžio rizikos asmenys neatvyksta tokiam tyrimui. Tyrimui atvyksta tik 1–6 proc. tikslinės grupės asmenų.

Akivaizdu, kad esami daugumos ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos (aptikimo) programų dalyvių atrankos kriterijai nėra optimalūs. Ilgalaikis didelės imties tyrimas Japonijoje, kuriame ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos programa apėmė 40 metų ir vyresnio amžiaus rūkančius ir nerūkančius asmenis, parodė daug geresnius rezultatus. Buvo paskaičiuota, kad jei atrankai būtų naudoti „įprasti“ kriterijai (t. y. tiriami tik gausiai rūkantys asmenys), šiame tyrime nebūtų aptikta apie 70 proc. plaučių vėžio atvejų. Vėliau kitose šalyse atlikti tyrimai iš esmės patvirtino šiuos radinius, nes iki 50 proc. plaučių vėžio, aptikto vykdant patikrą MDKT, diagnozuota asmenims, kurie neatitinka dabar rekomenduojamų didelės rizikos kriterijų.

Radiologinės plaučių vėžio atrankos derinimas su kitų ligų atranka. Pastaraisiais metais atlikti tyrimai ir skaičiavimai parodė, kad tikslinga ir efektyvu radiologinę plaučių vėžio atranką derinti su kitų ligų atranka.

Suaugusiems (taip pat ir Lietuvos) gyventojams būdinga sirgti keliomis lėtinėmis ligomis. Tai ypač aktualu 50 metų ir vyresniems žmonėms. Būtų vertinga kas kelis (pvz., 3 metus) visiems asmenims, kuriems sukako 50 metų ar daugiau, atlikti krūtinės ląstos KT. Šiuolaikinės technologijos leidžia atlikti ne tik krūtinės ląstos MDKT, bet ir ypač mažų dozių KT, naudoti dirbtinio intelekto programas KT vaizdų analizei.

Atlikus krūtinės ląstos KT galima aptikti (atrinkti) ir anksčiau diagnozuoti mažiausiai 11 ligų, kurios net nebuvo įtartos pagal klinikinius simptomus: PPŽ (plaučių vėžys), emfizema (lėtinė obstrukcinė plaučių liga – LOPL), vainikinių kraujagyslių kalcinozė (koronarinė širdies liga – KŠL), bronchektazės, aortos išsiplėtimas (aortos aneurizma), plaučių arterijos išsiplėtimas (plautinė hipertenzija), intersticinės plaučių ligos (maždaug 200 ligų grupė), hiatinė išvarža, kepenų steatozė, osteoporozė, sarkopenija (skeleto raumenų nykimas). Tokia atranka būtų ypač vertinga, nes, pavyzdžiui, tokios ligos kaip LOPL ir KŠL lemia net daug daugiau mirčių negu pats plaučių vėžys, kurio ankstyvai atrankai daroma KT.

Šio leidinio paskelbimo metu Lietuvoje nėra vykdoma jokia nacionalinė ankstyvos plaučių vėžio atrankos programa. Todėl, jei gydytojas nusprendžia individualiu atveju skirti krūtinės ląstos KT plaučių vėžio atrankos tikslu, būtina tiriamąjį informuoti apie visus su šiuo tyrimu susijusius tiek teigiamus, tiek neigiamus aspektus (taip pat klaidingai teigiamų radinių tikimybę, invazinių plaučių tyrimų poreikį ir kt.). Tačiau krūtinės ląstos KT atliktina asmenims, kuriems yra plaučių vėžio klinikinių ar rentgeninių požymių.

Periferinio plaučių židinio diferencinės diagnostikos principai

PPŽ vadinamas pavienis ribotas ovalios ar apvalios formos pritemimas, matomas atliekant plaučių radiologinį tyrimą. Jis turi būti ne mažiau kaip du kartus didesnis už artimiausios kraujagyslės skerspjūvį, bet ne didesnis kaip 3 cm. Židinys turi būti nesusijęs su limfmazgiu, atelektaze ar plaučių konsolidacija. Šių židinių nematoma bronchoskopuojant. Židinio 3 cm dydis yra reikšmingas tuo, kad jei tai yra pirminis plaučių vėžys, tokio dydžio piktybinis navikas atitinka T1 stadiją. Be to, didesnio dydžio židinių diferencinė diagnostika dažniausiai nesudėtinga, nes paprastai nesunkiai gaunama biopsinės medžiagos (dažniausiai atliekant bronchoskopiją) histologiniam ištyrimui.

PPŽ diferencinė diagnostika yra sena, iki šiol neišspręsta problema. Viena vertus, siekiama, kad visi piktybiniai dariniai būtų laiku pašalinti, jei įmanoma. Kita vertus, būtina išvengti nereikalingų diagnostikos intervencijų ir chirurginių operacijų, jei darinys nepiktybinis.

Daugiau kaip 80 ligų gali pasireikšti periferiniu plaučių židiniu. Nors dauguma plaučių židinių yra nepiktybiniai, tačiau tai gali būti ankstyvos stadijos plaučių vėžys. Apie radiologinius plaučių vėžio požymius skaitykite 3.3 sk. „Radiologiniai plaučių vėžio simptomai“. Praktinių sunkumų kyla tuomet, kai atlikus KT plaučiuose atsitiktinai aptinkamas nedidelis (iki 1,0–1,5 cm) židinys.

Tyrimų duomenimis, tikimybė, jog <6 mm dydžio solidinis (vienodo minkštųjų audinių tankio, „kietumo“) židinys yra piktybinis, net ir didelės rizikos asmenims yra mažesnė negu 1 proc. Tačiau, kai yra radiologinių židinio piktybiškumo požymių (pvz., spikulių – *corona radiata*) ar kai tas židinys yra viršutinėje skiltyje (plaučių vėžio tikimybė padvigubėja), tikimybė, kad jis yra piktybinis, didėja iki 1–5 proc. Kai solidinis židinys be kalcinatų yra 6–8 mm dydžio, plaučių vėžio tikimybė yra 0,5–2,0 proc., o jam esant 8 mm dydžio – apie 3 proc.

PPŽ diagnostikos seka. Mažos (<5 proc.) rizikos ligoniui (žr. skirsnį „Periferinių plaučių židinių stebėjimas“) aptikus 8 mm dydžio ar mažesnį židinį, invaziniai diagnostikos metodai dažniausiai yra netinkami, nes yra nepakankamai informatyvūs dėl mažo židinio dydžio. Visgi mes rekomenduojame dėl invazinės diagnostikos metodų kiekvienu atveju spręsti individualiai, atsižvelgus į židinio struktūrą, vietą plautyje ir kitus veiksnius.

Kai aptiktas mažas (≤8 mm) židinys mažos rizikos ligoniui ir jo vieta plautyje nepatogi nechirurginei biopsijai, gali būti atliekamas bronchoalveolinis lavažas. Neradus naviko ląstelių, ligonis toliau stebimas (žr. skirsnį „Periferinių plaučių židinių stebėjimas“).

Kai aptiktas didesnis negu 8 mm dydžio židinys, rekomenduojama atlikti jo biopsiją. Pirmiausia pasirenkami bronchologiniai biopsijos metodai (žr. 3.5 sk. „Bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai“). Tais atvejais, kad bronchologi-

niais metodais diagnozės patikslinti nepavyksta, rekomenduojami transtorakaliniai biopsijos metodai (žr. 3.9 sk. „Intervencinės radiologijos diagnostikos metodai“). Jei atlikus židinio biopsiją (prireikus – kartotinę), naviko ląstelių nerandama, ligonis toliau stebimas (3.4–1 lentelė ir 3.4–2 lentelė) arba atliekama chirurginė biopsija.

Pastaraisiais metais gaunama vis daugiau duomenų ne tik apie PPŽ dydį (skerspjūvį), bet ir apie jo tūrį. KT leidžia atlikti židinio trijų matmenų tyrimą (vadinamąją volumetriją) ir tiksliau vertinti PPŽ tūrio kitimą. Pavyzdžiui, naviko dydžio padidėjimas nuo 8 mm iki 10 mm atitinka tik 25 proc. skerspjūvio padidėjimą, tačiau tuo pat metu beveik dvigubą tūrio padidėjimą (nuo 268 mm^3 iki 524 mm^3). Naviko dydžio padidėjimas nuo 5,35 mm iki 5,78 mm atitinka 8 proc. skerspjūvio padidėjimą, tačiau 25 proc. tūrio padidėjimą (nuo 80 mm^3 iki 100 mm^3).

Manoma, kad 50 mm^3 ir mažesnio tūrio židinius praktiškai galima vertinti kaip nepiktybinius. 50–200 mm^3 tūrio PPŽ siūloma vertinti kaip neaiškios kilmės ir po 3 mėn. kartoti krūtinės ląstos KT, kad būtų galima įvertinti jų dinamiką. Didesnius kaip 200 mm^3 tūrio PPŽ rekomenduojama tirti.

Tačiau labai svarbu prisiminti, kad PPŽ (jei navikas piktybinis) dydis, matomas rentgenogramoje ar KT vaizduose, gali būti nulemtas ne tik paties vėžio, bet ir aplinkinio plaučių audinio infekcinio ar imuninio uždegimo, nekrozės, jame esančių kraujosruvų.

Periferinių plaučių židinių stebėjimas

PPŽ stebėjimo principai. Dauguma mažesnių negu 1 cm dydžio plaučių židinių nepastebimi krūtinės ląstos rentgenogramose. O tais atvejais, kai jie aptinkami, pagal rentgenografijos duomenis sunku tiksliai įvertinti židinio dydį, tūrį bei jo kitimą stebėjimo laikotarpiu. Todėl aptikus plaučių židinį ir nusprendus toliau jį stebėti, rekomenduojama KT. Tik kai kuriais atvejais, pavyzdžiui, kai aptinkamas didesnis negu 1,0 cm solidinis židinys, kuris yra gerai matomas rentgenogramose, ir nėra didelės plaučių vėžio tikimybės, tolesniam stebėjimui gali būti pasirenkama rentgenografija. Dėl to sumažėja tyrimo kaina ir ligonio jonizuojančioji apšvita. Kitais atvejais plaučių židiniams stebėti rekomenduojama krūtinės ląstos KT.

2017 m. Fleišnerio (*Fleischner*) draugija (tarptautinė daugiadisciplinė krūtinės ligų diagnozavimo ir gydymo draugija) paskelbė naujas plaučiuose aptiktų pavienių solidinių (3.4–1 pav.) ir iš dalies solidinių (3.4–2 pav. ir 3.4–3 pav.) židinių stebėjimo rekomendacijas (3.4–1 lentelė ir 3.4–2 lentelė).

Solidinių židinių stebėjimo rekomendacijos išskiria mažos ir didelės plaučių vėžio rizikos tiriamųjų grupes (3.4–1 lentelė). Mažos (<5 proc.) rizikos požymiai yra jaunas amžius, nerūkymas, mažas židinio dydis, lygūs židinio kraštai, jo buvimas ne viršutinėje plaučio skiltyje. Didelės (≥5 proc.) rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, gausus rūkymas, emfizema, plaučių fibrozė, buvusi plaučių tuberkuliozė, nelygūs židinio kraštai (spikulės), židinio buvimas viršutinėje plaučio skiltyje, didelis PPŽ

metabolinis aktyvumas (pagal PET-KT). Duomenys dėl buvusio kito organo piktybinio naviko kaip plaučių vėžio rizikos veiksnio, prieštaringi. Pastaraisiais metais paskelbta darbų, kurie nepatvirtina teiginio, kad asmenims, kurie sirgo vėžiu ir buvo išgydyti, yra didesnė plaučių vėžio tikimybė.

Iš dalies solidinių ir matinio stiklo vaizdo židinių stebėjimo rekomendacijos parengtos atsižvelgiant į tai, kad daugėja plaučių adenokarcinomos, ypač nerūkantiems asmenims, atvejų, kurie gali pasireikšti iš dalies solidiniais ar matinio stiklo vaizdo (3.4–4 pav.) plaučių židiniais. Nors solidinis židinio komponentas gali rodyti naviko (būdinga – liaukinio vėžio) invaziją į plaučių intersticinį audinį, dauguma iš dalies solidinių židinių yra nepiktybiniai. Jei iš dalies solidiniu židiniu pasireiškia plaučių vėžys, jo augimas būna lėtas.

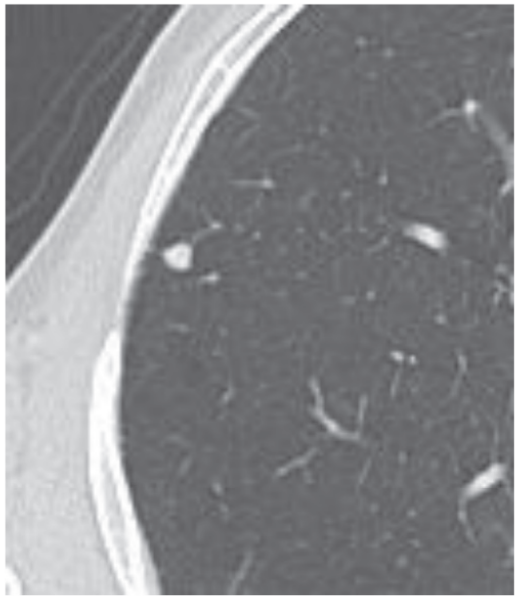
Iš dalies solidinių (ir matinio stiklo vaizdo) židinių stebėjimo rekomendacijos neišskiria tiriamųjų pagal rizikos grupes, nes, kaip buvo minėta, tokie židiniai dažniausiai būdingi plaučių adenokarcinomai, kuria serga ir nerūkantys asmenys.

Atskirai išskiriami vadinamieji peripleuriniai (angl. *perifissural*) židiniai ir subpleuriniai židiniai (3.4–5, 3.4–6 ir 3.4–7 pav.), kurie dažniausiai yra nepiktybiniai, intrapulmoniniai limfmazgiai ar randai. Tipiškas peripleurinis židinys yra trikampės ar ovalios formos (skersiniame pjūvyje) ir plokščios ar lęšio formos (sagitalinės ar koronarinės rekonstrukcijos vaizduose), turintis ryšį (kontaktą) su pleura. Peripleurinių (susijusių su pleura, taip pat ir tarpskiltine) būdingų židinių, net ir didesnių negu 6 mm, stebėti nebūtina. Tačiau jei su pleura susijęs židinys yra nelygių kraštų (su spikulėmis), tarpskiltinė pleura (tarpskiltinis plyšys) yra pasislinkusi, tokius židinius, priklausomai nuo jų dydžio, rekomenduojama stebėti ar atlikti jų biopsiją.

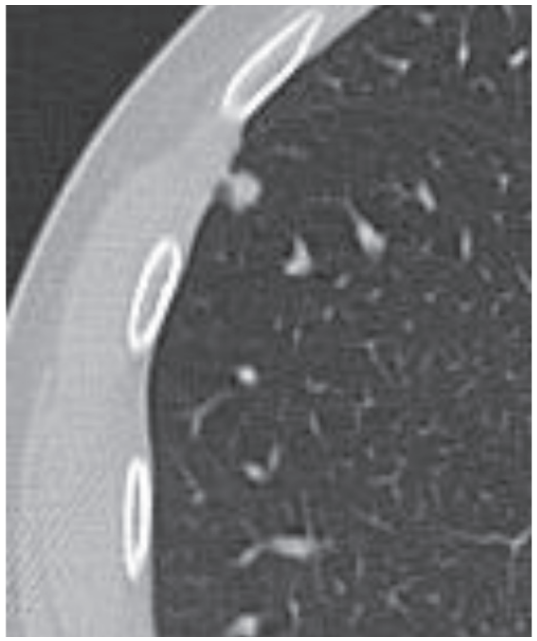
PPŽ stebėjimo rekomendacijos. Preciziškai tikslus PPŽ įvertinimas KT vaizduose yra ypač svarbus, nes nuo jo priklauso, kokiai rizikos grupei bus priskiriamas pacientas, koks stebėjimo algoritmas bus taikomas ir kaip tiksliai bus vertinama PPŽ dinamika. PPŽ dinamika gali būti vertinama pagal židinio skersmens dydį ir pagal židinio tūrį.

Praktinės KT atlikimo periferiniams plaučių židiniams stebėti rekomendacijos:

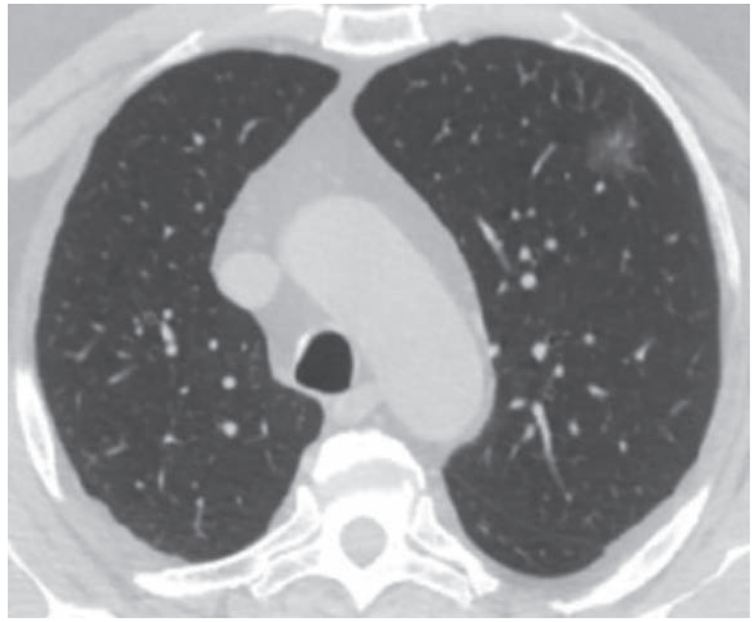
- Jei įmanoma, tyrimą atlikti ne anksčiau kaip praėjus 3 mėn. po buvusios kvėpavimo takų infekcijos.
- Ligonis turi sutikti pakartotiniams KT ir invaziniams plaučių tyrimams, jei bus indikacijų juos atlikti.
- Pakartotinius KT tyrimus atlikti tame pačiame tyrimo centre.
- Plaučių židinių stebėjimas turi būti atliekamas tik tokiuose centruose, kurie: 1) vykdo nuolatinę (nepertraukiamą) įrangos bei darbo kokybės kontrolę ir gydytojų, radiologijos technologų bei medicinos fizikų mokymus; 2) yra sukaupę gydytojo radiologo patirtį – ne mažesnę kaip 200 įvertintų krūtinės ląstos KT tyrimo atvejų per paskutinius trejus metus; 3) turi ekspertinio lygio patirtį diagnozuojant ir gydant plaučių vėžį.



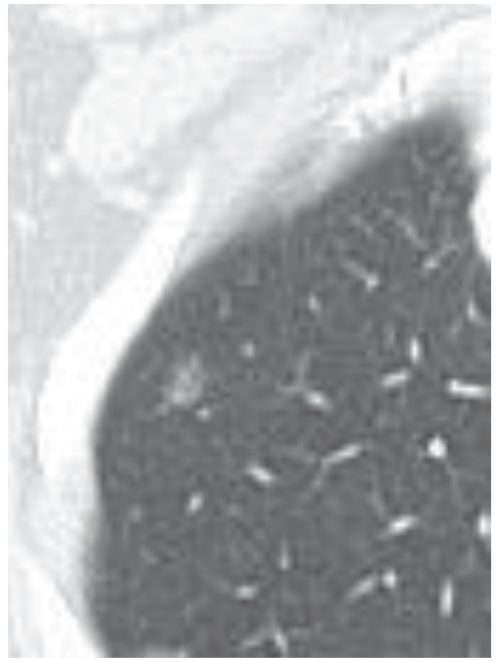
3.4–1 pav. Krūtinės ląstos KT vaizde matomas solidinis (vienodo audinių tankio) židinys plautyje.



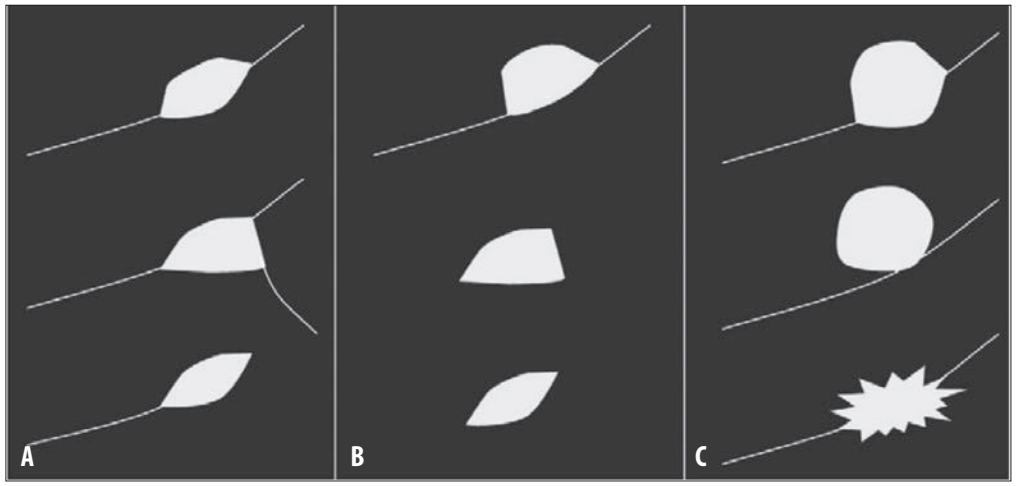
3.4–2 pav. Plaučio KT vaizde matomas iš dalies solidinis židinys, turintis solidinį komponentą ir matinio stiklo vaizdo komponentą kraštuose.



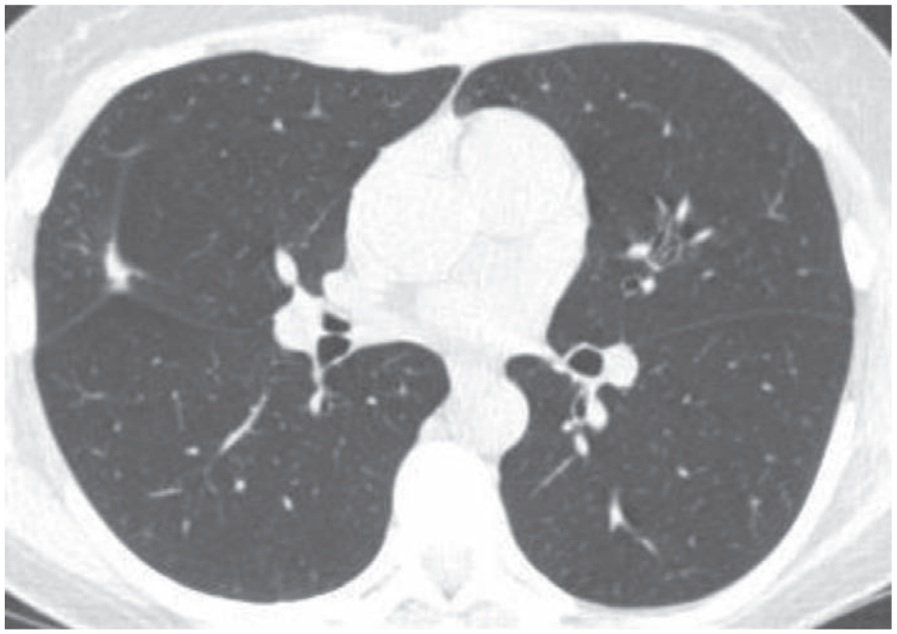
3.4–3 pav. Plaučio KT vaizde matomas iš dalies solidinis židinys. Matomas matinio stiklo vaizdo židinys, turintis solidinį komponentą.



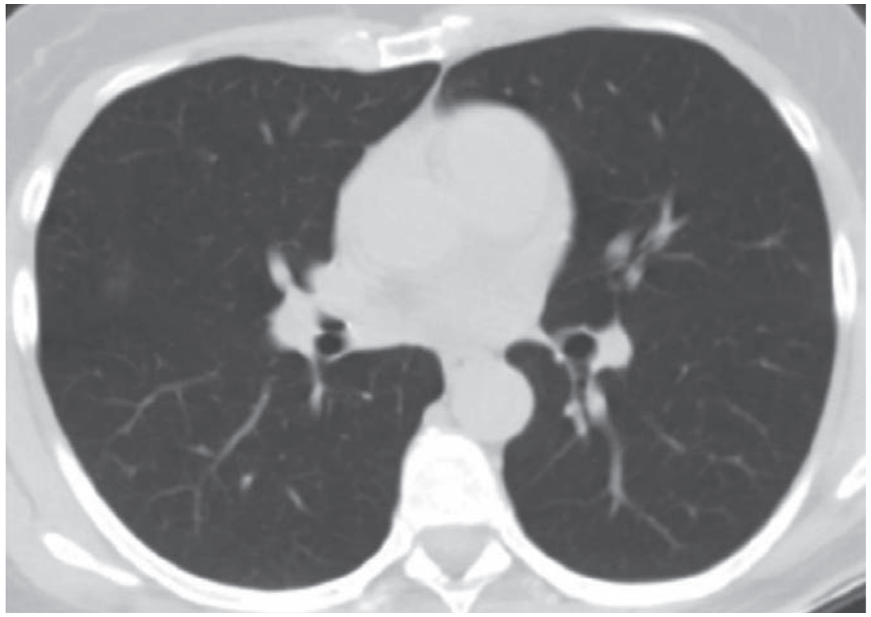
3.4–4 pav. Plaučio KT vaizde matomas matinio stiklo vaizdo židinys.



3.4–5 pav. Peripleurinio židinio pasireiškimas plaučio KT vaizduose (schema) (pagal [7]). A – peripleuriniam židiniui būdingas vaizdas, B – peripleuriniam židiniui ne visai būdingas vaizdas, C – peripleuriniam židiniui nebūdingas vaizdas.



3.4–6 pav. KT vaizde matomas peripleurinis židinys dešiniajame plautyje.



3.4–7 pav. To paties ligonio KT vaizdas po 3 mėn. Buvęs peripleurinis židinys dešiniajame plautyje rezorbavosi.

3.4–1 lentelė. Fleišnerio draugijos rekomendacijos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimu aptikus plautyje solidinį židinį ar kelis solidinius židinius.

Židinio dydis	Mažos rizikos ligonis	Didelės rizikos ligonis
Solidinis židinys		
<6 mm (<100 mm^3)	Stebėti nereikia	KT po 12 mėn.
6–8 mm (100–250 mm^3)	KT po 6–12 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 18–24 mėn.	KT po 6–12 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 18–24 mėn.*
>8 mm (>250 mm^3)	KT po 3 mėn., PET-KT ir (ar) darinio biopsija	KT po 3 mėn., PET-KT ir (ar) darinio biopsija
Keli židiniai		
<6 mm (<100 mm^3)	Stebėti nereikia	KT po 12 mėn.
6–8 mm (100–250 mm^3)	KT po 3–6 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 18–24 mėn.	KT po 3–6 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 18–24 mėn.
>8 mm (>250 mm^3)	KT po 3–6 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 18–24 mėn.	KT po 3–6 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 18–24 mėn.

Santrumpos. KT – kompiuterinė tomografija; PET – pozitronų emisijos tomografija. Didelės rizikos ligonis – rūkantis ir (ar) turintis kitų plaučių vėžio rizikos veiksnių asmuo. *Jei yra piktybiškumo požymių ir (ar) židinys yra viršutinėje skiltyje, KT rekomenduojama kartoti po 12 mėn.

3.4–2 lentelė. Fleišnerio draugijos rekomendacijos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimu aptikus plautyje vieną ar kelis iš dalies solidinius židinius.

Židinio pobūdis	Stebėjimo rekomendacijos	Pastabos
Pavienis židinys		
Matinio stiklo vaizdo židinys <6 mm (<100 mm^3)	Stebėti nereikia	Jei įtariama, kad gali būti piktybinis, KT po 2 ir po 4 metų. Jei didėja ir (ar) atsirado solidinis komponentas, atliktina biopsija arba chirurginė rezekcija
Matinio stiklo vaizdo židinys ≥6 mm (>100 mm^3)	KT po 6–12 mėn. Jei nedidėja, kartojama kas 2 metus iki 5 metų	
Iš dalies solidinis židinys <6 mm (<100 mm^3)	Stebėti nereikia	Jei >10 mm, rekomenduojama atlikti PET-KT
Iš dalies solidinis židinys ≥6 mm (>100 mm^3)	KT po 3–6 mėn. Jei nedidėja ir solidinis komponentas išlieka <6 mm*, kartojama kas 12 mėn. iki 5 metų	
Keli iš dalies solidiniai židiniai <6 mm (<100 mm^3)	KT po 3–6 mėn. Jei nedidėja, kartojama po 2 ir po 4 metų	Dažniausiai yra nepiktybiniai
Keli iš dalies solidiniai židiniai ≥6 mm (>100 mm^3)	KT po 3–6 mėn. Tolesnis stebėjimas priklauso nuo daugiausia piktybiškumo požymių turinčio židinio	

Santrumpos. KT – kompiuterinė tomografija; PET – pozitronų emisijos tomografija.* ≥6 mm solidinis komponentas yra piktybiškumo požymis.

- Rekomenduojama naudoti mažos jonizuojančiosios apšvitos protokolus (apskaičiuojant volumetrinę KT apšvitos dozę, pavyzdžiui, „standartinio“ ligonio (170 cm ūgio ir 70 kg svorio) apšvitos dozė turėtų būti ne didesnė kaip 3 mGy).
- Kartotinai atliekamose KT turi būti 1 mm storio pjūviai rekonstruotose koronarinėse ir sagitalinėse projekcijose.
- Židinys vertinamas KT plaučių lange naudojant didelės skiriamosios gebos rekonstrukcijų (angl. *sharp*) algoritmus ir „tarpuplaučio (minkštųjų audinių) lange“.
- 10 mm ir didesni židiniai turi būti pamatuoti (bei apibūdinti aprašyme) ilgojoje ir trumpojoje ašyse. Ilgoji ašis naudotina T komponentui apibūdinti, jei plaučių vėžys patvirtinamas.
- Mažesni negu 10 mm (tačiau didesni negu 2 mm) židiniai taip pat turėtų būti būti pamatuoti (bei apibūdinti aprašyme) ilgojoje ir trumpojoje ašyse. Taip pat pateiktas šių dydžių vidurkis.

- Atskirai išmatuojama ir pateikiama iš dalies solidinių židinių solidinė (kietoji) dalis, jei ji yra didesnė negu 3 mm.
- Matuojant židinius su spikulėmis, spikulės nėra matuojamos ir nėra įskaičiuojamos į židinio dydį.
- Mažesnių negu 3 mm židinių, ypač dauginių, matmenys gali būti nepateikti. Jie aprašomi kaip mikrožidiniai (miliariniai židiniai).
- Visais atvejais nurodyti židinio (-ių) vietą plautyje.
- Rekomenduojama atlikti automatinę ar iš dalies automatinę židinių volumetriją.
- 15 mm dydžio ir mažesnių židinių padidėjimu laikytinas ≥2 mm skersmens viso židinio padidėjimas arba ≥2 mm solidinės (kietosios) dalies padidėjimas iš dalies solidiniame židinyje.
- Didesnių kaip 15 mm židinių padidėjimu laikytinas ≥15 proc. skersmens padidėjimas, palyginti su pradiniu dydžiu.

Nėra vienodų rekomendacijų dėl PPŽ tūrio pokyčio vertinimo. Įprasta „tikrąjį“ PPŽ padidėjimą konstatuoti, kai židinio tūris padidėja 25 proc. ar daugiau (ypač 150–300 mm^3 dydžio židiniams). Tačiau naujausi tyrimai rodo, kad saugiau kaip PPŽ padidėjimą vertinti židinio tūrio padidėjimą 15 proc. ar daugiau (ypač 115–150 mm^3 dydžio židiniams).

Stebėjimo rekomendacijose dažnis yra orientacinis, nes kol kas nėra kriterijų, leidžiančių numatyti naviko augimo greitį. Vadinamasis naviko tūrio padvigubėjimo laikas (angl. *doubling time*) yra skirtingas. Nors dauguma tyrėjų nustatė, kad plaučių vėžio padvigubėjimo laiko mediana yra 140–180 dienų, adenokarcinomos šis laikas gali būti nuo 200 dienų iki 4600 dienų.

Pastebėta, kad solidinių navikų padvigubėjimo laikas, kuris atitinka maždaug 26 proc. skersmens padidėjimą, įvyksta per 100–400 dienų. Iš dalies solidinių židinių (atitinkančių adenokarcinomą) padvigubėjimas įvyksta per 3–5 metus, o matinio stiklo vaizdo židiniu pasireiškiančios plaučių adenokarcinomos – dar vėliau (pastaba: manoma, kad dauguma plaučių KT vaizduose matomų neišnykstančių 5 mm ar mažesnių matinio stiklo vaizdo židinių yra atipinė adenomatozinė hiperplazija).

Taigi, krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose aptikus plautyje židinį, kuris yra per mažas (dažniausiai iki 1–1,5 cm dydžio), kad būtų galima sėkmingai atlikti jo biopsiją, ligonį būtina stebėti. Nors yra įvairių plaučių židinių stebėjimo rekomendacijų, mes siūlytume vadovautis 2017 metų Fleišnerio draugijos solidinių plaučių židinių ir iš dalies solidinių plaučių židinių stebėjimo rekomendacijomis.

Literatūra

1. Aberle DR, Berg CD, Black WC et al. The national lung screening trial: overview and study design. Radiology 2011; 258: 243–253.
2. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, McWilliams AM, MacDonald SL et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. Radiology 2010; 254: 949–956.
3. Bai C, Choi C-M, Chu CM et al. Evaluation of pulmonary nodules clinical practice consensus guidelines for Asia. Chest 2016; 150: 877–893.
4. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for measuring pulmonary nodules at CT: A statement from the Fleischner Society. Radiology 2017; 285: 584–600.
5. Barbosa EJM. Lung cancer screening overdiagnosis: reports of overdiagnosis in screening for lung cancer are grossly exaggerated. Acad Radiol 2015; 22: 976–982.
6. Bartlett EC, Kemp SV, Rawal B, Devaraj A. Defining growth in small pulmonary nodules using volumetry: results from a "coffee-break" CT study and implications for current nodule management guidelines. Eur Radiol 2022; 32: 1912–1920.
7. Behr CM, Koffijberg H, Degeling K, Vliegenthart R, IJzerman MJ. Can we increase efficiency of CT lung cancer screening by combining with CVD and COPD screening? Results of an early economic evaluation. Eur Radiol 2022; 32: 3067–3075.
8. Berg CD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395–409.
9. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P et al. Thorax 2015; 70: ii1–ii54.
10. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society guidelines for managing incidental pulmonary nodules: common questions and challenging scenarios. Radiographics 2018; 38: 1337–1350.
11. Couraud S, Cortot A, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue francaise (GOLF). Ann Oncol 2013; 24: 586–597.
12. De Hoop B, Van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. Radiology 2012; 265: 611–616.
13. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Executive summary. Chest 2013; 143 (Suppl.): 7S–37S.
14. Detterbeck FC. Viewing lung cancer in color instead of black and white. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 1118–1119.
15. Ezponda A, Casanova C, Divo M, Marín-Oto M, Cabrera C et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. Respirology 2022; 27: 286–293.
16. European Commission, Directorate-general for research and innovation, group of chief scientific advisors, cancer screening in the European Union: executive summary, Publications office of the European Union, 2022, https://data.europa.eu/doi/10.2777/512646
17. Flores R, Patel P, Alpert N, Pyenson B, Taioli E. Association of stage shift and population mortality among patients with non-small cell lung cancer. JAMA Netw Open 2021; 4: e2137508.
18. Fujita M, Higaki T, Awaya Y, Nakanishi T, Nakamura Y et al. Lung cancer screening with ultra-low dose CT using full iterative reconstruction. Jpn J Radiol 2017; 35: 179–189.
19. Harris RP, Sheridan SL, Lewis CL et al. The harms of screening: a proposed taxonomy and application to lung cancer screening. JAMA Intern Med 2014; 174: 281–285.
20. Infante M. A conservative approach for subsolid lung nodules: is it safe enough? Eur Respir J 2015; 45: 592–595.

21. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR et al. The American association for Thoracic surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144: 33–38.
22. Ji G, Bao T, Li Z, et al. Current lung cancer screening guidelines may miss high-risk population: a real-world study. BMC Cancer 2021; 21: 50.
23. Jurevičienė E, Burneikaitė G, Dambrauskas L, Kasiulevičius V, Kazėnaitė E et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comorbidities in Lithuanian national database: a cluster analysis. Int J Environ Res Public Health 2022; 19: 970.
24. Kakinuma R, Muramatsu Y, Asamura H, et al. Low-dose CT lung cancer screening in never-smokers and smokers: results of an eight-year observational study. Transl Lung Cancer Res 2020; 9: 10–22.
25. Kang HR, Cho JY, Lee SH, et al. Role of low-dose computerized tomography in lung cancer screening among never-smokers. J Thorac Oncol 2019; 14: 436–444.
26. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, Hernandez D, Liebscher LA et al. ACR CT accreditation program and the lung cancer screening program designation. J Am Coll Radiol 2015; 12: 38–42.
27. Kerpel-Fronius A, Tammemägi M, Cavic M, Henschke C, Jiang L et al. Screening for lung cancer in individuals who never smoked: An International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee Report. J Thorac Oncol 2022; 17: 56–66.
28. Ledford CJW, Gawrys BL, Wall JL, Saas PD, Seehusen DA. Translating new lung cancer screening guidelines into practice: the experience of one community hospital. J Am Board Fam Med 2016; 29: 152–155.
29. Lewin G, Morissette K, Dickinson J, Bell N, Bacchus M et al. Recommendations on screening for lung cancer Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2016; 188: 425–432.
30. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. Radiology 2017; 284: 228–243.
31. Nawa T, Fukui K, Nakayama T, et al. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan. Jpn J Clin Oncol 2019; 49: 130–136.
32. Nedzinskienė L, Jurevičienė E, Visockienė Ž, Ulytė A, Puronaitė R et al. Structure and distribution of health care costs across age groups of patients with multimorbidity in Lithuania. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 2767.
33. Nemesure B, Plank A, Reagan L, et al. Evaluating efficacy of current lung cancer screening guidelines. J Med Screen 2017; 24: 208–213.
34. Nobel TB, Carr RA, Caso R, Livschitz J, Nussenzweig S et al. Primary lung cancer in women after previous breast cancer. BJS Open 2021; 5: zrab115.
35. Ostrowski M, Marczyk M, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Marjański T et al. Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort. Eur J Public Health 2019; 29: 1114–1117.
36. Patz Jr EF, Pinsky P, Gatsonis C et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med 2014; 174: 269–274.
37. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, Oechsli M, Kloecker G. Lung cancer screening registry reveals low-dose CT screening remains heavily underutilized. Clin Lung Cancer 2020; 21: e206–e211.
38. Pinto E, Penha D, Hochhegger B, Monaghan C, Marchiori E et al. Incidental chest findings on coronary CT angiography: a pictorial essay and management proposal. J Bras Pneumol 2022; 48: e20220015.
39. Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to "save lives" and what we can do about it. BMJ 2015; 352: h6080.
40. Rotter AJ, Schabath MB, Sequist LV, Tong BC, Travis WD et al. Lung cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 240–265.

41. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ et al. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011; 11 (Spec No. A): S79–84.
42. Sands J, Tammemägi MC, Couraud S, Baldwin DR, Borondy-Kitts A et al. Lung screening benefits and challenges: a review of the data and outline for implementation. J Thorac Oncol 2021; 16: 37–53.
43. Singhvi D, Bon J. CT Imaging and Comorbidities in COPD: beyond lung cancer screening. Chest 2021; 159: 147–153.
44. Ten Haaf K, van Rosmalen J, de Koning HJ. Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24: 154–161.
45. Terpenning S, Lin CT, White CS. Lung cancer screening: pros and cons. Appl Radiol 2015; 24–28.
46. Thalanayar PM, Altintas N, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Wilson DO. Indolent, potentially inconsequential lung cancers in the Pittsburgh lung screening study. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 1193–1196.
47. van Meerbeeck JP, Franck C. Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021?. Transl Lung Cancer Res 2021; 10: 2407–2417.
48. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. Radiology 2015; 277: 555–564.
49. Yip R, Jirapatnakul A, Hu M, Chen X, Han D et al. Added benefits of early detection of other diseases on low-dose CT screening. Transl Lung Cancer Res 2021; 10: 1141–1153.
50. Zanon M, Pacini GS, de Souza VVS, Marchiori E, Meirelles GSP et al. Early detection of lung cancer using ultra-low-dose computed tomography in coronary CT angiography scans among patients with suspected coronary heart disease. Lung Cancer 2017; 114: 1–5.

3.5 Bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai

Daugumai plaučių vėžiu sergančių ligonių yra skiriamas tikslinis gydymas nuo vėžio: chirurginis, spindulinis, chemoterapinis, imunologinis, biologinis, o dažniausiai – kelių gydymo metodų derinys. Tik pavieniams ligoniams dėl sunkios bendrosios būklės apsiribojama vien simptominiu gydymu. Jiems plaučių vėžio diagnozė gali būti paremta vien klinikinių ir radiologinių tyrimų duomenimis. Geresnės būklės asmenims, esant plaučių vėžio įtarimui, diagnozę būtina patvirtinti biopsinės medžiagos morfologinio tyrimo rezultatais.

Tiek citologinio, tiek histologinio tyrimo duomenų gali pakakti plaučių vėžio diagnozei patvirtinti (apie šiuos metodus prašom skaityti atitinkamuose skyriuose). Tačiau gydymo taktikai parinkti vien konstatavimo, jog plaučių vėžys yra, šiais laikais nepakanka: svarbus ir naviko diferenciacijos laipsnis, mutacijų buvimas (svarbu – ir kokių) bei naviko biologinių savybių konkretizavimas. Tiriamosios medžiagos turi būti pakankamai. Todėl neabejotinai pirmenybė teikiama histologiniam bronchų ar plaučių bioptatų tyrimui.

Fibrobronchoskopija yra standartinis plaučių vėžio diagnostikos ir stadijų nustatymo metodas, kuris yra būtinas visiems ligoniams, kuriems numatomas specifinis (chirurginis, spindulinis ir (ar) medikamentinis) gydymas. Šiame skyriuje aprašomi bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai, kurių svarbiausias tikslas – paimti pakankamai medžiagos histologiniam ir molekuliniam ištyrimui. Apie endoskopinius plaučių vėžio stadijų nustatymo metodus rašoma 4.6 sk. „Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai“.

Priklausomai nuo naviko topografijos – plaučio parenchimoje, bronche ar trachėjoje, pasirenkami skirtingi endoskopiniai biopsijos metodai. Nors visuotinai priimtos klasifikacijos nėra, patogumo dėlei plaučių vėžys pagal lokalizaciją gali būti skirstomas į centrinį (fibrobronchoskopijos metu vizualizuojamą – matomą bronche) ir periferinį (esantį fibrobronchoskopu vizualiai nepasiekiamoje bronchinio medžio ar plaučių parenchimos srityje). Centrinių ir periferinių navikų ribą įvairūs autoriai nurodo skirtingai. Centriniais įvardijami navikai, esantys trachėjos, stambiųjų ir segmentinių bronchų srityje; smulkesniuose bronchuose arba plaučio parenchimoje esantys navikai laikomi periferiniais. Vieni autoriai teigia, jog centriniu plaučių vėžiu laikytinas navikas, kuris yra trachėjoje ir bronchuose iki segmentinių imtinai arba yra šalia šių bronchų ir juos spaudžia. Kiti autoriai kaip centrinį nurodo naviką,

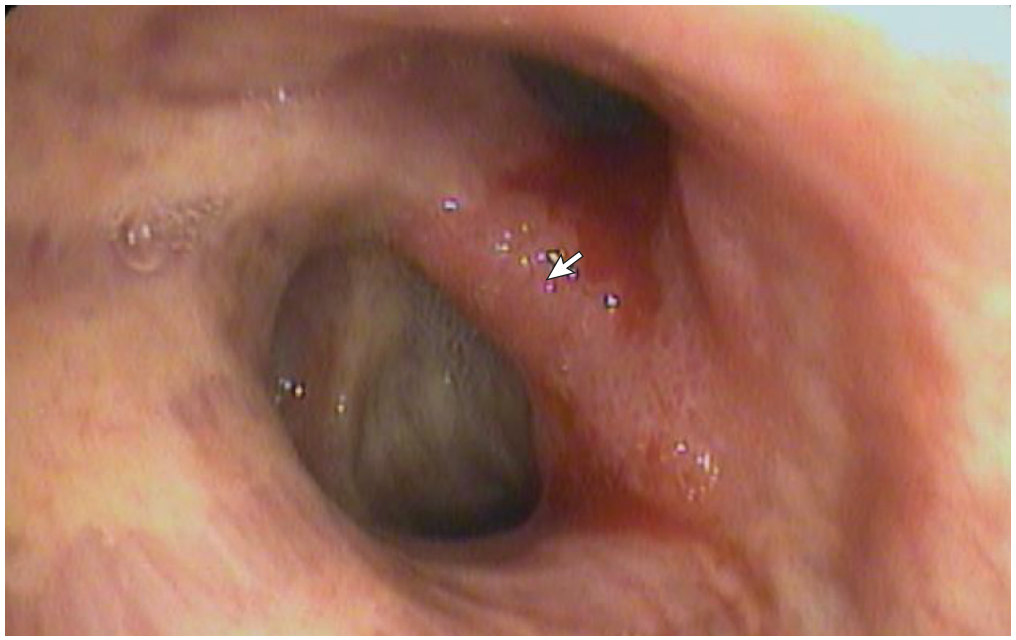
esantį iki antros eilės subsegmentinių bronchų imtinai. Abu variantai nėra klaidingi, nes vieniems asmenims vizualiai centrinį naviką galima aptikti iki antros eilės subsegmentinių bronchų imtinai, kitiems – atliekant bronchoskopiją smulkesnių kaip segmentiniai bronchų apžiūrėti neįmanoma. Kartais dar yra vartojami „bronchinio“ ir „nebronchinio“ plaučių vėžio terminai. Mūsų patirtimi, centriniu laikytinas endobronchinis (endotrachėjinis) navikas, kurį įmanoma pamatyti ir įvertinti, o biopsinės medžiagos iš jo galima paimti kontroliuojant procedūrą plika akimi (*ad oculos*); centriniu taip pat laikytinas šalia trachėjos ar (ir) broncho esantis navikas su akivaizdžiais, vizualiai įvertinamais kompresijos požymiais. Neretai būna endobronchiškai matomų ir antrinių peribronchinio vėžio požymių: antrinė uždegiminė reakcija, „negyvosios broncho angos“ simptomas ir kt.).

Esant klinikinių plaučių vėžio simptomų, bronchoskopiją būtina atlikti net ir nesant radiologinių naviko požymių. Įvairių tyrimų duomenimis, iki 10 proc. visų plaučių vėžio atvejų krūtinės ląstos rentgenogramose patologinių pokyčių neaptinkama.

Centrinio plaučių vėžio diagnostikos metodai. Centrinis plaučių vėžys pasitaiko dažniausiai ir sudaro apie 80 proc. visų atvejų. Jo išraiška bronchuose gali būti tiek subtilūs, vos matomi, tiek akivaizdūs navikiniai pokyčiai. Plaučių vėžys gali būti matomas kaip nedidelis bronchų gleivinės paburkimas, paraudimas, pakitęs (sutankėjęs, su gerokai didesnio storio kraujagyslėmis) pogleivio kraujagyslių piešinys ar gleivinės deformacija (kai yra intramuralinis augimas), navikinės masės ar polipoidinis darinys bronche (kai yra egzofitinis endobronchinis augimas) (3.5–1, 3.5–2, 3.5–3 ir 3.5–4 pav.). Peribronchiškai plintantis navikas gali būti matomas kaip lokaliai infiltruota gleivinė, pakitę pogleivio kremzlių tarpai, spaudimas iš broncho išorės, dėl išorinio spaudimo sumažėjusi ar visiškai išnykusi broncho anga. Dažniausi tiriamosios medžiagos paėmimo būdai, esant centriniam plaučių vėžiui, yra šie: biopsija žnyplėmis (gaunama medžiagos citologiniam ir histologiniam ištyrimui), biopsija šepetuku (gaunama medžiagos tik citologiniam ištyrimui), bronchų lavažas – bronchų turinio aspiratas (gaunama medžiagos tik citologiniam tyrimui), kriobiopsija ir adatinė transbronchinė aspiracinė biopsija (su EBUS kontrole ar be jos).

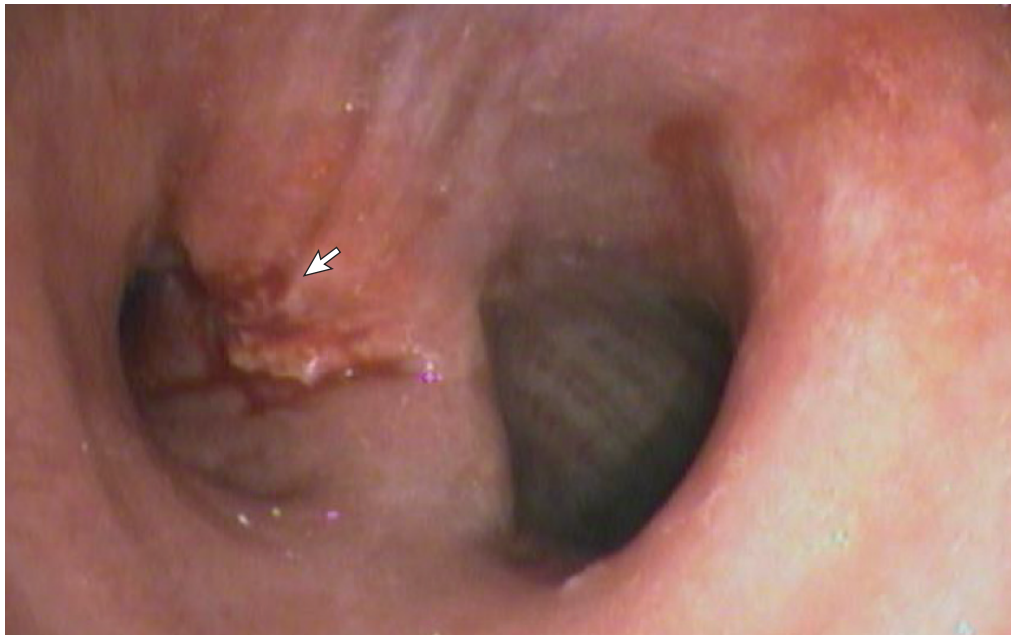
Žnyplinė biopsija *ad oculos* (3.5–5 pav.) yra vertingiausias biopsijos metodas, leidžiantis dažniausiai (daugiau kaip 90 proc. atvejų) gauti pakankamai medžiagos diagnozei patvirtinti ir papildomiems tyrimams atlikti (pvz., ieškant specialų vėžio žymenų). Nėra aiškių rekomendacijų, kiek gabalėlių (bioptatų) reikėtų paimti. Mūsų patirtimi, optimalus gabalėlių skaičius yra 5–7 (kai vieno gabalėlio dydis yra apie 2 mm naviko), neįskaitant nekrozinio audinio fragmentų. Atsirandant vis naujų vėžio molekulinės biologijos žymenų, gali reikėti vis daugiau tiriamosios medžiagos.

Endobronchinės šepetinės biopsijos diagnostinė vertė yra įvairi, nes labai priklauso nuo preparato paruošimo ir jį tiriančio gydytojo patirties, bet gerokai mažesnė

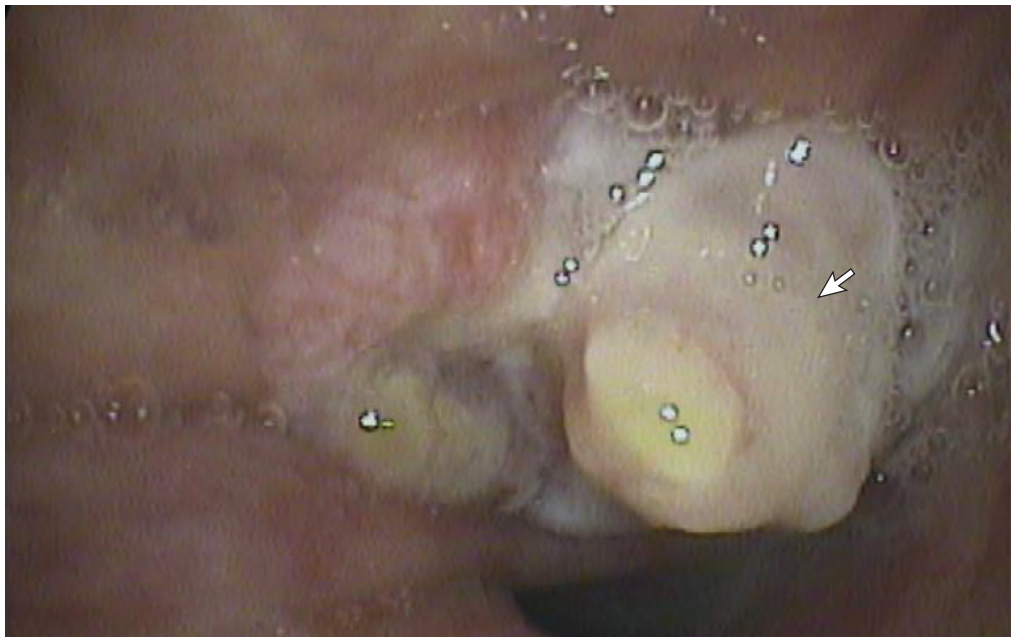


3.5–1 pav. Intramuralinis plaučių vėžio (pažymėta rodykle) augimas.

3.5–2 pav. Intramuralinis plaučių vėžio (pažymėta rodykle) augimas.



3.5–3 pav. Peribronchinis ir intramuralinis plaučių vėžio (pažymėta rodykle) augimas.



3.5–4 pav. Egzofitinis endobronchinis plaučių vėžio (pažymėta rodykle) augimas.

negu žnyplinės biopsijos. Bronchų aspirato (ar bronchų lavažo skysčio) citologinio tyrimo vertė plaučių vėžio diagnostikai yra pati mažiausia.

Adatinė transbronchinė punkcinė aspiracinė biopsija (peribronchiškai augančiam vėžiui patvirtinti) atliekama, kai įprastiniais bronchoskopiniais metodais medžiagos histologiniam tyrimui paimti negalima. Transbronchinė aspiracinė biopsija atliekama specialia 19–25G dydžio adata. Geriausių rezultatų pasiekiama, kai punkcinės-aspiracinės biopsijos procedūra kontroliuojama endoskopiniu sonoskopu. Endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endobronchial ultrasound* – EBUS) – tai transbronchinė (transtrachėjinė) sonoskopija naudojant specialų ultragarsinį fibrobronchoskopą (fibrobronchosonoskopą), kurio distaliniame gale yra įmontuotas linijinis ultragarsinis daviklis (4.6–5 pav., 181 psl.). Jei navikas yra solidinis, biopsijos metu galima gauti ne tik pavienių naviko ląstelių, bet ir siūlo formos audinių stulpelį, kurio dažnai pakanka ne tik įprastiniam citologiniam, bet ir specifinių vėžio žymenų tyrimui (3.5–6 pav.). Žnyplinės biopsijos (labiausiai invazyvios iš visų trijų aptariamų medžiagos paėmimo metodų) sukeltų komplikacijų pasitaiko labai retai, o iš jų pavojingiausia yra gausus (>100 ml) kraujavimas. Mūsų duomenimis, toks kraujavimas pasitaiko rečiau kaip 0,05 proc. visų endobronchinės biopsijos atvejų.

Periferinio plaučių vėžio diagnostikos metodai. Periferinis plaučių vėžys krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose gali būti matomas kaip darinys (dažniausiai), nedidelės apimties plaučių infiltratas (pritemimas), ertminis darinys (retai) ar didelės apimties plaučių pritemimas (-ai) (labai retai). Periferiniam plaučių vėžiui diagnozuoti naudojami įvairūs bronchologiniai biopsijos metodai – bronchoskopinė (žnyplinė) plaučių audinio biopsija, bronchoskopinė adatinė aspiracinė plaučių audinio biopsija, šepetinė biopsija, ir bronchoalveolinis lavažas (BAL). Židinio (ar pritemimo) biopsija atliekama stebint tyrimą rentgeno aparato ekrane.

Diagnostikos metodų efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo darinio ar plaučių infiltrato dydžio bei gydytojo tyrėjo, atliekančio bronchoskopiją, patirties. Populiariausias ir efektyviausias bronchologinis metodas periferiniam plaučių vėžiui diagnozuoti yra bronchoskopinė plaučių audinio biopsija, kitų autorių dar vadinama transbronchine biopsija (angl. *transbronchial biopsy* – TBB). Konvencinė (įprastinė) bronchoskopinė plaučių audinio biopsija atliekama rentgenu kontroliuojant biopsinių žnyplių eigą. Įvairių autorių duomenimis, jos diagnostinė vertė, kai darinys iki 2,0 cm dydžio, yra 10–25 proc., kai 2,0–4,0 cm dydžio – 40–60 proc., kai didesni kaip 4,0 cm – daugiau kaip 90 proc. Tiriamosios medžiagos gaunama citologiniam ir histologiniam tyrimui. Optimalus paimtinų gabalėlių skaičius nežinomas. Mūsų patirtimi, tais atvejais, kai biopsinės žnyplelės neabejotinai patenka į židinį (ar pritemimą), pakanka 10–12 gabalėlių, kitais atvejais jų pageidautina daugiau.

3.5–5 pav. Žnyplinė endobronchinė plaučių naviko biopsija.

3.5–6 pav. EBUS kontroliuojamos punkcinės aspiracinės biopsijos medžiaga, gauta 21G biopsine ultragarsine adata. Ligoniui diagnozuota smulkių ląstelių karcinoma.

Bronchoskopinės adatinės aspiracinės plaučių audinio biopsijos efektyvumas iki 3,0 cm dydžio darinių diferencinei diagnostikai yra mažesnis kaip 50 proc., o didesnių kaip 3,0 cm darinių – apie 80 proc. Tačiau šis metodas gana brangus, nes biopsijai reikalingos specialios vienkartinės adatėlės yra palyginti brangios.

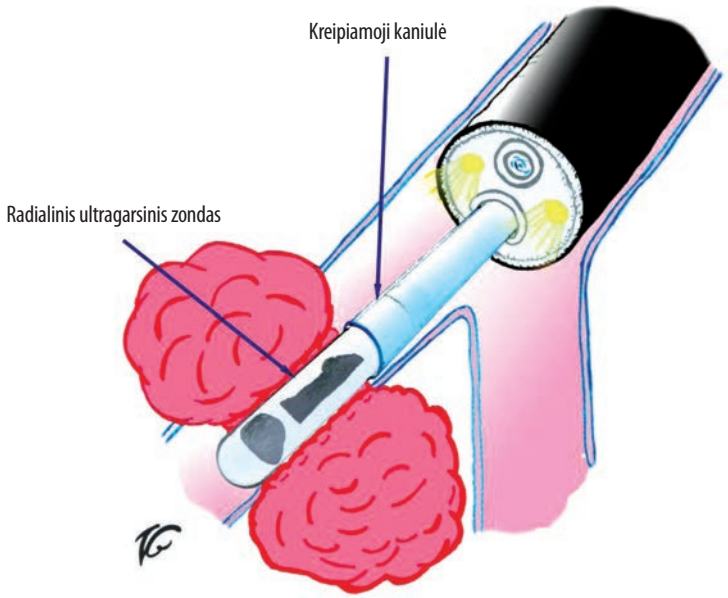
Pastaraisiais metais į klinikinę praktiką įdiegtas naujas periferinių plaučių darinių (pritemimų) biopsijos metodas. Tai endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endobronchial ultrasound* – EBUS), kai naudojamas specialus periferinis radialinis ultragarsinis 20–30 MHz zondas (angl. *radial endobronchial ultrasound* – R-EBUS, sinonimai – *radial probe* EBUS, Rp-EBUS). Radialinis ultragarsinis zondas – tai specialus ultragarsinis kateteris, turintis radialinį ultragarsinį daviklį distaliniame gale. Šis ultragarsinis kateteris į kvėpavimo takus (procesą kontroliuojant rentgenu) įstumiamas per įprastinio fibrobronchoskopo biopsinį kanalą (3.5–7 pav.) kartu su kreipiamąja kaniule. Suradus naviką plautyje, ultragarsinis zondas ištraukiamas, o per kreipiamąją kaniulę įstumiamos biopsinės žnyplės, šepetėlis, endoskopinė adata ar bronchoskopinė kiuretė, kuriais paimama medžiagos morfologiniam tyrimui (3.5–8 pav.). Plaučių periferinių patologinių darinių diagnostikai yra naudojamas ultragarsinis zondas be balionėlio (3.5–7 pav.). Šis metodas ypač vertingas, kai periferinis židinys yra mažas (mažesnis kaip 3 cm) ir blogai matomas ar net visiškai nematomas krūtinės ląstos rentgenogramose.

Mūsų nuomone, R-EBUS kontroliuojamą biopsiją tikslinga atlikti, kai: 1) periferinis židinys yra mažesnis kaip 3 cm, 2) blogai matomas ar net visiškai nematomas krūtinės ląstos rentgenogramose, 3) prieš tai atlikus įprastinę plaučių audinio biopsiją, diagnozės patvirtinti nepavyko (nepriklausomai nuo naviko dydžio), 4) patologinio židinio padėtis yra ribinė: neaišku, kuriame segmente jis yra (nepriklausomai nuo jo dydžio).

Įvairių tyrimų duomenimis, R-EBUS diagnostinė vertė, kai darinys iki 2,5 cm dydžio, yra apie 70 proc. Ji didžiausia (didesnė negu 80 proc.) tuomet, kai periferinis zondas patenka į darinio vidų (matomas vadinamasis koncentrinis vaizdas) (3.5–9 pav.), palyginti su tuo, kai zondas būna šalia darinio (matomas vadinamasis ekscentrinis vaizdas) (3.5–10 pav.). Pastaruoju atveju R-EBUS biopsijos diagnostinė vertė nesiekia 50 proc. Diagnostinę šio metodo vertę padidina biopsijos kontrolei pasitelkiant plaučių rentgenoskopiją. Išimtiniais atvejais R-EBUS procedūrą galima atlikti be rentgeno kontrolės.

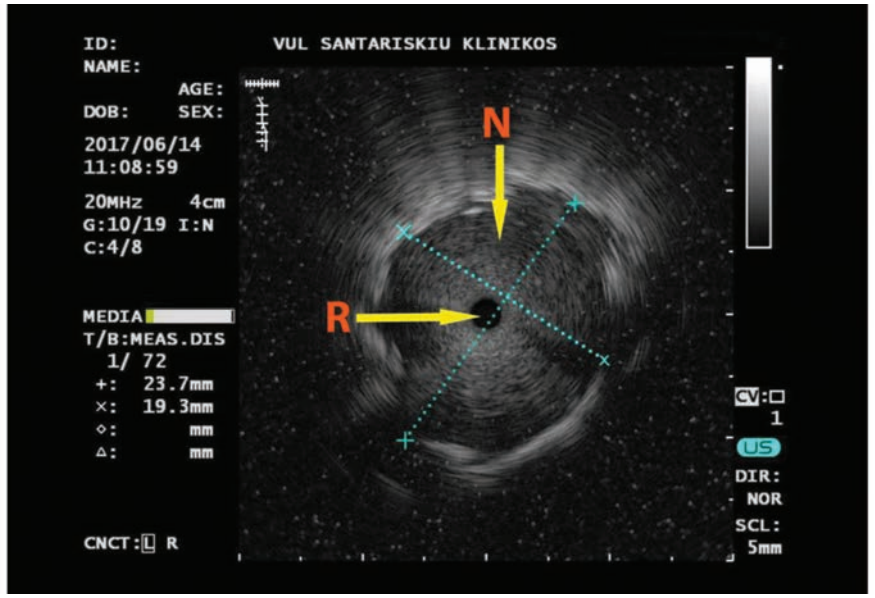
Bronchoalveolinio lavažo diagnostinė vertė yra apie 25–40 proc., o šepetinės biopsijos – apie 30–50 proc. BAL, šepetinės ir bronchoskopinės adatinės aspiracinės biopsijos metodu gaunama tiriamosios medžiagos tik citologiniam tyrimui.

Pavieniuose centruose periferinių darinių diagnostikai kartais atliekama navigacinė bronchoskopija. Šio metodo esmė ta, kad, naudojant specialią įrangą, krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizdų pagrindu ekranuose parodomas virtualus kelias (virtuali bronchoskopija) iki darinio, kuriuo turėtų būti stumiamos specialios

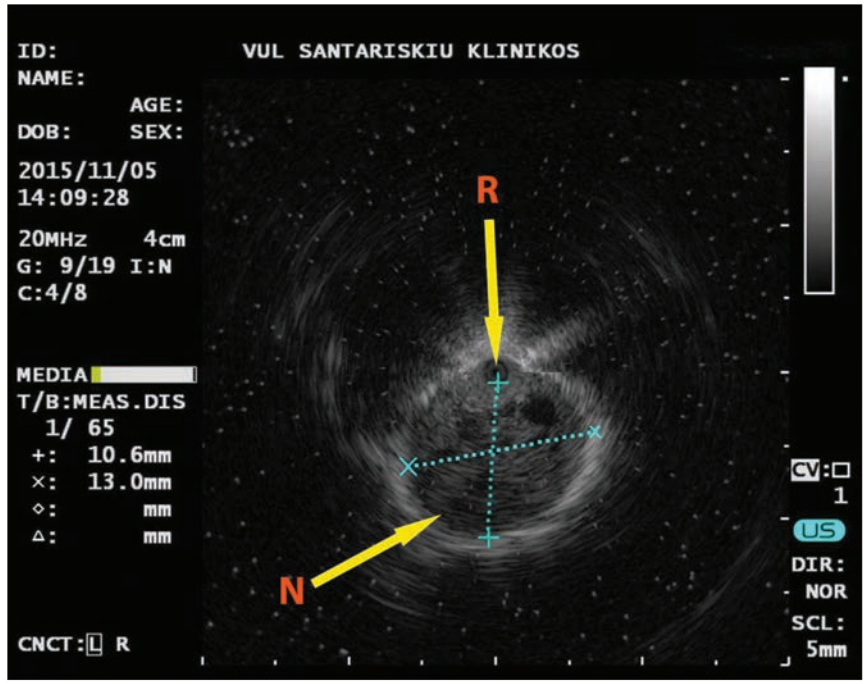


3.5–7 pav. R-EBUS procedūra. Ultragarsinis zondas į kvėpavimo takus įstumiamas per įprastinio fibrobronchoskopo biopsinį kanalą kartu su kreipiamąja kaniule.

3.5–8 pav. R-EBUS zondas ir jo priedai. 1 – ultragarsinis zondas, 2 – kreipiamoji kaniulė, 3 – biopsinės žnyplelės, 4 – biopsinis šepetėlis, 5 – adata punkcinei-aspiracinei biopsijai atlikti, 6 – bronchoskopinė kiuretė.



3.5–9 pav. R-EBUS procedūra. Koncentrinis naviko vaizdas. R – radialinis ultargarsinis zondas, N – navikas.



3.5–10 pav. R-EBUS procedūra. Ekscentrinis naviko vaizdas. R – radialinis ultargarsinis zondas, N – navikas.

konstrukcijos biopsinės žnyplės. Nors navigacinės bronchoskopijos įrangą jau siūlo keli gamintojai, ji išlieka labai brangi, o pats metodas neturi aiškių privalumų, palyginti su kitais periferinių darinių biopsijos metodais.

Bronchoskopinė plaučių biopsija gali komplikuotis gausiu kraujavimu iš plaučių (apie 1 proc. atvejų) ir pneumotoraksu (apie 2 proc. atvejų).

Įtarus periferinį plaučių vėžį, pirmiausia pasirenkami bronchologiniai biopsijos metodai (dažniausiai – žnyplinė ir (ar) šepetinė biopsija). Tais atvejais, kai bronchologiniais metodais diagnozės patikslinti nepavyksta (pastaba: kiekvienu individualiu atveju sprendžiama, ar tikslinga biopsiją kartoti, pavyzdžiui, kriozondu), rekomenduojami transtorakaliniai biopsijos metodai (žr. 3.9 sk. „Intervencinės radiologijos diagnostikos metodai“). Jei atlikus židinio biopsiją naviko ląstelių nerandama, ligonis toliau stebimas arba atliekama chirurginė biopsija (priklauso nuo plaučių vėžio tikimybės, komplikacijų rizikos laipsnio ir kitų veiksnių).

Ankstyvo plaučių vėžio aptikimo metodai. Klinikinėje praktikoje plaučių vėžys dažniausiai diagnozuojamas vėlyvos stadijos, todėl mėginami įvairūs bronchologiniai ankstyvo plaučių vėžio aptikimo metodai: autoflorescencinė bronchoskopija (AFB), susiaurinto spektro vaizdinimas (angl. *narrow band imaging* – NBI) ir kt. Labiausiai paplitusi yra autofluorescencinė bronchoskopija. Šiuo tyrimu galima lengviau aptikti bronchų epitelio displaziją ir karcinomą *in situ* (CIS). Tokiam tyrimui naudojami bronchoskopai, galintys papildomai skleisti tam tikro spektro šviesą. Nuo nepakitusios ir patologiškai pažeistos gleivinės ji atsispindi skirtingai. Dėl to normali bronchų gleivinė matoma viena (priklausomai nuo įrangos gamintojo), pavyzdžiui žalia, spalva, o displazijos ar CIS pažeista gleivinė – kita, pavyzdžiui ruda, spalva. Tokie požymiai galėtų pagerinti ankstyvo plaučių vėžio diagnostiką.

Šio metodo trūkumas – maža teigiama prognozinė vertė ir mažas specifiškumas. Kitas trūkumas yra tas, kad gerėjant metodo diagnostiniam jautrumui mažėja specifiškumas, didėja biopsijų skaičius, labai pabrangsta ištyrimas. Be to, nėra aiškių rekomendacijų dėl tolesnių veiksmų aptikus bronchų epitelio displaziją ar CIS, o pati bronchoskopija nėra rekomenduojama kaip plaučių vėžio atrankos metodas.

Literatūra

1. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clinics in Chest Medicine, 2020; 41: 1–24.
2. Cancer Research UK. Types of lung cancer [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 29]. https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-types-grades/types.
3. Chen A, Chenna P, Loiselle A, Massoni J, Mayse M et al. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions. A 5-year institutional experience. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 578–582.
4. Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopy in peripheral and central lesions. In: Prakash UBS (ed). Bronchoscopy. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997, p. 135–140.

5. Danila E, Žurauskas E, Loskutovienė G, Zablockis R, Nargėla R, Biržietytė V, Valentinavičienė G. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. Adv Med Sci 2008; 53: 11–16.
6. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Executive summary. Chest 2013; 143 (Suppl.): 7S–37S.
7. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax 2013; 68: i1–i44.
8. Guvenc C, Yserbyt J, Testelmans D, Zanca F, Carbonez A et al. Computed tomography characteristics predictive for radial EBUS-miniprobe-guided diagnosis of pulmonary lesions. J Thorac Oncol 2015; 10: 472–478.
9. Hayama M, Okamoto N, Suzuki H, Tamiya M, Shiroyama T et al. Radial endobronchial ultrasound with a guide sheath for diagnosis of peripheral cavitary lung lesions: a retrospective study. BMC Pulm Med 2016; 16: 76.
10. Khan KA, Nardelli P, Jaeger A, O'Shea C, Cantillon-Murphy P et al. Navigational bronchoscopy for early lung cancer: a road to therapy. Adv Ther 2016; 33: 580–596.
11. Leiten EO, Martinsen EMH, Bakke PS, Eagan TML, Grønseth R. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. Eur Clin Respir J 2016; 3: 1.
12. McWilliams A, Lam B, Sutedja T. Early proximal lung cancer diagnosis and Treatment. Eur Respir J 2009; 33: 656–665.
13. Min Zheng. Classification and Pathology of Lung Cancer. Surgical Oncology 2016; 25: 447–468.
14. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2016; 48: 196–204.
15. Moon Y, Lee K. Young, Sung SW, Park JK. Differing histopathology and prognosis in pulmonary adenocarcinoma at central and peripheral locations. J Thorac Dis 2016; 8:169–177.
16. Moon Y, Lee KY, Sung SW, Park JK. Differing histopathology and prognosis in pulmonary adenocarcinoma at central and peripheral locations. J Thorac Dis 2016; 8: 169–177.
17. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/primary-cancer
18. Navani N, Janes SM. Diagnostic endoscopic investigations in lung cancer. Eur Respir Mon 2009; 44: 136–149.
19. Pocienė I, Gauronskaitė R, Galkauskas D, Mainelis A, Gruslys V, Danila E. Age as a risk factor in the occurrence of complications during or after bronchoscopic lung biopsy. Geriatrics (Basel) 2022; 7: 34.
20. Schwarz C, Schonfeld N, Bittner RC, Mairinger T, Russmann H et al. Value of flexible bronchoscopy in the pre-operative work-up of solitary pulmonary nodules. Eur Respir J 2013; 41: 177–182.
21. World Cancer Research Fund International. Lung cancer statistics [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 29]. https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/
22. Xie X, Li X, Tang W, Xie P, Tan X. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and administration. Chinese Med J 2022; 135: 127–136.
23. Xie X, Li X, Tang W, Xie Peng, Tan X. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and administration. Chinese Med J 2022; 135: 127–136.
24. Zaric B, Stojsic V, Carapic V, Kovacevic T, Stojanovic G, Panjkovic M et al. Radial endobronchial ultrasound (EBUS) guided suction catheter-biopsy in histological diagnosis of peripheral pulmonary lesions. J Cancer 2016; 71: 7–13.

3.6 Citologinė plaučių vėžio diagnostika ir atranka

Plaučių vėžys yra viena dažniausių mirties priežasčių. Tinkamas atrankos testas, leidžiantis aptikti pokyčius ankstyvose vėžio stadijose, leistų sumažinti mirčių nuo šios ligos. Plaučių vėžio diagnozė gali būti patvirtinta dviem būdais: histologiniu ir citologiniu. Vis dažniau citologiniai mėginiai naudojami pirminei plaučių piktybinių navikų diagnostikai. [1]. Nors tiriant besimptomių pacientų skreplius, galima aptikti vėžio ląstelių ir greičiau diagnozuoti plaučių vėžį, tačiau atrankai citologinis skreplių tyrimas nėra vertingas [2].

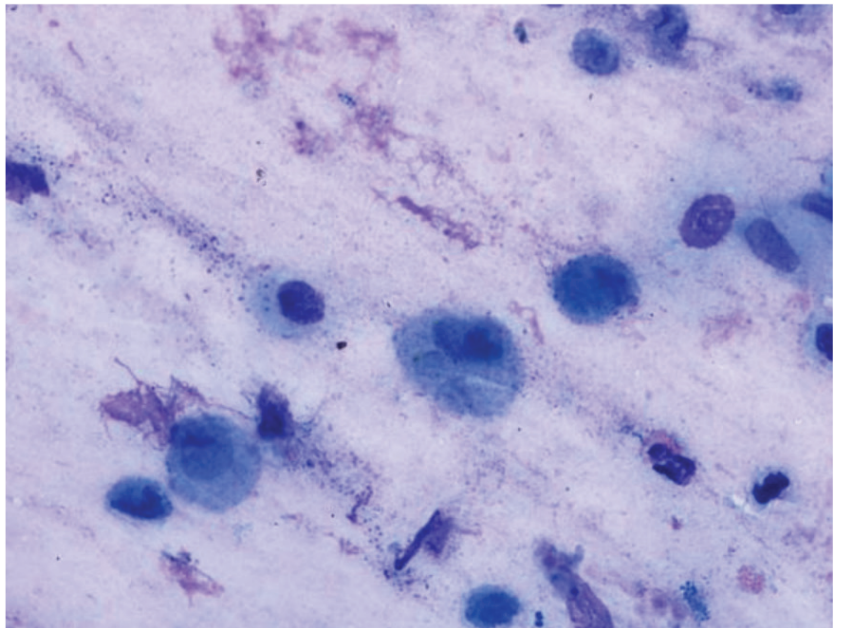
Iš gautos medžiagos (skreplių, bronchoskopijos metu gautos medžiagos, pleuros punktato) rekomenduojama paruošti mažiausiai du tepinėlius. Vienas jų turėtų būti fiksuotas alkoholiniu fiksatoriumi (dažomas Papanicolaou – PAP dažymo būdu), kitas – džiovintas ore (dažomas Romanowsky dažais May–Grünwald–Giemsa (sin. Pappenheim), Wright arba Diff-Quik būdu).

Skreplių citologinis tyrimas. Kaip diagnostikos metodas, skreplių citologinis tyrimas yra naudojamas daugelį metų ir laikomas informatyviu [3]. Skreplių citologinis tyrimas yra mažiausiai invazinis diagnostikos testas. Jo tikslumas priklauso nuo mėginių skaičiaus, naviko lokalizacijos ir dydžio, teisingo tiriamosios medžiagos surinkimo, transportavimo, mikropreparatų paruošimo technologijos, citologo patirties.

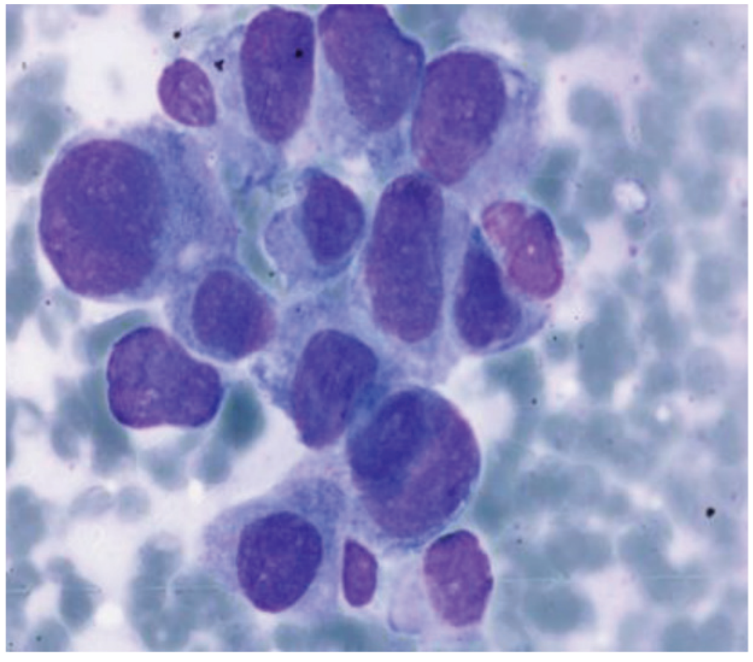
Siekiant kokybiško skreplių tyrimo rezultato, būtina griežtai laikytis tiriamosios medžiagos surinkimo technikos. Skrepliai turėtų būti renkami po nakties miego, prieš tai išskalavus burną vandeniu. Po 3–4 gilių įkvėpimų atkosima į sterilų indelį. Taip kartojama 2–4 kartus, kol gaunama apie 4 ml skreplių. Sandariai uždarytas indelis su užrašytais tiriamojo duomenimis siunčiamas į laboratoriją. Įtariant plaučių vėžį turi būti tiriami mažiausiai trys skreplių mėginiai, iš kiekvienos porcijos padarant po du mikropreparatus, kuriuose turi būti pakankamas kiekis alveolinių makrofagų ir cilindrinio epitelio ląstelių (žr. 3.6–1 pav.) [4].

Skreplių citologinis tyrimas yra patvirtintas metodas plaučių vėžiui diagnozuoti. Jo jautrumo koeficientas yra apie 0,66 ir specifiškumas – 0,99. Tačiau metodo jautrumas priklauso nuo naviko buvimo vietos. Esant centriniams navikams jautrumas siekia 0,88, bet mažėja esant periferiniams navikams. Jei periferinio plaučių vėžio dydis yra apie 2 cm, tyrimo jautrumas gali būti 0,34–0,63 [5].

Skreplių tyrimas galėtų būti pasirinkimo tyrimu asmenims, kuriems įtariamas centrinis plaučių vėžys, kai invazinių tyrimų dėl paciento būklės atlikti negalima. Tačiau neaptikus skrepliuose vėžio ląstelių, plaučių vėžio paneigti negalima [6].



3.6–1 pav. Skrepliai. Alveoliniai makrofagai. Dažyta Papenheimo būdu. Padidinta 1000 kartų.



3.6–2 pav. Šepetinės biopsijos tepinėlis. Mažos diferenciacijos liaukinio vėžio ląstelės. Dažyta Pappenheimo būdu. Padidinta 1000 kartų.

Šepetinės biopsijos citologinis tyrimas. Bronchoskopijos metu specialiu biopsiniu šepetuku gali būti paimti mėginiai citologiniam tyrimui (žr. 3.6–2 pav.). Iš gautos medžiagos rekomenduojama paruošti mažiausiai du tepinėlius. Vienas jų turėtų būti fiksuotas alkoholiniu fiksatoriumi (dažomas Papanicolaou – PAP dažymo būdu), kitas – džiovintas ore (dažomas Romanowsky dažais Pappenheimo, sin. May–Grünwald–Giemsa būdu). Alternatyvūs būdai – biopsinį šepetėlį nuplauti arba pamerkti į specialią transportinę ląsteles fiksuojančią terpę. Laboratorijoje medžiaga centrifuguojama, koncentruojama ir paruošiamas plonasluoksnis preparatas [7].

Bronchoalveolinio lavažo skysčio citologinis tyrimas. Bronchoalveolinis lavažas labiausiai tinkamas įtarus plaučių karcinozę. Iš šiuo būdu surinkto mėginio geriausia būtų paruošti tepinėlį centrifugavimo būdu ar koncentruotą, plonasluoksnį preparatą pasitelkus plonasluoksnės citologijos preparatų gamybos įrenginį [7]. Kartais sunku diferencijuoti ląstelių citologinius požymius, nulemtus uždegimo, nuo navikinės kilmės pokyčių (žr. 3.6–3 ir 3.6–4 pav.).

Transbronchinės aspiracinės (transbronchinės ar transtorakalinės) biopsijos metu gautos medžiagos citologinis tyrimas. Aspiracija plona adata gal būti atliekama plaučių ir tarpuplaučio darinių citologiniam mėginiui paimti. Vienu plonos adatos dūriu gali būti atliktos kelios aspiracijos. Aspiratas gali būti iš švirkšto paskleistas ant stiklelio (paruošiamas ore džiovintas ir (ar) alkoholyje fiksuotas tepinėlis); įdėtas į skystą transportinę terpę (fiziologinį tirpalą, Sacckomano terpę, formaliną ar kitą specialią terpę) praplaunant švirkšto turinį terpėje [8].

Skreplių tyrimo, bronchoalveolinio lavažo, šepetinės biopsijos, plonos adatos biopsijos metu paimto ėminio citologiniam išvadų aprašymui Papanicolaou citopatologijos draugija rekomenduoja standartizuotą terminologiją ir šešių kategorijų klasifikaciją [9]:

I. Nediagnostinis tyrimas (neinformatyvi medžiaga).

II. Piktybinio naviko nematoma, gerybiniai pokyčiai.

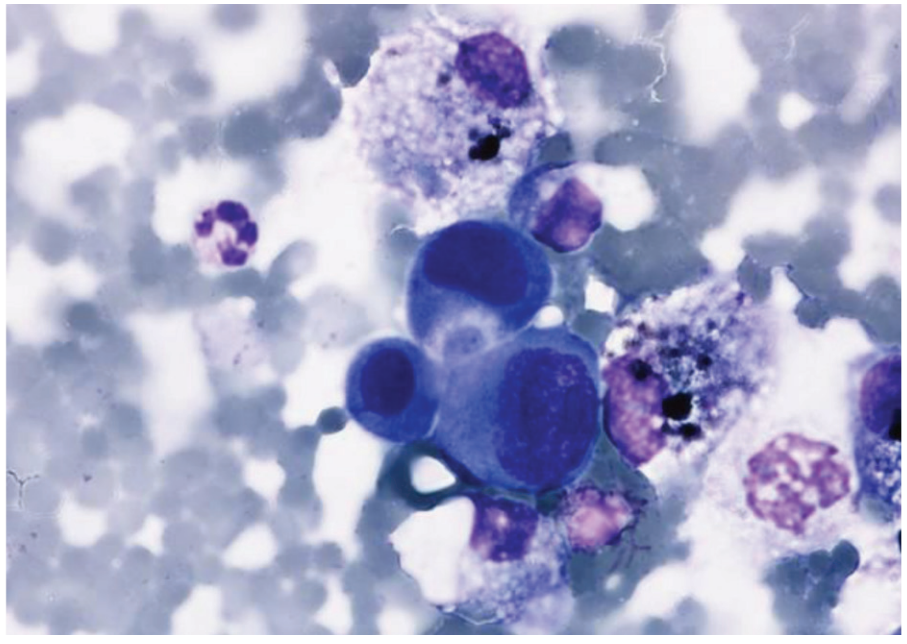
IV. Navikiniai, neoplaziniai pokyčiai; mažo piktybiškumo neoplaziniai pokyčiai.

V. Piktybinio naviko įtarimas.

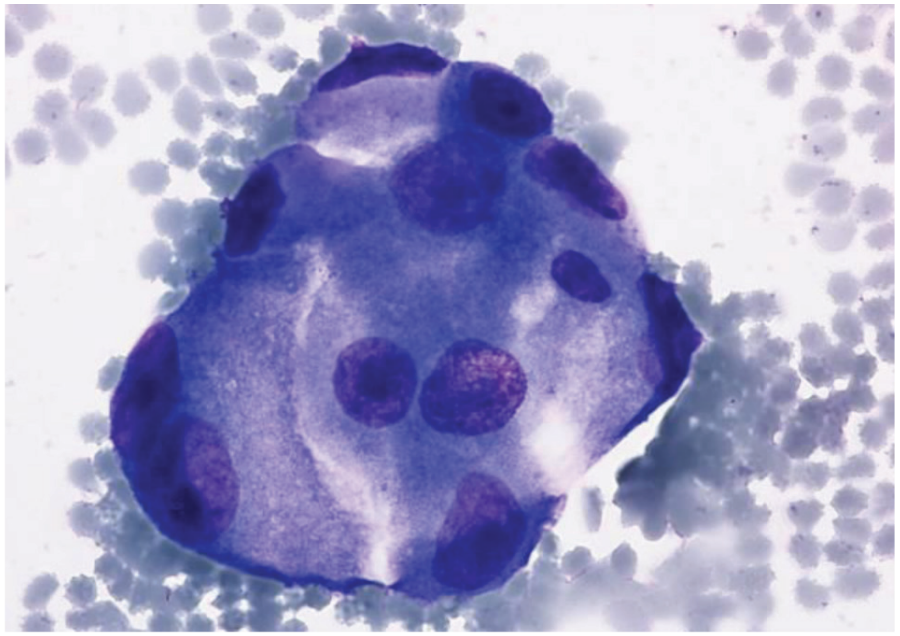
VI. Piktybinis navikas.

Pleuros skysčio punktato citologinis tyrimas. Apie 30 proc. plaučių vėžio atvejų aptinkama skysčio pleuros ertmėje [10]. Atlikus citologinį pleuros skysčio ištyrimą gali būti diagnozuotas plaučių vėžys (žr. 3.6–5 pav.). Tyrimas ypač svarbus, nes lemia ligos stadiją (žr. 4.8 sk. „Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija“).

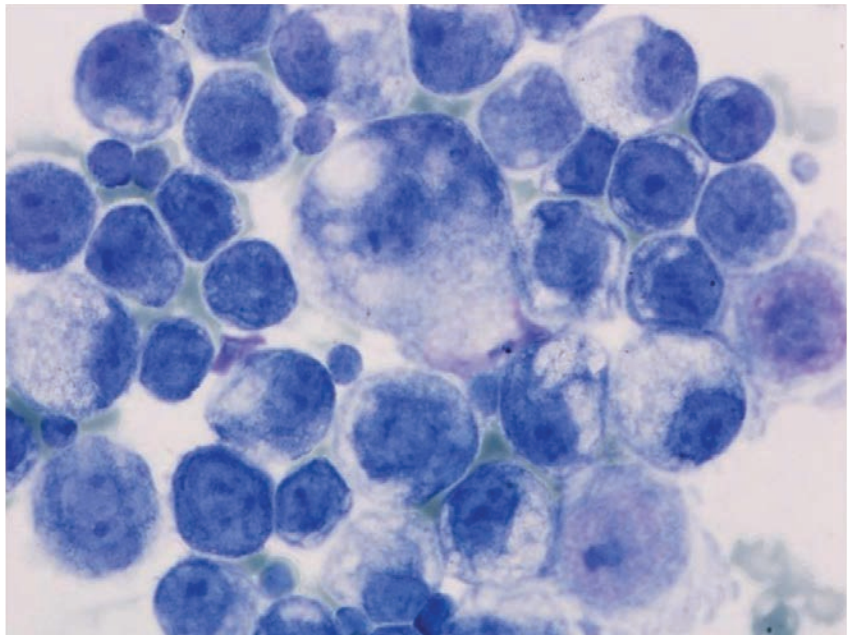
Medžiagos citologiniam ištyrimui yra gaunama atlikus torakocentezę ir aspiruojant turinį. Rečiau skysčio yra paimama operacijos metu. Skystis surenkamas į švarų konteinerį ir nefiksuotas siunčiamas į patologijos laboratoriją citologiniam ištyrimui. Norint išvengti skysčio sukrešėjimo, dėl kurio iškreipiamas mikroskopinis



3.6–3 pav. Bronchoalveolinio lavažo skystis. II tipo pneumocitų atipinė hiperplazija. Dažyta Pappenheimo būdu. Padidinta 1000 kartų.



3.6–4 pav. Bronchoalveolinio lavažo skystis. Liaukinio vėžio ląstelės. Dažyta Pappenheimo būdu. Padidinta 1000 kartų.

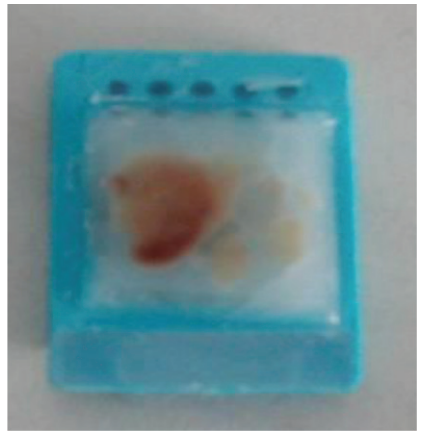


3.6–5 pav. Pleuros skystis. Liaukinio plaučių vėžio ląstelės. Tepinėlis. Dažyta Pappenheimo būdu. Padidinta 1000 kartų.

ląstelių struktūrų vaizdas, rekomenduojama į 1 ml mėginio įdėti po 3 VV heparino. Taip surinktą medžiagą galima saugoti šaldytuve +4 °C laipsnių temperatūroje 24 val. be jokių papildomų konservantų [11].

Ląstelių blokai ruošiami iš pleuros skysčio, įdėjus kraujo plazmos. Paruošiamas 1–1,5 cm dydžio ląstelių krešulys, kuris impregnuojamas parafinu, pjaustomas, ruošiami ploni koncentruoti preparatai, dažomi, atliekami kiti morfologiniai tyrimai [12].

Kai kurių autorių duomenimis citologinis pleuros ertmės skysčio punktato tyrimas yra jautresnis negu pleuros bioptato histologinis tyrimas – atitinkamai 71 proc. ir 45 proc. Pleuros skysčio citologinio tyrimo jautrumas kinta nuo 40 proc. iki 87 proc., priklausomai nuo laboratorijose naudojamų technologijų ir metodikų [11]. Tepinėlio būdu tiriant serozinių ertmių skysčius citologinio tyrimo jautrumas siekia 67 proc., o ląsteles koncentruojančiomis (ląstelių blokų) metodikomis – iki 85 proc. Be to, ląsteles apdorojus histologinio tyrimo technika galima atlikti imunocitocheminius vėžio ir kitų ląstelių biožymenų tyrimus, kuriais galima aptikti pirminį plaučių vėžį, atskirti adenokarcinomą nuo mezoteliomos ir kt. (žr. 3.6–6 pav. ir 3.6–7 pav.). Klaidingai teigiami citologinio tyrimo rezultatai pasitaiko apie 1 proc. visų nepiktybinės kilmės pleuros skysčio atvejų. Dažniausia klaidingai teigiamų ty-



3.6–6 pav. Ląstelių blokas. Ląstelių krešulys, impregnuotas parafinu.

3.6–7 pav. Ląstelių bloko preparatas. Dažyta hematoksilinu ir eozinu.

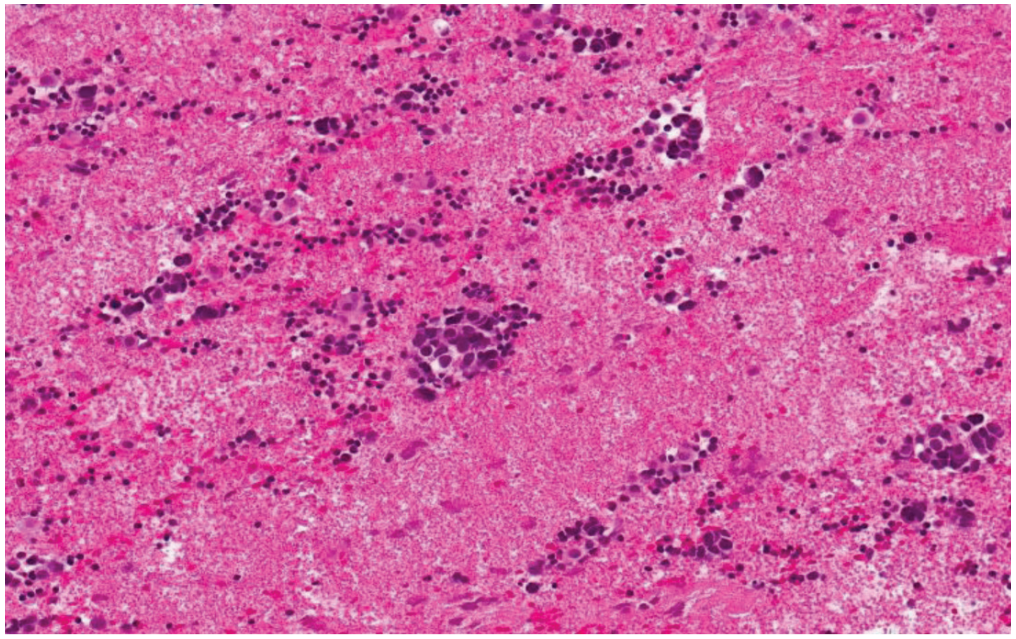
rimų priežastis yra vėžio ląstelėmis palaikyta reaktyvi mezotelio atipija, atsiradusi dėl plaučių uždegimo, infarkto, chemoterapijos, tuberkuliozės [13].

Plaučių karcinomų citologinės diagnostikos kriterijai

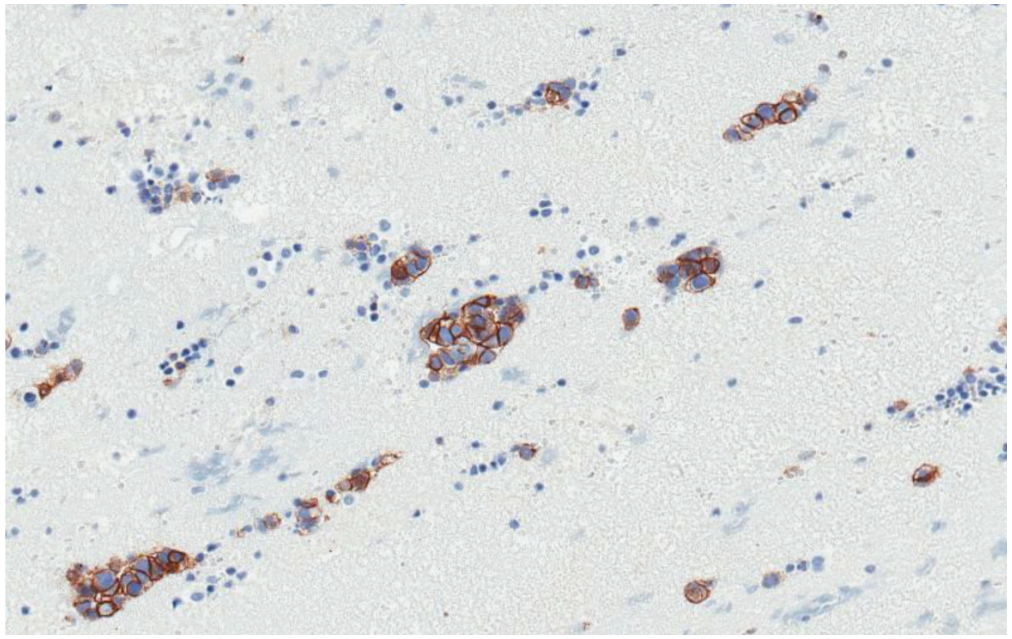
Smulkių ląstelių plaučių karcinoma. Smulkių ląstelių plaučių karcinomos mikroskopinis vaizdas yra identiškas kitų organų neuroendokrininėms smulkių ląstelių karcinomoms. Naviko ląstelės skystyje formuoja solidinius klodus, išsidėsto izoliuotai. Jos mažo dydžio, gali būti tik du kartus didesnės už limfocitą. Citoplazma labai negausi, dažna branduolių nekrozė (žr. 3.6–8 pav.). Jei susidaro vėžio ląstelių grupė, gali būti matomas branduolių kampuotumas dėl ląstelių susigrūdimo ir įsiterpimo. Neuroendokrininę naviko prigimtį padeda patikslinti dažymas sinaptofizinu, chromograninu A ir CD56 (neuronų adhezijos molekulė), neuroendokrininės kilmės navikų imunohistocheminiai žymenys (žr. 3.6–9 pav.).

Plokščių ląstelių karcinoma. Mikroskopinis naviko vaizdas identiškas kitų organų plokščių ląstelių karcinomoms. Plokščių ląstelių karcinoma tiriamojo skysčio citologinio tyrimo preparatuose dažnai formuoja stambius sferinius kompleksus ar išsidėsto izoliuotomis ląstelėmis. Naviko diferenciacija priklauso nuo naviko keratino produkcijos. Geros diferenciacijos karcinomų atveju yra ryškus ragėjimas, galima matyti kompaktišką, blizgančią, eozinofilinę ląstelių citoplazmą, keratininių masių, keratininių perlų formavimą, keratininius tiltelius (žr. 3.6–10 pav.).

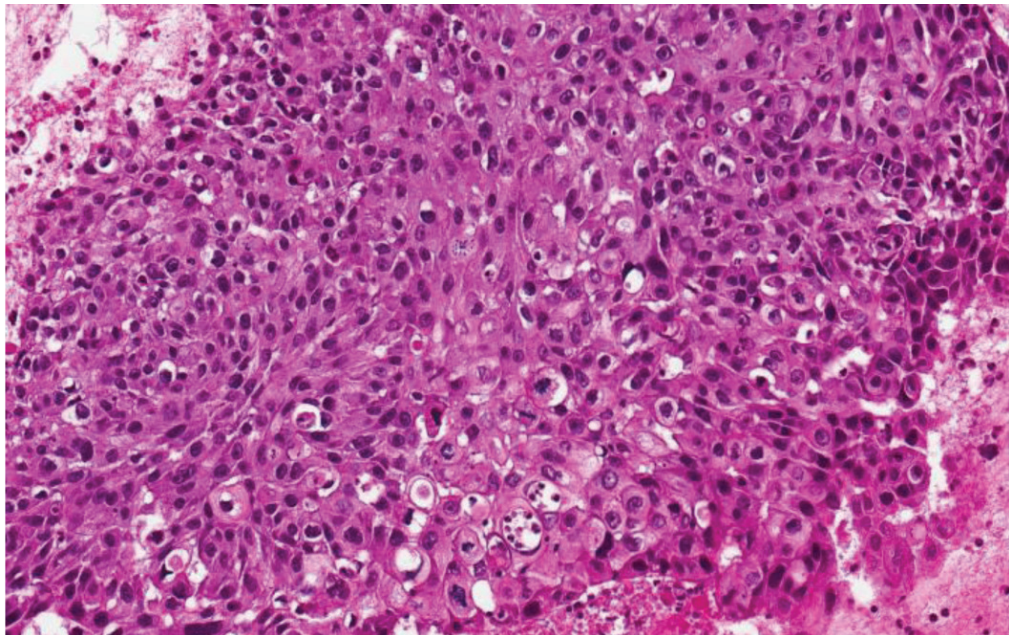
Plaučių adenokarcinoma. Pleuros skysčio preparatuose adenokarcinomos ląstelės matomos stambiuose sferiniuose trimačiuose kompleksuose (3.6–11 ir 3.6–12 pav.). Ląstelių citoplazma vakuolizuota. Vien tik mikroskopiniu tyrimu plaučių adenokar-



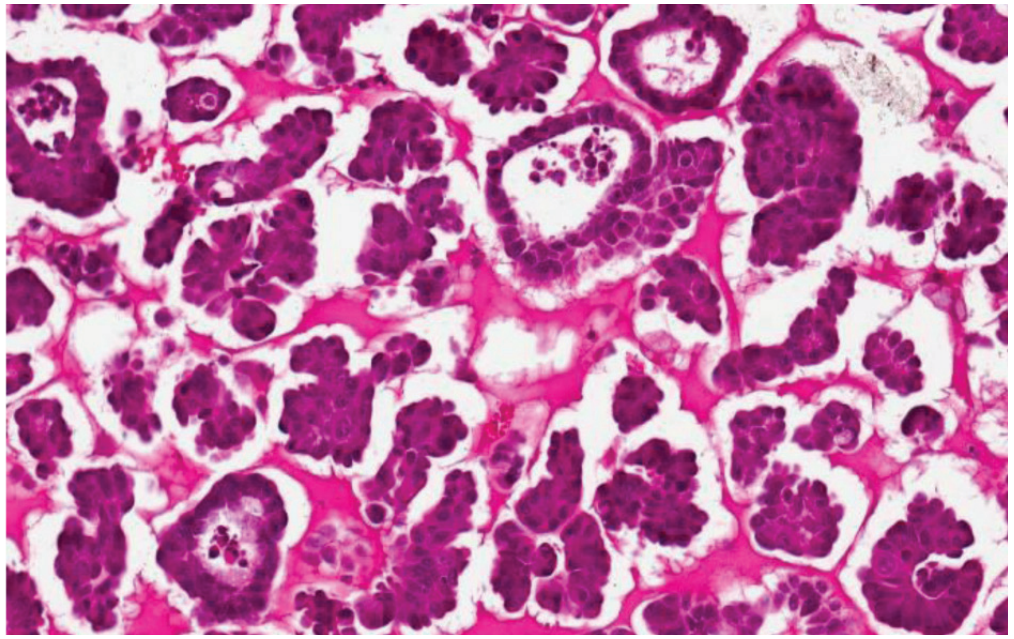
3.6–8 pav. Pleuros skystis. Smulkių ląstelių plaučių karcinoma. Dažyta hematoksilinu ir eozinu, padidinta 400 kartų.



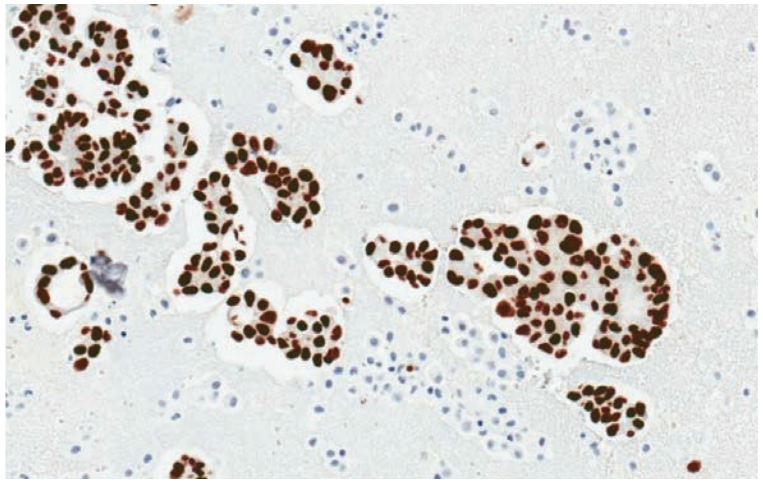
3.6–9 pav. Pleuros skystis. Smulkių ląstelių plaučių karcinoma. CD56 teigiama reakcija ląstelių bloko medžiagoje, padidinta 400 kartų.



3.6–10 pav. Pleuros skystis. Plokščių ląstelių plaučių karcinoma. Dažyta hematoksilinu ir eozinu, padidinta 400 kartų.



3.6–11 pav. Pleuros skystis. Plaučių adenokarcinoma. Dažyta hematoksilinu ir eozinu, padidinta 200 kartų.



3.6–12 pav. Pleuros skystis. Plaučių adenokarcinoma. TTF-1 teigiama reakcija, padidinta 200 kartų.

cinomos neįmanoma atskirti nuo kito organo adenokarcinomos metastazės. Todėl rekomenduojamas ląstelių bloko dažymas imunohistocheminiu CK7/CK20 (mažo molekulinio svorio citokeratinais), kurie būdingi virškinimo trakto, ginekologinės sistemos adenokarcinomoms. TTF-1 (skydliaukės transkripcijos faktorius) yra būdingas pirminiams skydliaukės ir plaučių navikams, WT-1 (Wilmso naviko baltymas) būdingas mezoteliomai ir kiaušidžių serozinei papilinei adenokarcinomai. Pagal poreikį gali būti dažoma audiniui specifiškais antigenais – THY (tiroglobulinu, būdingu skydliaukės piktybiniams navikams), PSA (prostatos specifiniu antigenu), būdingu prostatos piktybiniams navikams, kalretininu, kuris būdingas mezoteliui ir mezoteliomai, GCDFP-15 baltymu (cistinės fibrozinės mastopatijos žymuo) ir ER/PR (estrogenų, progesteronų receptorių žymenys), kurie būdingi krūties karcinomai. Melanocitinės kilmės navikų diferencinei diagnostikai atliekamos melan-A/HMB-45 (melanocitinės kilmės navikų imunohistocheminiai žymenys) reakcijos, kurios padeda identifikuoti histologinę naviko struktūrą [9]. Metastazinių adenokarcinomų ląstelės dažnai nėra stambios ar pleomorfinės. Vėžio ląstelės dažnai yra mažesnės ir ne tokios ryškios kaip reaktyvios mezotelio ląstelės. Todėl jas sudėtinga atskirti nuo reaktyvių mezotelio ląstelių. Specialūs ląstelių bloko dažymai kalretininui, Ber-EP4/EMA (epitelio paviršiaus antigenai) membranos žymenims gali padėti atskirti reaktyvaus mezotelio ląsteles nuo metastazinės adenokarcinomos ląstelių.

Literatūra

1. Noll B, Wang WL, Gong Y, Zhao J, Kalhor N et al. Programmed death ligand 1 testing in non-small cell lung carcinoma cytology cell block and aspirate smear preparations. Cancer Cytophatol 2018; 126: 342–352.
2. Raab SS, Silverman J. Clinical utility of cytologic typing of lung tumors. Diagn Cytopathol 1994; 10: 376–382.

3. Johnston WW. Cytologic diagnosis of lung cancer: principles and problems. Pathol Res Pract 1986; 181:1–36.
4. Greenberg SD. Recent advances in pulmonary cytopathology. Hum Pathol 1993; 14: 901–912.
5. Guidelines of the Papanicolaou society of cytopathology for the examination of cytologic specimens obtained from the respiratory tract. Cytopathol. Task force on standards of practice. Mod Pathol 1999; 12: 427–436.
6. Gledhill A, Bates C, Henderson D, da Costa P, Thomaslung G. Sputum cytology: a limited role. J Surg Oncol 1989; 40: 107–111.
7. Chandra A, Cross P, Denton K, Giles T, Hemming D, Payne C, Wilson A, Wilson P. The BSCC code of practice-exfoliative cytopathology (excluding gynaecological cytopathology). Cytopathology 2009; 20(4): 211–223.
8. Kocjan G, Chandra A, Cross P, Denton K, Giles T, Herbert A, Smith P, Remedios D, Wilson P. BSCC code of practice-fine needle aspiration cytology. Cytopathology 2009; 20(5): 283–296.
9. Layfield L, Baloch Z, Elsheikh T, Litzky L, Rektman N et al. Standardized terminology and nomenclature for respiratory cytology. The Papanicolaou Society of Cytopathology. Guidelines. Diagn Cytopathol 2016; 44: 399–409.
10. Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. Acta Cytol 1987; 31: 85–97
11. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. Saunders. 2003.
12. Rimienė J, Laurinavičienė A. Citologinio serozinių ertmių skysčio tyrimo naujovės Valstybiniame patologijos centre. Medicinos teorija ir praktika 2004; 2(38): 162.
13. Motherby H, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Böcking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. Diagn Cytopathol 1999; 20: 350–357.

3.7 Plaučių vėžio patologijos diagnostikos metodai

Histologinei plaučių navikų diagnostikai naudojami įvairūs tyrimo metodai. Jei navikas yra geros diferenciacijos bei formuoja specifines histologines struktūras, būdingas atskiriems nozologiniams variantams, galima tiksli diagnozė remiantis vien tik įprastu dažymu hematotoksilinu ir eozinu. Tokiais atvejais specialus histocheminis, imunohistocheminis dažymas ar genetiniai tyrimai nėra būtini histologiniam tipui patvirtinti. Vis dėlto dauguma plaučių navikų diagnozuojama tiriant bronchoskopijos metu paimtus bioptatus, kuriuose yra santykinai nedidelis tiriamosios medžiagos kiekis, dažnai su audinių „traiškymo“ artefaktais ir mažu invazyvaus naviko kiekiu. Tokioje medžiagoje morfologinis naviko tipas dažniausiai nėra akivaizdus, todėl papildomai naudojami specialūs tyrimo metodai.

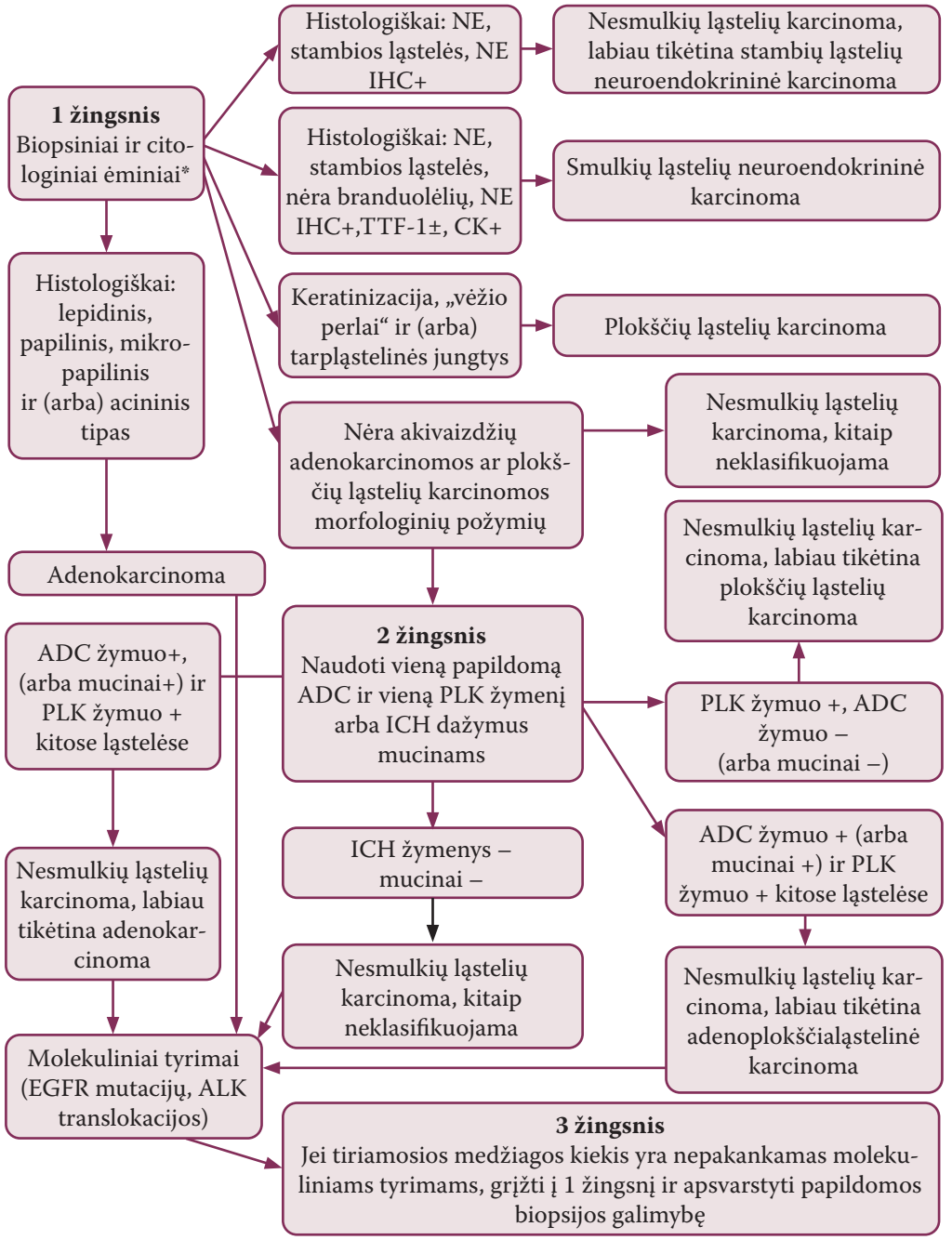
Papildomo dažymo kiekis ir jų eiliškumas priklauso nuo klinikinės situacijos, tačiau visuomet turi būti atsižvelgiama į tiriamosios medžiagos kiekį, kuris yra svarbus vėlesnių genetinių tyrimų informatyvumui. Rekomenduojamas plaučių navikų biopsinių ir citologinių mėginių patologinio ištyrimo algoritmas pateikiamas 3.7–1 paveiksle.

Histologinio plaučių vėžio tipo diferencinei diagnostikai kartais gali būti naudojami ir ultrastruktūriniai bei molekuliniai metodai (pvz., plokščių ląstelių karcinomai būdingi citoplazminiai keratino filamentai; iki 40 proc. plaučių adenokarcinomų aptinkama KRAS (angl. *Kirsten rat sarcoma*) mutacijų ir apie 10–20 proc. – EGFR (epidermio augimo faktoriaus receptorius, angl. *epidermal growth factor receptor*) mutacijų. Visgi genetiniai tyrimai yra retai atliekami vien tik diferencinei diagnostikai. Įprastai EGFR mutacijų ir ALK (anaplazinės limfomos kinazės, angl. *anaplastic lymphoma kinase*) translokacijų būklė yra tikslinama specifinio gydymo tikslu.

Toliau aptarsime pagrindinius plaučių navikų tipus ir jų histologinius požymius.

Plokščių ląstelių karcinoma. Geros diferenciacijos plokščių ląstelių karcinomose matomi keratinizacijos požymiai, ląstelės formuoja tarpcitoplazmines jungtis. Blogos diferenciacijos navikuose šie požymiai ne visada gerai matomi ir išlieka tik židininiai plokščialąstelinės diferenciacijos požymiai. Esant masyviam naviko plitimui į priekinį tarpuplautį, plaučių plokščių ląstelių karcinomą reikia atskirti nuo čiobrialiaukės plokščių ląstelių karcinomos, esant intracitoplazminių gleivių židiniams – nuo pirminės plaučių ar metastazinės adenokarcinomos. Pirminės čiobrialiaukės plokščių ląstelių karcinomos yra teigiamos CD5, CD70, CD117 žymenims. Plokščių ląstelių metaplazija su atipija, kuri kartais matoma esant difuziniam alve-

3. PLAUČIŲ VĖŽIO PASIREIŠKIMAS IR DIAGNOSTIKA



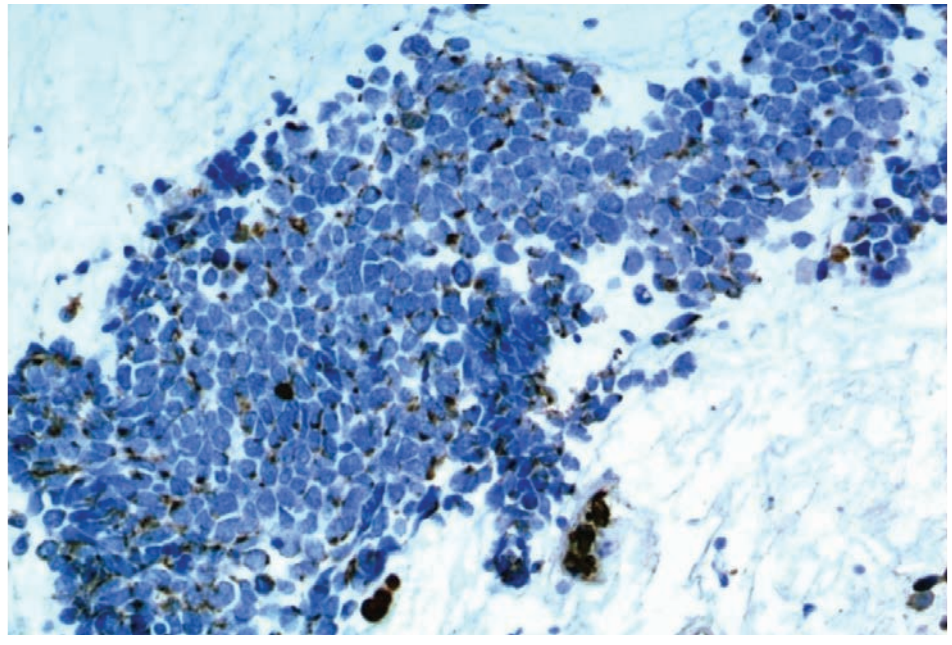
3.7–1 pav. Ne operacijos metu gautų plaučių navikų mėginių ištyrimo ir diagnostikos algoritmas. IHC – imunohistocheminiai tyrimai, CK – citokeratinai, + žymuo teigiamas (aptiktas), – žymuo neigiamas (neaptiktas), ± žymuo aptiktas arba neaptiktas.

***1-asis žingsnis:** Diagnozė gali būti patikimai patvirtinta be papildomo imunohistocheminio ar histocheminio dažymo, jei tiriamojoje medžiagoje yra akivaizdūs morfologiniai adenokarcinomos (ADC) arba plokščių ląstelių karcinomos (PLK) požymiai.
Jei yra neuroendokrininio naviko (NE) morfologinių požymių, navikas gali būti klasifikuojamas kaip „smulkių ląstelių karcinoma“ arba kaip „nesmulkių ląstelių karcinoma, galbūt didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma“, jei tai atitinka standartinius kriterijus.
Jei nėra akivaizdžių adenokarcinomos arba plokščių ląstelių karcinomos požymių, navikas turi būti vertinamas kaip„nesmulkių ląstelių karcinoma, kitaip neklasifikuojama“ ir pereinama prie 2-ojo žingsnio.
2-asis žingsnis: 1) imunohistocheminiai dažymai, 2) histocheminis dažymas mucinams išryškinti (PAS arba Mucikarmin) arba 3) molekuliniai tyrimai.
Jei yra teigiamas adenokarcinomos žymuo (pvz., TTF-1 ir (ar) mucinai) ir neigiami plokščių ląstelių karcinomos žymenys – navikas turi būti klasifikuojamas, kaip „nesmulkių ląstelių karcinoma, labiau tikėtina adenokarcinoma“. Jei yra teigiamas plokščių ląstelių karcinomos žymuo (pvz., p40, p63, CK5/6), o adenokarcinomos žymenys – neigiami, navikas turi būti klasifikuojamas kaip „nesmulkių ląstelių karcinoma, labiau tikėtina plokščių ląstelių karcinoma“.
Jei adenokarcinomos ir plokščių ląstelių karcinomos žymenys yra aiškiai teigiami skirtingose naviko ląstelių populiacijose, navikas turi būti klasifikuojamas kaip „nesmulkių ląstelių karcinoma su komponentu, kuris gali būti adenoplokščialąstelinė karcinoma“.
Jei visi žymenys yra neigiami, navikas yra vertinamas kaip „nesmulkių ląstelių karcinoma, kitaip neklasifikuojama“. EGFR mutacijų tyrimai turėtų būti atlikti esant šiems navikams: 1) adenokarcinomai, 2) nesmulkių ląstelių karcinomai, kai labiau tikėtina adenokarcinoma, 3) nesmulkių ląstelių karcinomai, kitaip neklasifikuojamai, 4) nesmulkių ląstelių karcinomai, kitaip neklasifikuojamai, su komponentu, kuris gali būti adenoplokščialąstelinė karcinoma. Jei šiais atvejais EGFR mutacijų tyrimo rezultatai yra neigiami, turėtų būti atliekami ALK translokacijų, esant galimybei – ir kiti genetiniai molekuliniai tyrimai.
Jei navikų „nesmulkių ląstelių karcinoma, kitaip neklasifikuojama“ grupėje yra gautas teigiamas EGFR mutacijų arba ALK translokacijų tyrimas, labiau tikėtina, kad tiriamasis navikas yra adenokarcinoma, o ne plokščių ląstelių karcinoma.
3-iasis žingsnis: Jei gydymo tikslu būtina tikslesnė diagnozė nei „nesmulkių ląstelių karcinoma“, gali būti atliekamos papildomos biopsijos.

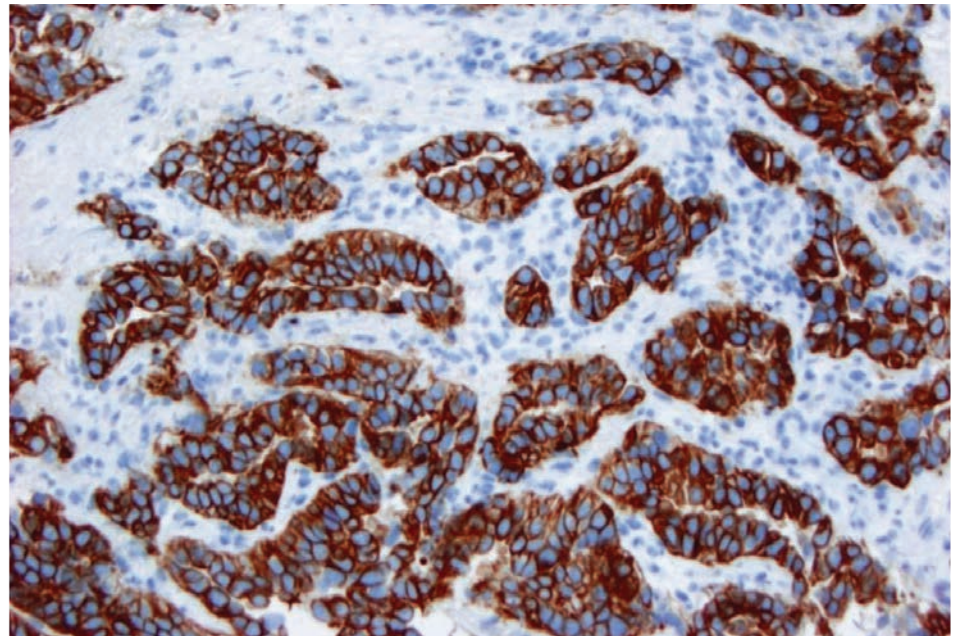
olių pažeidimui, gali priminti plokščių ląstelių karcinomą. Histologiniai difuzinio alveolių pažeidimo požymiai (hialininės membranos, pneumocitų hiperplazija ir jungiamojo audinio prolifera-

cija alveolių pertvarose) leidžia ją atskirti nuo karcinomos. Daugiau apie plaučių vėžio morfologiją skaitykite 2.1 sk. „Plaučių vėžio morfologija ir klasifikacija“, o apie plaučių vėžio biologinių žymenų diagnostinę vertę – 2.2 sk. „Molekuliniai plaučių vėžio žymenys“ ir 5.2 sk. „Plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai veiksniai“.

Smulkių ląstelių karcinoma. Plaučių smulkių ląstelių karcinomos ląstelės, kaip ir kitų neuroendokrininių navikų, formuoja periferinį bazaloidinį sluoksnį, rozetes



3.7–2 pav. Smulkių ląstelių karcinomai būdinga „taškinė“ reakcija į pancitokeratiną. Dažyta pancitokeratinui išryškinti.



3.7–3 pav. Plaučių adenokarcinomos reakcija į citokeratiną 7. Dažyta citokeratinui 7 išryškinti.

ir trabekules. Dažnai ląstelės sudaro ištisinius plotus be aiškių neuroendokrininės diferenciacijos požymių. Naviko ląstelės nedidelės, mažesnės negu trys neaktyvinti limfocitai, turi apvalius, ištįsusius ar šeivinius branduolius ir negausią citoplazmą. Branduolius užpildo grūdėtas chromatinas, branduolėliai neryškūs arba nematomi. Navikui būdingos gausios mitozės – daugiau negu 60 mitozių 2 mm^2. Smulkių ląstelių karcinomai būdinga „taškinė“ reakcija su citokeratinais (3.7–2 pav.).

Navikas atskirtinas nuo limfoidinių infiltratų, kitų neuroendokrininių navikų ir „smulkių apvalių mėlynų ląstelių“ navikų, pirminių ir metastazinių nesmulkių ląstelių karcinomų. Kartais morfologiškai atskirti smulkių ląstelių karcinomą nuo nesmulkių ląstelių karcinomos gali būti sudėtinga. Reikalingi tinkamai fiksuoto audinio, geros kokybės hematoksilinu ir eozinu dažyti preparatai, kad būtų galima įvertinti ląstelių branduolio ir citoplazmos santykį, branduolių chromatiną, branduolėlius.

Adenokarcinoma. Plaučių adenokarcinomos histologinis vaizdas priklauso nuo naviko histologinio tipo. Dažniausias navikas yra mišrus, jį sudaro keli skirtingi histologiniai tipai. Imunohistocheminiai naviko požymiai įvairuoja pagal naviko diferenciacijos laipsnį ir histologinį tipą. Mucininiai navikai dažniausiai yra teigiami CK20 (citokeratinui 20), rečiau – TTF-1 (skydliaukės transkripcijos faktoriui 1) ir CK7 (citokeratinui 7) (3.7–3 pav.). Teigiama reakcija TTF-1 ir neigiama reakcija tiroglobulinui leidžia atskirti plaučių adenokarcinomą nuo skydliaukės karcinomos metastazės. Dažymas plaučių surfaktanto baltymams gali būti nevertingas, nes metastaziniai navikai absorbuoja surfaktantą iš aplinkinio plaučių audinio. Plaučių adenokarcinomą reikia atskirti nuo metastazinių adenokarcinomų, mezoteliomos, atipinės adenomatozinės hiperplazijos ir reaktyvios pneumocitų atipijos randuose ar esant alveolių pažeidimo organizacijos stadijai.

Didelių ląstelių karcinoma. Didelių ląstelių karcinomos yra blogos diferenciacijos navikai. Šie navikai diagnozuojami atmetimo būdu, neradus naviko plokščių ląstelių, liaukinės ar smulkių ląstelių diferenciacijos požymių. Naviką formuoja daugiakampės ląstelės su šviesiais branduoliais ir gerai matomais branduolėliais. Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma formuoja trabekules, rozetes ir panašias neuroendokrininiams navikams būdingas struktūras.

Skirtingi plaučių didelių ląstelių karcinomų tipai turi skirtingus imunohistocheminius profilius. Bazaloidinei karcinomai būdinga neigiama reakcija į TTF-1. Šviesių ląstelių karcinomos ląstelių citoplazmoje gali būti randama glikogeno. Didelių ląstelių rabdoidinio fenotipo karcinomai būdinga teigiama reakcija į vimentiną. Didelių ląstelių neuroendokrininę karcinomą reikia atskirti nuo atipinio karcinoido. Karcinomoje turėtų būti randama daugiau negu 11 mitozių 2 mm^2, nekrozės esti gausesnės.

Adenoplokščialąstelinė karcinoma. Adenoplokščialąstelinė karcinoma turi liaukinį ir plokščialąstelinį komponentus. Kiekvienas komponentas turi sudaryti ne mažiau kaip 10 proc. naviko. Abu komponentai gali būti skirtingo diferenciacijos laipsnio. Nediferencijuotas didelių ląstelių karcinomos komponentas diagnozės nekeičia. Stromoje kartais matoma amiloido. Adenoplokščialąstelinę karcinomą reikia atskirti nuo plokščių ląstelių karcinomoje esančių plaučių alveolių ar bronchiolių intarpų, kurie nėra liaukinė naviko diferenciacija.

Sarkomatoidinė karcinoma. Sarkomatoidine karcinoma vadinamas blogos diferenciacijos epitelinis plaučių navikas, turintis sarkomos ar sarkomą primenančių komponentų (šeivinių ir (ar) gigantinių ląstelių). Imunohistocheminės naviko savybės priklauso nuo to, kokie karcinomos ir sarkomos tipai sudaro naviką. Epitelinį naviko komponentą padeda nustatyti dažymas citokeratinui ir EMA (epitelio membranos antigenui) aptikti. Karcinoma, sudaryta vien iš šeivinių ląstelių, gali būti neigiama visiems epiteliniams žymenims. Tokiu atveju ją sunku atskirti nuo sarkomos. Naviko ląstelės dažnai būna vienu metu teigiamos citokeratinui, vimentinui, karcinoembrioniniam antigenui ir lygiųjų raumenų žymenims. Gigantinių ląstelių karcinoma gali būti teigiama TTF-1. Plaučių blastomos fetalinės adenokarcinomos komponentas būna teigiamas epiteliniams žymenims (citokeratinui, epitelio membranos antigenui ir karcinoembrioniniam antigenui) ir neuroendokrininiams žymenims (chromograninui A).

Karcinoidas. Karcinoidą sudaro monomorfiškos daugiakampės ląstelės, turinčios grūdėtą chromatiną branduoliuose ir neryškius branduolėlius, negausią eozinofilišką citoplazmą. Onkocitinio tipo naviko ląstelių citoplazma yra gausi eozinofiliška. KI67 žymeniui teigiamų ląstelių daugiau randama atipiniuose karcinoiduose. Karcinoido ląstelių formuojamos organoidinės struktūros gali būti panašios į paragangliomos. Suklaidinti gali ir paragangliomai būdingos S-100 teigiamos „palaikomosios“ ląstelės. Šie navikai atskiriami naudojant žymenis citokeratinui – paragangliomų ląstelių reakcija šiems žymenims būna neigiama. Šeivinių ląstelių karcinoidą reikia diferencijuoti nuo mezenchiminių navikų. Papilinio tipo karcinoidai primena sklerozuojančią plaučių hemangiomą. Epitelinio tipo karcinoidai panašūs į krūties ir prostatos navikų metastazes plaučiuose. Atskiriama naudojant imunohistochemines reakcijas (pvz., nervinių ląstelių adhezijos molekulių žymenį CD56, chromograniną), įrodančias neuroendokrininę naviko kilmę.

Dažniausiems plaučių navikams būdingi imunohistocheminiai žymenys pateikiami 3.7–1 lentelėje.

3.7–1 lentelė. Plaučių navikams būdingos imunohistocheminės reakcijos.

Imunohistocheminis žymuo	PLK	SLK	ADK	DLNK	ADPLK	SAK	KA
PANCK	+	+	+	–	+	+	+
Cam5.2	+	–	+	–	+		
CK5/6	+	–	–	–	+/–		
CK7	–	–	+	–	+		
CK20	–	–	–	–	–		
CEA	+		+				
EMA		+	+		+	+	
P40	+	–	–	–	+/–	+/–	–
P63	+	–	–	–	+/–	+/–	–
TTF-1	–	+	+	+/–	+/–	+/–	+/–
BerEP4		+					
CD56		+		+			+
Chromograninas		+		+		+/–	+
Sinaptofizinas		+		+			+
Pax-5		+					
CD99		+					+
Tiroglobulinas			–				
GCDFR-15			–				
CD57							+
S-100							+

Santrumpos. PLK – plokščių ląstelių karcinoma; SLK – smulkių ląstelių karcinoma; ADK – adenokarcinoma; DLNK – didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma; ADPLK – adenoplokščialąstelinė karcinoma; SAK – sarkomatoidinė karcinoma; KA – karcinoidas; PANCK – pancitokeratinas (angl. *pancitokeratin*); Cam5.2 – 53 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo; CK5/6 – 56–58 kDa molekulinio svorio citokeratinų žymuo; CK7 – 54 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo; CK20 – 48 kDa molekulinio svorio citokeratino žymuo; CEA – karcinoembrioninis antigenas (angl. *carcinoembryonic antigen*); EMA – epitelinis membraninis antigenas (angl. *epithelial membrane antigen*); P40 – *P40* geno žymuo; P63 – *P63* geno žymuo; TTF-1 – skydliaukės transkripcijos faktorius 1 (angl. *thyroid transcription factor-1*); BerEP4 – epitelinio antigeno antikūnas (angl. *epithelial antigen antibody*); CD56 – nervinių ląstelių adhezijos molekulių žymuo (angl. *neural cell adhesion molecule*); Pax-5 – *Pax-5* geno žymuo; CD99 – 30–32 kDa molekulinio svorio ląstelių paviršinio glikoproteino žymuo; GCDFP-15 – didelių cistų ligos skysčio baltymo 15 žymuo (angl. *gross cystic disease fluid protein 15*); CD57 – Švano (Schwann) ląstelių su mielinu susijusio glikoproteino žymuo; S-100 – dimerinio rūgščiojo kalcį surišančio baltymo žymuo; + žymuo būdingas; – žymuo nebūdingas; +/– žymuo gali būti.

Literatūra

1. Pathology & Genetics of Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of Tumors. Edited by Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Lyon: IARCPrecc, 2004.
2. Leslie KO, Wick MR. Practical pulmonary pathology, a diagnostic approach. Toronto: Churchill Linvingstone, 2005.
3. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung based on AJCC/UICC TNM. 7th edition. Protocol web posting date: Feb. 1, 2011. Internetinė prieiga: <http://www.cap.org/apps/docs/committees/ cancer/ cancerprotocols/2011/Lung11protocol.pdf>.
4. An immunohistochemical vade mecum. Dr Paul W Bishop. Consultant Histopathologist Wythenshawe Hospital, South Manchester, M23 9LT. UK. Version date May 2010. Internetinė prieiga: <http:// eimmunohistochemistry.info/web/histopathology_help.htm>.
5. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Edited by Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Lyon: IARCPrecc, 2015.

3.8 Kraujo žymenų reikšmė plaučių vėžio diagnostikai ir eigai vertinti

Navikų žymenimis vadinamos medžiagos, kurias gamina navikinė ląstelė arba normali ląstelė reaguodama į neoplaziją. Jų galima aptikti organizmo skysčiuose. Naviko žymenys leidžia įtarti vėžį, prognozuoti ligą ir įvertinti gydymo veiksmingumą. Navikų žymenų gali būti randama ląstelių citoplazmoje, branduolyje, membranos paviršiuje, kraujyje. Jų atsiradimas ir koncentracijos kitimas paprastai būna susijęs su naviko atsiradimu ir augimu.

Kraujo žymenys dėl nepakankamo jautrumo ir specifiškumo diagnozuojant plaučių vėžį klinikinėje praktikoje nėra labai paplitę, tačiau citokeratino 19 fragmentas 21-1 (angl. *cytokeratin fragment 21-1* – CYFRA 21-1), karcinoembrioninis antigenas (angl. *carcinoembryonic antigen* – CEA), neuronui specifinė enolazė (angl. *neuron-specific enolase* – NSE), progastriną išlaisvinantis peptidas (angl. *progastrin-releasing peptide* – ProGRP) ir plokščių ląstelių karcinomos antigenas (angl. *squamous cell carcinoma antigen* – SCCA) gali suteikti papildomos informacijos apie gydymo efektyvumą ir ligos eigą.

Citokeratinai yra struktūriniai baltymai, aptinkami epiteliniame audinyje. Iš visų kraujo žymenų CYFRA 21-1 pasižymi didžiausiu diagnostiniu jautrumu nesmulkių ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) diagnozuoti. Jo koncentracija koreliuoja su plaučių vėžio išplitimu, mažėja, kai chemoterapija veiksminga, yra nepriklausomas prognozinis NSLPV žymuo.

Karcinoembrioninis antigenas priklauso onkofetalinių glikoproteinų grupei. Padidėjusi šio antigeno koncentracija kraujo serume dažniau aptinkama sergant adenokarcinoma ir didelių ląstelių karcinoma. Šis žymuo yra vertingas gydymo efektyvumui vertinti ir ankstyvam plaučių vėžio atsinaujinimui aptikti. Didelė pradinė CEA koncentracija kraujo serume yra nepalankus prognozinis žymuo, koreliuojantis su plaučių vėžio išplitimu.

Neuronui specifinė enolazė yra audiniui specifinis žymuo – fermentas, aptinkamas centrinės ir periferinės nervų sistemos neuronuose, neuroendokrininėse APUD sistemos ląstelėse, eritrocituose. Smulkių ląstelių plaučių vėžiu (SLPV) sergančių ligonių kraujyje NSE koncentracija gali viršyti normą net kelis kartus. Gydymo kontrolei NSE naudojama panašiai, kaip ir kiti vėžio žymenys. Jos koncentracija koreliuoja su plaučių vėžio progresavimu arba atsinaujinimu, didėja, kai gydymas yra neveiksmingas. Progastriną išlaisvinantis peptidas, kaip ir NSE, pasižymi didžiausiu jautrumu diagnozuojant SLVP. Abiejų žymenų radimas padidina diagnostinį jautrumą. ProGRP koncentracija labai padidėja jau ankstyvose SLPV stadijose ir toliau didėja ligai progresuojant.

Plokščių ląstelių karcinomos antigenas gali būti naudojamas plokščių ląstelių vėžio gydymo veiksmingumui vertinti. Jį sėkmingai gydant, SCCA koncentracija mažėja, ligai progresuojant – didėja. Vėžiui atsinaujinant, SCCA koncentracija kraujyje gali padidėti net keliais mėnesiais anksčiau, negu recidyvas ar metastazės pasireikš kliniškai. Dažniausiai SCCA koncentraciją rekomenduojama tirti kartu su CEA.

Navikų žymenys plaučių vėžiui diagnozuoti tiriami gana retai, nes nepasižymi pakankamu diagnostiniu jautrumu ir specifiškumu. Vis dėlto yra duomenų, kad įmanoma pasiekti 80 proc. diagnostinį jautrumą, jei liga yra I–III stadijos, ir 90 proc. jautrumą – jei liga IV stadijos. Atskirų žymenų diagnostinis specifiškumas yra nuo apytiksliai 90 proc. iki 15 proc. Kai kurios gretutinės ligos, pavyzdžiui, inkstų nepakankamumas, gali lemti klaidingą navikų žymenų koncentracijų padidėjimą, todėl geresnių rezultatų galima pasiekti tik paneigus gretutines ligas ir tiriant kelių navikų žymenų derinius: CEA, CYFRA 21-1, SCCA įtarus NSLPV (ar juo sergant), o ProGRP, NSE, CEA arba CYFRA 21-1 – SLPV. Kitų navikų žymenų, tokių kaip karbohidratinio antigeno CA 125, naviko žymens CA 19-9 ir su naviku asocijuoto glikoproteino TAG-72.3, diagnostinis jautrumas svyruoja nuo 25 proc. iki 40 proc. CA 125 ir TAG-72.3 dažniausiai randami sergant NSLPV, tačiau jie nepadidina pirmiau minėtų žymenų derinių jautrumo.

Histologinis tyrimas yra labai svarbus plaučių vėžio diagnostikai, gydymui ir prognozei. Keli moksliniai tyrimai parodė kai kurių navikų žymenų (ypač SCCA, ProGRP ir NSE) ryšį su histologiniu naviko tipu. Padidėjęs SCCA 99 proc. tikslumu rodo esant NSLPV, o didelė serumo NSE ir ProGRP koncentracija – didelę SLPV tikimybę. Nors ProGRP būdingas SLPV, bet gali būti aptinkamas ir kai kuriems NSLPV, dažniausiai plokščių ląstelių karcinoma sergantiems ligoniams.

Kiti navikų žymenys, pavyzdžiui, CEA ir CYFRA 21-1, yra jautresni NSLPV, bet ryšys su histologiniais požymiais nėra iki galo aiškus. CEA koncentracija dažniau padidėja sergant adenokarcinoma, tačiau gali padidėti ir esant SLPV. Panašūs rezultatai gaunami ir tiriant CA 15.3 arba CYFRA 21-1. Sekvenavus žmogaus genomą ir nustačius navikų genezės kelius, išaiškėjo, kad sutrikusios funkcijos arba mutavusiems baltymams tenka ypač svarbus vaidmuo. Todėl, sparčiai tobulėjant proteomikos tyrimams, vis daugiau tokių baltymų, dalyvaujančių perduodant ląstelių proliferacijos signalus, galima aptikti kraujyje ir kituose organizmo skysčiuose. Tiriant šiuos baltymus arba jų antikūnus, galima ne tik aptikti naviką, bet ir prognozuoti riziką jam išsivystyti ateityje.

Daugelį baltymų, reguliuojančių ląstelės ciklą, koduoja onkogenai. Dėl šių genų mutacijų gali atsirasti baltymų, kurie tampa aktyvūs ir nuolatos skatina ląstelių augimą ir proliferaciją (pvz., rasgeno koduojamas p21 baltymas) arba yra neaktyvūs ir

neslopina ląstelių proliferacijos (pvz., p53 baltymas). Šie baltymai gali būti tiriami įtarus plaučių vėžį. Baltymo ras-p21 koncentracijos didėjimas yra prognozinis ir ankstyvas naviko žymuo asmenims, turintiems riziką susirgti plaučių vėžiu. Taikant imunofermentinės analizės ir imunobloto metodus, iki 34 proc. ligonių, sergančių plaučių vėžiu, randama padidėjusi mutavusio p53 baltymo koncentracija. Jam patekus į sisteminę kraujotaką, susidaro p53 baltymo antikūnai, kurių randama iki 25 proc. SLPV atvejų. Dabar tiriami ir kiti galimi navikų žymenys.

Vis dėlto specialiose navikų žymenų naudojimo rekomendacijose pabrėžiama, kad kol kas navikų žymenys nėra tinkami nei ligonių atrankai, nei plaučių vėžio diagnostikai. Rekomenduojama juos tirti diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Jie taip pat tinka gydymo veiksmingumui ir ligos progresavimui vertinti. Galiojančios rekomendacijos apibendrintos 3.8–1 ir 3.8–2 lentelėse.

3.8–1 lentelė. Navikų žymenų naudojimo rekomendacijos plaučių vėžio atvejais.

Žymuo	Siūloma naudoti	Patikimumo lygmuo
NSE	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Randama didelė koncentracija yra labai specifiška SLPV.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
	Progresavimui vertinti. Bloga prognozė, jei randama didelė koncentracija sergant SLPV ar NSLPV.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
	SLPV gydymo veiksmingumui vertinti.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
CEA	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Didelė koncentracija yra labai specifiška adenokarcinomai.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
CYFRA 21-1	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Didelė koncentracija yra labai specifiška plokščių ląstelių karcinomai. Geriausias NSLPV žymuo.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
	Prognozei vertinti. Randama didelė koncentracija yra nepalanki NSLPV prognozė.	Rekomenduota naudoti klinikinėje praktikoje.
	NSLPV gydymo veiksmingumui vertinti.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
	NSLPV atkryčiui nustatyti sparčiai didėjant koncentracijai.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
ProGRP	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Randama didelė koncentracija turi didelį specifiškumą SLPV. Geriausias SLPV žymuo.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
	SLPV gydymo veiksmingumui vertinti.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
ProGRP	SLPV atkryčiui patvirtinti sparčiai didėjant koncentracijai.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.
SCCA	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Randama didelė koncentracija yra labai specifiška plokščių ląstelių karcinomai.	Klinikinėje praktikoje naudojama, bet vertė klinikiniais tyrimais neįrodyta.

Santrumpos. CEA – karcinoembrioninis antigenas; CYFRA 21-1 – citokeratino 19 fragmentas; NSE – neuronui specifinė enolazė; NSLPV – nesmulkių ląstelių plaučių vėžys; ProGRP – progastriną išlaisvinantis peptidas; SCCA – plokščių ląstelių karcinomos antigenas; SLPV – smulkių ląstelių plaučių vėžys.

3.8–2 lentelė. Rekomenduojami kraujo žymenys plaučių vėžio eigai vertinti.

Histologinis tipas	Prieš gydymą	Stebėsena po gydymo
Adenokarcinoma Didelių ląstelių karcinoma	CYFRA 21-1 ir CEA	CYFRA 21-1 ir (ar) CEA
Plokščių ląstelių karcinoma	CYFRA 21-1, SCCA ir CEA	CYFRA 21-1 ir (ar) CEA arba CYFRA 21-1 ir (ar) SCCA
Smulkių ląstelių karcinoma	NSE ir ProGRP	NSE ir (ar) ProGRP

Pastaba. Naudojant kelis žymenis, pagerėja diagnostinis jautrumas. Jei pirmą kartą atlikus tyrimus randama padidėjusi tik vieno žymens koncentracija, tolesnę stebėseną pakanka atlikti tik matuojant šį vieną rodiklį.

Vertinant gydymo efektyvumą arba ligos eigą, reikia tirti žymens koncentracijos pokyčius. Naviko žymens dinamika yra svarbesnė negu individualios jo reikšmės. Kartotiniai to paties žymens tyrimai turi būti atliekami tuo pačiu metodu atitinkamais laiko tarpais:

- prieš gydymą (nustatoma atskaitinė reikšmė);
- praėjus savaitei po pirminio gydymo (siekiant įsitikinti operacijos radikalumu, medikamentinio gydymo veiksmingumu);
- gydymo metu ar po gydymo, kilus įtarimų, kad vėžys atsinaujina arba atsirado metastazių.

Žymens koncentracijos didėjimas ar mažėjimas, net ir neišeinantis už pamatinių verčių intervalo ribų, yra kliniškai svarbus:

- terapinis atsakas geras, jei buvusi padidėjusi naviko žymens koncentracija sumažėja;
- didėjanti naviko žymens koncentracija leidžia įtarti ligos progresavimą;
- žymens koncentracijos sumažėjimas iki pamatinio verčių intervalo rodo viso naviko pašalinimą arba remisiją;
- vėl padidėjusi naviko žymens koncentracija, nors gydant ji buvo sumažėjusi ir pateko į pamatinių verčių intervalą, rodo, kad liga atsinaujino;

- nuolatos padidėjusi ar trumpam sumažėjusi žymens koncentracija, kuri nesugrįžta į pamatinių verčių intervalą, rodo nesant gydymo poveikio.

Navikų žymenis reikėtų interpretuoti atsižvelgiant į kitų laboratorinių tyrimų rezultatus ir klinikinius požymius:

- CEA koncentracija gali būti didesnė rūkančių žmonių kraujyje;
- CEA, CYFRA 21-1 ir ProGRP koncentracija gali padidėti sergant lėtine inkstų liga;
- dėl naviko citolizės po 24–72 val. nuo chemoterapijos pradžios NSE koncentracija kraujyje padidėja, tačiau vėliau sumažėja per savaitę ar po pirmojo gydymo ciklo. Be to, NSE koncentracija gali klaidingai padidėti, jei kraujas iki centrifugavimo laboratorijoje išbūna ilgiau kaip 60 minučių.

Įprastinių kraujo serume aptinkamų baltyminių biožymenų trūkumai skatina ieškoti naujų potencialių serumo žymenų, galinčių pagerinti diagnostikos galimybes ir papildyti šiuo metu turimus diagnostinius tyrimus. Neseniai, plėtojant naujos kartos sekoskaitos ir kitas pažangias molekulinės diagnostikos technologijas, atrasti tokie perspektyvūs skystosios biopsijos biožymenys, kaip miRNR, cirkuliuojanti naviko DNR ir cirkuliuojančios naviko ląstelės. Tačiau, atsižvelgiant į mažą jų koncentraciją ir sudėtingus aptikimo metodus, šių žymenų pritaikomumas kasdienėje praktikoje kol kas yra ribotas. Dar viena nauja potencialių žymenų grupė yra autoantikūnai, reaguojantys su unikaliais autologinių ląstelių antigenais, susiformuojančiais vystantis navikui. B ląstelės, reaguodamos į su naviku susijusių antigenų radimąsi, pradeda gaminti didelio afiniškumo autoantikūnus, kurie kraujotakoje yra aptinkami jau esant ankstyvoms vėžio stadijoms. Serumo autoantikūnai yra biochemiškai gerai žinomos molekulės, jas galima lengvai aptikti, o tai supaprastina tyrimo metodų kūrimą. Deja, pavienių autoantikūnų tyrimai nepasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu, todėl yra bandomi įvairūs kelių autoantikūnų deriniai, taip pat autoantikūnų deriniai su kitais baltyminiais žymenimis.

Apibendrinant galima teigti, kad serumo baltyminiai žymenys (SCCA, CEA, CYFRA 21-1, NSE ir ProGRP) dėl nepakankamo diagnostinio jautrumo ir specifiškumo nėra tinkami pirminei plaučių vėžio diagnostikai ir negali atstoti kitų diagnostinių metodų. Tačiau, paneigus gretutines ligas, tiriant kelių žymenų derinius ir stebint vieno ar kelių žymenų dinamiką, šie žymenys gali būti naudingi prognozuojant ligos eigą ir vertinant gydymo veiksmingumą.

Literatūra

1. Brandt-Rauf PW, Pincus MR. Molecular markers of carcinogenesis. Pharmacol Ther 1998; 77: 135–148.
2. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. Eur Respir J 1994; 7: 186–197.

3. Foa P, Fornier M, Miceli R, Seregni E, Santambrogio L et al. Tumor markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21.1 in resectable non-small cell lung cancer. Anticancer Res 1999; 19: 3613–3618.
4. Guidelines on lung cancer. Internetinė prieiga: <http://www.egtm.eu/professionals/lung_cancer>.
5. HENRY'S Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22nd ed. McPherson RA, Pincus MR, eds. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 1504 p.
6. Holdenrieder S, Wehlnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. BRJ 2017; 116: 1037–1045.
7. Huang L, Zhoul JG, Yao WX, Tian X, Lv SP et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. Oncotarget 2017. Internetinė prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571001>.
8. Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilnius: VU l-kla, 2008. 409 p.
9. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y et al. The combination of the tumour markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. Biomed research International 2017. Internetinė prieiga: <https:// doi.org/10.1155/2017/2013989>.
10. Molina R, Auge JM, Escudero JM, Marrades R, Viñolas N et al. Mucins CA 125, CA 19–9, CA 15.3, and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21–1, CEA, SCC, and NSE. Tumor Biol 2008; 29: 371–380.
11. Molina R, Auge JM, Bosch X, Escudero JM, Viñolas N et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: correlation with histology. Tumor Biol 2009; 30: 121–129.
12. Molina R, Auge JM, Filella X, Viñolas N, Alicarte J et al. Progastrin-releasing peptide (Pro-GRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21–1, and NSE in patients with lung cancer. Anticancer Res 2005; 25: 1773.
13. Molina R, Marrades RM, Auge JM, Escudero JM, Viñolas N et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 427–437.
14. Pincus MR, Friedman FK. Oncoproteins in the detection of human malignancies. Mol Diagn 2003; 1: 23–38.
15. Pollan M, Varela G, Torres A, de la Torre M, Ludeña MD et al. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA 125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. Int J Cancer 2003; 107: 781–790.
16. Sears CR, Mazzone PJ. Biomarkers in lung cancer. Clin Chest Med 2020; 41: 115–127.
17. Segawa Y, Kageyama M, Suzuki S, Jinno K, Takigawa N et al. Measurement and evaluation of serum anti-p53 antibody levels in patients with lung cancer at its initial presentation: a prospective study. Br J Cancer 1998; 78: 667–672.
18. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 379–392.
19. Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Diamandis P, Fritsche HA, Lilja H, Cham DW, Schwartz M, eds. Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. Washington: AACC Press, 2002, p. 517–521.
20. Wang H, Qian J. Serum pro-gastrin-releasing peptide in diagnosis of small cell lung cancer: A metaanalysis. J Can Res Ther 2016; 12: C260–C263.
21. Zhang X, Liu M, Zhang X, Wang Y, Dai L. Autoantibodies to tumor-associated antigens in lung cancer diagnosis. Adv Clin Chem 2021; 103: 1–45.

3.9 Intervencinės radiologijos diagnostikos metodai

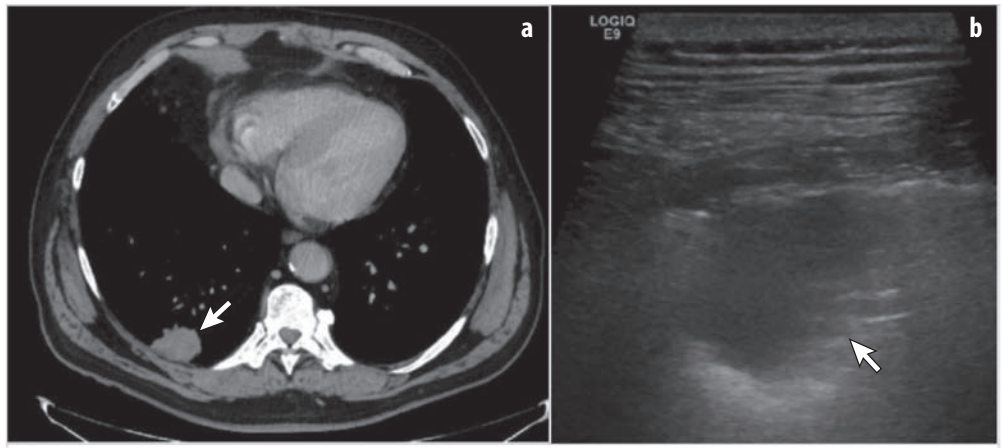
Intervencinių radiologinių tyrimų vieta diagnozuojant plaučių vėžį. Šiuolaikiniai radiologiniai tyrimai, kaip antai kompiuterinė tomografija (KT), leidžia aptikti vieno milimetro dydžio pakitimus plaučiuose. Tačiau šių pakitimų kilmė dažnai yra neaiški, todėl reikalingas morfologinis ištyrimas.

Plaučių vėžio atveju dažniausiai yra pradedama nuo mažiausiai komplikacijų sukeliančios bronchoskopijos ir endobronchinės biopsijos. Tačiau kai židinys yra plaučio periferinėje dalyje, galimi keli biopsijos metodai – bronchoskopinė plaučių biopsija, kontroliuojama rentgenu, perkutaninė (transtorakalinė) biopsija, kontroliuojama KT ar ultragarsiniu tyrimu (UG) (3.9–1 pav. ir 3.9–2 pav.).

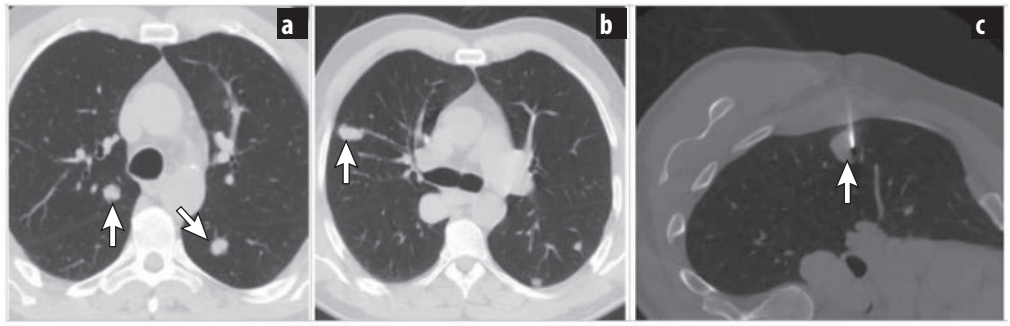
Metodo pasirinkimui svarbu, kad jau atliekant pirmą procedūrą būtų gaunama pakankamai medžiagos morfologiniam ištyrimui, o pats tyrimas sukeltų kuo mažiau komplikacijų, būtų patogus pacientui ir gydytojui. Nors šiuo metu visuotinai priimto standarto, kokiu būdu turėtų būti atlikta plaučių židinių biopsija, nėra, dažniausiai pradinis invazinis tyrimas yra bronchoskopija (žr. 3.5 sk. „Bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai“).

Bronchologinių tyrimų tikslumas esant periferiniams plaučių židiniams yra mažesnis, palyginti su centriniais plaučių dariniais. Todėl nepavykus gauti medžiagos bronchologiniais metodais, rekomenduojami alternatyvūs metodai – plaučių ar krūtinės ląstos sienos židinių biopsija, kontroliuojant procedūrą KT ar UG (3.9–3 – 3.9–5 pav.).

Plaučių židinių perkutaninė (transtorakalinė) biopsija. Ultragarsiniu tyrimu kontroliuojama plaučio biopsija yra atliekama realiuoju laiku, matant adatą, jos kryptį ir taikinį, tačiau šis tyrimas neleidžia pamatyti židinių, kuriuos dengia oras (garso bangos yra išsklaidomos), todėl giliau plautyje esančio darinio, kurį dengia sveikas plaučio audinys, biopsija yra negalima. Atliekant KT kontroliuojamą biopsiją matomi visų lokalizacijų plaučių dariniai, todėl biopsiją galima atlikti ir iš giliau esančių darinių. KT tyrimui yra naudojama jonizuojančioji spinduliuotė (rentgeno spinduliai), tačiau yra optimizuojami skenavimo parametrai, pasirenkamas minimalus skenavimo laukas.



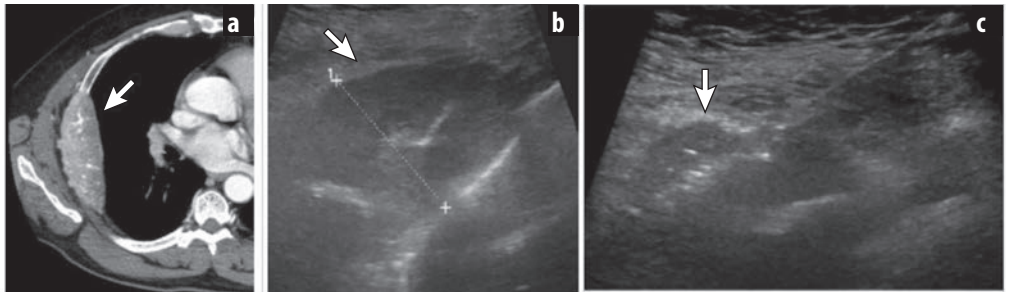
3.9–1 a, b pav. Dešiniojo plaučio apatinės skilties subpleurinis židinys (parodytas rodyklėmis) kompiuterinės tomografijos (a) ir ultragarsinio tyrimo (b) vaizduose. Atlikus perkutaninę biopsiją diagnozuota plaučio adenokarcinoma.



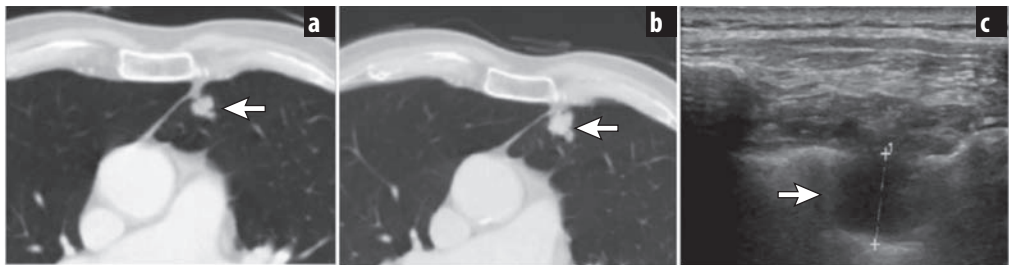
3.9–2 a, b, c pav. Abiejų plaučių solidiniai aiškių, policiklinių ribų židiniai (parodyti rodyklėmis) kompiuterinės tomografijos vaizduose (a ir b). Atlikus kompiuterinės tomografijos kontroliuojamą transtorakalinę biopsiją (c) (rodykle parodyta adata, esanti židinyje), diagnozuotos prostatos karcinomos metastazės plaučiuose.

Indikacijos transtorakalinei plaučių židinio biospijai atlikti:

- neinformatyvus bronchoskopinės biopsijos rezultatas, kai išlieka piktybinio naviko įtarimas (kai bioptatas imamas iš centrinio plaučių darinio);
- solitarinis plaučio židinys, kuris yra 0,8 cm ir didesnis ir neturi nepiktybiniams dariniams būdingų radiologinių požymių;
- krūtinės ląstos sienos audinių, šonkaulių ir tarpuplaučio dariniai.



3.9–3 a, b, c pav. Kompiuterinės tomografijos (a) ir ultragarsinio tyrimo (b ir c) vaizduose matomas dešinės pusės penkto šonkaulio padidėjusios vaskuliarizacijos darinys su kaulo detrukcija. Atlikus biopsiją (c), diagnozuota šviesių ląstelių naviko metastazė kaule.



3.9–4 a, b, c pav. Kompiuterinės tomografijos vaizduose (a ir b) matomas kairiojo plaučio židinys. Atlikus ultragarsu kontroliuojamą biopsiją (c), diagnozuota plaučių neuroendokrininė adenokarcinoma (parodyta rodykle).

Kontraindikacijos transtorakalinei plaučių židinio biospijai atlikti:

Absoliučios kontraindikacijos:

- paciento nesutikimas atlikti procedūrą ar nebendraujantis pacientas (išskyrus atvejus, kai procedūra atliekama konsiliumo sprendimu ar pagal gyvybines indikacijas);
- biopsijos rezultatas neturės reikšmės tolesniam paciento gydymui;
- anemija (hemoglobino <80 g/l);
- trombocitopenija (trombocitų <50 × 10^9/l);
- kraujo krešėjimo sutrikimai (INR >1,5 – angl. *International normalised ratio*).

Santykinės kontrindikacijos:

- sudėtingas ir rizikingas biopsinės adatos kelias (arti kraujagyslinės struktūros, centriniai kvėpavimo takai);

- buliozinė emfizema;
- nesuvaldomas kosulys (absoliuti, jei darinį dengia sveika plaučio parenchima);
- ligonis turi tik vieną plautį;
- sunkus plaučių funkcijos sutrikimas;
- įtariamas echinokokas;
- plautinė arterinė hipertenzija (absoliuti, jei darinys yra centrinėje plaučio dalyje).

Įvairių paciento fiziologinių funkcijų pakitimai, kaip antai koaguliacijos sutrikimai, anemija, gretutinės būklės ir ligos (pvz., plaučių emfizema ar būklė po pneumektomijos, plautinė hipertenzija), taip pat vartojami vaistai (pvz., slopinantys krešėjimą) didina komplikacijų riziką, todėl tokiomis situacijomis būtina vartojamų vaistų režimo korekcija ar speciali priežiūra.

Vaistai, veikiantys kraujo krešėjimą, ir jų nutraukimo laikas iki planuojamos invazinės procedūros pateikiami 3.9–1 lentelėje.

3.9–1 lentelė. Kraujo krešėjimą slopinantys vaistai ir jų nutraukimo laikas iki invazinės procedūros.

Vaistas	Rekomenduojama vaisto nevartojimo iki procedūros trukmė
Varfarinas	1–8 dienos
Nefrakcionuotas heparinas	2–6 val., jei skiriamas į veną 12–24 val., jei skiriamas į poodį
Mažos molekulinės masės heparinai	24 val.
Fondaparinuksas	36 val.
Naujieji peroraliniai antikoaguliantai (apiksabanas, dabigatranas, rivaroksabanas)	1–2 dienos (priklauso nuo inkstų funkcijos ir glomerulų filtracijos greičio)
Desirudinas	2 val.
Aspirinas	7–10 dienų
Dipiridamolis	2 dienos
Cilostazolis	2 dienos
Tienopiridino preparatai (klopidogrelis, prasugrelis, tiklopidinas, tikagreloris)	klopidogrelis ir tikagreloris – 5 dienos prasugrelis – 7 dienos tiklopidinas – 10–14 dienų

Nejautra, naudojamos priemonės ir paciento paruošimas procedūrai. Visas minimaliai invazines radiologines diagnostines procedūras galima atlikti vietinės nejautros sąlygomis, atliekant odos ir poodžio infiltraciją vietinio anestetiko tirpalu. Dažniausiai naudojamas lidokaino ar bupivakaino tirpalas.

Plona adata (adatos skersmuo yra <1 mm) atliekamos aspiracinės punkcijos ir paimama medžiagos citologiniam ištyrimui, o stora adata (adatos skersmuo >1 mm) paimamas biopsinio audinio gabaliukas, kuriame išlieka struktūra. Jei diagnozei nustatyti užtenka citologinio ištyrimo, atliekama aspiracinė biopsija, o siekiant gauti medžiagos histologiniam tyrimui – atliekama stulpelinė biopsija.

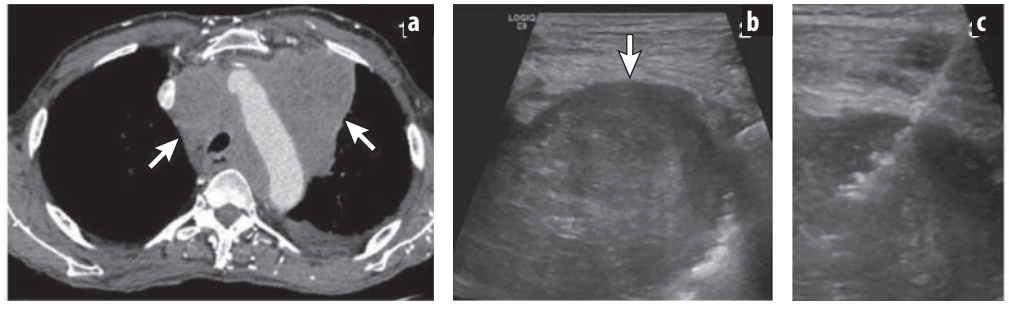
Didesnis adatos skersmuo bei stulpelinė biopsija sukelia didesnį audinių pažeidimą, todėl komplikacijų rizika yra santykinai didesnė, tačiau paimtos medžiagos kiekis yra didesnis, todėl bendras stulpelinės biopsijos jautrumas, specifiškumas ir diagnostinis tikslumas yra didesni.

Prieš tyrimą pacientas turi būti bent 4 val. nevalgęs, nutraukęs kraujo krešėjimą slopinančių vaistų vartojimą (žr. 3.9–1 lentelę).

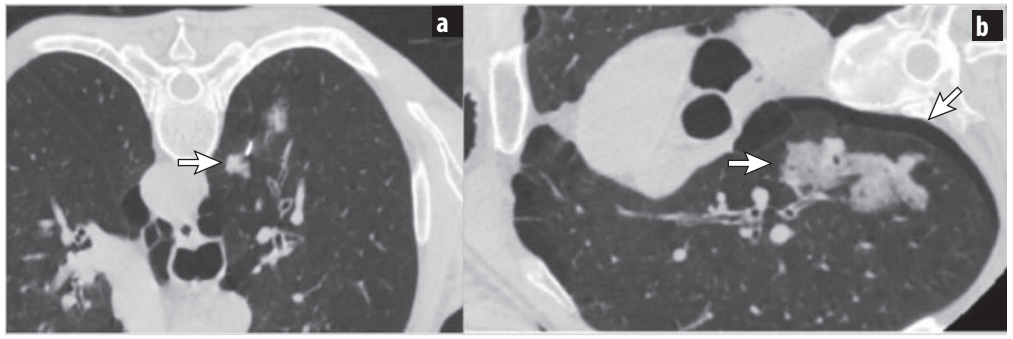
Komplikacijos. Dažniausiai pasitaikančios transtorakalinės plaučių biopsijos komplikacijos yra skausmas ir vazovagalinės reakcijos (10–50 proc.), pneumotoraksas (3.9–6 pav.) (17–26 proc.) ir plaučio kraujosruva (3.9–6, 3.9–7, 3.9–8 pav.) (4–27 proc.), biopsijos kelio navikinė „tarša“ (0,012–0,061 proc.) ir oro embolija (3.9–8 pav.) (iki 0,061 proc.).

Visas komplikacijas būtų galima suskirstyti į didžiąsias ir mažąsias pagal tai, ar reikalingas specifinis susidariusios komplikacijos gydymas. Jei reikia gydymo – komplikacija yra didžioji, o jei gydymo nereikia – mažoji. Palyginus bendrą komplikacijų skaičių, statistiškai reikšmingai daugiau jų pasitaiko, kai procedūra atliekama stora adata, tačiau jei palygintume didžiąsias komplikacijas, reikšmingo skirtumo tarp plonos ir storos adatos biopsijos nėra.

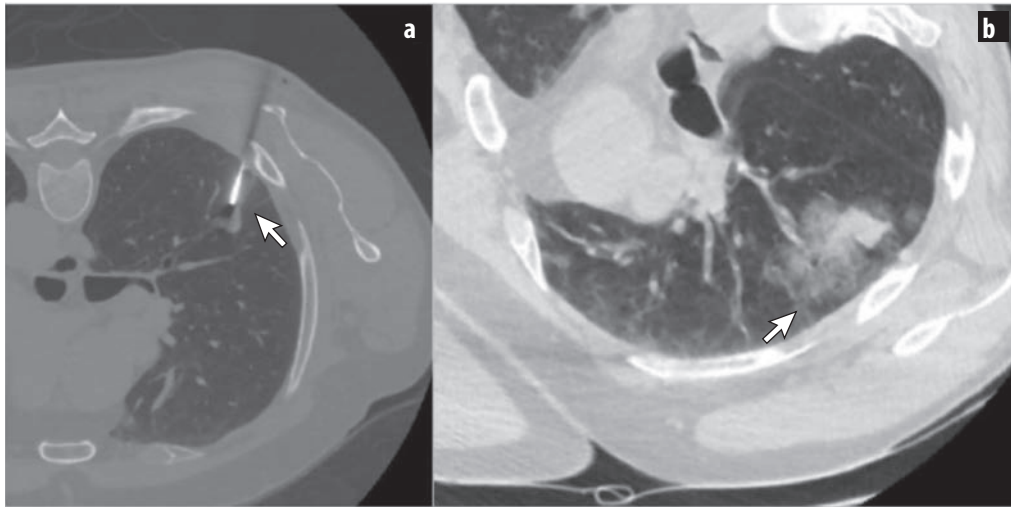
Komplikacijų riziką didina mažas židinio dydis, jo pobūdis, didesnis atstumas nuo pleuros iki židinio, pleuros kirtimo kampas, punkcijų skaičius ir plaučių emfizemos buvimas.



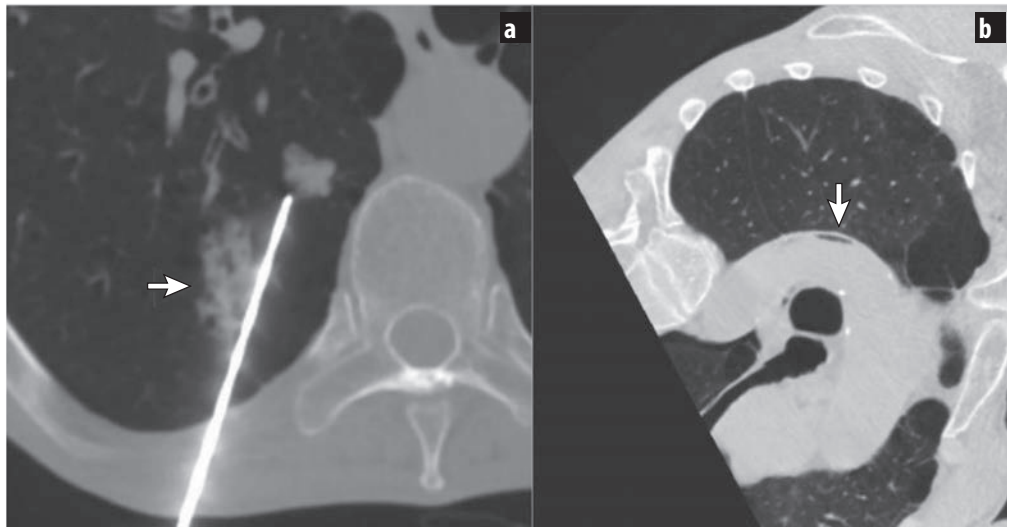
3.9–5 a, b, c pav. Kompiuterinės tomografijos vaizde (a) matomi navikiniai dariniai tarpuplautyje. UG tyrime (b irc) matomi heterogeniški navikiniai tarpuplaučio dariniai. Atlikus ultragarsu kontroliuojamą jų biopsiją (b ir c), diagnozuota plaučių smulkių ląstelių karcinoma.



3.9–6 a, b pav. Kompiuterinės tomografijos vaizde (a) matomas dešiniojo plaučio darinys (parodytas rodykle). Po biopsijos (b) matoma nedaug oro dešinėje pleuros ertmėje (juoda rodyklė) ir kraujosruva (balta rodyklė).



3.9–7 a, b pav. Kompiuterinės tomografijos vaizde matoma dešiniojo plaučio židinio punkcija (a). Po procedūros (b) matoma plaučio kraujosruva (balta rodyklė).



3.9–8 a, b pav. Kompiuterinės tomografijos (KT) vaizde (a) matoma dešiniojo plaučio židinio punkcija (biopsinė adata ir nedidelė plaučio kraujosruva – balta rodyklė). Po procedūros atliktoje kontrolinėje KT (b) matomas oras aortos lanke (balta rodyklė) – oro embolija.

Literatūra

1. Zhan P, Zhu QQ, Miu YY, Liu YF, Wang XX et al. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and CT-guided transthoracic lung biopsy for the diagnosis of peripheral lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res 2017; 6: 23–34.
2. Kandarpa K, Machan L. Handbook of interventional radiologic procedures. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P 478.
3. Dietrich CF, Nuernberg D. Interventional ultrasound: a practical guide and atlas. Georg Thieme Verlag KG. 2015. 94 p.
4. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 2013; 368: 2113–2124.
5. Tomoyasu Y, Mukae K, Suda M et al. Allergic reactions to local anesthetics in dental patients: analysis of intracutaneous and challenge tests. Open Dent J 2011; 5: 146–149.
6. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. Eur Radiol 2017; 27: 138–148.
7. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax 2015; 70: ii1–ii54.
8. Wu CC, Maher MM, Shepard J-AO. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. AJR 2011; 196: W678–82.
9. Otto S, Mensel B, Friedrich N et al. Predictors of technical success and rate of complications of image-guided percutaneous transthoracic lung needle biopsy of pulmonary tumors. PLoS ONE 2015; 10: e0124947.
10. Ramaswamy R, Narsinh KH, Tuan A, Kinney TB. Systemic air embolism following percutaneous lung biopsy. Semin Intervent Radiol 2014; 31: 375–377.

4. PLAUČIŲ VĖŽIO IŠPLITIMAS IR STADIJOS

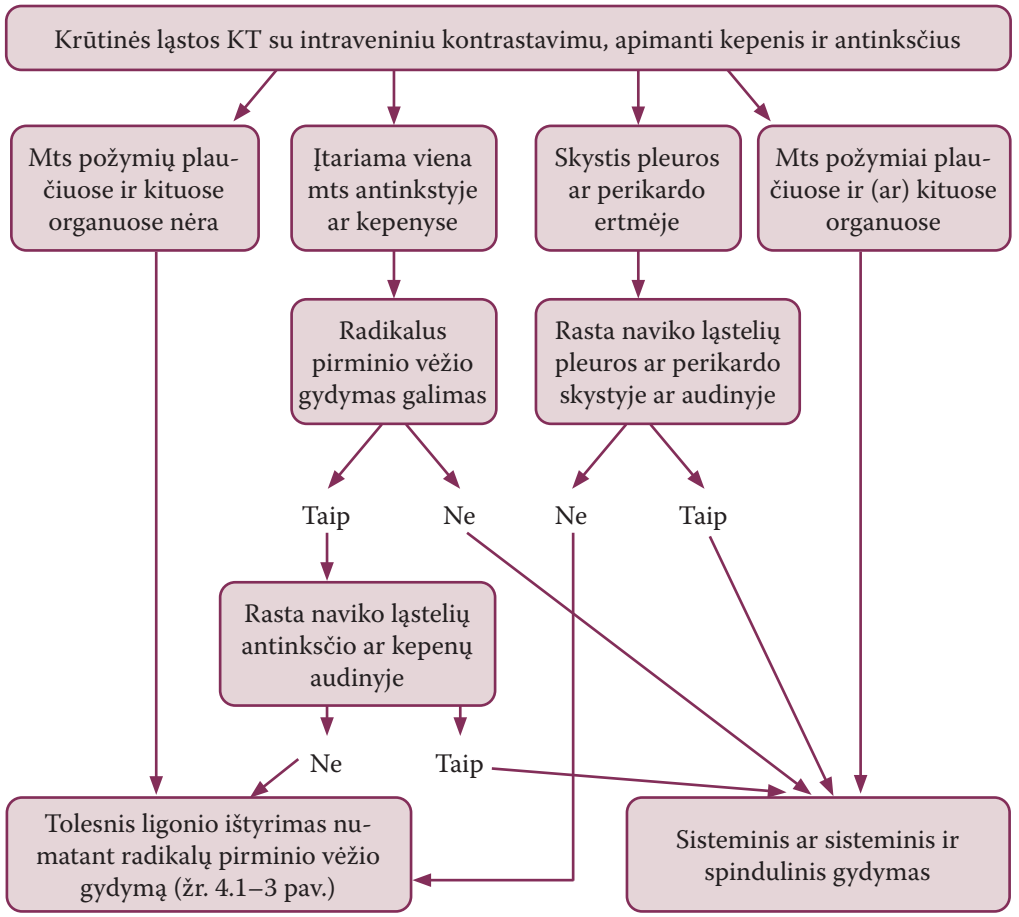
4.1 Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas

Plaučių vėžio gydymo taktikai parinkti ir ligos prognozei įvertinti labai svarbu išsiaiškinti jo išplitimo laipsnį, nes sergant nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu, daliai ligonių gali būti skiriamas radikalusis chirurginis ar spindulinis gydymas. Svarbu prisiminti, kad plaučių vėžio stadija nustatoma pagal didžiausius patvirtintus patologinius pakitimus [1].

Pirmasis plaučių vėžio išplitimo įvertinimo metodas turėtų būti krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) su intraveniniu kontrastavimu, apimanti kepenis ir antinksčius (4.1–1 pav.). Šiuo tyrimu pirmiausia įvertinama, ar yra matomų metastazių plaučiuose ar kituose organuose. Ligoniams, kuriems pagal KT ir paskui pagal pozitronų emisijos tomografijos su KT (PET-KT) tyrimo duomenis galimas radikalusis pirminio naviko chirurginis (ar spindulinis) gydymas, tačiau antinkstyje ar kepenyse įtariama tik viena metastazė, būtina atlikti jos biopsiją ar diagnostinę rezekciją [2–4].

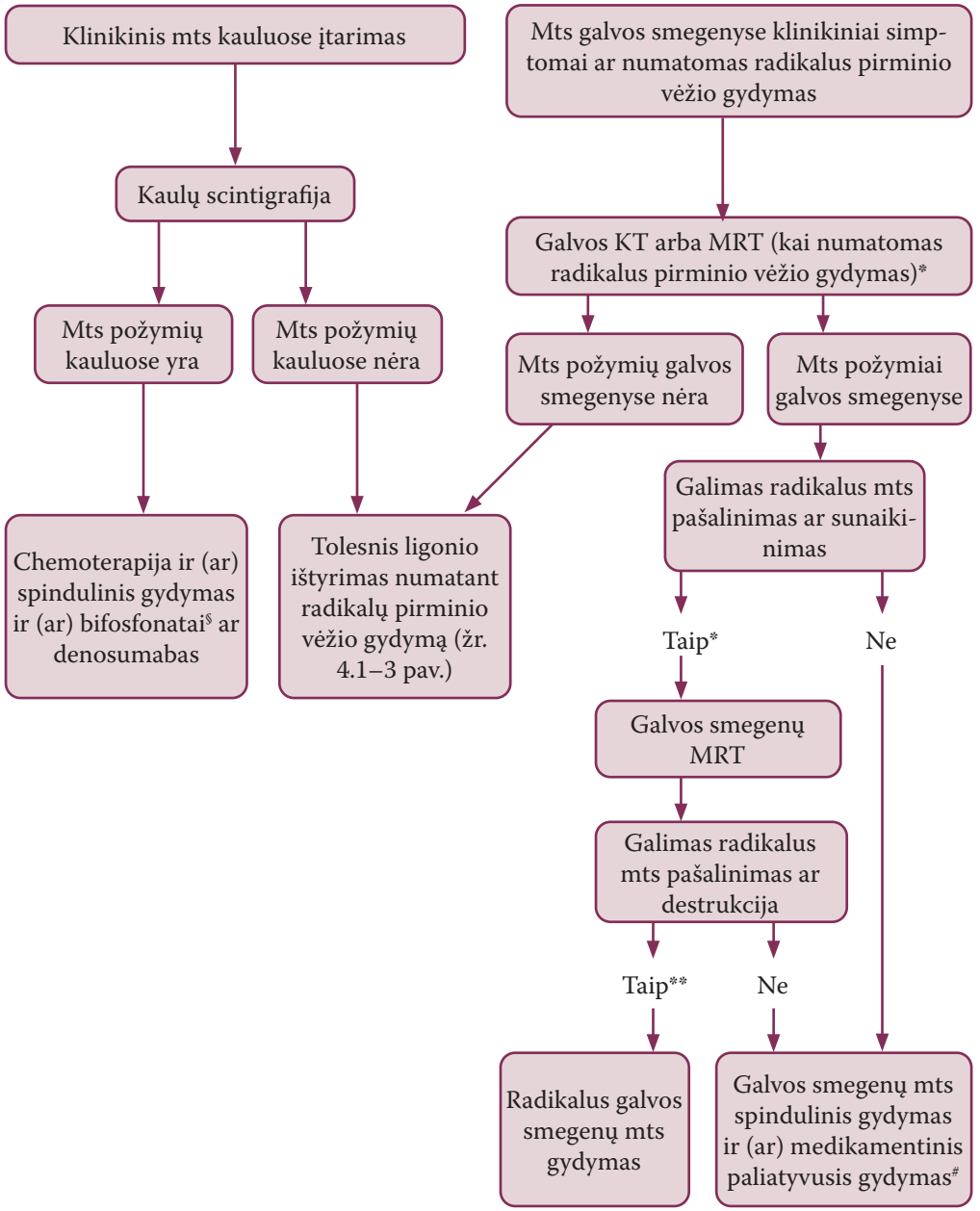
Atlikus krūtinės ląstos vaizdinimo tyrimą ir aptikus skysčio pleuros ar perikardo ertmėje, naviko išplitimą galima morfologiškai patvirtinti atlikus atitinkamai pleuros ar perikardo ertmės punkciją (saugiausia šias procedūras kontroliuoti ultragarsiniu vaizdu), pleuros adatinę biopsiją, pleuroskopiją arba videoasistuojamąją torakoskopinę operaciją (angl. *video-assited thoracoscopic surgery* – VATS) [5, 6].

Jei KT tyrimu ar kitais neinvaziniais tyrimais tolimųjų metastazių neaptinkama, įvertinamas plaučių naviko dydis (T stadija) ir jo išplitimas į tarpuplautį (N stadija). Išplitusio į tarpuplautį naviko tinkamumo rezekuoti požymiai yra šie: naviko sąlyčio su tarpuplaučiu ilgis mažesnis kaip 3 cm; sąlytis su aortos apskritimu mažesnis kaip 90°; išlikęs riebalinis sluoksnis tarp tarpuplaučio ir naviko. Radiologiniai plaučių vėžio netinkamumo rezekuoti požymiai yra naviko plitimas į trachėjos keterą ir aor-



4.1–1 pav. Pirmasis nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapas. Plaučių vėžio išplitimo įvertinimas pagal radinius, aptiktus atlikus kompiuterinę krūtinės ląstos tomografiją. KT – kompiuterinė tomografija; mts – metastazės.

tos, pagrindinių plaučių arterijų ar stemplės apgaubimas didesniu kaip 180° kampu [7–9]. Praktiškai sudėtingiausias klausimas yra tiksliai ištirti sritinių limfmazgių (ne)pažeidimą (t. y. patikslinti N stadiją). Ypač svarbu žinoti, ar yra vėžio ląstelių N2 (ar N3) limfmazgiuose, nes jų aptikimas šiuose limfmazgiuose rodo, kad plaučių vėžys yra išplitęs ne tik vietiškai. KT jautrumas ir specifiškumas N stadijai patikslinti yra santykinai nedidelis. Vienintelis vėžio pažeisto limfmazgio požymis KT vaizduose yra jo dydis (padidėjusiu limfmazgiu laikytinas didesnis negu 1 cm dydžio limfmazgis, vertinant jį trumpojoje KT vaizdų ašyje). Jei KT vaizduose matomi dėl kitos priežasties padidėję limfmazgiai, gali būti radiologiškai klaidingai nustatoma vėlyvesnė stadija, negu yra iš tikrųjų. Todėl reikia atlikti padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių morfologinį tyrimą [7–10]. Kita vertus, normalus limfmazgių dydis nepaneigia metastazių buvimo juose.



4.1–2 pav. Antrasis nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapas. Metastazių galvos smegenyse ar kauluose įvertinimo algoritmas. KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; mts – metastazės; PET – pozitronų emisijos tomografija; §zoledrono rūgštis, pamidronatas; *galvos smegenų MRT ir PET-KT atlikimo eiliškumas gali būti sukeistas; **viena metastazė, rečiau dvi ar trys metastazės ir didžiausios metastazės tūris <13 ml; #deksametazonas, vaistai nuo traukulių.

Antrasis nesmulkių ląstelių plaučių vėžio išplitimo įvertinimo etapas apima ištyrimą ieškant: 1) metastazių periferiniuose (viršraktikauliniuose, kaklo ir kt.) limfmazgiuose, 2) metastazių kauluose ir 3) metastazių galvos smegenyse (4.1–2 pav.).

Tyrimai rodo, kad galvos smegenų metastazių jau būna 10–20 proc. atvejų, kai diagnozuojamas nesmulkių ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) ir apie 50 proc. atvejų – imant visą šios ligos laikotarpį. Labai didelė galvos smegenų metastazių tikimybė ligoniams, kurių navike aptikta anaplazinės limfomos kinazės (ALK) geno mutacija ar tirozino kinazės receptorius ROS1.

Esant neurologinių simptomų ar numatant radikalų chirurginį (ar spindulinį) gydymą, rekomenduojama atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) (pirmojo pasirinkimo metodas) ir (ar) KT, o įtarus metastazes kauluose (esant kaulų skausmui, radiologiniams kaulų lūžių ar kitų pažeidimų požymiams, kraujo hiperkalcemijai, padidėjusiam kraujo šarminės fosfatazės aktyvumui) – kaulų scintigrafiją [11–13].

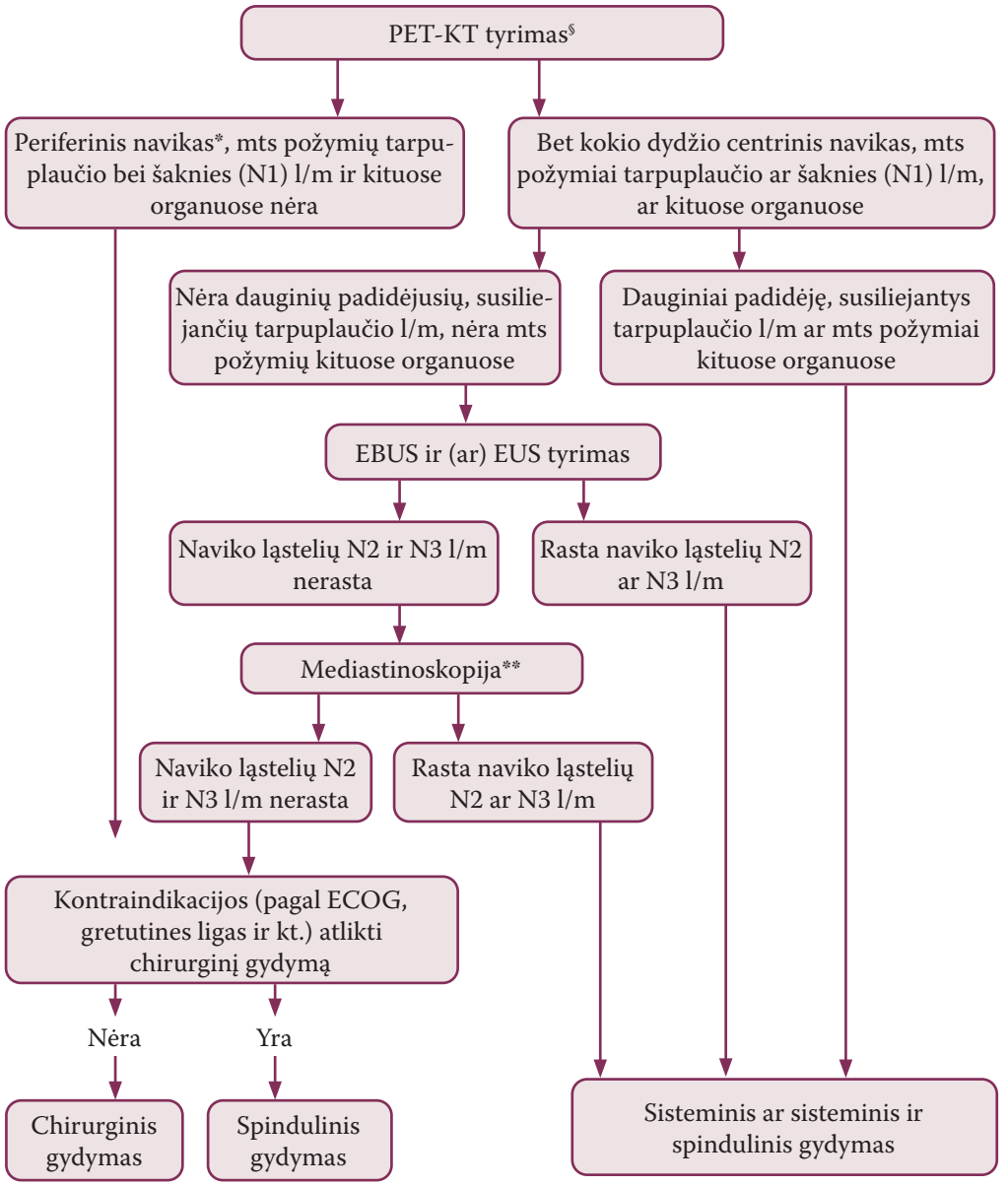
Metastazėms viršraktikauliniuose ar kaklo limfmazgiuose (N3) įvertinti rekomenduojamas ultragarsinis limfmazgių tyrimas. Radus padidėjusių limfmazgių, būtina atlikti jų punkciją ar biopsiją [2, 10]. Biopsinėje medžiagoje radus vėžio ląstelių, galimas tik sisteminis ir (ar) spindulinis gydymas.

Trečiasis tyrimo metodas yra PET-KT. PET-KT tyrimas būtinas visais atvejais, kai vis dar numatomas (galimas) radikalusis gydymas po pirmųjų dviejų etapų ištyrimo (4.1–3 pav.).

Šis tyrimas yra svarbus plaučių ir kitų organų metastazėms (ypač kauluose ir antinksčiuose) aptikti bei plaučių vėžio išplitimui į tarpuplaučio limfmazgius įvertinti [14, 15]. Kaip ir pirmame etape, aptiktą vieną tolimąją metastazę (išskyrus galvos smegenis) reikia ištirti morfologiškai.

Jei atlikus PET-KT metastazių požymių nerandama, didelė tikimybė, kad navikas neplinta į limfmazgius ir kitus organus. Tačiau tyrimai rodo, kad ne mažiau kaip 12 proc. atvejų pagal PET-KT duomenis nepakitusiuose limfmazgiuose, atlikus morfologinį tyrimą, bus rasta metastazių, nes PET-KT jautrumas metastazėms tarpuplaučio limfmazgiuose aptikti yra nuo 40 proc. iki 97 proc. Be to, adenokarcinoma yra klaidingai neigiamo PET-KT tyrimo rezultato rizikos veiksnys [7–9, 16–18]. Jei PET-KT tyrime matomi teigiami („švytintys“) limfmazgiai ar jų dydis yra ≥5 mm, būtina limfmazgio biopsija [19]. Biopsija netikslinga, jei matoma dauginių padidėjusių, susiliejančių tarpuplaučio limfmazgių (vertinama kaip metastazės limfmazgiuose) [20, 21].

Todėl dabar manoma, kad jei KT ir PET-KT duomenys metastazių požymių tarpuplaučio limfmazgiuose nerodo, šių limfmazgių tirti invaziniais metodais nebūtina tik esant periferiniam plaučių vėžiui (esančiam periferiniame plaučių trečdalyje), kai jo dydis ≤3 cm [10, 20, 22]. Tačiau atsimintina, kad adenokarcinomai būdingas



4.1–3 pav. Trečiasis nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapas. Ligonio, sergančio nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu, kuriam numatomas radikalusis pirminio vėžio gydymas, ištyrimo algoritmas. PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija; mts – metastazė; l/m – limfmazgis; N – nodus; ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); EBUS – endobronchinė sonoskopija; EUS – endostemplinė sonoskopija; §galvos smegenų MRT ir PET-KT atlikimo eiliškumas gali būti sukeistas; *esantis periferiniame plaučių trečdalyje ir jo dydis ≤3 cm. Jei plaučių vėžys – adenokarcinoma, visais atvejais rekomenduojamas invazinis tarpuplaučio limfmazgių tyrimas; **antrojo pasirinkimo metodas, kai nėra galimybės atlikti endosonoskopinę limfmazgių biopsiją.

ankstyvas metastazavimas, todėl visais jos atvejais rekomenduojamas invazinis tarpuplaučio limfmazgių ištyrimas. Kai yra bet kokio dydžio centrinis navikas (vidiniame, šalia šaknies esančiame plaučio trečdalyje ar viduriniame plaučio trečdalyje), invazinis tarpuplaučio limfmazgių tyrimas prieš numatomą radikalų gydymą yra privalomas net ir tais atvejais, kai atlikus KT ir PET-KT metastazių požymių tarpuplaučio limfmazgiuose nerandama [10, 22].

Kaip jau buvo minėta, jei PET-KT tyrimo būdu pokyčių aptinkama (plaučių šaknų ar tarpuplaučio limfmazgiai „švyti“), ligonį, kuriam potencialiai galimas radikalusis chirurginis ar spindulinis gydymas, būtina tirti toliau – atlikti endobronchinę sonoskopiją (angl. *endobronchial ultrasound* – EBUS) ir (ar) endoskopinę (endostemplinę) sonoskopiją (angl. *endoscopic ultrasound* – EUS) su tarpuplaučio limfmazgių punkcija, mediastinoskopiją ir (ar) diagnostinę torakoskopiją (priklausomai nuo įtariamo židinio lokalizacijos) [7–10].

Visais atvejais rekomenduojama tarpuplaučio limfmazgių invazinį tyrimą pradėti nuo endobronchinės arba endostemplinės sonoskopijos [23]. Endoskopinės sonoskopijos metu atkliktos limfmazgių biospijos jautrumas yra apie 73 proc., o specifiškumas apie 99 proc. [24]. Aptikus vėžio ląstelių, toliau tirti tarpuplaučio nereikia. Tačiau neradus vėžio ląstelių paneigti metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose negalima, todėl rekomenduojama atlikti mediastinoskopiją arba VATS [2, 7–10, 25].

Sergant pačios plaučių viršūnės vėžiu – vadinamuoju Pankosto naviku, kai numatomas radikalusis chirurginis gydymas, tikslinga atlikti magnetinio rezonanso tyrimą naviko išplitimui į nervinius rezginius ar stuburą įvertinti [10, 25].

Literatūra

1. Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E, ir kt. Klinikinė pulmonologija. Penktasis papildytas leidimas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2021.
2. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer. 3rd ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013; 143(5): 7S–37S.
3. Folkert MR, Timmerman R. Review of Treatment Options for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2015; 13(3): 186–193.
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27(5): v1–v27.
5. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee G. Interventional therapies for malignant pleural effusions: The present and the future. Respirology 2014; 19: 809–822.
6. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2004; 25: 587–610.
7. Howington JA, Blum MG; Chang AC; Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer. 3rd ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013; 143(5): e278S–e313S.

8. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard CJY, Faivre-Finn C, Lim E et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25: 1462–1474.
9. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2015; 26: 1573–1588.
10. Non-small cell lung cancer. NCCN Guidelines. Version 3.2022.
11. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol 2014; 6(3): 101–114.
12. Chi A, Komaki R. Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer. Cancers 2010; 2: 2100–2137.
13. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Frontiers in Oncology. Thoracic Oncology 2014; 4(248): 1–6.
14. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. Curr Radiopharm. 2020; 13(3): 195–203.
15. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, Marschner S, Roengvoraphoj O, Schmidt-Hegemann NS et al. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. Radiat Oncol 2020; 15(1): 88.
16. Pham TD, Watanabe Y, Higuchi M, Suzuki H. Texture analysis and synthesis of malignant and benign mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer on computed tomography. Thoracic Cancer 2016; 7: 473–480.
17. Kowalewski J, Szczęsny TJ. Is single-station N2 disease on PET-CT an indication for primary surgery in lung cancer patients? J Thorac Dis 2017; 9: 4828–4831.
18. Divisi D, Barone M, Crisci R. Current role of standardized uptake value max-derived ratios in N2 fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography non-small cell lung cancer. J Thorac Dis 2018; 10: 503–507.
19. Rami-Porta R, Call S, Dooms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, Vollmer I. Lung cancer staging: a concise update. Eur Respir J. 2018; 51(5): 1800190.
20. Sanz-Santos J, Call S. Preoperative staging of the mediastinum is an essential and multidisciplinary task. Respirology 2020; Suppl 2: 37–48.
21. Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A. Mediastinal staging for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2021; 10(1): 496–505.
22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl. 4): iv1–iv21.
23. Park K, Vansteenkiste J, Lee KH, Pentheroudakis G, Zhou C, Prabhash K, Seto T et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2020; (2): 191–201.
24. Jiang L, Huang W, Liu J, Harris K, Yarmus L, Shao W, et al. AME Lung Cancer Collaborative Group. Endosonography with lymph node sampling for restaging the mediastinum in lung cancer: A systematic review and pooled data analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 159(3): 1099–1108.e5.
25. Allehebi A, Kattan KA, Rujaib MA, Dayel FA, Black E, Mahrous M et al. Management of Early-Stage Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Consensus Statement of the Lung cancer Consortium. Cancer Treat Res Commun. 2022; 31: 100538.

4.2 Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas

Ligonį, kuriam patvirtintas plaučių vėžys ir jis pagal savo būklę yra potencialiai gydytinas, būtina toliau tirti. Tyrimo tikslas yra įvertinti ligos išplitimą (stadiją), ligonio funkcinę būklę (žr. 5.1 sk. „Ligonio funkcinės būklės įvertinimas“) ir gretutines ligas, galinčias turėti įtakos gydymo būdo parinkimui.

Kaip jau buvo minėta, prieš pradedant ligonį toliau tirti turi būti patvirtinta tiksli morfologinė plaučių vėžio diagnozė. Jei bronchoskopija nebuvo atlikta prieš tai (vėžys patvirtintas atlikus kitą invazinį tyrimą), ji turi būti atlikta. Taip pat paimta medžiagos morfologiniam tyrimui iš pleuros skysčio bei periferinių limfmazgių, jeigu jie yra padidėję. Būtina atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT), apimančią viršutinę pilvo dalį (jei nebuvo atlikta). Tyrimas turi būti atliktas su intraveniniu kontrastavimu. Pradiniai tyrimai (pirmasis etapas), kurie turi būti atlikti diagnozavus smulkių ląstelių plaučių vėžį, pateikti 4.2–1 lentelėje.

Atlikus pradinius tyrimus, daugeliu atveju jau galima žinoti ligos stadiją ir ligonio funkcinę būklę. Jei ligonio būklė pagal ECOG (Rytų kooperatinė onkologijos grupė, angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) yra 0–2 balai, jis yra potencialiai gydytinas.

Jei ligonio būklė yra sunki (pagal ECOG yra 3–4 balai), tačiau, tikėtina, nulemta paties plaučių vėžio (ne gretutinių ligų ar kitų veiksnių), ligonis potencialiai gali būti gydytinas chemoterapija ir radioterapija. Jei sunki ligonio būklė (pagal ECOG yra 3–4 balai) yra ne dėl plaučių vėžio, dažniausiai skiriamas geriausias simptominis (paliatyvusis) gydymas.

Nors smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV), kaip ir nesmulkių ląstelių plaučių vėžio, stadijos nustatomos pagal TNM klasifikaciją, klinikinėje praktikoje SLPV skirstomas į: neišplitusį, riboto išplitimo ir išplitusį (žr. 4.8 sk. „Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija“).

Atlikus pradinius tyrimus (pirmasis etapas), preliminariai patvirtinama neišplitusio, riboto išplitimo ar išplitusio SLPV diagnozė. Pavieniais atvejais, kai yra neišplitusi liga ir ligonis potencialiai yra tinkamas operaciniam gydymui (žr. 6.1 sk. „Chirurginis plaučių vėžio gydymas“), jam turėtų būti skiriamas pozitronų emisijos tomografijos KT (PET-KT) tyrimas (arba) ir izotopinis kaulų skenavimas (antrasis tyrimų etapas). Kitais atvejais atliekamas izotopinis kaulų skenavimas (metastazių kauluose paieška). Po šių tyrimų pakartotinai įvertinama SLPV stadija (žr. 4.2–1 pav.).

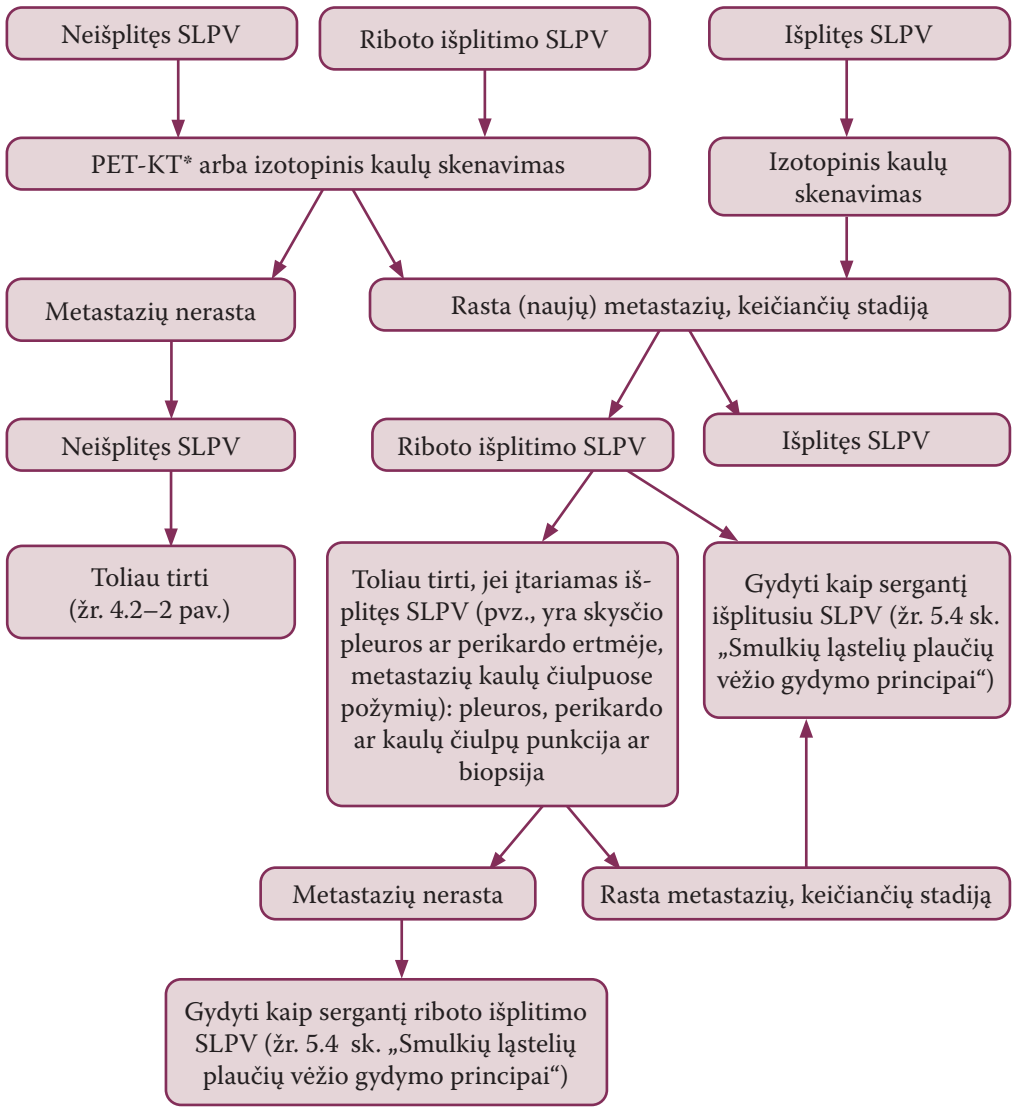
4.2–1 lentelė. Pradiniai klinikiniai bei instrumentiniai tyrimai, kurie turi būti atlikti ligoniui, diagnozavus smulkių ląstelių plaučių vėžį (pirmasis etapas).

Tyrimas	Komentaras
Ligos ir gyvenimo anamnezė, objektyvus ištyrimas	Įvertinti ligonio norą tirtis bei gydytis, jo būklę pagal ECOG, kūno svorio pokyčius, rūkymo stažą, buvusias ir esamas gretutines ligas, biopsinės medžiagos tyrimo rezultatus ir kt.
Kraujo tyrimai	Ištirti hemoglobino koncentraciją, leukocitų, trombocitų skaičių, kraujo dujas, atlikti rūgščių ir šarmų tyrimą. Jei reikia, ištirti šarminės fosfazės, kitų kepenų fermentų aktyvumą, elektrolitus, inkstų funkcijos žymenis, albumino koncentraciją
Krūtinės ląstos ir viršutinės pilvo dalies KT su iv kontrastavimu PET-KT tyrimas	Įvertinti pirminį naviką, galimas metastazes, tarpuplautį, pleurą, limfmazgius, kepenis, antinksčius Ligos išplitimui įvertinti prieš planuojant operacinį arba chemospindulinį gydymą
Bronchoskopija	Įvertinti pirminį naviką, endoskopinius plitimo į tarpuplautį požymius, kitų bronchų, trachėjos ir gerklų būklę
Kaklo limfmazgių ultragarsinis tyrimas	Įvertinti galimas metastazes kaklo limfmazgiuose
Plaučių funkcijų tyrimas	Jei numatomas chirurginis gydymas arba yra klinikinių indikacijų
Galvos smegenų KT (arba MRT*) su iv kontrastavimu	Nors MRT yra informatyvesnė negu KT, tačiau dėl santykinai riboto prieinamumo skirtina esant metastazių galvos smegenyse klinikiniam įtarimui

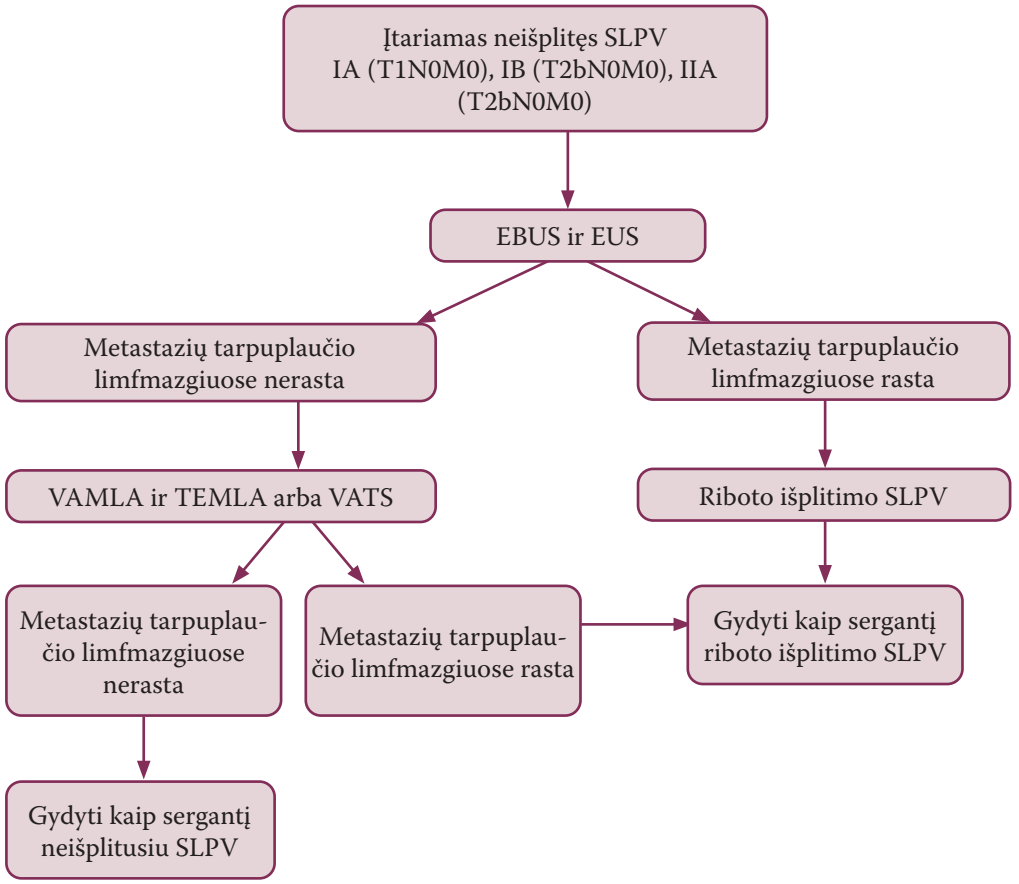
Pastaba. ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); KT – kompiuterinė tomografija; iv – intraveninis; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; * pirmojo pasirinkimo metodas; PET – pozitronų emisijos tomografija.

Ligoniui, kuriam patvirtinamas išplitęs SLPV, pradedamas gydyti (žr. 5.4 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai“). Ligoniui, kuriam, manoma, yra riboto išplitimo SLPV, būtina paneigti maligninį pleuritą, perikarditą, metastazes pleuroje, perikarde ar kaulų čiulpuose (kai yra įtarimas pagal klinikinius ar instrumentinius tyrimus). Jei metastazių aptinkama, ligonis pradedamas gydyti kaip sergantis išplitusiu SLPV (galima tik chemoterapija ir imunoterapija). Jei metastazių nerandama, ligonis pradedamas gydyti kaip sergantis riboto išplitimo SLPV (galima chemoterapija kartu su spinduliniu gydymu).

Ligonį, kuriam po antrojo tyrimų etapo yra tik neišplitusio SLPV požymių (pavieniai atvejai), būtina skubiai tirti toliau. Tai – trečiasis tyrimų etapas (žr. 4.2–2 pav.). Jei po jo metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose nerandama, galimas chirurginis gydymas. Jei metastazių aptinkama, ligonis gydomas kaip sergantis riboto išplitimo SLPV.



4.2–1 pav. Antrasis smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo etapas. SLPV – smulkių ląstelių plaučių vėžys; PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija; *pirmojo pasirinkimo metodas.



4.2–2 pav. Trečiasis smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo etapas. SLPV – smulkių ląstelių plaučių vėžys; EBUS – endobronchinė sonoskopija (angl. *endobronchial ultrasound*); EUS – endoskopinė (endostemplinė) sonoskopija (angl. *endoscopic ultrasound*); VAMLA – videoasistuojamoji mediastinoskopija (angl. *video-assisted mediastinal lymphadenectomy*); TEMLA – išplėstinė mediastinoskopija (angl. *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*); VATS – videoasistuojamoji torakoskopinė operacija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*).

Literatūra

1. Brierley JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. John Wiley and Sons,Ltd, 2017.
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. Chest 2017; 151: 193–203.
3. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 839–853.
4. Fruh M, De Ruysscher D,Popat S, Crino L, Peters S, Filip E et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl. 6): vi99–105.

5. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19: 1441–1464.
6. Glatzer M, Rittmeyer A, Müller J et al. Treatment of limited disease small cell lung cancer: the multidisciplinary team. Eur Respir J 2017; 50: 1700422.
7. Govidan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol 2006; 24: 4539–4544.
8. Harvey I Pass, David P Carbone et al, Principles and Practice of Lung Cancer: the official reference text of the IASLC, 4th edition, 2010, ISBN 978-0-78-177365-2.
9. Kuzdzal J et al. ESTS Textbook of Thoracic Surgery, Krakow 2014, Vol.1, ISBN: 978-83-7430-409-2.
10. Pangua C, Rogado J, Serrano-Montero G, Belda-Sanchís J, Álvarez Rodríguez B et al. New perspectives in the management of small cell lung cancer. World J Clin Oncol 2022; 13: 429–447.
11. Parson A, Daley A, Begh R et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of eraly stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010; 340: b5569.
12. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. J Clin Oncol 2015; 33: 4106–4111.
13. Smailytė G et al. Nacionalinis vėžio institutas, Vėžio registras 2015, ISSN: 2029-6274.

4.3 Radiologiniai plaučių vėžio išplitimo vertinimo metodai

Tiriant ligonius, sergančius plaučių vėžiu, vertinamas pirminis navikas, gretimų struktūrų pažeidimas, naviko plitimas į sritinius limfmazgius bei tolimosios metastazės. Šiuolaikinė stadijos nustatymo sistema pagrįsta TNM klasifikacija, kurioje nurodomas vietinis, sritinis ir tolimas vėžio išplitimas. Ji svarbi skiriant gydymą ir numatant ligos prognozę.

Krūtinės ląstos rentgenografija. Krūtinės ląstos rentgenograma yra pirmasis tyrimas įtarus plaučių vėžį. Pagal rentgenogramą preliminariai įvertinamas periferinio plaučių vėžio dydis. Centriniai navikai gali sukelti atelektazę ar obturacinį pneumonitą. Rentgenogramoje gali būti matoma skysčio pleuros ertmėse, kitų židinių plaučiuose, kaulinių struktūrų pažeidimas, diafragmos būklė, tarpuplaučio prasiplėtimas dėl padidėjusių limfmazgių. Tačiau dažniausiai šis tyrimas neleidžia tiksliai nustatyti vėžio stadijos. Todėl kiekvienam ligoniui, kuriam dėl jo būklės galimas papildomas ištyrimas ir gydymas, reikia atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT). Apie radiologinius plaučių vėžio požymius rašoma 3.3 sk. „Radiologiniai plaučių vėžio simptomai“.

Pirminio naviko (T) įvertinimas

Kompiuterinė tomografija. Tyrimo metu atliekamas ir kraujagyslių kontrastavimas į periferinę veną sušvirkščiant rentgenokontrastinės medžiagos. Kontrastavus plaučių ir tarpuplaučio kraujagysles, galima tiksliau įvertinti plaučių vėžio išplitimą. Atliekant KT, turi būti apimtas kaklas, krūtinės ląsta, kepanys, blužnis, antinksčiai. Pirminio naviko turi būti matuojami du matmenys plaučių lange – ilgiausioje ašyje ir statmenai šiai ašiai. Įvertinamas bronchų, tarpuplaučio, krūtinės sienos ir kitų matomų struktūrų pažeidimas. Pirminis navikas (T) vertinamas vadovaujantis plaučių vėžio TNM klasifikacijos 8-uoju leidimu (žr. 4.8 sk. „Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija“):

T1mi – minimaliai invazyvi adenokarcinoma;

T1a – didžiausias naviko matmuo ≤1 cm*;

T1b – navikas >1 cm, bet didžiausias naviko matmuo ≤2 cm*;

T1c – navikas >2 cm, bet didžiausias naviko matmuo ≤3 cm*;

T2 – didžiausias naviko matmuo >3 cm, bet ≤5 cm arba navikas, kai yra bent vienas iš šių požymių**:

- auga į pagrindinį bronchą, bet jo neperauga; atstumas iki trachėjos bifurkacijos nesvarbus;
- pažeidžia visceralinę pleurą;
- sukelia atelektazę ar obstrukcinį pneumonitą, plintantį į šaknies sritį, bet neapima viso plaučio;

T2a – navikas >3 cm, bet didžiausias naviko matmuo ≤4 cm;

T2b – navikas >4 cm, bet didžiausias naviko matmuo ≤5 cm;

T3 – navikas >5 cm, bet didžiausias naviko matmuo ≤7 cm arba navikas:

- tiesiogiai plintantis į krūtinės ląstos sieną, diafragmos nervą, parietalinį perikardą;
- sudarantis atskirą (-us) naviko mazgą (-us) toje pačioje skiltyje kaip ir pirminis navikas;

T4 – navikas >7 cm arba navikas, kuris plinta į diafragmą, tarpuplautį, širdį, stambiąsias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, stuburo slankstelius arba sudarantis atskirą (-us) naviko mazgą (-us) tame pačiame plautyje, bet skirtingoje skiltyje, kaip pirminis navikas.

Pastabos. *Bet kokio dydžio, net ir į pagrindinį bronchą paviršiumi, bet ne giliau kaip į broncho sienelę plintantis navikas, jis gali būti išplitęs proksimaliai į pagrindinį bronchą, klasifikuojamas kaip T1a. **T2 navikai, turintys šiuos požymius, klasifikuojami kaip T2a, jei didžiausias naviko matmuo ≤4 cm arba jei negalima įvertinti jo matmenų. Navikas vertinamas kaip T2b, kai jo matmuo >4 cm, bet didžiausias matmuo ≤5 cm.

Pagal KT duomenis preliminariai apsvarstoma galimybė atlikti plaučių rezekciją.

Radiologiniai tinkamumo atlikti plaučių rezekciją kriterijai yra šie:

- naviko ir tarpuplaučio sąlyčio ilgis mažesnis negu 3 cm;
- sąlytis su aortos apskritimu mažesnis kaip 90° (4.3–1 pav.);
- išlikęs riebalinio audinio sluoksnis tarp naviko ir tarpuplaučio (4.3–2 pav.).

Radiologiniai plaučių vėžio netinkamumo rezekcijai kriterijai yra šie:

- naviko plitimas į trachėjos keterą (4.3–3 pav.);
- aortos, pagrindinių plaučių arterijų ar stemplės apgaubimas didesniu kaip 180° kampu (tai rodo, kad navikas peraugo šias struktūras) (4.3–4 pav.).

Svarbu žinoti, kad navikai, kurių sąlyčio su tarpuplaučiu ilgis didesnis kaip 3 cm, bet be aiškios invazijos į jį, gali būti įvertinti netiksliai (4.3–5 pav.).

Nei kompiuterinė tomografija, nei magnetinio rezonanso tomografija nepadeda atskirti naviko invazijos į riebalinį tarpuplaučio audinį nuo uždegimo sukeltų tarpuplaučio pokyčių. Esant skysčio pleuros ertmėje ar pleuros sustorėjimų, matomų KT vaizduose, dažniausiai ligonį būtina papildomai ištirti, kad būtų galima atskirti piktybinį pleuritą ar pleuros karcinozę (tai atitinka M1a naviko stadiją) nuo nenavikinių pokyčių. Vertinant išplitimą į tarpuplautį ar krūtinės sieną, vien KT tyrimu gautos informacijos gali nepakakti, todėl reikėtų atlikti kitus tyrimus – krūtinės ląstos ultragarsinį tyrimą, bronchoskopiją (žr. 4.6 sk. „Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai“), mediastinoskopiją (žr. 4.7 sk. „Mediastinoskopija ir parasternalinė mediastinotomija“) ar kitus.

Pozitronų emisijos tomografija su KT. Esant galimybei, pozitronų emisijos tomografija su krūtinės ląstos KT (PET-KT) rekomenduojama visiems ligoniams, kuriems numatomas radikalusis gydymas. Metodo jautrumas ir specifiškumas vertinant tarpuplaučio limfmazgius yra didesnis negu kompiuterinės tomografijos. PET-KT sumažina nereikalingų torakotomijų skaičių, atlikus tyrimą iki numatomo gydymo. Daugiau apie PET-KT rašoma 4.4 sk. „Plaučių vėžio vaizdinimas branduolinės medicinos metodais“.

Magnetinio rezonanso tomografija. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) gali būti atliekama, kai reikia įvertinti *sulcus superior* (vadinamųjų Pankosto) navikų išplitimą minkštuosiuose audiniuose, nes MRT pranašesnė už KT vertinant perikardo, širdies ir stambiųjų kraujagyslių būklę. Be to, MRT gali būti kompiuterinės tomografijos alternatyva, kai tyrimą būtina atlikti ligoniams, kurie yra alergiški jodo preparatams. Daugiau apie MRT rašoma 4.5 sk. „Plaučių vėžio vaizdinimas magnetinio rezonanso tomografija“.

Ultragarsinis krūtinės ląstos tyrimas. Ultragarsinis tyrimas gali būti naudojamas įvairioms intervencinėms diagnostikos procedūroms kontroliuoti (pvz., atliekant kaklo limfmazgių, periferinių darinių, siekiančių pleurą ar krūtinės sieną, biopsiją, pleuros skysčio siurbimą ir kt.). Daugiau apie ultragarsinį krūtinės ląstos tyrimą rašoma 3.9 sk. „Intervencinės radiologijos diagnostikos metodai“.

Tarpuplaučio limfmazgių (N) ištyrimas

Sergant plaučių vėžiu, dažniausiai randamos metastazės to paties plaučio šaknyje (vadinamieji N1 limfmazgiai), tos pačios pusės (N2) arba priešingos navikui pusės (N3) tarpuplaučio limfmazgiuose. Nustatyti N stadiją ypač svarbu, nes tai lemia prognozę ir tinkamumą gydyti chirurginiu būdu (4.3–6 pav.).

Tiesioginis pirminio naviko išplitimas į gretimai esantį limfmazgį vertinamas kaip limfmazgio pažeidimas. Pradinę informaciją apie plaučių vėžio išplitimą tiksliausiai suteikia KT. Remiantis jos duomenimis parenkami tolesni tyrimai. Tačiau svarbu žinoti, kad vienintelis vėžio pažeisto limfmazgio nustatymo kriterijus kompiuterinės tomografijos vaizduose yra jo dydis (padidėjusiu laikytinas didesnis negu 1 cm dydžio limfmazgis, vertinant jį trumpojoje KT vaizdų ašyje). Todėl, jei KT vaizduose matomi dėl kitos priežasties padidėję limfmazgiai, radiologiškai klaidingai nustatoma vėlyvesnė stadija, negu yra iš tikrųjų. Tyrimai rodo, kad apie 40 proc. atvejų padidėjusiuose limfmazgiuose metastazių neaptinkama, tačiau jų randama maždaug 20 proc. nepadidėjusių limfmazgių. KT metodo jautrumas aptinkant padidėjusius limfmazgius siekia 57–61 proc., o specifiškumas – 79–82 proc. Ar limfmazgyje yra vėžio ląstelių, galima sužinoti tik atlikus jo morfologinį tyrimą, todėl visiems ligoniams, kuriems numatomas chirurginis gydymas, iki operacijos turėtų būti atliktas morfologinis limfmazgių ištyrimas. Biopsijai ar punkcijai pasirenkami lengviausiai pasiekiami (pvz., kaklo) limfmazgiai, kurie remiantis vaizdiniais metodais gali būti pažeisti vėžio.

Pasirinkta morfologinio ištyrimo (biopsijos) technika priklauso nuo pokyčių lokalizacijos. Pavyzdžiui, endobronchinis ultragarsinis tyrimas (EBUS), transtorakalinė adatinė punkcija (aspiracija) rekomenduojama ligoniams, kuriems įtariamas periferinis vėžys. PET-KT vaizdinimas naudingas prieš parenkant biopsijos vietą. Ligoniams, kuriems įtariamas ligos išplitimas limfmazgiuose, atliekama endoskopu kontroliuojama adatinė aspiracija (EUS-FNA), endobronchiniu ultragarsu kontroliuojama transbronchinė adatinė aspiracija (EBUS-TBNA), navigacinė bronchoskopija ar mediastinoskopija. EBUS labiausiai tinka 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L bei šaknų limfmazgių pokyčiams tirti, o EUS rekomenduojama 5, 7, 8 ir 9 limfmazgiams ištirti (žr. 4.6 sk. „Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai“).

Jei krūtinės ląstos KT rodo, kad tarpuplaučio limfmazgiai yra nepadidėję (t. y. mažesni negu 10 mm dydžio trumpojoje ašyje), o ligoniai tinkami gydyti chirurginiu būdu, rekomenduojama juos ištirti naudojant PET-KT. Jei atlikus šį tyrimą randama galimų piktybiškumo požymių pavieniuose tarpuplaučio limfmazgiuose, būtina atlikti jų morfologinį tyrimą, jei ligonis kitais atžvilgiais yra tinkamas chirurginiam gydymui (išskyrus atvejus, kai aptinkama tolimųjų metastazių arba neabejotinų metastazių N2 ar N3 srities limfmazgiuose, t. y. matoma 18F-deoksigliukozę kaupiančių limfmazgių grandinė). PET-KT tyrimo jautrumas metastaziniams pakitimams limfmazgiuose aptikti gali būti iki 84 proc., specifiškumas – iki 89 proc. Jei PET-KT metodu įtartinų limfmazgių nematoma, tolesnis jų tyrimas prieš operaciją nereikalingas. Tačiau nurodoma, kad vis tiek maždaug 10 proc. pagal PET-KT duomenis nepakitusių limfmazgių bus rasta metastazių.

Ištyrimo eiliškumas priklauso nuo jau turimos radiologinės informacijos, ligonio tinkamumo tyrimui, planuojamo gydymo ir kitų veiksnių (žr. 4.1 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“ ir 4.2 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“). Tyrimus reikėtų pasirinkti pagal galimą didžiausią informatyvumą ir mažiausią riziką ligoniui. Krūtinės ląstos KT turėtų būti atlikta prieš bet kurią intervencinę procedūrą.

Atskiri židiniai toje pačioje kaip pirminis navikas skiltyje (T3) arba ipsilateraliniai židiniai (T4 – tame pačiame plautyje kaip pirminis navikas, tik kitoje skiltyje) gali būti morfologiškai nepatikslinti, jei šalinami kartu su naviku.

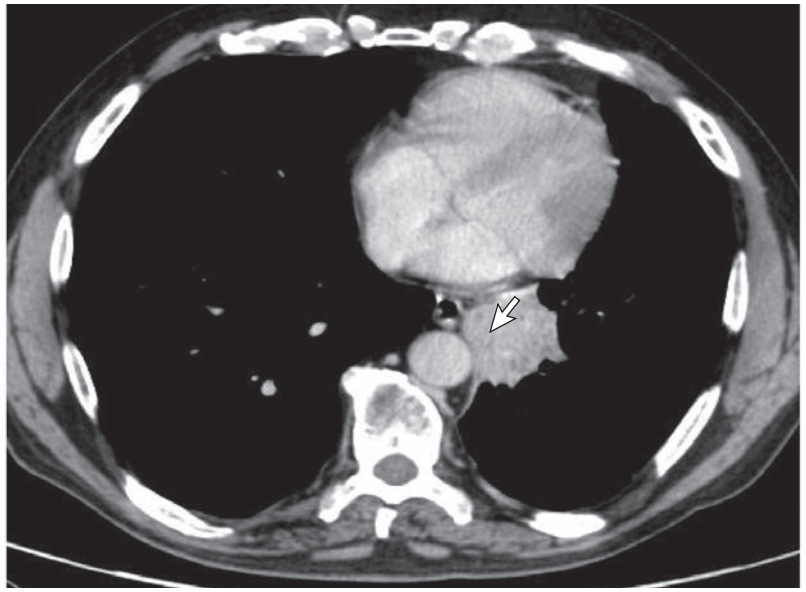
Pavienis židinys kitame plautyje, nei yra pirminis navikas (M1a), turi būti patvirtinamas morfologiškai, jei numatomas radikalusis chirurginis gydymas.

Tolimųjų metastazių (M1b) diagnostika

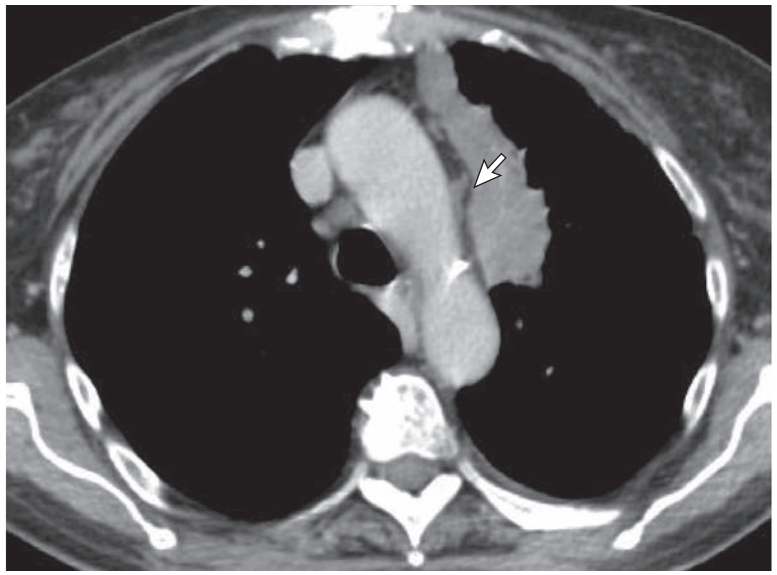
Daugumai ligonių, sergančių smulkių ląstelių plaučių vėžiu, ir ne mažiau kaip 40 proc. ligonių, sergančių nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), diagnozės nustatymo metu jau yra tolimųjų metastazių. Besimptomių metastazių aptinkama apie 10 proc. NSLPV sergančių asmenų. Metastazių paieškos principai yra šie:

- Jei metastazinė liga nustatyta KT tyrimu, papildomas vaizdinimas reikalingas tik tuomet, jei tai keistų gydymo taktiką.
- Įtariant metastazes kauluose, reikalingas kaulų vaizdinimas. Tinkamiausias tyrimas yra PET-KT. Ligoniams, turintiems klinikinių kaulų metastazių požymių, galima atlikti tos srities rentgenografiją. Jei rezultatai neaiškūs, turi būti atliekami papildomi tyrimai.
- PET-KT pasižymi didžiausiu jautrumu nustatant metastazes tarpuplaučio limfmazgiuose ir tolimąsias metastazes.
- Vaizdinimo metodais aptikus pavienę metastazę, pleuros ar perikardo skystį, reikalingas citologinis ar histologinis ligos IV stadijos patvirtinimas. Jei ligoniui galimas radikalusis gydymas, pavienės tolimosios metastazės turi būti patvirtintos biopsija ar kitais tyrimo metodais (pvz., MRT ar PET-KT).
- Įtarus intrakranijinę metastazę, taip pat III stadijos plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kuriems numatomas radikalusis gydymas, rekomenduojama atlikti galvos MRT (teikiama pirmenybė) arba KT.
- Antinksčiai yra dažna plaučių vėžio metastazių vieta. Antinksčių pakitimus galima nustatyti atliekant ultragarso, KT, MRT arba PET-KT tyrimus. Tačiau būtinas morfologinis metastazės patvirtinimas atliekant antinksčio biopsiją arba rezekciją, jei tai keistų gydymo taktiką.

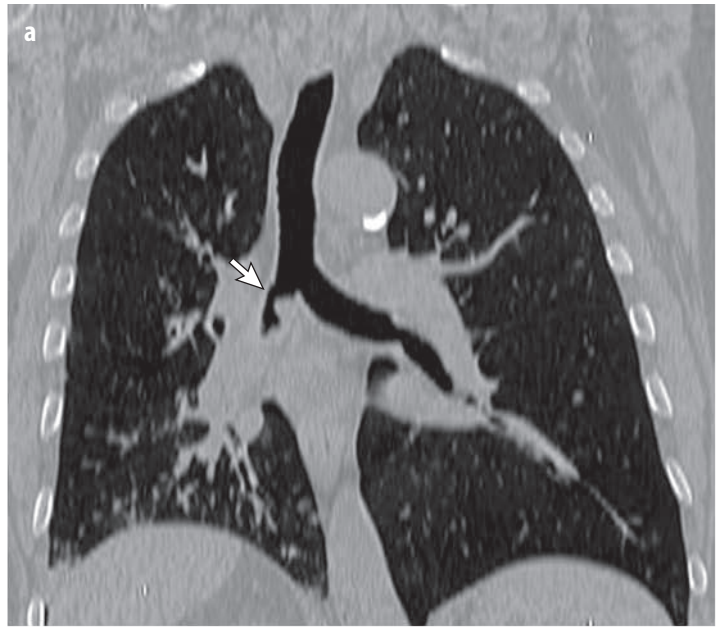
Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio išplitimo vertinimas. Ligoniui, kuriam įtartas ar diagnozuotas NSLPV ir numatomas plaučio vėžio gydymas (chirurginis, chemoterapija ir (ar) spindulinė terapija), rekomenduojama:

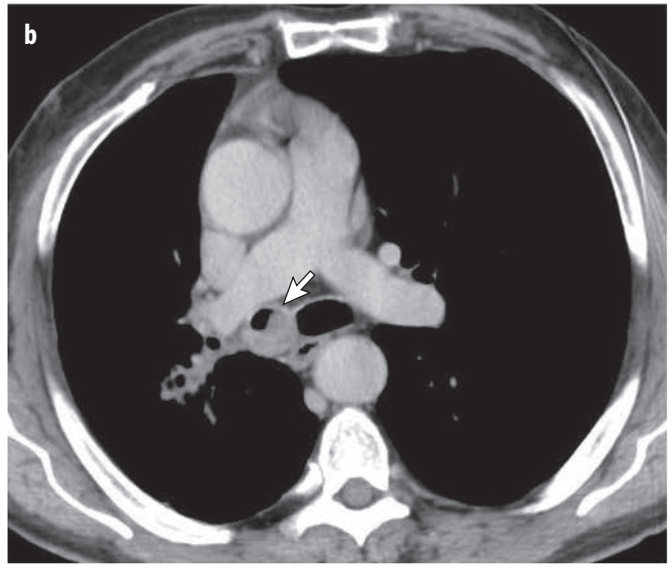


4.3–1 pav. Krūtinės ląstos KT (tarpuplaučio lange) matomas navikas (parodytas rodykle) kairiojo plaučio apatinėje skiltyje. Navikas prigludęs prie aortos, tačiau sudarantis <90° kampą su aortos apskritimu. Šiuo atveju aortos peraugimo tikimybė labai nedidelė.

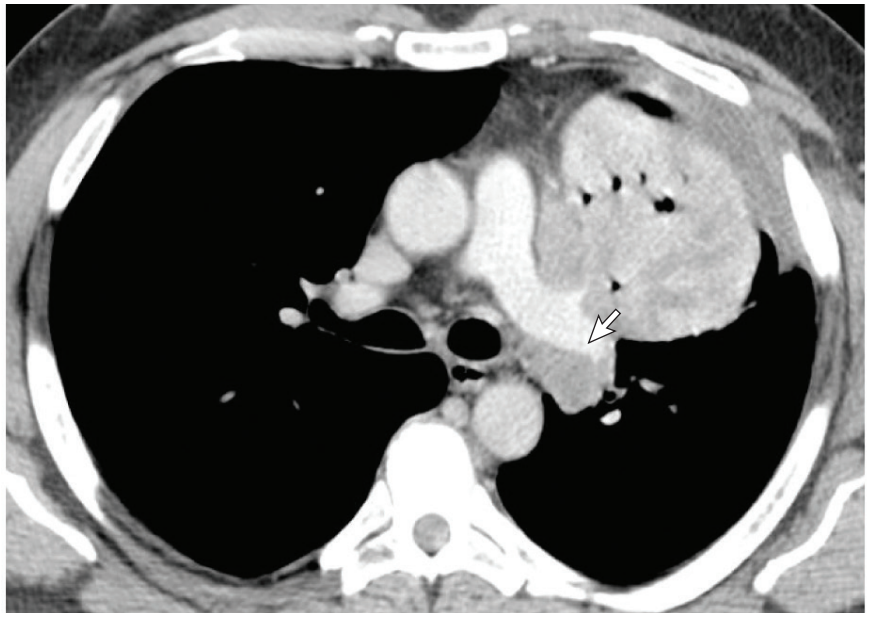


4.3–2 pav. Krūtinės ląstos KT (tarpuplaučio lange) matomas kairiojo plaučio viršutinės skilties navikas. Naviką nuo tarpuplautyje esančio aortos lanko skiria radiologiškai tamsus riebalinio audinio sluoksnis (pažymėtas rodykle). Išlikęs riebalinis audinys rodo, kad šioje srityje navikas neišplitęs į tarpuplautį ir gali būti pašalintas operacijos būdu.

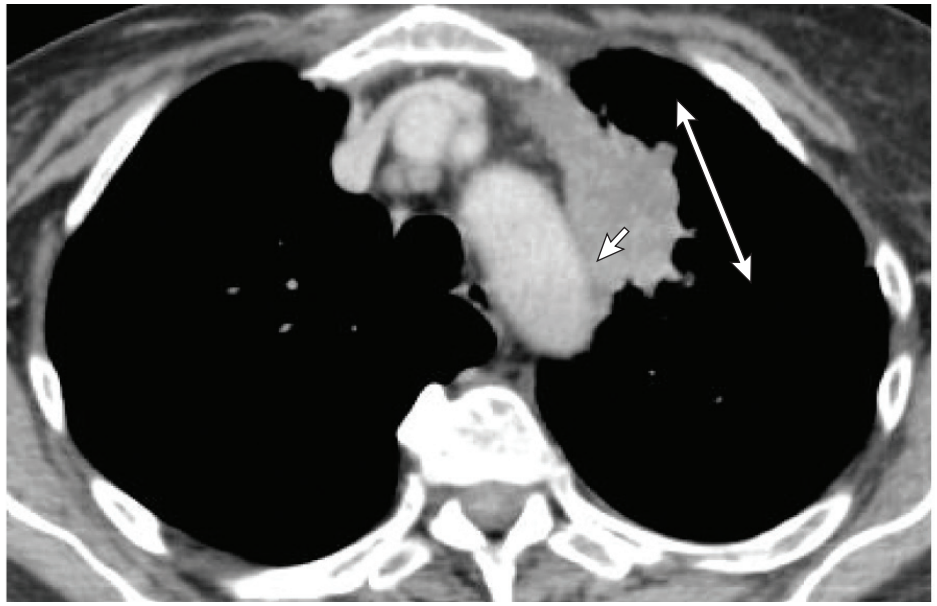




4.3–3 a, b pav. Krūtinės ląstos KT plautinio lango rekonstrukcijoje (a) ir tarpuplaučio lange (b) matomas dešiniojo plaučio navikas šaknies srityje. Navikas auga dešiniajame pagrindiniame bronche iki keteros (rodyklė), matoma dalinė apatinės skilties atelektazė ir navikinė infiltracija.



4.3–4 pav. Krūtinės ląstos KT (tarpuplaučio lange) matomas kairiojo plaučio viršutinės skilties navikas. Jis auga į tarpuplautį (nematoma riebalinio audinio, skiriančio tarpuplautį ir naviką), yra peraugęs plautinę arteriją (rodyklė).



4.3–5 pav. Krūtinės ląstos KT (tarpuplaučio lange) kairiojo plaučio viršutinėje skiltyje matomas navikas, prigludęs prie tarpuplaučio. Ties dalimi naviko išnykęs naviką nuo tarpuplaučio skiriantis riebalinis sluoksnis (parodyta rodykle). Naviko sąlyčio su tarpuplaučiu ilgis didesnis negu 3 cm (parodyta dvipuse rodykle).

4.3–6 pav. Krūtinės ląstos KT (tarpuplaučio lange) matomas padidėjęs, su centrine nekroze, maligninis limfmazgis (paratrachėjinis), rodantis N2 ligą.

- atlikti krūtinės ląstos KT su intraveniniu kontrastavimu, apimant antinksčius ir kaklo sritį; kaklo limfmazgių ultragarsinį tyrimą;
- jei yra galimybė, atlikti PET-KT; ligoniams, kuriems numatomas operacinis gydymas, atlikti padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių punkciją ar biopsiją ir morfologinį jų ištyrimą;
- įtarus metastazes atlikti vidaus organų ultragarsinį tyrimą, kaulų rentgenografiją ar scintigrafiją, galvos smegenų MRT (šiam metodui teikiama pirmenybė) ir (ar) KT;
- esant Pankosto navikui, atlikti stuburo krūtininės dalies ar krūtinės ląstos MRT;
- įtarus esant skysčio pleuros ar perikardo ertmėje, atlikti širdies ar pleuros ertmių ultragarsinį tyrimą, jei reikia – torakocentezę, perikardocentezę, torakoskopiją.

Smulkių ląstelių plaučių vėžio išplitimo vertinimas. Ligoniui, kuriam įtartas ar diagnozuotas smulkių ląstelių plaučių vėžys ir numatomas gydymas, rekomenduojama atlikti šiuos tyrimus:

- krūtinės ląstos KT apimant ir antinksčius;

- galvos smegenų MRT (teikiama pirmenybė) arba KT, kai yra metastazių galvos smegenyse klinikinių simptomų;
- įtarus metastazes, jei reikia – vidaus organų ultragarsinį tyrimą, kaulų rentgeninį tyrimą arba scintigrafiją;
- įtarus esant skysčio pleuros ar perikardo ertmėje, atliekamas širdies ar pleuros ertmių ultragarsinis tyrimas, jei reikia – torakocentezė, perikardocentezė ir kiti tyrimai.

Literatūra

1. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Lung cancer screening. Version 1.2013 [atnaujinta 2012-06-15; žiūrėta 2012-11-11]. Internetinė prieiga: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf>.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 6.2017 [atnaujinta 2017-05]. Internetinė prieiga: <http://www.nccn.org/professionals/physician_ gls/pdf/nscl.pdf>.
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Small cell lung cancer. Version 3.2017 [atnaujinta 2017-02]. Internetinė prieiga: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ sclc.pdf>.
4. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Lynn T. Tanoue LT. The Eighth edition lung cancer stage classification. Chest 2017; 151: 193–203.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl. 5): v1–v27.
6. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. Chest 2013; 143 (Suppl. 5): e211S–e250S.

4.4 Plaučių vėžio vaizdinimas branduolinės medicinos metodais

Branduolinė medicina – tai specializuota diagnostikos sritis, kurioje naudojami maži kiekiai radiofarmacinių medžiagų žmogaus organizmo funkcijoms ir struktūros tirti. Radiofarmaciniai preparatai, patekę į žmogaus organizmą, leidžia pamatyti molekulinius ar intraląstelinius fiziologinius ir biocheminius procesus. Jų sudėtyje esantys radioizotopai skleidžia elektromagnetinę (gamą) spinduliuotę, kurią geba užfiksuoti branduolinės medicinos vaizdinimo prietaisai (gama kamera ar pozitronų emisijos tomografas). Medicinoje naudojami radioizotopai yra saugūs ir, priklausomai nuo jų skleidžiamos energijos stiprumo ir tipo, gali būti naudojami tiek ligų ir būklių diagnostikai, tiek gydymui.

Branduolinėje medicinoje vienoje pirmųjų pradėtas aktyviai naudoti hibridinis (sudėtinis) vaizdinimas – dviejų vaizdinimo metodologijų naudojimas vieno skenavimo metu (SPECT-KT, PET-KT, PET-MRT). Hibridinis vaizdinimas ne tik leidžia įvertinti fiziologinius ir morfologinius tiriamųjų organų pakitimus, bet ir pagerina branduolinės medicinos vaizdų kokybę, diagnostikos tikslumą [1].

Plaučių vėžio diagnostikai (plačiąja prasme) svarbiausias vaidmuo tenka pozitronų emisijos tomografijos (PET) deriniui su kompiuterine tomografija (KT), kai naudojamas radioaktyvusis preparatas – 18-fluoru žymėta gliukozė (fluorodeoksigliukozė – 18FDG).

Pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija. Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) atveju PET-KT su 18FDG (toliau – PET-KT) yra standartinis vėžio išplitimo tyrimas [2]. PET-KT rekomenduojama naudoti esant visoms nesmulkių ląstelių vėžio stadijoms [3]. PET-KT apie 51 proc. sumažina (nereikalingų) torakotomijų poreikį ir penktadalį ligonių leidžia tiksliau įvertinti kaip netinkančius chirurginiam gydymui [4].

Palyginti su KT, PET-KT turi daug didesnį diagnostinį jautrumą ir specifiškumą vertinant NSLPV išplitimą (PET-KT jautrumas yra apie 85 proc., specifiškumas 90 proc., o KT atitinkamai – apie 57 proc. ir 82 proc.).

Tarpuplaučio limfmazgių būklės įvertinimas išlieka vienu svarbiausių veiksnių parenkant konkretaus ligonio gydymo planą. PET-KT svarbiausias vertinant nepadidėjusius (<1 cm dydžio) tarpuplaučio limfmazgius, nes teisingai teigiamų rezultatų (angl. *true positive value*) dažnis siekia 80 proc. [5]. Dešimties tyrimų metaanalizė

parodė, kad PET-KT neigiama prognozinė vertė vertinant metastazes tarpuplaučio limfmazgiuose yra 94 proc. T1 dydžio navikams ir 89 proc. T2 dydžio navikams [5]. Todėl invazinis tarpuplaučio limfmazgių ištyrimas gali būti neatliekamas esant T1 navikui. Aukštesnės T stadijos navikams tarpuplaučio limfmazgių invazinis tyrimas yra privalomas. Histologinė metabolišką aktyvių limfmazgių verifikacija yra indikuojama, jei tai keičia ligonio gydymo taktiką. PET-KT jautrumas limfmazgių metastazėms aptikti yra 58–94 proc., o specifiškumas 76–96 proc. [6]. Santykinai didelė klaidingai neigiamų rezultatų tikimybė gali būti paaiškinama tuo, kad FDG silpnai telkiasi mažo metabolinio aktyvumo ir mažo tūrio navikuose (kai naviko ar metastazės dydis yra <0,8–1,0 cm).

Klaidingai teigiamų PET-KT rezultatų dėl plaučių vėžio išplitimo, ypač tarpuplaučio limfmazgiuose, gali būti esant plaučių ar pleuros infekcijai, uždegimui ar granulomų sankaupoms (sergant tuberkulioze, silikoze, sarkoidoze), tyrimą atlikus po intervencinės procedūros. Visgi PET-KT yra būtinas net ir endeminiuose tuberkuliozės regionuose [7].

PET-KT jautrumas mažėja ir esant specifiniams histologiniams potipiams (mucininė adenokarcinoma, minimaliai invazyvi adenokarcinoma arba mažo laipsnio karcinoma (*in situ*)) [8] bei mažo ląsteliškumo pakitimams (dažnai matomiems kaip matinio stiklo vaizdo židiniai kompiterinėse tomogramose).

Pastaruoju metu PET-KT toliau sparčiai gerėja dėl skaitmenizuotos hibridinės PET-KT sistemos su dirbtinio intelekto įskiepiais (gerėja vaizdų rezoliucija ir tyrimo jautrumas).

Dėl fiziologinių procesų ypatumų PET-KT nėra tinkamas ir mažai jautrus metastazėms galvos smegenyse aptikti, bet yra pirmiausia pasirenkamas metodas NSLPV ekstrakranijinėms metastazėms pastebėti. PET-KT tyrimo jautrumas metastazėms aptikti yra maždaug 93 proc., specifiškumas 96 proc., teigiama prognozinė vertė 28 proc., neigiama prognostinė vertė 0,1 proc. [9].

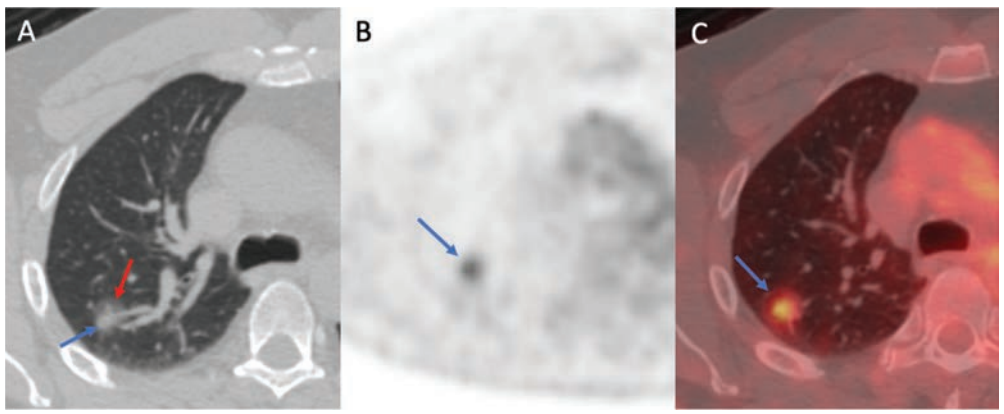
Smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) gydymo taktikai parinkti dažniausiai užtenka įprastinių radiologinių tyrimų. Kadangi SLPV pasižymi dideliu polinkiu metastazuoti, tinkamai ir laiku aptikus metastazes ligonis gali išvengti toksiško poveikio, susijusio su radioterapija. Todėl, įprastiniais radiologiniais tyrimais negavus tolimojo išplitimo įrodymų, rekomenduojama atlikti PET-KT, kad būtų galima paneigti ar patvirtinti metastazes. PET-KT vertingesnis negu įprastiniai radiologiniai metodai tiriant dėl galimo intratorakalinio vėžio išplitimo (dažniausiai dėl plaučio dalinės atelektazės) arba optimizuojant naviko švitinimo tūrį, taip pat šis tyrimas yra jautresnis negu KT ligos recidyvui pastebėti [10].

Radioterapijos lauko parinkimas ir korekcija. PET-KT rezultatai koreguoja planuojamą radioterapijos lauką maždaug 43 proc. NSLPV atvejų ir apie 26 proc. SLPV atvejų. Neretai PET-KT leidžia sumažinti švitinimui numatomą bendrąjį naviko tūrį

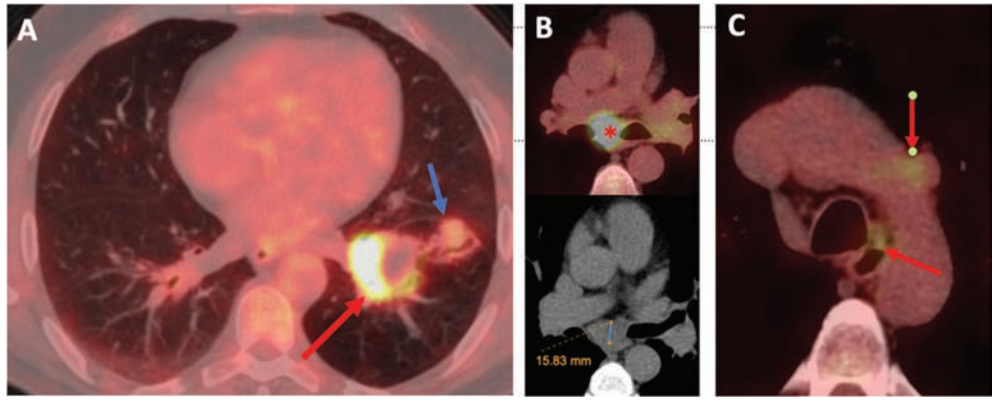
dėl tiksliau nustatytų naviko ribų (pvz., esant atelektazei arba vėžio plitimui tarpuplautyje) ir leidžia selektyviau švitinti tarpuplaučio limfmazgius. Svarbu, kad laikotarpis tarp naviko švitinimo ribų nustatymo pagal PET-KT ir radioterapijos būtų ne ilgesnis negu 3 savaitės. Vertinant PET-KT vaizdų pokyčius po radioterapijos ar chemoradioterapijos, galima tiksliau prognozuoti ligonio išgyvenamumą [11, 12].

Indikacijos atlikti PET-KT sergant plaučių vėžiu [13, 14]:

1. NSLPV stadijai patikslinti, kai potencialiai galimas radikalusis gydymas (4.4–1 pav.):
   - metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose patikslinimas, kai tokia tikimybė yra maža (KT vaizduose matomų tarpuplaučio limfmazgių dydis <1 cm) arba yra padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių KT vaizduose (matomų limfmazgių dydis ≥1 cm) (4.4–2 pav.);
   - tolimosioms metastazėms, sinchroniškiems navikams tirti;
2. SLPV išplitimui nustatyti, kai pagal KT vaizdus potencialiai galimas radikalusis gydymas.
3. Plaučių vėžio atkryčiui patvirtinti, kai reikia diferencijuoti gydymo (radioterapijos, imunoterapijos) sukeltus pakitimus ir vėžio atsinaujinimą.
4. Chemoterapinio ir (ar) spindulinio gydymo poveikiui įvertinti ligoniams, kuriems buvo labai geras gydymo efektas, patvirtintas kitais konvenciniais radiologiniais metodais, ir potencialiai galimas operacinis gydymas.
5. Prieš numatomą radikalų pirminio plaučių vėžio ar lokalaus jo recidyvo spindulinį gydymą švitinimo tūriui optimizuoti.



4.4–1 pav. PET-KT su 18F-FDG ligoniui, kuriam patvirtinta plaučių adenokarcinoma. A. Mažų dozių KT vaizduose (PET-KT hibridinio vaizdinimo sudėtinė dalis) matyti dešiniojo plaučio židinys (mėlyna rodyklė) su aplinkine matinio stiklo vaizdo zona (raudona rodyklė). B. PET vaizdas, kuriame matyti didelio metabolinio aktyvumo židinys (mėlyna rodyklė). C. Hibridinis (sulietas) PET-KT vaizdas.



4.4–2 pav. PET-KT su 18F-FDG. A. Kairiojo plaučio apatinės skilties navikas (raudona rodyklė) su radioaktyviojo preparato telkimosi defektu (nekrozės zona) ir satelitiniu židiniu (mėlyna rodyklė). B. Metabolinis aktyvumas padidėjusiame subkarininiame tarpuplaučio limfmazgyje (*). C. Matomas metabolinis aktyvumas ir nepadidėjusiuose KT limfmazgiuose (paraaortiniame, kairiajame viršutiniame paratrachėjiniame); vertinama kaip didelė metastazių tikimybė.

6. Pavienio solidinio plaučio židinio piktybiškumui įvertinti, kai yra vidutinė ar didelė piktybiškumo rizika (>10 proc. remiantis pavienio solidinio plaučio židinio piktybiškumo rizikos skaičiavimo formule, Brock modeliu):
   - periferinio plaučių židinio dydis yra >0,8–1,0 cm;
   - ligoniams, kuriems biopsija yra techniškai sudėtinga, nepavyko ar yra didelė invazinės procedūros komplikacijų rizika.

Neuroendokrininių navikų diagnostika ir gydymas branduolinės medicinos metodais. Plaučių neuroendokrininiai navikai (angl. *neuroendocrine tumor* – NET), iš jų karcinoidai, priklauso geros diferenciacijos (tipinis karcinoidas) arba vidutiniškos diferenciacijos (atipinis karcinoidas) navikams, kuriems būdinga somatostatinų receptorių raiška (ekspresija). Ypatingas dėmesys tenka antro ir penkto tipo receptoriams, nes jais remiasi branduolinės medicinos molekulinis vaizdinimas. Sukurti radiofarmaciniai preparatai, kurie selektyviai jungiasi su somatostatinų receptoriais, esančiais navike. Yra keli preparatai, tinkantys vaizdinimui gama kameroje ar PET-KT įranga. Pirmenybė teikiama PET-KT su somatostatinų receptorių ligandais (68 galiu žymėtais preparatais). Vieno fotono emisijos KT (angl. *single-photon emission computerized tomography* – SPECT-KT) gama kameros metodu (naudojant 99 techneciu arba 111 indžiu žymėtus preparatus) yra alternatyvus NET tyrimas.

Remiantis somatostatinų receptorių afinitetu radiofarmaciniams junginiams (somatostatinų ligandų vaizdinimas) SPECT-KT metodologija galima aptinkti iki

80 proc. plaučių NET, dažniausiai – tipinius karcinoidus [15]. Dėl didesnio afiniteto receptoriams ir geresnės raiškos radioaktyviuoju galiu žymėti somatostatinų analogai (PET-KT metodologija) yra jautresni negu SPECT-KT naudojami junginiai, todėl PET-KT tyrimui teikiama pirmenybė. Didesnis metabolinis aktyvumas vaizduose atspindi didesnį naviko piktybiškumą.

Indikacijos atlikti somatostatinų receptorių scintigrafiją diagnozavus plaučių NET:

- naviko išplitimui įvertinti, kai potencialiai galimas radikalusis gydymas;
- naviko somatostatinų receptorių raiškai įvertinti prieš numatomą išplitusio NET gydymą somatostatinų analogais;
- pirminiam NET židiniui aptikti ir išplitimui įvertinti esant karcinoidiniam sindromui (4.4–3 pav.);
- stebėjimui ir gydymo poveikiui vertinti.

Indikacijos atlikti PET-KT su somatostatinų analogais:

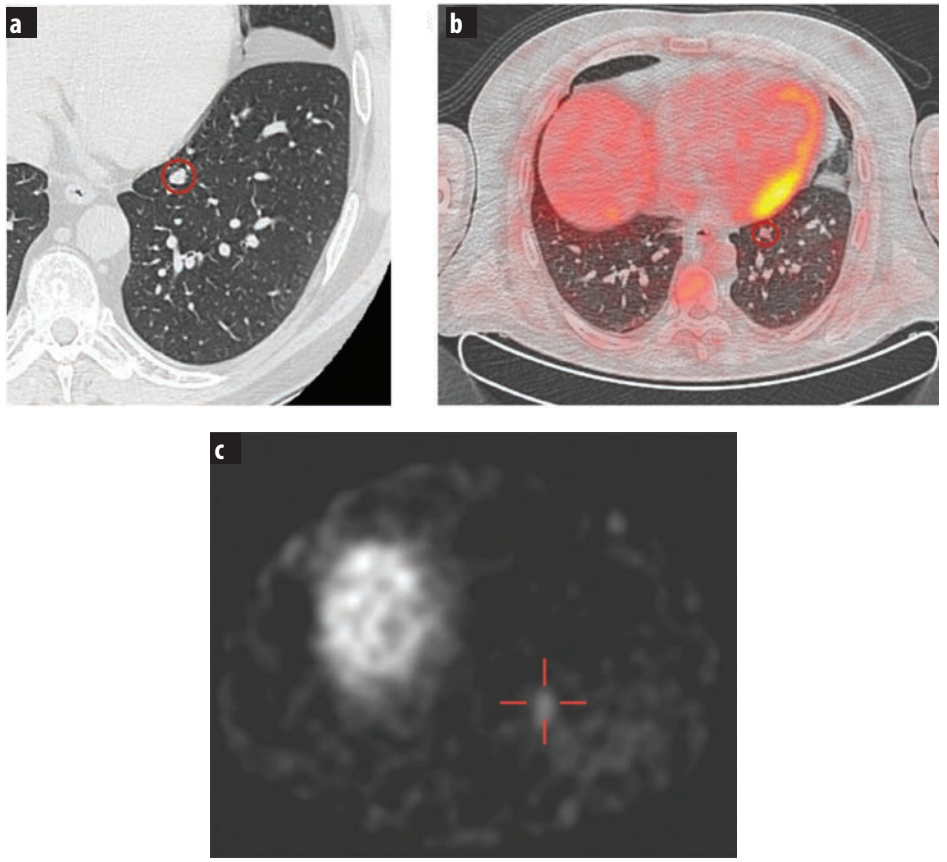
- naviko išplitimui patikslinti, planuojant radikalų gydymą;
- esant nenurodytų lokalizacijų piktybiniam navikui (nepatikslintos lokalizacijos, pirminis ar metastazinis NET);
- pirminiam neuroendokrininiam navikui identifikuoti;
- galimai naviko neuroendokrininei kilmei patikslinti, kai neįmanoma saugiai atlikti perkutaninės ar endoskopinės biopsijos;
- ligoniams, tinkamiems peptidinių receptorių radionuklidinei terapijai, atrinkti;
- somatostatinų receptorių (STR) ekspresijos lygiui naviko židiniuose nustatyti prieš skiriant gydymą „šaltaisiais“ STR analogais.

Kaulų metastazių vaizdinimas branduolinės medicinos metodais. Viena dažniausių plaučių vėžio metastazavimo sričių yra kaulai. Branduolinės medicinos metodai yra vieni jautriausių metastazėms kauluose aptikti (alternatyva – viso kūno magnetinio rezonanso tomografija).

Daugelį metų naudojamai kaulų scintigrafijai pasitelkiamas radiotechneciu žymėtas metileno difosfonatas. Tyrimas paremtas osteoblastinio aktyvumo kauluose įvertinimu, todėl labiau tinka osteosklerozinėms nei osteolizinėms metastazėms aptikti.

Kaulų scintigrafija (4.4–4 pav.) yra didelio jautrumo (ypač naudojant viso kūno SPECT-KT metodą), bet santykinai nedidelio specifiškumo tyrimas (preparatas telkiasi ir pirminiuose kaulų navikuose, potrauminių, degeneracinių kaulų pokyčių vietose ir kt.) [16].

Alternatyvus metodas – PET-KT tyrimas su natrio fluoridu (18F-NaF). Jis pasižymi didesniu jautrumu [17] negu kaulų scintigrafija, tačiau remiasi tais pačiais fiziologi-

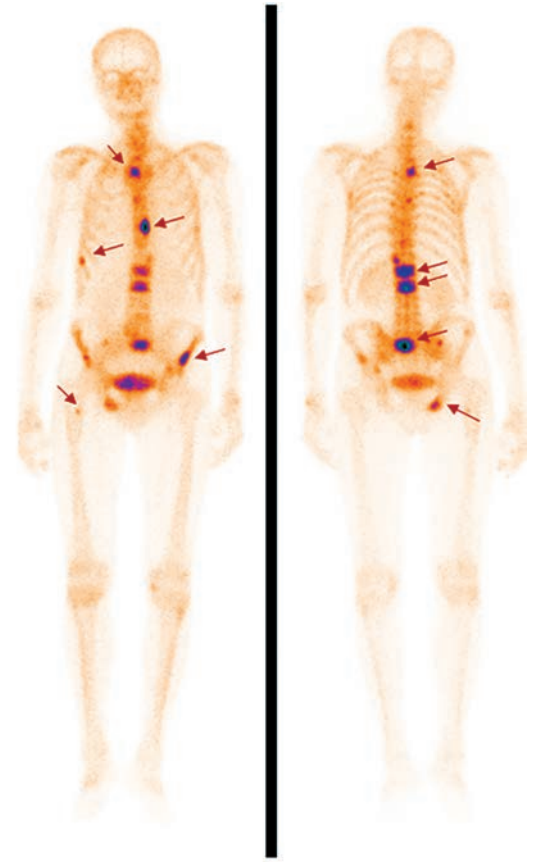


4.4–3 pav. Tipinis plaučio karcinoidas G1 ligoniui, kuriam pasireiškė Kušingo sindromo simptomai. a. KT vaizde 0,7 cm dydžio paramediastinalinis židinys, kuris vertintas kaip nespecifinis. b. Atlikus PET-KT su FDG matyti, kad židinys neturi metabolinio aktyvumo. c. Atlikus scintigrafiją su 99mTc-Tektrotyde, matyti silpna somatostatinų receptorių raiška židinyje.

niais procesais (osteoblastinio aktyvumo įvertinimu), todėl nėra labiau specifiškas. Šio tyrimo privalumas, palyginti su kaulų scintigrafija, yra greitesnis vaizdų gavimas ir geresnė vaizdų rezoliucija, leidžianti aptikti daugiau židinių. PET-KT su FDG turi didesnį jautrumą, specifiškumą ir tikslumą nei kaulų scintigrafija, todėl rekomenduojamas pradinei plaučių vėžio stadijai sužinoti. O kaulų scintigrafija ar PET-KT su NaF nerekomenduojami standartiškai naudoti plaučių vėžio stadijai nustatyti [18].

Literatūra

1. Beyer T, Freudenberg LS, Townsend DW, Czernin J. The future of hybrid imaging—part 1: hybrid imaging technologies and SPECT/CT. Insights Imaging 2011; 2: 161–169.
2. International Atomic Energy Agency. Human Health Series No. 9. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients. Vienna, 2010.



4.4–4 pav. Viso kūno kaulų scintigrafija su 99mTc-MDP, plokšti priekinės ir nugarinės scintigrafijos vaizdai. Dauginės osteoblastinės metastazės kauluose (rodyklės).

3. Non-small cell lung cancer. NCCN Guidelines. Version 3.2022.
4. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359: 1388–1393.
5. Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-MS. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. Clin Lung Cancer 2012; 13: 81–89.
6. Schimmer C., Neukam K., Elert O. Staging of non-small cell lung cancer: Clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2006; 5: 418–423.
7. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. J Nucl Med 2008; 49: 179–185.
8. Kim YK, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kim H et al. Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: diagnostic efficacy in 674 patients. Cancer 2007; 109: 1068–1077.
9. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: Accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. Surg. Oncol 2013; 22: 151–155.

10. Xanthopoulos EP, Corradetti MN, Mitra N, Fernandes AT, Kim M et al. Impact of PET staging in limited-stage small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2013; 8: 899–905.
11. Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, Vera P, van Elmpt W et al. Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18F]FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 168: 37–39.
12. Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, Vera P, van Elmpt W et al. Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18F]FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49: 1386–1406.
13. The Royal College of Radiologists, Royal College of Physicians, British Nuclear Medicine Society, Administration of Radioactive Substances Advisory Committee. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2022. London: The Royal College of Radiologists, 2022.
14. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2011 metų gegužės 9 d. įsakymas Nr. V-449 „Dėl ligų ir būklių, kurioms esant atliekami privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis finansuojami pozitronų emisijos tomografijos su kompiuterine tomografija tyrimai, ir šių tyrimų atlikimo indikacijų sąrašų patvirtinimo. Suvestinė redakcija nuo 2023-01-01.
15. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol 2015; 26: 1604–1620.
16. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 1723–1738.
17. Beheshti M, Mottaghy FM, Paycha F, Behrendt FFF, Van den Wyngaert T et al. (18)F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 1767–1777.
18. Rodrigues M, Stark H, Rendl G, Rettenbacher L, Datz L et al. Diagnostic performance of [18F] FDG PET-CT compared to bone scintigraphy for the detection of bone metastases in lung cancer patients. J Nucl Med Mol Imaging 2016; 60: 62–68.

4.5 Plaučių vėžio vaizdinimas magnetinio rezonanso tomografija

Įvadas. Radiologiniai vaizdinimo metodai yra vieni svarbiausių diagnozuojant plaučių vėžį, nustatant jo stadiją ir stebint ligos eigą. Nors didžiausią vertę turi krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) ir viso kūno pozitronų emisijos tomografija, atliekama kartu su KT vieno tyrimo metu (PET-KT), pastaraisiais metais, atsirandant naujoms techninėms galimybėms, gaunama vis daugiau duomenų apie magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo naudą plaučių vėžio diagnostikai.

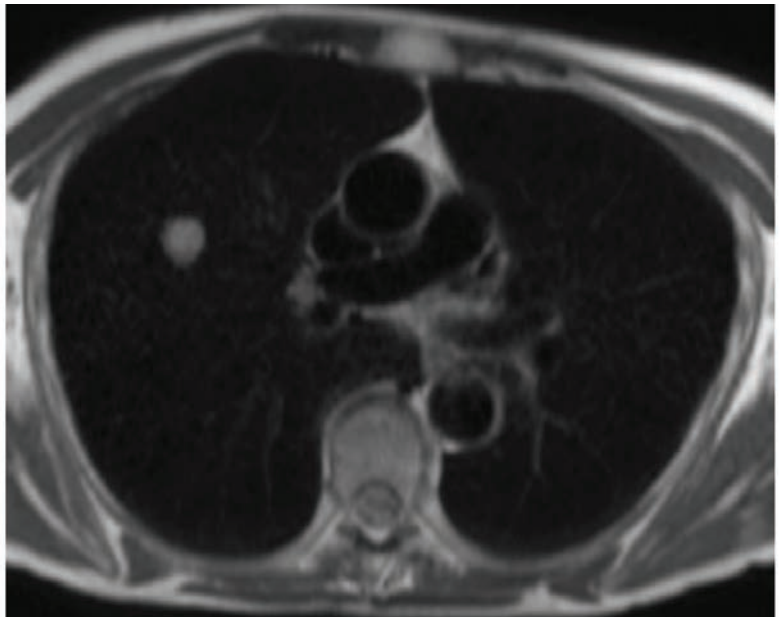
Vis dar trūksta aiškių rekomendacijų, standartizuotų MRT plaučių tyrimo protokolų, todėl kol kas sunku plačiai integruoti MRT į kasdienę klinikinę praktiką. Naujos MRT metodikos bei greitesnės skenavimo sekos leidžia šį metodą pradėti plačiau naudoti plaučių vėžio atrankai, stebėjimui, taip pat ligos stadijai nustatyti. Tikėtina, kad MRT diagnostinė vertė ateityje galės prilygti PET-KT tyrimui. Didėjantis MRT vaidmuo siejamas su keliais šio metodo privalumais. MRT metu nenaudojama jonizuojančioji spinduliuotė, jodo preparatai, galimas funkcinis tiriamojo organo vaizdinimas ir kt.

Skyriuje apžvelgiama dabartinė MRT vieta plaučių vėžio diagnostikai. Šiandien MRT gali būti naudojama praktikoje (1) plaučių židiniams aptikti, (2) jiems apibūdinti ir (3) plaučių vėžio stadijai nustatyti. MRT taip pat gali būti vertinga (4) planuojant spindulinį plaučių vėžio gydymą.

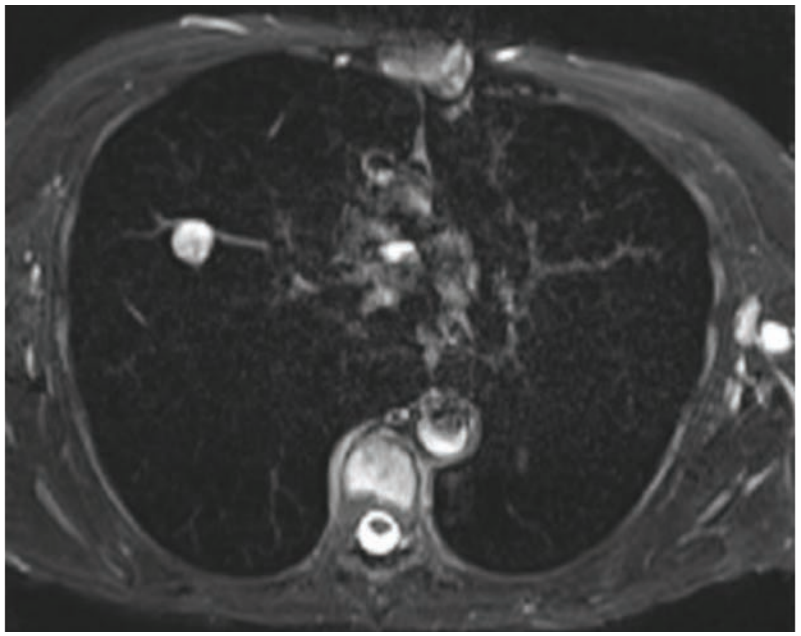
MRT galimybės plaučių židiniams aptikti. Plaučių židiniams aptikti ir diferencijuoti aukso vertės standartu laikoma KT, pasižyminti išskirtiniu jautrumu. Nors MRT nusileidžia KT pagal židinių aptikimo galimybę, visgi MRT leidžia patikimai aptikti didesnius negu 3 mm židinius (4.5–1 pav. ir 4.5–2 pav.). Metodo jautrumas didėja didėjant židiniui (pvz., 5–11 mm dydžio židinių aptikimo jautrumas yra 85–95 proc.). Aptikus didesnius negu 7–8 mm židinius, reikia imtis neatidėliotinų klinikinių sprendimų, mažesnius galima palikti stebėti.

Atsitiktinai plaučių židininiai gali būti aptikti atliekant tarpuplaučio ar širdies MRT tyrimus, todėl į šių tyrimų protokolus įtraukiamos ir sekos, kuriose būtų galima įvertinti ir plaučių audinį.

MRT galimybės plaučių židiniams apibūdinti. Klinikinėje praktikoje dažnai susiduriame su diagnostine dilema, siekdami atskirti piktybinius nuo nepiktybinių plaučių židinių ar darinių. MRT gali būti naudinga diagnozuojant (ir atskiriant



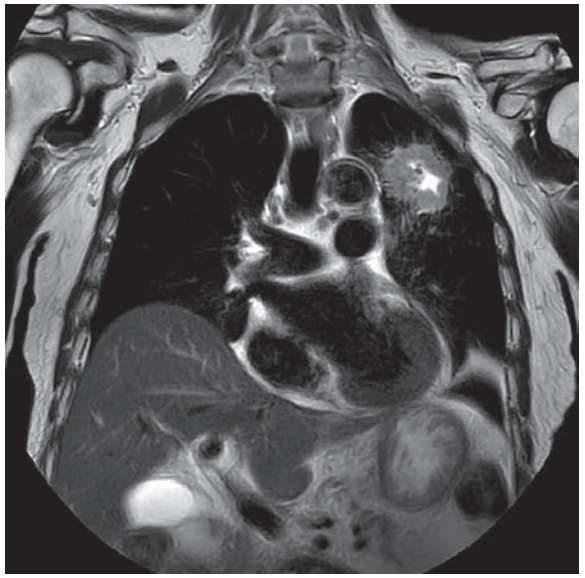
4.5–1 pav. Krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografijos vaizdas, T1 3D gradiento aido seka (GRE). Dešiniojo plaučio trečiajame segmente matomas periferinis židinys (histologiškai patvirtinta plaučių adenokarcinoma).



4.5–2 pav. To paties ligonio krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografijos vaizdas (T2 riebalų signalo slopinimo TSE seka – STIR). Židinys hiperintensinio signalo.

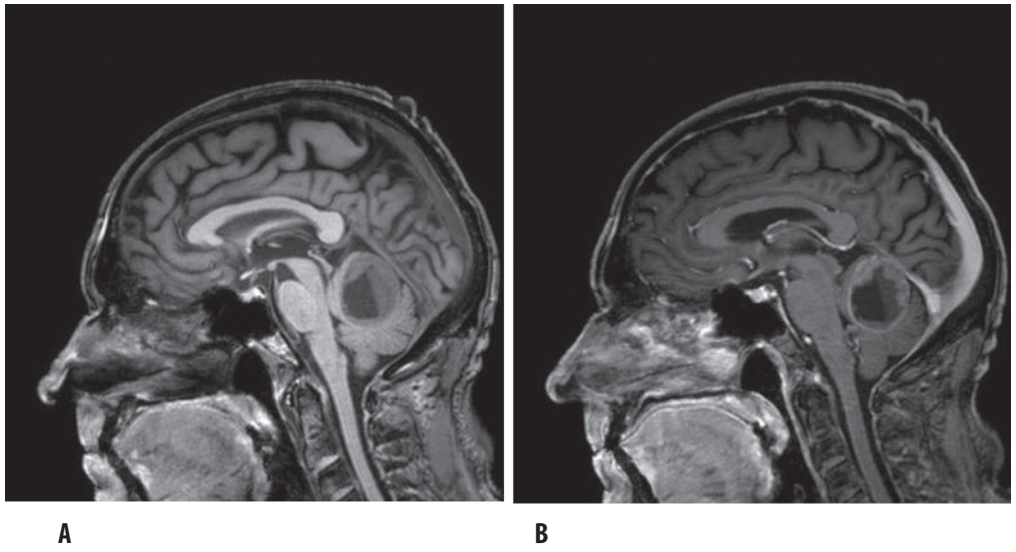
nuo piktybinių) tokius nepiktybinius židinius, kaip bronchocelė, hamartoma, tuberkuloma ir aspergiloma. Piktybiškumo požymiai identifikuojami derinant gautus MR signalus skirtingose T1, T2 sekose. Daug vertingos informacijos gali suteikti dinaminis kontrastavimas, naudojamos T2 riebalų signalo slopinimo TSE (STIR) ir difuzijos (DWI) sekos. Didžiausias MRT privalumas – difuzijos restrikcijos vertinimas (DWI) – piktybiniams židiniams būdingas didesnis signalo intensyvumas DWI sekose ir mažesnis signalas ADC žemėlapiuose, negu nepiktybiniams (metodo jautrumas 70–90 proc. ir specifiškumas 66–97 proc. yra panašūs į PET-KT jautrumą ir specifiškumą).

MRT galimybės plaučių vėžio stadijai nustatyti. T komponentas. Plaučių vėžio T komponentas yra ypač svarbus sprendžiant dėl galimybės radikaliai šalinti naviką. Svarbu, koks yra jo dydis, santykis su tarpuplaučiu ir krūtinės ląstos siena. Kai naviko invazija į aplinkinius audinius yra neaiški po KT vaizdinimo (tai ypač svarbu esant plaučio viršūnės – Pankosto navikui), MRT gali suteikti papildomos informacijos. MRT gali būti vertingas tyrimas nustatant tikrą naviko dydį atelektazės apimtoje plaučio dalyje, nes KT tyrimo duomenys esant atelektazei yra netikslūs. MRT geriau negu KT parodo tarpuplaučio struktūras (stambiąsias kraujagysles, perikardą ir kt.). Ypač vertingas dinaminis MRT kontrastavimas, kai norima įvertinti naviko invaziją į krūtinės ląstos sieną (4.5-3 pav.).



4.5–3 pav. Krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografijos vaizdas, T2 sukinių aido seka (SE). Kairiojo plaučio viršutinėje skiltyje matomas periferinis 43 mm dydžio darinys su spikulėmis ir su centrinės degeneracijos požymiais, matoma invazija į visceralinę pleurą, bet tarpuplaučio ir krūtinės ląstos sienos peraugimo požymių nematyti. T2b (histologiškai patvirtinta plokščių ląstelių karcinoma).

4.5–4 pav. Krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografijos vaizdas, T2 riebalų signalo slopinimo TSE seka (STIR). Padidėję hiperintensinio signalo 7, 10R, 10L sričių limfmazgiai tarpuplautyje (parodyta rodyklėmis). N3 (histologiškai patvirtinta plokščialąstelinė karcinoma).



4.5–5 pav. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija. A – T1 seka, šoninis pjūvis, B – T1 seka su intraveniniu kontrastavimu. Matomas židinys su centrinės nekrozės požymiais, kaupiantis kontrastinę medžiagą žiedu. Židinys spaudžia ketvirtąjį galvos smegenų skilvelį. Plaučių vėžio metastazė smegenėlių kirmino ir dešiniojo smegenėlių pusrutulio srityje (parodyta rodykle). Smegenėlių edema.

N komponentas. Keli tyrimai parodė, kad MRT naudojama T2 riebalų signalo slopinimo TSE seka (STIR) leidžia patikimai atskirti naviko pažeistus limfmazgius (būdingas hiperintensinis signalas) nuo nepažeistų limfmazgių (4.54 pav.). Tam tikros eksperimentinės MRT metodikos parodė, kad šis metodas gali būti jautresnis ir labiau specifinis negu PET-KT, todėl MR vaizdinimas gali būti įtrauktas vertinant N komponentą įprastinėje klinikinėje praktikoje.

M komponentas. Tolimųjų metastazių diagnostikai kol kas dažniausiai naudojama PET-KT. Visgi naujausi tyrimai rodo, kad viso kūno MRT ir PET-KT pasižymi panašiu tikslumu. Kol kas standartinės MRT sekos leidžia geriau aptikti metastazes smegenyse (4.5–5 pav.) ir kepenyse, o PET-KT – kauluose ir minkštuosiuose audiniuose.

MRT planuojant spindulinį plaučių vėžio gydymą. Radioterapija yra svarbi gydant plaučių vėžį. Planuojant spindulinį gydymą, remiamasi radiologiniais vaizdais. Naujausi MRT technologiniai patobulinimai jau leidžia kokybiškai vaizdinti plaučių audinį. Nors šiuo metu MRT tyrimas dažniausiai naudojamas plaučių vėžio anatominėms riboms įvertinti, tačiau, palyginti su PET-KT, jis leidžia tiksliau identifikuoti naviko tūrį, funkcinį aktyvumą, analizuoti plaučių mikrostruktūrą, ventiliaciją ir perfuziją. MRT radiniai gali būti svarbūs planuojant radioterapiją, kad spindulių laukas optimaliai apimtų naviką.

Esant MRT ir linijinių greitintuvų integracijos galimybei atsiranda dar viena MRT tyrimo taikymo sritis – MRT kontroliuojama radioterapija.

Krūtinės ląstos MRT tyrimo apribojimai. Dėl tam tikrų plaučių audinio savybių plaučių MRT vaizdų interpretacija vis dar išlieka nemenku iššūkiu.

- Mažas audinių tankis (mažas protonų tankis) ir oras labai sumažina signalo ir triukšmo santykį (angl. *signal-to-noice ratio* – SNR) – blogėja vaizdo kokybė dėl artefaktų esant nehomogeniškam magnetiniam laukui (daugybiniams smulkiems oro-audinių paviršiams, smulkesniems už standartinio vokselio dydžius).
- Širdies judesio ir kvėpavimo artefaktai – būtinas derinimas su EKG, kvėpavimu. Neretai pacientai negali pakankamai ilgai sulaikyti įkvėpimą dėl sveikatos būklės. Dėl per trumpo laiko sulaikant kvėpavimą (<20 s) blogėja gaunamo vaizdo kokybė, rezoliucija. Tačiau yra galimybių kurti specifines, su kvėpavimu geriau suderintas sekas – tikėtinas šios srities tobulėjimas ateityje. Dėl specifinių sekų, derinimo su kvėpavimu ir EKG ilgėja tyrimo trukmė.
- Nėra visuotinai standartizuotų krūtinės ląstos MRT skenavimo protokolų.
- Kontraindikacijos atlikti MRT tyrimą (metalo implantai, klaustrofobija, nepakankamas kvėpavimo sulaikymas ir kita).

Rekomenduojamos MRT sekos. Rekomenduojamas MRT protokolas plaučių židiniams aptikti ir charakterizuoti:

- T1 3D gradiento aido seka (GRE),
- T2 greitos (turbo) sukinių aido sekos (TSE),
- T2 riebalų signalo slopinimo TSE seka (STIR),
- difuzijos (DWI) seka,
- dinaminis kontrastavimas naudojant 3D T1-GRE,
- po intraveninio kontrastavimo riebalus slopinanti 3D T1-GRE seka.

Siekiant patikslinti plaučių vėžio TNM naudojamas tas pats skenavimo protokolas, papildomai rekomenduojama atlikti MRT angiografiją.

Apibendrinimas. Iki šiol klinikinis krūtinės ląstos MRT naudojimas buvo ribotas, tačiau pažangūs metodai plečia galimybes pasinaudoti MRT privalumais. MRT padeda vizualizuoti struktūrinius ir funkcinius plaučių sutrikimus be jonizuojančiosios spinduliuotės, todėl moderniausi MRT metodai yra alternatyva KT ir PET-KT tyrimams.

Tačiau plaučių MRT įtraukimas į įprastinę klinikinę praktiką dar kelia daug iššūkių: tai apima vaizdų gavimo ir analizės standartizavimą, normalios vertės nustatymą, ekonomiškumo ir geresnių pacientų gydymo rezultatų gavimą, veiksmingą integraciją į radiologiją.

Literatūra

1. Bak SH, Kim C, Kim CH, Ohno Y, Lee HY. Magnetic resonance imaging for lung cancer: a state-of-the-art review. Precis Futur Med 2022; 6: 49–77.
2. Cobben DC, de Boer HC, Tijssen RH, Rutten EG, van Vulpen M et al. Emerging role of MRI for radiation treatment planning in lung cancer. Technol Cancer Res Treat 2016; 15: NP47–NP60.
3. Halpenny D, O'Dwyer E, Girshman J, Ginsberg MS. Imaging of novel oncologic treatments in lung cancer part 1: systemic therapies. J Thorac Imaging 2020; 35: 26–36.
4. Hatabu H, Ohno Y, Gefter WB, Parraga G, Madore B et al. Expanding application of pulmonary MRI in the clinical evaluation of lung disorders: Fleischner Society position paper. Radiology 2020; 297: 286.
5. Kauczor H-U, Wielpütz MO. MRI of the lung (medical radiology). 2ed. 2018 Springer.
6. Kumar S, Liney G, Rai R, Holloway L, Moses D. Magnetic resonance imaging in lung: a review of its potential for radiotherapy. Br J Radiol 2016; 89: 20150431.
7. Ohno Y, Kauczor HU, Hatabu H, Seo JB, van Beek EJR. MRI for solitary pulmonary nodule and mass assessment: current state of the art. J Magn Reson Imaging 2018; 47: 1437–1458.
8. Tanaka Y, Ohno Y, Hanamatsu S, Obama Y, Ueda T et al. State-of-the-art MR imaging for thoracic diseases. Magn Reson Med Sci 2022; 21; 212–234

4.6 Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai

Vertinant plaučių vėžio išplitimą, endoskopinių diagnostikos metodų reikšmė yra didelė, dažnai – lemiama. Remiantis radiologiniais tyrimais paprastai daroma tik prielaida (labiau ar mažiau motyvuota) apie naviko išplitimą, tačiau endoskopiniai tyrimo būdai reikalingi jai patvirtinti arba paneigti. Jais galima ne tik nustatyti struktūrinius patologinius darinius, spindžio pakitimus, bet ir vizualiai įvertinti gleivinių ar pleuros paviršius, kurių radiologiniais metodais užfiksuoti neįmanoma, bei įvertinti funkcinę tiriamų struktūrų būklę (elastingumą, paslankumą, spindžio pokyčius kvėpuojant ar kosint, tiesioginius ir netiesioginius lungčių, fistulių požymius ir kt.). Pagrindinis endoskopinių tyrimo metodų privalumas – galimybė paimti medžiagos morfologiniam (citologiniam, histologiniam) tyrimui.

Plaučių vėžio stadijai nustatyti yra reikšmingi šie endoskopinės diagnostikos metodai: fibrobronchoskopija (FBS), vaizdo mediastinoskopija (angl. *video-assisted mediastinoscopy* – VAM), transbronchinė (transtrachėjinė) plonos adatos aspiracija (angl. *transbronchial needle aspiration* – TBNA), endobronchinė sonoskopija (angl. *endobronchial ultrasound* – EBUS), radialinė endobronchinė sonoskopija (angl. *radial endobronchial ultrasound* – R-EBUS), endoskopinė (endostemplinė) sonoskopija (angl. *endoscopic ultrasound* – EUS, jeigu procedūra atliekama naudojant bronchosonoskopą – EUSb) ir vaizdo pleuroskopija (angl. *videopleuroscopy* – VPS) ar videoasistuojamoji torakoskopinė operacija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery* – VATS).

Fibrobronchoskopija. Bronchoskopinio tyrimo vertė priklauso nuo plaučio naviko lokalizacijos. Esant centrinės lokalizacijos vėžiui (endobronchiniam ir peribronchiniam), šio tyrimo diagnostinis jautrumas siekia 88 proc., o endobronchinio naviko atveju – net 100 proc. Daugiau apie bronchologinius pirminio plaučių vėžio diagnostikos būdus rašoma 3.5 sk. „Bronchologiniai plaučių vėžio diagnostikos metodai". Šiame skyriuje aptariamas endoskopinis plaučių vėžio išplitimo vertinimas.

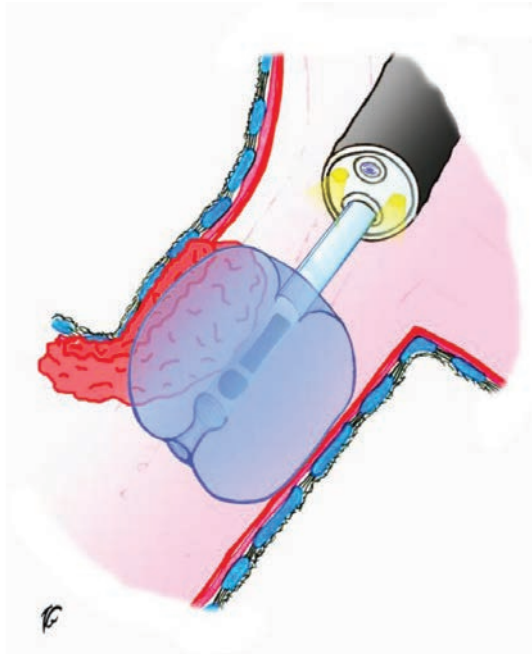
Atliekant FBS pirmiausia reikia įvertinti balso klosčių judrumą. Kairiojo plaučio centriniu vėžiu sergančiam ligoniui kairiosios balso klostės parezės ar paralyžiaus aptikimas turi būti vertinamas kaip išplitimo stadija T4 (naviko peraugimo į *n. laryngeus recurrens sin.* ir greičiausiai – į aortos lanką požymis).

Bronchoskopuojant būtina įvertinti naviko vietą ir išplitimą į proksimaliau nuo jo esančias tracheobronchinio medžio sritis. Kaip vėžio išplitimo riba turi būti vertinamas ne tik proksimalinis endobronchinio naviko kraštas, bet proksimaliau nuo jo esančios pakitusios (hiperemiškos, praradusios blizgesį, su aiškiau matomomis kraujagyslėmis) gleivinės riba. Tai yra naviko plitimo pogleivyje požymis.

Jei taip pakitusi gleivinė nesiekia pagrindinio broncho, plaučio naviko stadija vertintina kaip T1. Jei minėti pokyčiai apima ir pagrindinio broncho gleivinę, navikas vertintinas mažiausiai kaip T2 stadijos. Ar tai yra T2 ar T3 stadija, patikslinama radiologiniais diagnostikos metodais (naviko skersmuo, palydoviniai navikai, atelektazė, skystis pleuros ertmėje). Kai navikas infiltruoja trachėjos sieną ar trachėjos keterą, jis yra T4 stadijos. Jei navikas iš skiltinio ar tarpinio broncho auga į pagrindinį bronchą, tačiau nėra peraugęs visų broncho sienelės sluoksnių, jis vertinamas kaip T1a stadijos [1]. Tokiu atveju svarbu patikslinti, ar nėra navikinės invazijos į peribronchinius audinius. Kaip tą tiksliai įvertinti? Iki šiol į šį klausimą tikslaus atsakymo nėra. Pirmiausia tuo bandoma įsitikinti atlikus didelės raiškos KT. Tiksliausiai navikinio įaugimo į broncho sienelę gylį galima įvertinti atlikus didelės raiškos R-EBUS: 20 MHz dažnio radialiniu davikliu, kurio distaliniame gale yra balionėlis, galima vizualizuoti visus broncho sienelės sluoksnius 360° (visu perimetru) ir tiksliai sužinoti navikinės invazijos lygį (4.6–1 pav.). Be šio tyrimo (net ir KT vaizduose nesant gilesnės invazijos požymių), naviko išplitimą broncho sienelėje galima įvertinti tik tiriant operacinę medžiagą. Taigi neatlikus R-EBUS tyrimo aukšto dažnio radialiniu davikliu, iki operacijos galima tik daryti prielaidą, jog vėžio stadija yra T1a. Tačiau yra didelė problema: tokią specifinę aukštos raiškos bronchosonoskopinę apartūrą ir ja gaunamus duomenis gebančių interpretuoti specialistų turi tik vienetiniai Europos medicinos centrai. Todėl prieinamesnis vertinimo metodas yra didelės raiškos magnetinio branduolių rezonanso (MRT) tyrimas. Norime pabrėžti, kad MRT tyrimo galimybėmis vertinant centrinio plaučių vėžio išplitimą į tarpuplaučio anatomines struktūras pasinaudojama pernelyg retai. Tai yra ydinga.

Vertinant plaučių vėžio išplitimą svarbu prisiminti, kad jo stadija nustatoma pagal didžiausius patologinius pakitimus (pastebėtus endoskopiniais, radiologiniais ar kitais vaizdinimo metodais). Todėl bronchoskopijos metu patvirtinta naviko išplitimo stadija nurodo, kad navikas yra ne mažesnės stadijos, kaip nustatyta bronchoskopuojant, bet gali būti ir didesnės. Pavyzdžiui, esant peribronchiniam naviko augimui, endobronchiniai pakitimai gali būti vertinami kaip T1, o kitais diagnostikos metodais nustatomas išplitimas gali siekti T4 stadiją. Tuomet naviko stadija vertintina kaip T4.

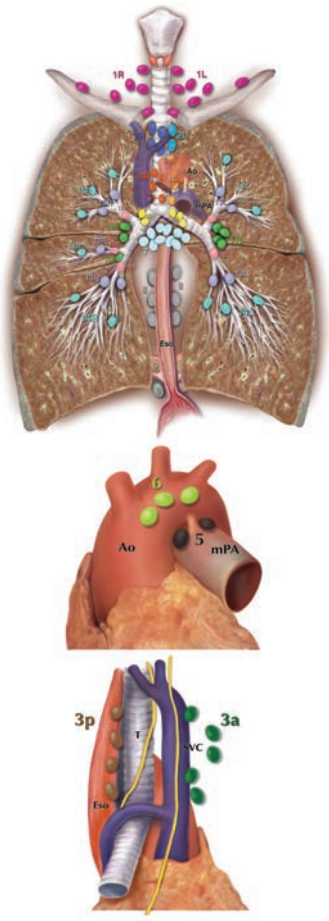
Diagnozavus plaučių vėžį, būtina įvertinti ne tik naviko išplitimą tracheobronchiniame medyje ar plaučio parenchimoje, bet ir tirti, ar yra metastazių sritiniuose limfmazgiuose (N) (4.6–2 pav.) bei tolimųjų metastazių (M).



4.6–1 pav. Dešiniojo pagrindinio broncho sienelės tyrimo R-EBUS davikliu (ultragarsinis daviklis su balionėliu) schema.

Metastazėms sritiniuose limfmazgiuose aptikti pirmiausia pasitelkiami neinvaziniai tyrimo metodai (žr. 4.3 sk. „Radiologiniai plaučių vėžio išplitimo vertinimo metodai“) – kompiuterinė tomografija (KT) ir pozitronų emisijos tomografija (PET). Visgi šie metodai nepasižymi absoliučiu tikslumu. Todėl būtina vadovautis nuostata, jog KT ir PET metodais įtartas plaučių vėžio metastazes tarpuplaučio limfmazgiuose (N2 ar N3) būtina patvirtinti morfologiškai.

Transbronchinė (transtrachėjinė) plonos adatos aspiracija. Nors standartinės mediastinoskopijos komplikacijų dažnis nėra didelis, nuo praeito amžiaus 5-ojo dešimtmečio pradėta ieškoti mažiau traumuojančių tarpuplaučio limfmazgių morfologinio ištyrimo būdų. Vienas iš jų – transbronchinė (transtrachėjinė) plonos adatos aspiracinė biopsija (TBNA) (4.6–3 pav. ir 4.6–4 pav.). Esminis šio metodo privalumas yra tai, kad jam atlikti nereikia brangios specifinės bronchosonoskopinės įrangos. Šios procedūros metu plona adata (G19–G22 dydžio) per kvėpavimo takų sieną atliekama punkcinė-aspiracinė tarpuplaučio limfmazgių biopsija. Tokiu būdu dažniausiai gaunama medžiagos citologiniam tyrimui. TBNA pirmą kartą buvo aprašyta 1949 m. Iš pradžių ji buvo daroma rigidinės bronchoskopijos metu, o nuo 1983 m. – pasitelkiant fibrobronchoskopą. Vieta punkcijai pasirenkama remiantis vaizdiniu kvėpavimo takų įvertinimu, tačiau galimybių šiuo metodu kontroliuoti



Viršraktikaulinė zona

1 Apatiniai kaklo, viršraktikauliniai ir krūtininiai limfmazgiai

Viršutinio tarpuplaučio limfmazgiai

Viršutinė zona

- 2R Viršutiniai paratrachėjiniai (deš.)
- 2L Viršutiniai paratrachėjiniai (kair.)
- 3a Parakavaliniai
- 3p Retrotrachėjiniai
- 4R Apatiniai paratrachėjiniai (deš.)
- 4L Apatiniai paratrachėjiniai (kair.)

Aortos lanko limfmazgiai

Aortos zona

- 5 Poaortiniai
- 6 Paraaortiniai

Apatinio tarpuplaučio limfmazgiai

Trachėjos keteros zona

- 7 Trachėjos keteros

Apatinė zona

- 8 Paraezofaginiai (iki keteros)
- 9 Apatinio plaučio raištis

N1 lygio limfmazgiai

Plaučio vartų/tarpskiltinė zona

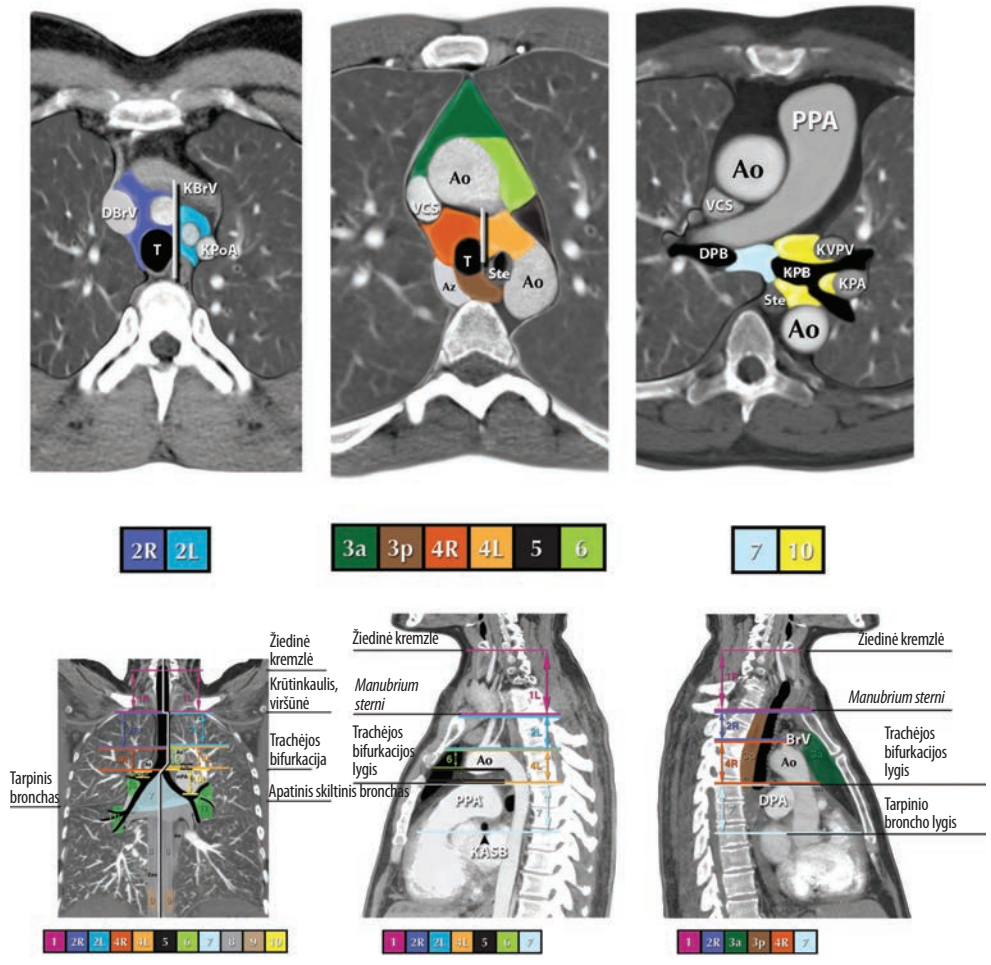
- 10 Plaučio vartų
- 11 Tarpskiltiniai

Periferinė zona

- 12 Skiltiniai
- 13 Segmentiniai
- 14 Subsegmentiniai

4.6–2 a pav. Tarpuplaučio limfmazgių topografija (pagal [1 ir 31]).

adatos eigą nėra. Todėl procedūra vadinama akląja. Aklosios TBNA būdu medžiagos morfologiniam tyrimui galima paimti iš 4R, 4L ir 7 sričių tarpuplaučio limfmazgių (4.6–2 pav.). TBNA eigą iš dalies įmanoma kontroliuoti atliekant krūtinės ląstos rentgenoskopiją. Nors rentgenoskopijos būdu negalima identifikuoti anatominių struktūrų (limfmazgio, tarpuplaučio jungiamojo audinio ar kraujagyslės), į kurias duriama biopsine adata, bet įmanoma vertinti dūrio kryptį ir gylį. Mūsų patirtis leidžia teigti, kad rentgeno vaizdu kontroliuojama TBNA yra saugesnė ir efektyvesnė negu visiškai akla, todėl, jei nėra galimybių atlikti EBUS-TBNA, tokį aspiracinės biopsijos variantą rekomenduojame tik esant anatominių ar (ir) radiologinių orientyrų.



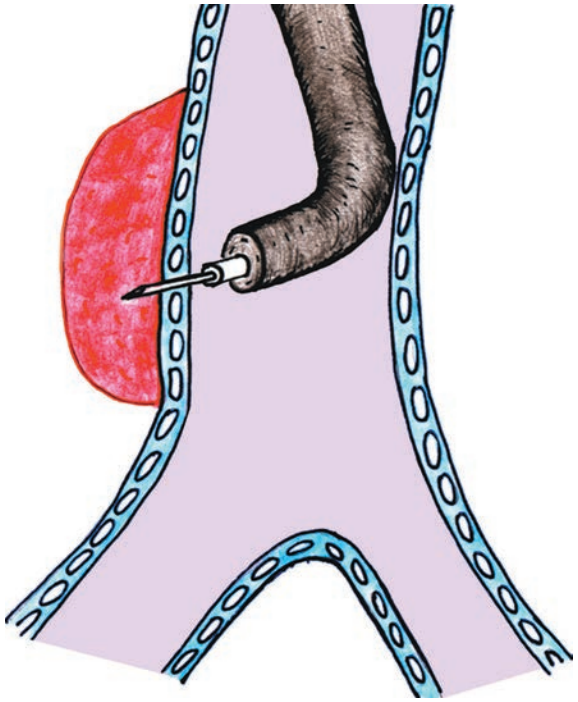
4.6–2 b pav. Tarpuplaučio limfmazgių topografija (pagal [1 ir 31]). Ao – aorta; Az – vena azygos; BrV – brachiocefalinė vena; DBrV – dešinioji brachiocefalinė vena; DPA – dešinioji plaučių arterija; DPB – dešinysis pagrindinis bronchas; KaSB – kairysis apatinis skiltinis bronchas; KBrV – kairioji brachiocefalinė vena; KPA – kairioji plaučių arterija; KPB – kairysis pagrindinis bronchas; KPoA – kairioji poraktikaulinė arterija; KVPV – kairioji viršutinė plaučių vena; PPA – pagrindinė plaučių arterija; Ste – stemplė; T – trachėja; VCS – vena cava superior.

TBNA efektyvumas priklauso nuo to, ar yra endobronchinių tarpuplaučio limfadenopatijos požymių (suapvalėjusi trachėjos ketera, įspaudas trachėjos ar broncho sienelėje). Esant vaizdinių orientyrų ir tarpuplaučio limfmazgius punktuojant jų srityje, TBNA jautrumas siekia 47,6–89,3 proc., o jų nesant – 21,4–47,6 proc. Specifiškumas abiem atvejais yra 100 proc. Nors akloji TBNA naudojama iki šiol, o jos

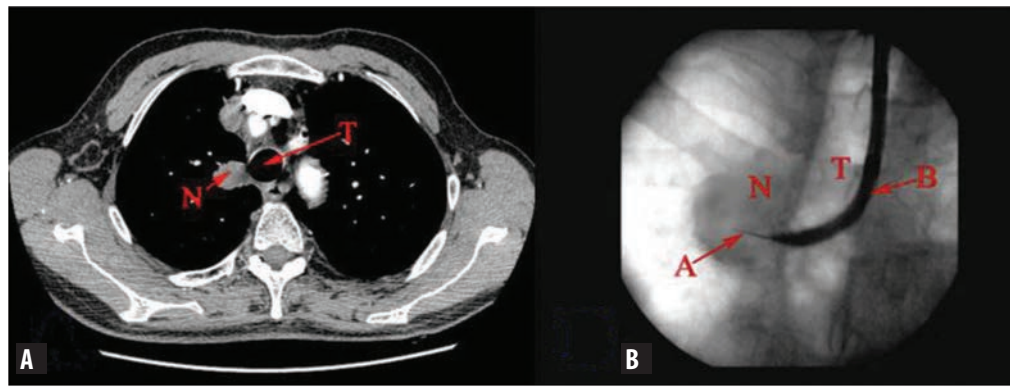
komplikacijos yra pavienės, dabar klinikinėje praktikoje vis labiau įsigali endoskopinės sonoskopijos metodai (EBUS ir EUS), kuriems būdingas didesnis tikslumas ir diagnostinis jautrumas.

Endobronchinis ultragarsinis tyrimas. Endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endobronchial ultrasound* – EBUS) – tai transbronchinė (transtrachėjinė) sonoskopija, naudojant specialius endobronchinio ultragarsinio tyrimo prietaisus: ultragarsinį fibrobronchoskopą (fibrobronchosonoskopą) arba radialinį ultragarsinį kateterį (zondą). Fibrobronchosonoskopas – tai lankstus optinis bronchoskopas, kurio distaliniame gale yra įmontuotas linijinis ultragarsinis daviklis (4.6–5 pav.). Radialinis ultragarsinis zondas – tai specialus ultragarsinis kateteris su radialiniu ultragarsiniu davikliu distaliniame jo gale. Šis ultragarsinis kateteris į kvėpavimo takus įstumiamas per įprastinio fibrobronchoskopo biopsinį kanalą (4.6–1 pav.).

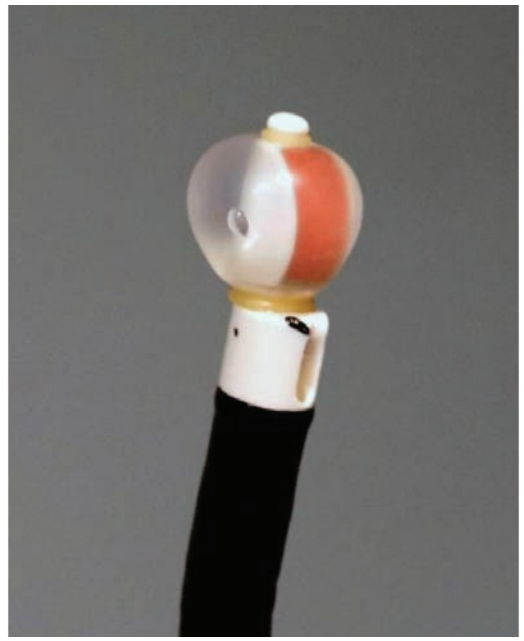
Ultragarsinis tyrimas, kai naudojamas linijinis daviklis, vadinamas tiesiog EBUS, o kai naudojamas radialinis daviklis – R-EBUS (angl. *radial endobronchial ultrasound*). REBUS naudojamas periferiniams plaučio dariniams, intrapulmoniniams limfmazgiams surasti bei trachėjos ar bronchų sienelės struktūrai tirti (ankstyvos



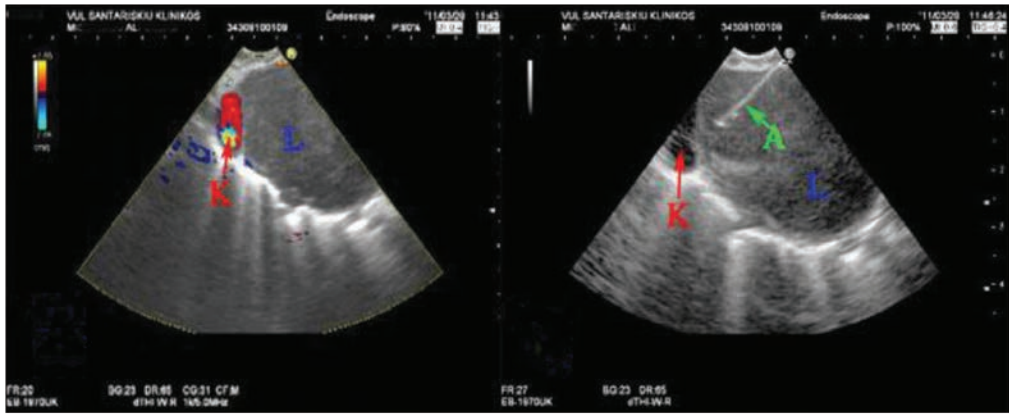
4.6–3 pav. Transtrachėjinės adatinės aspiracijos schema.



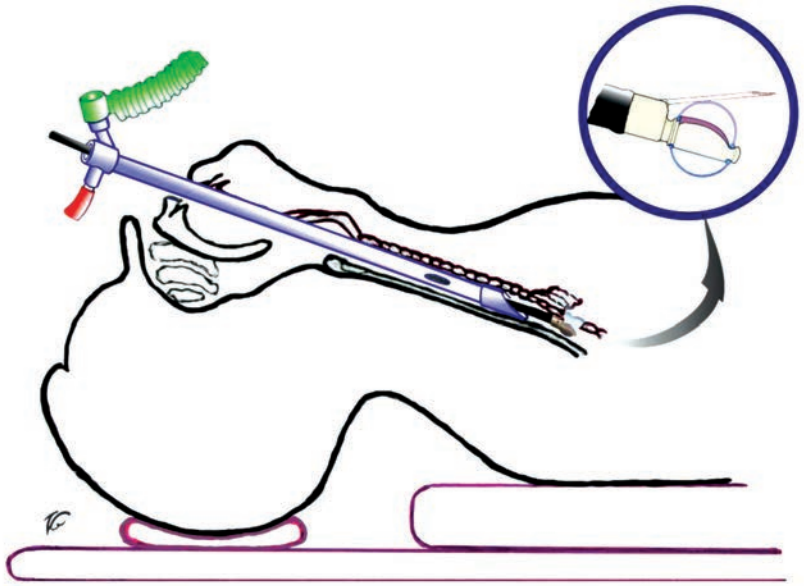
4.6–4 pav. Rentgenu kontroliuojama TBNA. A – kompiuterinėje tomogramoje matomas šalia trachėjos esantis navikas; B – transtrachėjinė punkcija (A – endoskopinė punkcinė adata, N – navikas, T – trachėja, B – bronchoskopas).



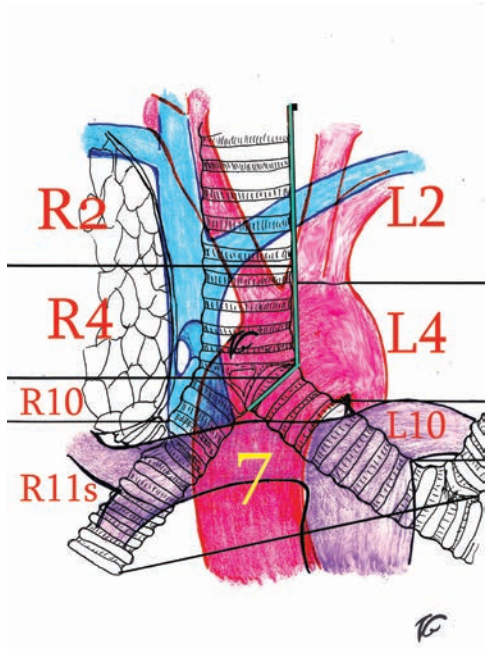
4.6–5 pav. Ultragarsinio fibrobronchoskopo linijinis daviklis. Kontaktui su kvėpavimo takų gleivine pagerinti ant linijinio daviklio užmaunamas guminis balionėlis, kuris vėliau pripildomas fiziologinio tirpalo.



4.6–6 pav. EBUS kontroliuojama TBNA. A – endosonoskopu matomas padidėjęs peribronchinis limfmazgis (pasitelkus Doplerio efektą identifikuojamos kraujagyslės); B – atliekama sonoskopiškai kontroliuojama punkcinė-aspiracinė šio limfmazgio biopsija (K – kraujagyslė, L – limfmazgis, A – sonoskopiškai kontroliuojamos punkcinės-aspiracinės biopsijos adata).

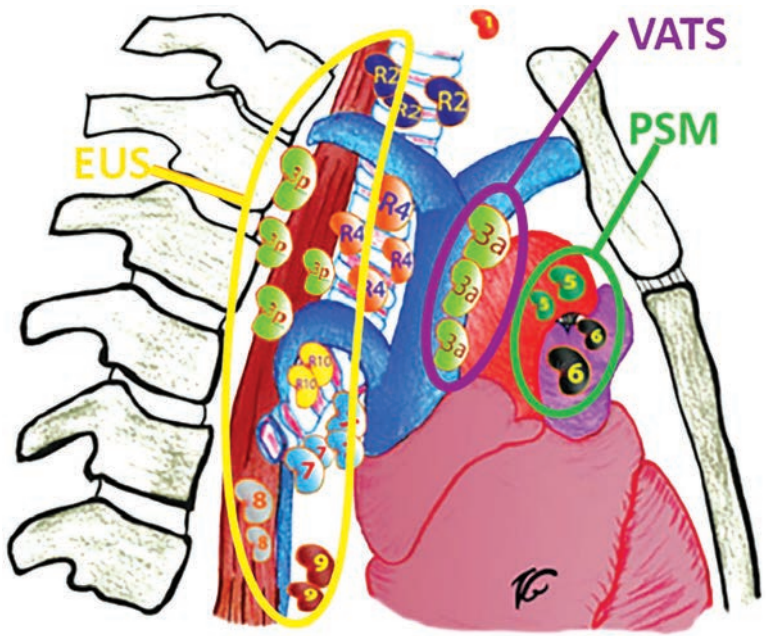


4.6–7 pav. EBUS per nelankstaus bronchoskopo vamzdį schema.



4.6–8 pav. Tikslios tarpuplaučio limfmazgių regionų ribos. Pagrindiniai orientyrai – stambiosios kraujagyslės, trachėja ir bronchai.

4.6–9 pav. EBUS metodu pasiekiamos limfmazgių sritys.



4.6–10 pav. Tarpuplaučio limfmazgių sritys (stilizuota schema) ir endoskopinio jų ištyrimo metodai (išskyrus EBUS). EUS – endoskopinė sonoskopija, VATS – videoasistuojamoji torakoskopija, PSM – parasternalinė mediastinotomija.

stadijos naviko išplitimui broncho ar trachėjos sienelėje įvertinti). EBUS paskirtis – palei bronchus ir trachėją esančių limfmazgių bei tarpuplaučio navikų ultragarsinis įvertinimas ir punkcinė-aspiracinė biopsija (4.6–5 pav.). Tiriami tie limfmazgiai, kuriuose naviko metastazavimas įtartas radiologiniais diagnostikos metodais (KT ir PET).

Dažniausia EBUS indikacija yra R2, L2, R4, L4 ir 7 sričių tarpuplaučio limfmazgių (4.6–2 pav.) tyrimas plaučių vėžio stadijai nustatyti. Sonoskopiškai galima patvirtinti metastazes ir 3P, R10, L10, R11, R11 ir L11 sričių limfmazgiuose. Tačiau, patvirtinus vėžio išplitimą į R2, L2, R4, L4 ir 7 sritis, šis tyrimas praranda prasmę, nebent radiologiškai įtariamas metastazavimas į kito plaučio limfmazgius, nesant tokių požymių priešingos pusės tarpuplaučio limfmazgiuose (R2, L2, R4 ir L4). Tačiau tokia būklė pasitaiko retai. Nesant metastazių R2, L2, R4, L4 ir 7 sričių limfmazgiuose, ligonis dažniausiai operuojamas, ir pooperacinė histologinė diagnostika neabejotinai yra tikslesnė už gautą EBUS metodu.

Punkcinė-aspiracinė biopsija atliekama procedūrą kontroliuojant sonoskopo vaizdu. Tam naudojamos G19, G21, G22 ir G25 dydžio specifinės adatos. Procedūros metu G19, G21, G22 dydžio adatomis aspiruota medžiaga kaip skysta ląstelių terpė siunčiama histologiniam tyrimui (4.6–6 pav.), G25 dydžio adata aspiruota medžiaga – citologiniam tyrimui. Vienos tiriamosios srities limfmazgius rekomenduojama punktuoti bent tris kartus tos pačios procedūros metu: tada pasiekiamas maksimalus procedūros jautrumas. Dažniausiai tenka punktuoti kelių sričių limfmazgius, todėl dauguma autorių rekomenduoja – tam pritariame ir mes – EBUS atlikti ligoniui sukėlus bendrąją nejautrą ir fibrobronchosonoskopą į apatinius kvėpavimo takus įstumiant per nelankstaus bronchoskopo vamzdį, t. y. fibrobronchosonoskopiją derinant su rigidine bronchoskopija (4.6–7 pav.). Tokiu būdu ligoniui sukeliama mažiau diskomforto, o keičiant nelankstaus bronchoskopo vamzdžio padėtį galima pagerinti peribronchinių ar (ir) peritrachėjinių patologinių dalių sonoskopinį vaizdinimą. Esant būtinybei – jei numatoma punktuoti vienintelės srities limfmazgius arba pavienį (solitarinį) tarpuplaučio darinį – ši mažai invazyvi procedūra gali būti atliekama sukėlus vietinę kvėpavimo takų nejautrą.

EBUS adatos ilgis yra 4 cm, todėl punkcijai galima pasiekti ne tik prie pat trachėjos ar broncho sienelės prigludusius limfmazgius. EBUS pranašumas, palyginti su kitais invaziniais plaučių vėžio stadijos nustatymo metodais, yra saugumas ir tikslumas. Komplikacijų dažnis minimalus, tyrimo jautrumas, kai kurių autorių duomenimis, siekia 90 proc. Klaidingai teigiamų rezultatų neaprašyta, o klaidingai neigiamų dažnis yra 1–17 proc. Dabartiniu metu pripažįstama, kad jautrumu ir tikslumu EBUS nenusileidžia VAM mediastinoskopijai, todėl rekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo priemonė vertinant plaučių vėžio išplitimą į sritinius tarpuplaučio limfmazgius ar nustatant peribronchinių/peritrachėjinių tarpuplaučio ar plaučių patologinių darinių kilmę. Neabejotinas EBUS privalumas, palyginti su VAM, yra tas, kad šiuo metodu galima pasiekti daugelį limfmazgių sričių, kurios mediastinoskopijos metodu nepasiekiamos (4.6–8, 4.6–9 pav.). Sėkmingos atitinkamo regiono limfmazgių punkcijos rezultatas yra smulkiųjų limfocitų (būdingų tik limfmazgiams) biopsinėje medžiagoje radimas.

Endoskopinis ultragarsinis tyrimas. Endoskopinis (endostemplinis) ultragarsinis (angl. *endoscopic ultrasound* – EUS) tyrimo metodas (derinamas su aspiracine biopsija) plaučių vėžio išplitimui į tarpuplaučio limfmazgius įvertinti pradėtas naudoti 1990 m. – anksčiau negu EBUS. Jeigu EUS procedūra atliekama bronchosonoskopu, ji yra įvardijama kaip EUSb. Tokia procedūra Europos Sąjungoje yra įteisinta, JAV – ne. Esminė EUS aparato nauda yra ilga – net 8 cm ilgio – adata ir galimybė pasiekti šalia stemplės esančių limfmazgių sritis. EUS metodu per stemplės sieną galima atlikti 3P, 4L, 7, 8 ir 9 sričių limfmazgių punkciją. Žinotina, kad 3P, 8 ir 9 sričių limfmazgių pasiekti neįmanoma nei EBUS, nei standartinės VAM metodais (4.6–8 pav.). Todėl šio tyrimo būdo diagnostinė vertė tiriant minėtų sričių limfmazgius yra didelė. EUS jautrumas yra 70–90 proc., klaidingai teigiamų rezultatų neaprašyta, o klaidingai neigiami sudaro 10–20 proc. Šis diagnostikos metodas gali būti naudojamas ne tik tarpuplaučio limfmazgių tyrimui, bet ir metastazėms kai-

riajame antinkstyje, kairiojoje kepenų skiltyje bei *tr. coeliacus* srities limfmazgiuose (M) morfologiškai patvirtinti, juos punktuojant per stemplės ar skrandžio sienelę.

Duomenų apie suminį EBUS ir EUS tikslumą (derinant abu šiuos tyrimo metodus) literatūroje yra nedaug, tačiau jie įspūdingi. Aprašoma, kad jautrumas siekia 93–100 proc. Klaidingai teigiamas rezultatas sudaro apie 2 proc. atvejų, klaidingai neigiamas – tik apie 6 proc. Analizuojant literatūros duomenis tampa akivaizdu, kad abiejų tyrimo metodų efektyvumo vertinimas yra gana subjektyvus (rezultatai labai priklauso nuo tyrėjų patirties). Centruose, kurie turi didelę patirtį ir nepertraukiamą tiriamųjų srautą, rezultatai yra daug geresni. Todėl būtina pabrėžti, kad tais atvejais, kai PET-KT matomas padidėjęs atitinkamos limfmazgių srities biocheminis aktyvumas, o TBNA, EBUS ir EUS metodais plaučių vėžio išplitimo į šiuos limfmazgius nepavyksta patvirtinti, būtina atlikti ir vaizdo mediastinoskopiją. Turime ir kitokios patirties: dešimtimis galime skaičiuoti ligonius, kuriesms po klaidingai neigiamo VAM rezultato EBUS metodu pavyko nustatyti plaučių vėžio metastazes tarpuplaučio limfmazgiuose. Apibendrindami rekomenduojame tokį tarpuplaučio limfmazgių ištyrimo algoritmą:

1) įtariant plaučių vėžio metastazavimą į tarpuplaučio limfmazgius, tyrimą reikia pradėti nuo EBUS ar EUS (EUSb); 2) jei vėžio ląstelių biopsinėje medžiagoje endosonoskopiniais metodais nebus aptikta, prieš numatomą radikalųjį chirurginį gydymą – kai PET-KT matomas padidėjęs atitinkamos limfmazgių srities biocheminis aktyvumas – rekomenduojama atlikti vaizdo mediastinoskopiją. Aptikus vėžio ląstelių, iš karto patvirtinama atitinkama plaučių vėžio N stadija (daugiau apie plaučių vėžiu sergančio ligonių ištyrimą rašoma 4.1 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“ ir 4.2 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“).

Vaizdo mediastinoskopija. Kol kas metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose morfologinio verifikavimo aukso vertės standartu laikoma kaklinė vaizdo mediastinoskopija – VAM (t. y. standartinė VAM) (žr. 4.7 sk. „Mediastinoskopija ir parasternalinė mediastinotomija“). Šio tyrimo jautrumas yra 58–97 proc., o specifiškumas siekia 100 proc. Klaidingai neigiamas rezultatas būna 5–12 proc. atvejų, komplikacijos neviršija 4 proc. Standartinės VAM metodu pasiekiami 2R, 2L, 4R, 4L ir 7 srities limfmazgiai (4.6–2 pav.). Išplėstinės mediastinoskopijos metodu pavyksta kruopščiau įvertinti jau minėtų sričių limfmazgius ir paimti medžiagos morfologiniam tyrimui ir iš R10 bei L10 sričių. Todėl išplėstinės mediastinoskopijos jautrumas siekia arti 100 proc. Tačiau ši procedūra atliekama tik elitiniuose krūtinės chirurgijos centruose, reikalauja didelės patirties, trunka 1,5–2,5 val., o komplikacijų pasitaiko gerokai dažniau. Todėl išplėstinę VAM rekomenduojama atlikti tik tuose medicinos centruose, kur tokia procedūra yra kasdienis dalykas.

Vaizdo pleuroskopija ir videoasistuojamoji torakoskopija. Vaizdo pleuroskopija (VPS) įprasta vadinti endoskopinę procedūrą, kai pleuros ertmė vizualiai įvertinama ir joje atliekamos gydomosios ir (ar) diagnostinės manipuliacijos naudojant biopsinį kanalą, turintį pusiau lankstų 6–7 mm išorinio skersmens endoskopą (vaizdo pleuroskopą). VPS paprastai atliekama padarius tik vieną torakostominę angą krūtinės ląstos sienoje, ligoniui sukėlus vietinę arba intraveninę nejautrą. Videoasistuojamąja torakoskopija (VATS) įprasta vadinti endoskopinę procedūrą, kai vizualiai įvertinama pleuros ertmė ir joje atliekamos gydomosios ir (ar) diagnostinės manipuliacijos bei operacijos naudojant operacinį torakoskopą bei įvairius torakoskopinius instrumentus. VATS paprastai atliekama per tris torakostomines angas, ligoniui sukėlus bendrąją nejautrą ir plaučius dirbtinai ventiliuojant per dvispindį orotrachėjinį intubacinį vamzdelį. Mirštamumas po VPS siekia 0,01–0,24 proc., o po VATS – 0,07–1,9 proc. Plaučių vėžio išplitimui įvertinti vienodai sėkmingai galima pasitelkti šiuos abu endoskopinius metodus. Jie gali būti naudojami plaučių vėžio metastazėms tarpuplaučio limfmazgiuose, periferiniams plaučių navikams diagnozuoti ar metastazėms parietalinėje ar visceralinėje pleuroje patvirtinti. VPS ar VATS rekomenduojama, kai įtariamos metastazės tarpuplaučio 3a, 5, 6, 8 ir 9 sričių limfmazgiuose ir kitais diagnostikos metodais jų patvirtinti nepavyksta. Tai ypač aktualu įtarus metastazes 3a, 5 ir 6 sričių limfmazgiuose, nes nei EBUS, nei EUS, nei standartinės VAM metodais šie limfmazgiai nepasiekiami (4.6–10 pav.).

Periferinių tarpuplaučio navikų diagnostikai tinkamesnė VATS, nes šios procedūros metu galima padaryti kraštinę ar kylinę plaučio audinio rezekciją ir histologiniam tyrimui paimti pakankamai didelį kiekį plaučio audinio. Tai svarbu, kai navikas nesiekia visceralinės pleuros. Tais atvejais, kai periferinis plaučio vėžys infiltruoja visceralinę pleurą arba yra subpleurinėje srityje, diagnozei patvirtinti tinka ir VPS.

Metastazių plautyje ar pleuroje diagnostikos klausimas tampa aktualus tada, kai pleuros ertmėje kartotinai kaupiasi skysčio, bet jį tiriant vėžio ląstelių nerandama. Tokiu atveju verta atlikti VPS arba VATS ir įvertinus vaizdinius pokyčius iš patologiškai pakitusių plaučio ar pleuros sričių paimti medžiagos histologiniam tyrimui. Patvirtinus plaučio naviko išplitimą į pleurą (M1a), tikslinga tos pačios procedūros metu padaryti pleurodezę (jei galimybės plaučiui išsiskleisti yra geros).

Literatūra

1. Goldstraw P. Staging handbook in thoracic oncology. An international association for the study of lung cancer publication. Editorial Rx Press, USA, 2009.
2. Becker HD. Bronchoscopy for airway lesions. In: Wang K-P, Mehta AC, Turner JF Jr. Flexible bronchoscopy. 3-rd ed. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd., 2012, p. 95–116.
3. Nakhosteen JA, Khanavkar B, Darviche K, Scherff A, Hecker E, Ewig S. Atlas und Lehrbuch der thorakalen Endoskopie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009, p. 93–113.
4. Toloza E, Harpole DL, Mc Crory D. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123: 137–147.

5. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Fujisawa T. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest 2006; 130: 710–718.
6. Puri V, Meyers BF. Optimal initial pathologic madiastinal staging of lung cancer: EUS, EBUS, Mediastinoscopy. In: Ferguson MK, ed. Difficult decisions in thoracic surgery. London: Springer-Verlag Limited, 2011, p. 67–75.
7. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P, Larsen SS, Loft A, Berteisen AK, Ravn J, Clementsen P, Hoegholm A, Larsen KR, Dirksen A, Skov BG, Krasnik M, Hojgrad L, Lassen U. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. Thorax 2011; 66 (4): 294–300.
8. Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, Silvestri GA. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. Chest 2003; 123 (Suppl. 1): 167–175.
9. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallance M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer. Chest 2007; 132: 202–220.
10. Tournoy KG, DeRyck F, Vanwalleghem LR, Vermassen F, Praet M, Aerts JG. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 531–535.
11. Hert FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3: 577–582.
12. Schieppati E. La puncion mediastinal a traves del espolon traqueal. Rev As Med Argent 1940; 663: 497–499.
13. Wang KP, TerryPB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 344–347.
14. Wang KP, Gonullu U, Baker R. Transbronchial needle aspiration vs. thoracic needle aspiration in the diagnosis of pulmonary lesions. J Bronchol 1994; 1: 199–204.
15. Haponik EF, Cappellari JO, Chin R, Adair NE, Lykens M, Alford PT et al. Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1998–2002.
16. Kupeli E, Memis L, Ozdemirel TS, Ulubay G, Akcay S, Eyuboglu FO. Transbronchial needle aspiration "by the books". Annals of Thoracic Medicine 2011; 6: 85–90.
17. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. Chest 2003; 123 (Suppl. 1): 129–136.
18. Wang K-P, Mehta AC, Turner JF Jr. Transbronchial needle aspiration for cytology and histology specimens. In: Wang K-P, Mehta AC, Turner JF Jr. Flexible bronchoscopy. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd., 2012, p. 147–169.
19. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy – realtime endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. J Thorac Oncol 2008; 3: 577–582.
20. Herth FJF, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, Rintoul RC. Endobronchial ultrasound with TBNA for restaging the mediastinum in lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3346–3350.
21. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, Frederick PA, Minnich DJ, Harbour KC, Dransfield MT. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2010; 90: 427–434.
22. Nakhosteen JA, Khanavkar B, Darviche K, Scherff A, Hecker E, Ewig S. Atlas und Lehrbuch der thorakalen Endoskopie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009, p. 33–85.
23. McWilliams A, Lam B, Sudetja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. Eur Respir J 2009; 33: 656–665.

24. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R, Gazdar A, Mathur PN. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer. ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 221S–233S.
25. Daniels JMA, Oliveira HG, Sutedja TG. Early detection and treatment of squamous cell lung cancer. Pulmão RJ 2011; 20: 19–24.
26. Günter E. Transösophagealer Ultraschal zur Diagnostik im Mediastinum. Chirurg 2008; 79: 56–60.
27. Kramer H, van Putten JW, Post WJ, van Dullemen HM, Bongaerts AH, Pruim J, Suurmeijer AJ, Klinkenberg TJ, Groen H, Groen HJ. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. Thorax 2004; 59: 596–601.
28. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. Endoscopy 2005; 37: 833–839.
29. Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P. Medical thoracoscopy/pleuroscopy: manual and atlas. Stuttgart–New York: Gerog Thieme Verlag, 2011, p. 3–170.
30. Imperatori A, Rotolo N, Gatti M, Antonini C, Dominioni L. The complications of thoracoscopic surgery (VATS). New Technologies in Surgery 2009; 1 (1). Internetinė prieiga: <http://www.newtechnologiesinsurgery.org>.
31. Valerie W. Rusch, Hisao Asamura, Hirokazu Watanabe et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. Thorac Oncol 2009; 4: 568–577.
32. Nosotti M, Ferrari M, Righi I, Mendogni P, Damarco F, Cattaneo M, Lorenzo R. The role of sonographic patterns during endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration for lung cancer staging: a narrative review. Mediastinum. 2021; 5: 8. http://dx.doi.org/10.21037/m

4.7 Mediastinoskopija ir parasternalinė mediastinotomija

Mediastinoskopija

Plaučių vėžiu sergantiems ligoniams svarbią reikšmę turi ne tik histologinis diagnozės patvirtinimas, bet ir tikslus jo išplitimo, t. y. stadijos, nustatymas. Tokiems ligoniams navikiniai pokyčiai tarpuplaučio limfmazgiuose gali stipriai paveikti gydymo planą bei keisti numatytą prognozę. Tarpuplaučio limfmazgiuose radus naviko ląstelių, plaučių vėžio gydymas pradedamas ne nuo radikalios operacijos. Mediastinoskopija (kai kur dar vadinama kakline mediastinoskopija) – tai invazinis tyrimas, kai iš limfmazgių, esančių viršutiniame bei viduriniame tarpuplautyje, paimama medžiagos morfologiniam tyrimui.

Pirmasis diagnostinę kaklinę mediastinoskopiją atliko D. W. Harkenas [1]. Jis per horizontalų pjūvį kakle įstūmė laringoskopą į tarpuplautį ir iš jo limfmazgių paėmė medžiagos tyrimui. Vėliau šis metodas išpopuliarėjo ne tik JAV, bet ir Europoje. Šio tyrimo vertė nustatant plaučių vėžiu sergančių ligonių galimumą būti operuojamiems nuolat augo. Buvo sudaryta ir daugelyje pasaulio šalių patvirtinta tarpuplaučio limfinių sankaupų *Mountain* ir *Dressler* schema [2]. Dabartinė plaučių vėžio stadijų klasifikacija pateikta 4.8 sk. „Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija“, o tarpuplaučio limfmazgių schema – 4.6 sk. „Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai“.

Mediastinoskopijos indikacijos ir kontraindikacijos. Mediastinoskopija indikuojama morfologiškai diagnozuoto nesmulkių ląstelių plaučių vėžio stadijai nustatyti, taip pat asmenims, kuriems įtariama limfoma, sarkoidozė, kitos tarpuplaučio ligos, kai kitais tyrimais diagnozė nebuvo patvirtinta.

Sutariama, kad krūtinės kompiuterinės tomografijos (KT) ar pozitronų emisijos tomografijos KT (PET-KT) tyrimais aptikus padidėjusius limfmazgius tarpuplautyje, plaučių vėžio stadija dar nėra galutinai patvirtina. Ligoniams, kuriems pagal kitų tyrimų duomenis galimas radikalusis chirurginis gydymas, stadija turi būti patvirtinta atlikus morfologinį tyrimą [3]. Dažniausiai medžiaga iš tarpuplaučio limfmazgių imama kitais, mažiau invazyviais būdais, pavyzdžiui, atliekant transbronchinę adatinę aspiracinę biopsiją bei endotrachėjinį (EBUS) arba endostemplinį (EUS) ultragarsinį tyrimą su aspiracine punkcine biopsija (žr. 4.6 sk. „Endoskopiniai plaučių vėžio stadijų nustatymo metodai“). Dabar net ir atsiradus PET-KT tyrimui, išskyrus

kelis atvejus (esant periferiniams plaučių navikams ir pagal PET-KT nustačius N0 stadiją), būtina tirti tarpuplaučio limfmazgius. Mediastinoskopija yra standartinis tyrimas, su kuriuo palyginami kiti plaučių vėžio stadijos nustatymo metodai.

Kartais mediastinoskopiją tenka kartoti, kai po indukcinės chemoterapijos tikimasi, kad ligos stadija sumažės ir ligonį bus galima radikaliai operuoti.

Darant kaklinę mediastinoskopiją gerai matomi (todėl nesunkiai galima paimti audinių morfologiniam tyrimui) šie limfmazgiai (pagal *Mountain* ir *Dressler* modifikuotą *Naruke* tarpuplaučio limfmazgių išsidėstymo schemą):

- kairieji (2L) ir dešinieji (2R) viršutiniai paratrachėjiniai limfmazgiai;
- kairieji (4L) ir dešinieji (4R) apatiniai paratrachėjiniai limfmazgiai;
- po trachėjos ketera (7) esantys limfiniai mazgai.

Kontraindikacijos atlikti kaklinę mediastinoskopiją yra šios:

- didelė kifozė, kai negalima tinkamai ištiesinti kaklo;
- padaryta galutinė tracheostomija (dažniausiai po laringektomijos);
- esama bendrosios nejautros kontraindikacijų (dažniausiai dėl gretutinės ligos).

Mediastinoskopijos eiga. Sukėlus narkozę ligonis intubuojamas paprastu vamzdeliu. Jam gulint ant nugaros, po pečiais pakišamas volelis, kad pakankamai išsitiestų kaklas (4.7–1 pav.). Antiseptikais paruošus operacinį lauką, per 2 cm į viršų nuo jungo duobės (*incissura jugularis*) padaromas apie 3–4 cm ilgio lanko formos pjūvis (4.7–2 pav.). Pasluoksniui patenkama iki trachėjos. Įpjovus pretrachėjinę fasciją, pasimato trachėjos kremzliniai puszliedžiai. Paskui pirštu padaromas kanalas kaudaline kryptimi, laikantis priekinės trachėjos sienos. Nuo trachėjos priekinio paviršiaus atskiriamas arterinis žastinis galvos kamienas (*tr. brachiocephalicus*), kuris visuomet iš priekio kryžiuojasi su trachėja.

Padarius kanalą, pirštu tikrinama, ar nėra padidėjusių limfmazgių priešais trachėją. Jie paprastai geriau užčiuopiami, nei matomi mediastinoskopo monitoriuje. Paskui į kanalą įstumiamas vaizdo mediastinoskopas (4.7–3 pav. – 4.7–5 pav.). Jo monitorius paprastai būna tiesiai prieš tyrėją.

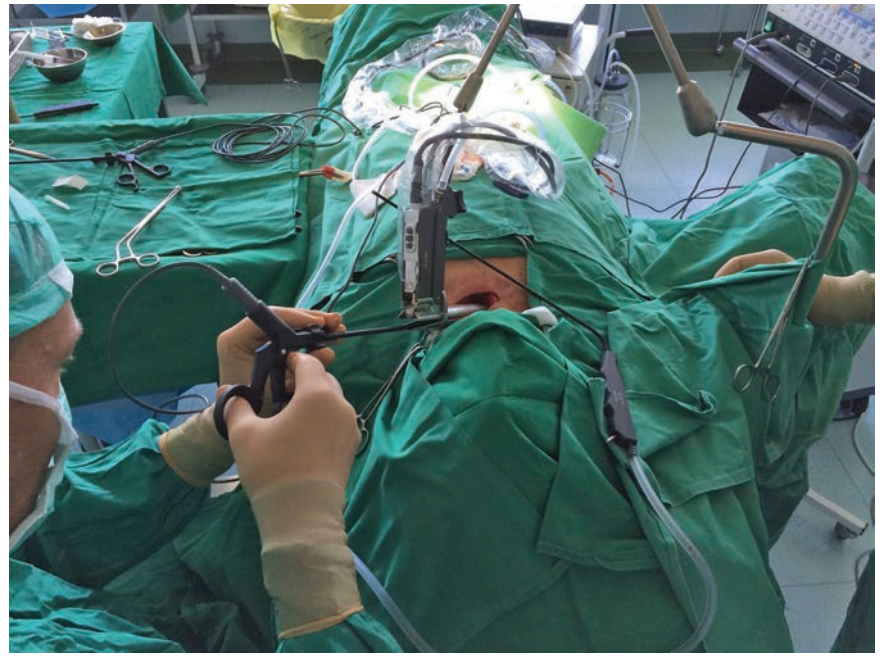
Minėtų 2, 4, 7 sričių limfmazgių preparavimas atliekamas aspiraciniu kateteriu bei biopsinėmis žnyplėmis. Limfmazgius maksimaliai išlaisvinus iš aplinkinių audinių, paimama medžiagos histologiniam tyrimui. Prieš tai įsitikinama, kad tos srities kraujagyslės (lykinė vena, arterinis žastinis galvos kamienas, pirmoji dešiniosios plaučių arterijos šaka) nėra manipuliacijų vietoje.

Iš įvairių sričių paimti limfiniai mazgai tyrimui siunčiami atskiruose paženklintuose induose. Kai yra dešiniojo plaučio vėžys, tyrimui imami limfmazgiai iš 2R, 4R, 7 sričių bei iš vienos srities, esančios kitoje trachėjos pusėje (2L, 4L). Kai yra kairiojo

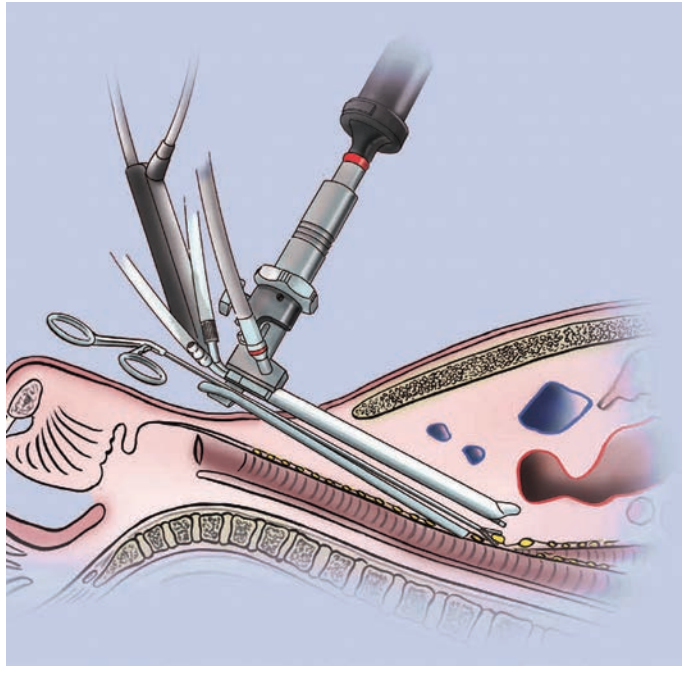
4.7–1 pav. Ligonio padėtis prieš atliekant mediastinoskopiją. Ligonis guli ant nugaros, galvūgaliu į tyrėją.

4.7–2 pav. Lanko formos pjūvis kakle mediastinoskopijai atlikti.

4.7–3 pav. Mediastinoskopas.



4.7–4 pav. Mediastinoskopas įstumtas į tarpuplautį.



4.7–5 pav. Mediastinoskopo įstūmimo schema.

plaučio vėžys, tiriami limfmazgiai iš 2L, 4L, 7 sričių bei iš vienos srities, esančios dešinėje (2R, 4R).

Žinotina, kad kairiojo plaučio viršutinės skilties vėžys gali metastazuoti į penktosios (subaortinius) bei šeštosios (paraaortinius) tarpuplaučio sričių limfmazgius. Paimti audinių iš šių sričių limfmazgių darant įprastinę kaklinę mediastinoskopiją neįmanoma. Tikslui pasiekti daroma išplėstinė kaklinė mediastinoskopija arba parasternalinė mediastinotomija, kitaip vadinama Čemberleno operacija (angl. *Chamberlain procedure*). Darant išplėstinę kaklinę mediastinoskopiją, skirtumas tas, kad mediastinoskopas prastumiamas ne po pirmąja aortos lanko šaka (*tr. brachiocephalicus*), bet virš jos. Patenkama virš aortos į tarpą tarp pirmosios aortos lanko šakos bei kairiosios žastinės galvos venos (*v. brachiocephalica sin.*). Taip pasiekiami 5-osios ir 6-osios sričių limfmazgiai. Ši procedūra gerokai sudėtingesnė nei įprastinė kaklinė mediastinoskopija.

Mediastinoskopijos komplikacijos. Nors kaklinė mediastinoskopija yra laikoma gyvybei mažai pavojinga procedūra, pasitaiko ir komplikacijų. Kai kurių autorių duomenimis, jų būna iki 2,5 proc. atvejų, o mirštamumas siekia 0,5 proc. Iš visų komplikacijų tik 0,1–0,5 proc. vertinamos kaip pavojingos gyvybei [5]. Dažniausios jų – kraujavimas iš šalia trachėjos esančių stambiųjų kraujagyslių – lykinės venos

(*v. azygos*), arterinio žastinio galvos kamieno (*tr. brachiocephalicus*), dešinės plaučių arterijos pirmosios šakos (a. S1+3 dx.). Paprastai kraujavimas sustabdomas koaguliuojant kraujagyslės spindį bei kraujavimo vietą pridengiant hemostazinės kempinės lopu. Jei kraujuoja iš stambesnės kraujagyslės (dažniausiai iš bronchinių aortos šakų trachėjos keteros srityje), kraujavimas efektyviausiai sustabdomas metaliniu spaustuku. Jei kraujavimo konservatyviomis priemonėmis sustabdyti nepavyksta, tuomet ligonį tenka operuoti. Dažniausiai daroma priekinė vidurinė sternotomija arba dešinė šoninė torakotomija, o suradus kraujuojančią vietą kraujagyslės siena susiuvama monofilamentiniu siūlu.

Parasternalinė mediastinotomija

Priekinė mediastinotomija, arba Čemberleno operacija, atliekama medžiagai iš tarpuplaučio darinių ar limfmazgių paimti, dažniausiai ligoniams, sergantiems kairiojo plaučio vėžiu, kai reikia patikslinti ligos stadiją. Esant kairiojo plaučio viršutinės skilties navikui, būtina morfologiškai verifikuoti galimus pokyčius aortopulmoninio lango limfmazgiuose. Aortopulmoninis langas – tai šalia kairiojo plaučio šaknies esanti sritis, kurią iš viršaus riboja aortos lankas, iš apačios – kairioji plaučių arterija. Šiame lange yra 5-osios ir 6-osios sričių (pagal *Naruke* schemą) tarpuplaučio limfmazgiai. Darant įprastinę (priekinę) mediastinoskopiją, iš šių limfmazgių paimti medžiagos morfologiniam tyrimui dažniausiai neįmanoma.

Kartais parasternalinė mediastinotomija daroma ir esant kitoms indikacijoms – dažniausiai asmenims, kurie serga hematologine liga ar kuriems ji įtariama, kad būtų galima paimti medžiagos morfologiniam tyrimui iš darinių, esančių priekiniame tarpuplautyje bei aortopulmoniniame lange.

Paprastai ši procedūra daroma kairėje krūtinės ląstos pusėje, nes taip aortopulmoninis langas lengviau pasiekiamas. Retai, esant indikacijų (dėl darinių priekiniame tarpuplautyje), ši procedūra gali būti atliekama ir dešinėje krūtinės ląstos pusėje. Parasternalinė mediastinotomija daroma sukėlus bendrąją nejautrą ligoniui, gulinčiam ant nugaros. Priekinėje krūtinės ląstos sienoje, antro kairiojo šonkaulio kremzlės srityje padaromas apie 5 cm ilgio vertikalus parasternalinis pjūvis. Pasluoksniui patenkama prie minėto šonkaulio kremzlės ir rezekuojamas apie 2–3 cm ilgio jos segmentas. Kartais tenka perrišti kairiąją vidinę krūtinės arteriją bei veną, kurios topografiškai būna netoli šios vietos. Parietalinės pleuros raukšlė, dengianti tarpuplautį, nustumiama į šoną ir patenkama į tarpuplautį. Audiniai preparuojami link kairiosios plaučio arterijos ekstrapleurine prieiga. Tai turi būti daroma itin atidžiai, kad nebūtų pažeista stambiųjų kraujagyslių (plaučių arterijos bei aortos) siena. Paskui iš tarpuplautyje esančių limfmazgių ar darinių biopsinėmis žnyplėmis paimama medžiagos morfologiniam tyrimui. Operacija baigiama, kai įsitikinama, kad žaizda nekraujuoja. Rezekuotas kremzlės fragmentas paprastai negrąžinamas, o žaizda susiuvama aklinai pasluoksniui.

Kai limfinių mazgų ekstrapleurine prieiga pasiekti nepavyksta, tuomet jų paieška tęsiama intrapleurine prieiga. Operacinis pjūvis kiek praplečiamas, prapjaunama parietalinė pleura, o plautis patraukiamas į šoną, ieškoma padidėjusių limfmazgių. Po išplėstinės procedūros būtina drenuoti pleuros ertmę. Operacinė žaizda susiuvama pasluoksniui aklinai. Drenas iš pleuros ertmės paprastai pašalinamas kitą dieną. Komplikacijų pasitaiko retai. Kartais gali kraujuoti iš plaučių arterijos ar aortos. Tuomet kraujavimas stabdomas padarius klasikinę torakotomiją ar sternotomiją.

Literatūra

1. Harken DW, Black H, Clauss R, Farrand RE. A simple cervicomediastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease. New Engl J Med 1954; 251: 1041–1044.
2. Mountain CF, Dressler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997; 111: 1718–1723.
3. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Verschakelen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 706–712.
4. Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. Chest Surg Clin N Am 1996; 6: 1–20.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 39–51.

4.8 Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija

Labai svarbu tiksliai žinoti plaučių vėžio ir kitų krūtinės organų onkologinių ligų stadiją, nes nuo to priklauso gydymo būdo parinkimas. Tarptautinės vėžio kontrolės (angl. *Union for International Cancer Control* – UICC), JAV vėžio tyrimų jungtinio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer* – AJCC) ir Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų draugijos (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer* – IASLC) rekomendacijos naudojamos visame pasaulyje apibūdinant krūtinės navikinių ligų stadijas.

IASLC parengė naują – 8-ąją krūtinės navikų TNM ir stadijų klasifikaciją, pagrįstą daugiau kaip 100 000 atvejų, įtrauktų iš daugelio pasaulio regionų, analize. Ši TNM klasifikacija buvo patvirtinta 2016 metais.

TNM plaučių navikų klasifikacija. Ji apibūdina anatominį plaučių vėžio išplitimą remiantis trimis komponentais – T (4.8–1 lentelė), N (4.8–2 lentelė) ir M (4.8–3 lentelė), pagal kuriuos nusakomas pirminio naviko išplitimas (T – *tumor*), jo metastazės sritiniuose limfmazgiuose (N – *nodus*) ir tolimosios metastazės (M – *metastasis*) (žr. 4.8–1 – 4.8–12 pav.). Klinikinė (iki gydymo) klasifikacija nurodoma kaip TNM arba cTNM, o histopatologinė (po chirurginio gydymo ištyrus operacinę medžiagą) klasifikacija – kaip pTNM.

4.8–1 lentelė. Pirminio naviko apibūdinimas.

T stadija	Apibūdinimas
Tx	Pirminio naviko neįmanoma įvertinti arba diagnozė patvirtinama radus piktybinių ląstelių skrepliuose ar bronchų aspirate, kai vėžiui būdingų radiologinių ar bronchoskopinių pokyčių nėra
T0	Nėra pirminio naviko požymių
Tis	Karcinoma *in situ* (plokščių ląstelių ar adenokarcinoma). *Carcinoma in situ*
T1	Didžiausias naviko matmuo ≤3 cm, navikas apsuptas plaučių parenchimos ar visceralinės pleuros, bronchoskopiškai nėra plitimo proksimaliau negu skiltinis bronchas (t. y. navikas neplinta į pagrindinį bronchą*)
T1a(mi)	Minimaliai invazinė adenokarcinoma**
T1a	Didžiausias naviko matmuo ≤1 cm*
T1b	Didžiausias naviko matmuo >1 cm, bet ≤2 cm*
T1c	Didžiausias naviko matmuo >2 cm, bet ≤3 cm*

T stadija	Apibūdinimas
T2	Didžiausias naviko matmuo >3 cm, bet ≤5 cm arba kai yra bent vienas iš šių požymių (navikai, turintys žemiau nurodytų požymių, kai jų dydis ≤4 cm, klasifikuojami kaip T2a, kai jų dydis >4 cm, bet ≤5 cm, klasifikuojami kaip T2b): • auga į pagrindinį bronchą, nepriklausomai nuo jo atstumo iki trachėjos bifurkacijos, bet jos nepažeidžia); • pažeidžia visceralinę pleurą (PL1 ar PL2***); • navikas sukelia atelektazę ar obturacinį pneumonitą, plintančius į šaknies sritį ir apimančius dalį plaučio ar visą plautį
T2a	Didžiausias naviko skersmuo >3 cm, bet ≤4 cm
T2b	Didžiausias naviko skersmuo >4 cm, bet ≤5 cm
T3	Didžiausias naviko skersmuo >5 cm, bet ≤7 cm arba navikas: • sudarantis atskirą (-us) naviko židinį (-ius) toje pačioje skiltyje; • tiesiogiai plintantis į parietalinę pleurą (PL3, plaučio viršūnės – Pankosto navikas), krūtinės ląstos sieną, diafragmos nervą ar parietalinį perikardą
T4	Didžiausias naviko matmuo >7 cm arba bet kokio dydžio navikas: • sudarantis atskirą (-us) naviko židinį (-ius) tame pačiame plautyje, bet kitoje skiltyje; • plintantis į diafragmą, tarpuplautį, širdį, magistralines kraujagysles, trachėjos bifurkaciją, trachėją, stemplę, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, stuburo slankstelius, arba Pankosto naviko atveju perauga stuburkaulį ar stuburo kanalą, peties rezginį (C8 ar aukščiau), poraktikaulines kraujagysles

Pastabos. *Nebūdingi atvejai – bet kokio dydžio paviršinis navikas (gali plisti į pagrindinį bronchą), augantis ne giliau nei broncho sienelė, klasifikuojamas kaip T1. **Pavienė (solitarinė) adenokarcinoma su vyraujančiu lepidiniu komponentu, kai naviko dydis ≤3 cm ir invazija ≤5 mm. ***PL0 navikas neplinta į visceralinę pleurą, nepažeidžia pleuros elastinio sluoksnio; PL1 navikas perauga visceralinės pleuros elastinį sluoksnį; PL2 navikas plinta visceralinės pleuros paviršiumi; PL3 navikas plinta į parietalinę pleurą.

4.8–2 lentelė. Metastazių sritiniuose limfmazgiuose apibūdinimas.

N stadija	Apibūdinimas
Nx	Metastazių sritiniuose limfmazgiuose įvertinti neįmanoma
N0	Metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra
N1	Metastazės peribronchiniuose ir (ar) šaknies bei plaučio limfmazgiuose vėžio pusėje arba vėžio tiesioginis plitimas į limfmazgius
N2	Metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose vėžio pusėje ir (ar) bifurkaciniuose limfmazgiuose
N3	Metastazės kitos pusės tarpuplaučio ar šaknies limfmazgiuose, įvairiakraščiuose (skaleniniuose) ar viršraktikauliniuose limfmazgiuose

4.8–3 lentelė. Tolimųjų metastazių apibūdinimas.

M stadija	Apibūdinimas
Mx	Tolimųjų metastazių įvertinti neįmanoma
M0	Tolimųjų metastazių nerasta
M1	Aptiktos tolimosios metastazės
M1a	Atskiras naviko židinys (-iai) kitame plautyje; židiniai pleuroje ar perikarde, maligninis pleuritas ar perikarditas
M1b	Pavienė tolimoji (už krūtinės ribų) metastazė
M1c	Dauginės tolimosios metastazės viename ar keliuose organuose

Histologinis naviko diferenciacijos laipsnis (G). Pagal neoplazinių ląstelių morfologinį panašumą į normalias ląsteles plaučių vėžys skirstomas į keturis diferenciacijos laipsnius:

Gx Diferenciacijos laipsnis nenustatytas.

G1 Gerai diferencijuota karcinoma.

G2 Vidutiniškai diferencijuota karcinoma.

G3 Blogai diferencijuota karcinoma.

G4 Nediferencijuota karcinoma.

Pastaba. Adenokarcinomų diferenciacijos klasifikacija pateikta 2.1 sk. „Plaučių vėžio morfologija ir klasifikacija“.

Liekamojo naviko po operacinio gydymo įvertinimas ir papildomi aprašymai. Po operacinio gydymo atlikus histologinį operacinės medžiagos ištyrimą, sprendžiama dėl operacijos radikalumo, t. y. dėl liekamojo naviko (angl. *residual tumor* – R), plitimo į tam tikras struktūras (limfagysles, venas ir kt.).

Liekamojo naviko apibūdinimas:

Rx Liekamojo naviko įvertinti negalima.

R0 Liekamojo naviko nėra.

R1 Mikroskopiškai matomas liekamasis navikas.

R2 Makroskopiškai matomas liekamasis navikas.

Naviko plitimo į limfagysles (L) apibūdinimas:

LX Plitimo į limfagysles įvertinti negalima.

L0 Nėra plitimo į limfagysles.

L1 Navikas peraugo limfagysles.

Naviko plitimo į venas (V) apibūdinimas:

VX Plitimo į venas įvertinti negalima.

V0 Nėra plitimo į venas.

V1 Mikroskopiškai matomas venų peraugimas.

V2 Makroskopiškai matomas venų peraugimas.

Pastaba. Makroskopiškai matomas venos sienelės peraugimas (navikas neperauga sienelės kiaurai) klasifikuojamas kaip V2.

Naviko perineuralinio (Pn) plitimo apibūdinimas:

PnX Perineuralinio plitimo įvertinti negalima.

Pn0 Nėra perineuralinio plitimo.

Pn1 Perineuralinis plitimas.

Ypatingi atvejai. Ypatingiems TNM ar pTNM klasifikacijos atvejams identifikuoti vartojama priesaga „m“ ir priešdėliai „y“, „r“, „a“. Nors jie nedaro įtakos stadijai, tačiau nurodo, kad atvejį reikia papildomai analizuoti.

Priesaga „m“ nurodo dauginių pirminių navikų buvimą vienoje vietoje ir rašoma kaip įterpinys pT(m)NM.

Priešdėlis „y“ nurodo, kad klasifikacija nustatyta pradinės multimodalinės terapijos metu ar po jos. cTNM ar pTNM, identifikuojamos priešdėliu „y“, nurodo naviko išplitimą tyrimo metu. „y“ kategorija nenaudojama vėžio išplitimui įvertinti prieš pradinį gydymą.

Priešdėlis „r“ nurodo po remisijos laikotarpio likusį naviką (rTNM).

Priešdėlis „a“ nurodo, kad stadija nustatyta autopsijos metu (aTNM).

Įvertinus T, N ir M komponentus, nustatoma plaučių vėžio stadija (4.8–4 lentelė). Klinikinė stadija yra svarbi pradiniam gydymui parinkti ir jo veiksmingumui vertinti, o remiantis patologine TNM galima tiksliau numatyti ligos prognozę. Kai abejojama, kurią kategoriją atitinkamiems T, N ar M komponentams pasirinkti, visais atvejais pasirenkama mažesnė. TNM kategorija bei ligos stadija vėliau nekeičiamos.

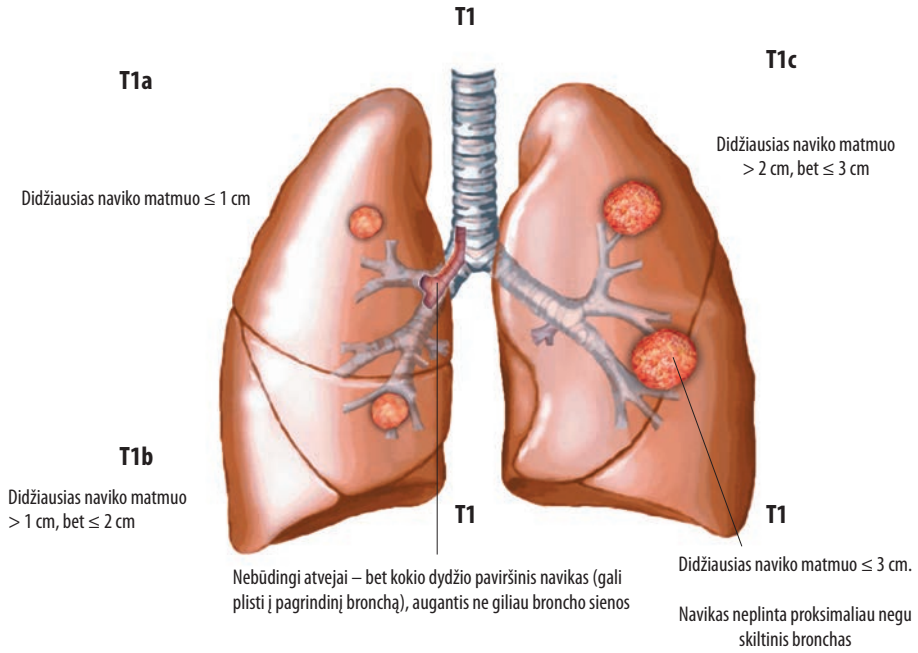
4.8–4 lentelė. Plaučių vėžio stadijos pagal TNM klasifikaciją.

Stadija	T komponentas	N komponentas	M komponentas
Slapta	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi, T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a,b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, T2a,b T3 T4	N2 N1 N0–1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, T2a,b T3–4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3–4	N3	M0
IVA	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a,b
IVB	Bet kuris T	Bet kuris N	M1c

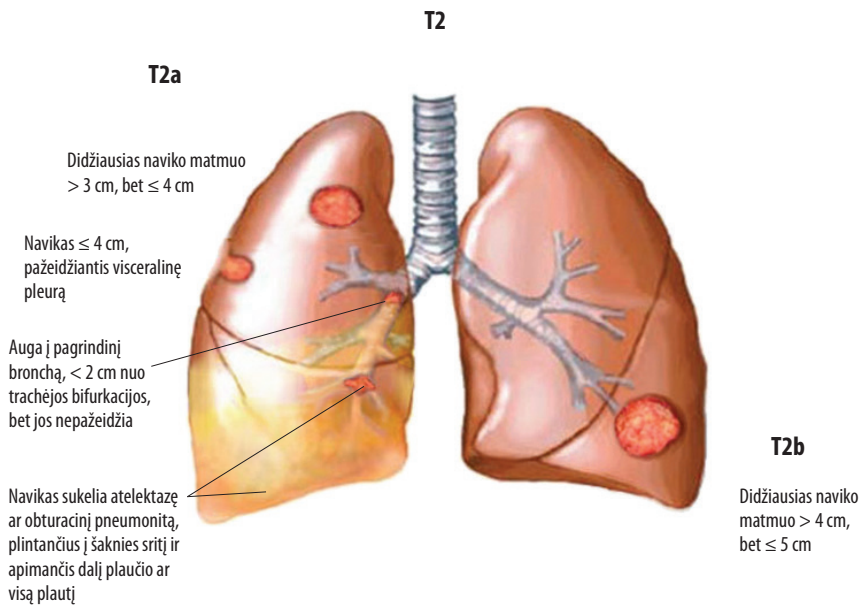
Pastabos. T – tumor (pirminis navikas); N – node (limfinis mazgas); M – metastasis (metastazė); Tis – *tumor in situ*; T1mi – minimaliai invazyvi adenokarcinoma.

Klinikinėje praktikoje, siekiant parinkti gydymą, smulkių ląstelių plaučių vėžys skirstomas į:

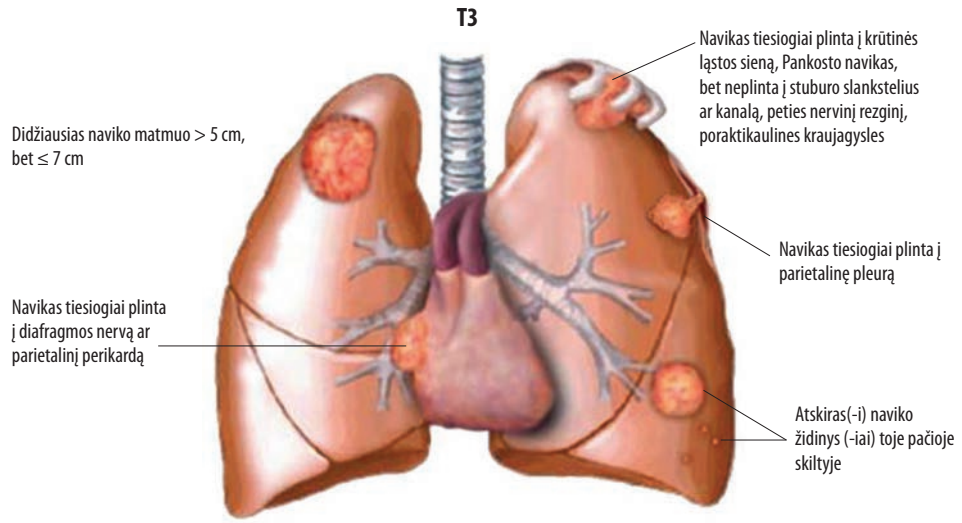
- neišplitusį (angl. *limited stage*) – vėžys apėmęs vieną plautį, išplitęs į plaučio (-ių) šaknų ar tarpuplaučio limfmazgius bei vėžio pusės viršraktikaulinius limfmazgius. Jam priskiriama I stadijos ir dalis IIA stadijos (T2bN0M0) pagal TNM klasifikaciją atvejų;
- riboto išplitimo (angl. *limited stage in excess of T1–2 N0*). Jam priskiriama dalis IIA stadijos (T1–2N1M0) atvejų, taip pat IIB ir III stadijos pagal TNM klasifikaciją atvejai;
- išplitusį (angl. *extensive stage*). Jam priskiriami IV stadijos pagal TNM klasifikaciją atvejai, taip pat tie atvejai, kai pirminio naviko (T) ir (ar) pažeistų limfmazgių (N) visuma per didelė radioterapijai (4.8–5 lentelė).



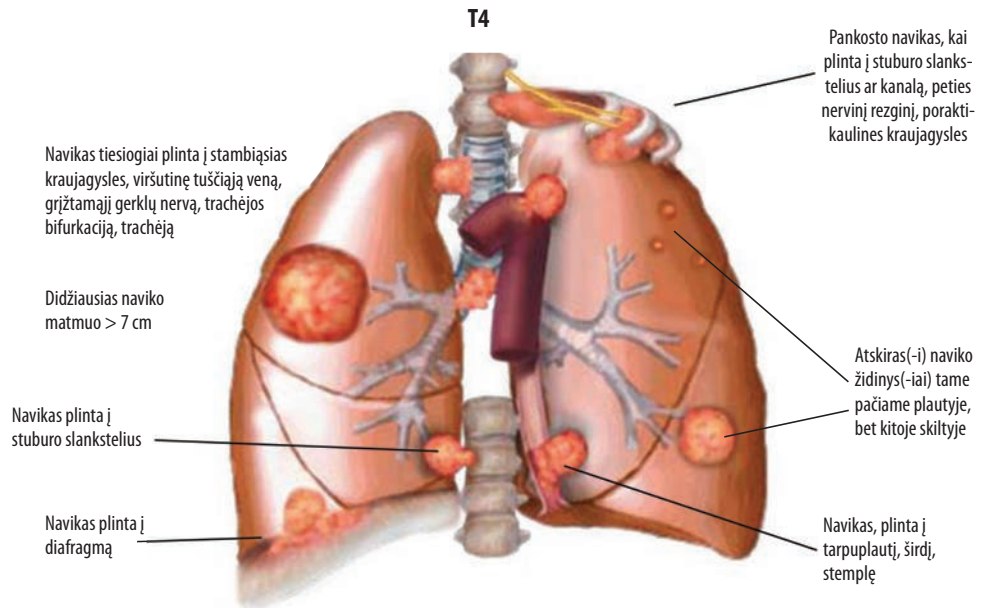
4.8–1 pav. T1 naviko apibūdinimas.



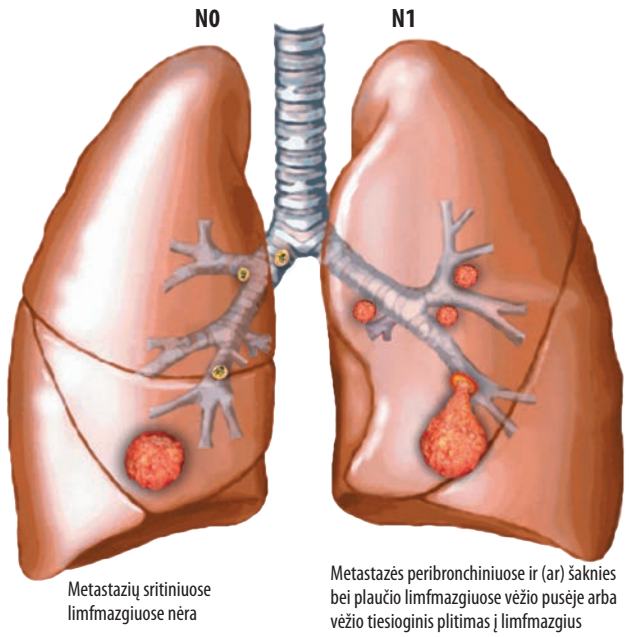
4.8–2 pav. T2 naviko apibūdinimas.



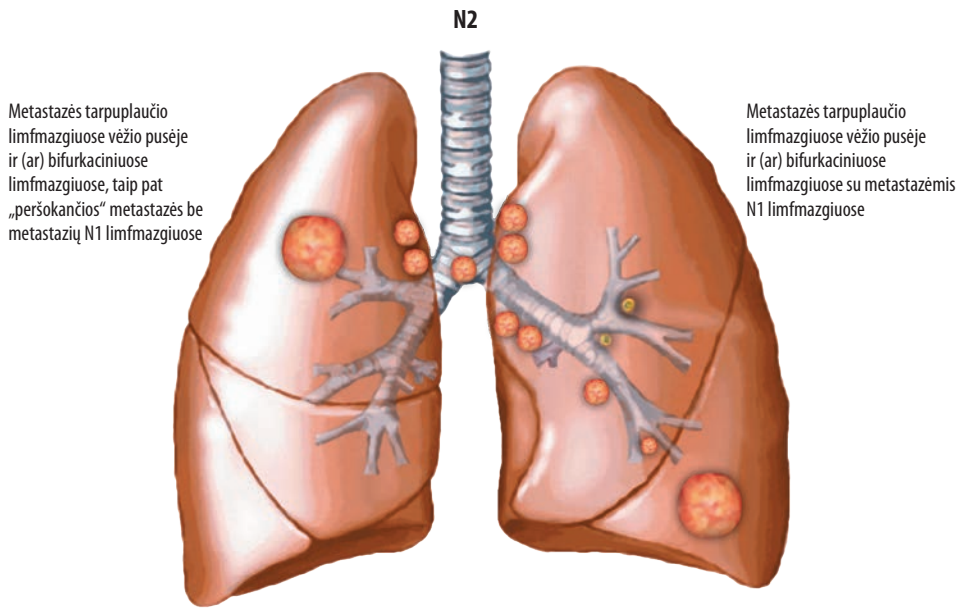
4.8–3 pav. T3 naviko apibūdinimas.



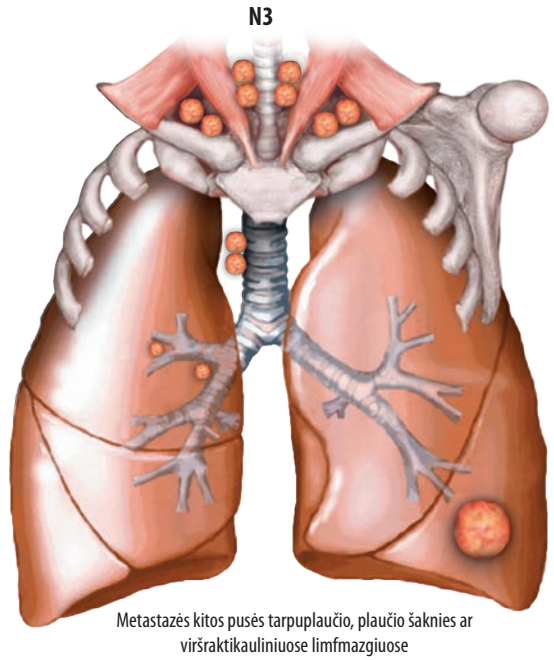
4.8–4 pav. T4 naviko apibūdinimas.



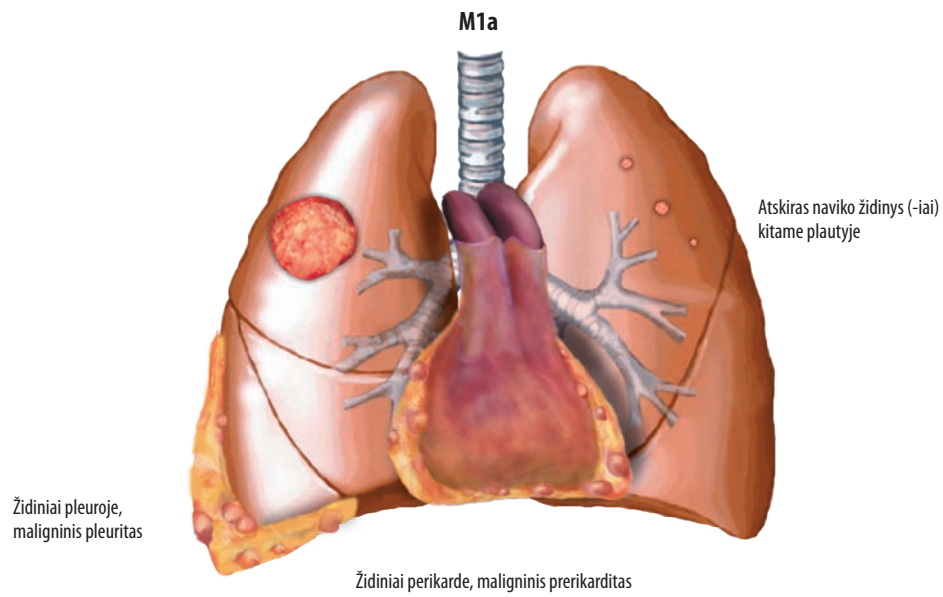
4.8–5 pav. N0 ir N1 apibūdinimas.



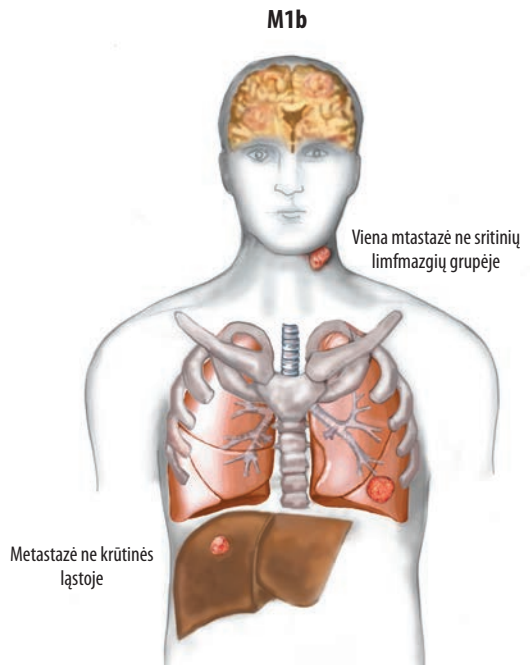
4.8–6 pav. N2 apibūdinimas.



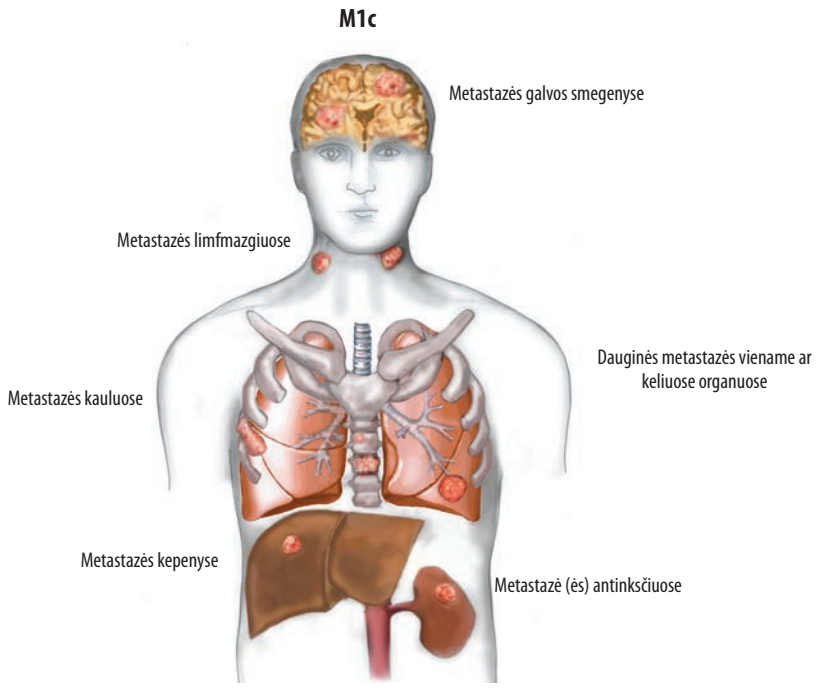
4.8–7 pav. N3 apibūdinimas.



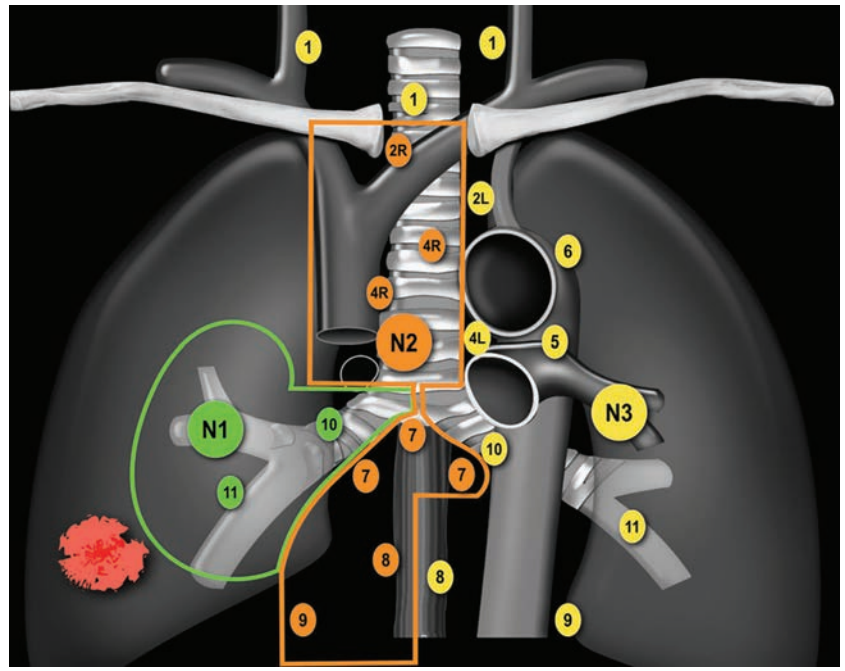
4.8–8 pav. M1a apibūdinimas.



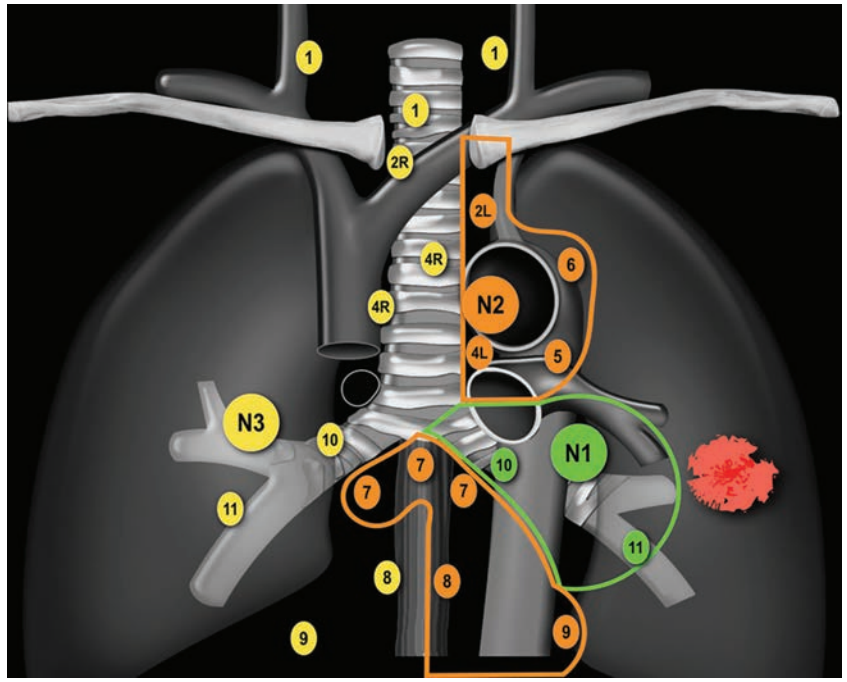
4.8–9 pav. M1b apibūdinimas.



4.8–10 pav. M1c apibūdinimas.



4.8–11 pav. N apibūdinimas dešiniojo plaučio vėžio atveju (pagal [4]).



4.8–12 pav. N apibūdinimas kairiojo plaučio vėžio atveju (pagal [4]).

4.8–5 lentelė. Smulkių ląstelių plaučių vėžio praktinė klasifikacija.

Stadija	Stadija pagal TNM
Neišplitęs	IA (T1N0M0), IB (T2bN0M0), IIA (T2bN0M0)
Riboto išplitimo	IIA (T1–2a N1M0), IIB (T2bN1M0), IIIA (T1–2N2M0, T3N1–2M0, T4N0–1M0), IIIB (T1–3N3M0, T4N2–3M0)
Išplitęs	IV (T1–4N0–3M1a,b). Pirminio naviko ir (ar) pažeistų limfmazgių visuma per didelė radioterapijai

Literatūra

1. Brierley JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition. John Wiley and Sons, Ltd, 2017.
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. Chest 2017; 151: 193–203.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 39–51.
4. Mets O, Smithuis R. Lung cancer TNM 8th edition. http://rad.desk.nl/en/p58ef5eeb172c8/lung-cancer-tnm-8th-edition.html.
5. Rami-Porta R (ed.). IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. 2nd edition. Editorial Rx Press, FL, 2016.

5. LIGONIO BŪKLĖS ĮVERTINIMAS IR GYDYMO PARINKIMAS

5.1 Ligonio funkcinės būklės įvertinimas

Ligonio funkcinė būklė yra vienas iš svarbiausių kriterijų, nulemiančių plaučių vėžio gydymo metodo pasirinkimą.

Plaučių rezekcija ir stereotaksinė radioterapija yra efektyviausi neišplitusio plaučių vėžio gydymo būdai [1–3]. Deja, dėl pažengusios ligos ar sunkios gretutinės ligos jas galima atlikti tik 20–30 proc. visų plaučių vėžiu sergančių ligonių [4]. Nemaža jų dalis yra vyresnio amžiaus, rūko, serga kitomis lėtinėmis ligomis.

Funkcinės būklės ištyrimas prieš radikalųjį chirurginį gydymą. Duomenis apie tai, kad bloga plaučių funkcija didina mirštamumą ir neįgalumą po plaučių operacijos, pirmą kartą dar 1955 m. paskelbė E. Gensleris [5]. Šį teiginį patvirtina naujausi moksliniai tyrimai. Net 35–40 proc. anatomiškai galimų operuoti ligonių to negalima atlikti dėl blogos plaučių funkcinės būklės, kuri lemia sunkias pooperacines komplikacijas, didesnę perioperacinės mirties riziką bei reikšmingą gyvenimo kokybės pablogėjimą po operacijos [6]. Viena dažniausių funkcinę būklę bloginančių priežasčių yra lėtinė obstrukcinė plaučių liga, kuri yra ir nepriklausomas nuo rūkymo plaučių vėžio rizikos veiksnys [7].

Mirštamumas po pneumonektomijų gali siekti iki 11 proc. [8]. Perioperacinį mirštamumą didina vyresnis ligonio amžius, todėl vyresnius ligonius reikia itin išsamiai tirti dėl gretutinių ligų. Senyvas ligonio amžius nėra kontraindikacija atlikti lobektomiją ar segmentektomiją esant ankstyvai ligos stadijai, tačiau planuojant pulmonektomiją į vyresnį amžių būtina atsižvelgti, nes mirties rizika gerokai padidėja. Kiti veiksniai, didinantys perioperacinių komplikacijų riziką, yra mažas kūno masės indeksas (KMI), didesnis kaip 10 proc. kūno svorio netekimas, sumažėjusi albumino koncentracija kraujyje. Taip pat būtina įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę (5.1–1 ir 5.1–2 lentelės).

Žinant, kaip reikšmingai sutrumpėja išgyvenamumas neoperuojant ankstyvų stadijų plaučių vėžio, o kita vertus – nenorint pakenkti ligoniui, kurio kvėpavimo funk-

cija sutrikusi dar prieš operaciją, ypač svarbu tinkamai įvertinti ligonių funkcinę būklę ir atrinkti chirurginiam arba radikaliam spinduliniam gydymui.

5.1–1 lentelė. Ligonio širdies ir kraujagyslių sistemos būklės įvertinimas prieš numatomą plaučių operaciją.

Užrašyti elektrokardiogramą
Ligoniams, kuriems yra širdies ūžesių, atlikti echokardioskopiją
Po miokardo infarkto iki plaučių operacijos turi praeiti ne mažiau kaip 6 savaitės
Jei miokardo infarktas įvyko per 6 mėn. laikotarpį iki planuojamos plaučių operacijos – būtina kardiologo konsultacija

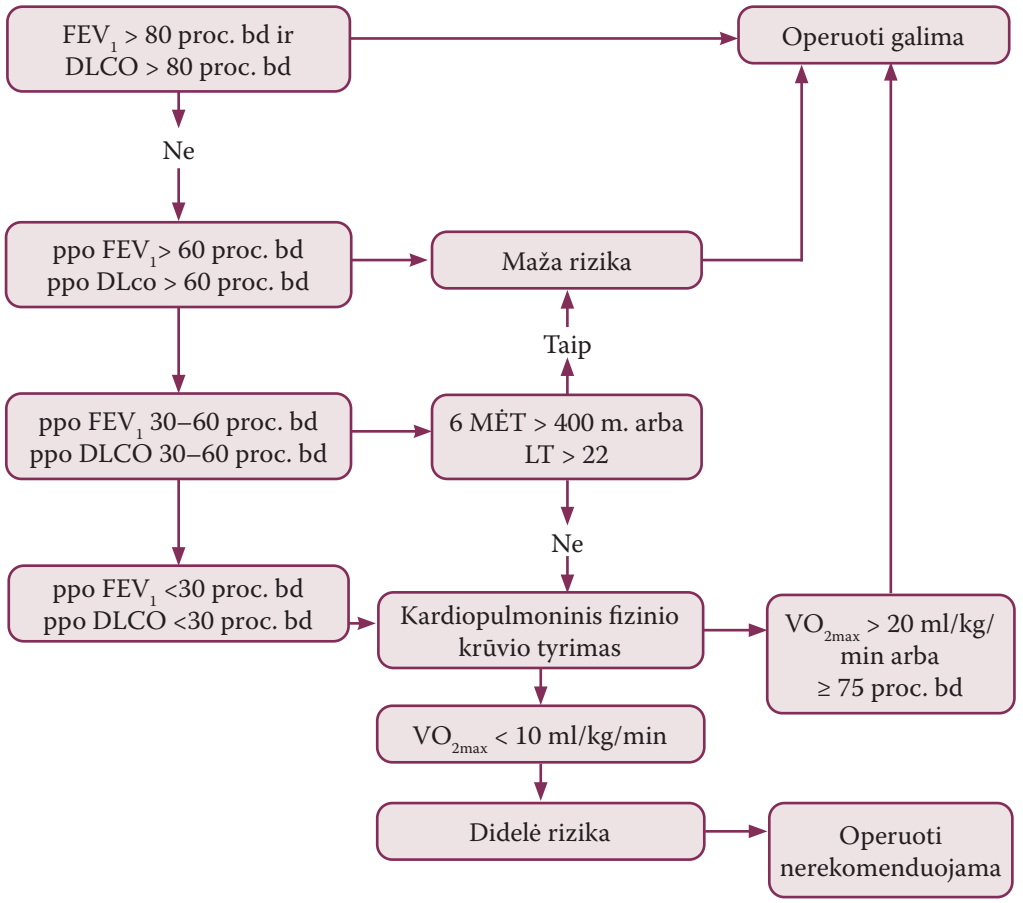
5.1–2 lentelė. Didieji kardiovaskulinės perioperacinės mirties rizikos veiksniai.

Nestabilūs koronariniai sindromai • Ūminis (poūmis) miokardo infarktas • Nestabili ar sunki krūtinės angina
Stazinis širdies nepakankamumas
Aritmijos • Didelio laipsnio AV blokada • Simptominės skilvelinės aritmijos esant širdies ligai • Supraventrikulinės aritmijos esant nekontroliuojamam skilvelių susitraukimo dažniui
Sunkios širdies vožtuvų ydos

Spirometrija ir dujų difuzija. Ligoniams, kuriems numatoma plaučio rezekcija arba pulmonektomija, pirmiausia būtina atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą [9]. Jeigu ir FEV_1, ir DLCO reikšmės didesnės negu 80 proc. būtinojo dydžio, ligonį galima operuoti. Tačiau jei nors vieno iš šių rodiklių reikšmė mažesnė negu 80 proc. būtinojo dydžio, reikia detaliau ištirti funkcinę būklę (5.1–1 pav.). Jeigu atlikus spirometriją FEV_1 rodiklio reikšmė mažesnė negu 50 proc. būtinojo dydžio arba mažesnė negu 1 litras – ligonio operuoti negalima.

Numatomų pooperacinių kvėpavimo funkcijos rodiklių apskaičiavimas. Jeigu atlikus spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą FEV_1 ir DLCO reikšmės mažesnės negu 80 proc. būtinojo dydžio, privalu segmentų skaičiavimo būdu apskaičiuoti numatomus po operacijos (angl. *predict postoperative*) kvėpavimo funkcijos rodiklius, kurie žymimi ppo. Skaičiuojama taip:

- Pirmas veiksmas: 19 (bendras plaučių segmentų skaičius) – vėžio pažeistų segmentų skaičius (pagal bronchoskopijos ir (ar) kompiuterinės tomografijos duomenis) = T.
- Antras veiksmas: T – numatomas pašalinti funkcionuojančių segmentų skaičius = R. (Pastaba: dešiniojoje viršutinėje skiltyje yra 3 segmentai, vidurinėje skiltyje – 2, apatinėje skiltyje – 5, kairiojoje viršutinėje skiltyje – 5, apatinėje – 4 segmentai.)



5.1–1 pav. Ligonio kvėpavimo sistemos funkcijos įvertinimo prieš operaciją algoritmas (pagal [20]). FEV_1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; DLCO – difuzinė plaučių geba; 6MĖT – šešių minučių ėjimo testas; LT – lipimo laiptais testas, bd – būtinojo dydžio, ppo – prognozuojamas pooperacinis rodiklis, VO_{2max} – maksimalus deguonies suvartojimas.

- Trečias veiksmas: ppo = (priešoperacinė kvėpavimo funkcijos rodiklio reikšmė / T) × R.

Apskaičiavimo pavyzdys. Vėžio pažeisti du ligonio plaučio segmentai. Numatoma pašalinti tris segmentus. Ligonio FEV_1 rodiklis yra 78 proc. Apskaičiuosime numatomą po operacijos FEV_1 rodiklį. Kad gautume T reikšmę, iš bendro plaučių segmentų skaičiaus atimame pažeistų segmentų skaičių: 19 –2 = 17. R reikšmę apskaičiuojame iš T reikšmės atėmę numatomų pašalinti segmentų skaičių: 17 – 3 = 14.

Gautus skaičius įrašome į formulę: $FEV_{1ppo} = FEV_1 / T \times R = 78 / 17 \times 14 = 64$.

Taigi, po operacijos prognozuojamas šio ligonio FEV_1 rodiklis bus 64 proc. būtinojo dydžio.

Kitas būdas apskaičiuoti numatomą pooperacinę plaučių funkcijos būklę – atlikti ventiliacinę perfuzinę plaučių scintigrafiją arba kiekybinę (angl. *quantitative*) plaučių kompiuterinę tomografiją, tačiau dėl interpretavimo sunkumų šie tyrimai planuojant plaučių operacijas atliekami retai. Tyrimai rodo, kad pooperacinės kvėpavimo funkcijos prognozavimas naudojant segmentų skaičiavimo būdą yra toks pat tikslus, kaip ir šie sudėtingi, brangūs tyrimai [14].

Fizinio pajėgumo tyrimai. Fizinio pajėgumo tyrimas atliekamas naudojant veloergometrą arba ėjimo takelį. Tai aukštosiomis technologijomis pagrįstas, saugus ir efektyvus tyrimas, kurio tikslas – išsiaiškinti, kaip funkcionuoja širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos streso metu, įvertinti fiziologinius organizmo rezervus, nustatyti maksimalų arba pikinį deguonies suvartojimą ($VO_{2\,max}$, VO_2 peak), bei nustatyti galimas blogo fizinio krūvio toleravimo priežastis [10, 11]. Ligoniams, kurių maksimalus deguonies suvartojimas prieš operaciją yra mažesnis, dažniau pasitaiko komplikacijų po plaučių rezekcijos [12]. Kiti fizinio krūvio tyrimai, pavyzdžiui, nepertraukiamo greitėjančio maršrutinio ėjimo (angl. *incremental shuttle walk*) ar lipimo laiptais testai, taip pat galimi kaip papildomi tyrimai, tačiau vien jais remtis atrenkant ligonius operacijai nerekomenduojama. Nustatyta, kad pacientų, kurie nepertraukiamai (kas minutę greitėdami) nuėjo >400 metrų, deguonies suvartojimas buvo >15 ml/kg/min [13]. Todėl išimtiniais atvejais nepertraukiamo ėjimo testas galėtų būti naudojamas funkcinei būklei įvertinti, o šis nuotolis laikomas riba, kurią viršijus funkcinė būklė vertinama kaip pakankamai gera, ir tokį ligonį galima operuoti [14]. Įsidėmėtina, kad standartinis 6 minučių ėjimo testas ligonių atrankai prieš lobektomiją ar pulmonektomiją nenaudotinas, nes jo rezultatai blogai koreliuoja su perioperacinių komplikacijų rizika [15]. Lipimo laiptais testą galima naudoti kaip orientacinį funkcinės būklės įvertinimo metodą: funkcinė būklė pakankamai gera, jei ligonis gali užlipti 22 metrus (5 aukštus) per ne ilgiau kaip 80 sekundžių (tokiu atveju paciento $VO_{2\,max}$ atitinka apie 20 ml/kg/min [16].

Jeigu prognozuojama, kad po operacijos FEV_1 ir DLCO rodikliai bus didesni kaip 60 proc. būtinojo dydžio, ligonį galima operuoti atliekant apskaičiuotos apimties rezekciją. Tačiau jei nors vienas iš šių rodiklių mažesnis negu 60 proc., bet didesnis kaip 30 proc. būtinojo dydžio, siūloma atlikti nesudėtingą fizinio krūvio testą, pavyzdžiui, 6 minučių ėjimo testą (6MĖT) arba lipimo laiptais testą (LT). Jei per 6 minutes ligonis nueina >400 m arba užlipa laiptais 22 m, jo rizika vertinama kaip nedidelė ir jį galima operuoti. Jei prognozuojamas pooperacinis FEV_1 arba DLCO yra mažesnis negu 30 proc. būtinojo dydžio, būtina atlikti kardiopulmoninį fizinio krūvio tyrimą ir įvertinti deguonies suvartojimo rodiklį $VO_{2\,max}$. Jei deguonies suvartojimo rodiklis yra >20 ml/kg/min, arba jis siekia 75 proc. būtinojo $VO_{2\,max}$ dydžio, ligonį galima operuoti atliekant apskaičiuotos apimties rezekciją, jei yra 10–20 ml/kg/min – operaciją atlikti rizikinga, reikia įvertinti kitas gretutines ligas, apsvarstyti

kitus gydymo būdus. Jeigu $VO_{2\,max}$ mažesnis negu 10 ml/kg/min – operacijos rizika labai didelė, operuoti nerekomenduojama (kontraindikuojama).

Kvėpavimo funkcijos ištyrimo reikšmė prieš numatomą chemoterapinį gydymą ar radioterapiją. Skiriant radioterapiją, 5–15 proc. ligonių pasireiškia radiacijos sukeltas plaučių pažeidimas (radiacinis pneumonitas). Ligoniams, kurie serga lėtine, ypač lėtine obstrukcine, plaučių liga, po radioterapijos padidėja mirties rizika [19]. Tačiau neįrodyta, kad kvėpavimo funkcijos rodikliai, tokie kaip FEV_1 ir DLCO, padėtų numatyti radioterapijos komplikacijas. Kitaip negu prieš chirurginį gydymą, numatant radioterapiją bei chemoterapiją nėra nustatytų saugių apatinių FEV_1 ir DLCO reikšmių [9]. Vis dėlto, rekomenduojama neskirti radioterapijos, jei ligonio FEV_1 arba DLCO rodikliai yra mažesni negu 40 proc. būtinojo dydžio. Jeigu ligoniui buvo skirta neoadjuvantinė chemoterapija ar radioterapija, prieš operaciją rekomenduojama iš naujo įvertinti kvėpavimo funkciją (ypač dujų difuziją). Numatant skirti chemoterapiją ligoniams, sergantiems plaučių vėžiu, rekomenduojama įvertinti jų funkcinę būklę pagal ECOG skalę arba pagal Karnofskio indeksą. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamasi ECOG skale (5.1–3 lentelė). Jei ligonio funkcinė būklė pagal ECOG skalę atitinka 3 arba 4 kategoriją, chemoterapinis gydymas kontraindikuojamas, o jei būklė yra 2 kategorijos, dėl chemoterapinio gydymo galimybės sprendžiama individualiai.

5.1–3 lentelė. Plaučių vėžiu sergančio ligonio funkcinės būklės vertinimo skalė pagal ECOG rekomendacijas.

Funkcinė būklė	Apibūdinimas
0	Aktyvus, nėra jokių veiklos apribojimų
1	Negali atlikti daug jėgų reikalaujančių darbų; gali apsitarnauti ir dirbti lengvus darbus
2	Gali apsitarnauti, tačiau negali dirbti jokio darbo; daugiau kaip pusę dienos aktyvus
3	Iš dalies apsitarnauja; daugiau kaip pusę dienos praleidžia lovoje
4	Visiškai neįgalus, neapsitarnauja, prikaustytas prie lovos

Pastaba. ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Taigi, visiems ligoniams, kuriems numatomas radikalusis chirurginis gydymas, būtina atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą. Tiems ligoniams, kurių FEV_1 arba DLCO rodiklio reikšmė mažesnė negu 80 proc., turėtų būti apskaičiuoti ppo FEV_1 ir ppo DLCO rodikliai. Jeigu ppo rodikliai mažesni negu 30 proc. būtinojo dydžio, reikia atlikti kardiopulmoninį fizinio krūvio tyrimą ir įvertinti deguonies suvartojimą (VO_{2max}). Operuoti atliekant apskaičiuotos apimties rezekciją saugiausia, jeigu VO_{2max} ≥20 ml/kg/min., o jei <10 ml/kg/min – dėl didelės rizikos operuoti nerekomenduojama. Ligonių, kuriems numatomas chemoterapinis ar spindulinis gydymas, funkcinė būklė turi būti įvertinta pagal ECOG skalę.

Literatūra

1. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. Lancet Oncol 2021; 22: 1448–1457.
2. Louie AV, Tjong MC, Siva S. Surgery versus SABR for early-stage lung cancer-time to call it a draw? Lancet Oncol 2021; 22: 1355–1357.
3. Park HS, Detterbeck FC, Madoff DC, Bade BC, Kumbasar U et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 4: systematic review of evidence involving SBRT and ablation. J Thorac Dis 2022; 14: 2412–2436.
4. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. Expert Rev Resp Med 2010; 4 (1): 97–113.
5. Gaensler EA, Cugell DW, Lindren I et al. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. J Thorac Surg 1955; 29: 163.
6. Baser S, Shannon VR, Eapen GA et al. Pulmonary dysfunction as a major cause of inoperability among patients with non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2006; 7: 344–349.
7. Smith BM, Pinto L, Ezer N et al. Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2012; 77: 58–63.
8. Gould G, Pearce A. Assessment of suitability for lung resection. Continuing Education in Anaesthesia, Critical care and Pain 2006; 6: 97–100.
9. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 2009; 34: 17–41.
10. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211–277.
11. Stringer WW. Cardiopulmonary exercise testing: current applications. Expert Rev Resp Med 2010; 4: 179–188.
12. Benzo R, Kelley GA, Recchi L et al. Complications of lung resection and exercise capacity: ametaanalysiss. Respir Med 2007; 101: 1790–1797.
13. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56: 89–108.
14. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax 2010; 65 (Suppl. 3): iii1–27.
15. Trzaska-Sobczak M, Skoczynski S, Pizchala W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. A review of guidelines. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2014; 11: 278–282.
16. Bernansconi M, Koegelenberg CF, von Groote-Bidlingmaier F et al. Speed of ascent during stair climbing identifies operable lung resection candidates. Respiration 2012; 84: 117–122.
17. Win T, Laroche CM, Groves AM et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1215–1218.
18. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in nonsmall-cell lung cancer patients with long term disease-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 639–644.
19. van Tilburg PMB, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. Eur Respir J 2009; 33: 1206–1215.
20. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2013; 143 (Suppl. 5): e166S–e190S.
21. Alfille PH, Wiener-Kronish JP. Preoperative evaluation. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC et al. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, 6th ed. Elsevier, Inc., 2016, p. 558–468e3.
22. Bierle DM, Raslau D, Regan DW, Sundsted KK, Mauck KF. Preoperative evaluation before noncardiac surgery. Mayo Clin Proc 2020; 95: 807–822.
23. Gupta S, Fernandes RJ, Rao JS, Dhanpal R. Perioperative risk factors for pulmonary complications after non-cardiac surgery. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2020; 36: 88–93.
24. Smetana GW. Evaluation of preoperative pulmonary risk. 2020. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-preoperative-pulmonary-risk

5.2 Plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai veiksniai

Plaučių vėžiu sergančio ligonio prognozė priklauso nuo biologinių naviko savybių, žmogaus organizmo būklės ir išorinių veiksnių (gydymo būdo). Ligos eigai ir gydymo efektui prognozuoti išskiriami vadinamieji prognoziniai ir predikciniai veiksniai. Prognoziniai veiksniai leidžia apibūdinti (nuspėti) ligos eigą ir baigtį nepriklausomai nuo skiriamo gydymo.

Plaučių vėžys dažnai diagnozuojamas vėlyvesnės stadijos, kai navikas yra netinkamas operuoti, todėl vienas pagrindinių, o kartais ir vienintelis galimas gydymo būdas – sisteminis gydymas (chemoterapija, imunoterapija ar taikinių terapija). Predikciniai veiksniai parodo numatomą chemoterapijos, imunoterapijos ar biologinės terapijos veiksmingumą, t. y. padeda nuspėti specifinio gydymo veiksmingumą ligoniams, sergantiems tam tikra vėžio forma.

Šie veiksniai yra klinikiniai (plačiąją prasme, apimantys klinikinius simptomus, radiologinių ir kraujo laboratorinių tyrimų radinius) ir susiję su naviko audiniu (vėžio biologinėmis savybėmis). Tas pats žymuo gali būti tiek prognozinis, tiek predikcinis.

Klinikiniai prognoziniai veiksniai. Svarbiausi geresnio išgyvenamumo sergant plaučių vėžiu prognoziniai veiksniai yra mažesnė ligos stadija pagal TNM klasifikaciją, mažesnis pirminio naviko (T) tūris, mažesnis ekstrapulmoninių metastazių skaičius, klinikinių ligos simptomų nebuvimas, geresnė funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern cooperative oncology group*) skalę (0 arba 1 balas), nedidelio laipsnio nutukimas (palyginti su normaliu ir ypač su mažesniu kūno svoriu), hiperlipidemija, jaunesnis ligonio amžius, nerūkymas, normalus kraujo trombocitų kiekis, normalios C reaktyviojo baltymo (CRB), laktato dehidrogenazės (LDH) aktyvumo, albumino, hemoglobinino ir kalcio koncentracijų vertės. Geresnio išgyvenamumo veiksniai yra ir normalus CYFRA 21-1 (citokeratino 19 fragmento 21-1, angl. *cytokeratin fragment 21-1*) bei neuronui specifinės enolazės (angl. *neuron-specific enolase* – NSE) kiekis kraujo serume sergantiems atitinkamai nesmulkių ir smulkių ląstelių plaučių vėžiu. Profilaktinis galvos smegenų švitinimas, jei smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) stadija ankstyva, taip pat yra geresnės prognozės veiksnys.

Blogos prognozės požymiai yra didesnė ligos stadija pagal TNM klasifikaciją, net ir mikrometastazių buvimas tarpuplaučio limfmazgiuose, sisteminiai plaučių vėžio simptomai (svorio mažėjimas, anoreksija, nuovargis), metastazės kepenyse, kauluo-

se ar smegenyse, tiesioginis naviko plitimas į tarpuplautį, neradikali plaučių vėžio šalinimo operacija, sunki gretutinė liga (dažniausiai lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), koronarinė širdies liga, depresija, nerimas), hiponatremija, didesnė kraujo CRB koncentracija, rūkymas, taip pat blogos socialinės ir šeiminės sąlygos.

Tam tikri klinikiniai veiksniai ir sunkios gretutinės ligos riboja galimybę skirti tinkamą gydymą, todėl tokių ligonių prognozė yra blogesnė. Plaučių vėžio operacinio gydymo galimybę riboja sunki LOPL, sunki intersticinė plaučių liga, sunki širdies ir kraujagyslių liga, mažesnis negu normalus kūno svoris. Chemoterapinio gydymo pasirinkimą gali riboti sunki inkstų ir (ar) širdies ir kraujagyslių liga (vietoje cisplatinos turi būti skiriama karboplatina, reikėtų vengti skirti gemcitabiną, pemetreksedą), intersticinė plaučių liga (reikėtų vengti gemcitabino, docetakselio). Imunoterapijos skyrimą riboja autoimuninės ligos, kai kurios intersticinės plaučių ligos. Spindulinio gydymo (dėl radiacinio pneumonito rizikos) skyrimą riboja gretutinė intersticinė plaučių liga. Prisimintina, kad tinkamas gretutinės ligos gydymas gali pagerinti prognozę, nes gali būti skiriamas reikiamas plaučių vėžio gydymas.

Su plaučių vėžio audiniu susiję prognoziniai veiksniai. Prognozę lemia histologinis plaučių vėžio tipas ir jo molekulinis fenotipas, kurį galima įvertinti skirtingais biologiniais žymenimis.

Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančio ligonio išgyvenamumo prognozė geresnė negu sergančio SLPV. Kuo vėžio diferenciacijos laipsnis didesnis, tuo ligos prognozė geresnė. Plokščių ląstelių plaučių vėžio prognozė yra geriausia, o nediferencijuoto – blogiausia.

Blogesnės prognozės požymis yra plaučių vėžio plitimas į kraujagysles ar limfagysles, aptiktas biopsinėje ar operacinėje medžiagoje. Skirtingas plaučių adenokarcinomos histologinis tipas taip pat lemia skirtingą ligos prognozę. Solidinis, mikropapilinis, koloidinis, mucininis ir mišrus mucininis bei nemucininis adenokarcinomos tipai lemia blogesnę prognozę, palyginti su lepidinio, acinarinio ar papilinio tipo adenokarcinoma.

Klinikiniai predikciniai veiksniai. Kartu vartojami antibiotikai ir protonų siurblio inhibitoriai mažina imunoterapijos veiksmingumą.

Didesnis kraujo limfocitų kiekis prieš skiriant imunoterapiją ir po jos yra geresnės prognozės predikcinis veiksnys.

Bloga funkcinė būklė, gliukokortikoidų vartojimas yra nepakankamo imunoterapijos veiksmingumo predikcinis veiksnys.

Su plaučio vėžio audiniu susiję predikciniai veiksniai. Dauguma plaučių karcinomų yra morfologiškai ir biologiškai įvairialypės. Plaučių vėžio heterogeniškumas

kliniškai labai svarbus. Išsami plaučių vėžio morfologinė (biologinė) charakteristika apima citologines, imunohistochemines, molekulines ir genetines savybes, plaučių vėžio biologinių savybių nulemtus prognozinius ir predikcinius veiksnius. Pabrėžtina, kad plaučio naviko biopsiniai fragmentai dažnai neaprėpia skirtingų naviko komponentų.

Svarbiausi plaučių vėžio audinio žymenys, kaip gydymo efekto predikciniai veiksniai, yra genai vedliai EGFR, ALK, ROS1, KRAS, RET, MET, HER2, BRCA1, taip pat PD-L1, naviko mutacijų kiekis (angl. *tumor mutational burden* – TMB), mikrosatelitų (pasikartojančių DNR bazių sekų) nestabilumas (angl. *microsatellite instability* – MSI), neatitikimo taisymo genų defektai (angl. *mismatch repair (MMR) gene defects*), naviką infiltruojančių CD8+ limfocitų kiekis.

Daugiausia įrodymų yra dėl genų vedlių ir PD-L1 predikcinės vertės plaučių vėžio gydymo efektui numatyti (5.2–1 lentelė). Be to, šių žymenų ištyrimas yra gerai standartizuotas. Yra nemažai mokslinių duomenų, parodančių TMB žymens vertę. Didesnis TMB yra geresnio imunoterapijos veiksmingumo rodiklis. Tačiau klinikinėje praktikoje šis žymuo kol kas nenaudojamas dėl to, kad nėra standartizuotas. Didesnis naviką infiltruojančių CD8+ limfocitų kiekis galėtų būti geresnio chemoterapijos poveikio žymuo. Tačiau jis taip pat nėra standartizuotas.

Adenokarcinoma yra sėkmingesnio gydymo pemetreksedu predikcinis veiksnys, plokščių ląstelių plaučių karcinoma – gausaus kraujavimo iš plaučių gydant bevacizumabu rizikos veiksnys.

Klinikinėje praktikoje tiriamų žymenų pasirinkimas priklauso nuo įvairių veiksnių, iš kurių svarbiausi – ištyrimo galimybės ir tikslinių vaistų prieinamumas. Nepriklausomai nuo šių veiksnių, visais plaučių adenokarcinomos atvejais turėtų būti ištirti šie biologiniai žymenys: mutacijos EGFR genuose (aptinkama iki 15 proc. atvejų), ALK translokacija (iki 3 proc.), ROS1 translokacija (apie 1 proc.), PD-L1 raiška (daugiau kaip 30 proc. iš visų nesmulkių ląstelių plaučių vėžio atvejų), NTRK genų persitvarkymai (iki 1 proc.). Prognozuojama, jog artimiausioje ateityje visais atvejais navikinis audinys bus ištiriamas visoms žinomoms plaučių vėžio genų mutacijoms ir kitiems biologiniams žymenims aptikti.

Kaip jau buvo minėta, kasdienėje klinikinėje praktikoje plaučių adenokacinomos navikinių ląstelių DNR tiriama ieškant mutacijų EGFR geno (epidermio augimo faktoriaus receptorius; angl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) 18–21 egzonuose. Aptikus mutacijų šioje geno dalyje, koduojančioje kinazės domeną (dažniausi pokyčiai yra delecijos 19-ame egzone ir L858R mutacija 21-ame egzone), navikas tinkamas gydyti tirozino kinazės (TK) inhibitoriais (pirmos ir antros kartos) ir monokloniniais antikūnais, o aptikus T790M mutaciją (dar žinomą kaip rezistentiškumo mutacija I ir II kartos TK inhibitoriams) – trečios kartos tirozino kinazės inhibitoriais. T790M mutacija randama daliai ligonių, kurių navikų DNR buvo aptiktos kitos EGFR geno mutacijos ir jie buvo gydomi I, II kartos TK inhibitoriais ar

monokloniniais antikūnais. Ligai progresuojant, skirtina III kartos TK inhibitorių terapija. Šie predikciniai žymenys gali būti tiriami ir iš naviko išskirtoje, ir iš kraujyje cirkuliuojančių navikinių ląstelių (plazmos arba serumo) išskirtoje DNR. Tai ypač aktualu tiriant dėl atsparumo mutacijos T790M EGFR gene. Mutacijų aptinkama apie 17 proc. ligonių, kuriems diagnozuojama plaučių nesmulkių ląstelių karcinoma, dažniau adenokarcina sergantiems ligoniams, nerūkančioms moterims.

Kitas predikcinis žymuo yra su echinodermos mikrotubulėmis susijęs baltymas 4-AL-kinazė 1 (angl. *Echinoderm microtubule associated protein like 4-AL-Kinase 1* (EML4–ALK1)) adenokarcinoma sergantiems ligoniams. Tai predikcinis žymuo: labai geras atsakas gaunamas gydant ALK1 inhibitoriumi krizotinibu. Šių mutacijų (inversijų) randama maždaug 6 proc. ligonių, dažniau nerūkantiems ir jaunesnio amžiaus ligoniams.

Dar vienas kinazių grupės onkogenas yra tirozino kinazių inhibitorius ROS1 (angl. *receptor tyrosine kinase*). Mutacijos (translokacijos) pasitaiko maždaug 1 proc. adenokarcinomų, taip pat kaip ir ALK1 atvejais, dažniau nerūkantiems ir jaunesnio amžiaus ligoniams. Šios mutacijos prognozinės vertės neturi, tačiau, kaip ir ALK1, joms esant veiksmingas yra gydymas TK inhibitoriais (krizotinibu, ceritinibu).

Žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2 (HER2) yra onkogenas, koduojantis ląstelės transmembraninį receptorių, turintį ir tirozino kinazės aktyvumą. Didelė HER2 baltymo raiška aptinkama nuo 6 proc. iki 35 proc. nesmulkių ląstelių vėžio atvejų. Šio geno 20-ame egzone esančios mutacijos dažniausiai randamos jaunesnio amžiaus nerūkiusioms moterims. Joms esant gali būti geras atsakas į gydymą TK inhibitoriumi afatinibu.

Pradėjus skirti gydymą TK inhibitoriais, ligonių, sergančių vėlyvos stadijos nesmulkių ląstelių karcinoma (ypač plaučių adenokarcinomų atvejais, kai yra EGFR mutacijų arba ALK translokacijų), išgyvenamumo rodikliai labai pagerėjo. Tačiau sergant adenokarcinoma be specifinių mutacijų, plokščių ląstelių karcinoma ar smulkių ląstelių karcinoma, prognozė vis dar išlieka bloga.

Pastaraisiais metais pastebėtas reikšmingas teigiamas imunoterapijos efektas gydant nesmulkių ląstelių plaučių vėžį. Ląstelių paviršiaus receptorius PD-1 (angl. *programmed death protein 1*) ir jo ligandas PD-L1 (angl. *programmed death ligand 1*) dalyvauja imuninės sistemos slopinime esant nėštumui, autoimuninėms ligoms ir navikiniams procesams. PD-L1 jungiasi prie PD-1, esančių imuninės sistemos ląstelių paviršiuje, ir inicijuoja signalus, kurie sukelia signalinio kelio ir T limfocitų funkcijų sutrikimus. PD-1 ir PD-L1 inhibitoriai, monokloniniai antikūnai (nivolumabas, pembrolizumabas, atezolizumabas), blokuodami receptorių ar jo ligandą, aktyvina antinavikinį imuninės sistemos atsaką. Teigiamas pradinis atsakas į anti-PD-1, anti-PD-L1 terapiją, kuris siekia 15–20 proc., yra susijęs su daug kompleksiškesniu imuninės sistemos (gynybiniu) atsaku į naviką.

5.2–1 lentelė. Svarbiausi nesmulkių ląstelių plaučių vėžio prognoziniai ir predikciniai biologiniai žymenys.

Žymuo	Prognozinė vertė	Predikcinė vertė
ALK	Translokacija yra geresnės išgyvenamumo prognozės žymuo	ALK TKI (alektinibo, brigatinibo, ceritinibo, krizotinibo, lorlatinibo) terapijai – jautrumas
BRAF V600E mutacija	Prognozinė vertė nežinoma	Predikcinė – tiksliai nežinoma. Duomenys dėl platinos dupletų efekto yra prieštaringi. Galimai yra geresnis gydymo dabrafenibu ir trametinibu efektas. Kitų negu V600E BRAF mutacijų gydymui geresnis chemoterapijos ir imunoterapijos efektas.
BRCA1	Padidėjusi raiška yra blogesnės išgyvenamumo prognozės žymuo	Didelė raiška: Platinos terapijai – atsparumas Taksanų (paklitakselio, docetakselio) terapijai – jautrumas
EGFR	Mutacijos EGFR gene yra geresnės išgyvenamumo prognozės žymuo	EGFR TKI (išskyrus amivantamabą) terapijai: EGFR aktyvinanti mutacija 19 ir 21 egzonuose – jautrumas EGFR mutacija (insercija) 20 egzone – atsparumas (tačiau gydymui amivantamabu, mobocertinibu – jautrumas) EGFR slopinati mutacija (T790M) gydymui osimertinibu – jautrumas
HER2	Mutacijos HER2 gene yra blogesnės išgyvenamumo prognozės žymuo	Afatinibo,dakomitinibo, neratinibo, poziotinibo, trastuzumabo terapijai – jautrumas
KRAS	Mutacijos, ypač dauginės, KRAS gene yra blogesnės išgyvenamumo prognozės žymuo	TKI terapijai – atsparumas Esant KRAS G12C mutacijai, gydymui sotorasibu – jautrumas
MET	Mutacijos MET gene yra blogesnės išgyvenamumo prognozės žymuo	14 egzono praleidimas: galimai – jautrumas MET monokloniniams antikūnams (kapmatinibui, tepotinibui) TKI terapijai – atsparumas
NTRK	Prognozinė vertė nežinoma	TKI (entrektinibo, larotrektinibo, repotrektinibo) terapijai – jautrumas
PD-L1	Prognozinė vertė nežinoma	Imunterapijai – jautrumas
RET	Blogesnės išgyvenamumo prognozės žymuo	RET inhibitorių (pralsetinibo, selperkatinibo) terapijai – jautrumas
ROS1	Prognozinė vertė nežinoma	TKI (krizotinibo, entrektinibo, lorlatinibo) terapijai – jautrumas

Santrumpos. ALK – anaplazinės limfomos kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); BRAF – protoonkogenas, koduojantis B-Raf baltymą (angl. *proto-oncogene B-Raf)*; BRCA1 – krūties vėžio 1 geno žymuo (angl. *breast cancer type 1*); EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*); HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*); KRAS – onkogenas, aptiktas žiurkių sarkomos ląstelėse (angl. *Kirsten rat sarcoma*); MET – tirozino kinazės receptorius; NTRK – neurotrofinė tirozino receptorių kinazė (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*); PD-L1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); RET – (angl. *rearranged during transfectio*n); ROS1 – insulino receptorių šeimos tirozino kinazės receptorius (angl. *proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase*); TKI – tirozino kinazės inhibitorius.

Cirkuliuojančių DNR tyrimų vertė. Molekuliniams pokyčiams identifikuoti aukso vertės standartu iki šiol laikoma audinio biopsija. Tačiau tai santykinai sudėtinga procedūra, kurios kartais neįmanoma atlikti. Pavyzdžiui, nesmulkių ląstelių karcinomos potipio navikams gali būti būdingas vystymasis sunkiai pasiekiamose vietose. Visgi dažniausiai kartotinis bioptato paėmimas yra neįmanomas gydymo metu ar ligai progresuojant. Todėl pastaruoju metu daug dėmesio skiriama vadinamajai skysčių biopsijai, nes paaiškėjo, kad vėžiu sergantiems ligoniams aptinkama padidėjusi cirkuliuojančių ne ląstelėse esančių DNR koncentracija, palyginti su sveikais asmenimis. Cirkuliuojančios DNR yra DNR fragmentai, kurie daugiausia yra kilę iš apoptozės ir nekrozės apimtų vėžio ląstelių. Skysčių biopsija apima kraujo, pleuros punktato ar kitų kūno skysčių tyrimą.

Klinikinėje praktikoje skysčių biopsijos tyrimams dažniausiai naudojamas ligonių kraujas. Jame ieškoma navikui specifinių nukleorūgščių. Tam naudojami realaus laiko polimerazių grandininės reakcijos ar antros kartos sekoskaitos metodai. Cirkuliuojančių DNR tyrimo privalumas, palyginti su audinio biopsija, yra minimali invazija, galimybė nesudėtingai paimti kartotinai, ypač vertinant ligos gydymo tinkamumą, efektyvumą ir galimą recidyvą. Jis gali atspindėti ne tik naviko buvimą, bet ir jo heterogeniškumą, metastazių buvimą bei gausumą, gydymo efektą (liekamojo naviko buvimą).

Diagnostinės vertės pavyzdys yra naviko cirkuliuojančių DNR aptikimas asmenims, kuriems yra pavienis nedidelis periferinis plaučių židinys.

Cirkuliuojančių DNR predikcinės vertės pavyzdys yra antrinės EGFR 790M mutacijos aptikimas kraujyje. Radus šią mutaciją, parenkamas savitas gydymas.

Pastaruoju metu pradedamas vartoti naujas terminas – molekulinė liekamoji liga (angl. *molecular residual disease*). Jis nurodo, kad ligonio kraujyje aptinkama naviko cirkuliuojančių DNR. Jų aptikimas skiriant sisteminį gydymą (pvz., imunoterapiją) yra blogesnės prognozės žymuo. Atvirkščiai – cirkuliuojančių DNR nebeaptikimas gydant ligonį yra geresnės prognozės žymuo.

Literatūra

1. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2014; 22: 55–64.
2. Aquiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, de Lima Lopes G, Filardi BA et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Immunotherapy 2016; 8: 479–488.
3. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP. Cancer of the lung: non–small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's clinical oncology e-book. 6th ed. Elsevier, Inc., 2020, p. 1108–1158e16.
4. Assumpção JAF, Pasquarelli-do-Nascimento G, Duarte MSV, Bonamino MH, Magalhães KG. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy. J Biomed Sci 2022; 29: 12.

5. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. Thorax 2018; 73: 1177–1181.
6. Baumgart M, Pandya K. The use of biomarkers in the treatment of non-small cell lung cancer. Exp Rev Precis Med Drug Dev 2016; 1: 25–36.
7. Bernabe R, Hickson N, Wallace A, Blackhall FH. What do we need to make circulating tumour DNA (ctDNA) a routine diagnostic test in lung cancer? Eur J Cancer 2017; 81: 66–73.
8. Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G. Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). BMC Cancer 2020; 20: 1185.
9. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. Ann Oncol 2020; 31: 525–531.
10. Coco S, Alama A, Vanni I, Fontana V, Genova C et al. Circulating cell-free DNA and circulating tumor cells as prognostic and predictive biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. Int J Mol Sci 2017; 18: pii: E1035.
11. Cooper AJ, Muzikansky A, Lennerz J, Narinesingh F, Mino-Kenudson M et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes for patients with *KRAS* G12D-mutant NSCLC. JTO Clin Res Rep 2022; 3: 100390.
12. Cortellini A, Di Maio M, Nigro O, Leonetti A, Cortinovis DL et al. Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy. J Immunother Cancer 2021; 9: e002421.
13. Cortellini A, Ricciuti B, Vaz VR, Soldato D, Alessi JV et al. Prognostic effect of body mass index in patients with advanced NSCLC treated with chemoimmunotherapy combinations. J Immunother Cancer 2022; 10: e004374.
14. Elazezy M, Joosse SA. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management. Comput Struct Biotechnol J 2018; 16: 370–378.
15. Fang X, Yu S, Jiang Y, Xiang Y, Lu K. Circulating tumor DNA detection in MRD assessment and diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. Front Oncol 2022; 12: 1027664.
16. Ferrara MG, Di Noia V, D'Argento E, Vita E, Damiano P et al. Oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: treatment opportunities and future perspectives. Cancers (Basel) 2020; 12: 1196.
17. Finocchiaro G, Toschi L, Gianoncelli L, Baretti M, Santoro A. Prognostic and predictive value of *MET* deregulation in non-small cell lung cancer. Ann Transl Med 2015; 3: 83.
18. Gibson AJW, Li H, D'Silva A, Tudor RA, Elegbede AA, Otsuka SM et al. Impact of number versus location of metastases on survival in stage IV M1b non-small cell lung cancer. Med Oncol 2018; 35: 117.
19. Giordan Q, Salleron J, Vallance C, Moriana C, Clement-Duchene C. Impact of antibiotics and proton pump inhibitors on efficacy and tolerance of anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors. Front Immunol 2021; 12: 716317.
20. Grigg C, Rizvi NA. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction? J Immunother Cancer 2016; 4: 48.
21. Guglielmetti LC, Schneiter D, Hillinger S, Opitz I, Caviezel C et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for survival in pathologically proven N2 non-small cell lung cancer. Swiss Med Wkly 2021; 151: w20385.
22. Herbreteau G, Vallée A, Charpentier S, Normanno N, Hofman P, Denis MG. Circulating free tumor DNA in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical application and future perspectives. J Thorac Dis 2019; 11 (suppl 1): S113–S126.
23. Hermes A, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer. A retrospective single institution analysis. Respir Med 2012; 106: 900–904.

24. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Abuhelwa AY, Logan JM et al. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. Br J Cancer 2022; 126: 42–47.
25. Hotta T, Nakashima K, Hata K, Tsubata Y, Isobe T. High serum C-reactive protein levels predict survival in patients with treated advanced lung adenocarcinoma. J Thorac Dis 2021; 13: 1476–1484.
26. Hu W, Yang Y, Zhang L, Yin J, Huanq J et al. Post-surgery circulating free tumor DNA is a predictive biomarker for relapse of lung cancer. Cancer Med 2017; 6: 962–974.
27. Hüyük M, Fiocco M, Postmus PE, Cohen D, von der Thüsen JH. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of lymph node micrometastasis and isolated tumour cells in patients with stage I-IIIA non-small cell lung cancer. Histopathology 2022. doi: 10.1111/his.14831.
28. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. Cell Death Dis 2015; 6: e1792.
29. Käsmann L, Bolm L, Janssen S, Rades D. Prognostic factors and treatment of early stage small-cell lung cancer. Anticancer Research 2017; 37: 1535–1538.
30. Khwaja RM, Chu QS. Present and emerging biomarkers in immunotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: a review. Curr Oncol 2022; 29: 479–489.
31. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Association between body mass index and overall survival with immune checkpoint inhibitor therapy for advanced non-small cell lung cancer. JAMA Oncol 2020; 6: 512–518.
32. Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. PLoS ONE 2017; 12: e0171280.
33. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz P-E, Quoix E. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. Eur Respir J 2017; 49: 1601721.
34. Lee YJ, Park YS, Lee HW, Park TY, Lee JK, Heo EY. Peripheral lymphocyte count as a surrogate marker of immune checkpoint inhibitor therapy outcomes in patients with non-small-cell lung cancer. Sci Rep 2022; 12: 626.
35. Li J, Zhu H, Sun L, Xu W, Wang X. Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study. J Cancer 2019; 10: 3079–3086.
36. Li Y, Lv J, Wan S, Xin J, Xie T et al. High sensitive and non-invasive ctDNAs sequencing facilitate clinical diagnosis and clinical guidance of non-small cell lung cancer patient: a time course study. Front Oncol 2018; 8: 491.
37. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG et al. Open-label, multicenter, phase II study of Ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 2017: JCO2016713701.
38. Minari R, Bordi P, Tiseo M. Third-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer: review on emerged mechanisms of resistance. Transl Lung Cancer Res 2016; 5: 695–708.
39. Nemesure B, Albano D, Nemesure A. Shortand long-term survival outcomes among never smokers who developed lung cancer. Cancer Epidemiol 2021; 75: 102042.
40. Nyein AF, Bari S, Hogue S, Zhao Y, Maller B et al. Effect of prior antibiotic or chemotherapy treatment on immunotherapy response in non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2022; 22: 101.
41. Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 156: 785–793.
42. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. Mol Cancer Ther 2015; 14: 847–856.
43. Perrone F, Mazzaschi G, Minari R, Verzè M, Azzoni C et al. Multicenter observational study on metastatic non-small cell lung cancer harboring BRAF mutations: focus on clinical characteristics and treatment outcome of V600E and non-V600E subgroups. Cancers (Basel) 2022; 14: 2019.

44. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis. J Thorac Oncol 2022; 17: 103–115.
45. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 984–993.
46. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated $BRAF^{V600E}$-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1307–1316.
47. Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, Mas A, Bertran S et al. Prognostic value of symptoms at lung cancer diagnosis: a three-year observational study. J Thorac Dis 2021; 13: 1485–1494.
48. Qin A, Zhao S, Miah A, Wei L, Patel S et al. Bone metastases, skeletal-related events, and survival in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19: 915–921.
49. Santarpia M, Liguori A, D'Aveni A, Karachaliou N, Gonzalez-Cao M et al. Liquid biopsy for lung cancer early detection. J Thorac Dis 2018; 10 (suppl 7): S882–S897.
50. Schett A, Rothschild SI, Curioni-Fontecedro A, Krähenbühl S, Früh M et al. Predictive impact of antibiotics in patients with advanced non small-cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: Antibiotics immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC. Cancer Chemother Pharmacol 2020; 85: 121–131.
51. Shim HS, Choi YL, Kim L, Chang S, Kim WS et al. Molecular testing of lung cancers. J Pathol Transl Med 2017; 51: 242–254.
52. Su XD, Xie HJ, Liu QW, Mo YX, Long H, Rong TH. The prognostic impact of tumor volume on stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2017; 104: 91–97.
53. Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: progress, challenges, and prospects. Cells 2022; 11: 320.
54. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res 2014; 20: 5064–5074.
55. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review. Int J Mol Sci 2020; 21: 4569.
56. Yang F, Wang JF, Wang Y, Liu B, Molina JR. Comparative analysis of predictive biomarkers for PD-1/PD-L1 inhibitors in cancers: developments and challenges. Cancers (Basel) 2022; 14: 109.
57. Yang H, Chen H, Zhang G, Li H, Ni R et al. Diagnostic value of circulating genetically abnormal cells to support computed tomography for benign and malignant pulmonary nodules. BMC Cancer 2022; 22: 382.
58. Ye M, Zheng X, Ye X, Zhang J, Huang C et al. Circulating genetically abnormal cells add non-invasive diagnosis value to discriminate lung cancer in patients with pulmonary nodules ≤10 mm. Front Oncol 2021; 11: 638223.
59. Yu Y, Jian H, Shen L et al. Lymph node involvement influenced by lung adenocarcinoma subtypes in tumour size ≤3 cm disease: a study of 2268 cases. Eur J Surg Oncol 2016; 42: 1714–1719.

5.3 Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai

Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gydymas priklauso nuo įvairių veiksnių, iš kurių svarbiausi yra ligos stadija, vėžio histologinis ir biologinis tipas, imuninės savybės, ligonio funkcinė būklė, amžius ir gretutinės ligos. Prieš parenkant gydymą, būtina įvertinti ligos išplitimą (žr. 4.1 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“), plaučių funkcijų būklę (žr. 5.1 sk. „Ligonio funkcinės būklės įvertinimas“), gydymo efekto prognozę bei galimas komplikacijas.

Kiekvieno ligonio gydymo galimybės turėtų būti aptartos individualiai daugiadisciplinio gydytojų konsiliumo metu, kuriame dalyvauja pulmonologas, radiologas, krūtinės chirurgas, o jei reikia – ir radioterapeutas, chemoterapeutas, kitų specialybių gydytojai.

I–II stadijų nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymas. Pagrindinis I–II stadijų nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo būdas yra chirurginis (žr. 6.1 sk. „Chirurginis plaučių vėžio gydymas“). Pastaraisiais metais publikuoti keli klinikiniai tyrimai, kurie parodė, kad stereotaksinė radioterapija I stadijos NSLPV gydyti gali būti ne mažiau veiksminga negu chirurginis gydymas (žr. 6.5 sk. „Spindulinis plaučių vėžio gydymas“).

Po radikalios operacijos II stadijos atveju skiriami 3–4 kursai pooperacinės (adjuvantinės) chemoterapijos (žr. 6.2 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija“). Esant IB stadijai adjuvantinė chemoterapija skiriama, jei yra didelė mikrometastazių buvimo rizika: navikas blogai diferencijuotas, yra visceralinės pleuros ar limfovaskulinė naviko invazija, paaiškėjo, kad pirminis navikas yra >4 cm, taip pat sublobarinės rezekcijos atveju.

Pastarųjų 20 metų tyrimai rodo, kad adjuvantinė chemoterapija (taip pat ligoniams, sergantiems III stadijos NSLPV) padidina 5 metų išgyvenamumą 3–13 proc., kai liga yra N1 ar N2 stadijos.

IB–II stadijų NSLPV sergantiems ligoniams, kurių navike aptikta epidermio augimo faktoriaus (EGFR) geno mutacija (ex19del ar L858R), po adjuvantinės chemoterapijos (arba kai adjuvantinė chemoterapija negalima) skirtinas gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriumi (TKI) osimertinibu ir gydymas šiuo vaistu tęsiamas

iki trejų metų. Tyrimai rodo, kad toks adjuvantinis gydymas EGFR-TKI prailgina ligos kontrolės laiką, tačiau poveikio išgyvenamumui neturi.

II stadijos atveju ligoniams, kurių navike PD-L1 ekspresija yra ≥ 50 proc. ląstelių ir yra didelė ligos atkryčio rizika (navikas atitinka T3 apibūdinimą arba kai rastos metastazės N1 srities limfmazgiuose) po adjuvantinės chemoterapijos skirtina imunoterapija atezolizumabu iki vienerių metų.

Neoadjuvantinės (iki operacijos) imunoterapijos ar chemoterapijos ir imunoterapijos derinio veiksmingumas ištirtas nepakankamai.

Jei operacija buvo neradikali (rasta naviko ląstelių chirurginio pjūvio kraštuose ar krūtinės ląstos sienos audiniuose), toliau rekomenduojamas vienas iš šių gydymo metodų: spindulinis (žr. 6.5 sk. „Spindulinis plaučių vėžio gydymas“), chemospindulinis gydymas (chemoterapija ir spindulinė terapija), pakartotinė operacija (retai).

Jei po chirurginio gydymo yra vietinis ligos atkrytis, o ligonis anksčiau nebuvo švitintas, skiriamas chemospindulinis gydymas. Kitais progresuojančio naviko ar atkryčio atvejais skiriami 4–6 kursai chemoterapijos.

Jei ligonis netinkamas operuoti arba atsisako operacinio gydymo, gali būti skiriama radikali spindulinė terapija arba chemospindulinis gydymas. I ir II stadijų NSLPV gydymo parinkimo principinis algoritmas pateikiamas 5.3–1 pav. Esant I stadijos nesmukių ląstelių plaučių vėžiui, kai operacija ar radioterapija kontraindikuojama, naviką galima gydyti terminės abliacijos (šalinimo) metodais (mikrobangų, radiodažninė, krioabliacija, nanotechnologijos ir kt.), tačiau tai nėra pirmojo pasirinkimo gydymo metodas. Daugiau apie perkutaninės plaučių vėžio destrukcijos metodus rašoma 6.1 sk. „Chirurginis plaučių vėžio gydymas“.

III stadijos NSLPV gydymas. III stadijos NSLPV gydymas yra skirtingas. Kai ligonį tinkamai ištyrus (žr. 4.1 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“) iki operacijos metastazių N2 ir N3 sričių tarpuplaučio limfmazgiuose neaptinkama arba metastazės aptinkamos tik vienos N2 srities limfmazgiuose (kai jų dydis <3 cm), pirmojo pasirinkimo gydymo metodas yra operacija (žr. 6.1 sk. „Chirurginis plaučių vėžio gydymas“).

Jei operacija buvo radikali, rekomenduojama pooperacinė (adjuvantinė) chemoterapija (trys keturi kursai). IIIA stadijos atveju ligoniams, kurių navike aptikta EGFR geno mutacija (ex19del ar L858R), po adjuvantinės chemoterapijos (ar kai adjuvantinė chemoterapija negalima) skirtinas gydymas EGFR TKI osimertinibu iki trejų metų.

IIIA stadijos atveju ligoniams, kurių navike PD-L1 ekspresija yra ≥ 50 proc. ląstelių ir yra didelė ligos atkryčio rizika (navikas atitinka T3 ar T4 apibūdinimą ir (arba) kai rastos metastazės N1 ar N2 srities limfmazgiuose) po adjuvantinės chemoterapijos skirtina imunoterapija atezolizumabu iki vienerių metų.

Jei abejojama dėl galimo operacijos radikalumo (pvz., T3 ar T4 naviko, N2 ligos atvejais) ir jei navikas yra *sulcus superior* (Pankosto), prieš operaciją skiriama neoadjuvantinė chemoterapija arba chemospindulinis gydymas.

Jei operacijos metu atsitiktinai randama metastazių N2 srities limfmazgiuose (prieš operaciją ligonį tinkamai ištyrus metastazių N2 srities limfmazgiuose neaptikta), po operacijos rekomenduojama skirti 3–4 kursus pooperacinės (adjuvantinės) chemoterapijos.

Jei ištyrimo metu (dar prieš parenkant gydymo metodą) randama metastazių daugiau negu vienos N2 srities tarpuplaučio limfmazgiuose ar N3 srities limfmazgiuose, skiriamas sutaptinis arba nuoseklusis chemospindulinis gydymas. Kai spindulinis gydymas negalimas, skiriama tik chemoterapija.

Neoperabilaus III stadijos atveju ligoniams, kurių navike PD-L1 ekspresija yra bent 1 proc., skirtinas chemospindulinis gydymas, vėliau imunoterapija durvalumabu iki 12 mėnesių.

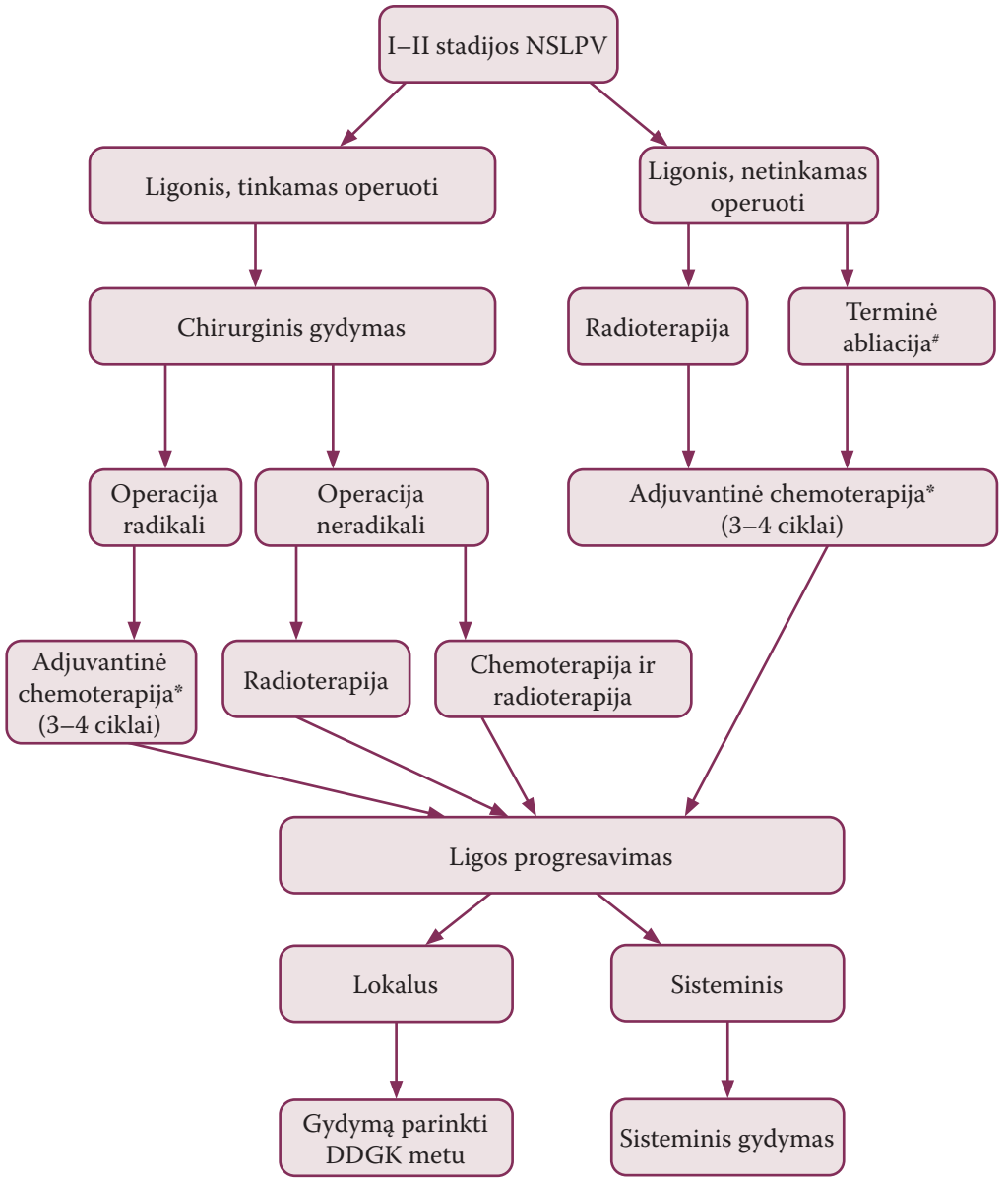
Navikui progresuojant, toliau skiriama chemoterapija. Jei yra vietinis ligos atkrytis, o ligonis anksčiau nebuvo švitintas, skiriama spindulinė terapija. III stadijos NSLPV gydymo parinkimo principinis algoritmas pateikiamas 5.3–2 pav. ir 5.3–3 pav.

IV stadijos NSLPV gydymas. Šių ligonių gydymo pagrindas yra chemoterapija ir (arba) biologinė terapija, ir (arba) taikinių terapija, imunoterapija (žr. 6.2 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija“ ir 6.4 sk. „Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija“). Ligonių, sergančių IV stadijos NSLPV, gydymo parinkimo principinis algoritmas pateikiamas 5.3–4 pav.

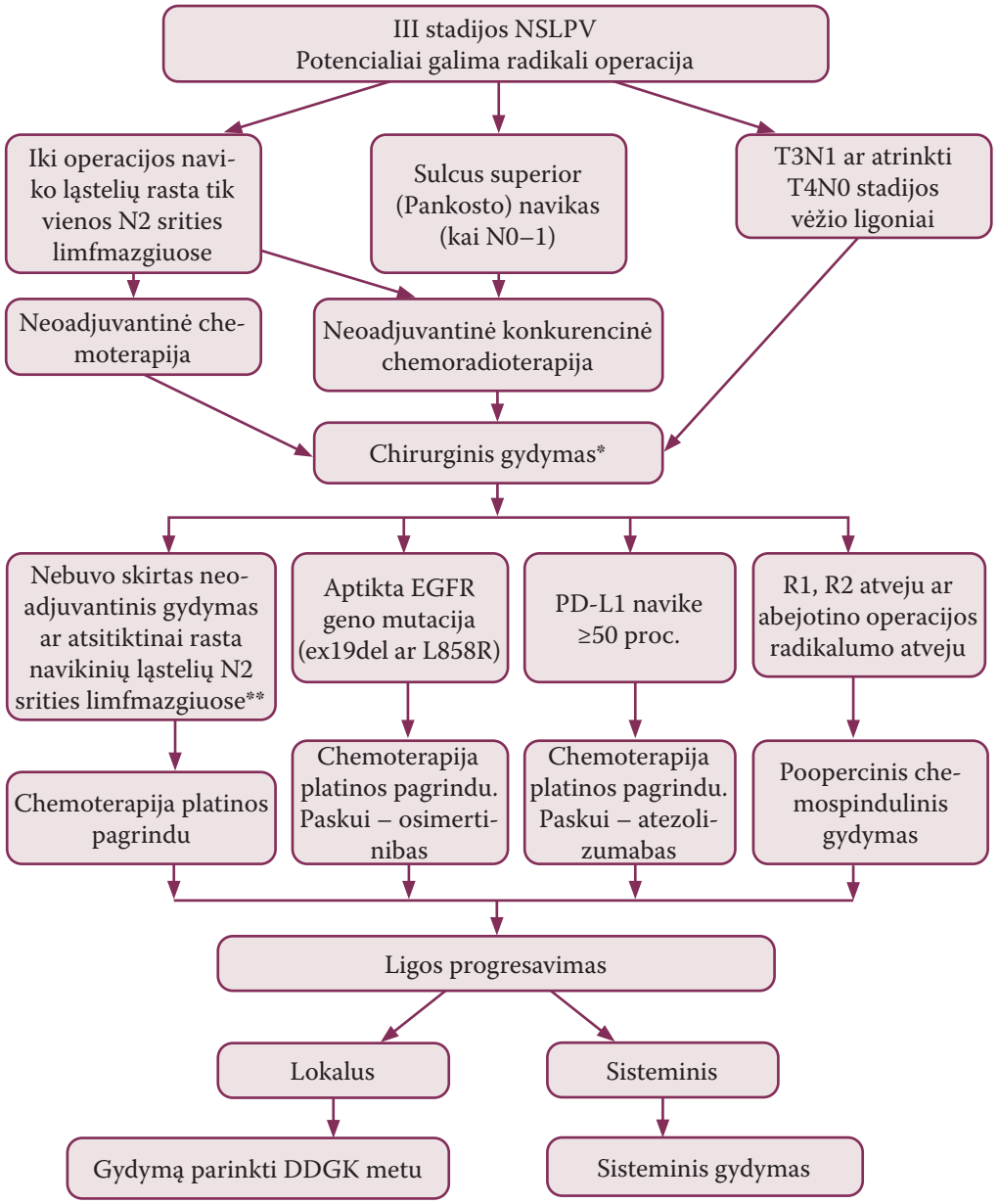
NSLPV gydymas esant pavienei metastazei. Nėra pakankamai aukštos kokybės tyrimų bei rekomendacijų, kaip reikia gydyti ligonį, kuriam aptinkama viena metastazė. Vis dėlto yra tyrimų, rodančių, kad tais atvejais, kai sėkmingai gydomas (kontroliuojamas) pirminis plaučių vėžys ir gydoma pavienė metastazė, ligonio gyvenimo trukmė gali būti ilgesnė. Todėl kiekvienu atveju sprendimas dėl gydymo turi būti individualus. Toliau pateikiami gydymo principai.

Išskiriamos sinchroninės (t. y. diagnozuotos vienu metu kartu su pirminiu plaučių vėžiu) ir metachroninės (t. y. atsiradusios po pradinio plaučių vėžio gydymo) metastazės. Ligonių, kuriems aptikta pavienė metachroninė metastazė, prognozė kiek geresnė negu ligonių, kuriems yra pavienė sinchroninė metastazė. Pavienės mestastazės taip pat skirstomos į galvos smegenų (intrakranijines) ir kitų organų (t. y. ekstrakranijines).

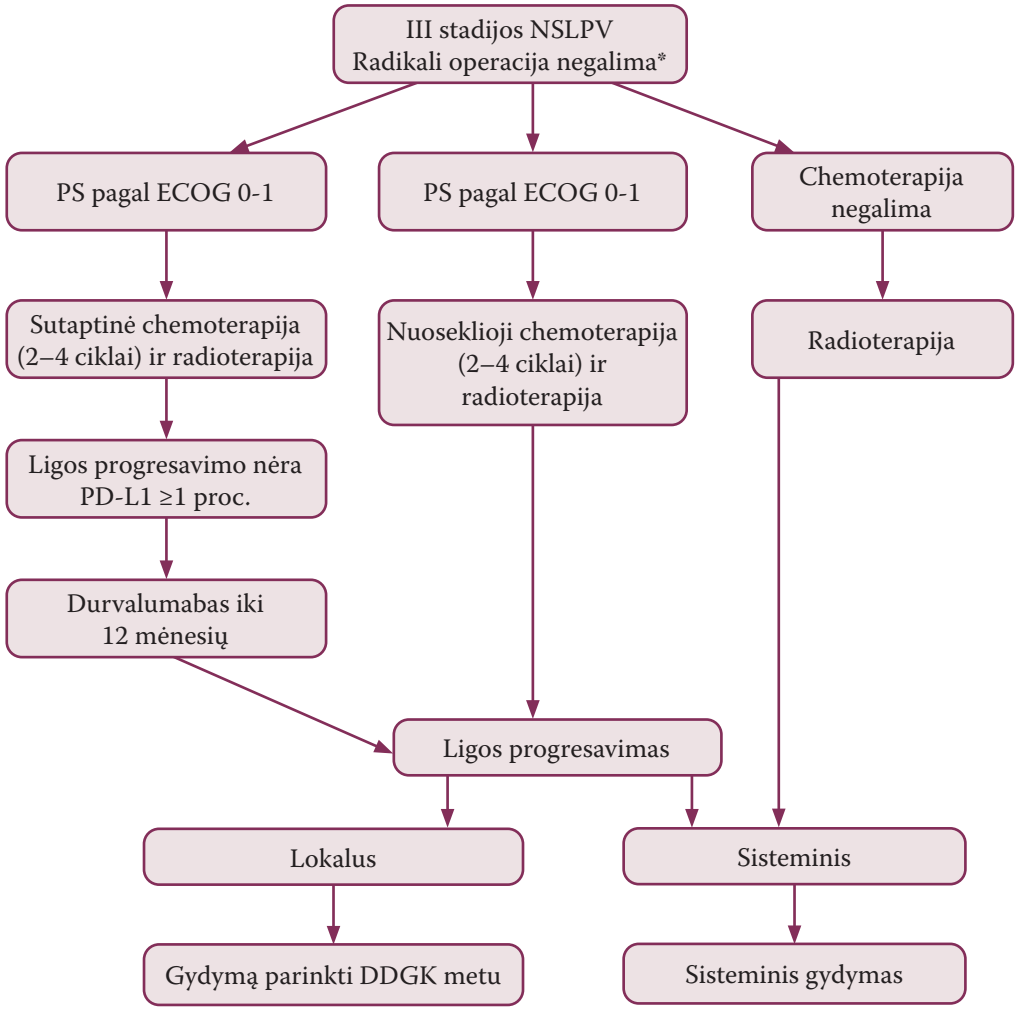
Pavienės intrakranijinės metastazės gydymo principai. Jei yra ne daugiau kaip keturios metastazės galvos smegenyse, galimas gydymas – operacinis, visų smege-



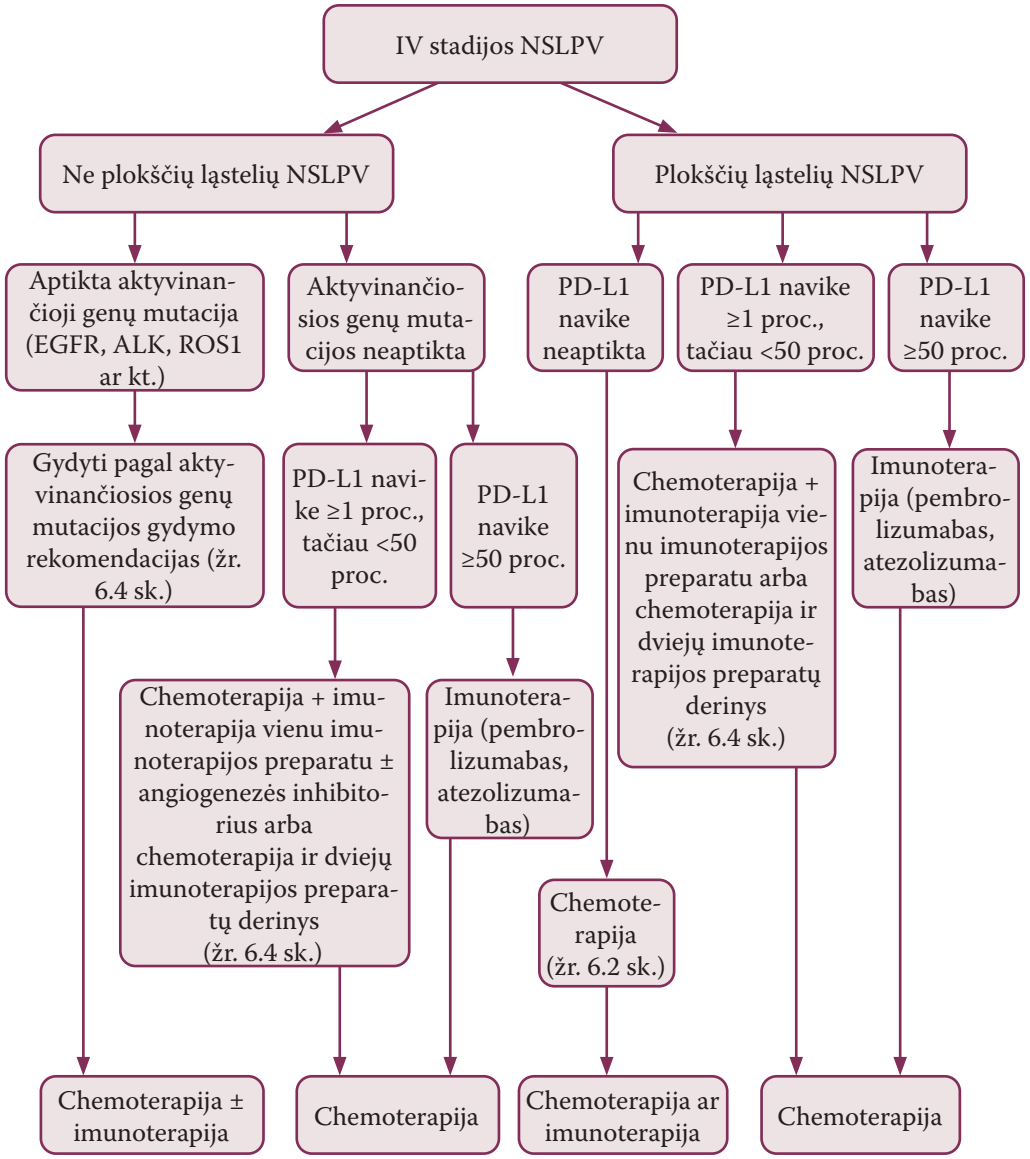
5.3–1 pav. I ar II klinikinės stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančio ligonio gydymo parinkimas. *IB stadijos, kai yra rizikos veiksnių (žr. tekstą), ir II stadijos atveju. #I stadijos atveju, kai chirurginis ar spindulinis gydymas kontraindikuojamas. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas.



5.3–2 pav. III stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančio ligonio gydymo parinkimas, kai potencialiai galima radikali operacija. *Gali būti pasirenkama tik po pakartotinio aptarimo daugiadisciplinliame gydytojų konsiliume (DDGK). Išskyrus pulmonektomiją. **Iki operacijos naviko ląstelių N2 srities limfmazgiuose nerasta. T4N0M0 stadijos atveju dėl adjuvantinės chemoterapijos skyrimo spręsti individualiai. EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*); PD-L1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); R1 – pašalinto plaučio ar broncho kraštuose mikroskopuojant aptinkamas navikas; R2 – pašalinto plaučio ar broncho kraštuose yra makroskopinių (matomų be mikroskopo) naviko požymių.



5.3–3 pav. III stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio (NSLPV) gydymo parinkimas, kai radikali opreacija negalima. *T3-4 centrinis navikas, iki operacijos naviko ląstelių rasta daugiau negu vienos N2 ar N3 srities limfmazgiuose. PS – ligonio funkcinė būklė; ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); PD-L1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*). DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas.



5.3–4 pav. IV klinikinės stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančio ligonio gydymo parinkimas. EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*). ALK – anaplazinės limfomos kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*). ROS1 – insulino receptorių šeimos tirozino kinazės receptorius (angl. *proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase*). PD-L1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*).

nų radioterapija ir stereotaksinė radioterapija (jei kiekviena metastazė ne didesnė kaip 4 cm).

Pasirinkimą lemia galimybė skirti tam tikrą gydymo metodą ir ligonio funkcinė būklė. Chirurginis gydymas rekomenduojamas tik geros funkcinės būklės ligoniams, kuriems yra galvos smegenų pažeidimo klinikinių simptomų ar padidėjusio intrakranijinio spaudimo požymių ir pirminio vėžio gydymas buvo veiksmingas. Visų smegenų radioterapijos ir stereotaksinės radioterapijos veiksmingumas panašus, tačiau stereotaksinė radioterapija sukelia daug mažiau nepageidaujamų reiškinių. Dabar manoma, kad stereotaksinė radioterapija yra pirmojo pasirinkimo gydymas daugumai ligonių.

Ligoniams, kurių navike aptikta anaplazinės limfomos kinazės (ALK) geno mutacija ar tirozino kinazės receptorius ROS1, skirtinas gydymas ALK inhibitoriumi alektinibu (pirmojo pasirinkimo vaistas) arba krizotinibu. Ligoniams, kurių navike aptikta EGFR geno mutacija, skirtinas gydymas EGFR TKI osimertinibu.

Pavienės ekstrakranijinės metastazės gydymo principai. Priimant sprendimą labai svarbu įvertinti ne tik pačią metastazę (jos dydį, vietą – organą), bet ir metastazės vietos sritinius limfmazgius. Svarbu prisiminti, kad dauguma antinksčių darinių nėra metastazės. Empirinė patirtis rodo, kad aptikus metastazę (net ir pavienę) kaule liga jau yra išplitusi (t. y. ši metastazė iš tikrųjų nėra pavienė).

Galimas gydymas – operacinis ir radioterapija. Chirurginis metastazės gydymas rekomenduojamas tik tais atvejais, kai plaučių vėžio eiga yra santykinai lėta ir jis pats yra santykinai mažiau piktybinis. Radioterapijos veiksmingumas toks pats kaip ir chirurginio gydymo ar net geresnis. Radioterapijos, skirtingai nuo chirurginio gydymo, papildomas privalumas yra žmogaus imuninės sistemos stimuliacija. Galima švitinti pavienę antinksčių, kepenų ir plaučių metastazę.

Literatūra

1. Allaeys T, Berzenji L, Lauwers P, Yogeswaran SK, Hendriks JMH et al. Multimodality treatment including surgery related to the type of N2 involvement in locally advanced non-small cell lung cancer. Cancers (Basel) 2022; 14: 1656.
2. Allehebi A, Kattan KA, Rujaib MA, Dayel FA, Black E et al. Management of early-stage resected non-small cell lung cancer: Consensus Statement of the Lung cancer Consortium. Cancer Treat Res Commun 2022; 31: 100538.
3. Artal Corte's A, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. Transl Lung Cancer Res 2015; 4: 191–197.
4. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non– small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2015; 33: 2100–2105.
5. Campelo RG, Bernabe R, Cobo M, Corral J, Coves J et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clin Transl Oncol 2015; 17: 1020–1029.

6. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. Lancet Oncol 2021; 22: 1448–1457.
7. Chen D, Jin Z, Zhang J, Xu C, Zhu K et al. Efficacy and safety of neoadjuvant targeted therapy vs. neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Surg. 2021; 8: 715318.
8. Chen YH, Ho UC, Kuo LT. Oligometastatic disease in non-small-cell lung cancer: an update. Cancers (Basel) 2022; 14: 1350.
9. Crino L, Weder W, Meerbeeck J et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v103–v115.
10. D'Addario G, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v116–v119.
11. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA et al. Management of Stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022; 40: 1356–1384.
12. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20: 497–530.
13. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR et al. Therapy for Stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 2021; 39: 1040–1091.
14. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U et al. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2023: S0923-7534(22)04785-8.
15. Hopstaken JS, de Ruiter JC, Damhuis RAM, de Langen AJ, van Diessen JNA et al. Stage I non-small cell lung cancer: Treatment modalities, Dutch daily practice and future perspectives. Cancer Treat Res Commun 2021; 28: 100404.
16. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res 2022; 11: 277–294.
17. Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. Cancer Commun (Lond) 2021; 41: 287–302.
18. Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. J Cardiothorac Surg 2009; 4: 30.
19. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIa completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017; 35: 2960–2974.
20. Louie AV, Tjong MC, Siva S. Surgery versus SABR for early-stage lung cancer-time to call it a draw? Lancet Oncol 2021; 22: 1355–1357.
21. McElnay PJ, Choong A, Jordan E, Song F, Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Thorax 2015; 70: 764–769.
22. Mielgo-Rubio X, Montemuiño S, Jiménez U, Luna J, Cardeña A et al. Management of resectable stage III-N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC) in the age of immunotherapy. Cancers (Basel) 2021; 13: 4811.
23. Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology. Curr Oncol 2022; 29: 1828–1839.
24. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2018; 8: 245–250.

25. NCCN (National comprehensive cancer network) Clinical practice guidelines in oncology. Version 1.2023. www.nccn.org.
26. Park HS, Detterbeck FC, Madoff DC, Bade BC, Kumbasar U et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 4: systematic review of evidence involving SBRT and ablation. J Thorac Dis 2022; 14: 2412–2436.
27. Park K, Vansteenkiste J, Lee KH, Pentheroudakis G, Zhou C et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol 2020; 31: 191–201.
28. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2022; 40: 1127–1129.
29. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA et al. Cancer care Ontario and the American society of clinical oncology guideline for adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIA resectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5506–5518.
30. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl. 4): iv1–iv21.
31. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. PORT meta-analysis trialists group. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD002142.
32. Qiu B, Cai K, Chen C, Chen J, Chen KN et al. Expert consensus on perioperative immunotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2021; 10: 3713–3736.
33. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol 2021; 32: 1637–1642.
34. Richard PJ, Rengan R. Oligometastatic non-small-cell lung cancer: current treatment strategies. Lung Cancer: Targets Ther 2016; 7: 129–140.
35. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative therapy for non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors. Cancers (Basel) 2021; 13: 4035.
36. Süveg K, Plasswilm L, Iseli T, Leskow P, Fischer GF, Putora PM. Role of adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer-a review. Cancers (Basel) 2022; 14: 1617.
37. Zhao P, Zhen H, Zhao H, Zhao L, Cao B. Efficacy and safety of adjuvant EGFR-TKIs for resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis based on randomized control trials. BMC Cancer 2022; 22: 328.

5.4 Smulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai

Klinikinėje praktikoje smulkių ląstelių plaučių vėžys (SLPV), nors jo stadijos ir nuatatomos pagal TNM klasifikaciją, gydymo parinkimo atžvilgiu skirstomas į neišplitusį, riboto išplitimo ir išplitusį SLPV (žr. 4.8 sk. „Plaučių vėžio TNM ir stadijų klasifikacija“). SLPV yra labai didelio piktybiškumo, greitai progresuojantis navikas. Todėl labai svarbu kiek įmanoma greičiau ligonį ištirti (žr. 4.2 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“) ir patikslinti SLPV stadiją, nes nuo jos priklauso skiriamas gydymas (žr. 5.4–1 pav.).

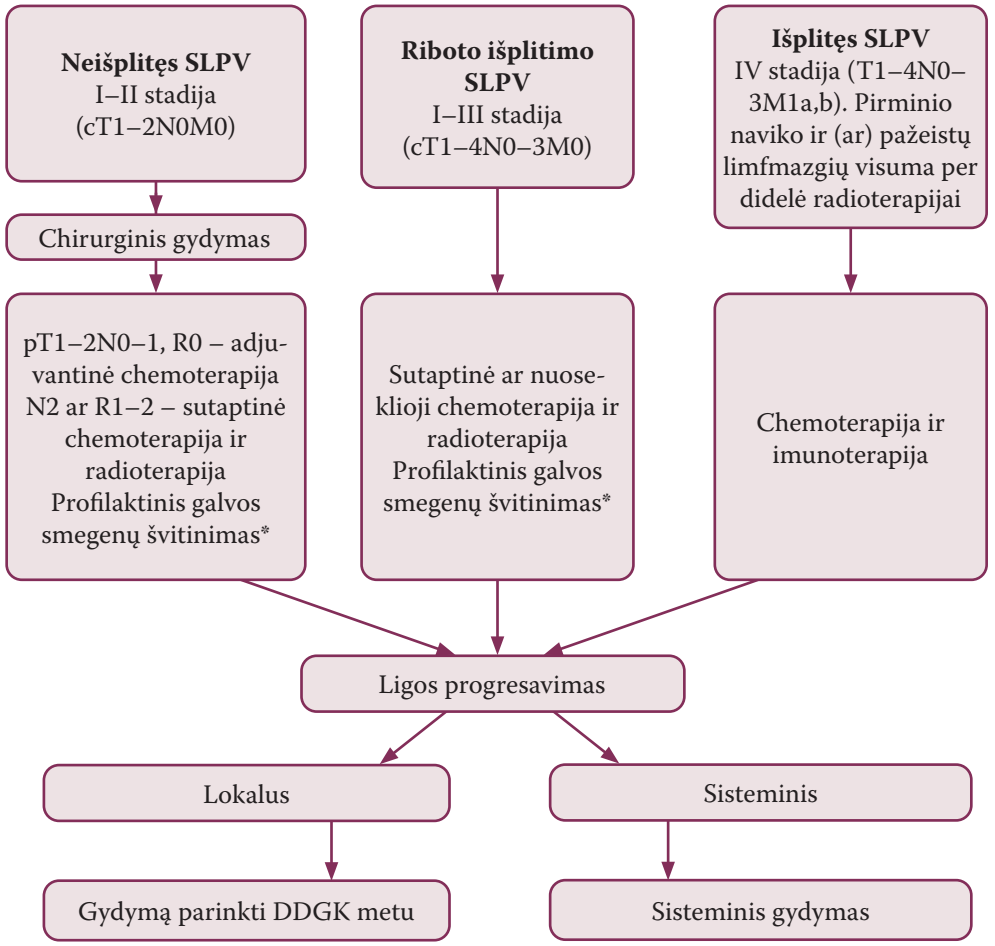
Jei SLPV sergančio ligonio būklė pagal ECOG (Rytų kooperatinė onkologijos grupė, angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) yra 0–2 balai, toks ligonis, priklausomai nuo ligos išplitimo, gali būti gydomas chirurginiu būdu, chemoterapija ar (ir) radioterapija, ar imunoterpija ir chemoterapija. Kai ligonio būklė pagal ECOG yra 3–4 balai, priešvėžinis gydymas neskiriamas, rekomenduojamas geriausias simptominis (paliatyvusis) gydymas.

Neišplitęs SLPV. Pirmojo pasirinkimo gydymas – operacija (pastaba: riboto išplitimo ar išplitusio SLPV atveju operacinis gydymas gyvenimo neprailgina, todėl šiais atvejais neskirtinas). Operacinis gydymas turėtų apsiriboti plaučių rezekcija (žr. 6.1 sk. „Chirurginis plaučių vėžio gydymas“). Po operacijos turi būti skiriami keturi kursai adjuvantinės (pooperacinės) chemoterapijos (cisplatina arba karboplatina su etopozidu). Jei operacijos metu paimtoje medžiagoje netikėtai randama metastazių N1 arba N2 srities limfmazgiuose, po operacijos ligoniui turi būti skiriama chemoterapija ir radioterapija.

Švitinant būtina apimti limfmazgių, kuriuose gali būti metastazių, sritis. Jei šių sričių apimti vienu švitinimo lauku neįmanoma, skirtini papildomi švitinimo laukai į viršraktikaulines sritis (priklausomai nuo naviko lokalizacijos, N2 bei N3 sričių limfmazgių būklės).

Esant operacinio gydymo kontraindikacijų ar dėl kitos priežasties jo neskiriant, ligoniui indikuojamas chemospindulinis gydymas.

Riboto išplitimo SLPV. Pirmojo pasirinkimo gydymas geros funkcinės būklės ligoniui – sutaptinė chemoterapija ir radioterapija (žr. 6.3 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija“ ir 6.5 sk. „Spindulinis plaučių vėžio gydymas“). Blogesnės



5.4–1 pav. Smulkių ląstelių plaučių vėžiu (SLPV) sergančio ligonio gydymo parinkimo principinė seka. *Kai nėra ligos progresavimo požymių ir kontraindikacijų atlikti galvos smegenų švitinimą (pvz., stipraus kognityvinių funkcijų sutrikimo). Prieš profilaktinį galvos smegenų švitinimą rekomenduojama atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Visais atvejais dėl profilaktinio galvos smegenų švitinimo spręsti individuliai – vertinant naudos ir žalos rizikos santykį. Alternatyvus kelias – reguliarus stebėjimas atliekant galvos smegenų MRT. R0 – pašalintuose kraštuose naviko nerandama ir pašalinta ne mažiau kaip po 10 limfmazgių iš N1 ir N2 sričių ir juose metastazių neaptinkama. R1 – pašalinto plaučio ar broncho kraštuose mikroskopuojant aptinkamas navikas. R2 – pašalinto plaučio ar broncho kraštuose yra makroskopinių (matomų be mikroskopo) naviko požymių. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas.

funkcinės būklės ligoniui (sprendžiama individualiai) skiriama nuoseklioji chemoterapija ir radioterapija (kai spindulinis gydymas pradedamas po keturių chemoterapijos ciklų). Sutaptinė chemoterapija ir radioterapija šiek tiek efektyvesnė už nuosekliąją, tačiau sukelia daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių.

Neišplitusiu ar riboto išplitimo SLPV sergančiam ligoniui, kuriam yra bent dalinis atsakas į pirminį gydymą, turėtų būti skiriamas profilaktinis galvos smegenų švitinimas.

Išplitęs SLPV. Geros funkcinės būklės ligoniui skiriama chemoterapija kartu su imunoterapija (pirmojo pasirinkimo schemos – karboplatina, etopozidas ir atezolizumabas arba platinos preparatai, etopozidas ir durvalumabas). Remiantis ESMO rekomendacijomis, jei yra imunoterapijos kontraindikacijų, galima skirti karboplatinos ir etopozido derinį arba karboplatinos ir peroralinio topotekano derinį, arba cisplatinos ir irinotekano derinį. Jei paciento ECOG ≥2 ir ši būklė yra nulemta SLPV, galima svarstyti dėl karboplatinos ir etopozido derinio arba karboplatinos ir gemcitabino derinio. Taip pat po skirto medikamentinio gydymo rekomenduojama apsvarstyti navikinio darinio spindulinė terapijos galimybę.

Chemoterapija gali būti skiriama ir esant blogesnei funkcinei būklei (3–4 balai pagal ECOG), kai ji nulemta SLPV (nes dažniausiai pradinis chemoterapijos poveikis būna teigiamas, net ir sunkių ligonių būklė pagerėja).

Jei ligos atkrytis ar progresavimas įvyko praėjus mažiau negu 3 mėn. po baigto pirmos eilės gydymo, rekomenduojama ligoniui skirti chemoterapiją topotekanu, ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino (CAV schema) deriniu ar lurbinektedinu. Jei ligos atkrytis ar progresavimas įvyko praėjus daugiau kaip 6 mėn. po baigto pirmos eilės gydymo, rekomenduojama ligonį pakartotinai gydyti chemoterapija platinos pagrindu. Kaip gydyti ligonį, jei ligos atkrytis ar progresavimas įvyko praėjus 3–6 mėn. pabaigus pirmos eilės gydymą, sprendžiama individualiai.

Ligai toliau progresuojant gali būti skiriami kiti vaistai – paklitakselis, docetakselis, temozolamidas, vinorelbinas, bendamustinas ir kt.

Chemoterapijos, radioterapijos ir chirurginio gydymo būdai, schemos ir kontraindikacijos aprašyti atitinkamuose skyriuose.

Literatūra

1. Brierley JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. John Wiley and Sons, Ltd, 2017.
2. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C et al. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 839–853.
3. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19: 1441–1464.
4. Glatzer M, Rittmeyer A, Müller J, Opitz I, Papachristofilou A et al. Treatment of limited disease small cell lung cancer: the multidisciplinary team. Eur Respir J 2017; 50: 1700422.
5. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR et al. Radiation therapy for brain metastases: an ASTRO clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2022; 12: 265–282.
6. Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinomas. J. Cardiothorac Surg 2009; 4: 30.

7. NCCN Guidelines Version 3.2023 Small Cell Lung Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Inc.
8. Rami-Porta R (ed), IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology, 2nd edition, Editorial Rx Press, FL, 2016.
9. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. J Clin Oncol 2015; 33: 4106–4111.
10. Shepherd FA. The role of surgery in SCLC. In: Movsas B, Langer CJ, Goldberg M, eds. Controversies in Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach. New York: Marcel Dekker, Inc, 2001: p. 125–148.
11. Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ et al. Radiation therapy for small cell lung cancer: an ASTRO clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2020; 10: 158–173.
12. Xu L, Zhang G, Song S, Zheng Z. Surgery for small cell lung cancer: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) survey from 2010 to 2015. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e17214.

6. PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

6.1 Chirurginis plaučių vėžio gydymas

Prieš numatomą operacinį gydymą ligonis turi būti tinkamai ištirtas (žr. 4.1 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“, 4.2 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio ištyrimo algoritmas“). Kiekvienas ligonis turi būti aptartas daugiadisciplinliame gydytojų konsiliume, kuriame dalyvauja pulmonologas, radiologas, krūtinės chirurgas, esant poreikiui – radioterapeutas, chemoterapeutas, kitų specialybių gydytojai. Konsiliumo metu parenkamas ligoniui tinkamiausias gydymas, atitinkantis ligos stadiją (žr. 5.3 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai“, 5.4 sk. „Smulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai“), funkcinę būklę (5.1 sk. „Ligonio funkcinės būklės įvertinimas“), gretutines ligas, amžių, operacinio gydymo efekto prognozę bei galimas komplikacijas.

Plaučių vėžio operacijos skirstomos į kelias grupes.

Pagal plaučių anatominę sandarą:

- anatominės plaučių rezekcijos (kai atskiriami plaučių šaknies struktūriniai elementai, arterijos, venos, bronchai) – lobektomija, bilobektomija, lobektomija su broncho rezekcija, broncho rezekcija be plaučių rezekcijos, pulmonektomija (klasikinė, išplėstinė), segmentektomija (bisegmentektomija, multisegmentektomija);
- neanatominės plaučių rezekcijos (kai rezekuojamas plaučių audinys neatskyrus plaučių šaknies elementų) – kraštinė plaučių rezekcija, segmentektomija.

Pagal operacinį pjūvį:

- atvirosios operacijos – torakotomija, sternotomija;
- mažai invazyvios operacijos (vaizdoasistuojamosios torakoskopinės operacijos) – torakoskopinės, asistuojamosios torakoskopu, robotinės (hibridinės).

Plaučių vėžio operacijos gali būti radikalios, kai navikas visiškai pašalinamas, ir paliatyvios, kai chirurginės intervencijos ar operacija atliekamos siekiant išgelbėti ligonio gyvybę (pvz., gausiai kraujuojant iš plaučių, esant plaučių destrukcijai) ar palengvinti vėžio sukeltus simptomus (pvz., nervus spaudžiančių metastazių šalinimas).

Pagal pooperacinio histologinio tyrimo duomenis:

- R0, kai pašalintuose kraštuose naviko nerandama ir pašalinta ne mažiau kaip po 10 limfmazgių iš N1 ir N2 sričių ir juose metastazių neaptinkama;
- R1 rezekcija, kai pašalinto plaučio ar broncho kraštuose mikroskopuojant aptinkamas navikas;
- R2 rezekcija, kai pašalinto plaučio ar broncho kraštuose yra makroskopinių (matomų be mikroskopo) naviko požymių.

Radikalusis chirurginis gydymas gali būti planuojamas tik jei galima visiškai pašalinti naviką bei limfmazgius, kuriuose gali būti metastazių. Kitais atvejais būtina numatyti sudėtinį gydymą, įtraukiant operaciją kaip gydymo etapą.

Operacijos turi būti atliekamos vadovaujantis šiais principais:

- Naviką, neapėmusį šalia esančių audinių, reikia pašalinti kartu su sritiniais limfmazgiais, nepažeisti jo kapsulės ir nepaskleisti naviko turinio operacinėje žaizdoje.
- Operacinį pjūvį atlikti taip, kad jo kraštai būtų sveikame audinyje, atitolę nuo naviko tam tikru atstumu. Stengtis naviką pašalinti su plaučio aplinkiniais audiniais (segmentu, skiltimi).
- Operacijos pradžioje reikia perrišti tas kraujagysles, kurios krauju aprūpina naviką ir aplinkinius audinius.
- Šalia naviko esantys audiniai ar limfmazgiai turi būti pašalinti *en bloc* būdu (t. y. neatskiriant limfmazgių vieno nuo kito. Limfmazgiai turi būti šalinami jų neardant).
- Skubos tvarka turi būti tiriami ne tik rezekciniai naviko kraštai (nes dėl to gali keistis operacijos apimtis), bet ir labiausiai nutolęs limfmazgis. Jame radus metastazių, keičiasi ligos stadija bei gydymo taktika.
- Būtina pašalinti ne mažiau kaip 10 limfmazgių iš visų galimų metastazavimo sričių. Kokios srities ir kiek limfmazgių buvo pašalinta operacijos metu, turi būti aprašyta operacijos protokole, o visa operacinė medžiaga, įskaitant atskirai pateiktus limfmazgius, siunčiama morfologiniam tyrimui atlikti. Tyrimai rodo, kad, nepriklausomai nuo plaučių vėžio stadijos, vienas praleistas (nepašalintas) limfmazgis, kuriame yra metastazė, padidina ligonio mirties tikimybę maždaug 1,4 karto, o du nepašalinti limfmazgiai, kuriuose yra metastazių, – beveik 5 kartus.

Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chirurginis gydymas

Chirurginis plaučių vėžio gydymas gali būti skiriamas tik po įvairių specialistų (pulmonologo, krūtinės chirurgo, radiologo, jei reikia – radioterapeuto, chemoterapeuto, patologo, socialinio darbuotojo ir kt.) aptarimo. Pagrindinės operacijos, kurios atliekamos gydant ligonius, sergančius nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), yra šios: minimaliai invazyvios operacijos (videoasistuojamosios torakoskopinės operacijos – VATS (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*); ribotos plaučių rezekcijos; matinio stiklo vaizdo navikų operacijos; plaučių rezekcinės operacijos (anatominė segmentektomija ar kraštinė rezekcija, lobektomija, bilobektomija ar bronchoplastinė operacija, pulmonektomija) ir plaučio viršūnės (Pankosto) navikų operacijos; išplėstinės operacijos atliekant stuburo slankstelių, stambiųjų kraujagyslių, prieširdžių, aortos šakų ar venų kamieno rezekciją; metastazių ir sinchroninių plaučių navikų chirurginis gydymas; perkutaninės plaučių vėžio destrukcijos.

I stadijos (pagal 8-ąją TNM klasifikaciją) plaučių vėžio chirurginis gydymas. ***I (IA – T1N0M0, IA1 – T1miN0M0, T1aN0M0, IA2 – T1bN0M0, IA3 – T1cN0M0, IB – T2aN0M0) stadijos plaučių vėžio chirurginis gydymas.*** Lobektomija buvo ankstyvos stadijos NSLPV gydymo aukso vertės standartas. Tačiau dabar galimos ir anatominės rezekcijos, segmentektomijos bei mikroinvazinės plaučių rezekcinės operacijos naudojant videoasistuojamąją techniką (VATS) (6.1–1 pav.).

Minimaliai invazyvios operacijos (VATS). Indikacijos atlikti VATS operaciją (lobektomiją, sublobarinę plaučių rezekciją, bilobektomiją ir pulmonektomiją) yra I arba II stadijos plaučių vėžys; mažesnis kaip 6 cm naviko dydis; laisvas tarpskiltinis tarpas; gera fiziologinė būklė (laisvos anatominės struktūros), plaučių rezekcijos galimybė; ištyrus iki operacijos, metastazių N2 srities limfmazgiuose nerasta.

Svarbiausias šių operacijų pranašumas yra tas, kad jos leidžia sumažinti ligonių mirštamumą, pooperacinį skausmą, komplikacijų skaičių ir hospitalizacijos laiką. Po šių operacijų ligoniai greičiau grįžta į įprastą gyvenimą, anksčiau galima pradėti kitą specialų plaučių vėžio gydymą (adjuvantinę chemoterapiją). Šių operacijų analizė parodė, kad jų rezultatai yra patenkinami, todėl vis daugiau chirurgų, atlikdami radikalią plaučių naviko rezekciją, siūlo minimaliai invazyvią VATS operaciją (6.1–2 pav.). Palyginus videoasistuojamųjų rezekcinių ir atvirųjų operacijų rezultatus, nustatyta, kad penkerių metų išgyvenamumas po VATS operacijų yra geresnis. Tačiau atlikus įvairių tyrimų metaanalizę prieita prie išvados, kad VATS su limfmazgių šalinimu efektyvumas panašus kaip ir atvirųjų operacijų. Įvairių šalių chirurgų apklausa parodė, kad 50 proc. respondentų teikė pirmumą VATS operacijai. Pažymėtina, kad chirurgo patyrimas ir konkrečioje klinikoje atliekamas operacijų skaičius labai svarbus ligos baigčiai.

VATS operacijos skirstomos į dvi rūšis: vadinamąją tikrąją torakoskopinę rezekciją, kai plaučio dalis yra šalinama pro troakarų padarytas angas, plačiau neprapjaunant krūtinės ląstos, ir VATS operaciją (vienos angos operaciją), atlikus nedidelius torakotominius pjūvius. Šių operacijų metu būtina atskirti plaučių kraujagysles, bronchą, tarpskiltinį tarpą ir pašalinti N1 bei N2 srities limfmazgius.

Kontraindikacijos atlikti VATS operaciją yra padidėję limfmazgiai plaučio šaknyje ar tarpuplautyje; Pankosto navikas; navikas, augantis į krūtinės ląstos sieną ar diafragmą (T3 ar T4) ir (ar) tarpuplautį; buvusi chemoterapija ar radioterapija, nevisavertis tarpskiltinis tarpas ar buvusi krūtinės operacija.

Anatominė ir kraštinė plaučių rezekcija. 1939 m. chirurgai E. D. Churchill'is ir R. Belsey pirmieji aprašė anatominę segmentektomiją ligoniams, sergantiems bronchektazėmis ir tuberkulioze. Jie pirmieji atliko šias operacijas plaučių vėžiu sergantiems ligoniams. Tačiau tuo metu dėl didelio vietinių recidyvų skaičiaus šios operacijos nebuvo atliekamos klinikinėje praktikoje. 1995 m. jos pradėtos daryti ligoniams, kurie neturi metastazių šaknies ir tarpuplaučio limfmazgiuose. Palyginus anatomines ir kraštines rezekcijas su lobektomija, pastebėta, kad ribotų plaučių rezekcijų grupės ligoniams vietinių recidyvų skaičius buvo didesnis, o penkerių metų gyvenimo trukmė visose grupėse vienoda. Todėl šios operacijos atliktinos tik ligoniams, turintiems sunkių širdies ar plaučių funkcijos sutrikimų, dėl kurių negalima atlikti didesnės apimties operacijų. Ribotą plaučių rezekciją galima atlikti ligoniams, turintiems širdies ar plaučių nepakankamumo požymių, ir tiems, kuriems lobektomijos atlikti negalima, jei naviko dydis yra mažesnis kaip 2 cm, jis yra periferinėje plaučio dalyje, o plaučio šaknies ir tarpuplaučio limfmazgiuose nėra metastazių. Plaučio rezekcijos kraštuose neturi būti naviko audinio, o jo radus operacija turi būti išplėsta iki lobektomijos. Jei to padaryti negalima, operacijos metu rezekcijos kraštai turi būti pažymėti metalinėmis kabėmis, kad būtų galima tinkamai atlikti pooperacinę spindulinę terapiją. Geriau atlikti anatominę segmentektomiją, o ne kraštinę plaučio rezekciją, nes anatomiškai atskyrus kraujagysles ir bronchus galima radikaliau pašalinti ir labiau atitolinti pjūvio kraštą nuo naviko. Kai ligonio būklė leidžia atlikti tik sublobarinę rezekciją, operacijos metu galima papildomai atlikti intraoperacinę brachiterapiją (45 Gy). Dėl to sumažėja recidyvo rizika. Pastaruoju metu Europoje populiarėja robotinės plaučių rezekcijos. Ši chirurgija naudojama įvairiose srityse, įskaitant krūtinės chirurgiją. Pagrindiniai jos pranašumai, palyginti su įprastinėmis VATS operacijomis – geresnis instrumentų (6.1–3 pav.) valdymas ir lengvesnis plaučio šaknies elementų atskyrimas, 3D formato vaizdas (6.1–4 pav.), leidžiantis aiškiau matyti operuojamas vietas bei lengviau atlikti plaučių elementų rezekcijas. Nors šios operacijos ir turi techninių privalumų, jų tolimieji gydymo rezultatai yra panašūs kaip VATS operacijų, tačiau jų atlikimo techninės galimybės yra geresnės nei VATS rezekcijų. Pagrindinis robotinių operacijų trūkumas tas, kad negalima ranka apčiuopti plaučių audinio. Be to, šis metodas yra labai brangus ir

įrangos įvairovė yra mažesnė negu atliekant VATS operacijas. Mikroinvazinės chirurgijos ateitis siejama su robotine chirurgija. Tačiau tam, kad būtų galima įrodyti šios chirurgijos pranašumus, reikia atlikti daugiacentrius tyrimus, gauti 5 metų ir 10 metų gyvenimo trukmės rezultatus.

Matinio stiklo vaizdo plaučių navikų operacijos. Klinikinėje praktikoje dažniau pradėjus naudoti kompiuterinę tomografiją (KT), plaučiuose aptinkama vis mažesnių židinių ar pritemimų. Pastebėta, kad ankstyvas plaučių vėžys, ypač liaukinis, gali pasireikšti nedideliais matinio stiklo vaizdo (sumažėjusio plaučių oringumo zona, kurioje išlieka matomi nepakitę bronchų ir kraujagyslių kontūrai) židiniais ar pritemimais. Dauguma matinio stiklo vaizdo plaučių pokyčių yra nepiktybinės kilmės (organizuojanti pneumonija, eozinofilinis infiltratas ar kt.). Tačiau tokio pobūdžio pokyčius būtina stebėti kartojant krūtinės ląstos KT kas 3–6 mėnesius.

Jei židinys ar pritemimas plečiasi, tampa didesnis negu 15 mm, didėja jo tankis, vadinamoji solidinė dalis viršija 50 proc. židinio dydžio, būtina atlikti bronchoskopinę biopsiją. Daugiau apie plaučių periferinių židinių stebėjimą skaitykite 3.4 sk. „Radiologiniai plaučių vėžio atrankos principai“. Patvirtinus plaučių vėžio diagnozę, rekomenduojama atlikti operaciją. Mažesniems kaip 2 cm dydžio navikams šalinti galima atlikti minimalią operaciją, pavyzdžiui, sublobarinę rezekciją, kraštinę rezekciją ar lobektomiją.

II, III stadijų (pagal 8-ąją TNM klasifikaciją) ir Pankosto navikų šalinimo operacijos. ***II (IIA – T2bN0M0; IIB – T1aN1M0, T1bN1M0, T1cN1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3N0M0) stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chirurginis gydymas.*** Ligoniai operuojami tik po nuodugnaus ištyrimo, įskaitant bronchoskopiją, pozitronų emisijos tomografiją su kompiuterine tomografija (PET-KT), endobronchinę sonoskopiją (EBUS) su tarpuplaučio limfmazgių biopsija, mediastinoskopiją ir kt. Dažniausiai atliekama VATS rezekcija. Aukso vertės standartas yra VATS lobektomija su visų N1 ir N2 sričių limfmazgių šalinimu. Atliekant operaciją (6.1–4 pav.) būtina atskirai perrišti arterijas ir venas, susiūti broncho bigę (kaip atliekant atvirąją torakotomiją). VATS lobektomija gali būti daroma tuomet, kai pirminis navikas yra mažesnis kaip 5–6 cm. Esant didesniems navikams, rekomenduojama atlikti atvirąją torakotomiją, o jei navikas infiltruoja aplinkinius audinius – VATS torakotomiją. Būtina pašalinti visus limfmazgius.

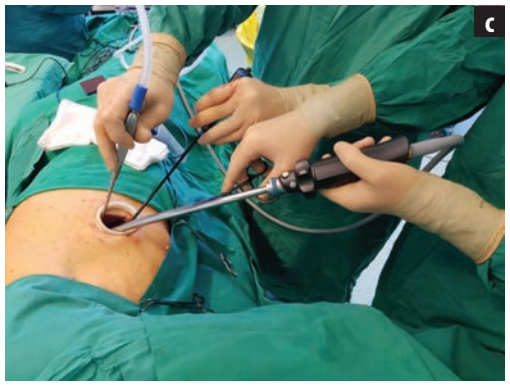
Klinikinė praktika rodo, kad apie 25 proc. atvejų VATS lobektomijos metu pereinama prie atvirosios torakotomijos. Pereiti prie atvirosios torakotomijos būtina ir tada, kai neįmanoma arba sunku pašalinti limfmazgius. Ligoniams, sergantiems antros stadijos NSLPV, atliekamos ir atvirosios torakotomijos įvairiais pjūviais, dažniausiai – šoninė torakotomija, raumenis išsauganti torakotomija ir aksiliarinė torakotomija. Atliekant plaučių rezekciją, būtina šalinti visus šaknies ir tarpuplaučio limfmazgius, o ne atlikti jų biopsijas.

IIIA (T1aN2M0, T1bN2M0, T1cN2M0, T2aN2M0, T2bN2M0; T3N1M0; T4N0–1M0) IIIB (T3N2M0, T4N2M0) stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chirurginis gydymas. Iki operacijos šios stadijos ligoniams būtina įvertinti tarpuplaučio limfmazgių (N2) būklę. Išskiriamos šios metastazių N2 srities limfmazgių grupėse situacijos: N2a – yra pavienių metastazių atskiruose limfmazgiuose; N2b – metastazės limfmazgiuose su ekstrakapsuliniu peraugimu, bet jos nesulipusios į konglomeratus; N2c – dauginės metastazės N2 srities limfmazgiuose, sulipusios į konglomeratus. Gydymą galima pradėti nuo operacijos, kai yra N2a arba atsitiktinai aptikus N2b (kai iki operacijos nebuvo aptikta, bet paaiškėjo operacijos metu). Esant N2c – chirurginis gydymas nerekomenduojamas, išskyrus gyvybei pavojingas būkles, siekiant palengvinti ligonio kančias. Jei navikas yra didesnis kaip 5 cm ar yra didelio piktybiškumo – rekomenduojama atviroji lobektomija ar VATS, tačiau turi būti atliekama patyrusio chirurgo. Taip pat galima atlikti pulmonektomiją, bilobektomiją, lobektomiją, bronchoplastinę operaciją bei krūtinės ląstos sienos rezekciją.

Išplėstinės operacijos atliekant stuburo, stambiųjų kraujagyslių, širdies struktūrų rezekcijas. T4N0–1M0 stadijos navikai sudaro atskirą grupę. Tai navikai, kurie auga vietiškai, nesukelia tolimųjų metastazių, bet perauga gretimas struktūras (prieširdžius, aortą, stuburą, diafragmą ar krūtinės ląstos sieną). Jei nėra tolimųjų metastazių, galima išplėstinė pulmonektomija su prieširdžio, stuburo kūno, diafragmos, krūtinės ląstos sienos rezekcija (6.1–5, 6.1–6, 6.1–7 ir 6.1–8 pav.).

IIIB (T1aN3M0, T1bN3M0, T1cN3M0, T2aN3M0, T2bN3M) ir IIIC (T3N3M0, T4N3M0) stadijų nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chirurginis gydymas. Esant tokiam naviko išplitimui, chirurginis gydymas yra neskiriamas, išskyrus gyvybei pavojingas būkles (gausus kraujavimas iš naviko, plaučio destrukcija). Išimtiniais atvejais, esant Pankosto (plaučių viršūnės) navikui, po ikioperacinio chemospindulinio gydymo galima atlikti išplėstinę plaučių ir aplinkinių audinių rezekciją.

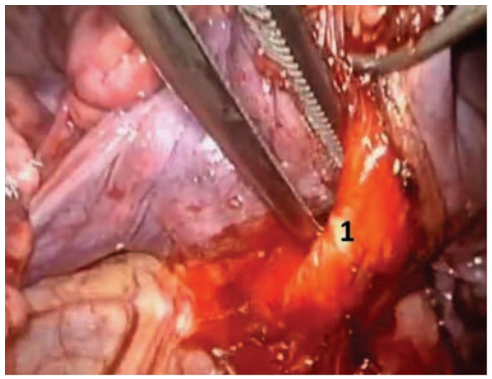
Tarpuplaučio limfmazgių šalinimo principai. Pastaruoju metu vyksta daug diskusijų ir ginčų dėl plaučių vėžio chirurginio gydymo baigčių, susijusių su tarpuplaučio limfmazgių šalinimu. Europos krūtinės chirurgų draugija (angl. *European Society of Thoracic Surgeons* – ESTS) atliko įvairių tarpuplaučio limfmazgių šalinimo būdų analizę – nuo pavienių limfmazgių biopsijų, limfmazgių grupių biopsijų pagal naviko plitimo kelius iki sisteminės (t. y. visiškos) tarpuplaučio limfadenektomijos. Atsitiktinių imčių (randomizuoti) klinikiniai tyrimai parodė, kad sisteminis limfmazgių šalinimas suteikia palankesnę ligos prognozę ir pailgina ligos atkryčio laiką. Tačiau Šiaurės Amerikoje atliktas atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas parodė, kad nėra didelio skirtumo tarp pavienių limfmazgių šalinimo iš tarpuplaučio bei sisteminės limfadenektomijos, nors gyvenimo trukmės ir ligos atkryčio prognozė buvo geresnė atliekant sisteminę limfadenektomiją. Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad pašalinus daugiau limfmazgių iš tarpuplaučio, tiksliau nustatoma plaučių vėžio stadija bei parenkamas optimalus pooperacinis gydymas.



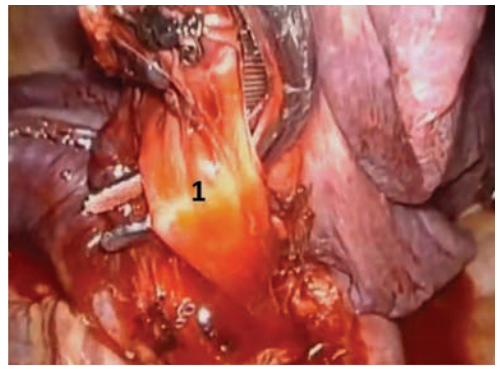
6.1–1 a, b pav. Videoasistuojamosios torakoskopinės operacijos (VATS) įranga (a) ir vienos angos VATS plaučių rezekcija (b, c).

Chirurgai dažniausiai siekia R0 rezekcijos, kuri apima daugiau kaip 10 limfmazgių šalinimą atliekant plaučių rezekciją. Būtina pašalinti tris limfmazgius iš tarpuplaučio, įtraukiant ir 7-osios grupės limfmazgius. Jei šito padaryti negalima ar jei aukščiausiame pašalintame tarpuplaučio limfmazgyje aptikta metastazė, R0 rezekcija yra abejotina ir tai turi būti nurodyta operacijos aprašyme.

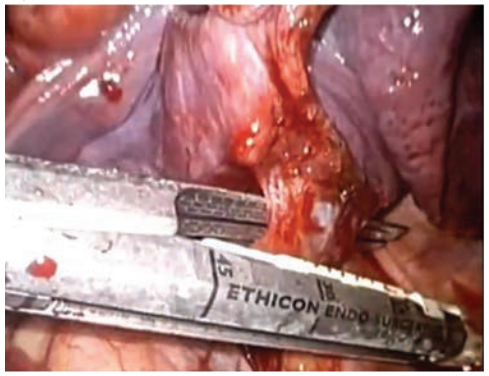
Metastazių plaučiuose ir sinchroninių plaučių navikų chirurginis gydymas. Šalinant periferinius darinius plaučiuose, neretai išsiaiškinama, kad tai yra kito organo naviko metastazė plautyje. Dažniausiai pasitaiko galvos, kaklo, šlapimo, lyties organų, krūties vėžio ir sarkomų metastazės. Chirurginis gydymas turėtų būti skiriamas tik tuomet, kai nerandama metastazių kituose organuose ir pirminio naviko gydymas buvo neveiksmingas. Dažniausia atliekama operacija yra sublobarinė rezekcija (kraštinė ar anatominė), lobektomija, rečiau – bilobektomija ar pulmonektomija.



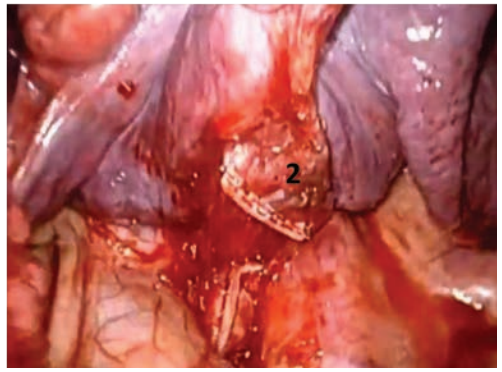
a



b



c



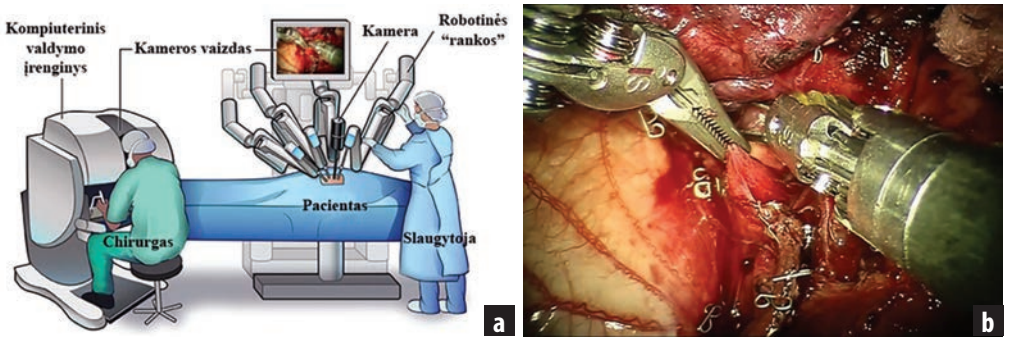
d

6.1–2 a, b, c, d pav. VATS lobektomija. a ir b – dešiniosios apatinės plaučių venos (1) atidalijimas, c – siuvimas endoskopiniu siuvimo aparatu, d – venos bigė (2).

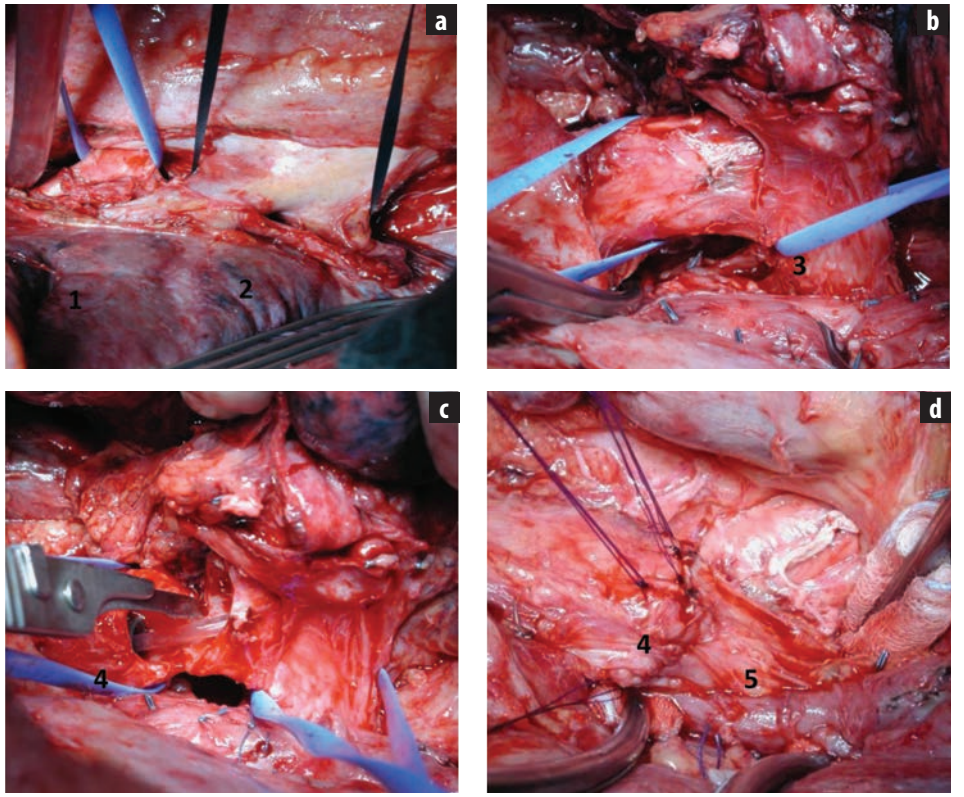
Šalinant periferinį plaučių darinį (galbūt metastazę) 20 proc. atvejų paaiškėja, kad tai antras pirminis plaučių navikas. Būtina pašalintą darinį tirti skubos tvarka, nes paaiškėjus, kad tai yra antras pirminis navikas, be plaučių rezekcijos, reikia atlikti visų zonų limfmazgių šalinimą, o jei patvirtinama, kad tai – metastazė, limfmazgiai šalinami pasirinktinai.

Įvairių autorių duomenimis, 0,8–8,3 proc. visų plaučių vėžio atvejų sudaro pirminis sinchroninis vėžys su metastazėmis. Tokiems navikams būdingas skirtingas histologinis tipas, jie yra skirtingose plaučių dalyse ir kiekvienas plinta (metastazuoja) atskirai. Labai svarbu įsitikinti, kad tai nėra to paties naviko plitimas į tą patį ar kitą plautį. Jei diagnozuojamas pirminis sinchroninis ar metachroninis (t. y. ne vienu metu atsirandantis) plaučių vėžys, kiekvienas gydomas atskirai, atsižvelgiant į jo histologinį tipą, dydį. Jiems šalinti atliekamos tokios pačios operacijos kaip ir esant pirminiam pavieniam navikui. Jei patikslinama, kad tai yra to paties naviko metastazė kitame plautyje, chirurginis gydymas neskiriamas.

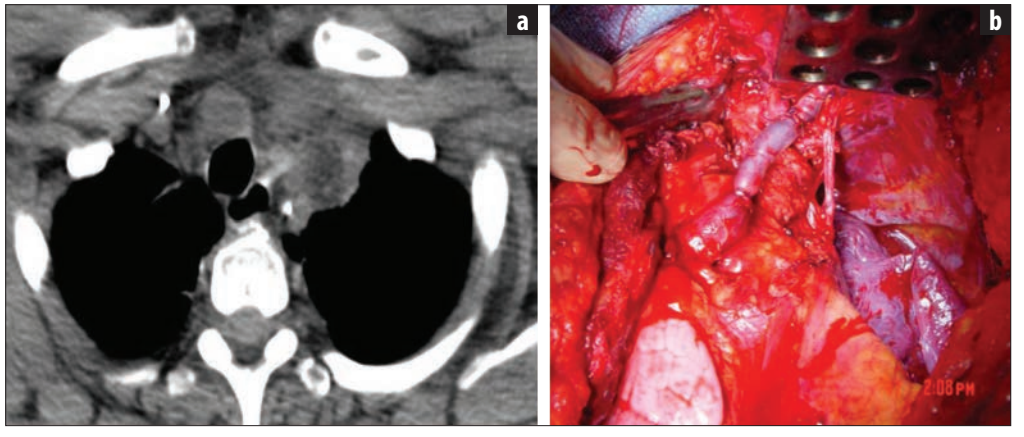
6.1–3 a, b, c, d pav. Robotinė plaučių operacijų sistema.



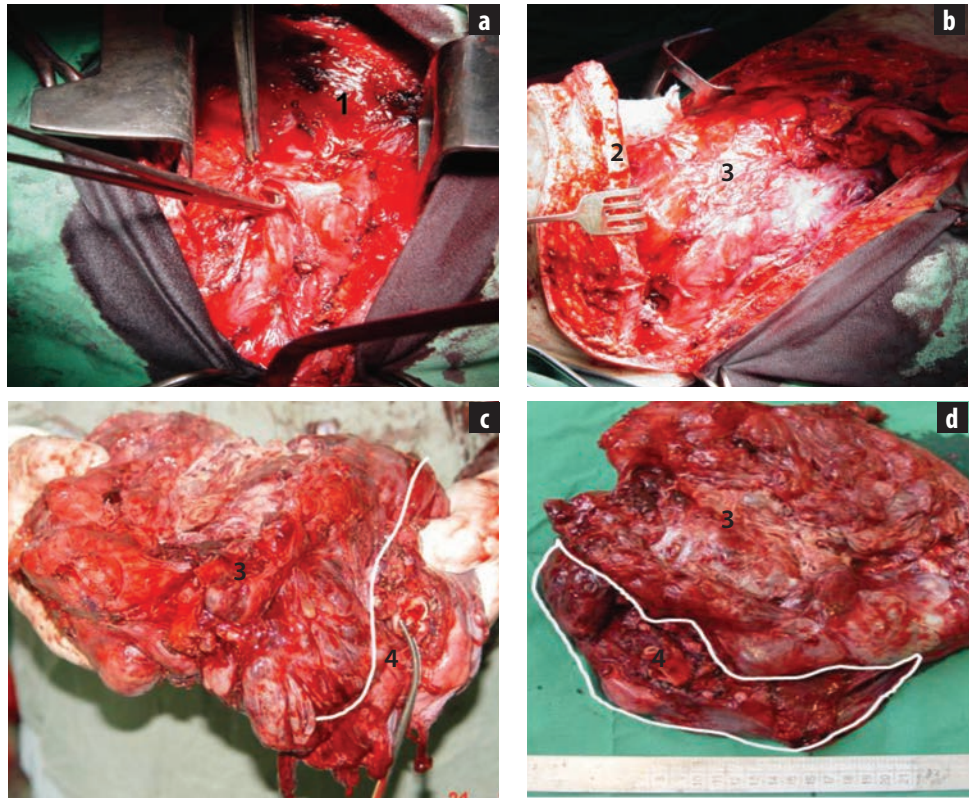
6.1–4 a, b pav. Gydytojo ir slaugytojo vieta robotinės operacijos metu: a – schema, b – viršutinės lobektomijos endoskopinis vaizdas – kraujagyslių atskyrimas robotiniais manipuliatoriais.



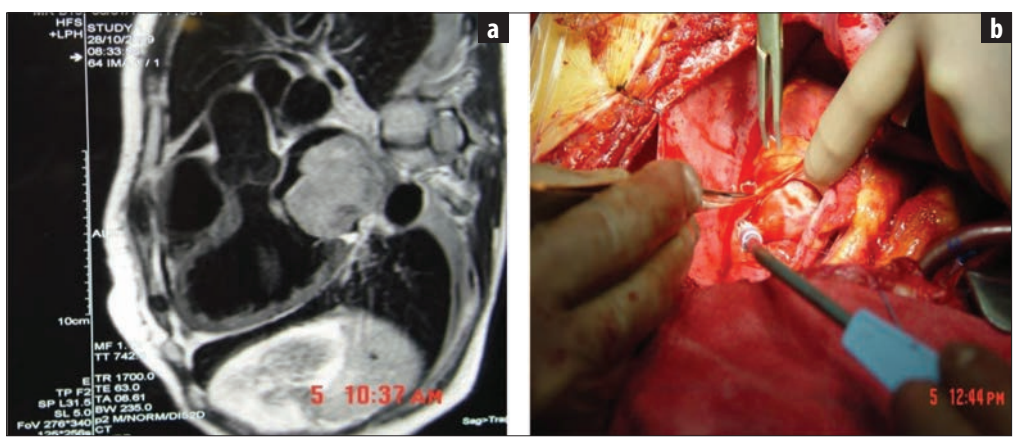
6.1–5 a, b, c, d pav. Dešinioji pulmonektomija su cirkuliariu trachėjos kampo pašalinimu: a – (1) broncho ir (2) kraujagyslių atskyrimas, b – (3) bifurkacinio kampo atskyrimas, c – pjaunama (4) trachėja, d – dešiniojo tarpinio broncho (5) ir trachėjos susiuvimas.



6.1–6 a, b pav. Plaučių naviko rezekcija su kairiosios pusės poraktinės, jungo ir brachicefalinės venų rekonstrukcija (navikas plinta į kairiąją poraktinę veną): a – kompiuterinės tomografijos vaizdas iki operacijos, b – rekonstruotos kraujagyslės pašalinus naviką.



6.1–7 a, b, c, d pav. Sternotomija ir kairioji apatinė lobektomija (T4 naviko pašalinimas): a – naviko atidalijimas nuo pleuros apnašų (1 – perikardo ir naviko riba), b – naviko guolis (2 – krūtinkaulio kraštas, 3 – navikas), c ir d – pašalintas navikas (4 – plautis, 3 – navikas).



6.1–8 a, b pav. Prieširdžio naviko pašalinimas atliekant kairiąją viršutinę lobektomiją: a – kompiuterinės tomografijos vaizdas iki operacijos, b – naviko ir prieširdžio šalinimas.

JAV krūtinės gydytojų draugija (angl. *American College of Chest Physicians*) paskelbė rekomendacijas, kaip gydyti metastazinį nesmulkių ląstelių plaučių vėžį kaip pavienę metastazę kitame plautyje. Turėtų būti ištiriama, ar tai nėra sinchroninis antras pirminis navikas ir, jei įmanoma, gydoma chirurginiu būdu arba radioterapija. Pabrėžiama ir tai, kad sprendimas gydyti tokius ligonius turi būti priimtas įvairių specialistų pasitarime, atsižvelgiant į naviko histologinę formą, atlikus PET-KT ir smegenų magnetinio rezonanso tyrimus.

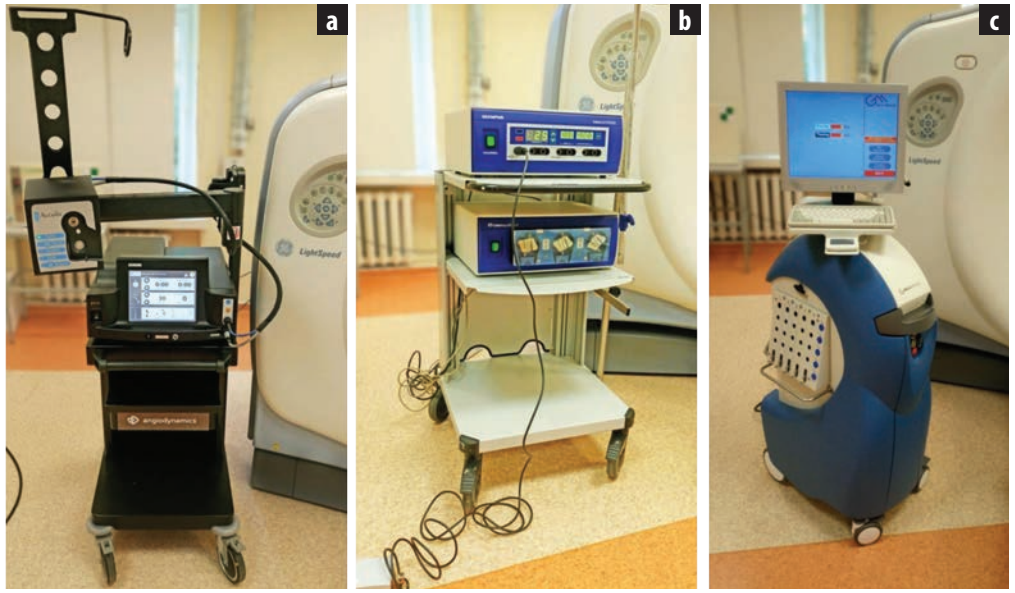
Perkutaninė plaučių vėžio destrukcija. Šios procedūros atliekamos tada, kai radikaliai operuoti ligonio negalima dėl jo būklės. Būtinos sąlygos – navikas yra plaučio periferinėje dalyje, iki 3–4 cm skersmens (pastaba: geriausi rezultatai būna, kai naviko dydis ≤2 cm), nutolęs nuo magistralinių kraujagyslių ir radiologiniais metodais techniškai įmanoma jį punktuoti. Dažniausiai naudojami metodai yra perkutatinė termoabliacija, radiodažninė, mikrobanginė abliacija arba krioabliacija (6.1–9 ir 6.1–10 pav.), kai per krūtinės ląstos sieną įdurta adata navikas paveikiamas įvairiais energijos šaltiniais (radijo bangomis, mikrobangomis, didelio intensyvumo ultragarsu, lazeriu ar šalčiu), kad būtų sunaikintos jo ląstelės. Minėtas procedūras turi atlikti patyręs specialistas, nes pooperacinių komplikacijų skaičius yra 7–12 proc., o ligos atkryčių pasitaiko 11–33 proc. atvejų. Vis dėlto abliacija gali būti efektyvus būdas vietiškai sunaikinti naviką kartu su aplinkiniais audiniais. Veikimo mechanizmas skiriasi priklausomai nuo abliacijos būdo, tačiau dar neturima vėlyvųjų gydymo rezultatų. Tikėtina, kad metodo ateitis yra naviko abliacija, kuri gali būti derinama su kitais gydymo metodais.

Smulkių ląstelių plaučių vėžio chirurginis gydymas

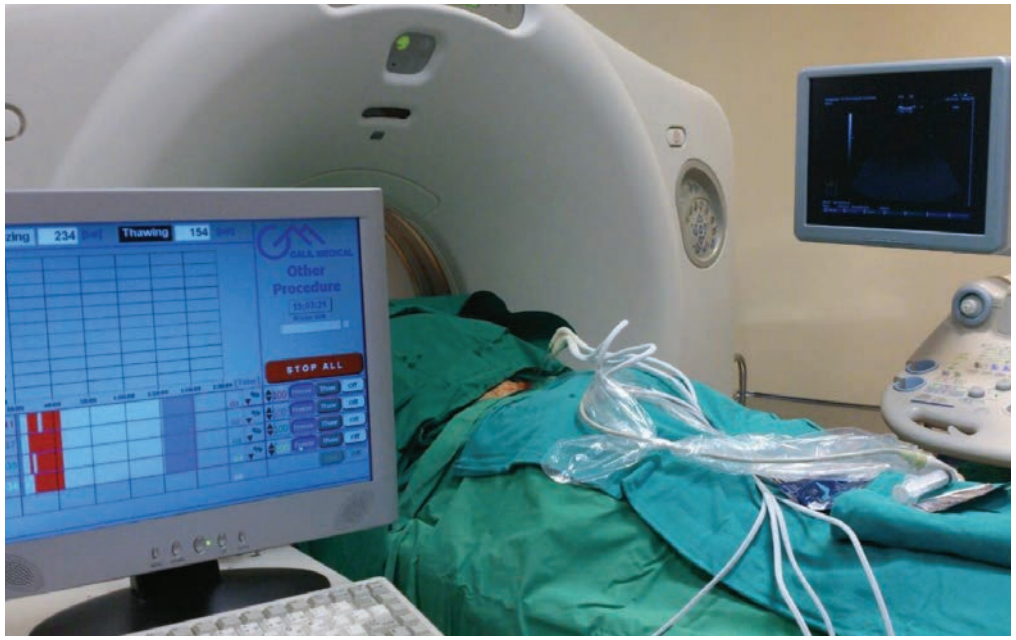
Nuomonės dėl smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) chirurginio gydymo yra skirtingos. Abejojama, ar apskritai galima operuoti ligonius, sergančius SLPV. Prieš numatant SLPV gydymą, reikėtų skirti dvi situacijas:

- kai smulkių ląstelių vėžio diagnozė ir išplitimas žinomi iki operacijos;
- kai operuojant periferinį plaučių darinį paaiškėja, kad tai yra smulkių ląstelių plaučių vėžys.

Esant pirmai situacijai, chirurginis gydymas galimas, bet tik kai navikas yra periferinėje plaučio dalyje, 2–3 cm dydžio, be metastazių šaknies ir tarpuplaučio limfmazgiuose (turi būti ištirta PET-KT, EBUS ir kitais tyrimais iki operacijos). Dažniausiai atliekama lobektomija arba bilobektomija. Pulmonektomija neatliekama. Operacijos metu būtina pašalinti šaknies bei tarpuplaučio limfmazgius. Išimtiniais atvejais, atsižvelgiant į ligonio būklę, galima atlikti sublobarinę rezekciją. Po operacijos būtinas chemoterapinis ir (ar) chemospindulinis gydymas. Diagnozavus centrinės lokalizacijos SLPV, operacijos atliktinos tik esant gyvybei pavojingoms būklėms – gausiam kraujavimui iš plaučių ar yrant navikui po chemospindulinio gydymo.



6.1–9 a, b, c pav. Navikų termodestrukcijos įranga: a – mikroabliacijos įranga, b – aukštų dažnių radioabliacijos įranga, c – krioabliacijos įranga.



6.1–10 pav. Krioabliacijos procedūra.

Esant antrai situacijai, kai atsitiktinai aptinkamas SLPV, operacija turėtų būti tęsiama šalinant N1 ir N2 sričių limfmazgius. Tačiau radus metastazių N2 srities limfmazgiuose, operacijos nauda yra abejotina, nes ligonio gyvenimo trukmės nepailgina. Dažniausiai atliekama lobektomija ir bilobektomija. Po operacijos būtinas chemospindulinis gydymas.

Chirurginio plaučių vėžio gydymo kontraindikacijos

Kontraindikacijos skirstomos į chirurgines ir bendrąsias. Toliau pateikiamos svarbiausios.

Bendrosios kontraindikacijos:

- ūminė ar lėtinė liga, kuri labai pablogina bendrą ligonio būklę;
- ligonis serga kita blogos prognozės liga (nekoreguojamas komplikuotos eigos cukrinis diabetas, aktyvi tuberkuliozė, vaistais nekoreguojama arterinė hipertenzija ir kt.);
- bloga ligonio funkcinė būklė (2–3 balai pagal ECOG skalę arba Karnofskio indeksas <60 proc.);
- miokardo infarktas, įvykęs per paskutines šešias savaites;
- skilvelinė aritmija arba įgimta širdies liga;
- periferinės kraujagyslių ligos (kai miego arterija susiaurėjusi >50 proc. vyresniems kaip 70 metų amžiaus ligoniams arba >70 proc. jaunesniems asmenims);
- 70 metų amžius, kai reikia atlikti pulmonektomiją (išskyrus atvejus, kai ligonio amžius neatitinka jo būklės). Svarbu prisiminti, kad vyresnių negu 70 metų ligonių su operacija susijęs mirštamumas yra apie 10 proc.;
- bendrasis (visų amžiaus grupių ligonių) mirštamumas po pneumonektomijos yra apie 12 proc., todėl pneumonektomija (kai būtina radikaliajam chirurginiam gydymui) turėtų būti atliekama tik išimtiniais atvejais;
- plaučių funkcijų rodikliai, dėl kurių negalima atlikti rezekcijos (žr. 5.1 sk. „Ligonio funkcinės būklės įvertinimas“).

Chirurginės kontraindikacijos:

- pirminis navikas yra išplitęs už plaučio ribų;
- navikas infiltravo pagrindinį bronchą iki trachėjos bifurkacijos, ją peraugo. Išimtiniais atvejais, po ikioperacinės chemoterapijos navikui sumažėjus >50 proc., galima atlikti trachėjos keteros rezekciją kartu su pulmonektomija;
- yra metastazių N2 srities limfmazgiuose;
- navikas peraugo stambiąsias tarpuplaučio kraujagysles (išskirtiniais atvejais, nesant tolimųjų metastazių bei metastazių į tarpuplaučio limfmazgius, galima operuoti, jei įmanoma dirbtinė kraujo apytaka);

- navikas plačiai infiltravo diafragmą arba krūtinės ląstą;
- navikas išplitęs pagal krūtinplėvę;
- navikas pažeidė simpatinio nervo kamieną (Hornerio sindromas). Esant Pankosto navikui ir nesant tolimųjų metastazių, operacija galima po chemospindulinio gydymo;
- gausios metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose.

Chirurginio plaučių vėžio gydymo komplikacijos

Plaučių rezekcijos operacinė rizika tiesiogiai priklauso nuo ligonio būklės prieš operaciją, gretutinių ligų, įvairių organų funkcinės būklės ir plaučių funkcinės būklės iki operacijos, taip pat nuo operacijos apimties. Chirurginės plaučių vėžio gydymo komplikacijos yra skirstomos į intraoperacines ir pooperacines.

Intraoperacinių komplikacijų dažnis:

- gausus kraujavimas iš plaučių – 2–25 proc.;
- širdies išemija ir aritmija – 2,8–17 proc.;
- širdies įstrigimas užsiuvus perikardą po rezekcijos – 1,0–5,0 proc.;
- priešingos pusės pneumotoraksas – 2,0–15 proc.;
- diafragminio nervo pažeidimas – 1,0–2,0 proc.;
- bendrojo limfinio latako (*ductus thoracicus*) pažeidimas – 1,0 proc.;
- stemplės pažeidimas – 5,0–20 proc.

Pooperacinių komplikacijų dažnis:

- bronchų sekreto susilaikymas – 50–65 proc.;
- plaučio skilties užsisukimas – 0,09–0,3 proc.;
- broncho pleurinė fistulė (po rezekcijos pasitaiko 1,6–6,2 proc. atvejų, po dešiniosios pulmonektomijos – 25–35 proc. atvejų);
- postpulmonektominis sindromas (t. y. tarpuplaučio organų poslinkis į operuoto plaučio pusę, atsiradęs dusulys, kosulys, ekspiracinis stridoras, bronchų sekreto susilaikymas) – 2,0–4,0 proc.;
- porezekcinė plaučių edema (po pulmonektomijos – 2,0–5,0 proc., po lobektomijos – 1 proc. atvejų);
- pooperacinė pneumonija – 5,0–11,0 proc.;
- liekamoji ertmė ar alveolinė fistulė – 4,0–15 proc.

Po bronchoplastinių operacijų pasitaiko anastomozės kraštų persilenkimas, broncho spindžių neatitikimas – 3,5 proc., broncho stenozė – 5 proc., broncho pleurinė fistulė – 3,5 proc. ir broncho kraujagyslinė fistulė – 2,6 proc.

Bendrasis intraoperacinis ir pooperacinis mirštamumas yra nuo 2 proc. iki 30 proc. Po VATS lobektomijų komplikacijų pasitaiko 2,3–22 proc. atvejų, o mirštamumas yra 0–1,8 proc. Dabar manoma, kad plaučių vėžio operacijos turėtų būti atliekamos tik tuose centruose, kuriuose su operacija susijęs mirštamumas yra mažesnis negu 1 proc.

Apibendrinant pabrėžtina, kad chirurginis plaučių vėžio gydymas užima svarbią vietą. Jis išlieka pagrindiniu gydymo būdu esant ankstyvoms plaučių vėžio stadijoms. Tobulėjant chirurginei technikai, jau galima atlikti radikalias plaučių ir širdies priedų, stuburo, stambių kraujagyslių, trachėjos ir bronchų rezekcijas naudojant ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją ar dirbtinės kraujo apytakos techniką.

Naujausių klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad pavienių tolimųjų plaučių vėžio metastazių rezekcijos gali prailginti ligonių gyvenimo trukmę. Deja, tik 20–25 proc. naujų plaučių vėžio atvejų galima atlikti radikalią rezekciją. Gerėjant plaučių vėžio stadijavimui (išplitimo įvertinimui), chirurginių operacijų skaičius mažėja.

Literatūra

1. Pass HI, Ball D, Scagliotti GV (eds.). The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer, 2014.
2. Kuzdal J. ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Volume 1. European Society of Thoracic Surgeons, Poland, 2014. ISBN 978-83-7430-409-2.
3. Cao C, Zhu ZH, Yan TD,Wang Q, Jiang G et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. Eur J Cardiothorac Surg 2013; 44: 849–854.
4. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139: 976–983.
5. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 419–425.
6. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 45: 640–645.
7. Pass HI, Ball D, Scagliotti GV (eds.). The IASLC multidisciplinary approach to thoracic oncology. Frank C. Detterbeck, Alberto Antonicelli and Morihito Okada. Results of video-assisted techniques for resection of lung cancer. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer, 2014: 385–393.
8. Kent M, Want T, Whyte R, Curran T, Flores R et al. Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: Review of a national database. Ann Thorac Surg 2014; 97: 236–244.
9. Wilson JL, Louie BE, Cerfolio RJ. The prevalence of nodal upstaging during robotic lung resection in early stage non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2014; 97: 1901–1906.
10. Park BJ, Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): Multi-center registry study of longterm oncologic results. Ann Cardiothorac Surg 2012; 1: 24–26.
11. 11. Augustin F, Bodner J, Wykypiel H. Initial experience with robotic lung lobectomy: report of two different approaches. Surg Endosc 2011; 25: 108–113.
12. Dylewski MR, Ohaeto AC, Pereira JF. Pulmonary resection using a total endoscopic robotic video-assisted approach. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2011; 23: 36–42.

13. Cerfolio RJ, Bryant AS, Skylizard L, Minnich DJ. Initial consecutive experience of completely portal robotic pulmonary resection with 4 arms. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142: 740–746.
14. Veronesi G, Galetta D, Maisonneuve. Four-arm robotic lobectomy for the treatment of early-stage lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140: 19–25.
15. Veronesi G, Agoglia BG, Melfi F. Experience with robotic lobectomy for lung cancer. Innovations 2011; 6: 355–360.
16. Bodner J, Schmid T, Wykypiel H, Augustin F. Robotic surgery in thoracic cancer. memo - Magazine Euro Med Oncol 2010; 3: 103–105.
17. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 1–8.
18. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W et al. A randomised trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. lung Cancer 2002; 36: 1–6.
19. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA et al. Randomised trial of mediastinal lymph nod sampling versus complete lymphanodectomy during pulmonary resection in the patients with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z00330 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 662–670.
20. Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. Florida: Editorial Rx Press; 2009.
21. Yih-Leong Chang, Chen-Tu Wu, Yung-Chie Lee. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: Experience of 92 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 630–637.
22. Roberts PF, Starznicka M, Lara PN. Resection of multifocal non-small cell lung cancer when the bronchioloalveolar subtype is involved. J Thorac Cradiovasc Surg 2003; 126: 1597–1602.
23. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (Suppl. 5): e369S–e399S.
24. Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr. Principles of and advances in percutaneous ablation. Radiology 2011; 258: 351–369.
25. Sharma A, Moore WH, Lanuti M, Shepard JA. How I do it: radiofrequency ablation and cryoablation of lung tumors. J Thorac Imaging 2011; 26: 162–174.
26. Ahrar K, Litturp PJ. Is cryotherapy the optimal technology for ablation of lung tumors? J Vasc Interv Radiol 2012; 23: 303–305.
27. Alexander ES, Dupuy DE. Lung cancer ablation: technologies and techniques. Semin Intervent Radiol 2013; 30: 141–150.
28. Bargellini I, Bozzi E, Cioni R, Parentini B, Bartolozzi C. Radiofrequency ablation of lung tumours. Insights Imaging 2011; 2: 567–576.
29. Pereira PL, Masala S, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Standards of practice: guidelines for thermal ablation of primary and secondary lung tumors. Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35: 247–254.
30. Carrafiello G, Mangini M, Fontana F. Complications of microwave and radiofrequency lung ablation: personal experience and review of the literature. Radiol Med 2012; 117: 201–213.
31. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. J Vasc Interv Radiol 2012; 23: 295–302.
32. Ridge CA, Silk M, Petre EN. Radiofrequency ablation of T1 lung carcinoma: comparison of outcomes for first primary, metachronous and synchronous lung tumors. J Vasc Interv Radiol 2014; 25: 989–996.
33. Smeltzer MP, Faris N, Yu X et al. Missed intrapulmonary lymph node metastasis and survival after resection of non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2016; 102: 448–453.

6.2 Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija

Chemoterapija – vėžio gydymas vaistais, stabdančiais navikinių ląstelių augimą ir dalijimąsi. Plaučių vėžiui gydyti skiriama sisteminė chemoterapija (intraveninė, peroralinė). Galima tokia chemoterapija:

1. *Neoadjuvantinė*, kuri skiriama prieš chirurginį gydymą ar spindulinę terapiją, siekiant sumažinti naviko masę, padidinti operacinio ar spindulinio gydymo veiksmingumą.
2. *Adjuvantinė* – skiriama po operacijos ar spindulinės terapijos, siekiant sunaikinti likusias navikines ląsteles ir (ar) užkirsti kelią mikrometastazėms išplisti.
3. *Paliatyvioji* – skiriama ligoniams, sergantiems vėlyvos stadijos plaučių vėžiu, siekiant pailginti jų gyvenimo trukmę, susilpninti tam tikrus naviko sukeltus simptomus ir taip užtikrinti adekvačią gyvenimo kokybę.
4. *Chemospindulinis gydymas* – chemoterapijos ir spindulinio gydymo derinys.

Gerėjant supratimui apie įvairius ląstelės biologinius, biocheminius, kinetinius, signalo perdavimo mechanizmus, imuninės sistemos dalyvavimą onkologiniame procese, vis labiau plėtojama biologinė (taikinių) terapija ir imunoterapija. Tačiau ne visiems ligoniams gali būti skiriamas toks gydymas (priklausomai nuo naviko biologinių savybių, specifinių mutacijų, gretutinių ligų), todėl chemoterapija išlieka vienas iš sisteminio gydymo pasirinkimų.

Šiame skyriuje plačiau bus apžvelgta nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) chemoterapija. Apie biologinę terapiją, imunoterapiją ar jų derinius su chemoterapija plačiau rašoma 6.4 skyriuje „Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija“.

NSLPV chemoterapija, biologinė terapija ar imunoterapija yra gydymo metodai, kurie parenkami atsižvelgiant į naviko histologinį tipą, molekulinius žymenis, ligos išplitimą ir eigą, rizikos veiksnius, ligonio būklę bei gretutines ligas. Kiekvieno ligonio gydymo galimybės turėtų būti aptartos individualiai, pagal poreikį pasitelkiant būtinus specialistus – pulmonologą, krūtinės chirurgą, onkologą chemoterapeutą, onkologą radioterapeutą, patologą, radiologą. Apie NSLPV gydymo principus rašoma 5.3 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai“.

Ankstyvų stadijų nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chemoterapija. Ankstyvųjų (I–IIIA) stadijų NSLPV gydymo pagrindas (kai tai įmanoma) yra radikali operacija (pirmojo pasirinkimo gydymo būdas) arba radikali radioterapija. Tačiau absoliučiai

daugumai ligonių būtinas ir kitas gydymas (chemoterapija, taikinių terapija, imunoterapija ir (ar) radioterapija – pasirenkama priklausomai nuo vėžio biologinių savybių ir išplitimo pagal TNM). Dažniausiai po operacijos skiriama chemoterapija (adjuvantinė chemoterapija). Retais atvejais chemoterapija skiriama iki operacijos (neoadjuvantinė chemoterapija).

Atlikta nemažai adjuvantinės chemoterapijos naudos po radikalios operacijos klinikinių tyrimų. Bendrai imant, adjuvantinė chemoterapija nėra vertinga IA stadijos NSLPV sergantiems ligoniams (T1N0M0, pirminio naviko dydis ≤3 cm). Adjuvantinė chemoterapija vertinga ir rekomenduojama (jei nėra kontraindikacijų) IIA–IIIA stadijų ligoniams (pirminio naviko dydis >4 cm). Prieštaringi duomenys gauti dėl IB stadijos (pirminio naviko dydis 3–4 cm) NSLPV sergančių ligonių adjuvantinės chemoterapijos naudos.

Bendrai imant, priklausomai nuo ligos stadijos bei kitų veiksnių, adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu po radikalaus NSLPV gydymo padidina penkerių metų išgyvenamumo tikimybę nuo 3 proc. iki 17 proc., palyginti su gydymu be jos.

Apibendrinant, adjuvantinė chemoterapija po radikalios operacijos ar radikalios radioterapijos skirtina IIA–IIIA stadijų ligoniams. IB stadijos ligoniams adjuvantinė chemoterapija rekomenduojama, kai yra didelė mikrometastazių buvimo rizika: navikas blogai diferencijuotas, yra visceralinės pleuros ar limfovaskulinė naviko invazija, neįvertinti sritiniai limfiniai mazgai, paaiškėjo, kad pirminis navikas yra >4 cm, taip pat sublobarinės rezekcijos atveju.

Adjuvantinė chemoterapija yra tinkamiausia asmeniui, kuris yra jaunesnio amžiaus, geros funkcinės būklės (žr. 5.1 sk. „Ligonio funkcinės būklės įvertinimas“) ir neserga kitomis sunkiomis ligomis. Ją rekomenduojama pradėti kiek galima greičiau po radikaliojo gydymo.

Adjuvantinei chemoterapijai rekomenduojamas dviejų vaistų derinys cisplatinos pagrindu, trys ar keturi ciklai, suminė cisplatinos dozė turėtų būti >300 mg/m^2. Kai cisplatinos skirti negalima, rekomenduojama chemoterapija karboplatinos pagrindu (pvz., karboplatinos ir paklitakselio derinys). Galimos ir kitos chemoterapinio gydymo schemos.

Neoadjuvantinė chemoterapija nėra taip plačiai naudojama kaip adjuvantinė, tačiau gali būti skiriama siekiant sumažinti vėžio stadiją prieš numatomą operacinį gydymą.

Dažniausiai naudojamos adjuvantinės ir neoadjuvantinės chemoterapijos schemos:

- Cisplatina 75–80 mg/m^2 įv 1-ą d. ir vinorelbinas 25–30 mg/m^2 įv (arba vinorelbinas 60–80 mg/m^2 *per os*) 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.

- Cisplatina 100 mg/m^2 įv 1-ą d. ir vinorelbinas 25–30 mg/m^2 įv arba (arba vinorelbinas 60–80 mg/m^2 *per os*) 1-ą, 8-ą, 15-ą, 22-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Cisplatina 100 mg/m^2 įv 1-ą d. ir etopozidas 100 mg/m^2 įv 1-ą, 2-ą, 3-ią d. Kartojama kas 4 sav.
- Cisplatina 75 mg/m^2 1-ą d. ir gemcitabinas 1250 mg/m^2 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Cisplatina 75 mg/m^2 įv 1-ą d. ir docetakselis 75 mg/m^2 įv 1-ą d. ir. Kartojama kas 3 sav.
- Cisplatina 75 mg/m^2 įv 1-ą d. ir pemetreksedas 500 mg/m^2 įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Karboplatina AUC6 1-ą d. ir paklitakselis 175–225 mg/m^2 įv (3 val. infuzija) 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Karboplatina AUC5 įv 1-ą d. ir etopozidas 100 mg/m^2 įv 1-ą, 2-ą, 3-ią d. Kartojama kas 3 sav.

Pastabos. m^2 – kūno ploto kvadratiniam metrui; įv – į veną; d. – diena; sav. – savaitė. Galimos ir kitos gydymo schemos, konsiliumo būdu nusprendus jas skirti pagal patvirtintas vaisto indikacijas ir galiojančius vaistų skyrimo teisės aktus.

III stadijos (vietiškai išplitusio) nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija. III stadijos NSLPV yra labai heterogeniška liga. Gydymas turėtų būti individualus, aptartas įvairių specialistų pasitarime, būtina atsižvelgti į galimą kiekvieno gydymo būdo naudą ir riziką ligoniui (žr. 5.3 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai“).

Esant IIIA stadijai, kai yra metastazių N0–1 srities limfmazgiuose, pirmiausia pasirenkamas gydymo metodas – operacija. Jei abejojama dėl jos radikalumo, prieš operaciją galimà priešoperacinė chemoterapija (siekiama sumažinti planuojamos operacijos apimtį) arba chemospindulinis gydymas. Jei atlikta operacija yra radikali, rekomenduojama pooperacinė chemoterapija platinos preparatų pagrindu. Jei operacija buvo neradikali, skiriamas chemospindulinis (nuoseklusis ar sutaptinis) gydymas. Negalint atlikti operacijos, rekomenduojamas chemospindulinis gydymas.

Esant IIIA stadijai, kai yra metastazių N2 srities limfmazgiuose, rekomenduojamas chemospindulinis gydymas sutaptiniu režimu. Jei navikas operabilus, priešoperacinė chemoterapija arba priešoperacinė chemospindulinė terapija gali būti derinama su operaciniu gydymu. Esant IIIB, IIIC ligos stadijai, rekomenduojamas chemospindulinis gydymas sutaptiniu (geriau) ar nuosekliuoju (alternatyva) režimu.

Skiriant sutaptinį chemospindulinį gydymą, gali būti naudojama tokia chemoterapijos schema:

- Cisplatina (50 mg/m^2) įv 1-ą, 8-ą, 29-ą, 36-ą dienas ir etopozidas (50 mg/m^2) įv nuo 1-os iki 5-os dienos ir nuo 29-os iki 33-os dienos. Cisplatina 80 mg/m^2

įv 1-ą d. ir vinorelbinas 25 mg/m^2 įv 1-ą, 8-ą d. (ar vinorelbinas kapsulėmis 40–60 mg/m^2 1-ą, 8-ą ir 21-ą d.). Galimos ir kitos chemoterapijos schemos.

Kai negalimas spindulinis gydymas, bet ligonio būklė yra pakankamai gera, skiriama tik chemoterapija. Chemoterapijos schema gydymui parenkama atsižvelgiant į ligonio funkcinę būklę, gretutines ligas, naviko histologinę struktūrą ir kitus veiksnius. Pavyzdžiui, jei dėl gretutinių ligų ar ligonio būklės negalima lašinti daug skysčių arba skirti cisplatinos dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio, kaip cisplatinos alternatyva gali būti karboplatina.

Apibendrinant pažymėtina, kad esant vietiškai išplitusiam, negalimam operuoti NSLPV, rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas. Jei sutaptinis chemospindulinis gydymas dėl ligonio būklės ar kitų priežasčių negalimas, skiriamas chemospindulinis gydymas nuosekliuoju režimu. Jei nėra kontraindikacijų, optimali chemoterapijos schema cisplatinos pagrindu derinama su radioterapija. Skiriant nuoseklųjį chemospindulinį gydymą, skiriami 2–4 chemoterapijos ciklai.

Esant neoperabiliam III stadijos NSLPV, kai liga neprogresuoja po skirto chemospindulinio gydymo platinos pagrindu ir PD-L1 raiška yra ≥1 proc., tęstiniam gydymui rekomenduojama skirti imunoterapiją durvalumabu.

Metastazavusio ar progresuojančio nesmulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija. Esant pirminiam metastazavusiam ar progresuojančiam po ankstesnio radikaliojo gydymo NSLPV, pirmojo pasirinkimo gydymo būdas – sisteminis medikamentinis.

Pirmos eilės NSLPV gydymas. Pirmos eilės medikamentinio gydymo variantas pasirenkamas priklausomai nuo naviko histologinio tipo, aptiktų aktyvinančių mutacijų, PD-L1 (savalaikės ląstelių žūties 1-asis baltymas; angl. *programmed death protein 1*) imunohistocheminės raiškos.

Pavyzdžiui, aptikus naviko ląstelėse EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor* – epidermio augimo veiksnio receptorius) aktyvinančias mutacijas, gydymas pradedamas taikinių terapija – EGFR tirozino kinazių inhibitoriumi (TKI) erlotinibu, gefitinibu, afatinibu, osimertinibu ar kt.

Aptikus ALK (angl. *anaplastic lymphoma kinase* – anaplazinės limfomos kinazė) atžvilgiu teigiamą išplitusį NSPV, gydymas turėtų būti pradedamas taikinių terapija ALK TKI. Ligoniams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais siekia ≥50 proc., o aktyvinančių mutacijų nerasta, galima imunoterapija pembrolizumabu, cemiplimabu ar atezolizumabu. Kitais atvejais rekomenduojama imunoterapijos ir chemoterapijos derinys (žr. 6.4 sk. „Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija“).

Ligoniams, kuriems negalima (netinkama) biologinė ar imunoterapija, skiriama sisteminė chemoterapija. Chemoterapijos schema parenkama atsižvelgiant į bendrą

ligonio būklę, gretutines ligas, naviko histologinę struktūrą ir kitus veiksnius. Vaistų dozės gali būti koreguojamos atsižvelgiant į ligonio inkstų, kepenų funkcinę būklę.

Chemoterapija dviejų vaistų deriniais, iš kurių vienas platinos preparatas, pagerina geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal ECOG skalę) ligonių išgyvenamumą, gyvenimo kokybę ir simptomų kontrolę.

Deriniui su platinos preparatu galima pasirinkti vieną iš kelių trečios kartos chemoterapijos vaistų – vinorelbiną, gemcitabiną, paklitakselį ar pemetreksedą (pastarąjį preparatą galima skirti tik sergant neplokščių ląstelių plaučių vėžiu ar NSLPV, kai nėra plokščių ląstelių vyravimo).

Nėra aiškaus bendro išgyvenamumo skirtumo tarp pacientų, kuriems skiriama chemoterapija cisplatinos ar karboplatinos pagrindu.

Cisplatina dažniau sukelia gastrointestinius nepageidaujamus poveikius. Karboplatinos skyrimas dažniau susijęs su kaulų čiulpų slopinimu. Chemoterapijos schemos be platinos skirtinos tik tuomet, kai abu platinos vaistai kontraindikuojami (esant padidėjusiam jautrumui platinos vaistams, klausos sutrikimui, dehidracijai ir kt.).

Geros funkcinės būklės ligoniams (0–1 balas pagal ECOG skalę), kuriems diagnozuotas neplokščių ląstelių NSLPV, kartu su chemoterapija platinos pagrindu galima skirti biologinę terapiją angiogenezės inhibitoriumi bevacizumabu. Chemoterapija paprastai skiriama iki 6 ciklų, o bevacizumabo vartojimas tęsiamas iki ligos progresavimo ar preparato netoleravimo pradžios.

Plokščių ląstelių plaučių vėžio atveju, kai imunohistochemiškai patvirtinama EGFR ekspresija, chemoterapija cisplatina su gemcitabinu (4–6 ciklai) gali būti derinama su biologine terapija necitumumabu. Biologinė terapija, užbaigus chemoterapinį gydymą, tęsiama kaip monoterapija iki ligos progresijos (pastaroji schema nėra standartinė).

Chemoterapija platinos pagrindu (šiuo atveju dažniau karboplatinos) rekomenduojama ir geros funkcinės būklės vyresnio amžiaus ligoniams, taip pat ir jaunesniems, kurių būklė nors yra blogesnė (2 balai pagal ECOG skalę), tačiau organų funkcija yra adekvati. Vyresniems ligoniams, taip pat blogesnės funkcinės būklės ligoniams, kuriems chemoterapija dupletais negalima, rekomenduojama chemoterapija vienu vaistu, pavyzdžiui, gemcitabinu, vinorelbinu, docetakseliu, pemetreksedu (neplokščių ląstelių NSLPV atveju).

Daugumai ligonių skiriami keturi chemoterapijos ciklai. Jei liga neprogresuoja ir nėra sunkių nepageidaujamų poveikių, galima skirti dar du chemoterapijos ciklus tais pačiais vaistais (iš viso 6 ciklus).

Tam tikrai daliai ligonių gali būti skiriama tęstinė chemoterapija pemetreksedu (sergantiems neplokščių ląstelių NSLPV). Tęstinis gydymas skiriamas ligoniams, kuriems pirmos eilės chemoterapija buvo efektyvi, nebuvo sunkių nepageidaujamų

chemoterapijos poveikių. Tęstinė chemoterapija skiriama iki ligos progresavimo arba vaisto netoleravimo.

Blogos funkcinės būklės (3–4 balai pagal ECOG skalę) ligoniams rekomenduojamas geriausias simptominis gydymas arba taikinių terapija (kai randamos atitinkamus genus aktyvinančios mutacijos).

Visais atvejais svarbus bendras sveikatos stiprinimas, būtina kiekvieną ligonį paskatinti mesti rūkyti, nes tai gerina gydymo efekyvumą ir mažina komplikacijų riziką.

Pirmos eilės chemoterapijos schemos:

- Cisplatina 100 mg/m² įv 1-ą d. ir vinorelbinas 25 mg/m² įv (arba vinorelbinas 60–80 mg/m² *per os*) 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Cisplatina 75–80 mg/m² įv 1-ą d. ir vinorelbinas 25–30 mg/m² įv arba (arba vinorelbinas 60–80 mg/m² *per os*) 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Karboplatina AUC4–5 įv 1-ą d. ir vinorelbinas 25–30 mg/m² (arba vinorelbinas 60–80 mg/m² *per os*) 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Cisplatina 75–80 mg/m² įv 1-ą d. ir gemcitabinas 1200–1250 mg/m² įv 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Cisplatina 75–80 mg/m² įv 1-ą d., gemcitabinas 1200–1250 mg/m² įv 1-ą, 8-ą d., necitumumabas 800 mg įv 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Cisplatina 100 mg/m² įv 1-ą d. ir gemcitabinas 1000 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Karboplatina AUC5 įv 1-ą d. ir gemcitabinas 1200–1250 mg/m² įv 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Karboplatina AUC5 įv 1-ą d. ir gemcitabinas 1000 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Paklitakselis 175 mg/m² įv 1-ą d. ir cisplatina 80 mg/m² įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Paklitakselis 175–225 mg/m² įv (3 val. infuzija) 1-ą d. ir karboplatina AUC6 įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Nab-paklitakselis 100 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. ir karboplatina AUC6 įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Docetakselis 75 mg/m² įv 1-ą d. ir cisplatina 75 mg/m² įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Docetakselis 75 mg/m² įv 1-ą d. ir karboplatina AUC6 įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- *Pemetreksedas 500 mg/m² įv 1-ą d. ir cisplatina 75 mg/m² įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.

- *Pemetreksedas 500 mg/m² įv 1-ą d. ir karboplatina AUC5 įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- *Bevacizumabas 7,5 arba 15 mg/m² įv kartu su chemoterapija platinos pagrindu. Kartojama kas 3 sav. iki ligos progresavimo.
- Cisplatina 80 mg/m² įv 1-ą d. ir etopozidas 100 mg/m² įv 1-ą, 2-ą, 3-ią d. Kartojama kas 3 sav.
- Cisplatina 100 mg/m² įv 1-ą d. ir etopozidas 100 mg/m² įv 1-ą, 2-ą, 3-ią d. Kartojama kas 4 sav.
- Karboplatina 450 mg/m² įv 1-ą d. ir etopozidas 100 mg/m² įv 1-ą, 2-ą, 3-ią d. Kartojama kas 4 sav.
- Karboplatina AUC5 įv 1-ą d. ir etopozidas 100 mg/m² įv 1-ą, 2-ą, 3-ią d. Kartojama kas 3 sav.
- Gemcitabinas 900–1000 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. ir vinorelbinas 25 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Gemcitabinas 1000–1250 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Vinorelbinas 25–30 mg/m² įv 1-ą, 8-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Vinorelbinas 30 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. Kartojama kas 4 sav.

Pastabos. m² – kūno ploto kvadratiniam metrui; įv – į veną; d. – diena; sav. – savaitė; AUC – plotas po kreive (angl. *area under curve*). *Neplokščių ląstelių NSLPV gydyti. Galimos ir kitos gydymo schemos, nusprendus jas skirti pagal įrodytas vaisto indikacijas ir pagal galiojančius vaistų skyrimo teisės aktus.

Antros ir trečios eilės NSLPV gydymas. Antros eilės chemoterapija pagerina su liga susijusius simptomus ir išgyvenamumą tų ligonių, kurių būklė pagal ECOG skalę yra nuo 0 iki 2 balo. Dėl antros ir trečios eilės chemoterapijos, biologinės ar imunoterapijos schemos pasirinkimo sprendžiama individualiai, atsižvelgiant į ligonio būklę, gretutines ligas, ankstesnį gydymą, kiek laiko praėjo po ankstesnio medikamentinio gydymo, buvusį gydymo toksiškumą, naviko histologinę struktūrą.

Rekomenduojami chemoterapijos vaistai – docetakselis, pemetreksedas (sergant NSLPV, tačiau ne tokiu, kai vyrauja plokščios ląstelės), gemcitabinas. Galimas chemoterapinio vaisto derinys su taikinių terapija (pvz., docetakselis ir nindetanibas (tik sergant adenokarcinoma), docetakselis ir ramucirumabas).

Dažniausiai skiriamos antros eilės chemoterapijos schemos:

- Docetakselis 75–100 mg/m² įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- *Pemetreksedas 500 mg/m² įv 1-ą d. Kartojama kas 3 sav.
- Gemcitabinas 1000–1250 mg/m² įv 1-ą, 8-ą, 15-ą d. Kartojama kas 4 sav.
- Ramucirumabas 10 mg/kg ir docetakselis 75 mg/m² 1-ą d. kas 3 sav.

- Docetakselis 75 mg/m² 1-ą d. kas 3 sav. ir °nindetanibas 100 mg 2 tab. 2 k./d. 2–21 d.

Pastabos. * – neplokščių ląstelių NSLPV gydyti; ° – adenokarcinomai gydyti; k./d. – kartai per dieną, d. – diena.

Taip pat gali būti parenkama bet kuri chemoterapijos schema iš pirmos eilės gydymo schemų pagal patvirtintas vaisto indikacijas. Tokiu atveju chemoterapija dažniausiai skiriama, kai ligonio būklė po pirmos ir antros eilės gydymo išlieka gera (0–2 balai pagal ECOG skalę).

Literatūra

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1919–1929.
2. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH et al. Cisplatinversus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 847–857.
3. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 35–42.
4. Blasi M, Eichhorn ME, Christopoulos P, Winter H, Heußel CP et al. Major clinical benefit from adjuvant chemotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer patients aged 75 years or older: a propensity score-matched analysis. BMC Pulm Med 2022; 22: 255.
5. Bluthgen MV, Besse B. Second-line combination therapies in nonsmall cell lung cancer without known driver mutations. Eur Respir Rev 2015; 24: 582–593.
6. Curran WJ, Paulus R Jr, Langer CJ, Komaki R, Lee JS et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1452–1460.
7. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD009256.
8. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20: 497–530.
9. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR et al. Therapy for Stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 2021; 39: 1040–1091.
10. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz PE, Quoix E. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. Eur Respir J 2017; 49: 1601721.
11. Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, O'Byrne K, O'Brien M et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. J Thorac Oncol 2009; 4: 869–874.
12. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, Rousseau Y, Merrouche Y et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. Ann Oncol 2001; 12: 1643–1649.
13. Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology. Curr Oncol 2022; 29: 1828–1839.

14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v1–v27.
15. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U et al. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2023: S0923-7534(22)04785-8.
16. NCCN (National comprehensive cancer network) Clinical practice guidelines in oncology. Non-small-cell lung cancer. Version 1.2023. www.nccn.org.
17. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010; 375: 1267–1277.
18. Pathak R, Goldberg SB, Canavan M, Herrin J, Hoag JR et al. Association of survival with adjuvant chemotherapy among patients with early-stage non-small cell lung cancer with vs without high-risk clinicopathologic features. JAMA Oncol 2020; 6: 1741–1750.
19. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26: 3552–3559.
20. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA NSCLC guideline expert panel. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2022; 40: 1127–1129.
21. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(suppl 4): iv192–iv237.
22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO clinical practice guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy. Ann Oncol 2017; 28: iv1–iv21.
23. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol 2021; 32: 1637–1642.
24. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. JAMA Oncol 2017; 3: 610–619.
25. Xu Y, Wan B, Zhu S, Zhang T, Xie J et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with 8th edition stage IB non-small cell lung cancer. Front Oncol 2022; 11: 784289.
26. Zhang P, Duan J, Bai H, Wang Z, Gao S et al. Influence of adjuvant chemotherapy on survival for patients with stage IB and IIA non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2021; 12: 30–39.

6.3 Smulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapija

Bendrieji smulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapijos principai. Smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) chemoterapinis gydymas parenkamas pagal vėžio išplitimą ir ligonio funkcinę būklę. Neišplitusios ir ribotos ligos atveju (I–III stadija pagal TNM 8-ąją klasifikaciją) ligoniams, kurių blogą funkcinę būklę (3 ar 4 balai pagal ECOG skalę) lemia kitos ligos ar būklės (ne plaučių vėžys), chemoterapija nerekomenduojama. Esant išplitusiam SLPV ir blogai ligonio funkcinei būklei (3 balai pagal ECOG) – rekomenduojamas individualus simptominis gydymas, taip pat geriausia palaikomoji priežiūra arba paliatyvioji chemoterapija vienu vaistu. Chemoterapiją rekomenduojama skirti visiems ligoniams, kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę yra 0–2 balai.

Po radikalios *neišplitusiu* SLPV sergančių ligonių operacijos (išimtiniai atvejai) skiriami 4–6 kursai adjuvantinės chemoterapijos. Jei operacija buvo neradikali (tarpuplaučio limfiniuose mazguose rasta metastazių), po jos skiriamas sutaptinis chemospindulinis gydymas. *Riboto* SLPV atveju, jei ligonio funkcinė būklė yra gera (0–1 balas pagal ECOG skalę), rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas. Spindulinį gydymą reikėtų pradėti kartu su pirmu arba antru chemoterapijos kursu. Jei ligonio funkcinė būklė blogesnė (≥2 balai pagal ECOG) rekomenduojamas nuoseklusis chemospindulinis gydymas. Šiuo atveju spindulinį gydymą reikėtų pradėti baigus chemoterapinį gydymą. Tiek adjuvantinei chemoterapijai, tiek chemospinduliniam gydymui rekomenduojamas cisplatinos ir etopozido derinys. Karboplatinos ir etopozido derinys skirtinas, jei yra kontraindikacijų vartoti cisplatiną (kreatinino klirensas ≤60 ml/min, didesnis negu II laipsnio klausos praradimas, didesnė negu II laipsnio polineuropatija) arba šio vaisto ligonis netoleruoja.

Išplitusio SLPV atveju blogesnės funkcinės būklės ligoniams (2 balai pagal ECOG skalę) chemoterapinių vaistų dozes, koreguojamas pagal laboratorinių tyrimų rezultatus ir bendrą būklę, galima skirti mažesnes, taip pat neutropenijos gydymui rekomenduojama skirti granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM-KSF), o jei reikia, gali būti skiriamos eritrocitų ar trombocitų masės transfuzijos. Sutaptinio chemoterapijos ir spindulinio gydymo metu GM-KSF nerekomenduojamas. SLPV gydymo efektyvumas yra vertinamas kaip ir kitų plaučių navikų (žr. 7.3 skyrių „Radiologinis plaučių vėžio dinamikos vertinimas“).

Pirmos eilės SLPV chemoterapija. Visais atvejais (išskyrus, kai yra kontraindikacija skirti imunoterapiją) kaip pirmos eilės gydymas esant išplitusiam SLPV rekomenduojami chemoterapijos ir imunoterapijos deriniai (su atezolizumabu ar durvalumabu) (apie juos daugiau rašoma 6.4 sk. „Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija“) arba chemoterapijos deriniai (antros eilės gydymas): cisplatinos ir etopozido arba karboplatinos ir etopozido derinys. Neseniai JAV vaistų agentūra patvirtino chemoterapijos platinos pagrindu ir serplulimabo (PD-1, angl. *programmed death protein 1*) derinį kaip našlaitėlinį pirmos eilės SLPV gydymo būdą.

Irinotekano ir cisplatinos (šios schemos pranašumas prieš cisplatinos ir etopozido derinį buvo konstatuotas tik Azijos šalių ligoniams), gemcitabimo ir karboplatinos derinys arba gydymas intraveniniu ar geriamuoju topotekanu rekomenduojamas tik jei etopozido vartojimas yra kontraindikacija.

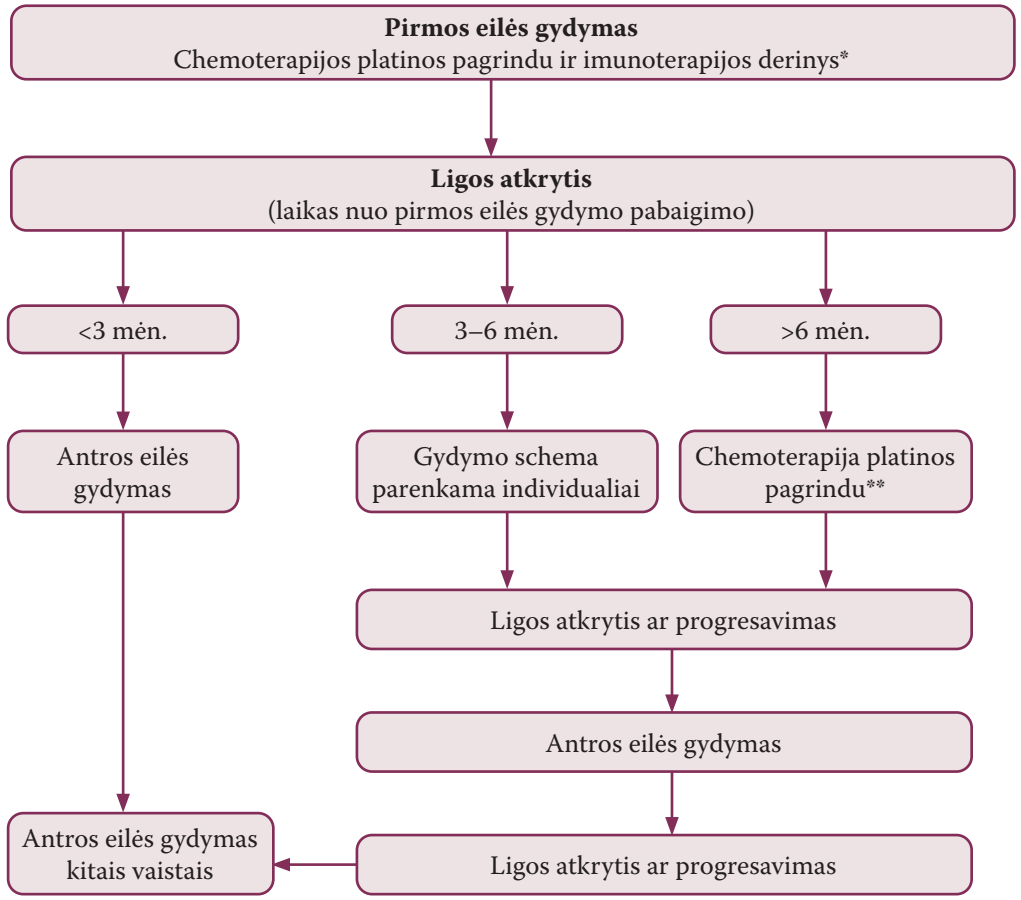
Antros eilės SLPV chemoterapija. Kaip gydyti ligonius, kuriems skiriant pirmos eilės chemoterapinį gydymą liga progresuoja ar yra progresavimas praėjus mažiau negu 6 savaitėms po baigto pirmos eilės chemoterapinio gydymo, nėra žinoma. Siūloma šiuos ligonius, jei yra galimybė, gydyti įtraukus į klinikinį tyrimą. Taip galima skirti antros eilės chemoterapinį gydymą, tačiau šio gydymo efektyvumas yra santykinai nedidelis.

Antros eilės chemoterapinio gydymo vaistai parenkami pagal ligonio funkcinę būklę (rekomenduojama antros eilės chemoterapija tik esant funkcinei būklei pagal ECOG 0–1), pirmos eilės chemoterapinio gydymo efektyvumą bei ligos atkryčio ar progresavimo laiką.

Jei ligos atkrytis ar progresavimas įvyko praėjus mažiau negu 3 mėn. po baigto pirmos eilės gydymo, rekomenduojama ligoniui skirti chemoterapiją topotekanu, ciklofosfamido, doksorubicino, vinkristino (CAV schema) deriniu ar lurbinektedinu. Nesant galimybių skirti lurbinektedino, topotekano ar chemoterapinio gydymo CAV schema, gydytojų konsiliumo sprendimu gali būti skiriami kiti medikamentiniai vėžio gydymo metodai chemoterapijos ar imunoterapijos preparatais (paklitakseliu, docetakseliu, irinotekanu, temozolomidu, nivolumabu, pembrolizumabu, vinorelbinu, etopozidu, gemcitabinu, bendamustinu ar kt.).

Jei ligos atkrytis ar progresavimas įvyko praėjus daugiau kaip 6 mėn. po baigto pirmos eilės gydymo, rekomenduojama ligonį pakartotinai gydyti chemoterapija platinos pagrindu, vėliau progresuojant ligai skirtinas lurbinektedinas, kiti chemopreparatai (taksanai, irinotekanas, vinorelbinas, gemcitabinas ir kt).

Kaip gydyti ligonį, jei ligos atkrytis ar progresavimas įvyko praėjus 3–6 mėn. pabaigus pirmos eilės gydymą, sprendžiama individualiai. Principinė SLPV medikamentinio gydymo seka pateikiama 6.3–1 pav.



6.3–1 pav. Išplitusio smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) principinė gydymo seka. *Esant kontraindikacijų, galimos kitos gydymo schemos (žr. „Pirmos eilės SLPV chemoterapija. Kitos schemos“). **Chemoterapijos ir imunoterapijos derinys, jei imunoterapija nebuvo skirta kaip pirmos eilės gydymas.

Riboto SLPV pirmos eilės bei adjuvantinės chemoterapijos schemos*

- Cisplatina 60 mg/m^2 1 d. (dozę galima išdalyti per tris dienas) ir etopozidas 120 mg/m^2 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 80 mg/m^2 1 d. (dozę galima išdalyti per tris dienas) ir etopozidas 100 mg/m^2 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Karboplatina AUC5–6 1 d. ir etopozidas 100 mg/m^2 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Skiriant chemospindulinį gydymą, rekomenduojamas cisplatinos ir etopozido derinys.

*Vaistai skiriami į veną

Išplitusio SLPV pirmos eilės chemoterapijos ir imunoterapijos bei chemoterapijos schemos*

Pirmojo pasirinkimo schemos

- Karboplatina AUC5 1 dieną ir etopozidas 100 mg/m^2 1, 2, 3 dienomis ir atezolizumabas 1200 mg 1 dieną kas 21 dieną. 4 kursai. Paskui skiriamas ilgalaikis gydymas atezolizumabu 1200 mg 1 dieną, kas 21 dieną.
- Karboplatina AUC5 1 dieną ir etopozidas 100 mg/m^2 1, 2, 3 dienomis ir atezolizumabas 1200 mg 1 dieną kas 21 dieną. 4 kursai. Paskui skiriamas ilgalaikis gydymas atezolizumabu 1680 mg 1 dieną kas 28 dienos.
- Karboplatina AUC5–6 1 dieną ir etopozidas 80–100 mg/m^2 1, 2, 3 dienomis ir durvalumabas 1500 mg 1 dieną kas 21 dieną. 4 kursai. Paskui skiriamas ilgalaikis gydymas durvalumabu 1500 mg 1 dieną kas 28 dienos.
- Cisplatina 75–80 mg/m^2 1 dieną ir etopozidas 80–100 mg/m^2 1, 2, 3 dienomis ir durvalumabas 1500 mg 1 dieną kas 21 dieną. 4 kursai. Paskui skiriamas ilgalaikis gydymas durvalumabu 1500 mg 1 dieną kas 28 dienos.

Kitos schemos

- Cisplatina 75 mg/m^2 1 d. ir etopozidas 100 mg/m^2 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 80 mg/m^2 1 d. ir etopozidas 80 mg/m^2 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 25 mg/m^2 1–3 d. ir etopozidas 100 mg/m^2 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Karboplatina AUC5 1 d. ir etopozidas 100 mg/m^2 1–3 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Karboplatina AUC5–6 1 d. ir irinotekanas 50 mg/m^2 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 60 mg/m^2 1 d. ir irinotekanas 60 mg/m^2 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 30 mg/m^2 1, 8 d. ir irinotekanas 65 mg/m^2 1, 8 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Chemoterapija platinos pagrindu ir serplulimabas.

*Vaistai skiriami į veną

Išplitusio SLPV antros eilės chemoterapijos schemos

- Lurbinetektedinas 3,2 mg/m^2 į veną kas 3 sav. iki ligos progresavimo.
- Topotekanas 1,5 mg/m^2 į veną 1–5 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Topotekanas 2,3 mg/m^2 geriamasis 1–5 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Ciklofosfamidas 1000 mg/m^2 1 d. ir doksorubicinas 40–50 mg/m^2 1 d. ir vinkristinas 2,0 mg (CAV schema) į veną 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.

Smulkių ląstelių plaučių vėžio chemoterapijos sukeliami nepageidaujami poveikiai. SLPV chemoterapijos nepageidaujami poveikiai dažniausiai nesiskiria nuo chemoterapijos sukeliamų poveikių gydant kitos rūšies plaučių navikus. Dažniausi nepageidaujami poveikiai yra virškinimo trakto: pykinimas, vėmimas, lėtinis nuovargis, silpnumas, plaukų praradimas, infekcija, hematotoksiškumas: neutropenija, anemija, tombocitopenija. Cisplatina ar karboplatina dažniau sukelia polineuropatiją ar toksiškai veikia klausą, inkstus.

Skiriant karboplatinos ir etopozido derinį ar gydant topotekanu, dėl poveikio kraujodarai dažniau pasireiškia febrilinė neutropenija. Mielosupresijos prevencijai prieš chemoterapiją platinos pagrindu ar prieš skiriant topotekaną gali būti skiriama intraveninė trilaciklibo (kinazių 4/6 inhibitoriaus) infuzija ar granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus preparatas.

Galima išskirti ir kiek labiau specifinius nepageidaujamus poveikius. Dėl ektopinio peptidinio, antidiurezinio, adrenokortikotropinio hormono aktyvumo padidėjimo SLPV ligoniams gali pasireikšti gyvybei pavojingų pokyčių: hiponatremija esant euvolemijai (normaliam skysčių kiekiui organizme), hipokalemija, alkalozė. Jie nesunkiai koreguojami ir gydomi, kai skiriamas adekvatus chemoterapinis gydymas. Tačiau jei endokrinopatija nediagnozuojama ir negydoma, pati chemoterapija gali provokuoti šių būklių paūmėjimą ir ligonio būklės pablogėjimą. Kaip gydoma nuo chemoterapijos, biologinės terapijos ir imunoterapijos sukeltų nepageidaujamų poveikių, aprašoma 8.4 sk. „Medikamentinio ir spindulinio plaučių vėžio gydymo sukeliamų nepalankių reiškinių gydymas“.

Literatūra

1. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: The ASTRUM-005 randomized clinical trial. JAMA 2022; 328: 1223–1232.
2. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2021; 32: 839–853.
3. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. Clin Oncol 2007; 25: 2086–2092.
4. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19: 1441–1464.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220–2229.
6. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192143
7. Hussein M, Maglakelidze M, Richards DA, Sabatini M, Gersten TA et al. Myeloprotective effects of trilaciclib among patients with small cell lung cancer at increased risk of chemotherapy-induced myelosuppression: pooled results from three phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Cancer Manag Res 2021; 13: 6207–6218.

8. Jotte R, Von Pawel J, Spigel D, Socinski MA, O'Brien M et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC). J Clin Oncol 2011; 29 (15 suppl.): abstr. 7000.
9. NCCN Guidelines Version 3.2023 Small Cell Lung Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Inc.
10. Pangua C, Rogado J, Serrano-Montero G, Belda-Sanchís J, Álvarez Rodríguez B et al. New perspectives in the management of small cell lung cancer. World J Clin Oncol 2022; 13: 429–447.
11. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 394: 1929–1939.
12. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. Br J Cancer 2000; 83: 8–15.
13. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H et al. Carboplatinor cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol 2012; 30: 1692–1698.
14. Rudin CM, Ismaila N, Hann Cl et al. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American College of Chest Physicians Guidlines. J Clin Oncol 2015; 33: 4106–4111.
15. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v120–v125.
16. Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T et al. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. Lung Cancer 2008; 59: 255–261.
17. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol 2020; 21: 645–654.

6.4 Plaučių vėžio biologinė, taikinių ir imunoterapija

Biologinė terapija – tai gydymo metodas, kai skiriami vaistai (monokloniniai antikūnai, vėžio augimo inhibitoriai, vakcinos ir genus veikiantys), kurie veikia vėžinės ląstelės gyvybinį ciklą. Biologinės terapijos poveikis vėžio ląstelei yra labiau specifinis negu citotoksinės chemoterapijos, todėl sunkių, gyvybei pavojingų nepageidaujamų poveikių būna mažiau. Šiuo metu ligoniai, sergantys išplitusiu nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), gydomi trijų grupių vaistais: tirozino kinazės inhibitoriais, angiogenezės inhibitoriais ir imunitetą stimuliuojančiais antikūnais.

Tirozino kinazės inhibitoriai. Naviko epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) geno aktyvinančiosios mutacijos randamos 10–15 proc. NSLPV sergančių kaukaziečių rasės atstovų. 90 proc. atvejų tai yra 19 egzono delecija (mutacija, dėl kurios netenkama dalies chromosomos arba pakinta DNR seka) ar 21 egzono L858R taškinė mutacija. EGFR geno mutacijos gali būti randamos tiriant pirminio naviko ar metastazės audinį, periferinį kraują ar serozinį skystį (pleuros, perikardo, likvoro).

Aptikus šių EGFR naviko mutacijų, skiriama biologinė terapija tirozino kinazės inhibitoriais (TKI): afatinibu, erlotinibu, gefitinibu, osimertinibu, dakomitinibu arba EGFR TKI ir angiogenezės inhibitorių deriniais (erlotinibu ir bevacizumabu, erlotinibu ir ramucirumabu). EGFR TKI gali būti skiriami ir blogesnės funkcinės būklės (2–3 balai pagal ECOG skalę) ar vyresniems ligoniams (>70 m.), nes sunkių gyvybei pavojingų komplikacijų pasitaiko retai. Maždaug po vienerių metų vartojimo išsivysto plaučių vėžio atsparumas šiems vaistams ir liga pradeda progresuoti. Kiek daugiau negu pusę visų atsparumo atvejų lemia EGFR geno 20 egzono taškinė mutacija T790M.

Kai liga progresuoja ir aptinkama atsparumo EGFR T790M mutacija, skiriamas gydymas trečios kartos TKI – osimertinibu. Jei liga progresuoja, o EGFR T790M mutacijos nerandama ar liga progresuoja vartojant osimertinibą, skiriama įprastinė chemoterapija ar chemoterapijos ir imunoterapijos su angiogenezės inhibitoriais ar be jų derinys.

IB–IIIA stadijos atveju ligoniams, kurių navike aptikta EGFR geno mutacija 19 ar 21 egzone, po adjuvantinės chemoterapijos ar vietoje jos (ar kai adjuvantinė chemoterapija negalima) skirtinas gydymas EGFR TKI osimertinibu iki trejų metų.

Aptikus inserciją EGFR 20-ame egzone (randama 2–3 proc. NSLPV atvejų), ligoniams, kuriems liga progresuoja (gydomiems pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu ar po jos), galimas gydymas amivantamabu arba mobocertinibu (pastaba: šis vaistas kol kas nepatvirtintas Europos vaistų agentūros, tačiau patvirtintas JAV, JK ir kitų šalių vaistų agentūrų).

Anaplazinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase* – ALK) geno mutacijų randama 3–7 proc., o c-ros onkogeno 1 (angl. *c-ros oncogene 1* – ROS1) mutacijų – 1 proc. ligonių, sergančių NSLPV. Aukso vertės diagnostikos standartas yra fluorescencinė *in situ* hibridizacija (*fluorescent in situ hybridization* – FISH).

ALK teigiamo naviko atveju skirtini antros kartos ALK TKI: alektinibas, ceritinibas, brigatinibas, lorlatinibas arba pirmos kartos ALK TKI – krizotinibas. Jei liga progresuoja gydant krizotinibu (paprastai po 8–10 mėn. gydymo), šiuos ligonius galima gydyti antros kartos TKI inhibitoriais – alektinibu, ceritinibu, brigatinibu. Kai liga progresuoja gydant alektinibu ar ceritinibu galima skirti lorlatinibo, brigatinibo. Kai antros eilės TKI skirti galimybių nėra ar liga progresuoja gydant antros kartos TKI, skiriama įprastinė chemoterapija ar chemoterapijos ir imunoterapijos su angiogenezės inhibitoriais ar be jų derinys.

ROS1 geno translokacijos atveju, rekomenduojamas gydymas krizotinibu, entrektinibu arba ceritinibu.

Nustačius BRAF (angl. *proto-oncogene B-RAF, serine/treonine-protein kinase*) geno V600E mutaciją navike (1–2 proc. ligonių), rekomenduojamas gydymas dabrafenibo ir trametinibo deriniu.

Aptikus neurotrofinės tirozino kinazės (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase* – NTRK) geno translokaciją (1 proc. ligonių), rekomenduojamas gydymas entrektinibu ar larotrektinibu.

EGFR1 receptorių inhibitorius. Necitumumabas yra rekombinatinis žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, kuris blokuoja EGFR1 receptorius. Necitumumabas skirtinas kartu su cisplatina ir gemcitabinu kaip pirmos eilės gydymas ligoniui, sergančiam lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu plokščių ląstelių plaučių vėžiu, kai navike randama EGFR baltymo ekspresija.

Angiogenezės inhibitoriai. Geros funkcinės būklės ligoniams (0–1 balas pagal ECOG skalę), sergantiems neplokščių ląstelių plaučių vėžiu, kartu su chemoterapija (karboplatina ir paklitakseliu; platina ir pemetreksedu) galima skirti biologinę terapiją bevacizumabu – žmogaus monokloniniu antikūnu prieš kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) 2 tipo receptorius. Paprastai skiriami keturi–šeši chemoterapijos ciklai, o bevacizumabo vartojimas tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Ligoniams, iškosintiems kraujo ar turintiems didelę kraujavimo iš plaučių tikimybę, bevacizumabo skirti negalima. Taip pat rekomenduojama gydymą šiuo vaistu nutraukti bent prieš 28 dienas iki numatomos operacijos ar intervencinės procedūros, o skyrimą atnaujinti praėjus bent 28 dienoms po jų.

Kitas žmogaus VEGF monokloninis antikūnas ramucirumabas skirtinas išplitusio nesmulkių ląstelių plaučių vėžio antros eilės gydymui kartu su docetakseliu iki ligos progresavimo ar jo netoleravimo, kai liga progresavo po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu anksčiau, negu praėjo 9 mėnesiai.

Nintadenibas (daugelio angiokinazių inhibitorius) skirtinas ligoniams, sergantiems išplitusiu liaukiniu plaučių vėžiu, antros eilės gydymui kartu su docetakseliu. Jis yra ypač tinkamas, kai ligos progresavimas nustatomas praėjus bent 9 mėn. po gydymo pirmos eilės chemoterapija.

Aptikus EGFR geno aktyvinančiųjų mutacijų išplitusiu liaukiniu plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė gera (0–1 balas pagal ECOG skalę), gydymui gali būti skiriamas erlotinibo ir angiogenezės inhibitoriaus bevacizumabo ar ramucirumabo derinys iki ligos progresavimo ar vaistų netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojantys monokloniniai antikūnai. Jie blokuoja PD-1 (savalaikės ląstelės žūties, angl. *programmed cell death-1*) ar PD-L1 (angl. *programmed death-ligand 1*) receptorius, dėl to sustiprėja T ląstelių imuninis aktyvumas prieš naviką. Imunitetą stimuliuojantys monokloniniai antikūnai yra dviejų rūšių. Skirtingai blokuodami PD-1 ir PD-L1 receptorius, jie sukelia labai panašų poveikį.

PD-1 inhibitoriai nivolumabas ir pembrolizumabas bei PD-L1 inhibitoriai atezolizumabas skirtini išplitusiu NSLPV sergančių ligonių gydymui.

Pembrolizumabas skiriamas pirmaeiliam gydymui ligoniams, sergantiesiems išplitusiu NSLPV, kai PD-L1 baltymą ekspresuoja bent 50 proc. naviko ląstelių. Kai PD-L1 baltymą ekspresuoja mažiau nei 50 proc. naviko ląstelių, rekomenduojami imunoterapijos ir chemoterapijos su bevacizumabu ar be jo deriniai: atezolizumbo, karboplatinos ir paklitakselio su bevacizumabu ar be jo derinys (metastazavusiam neplokščių ląstelių NSLPV gydyti); pembrolizumabo, pemetreksedo ir platinos derinys (metastazavusiam neplokščių ląstelių NSLPV gydyti); pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio derinys (metastazavusiam plokščių ląstelių NSLPV gydyti). Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys pirmaeiliam gydymui gali būti skiriamas nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

Ligoniams, sergantiems metastazavusiu NSLPV, jei navike PD-L1 ekspresija yra bent 1 proc., galima skirti dviejų imunoterapijos vaistų derinį: nivolomubą ir CTLA-4 (citotoksinių T-limfocitų antigeno 4) inhibitorių – ipilimumabą su dviem kursais chemoterapijos platinos pagrindu ar be jų.

Antraeiliam išplitusiu NSLPV sergančių ligonių gydymui skiriamas pembrolizumabas (PD-L1 baltymą ekspresija bent 1 proc. naviko ląstelių) ar nivolumabas, atezolizumabas (nepriklausomai PD-L1 baltymo ekspresijos navike lygmens).

Esami tyrimai rodo, kad imunoterapija šiais antikūnais gali būti veiksminga 10–20 proc. visų plaučių vėžiu sergančių ligonių. Tačiau 75 metų ir vyresniems ligoniams ji mažiau veiksminga, palyginti su docetakseliu. Be to, sunkesnės funkcinės būklės ligoniui, sergančiam santykinai didesnio piktybiškumo plaučių vėžiu, imunoterapijos sukeliamos mirties rizika didesnė negu vartojant docetakselį. Gydymas skiriamas tol, kol yra veiksmingas, t. y. iki vaistų netoleravimo arba ligos progresavimo. Rekomenduojamas metastazavusio ar išplitusio NSLPV gydymas taikinių, biologine ir imunoterapija pateikiamas 6.4–1 – 6.4–3 pav.

Sergantiems II–IIIA stadijos NSLPV ligoniams, kurių navike PD-L1 ekspresija yra bent 1 proc., po adjuvantinės chemoterapijos skirtinas gydymas imunoterapija atezolizumabu iki vienerių metų.

Neoperabiliu III stadijos NSLPV sergantiesiems ligoniams, kurių navike PD-L1 ekspresija yra bent 1 proc., nesant ligos progresavimo po chemospindulinio gydymo, skirtinas PD-L1 inhibitorius durvalumabas iki vienerių metų.

Metastazavusio smulkių ląstelių plaučių vėžio atveju, jei nėra kontraindikacijų skirti imunoterapiją, rekomenduojamas atezolizumabo arba durvalumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu.

Pirmos eilės gydymo schemos

Angiogenezės inhibitoriai (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus blokatoriai):

- bevacizumabas 7,5–15 mg/m² įv kartu su chemoterapija platinos pagrindu (karboplatina AUC6 ir paklitakselis 200 mg/m²). Kartojama kas 3 sav. Tęsiama iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

EGFR1 receptorių inhibitorius (plokščių ląstelių plaučių vėžiui gydyti aptikus EGFR baltymo ekspresiją navike):

- necitumumabas 800 mg įv 1 ir 8 d. kartu su chemoterapija (cisplatina ir gemcitabinu). Kartojama kas 3 sav. iki 4–6 kursų, toliau gali būti skiriamas kaip monoterapija tęstiniam gydymui iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- skirtinas kartu su cisplatina ir gemcitabinu lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam plokščių ląstelių plaučių vėžiui gydyti, kai navike rasta EGFR baltymo ekspresija.

EGFR tirozino kinazių inhibitoriai (aptikus aktyvinančią EGFR geno mutaciją):

- osimertinibas 80 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- erlotinibas 150 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- gefitinibas 250 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- afatinibas 40 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- dakomitinibas 45 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

EGFR tirozino kinazių inhibitoriaus derinys su angiogenezės inhibitoriumi (aptikus aktyvinančią EGFR geno mutaciją):

- erlotinibas 150 mg/d *per os* kasdien ir bevacizumabas 7,5–15 mg/m² įv kas 3 sav.

Tęsiamas iki progresavimo ar netoleravimo pradžios;

- erlotinibas 150 mg/d *per os* kasdien ir ramucirumabas 10 mg/kg įv kas 3 sav.

Tęsiamas iki progresavimo ar netoleravimo pradžios.

ALK tirozino kinazių inhibitoriai (aptikus ALK geno mutaciją):

- alektinibas 600 mg 2 kartus per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- krizotinibas 250 mg 2 kartus per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- ceritinibas 750 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- brigatinibas 90 mg per parą *per os* kasdien pirmas 7 dienas, po to 180 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- lorlatinibas 100 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

ROS1 kinazės inhibitoriai (aptikus ROS1 geno translokaciją):

- krizotinibas 250 mg 2 kartus per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- entrektinibas 600 mg *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;

- ceritinibas 750 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

BRAF kinazės inhibitoriaus derinys su MEK inhibitoriumi (aptikus BRAF geno V600E mutaciją):

- dabrafenibas 150 mg 2 kartus per parą *per os* kasdien ir trametinibas 2 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

NTRK inhibitorius (aptikus NTRK geno translokaciją):

- entrektinibas 600 mg *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- larotrektinibas 100 mg 2 kartus per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

EGFR1 receptorių inhibitoriaus ir chemoterapijos derinys (aptikus EGFR baltymo ekspresiją):

- necitumumabas 800 mg, cisplatina 80 mg/m² ir gemcitabinas 1250 mg/m² 1-ą, 8-ą kurso dieną įv kas 3 sav. 4–6 kursai. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojantys antikūnai (PD-1 inhibitoriai) (kai PD-L1 baltymą ekspresuoja ≥50 proc. naviko ląstelių):

- pembrolizumabas 200 mg įv kas 3 sav. arba 400 mg įv kas 6 sav. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- atezolizumabas 1680 mg įv kas 4 sav. arba 1200 mg įv kas 3 sav., arba 840 mg įv kas 2 sav. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojančių antikūnų, chemoterapijos ir angiogenezės inhibitorių derinys:

- atezolizumabas 1200 mg, bevacizumabas 15 mg/kg, paklitakselis 200 mg ir karboplatina AUC6 įv kas 3 sav. 4–6 kursai. Tęsti atezolizumabą 1200 mg ir bevacizumabą 15 mg/kg įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojančių antikūnų ir chemoterapijos derinys:

- atezolizumabas 1200 mg, karboplatina AUC6 ir paklitakselis 200 mg/m² įv kas 3 sav. 4–6 kursai. Tęsti atezolizumabą 1200 mg įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;

- atezolizumabas 1200 mg, karboplatina AUC5 įv 1-ą kurso dieną ir etopozidas 100 mg/m^2 įv 1–3-ią kurso dieną kas 3 sav. 4 kursai. Tęsti atezolizumabą 1200 mg įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- durvalumabas 1500 mg, karboplatina AUC5–6 arba cisplatina 75–80 mg/m^2 įv 1-ą kurso dieną ir etopozidas 80–100 mg/m^2 1–3-ią kurso dieną kas 3 sav. 4 kursai. Tęsti durvalumabą 1500 mg įv kas 4 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- pembrolizumabas 200 mg, pemetreksedas 500 mg/m^2, cisplatina 75 mg/m^2 arba karboplatina AUC5 įv kas 3 sav. 4 kursai. Tęsti pembrolizumabą 200 mg ir pemetreksedą 500 mg/m^2 įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- pembrolizumabas 200 mg, karboplatina AUC6 ir paklitakselis 200 mg/m^2 įv kas 3 sav. 4 kursai. Tęsti pembrolizumabą 200 mg įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojančių antikūnų ir CTLA-4 inhibitorių deriniai su chemoterapija ar be jos:

- nivolumabas 3mg/kg įv kas 2 sav. ir ipilimumabas 1 mg/kg įv kas 6 sav. Tęsiamas iki dvejų metų ar ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- nivolumabas 360 mg įv kas 3 sav., ipilimumabas 1 mg/kg įv kas 6 sav. ir du kursai chemoterapijos platinos pagridu, toliau tęsiant nivolumabo ir ipilimumabo derinį iki dvejų metų ar ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Angiogenezės inhibitorių ir chemoterapijos deriniai:

- karboplatina AUC6, paklitakselis 200 mg/m^2 ir bevacizumabas 15 mg/kg įv kas 3 sav. 4–6 kursai. Tęsti bevacizumabą 15 mg/kg įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- cisplatina 75 mg/m^2 arba karboplatina AUC6(5), pemetreksedas 500 mg/m^2 ir bevacizumabas 7,5 ar 15 mg/kg įv kas 3 sav. 4–6 kursai. Tęsti bevacizumabą 15 mg/kg įv kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Dėl antros eilės gydymo schemos pasirinkimo sprendžiama individualiai, atsižvelgiant į ligonio būklę, gretutines ligas, ankstesnį gydymą. Ligoniams, kurių navike aptikta aktyvinančioji EGFR ar ALK mutacija ir jie nebuvo gydyti TKI, rekomenduojama skirti šių vaistų.

Antros eilės gydymo schemos

EGFR tirozino kinazių inhibitoriai (aptikus aktyvinančiąją EGFR geno mutaciją ir jei šie vaistai nebuvo skirti anksčiau):

- osimertinibas 80 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- erlotinibas 150 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- gefitinibas 250 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- afatinibas 40 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- dakomitinibas 45 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;

EGFR tirozino kinazių inhibitoriaus derinys su angiogenezės inhibitoriumi (aptikus aktyvinančiąją EGFR geno mutaciją ir jei šie vaistai nebuvo skirti anksčiau):

- erlotinibas 150 mg/d *per os* kasdien ir bevacizumabas 7,5– 15 mg/m^2 įv kas 3 sav. Tęsiamas iki progresavimo ar netoleravimo pradžios;
- erlotinibas 150 mg/d *per os* kasdien ir ramucirumabas 10 mg/kg įv kas 3 sav. Tęsiamas iki progresavimo ar netoleravimo pradžios.

EGFR tirozino kinazių inhibitoriai (aptikus slopinančiąją EGFR geno mutaciją T790M):

- osimertinibas 80 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Aptikus inserciją EGFR 20-ame egzone (po pirmos eilės gydymo chemoterapija platinos pagrindu):

- amivantamabas

  ligoniui, sveriančiam <80 kg: 1050 mg įv (pirmą kartą dozė yra dalinama į 350 mg pirmą dieną ir 700 mg antrą dieną), paskui – visa dozė kas savaitę, nuo 5-os savaitės – kas 2 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;

  ligoniui, sveriančiam >80 kg: 1400 mg įv (pirmą kartą dozė yra dalinama į 350 mg pirmą dieną ir 1050 mg antrą dieną), paskui – visa dozė kas savaitę, nuo 5-os savaitės – kas 2 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- mobocertinibas.

ALK tirozino kinazių inhibitoriai (aptikus ALK geno mutaciją ir jei šie vaistai nebuvo skirti anksčiau):

- krizotinibas 250 mg 2 kartus per parą, *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- ceritinibas 750 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- alektinibas 600 mg 2 kartus per parą, *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- brigatinibas 90 mg per parą *per os* kasdien pirmas 7 dienas, po to 180 mg per parą *per os* kasdien;
- lorlatinibas 100 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

ALK tirozino kinazių inhibitoriai (kai vartojant krizotinibo liga progresuoja ar krizotinibas netoleruojamas):

- ceritinibas 750 mg/d *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- alektinibas 600 mg 2 kartus per parą, *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- brigatinibas 90 mg per parą *per os* kasdien pirmas 7 dienas, po to 180 mg per parą *per os* kasdien.

ALK tirozino kinazių inhibitoriai (kai vartojant alektinibą arba ceritinibą liga progresuoja ar gydymas netoleruojamas):

- lorlatinibas 100 mg per parą *per os* kasdien. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojantys antikūnai (PD-1, PD-L1 inhibitoriai):

- pembrolizumabas 200 mg įv kas 3 sav. arba 400 mg įv kas 6 sav. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- nivolumabas 240 mg įv kas 2 sav. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- atezolizumabas 1680 mg įv kas 4 sav. arba 1200 mg įv kas 3 sav., arba 840 mg įv kas 2 sav. Tęsiamas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunitetą stimuliuojančių antikūnų ir chemospindulinio gydymo derinys (po chemospindulinio gydymo nesant ligos progresavimo ir jei navike PD-L1 raiška >1 proc.):

- durvalumabas 10 mg/kg įv kas 2 savaites arba 1500 mg kas 4 savaites. Tęsiamas iki 12 mėnesių ar ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

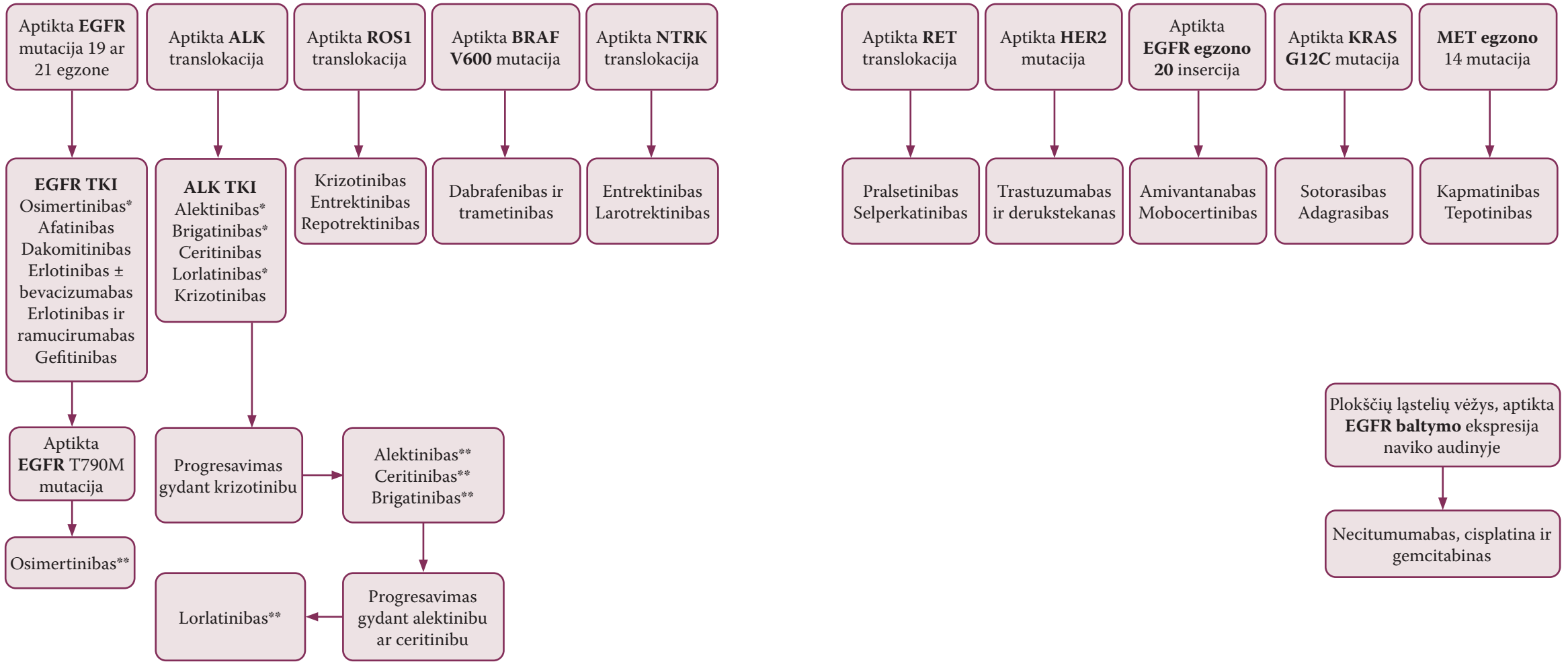
Angiogenezės inhibitorių (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus blokatoriai) ir chemoterapijos deriniai:

- nintadenibas 200 mg 2 kartus per parą *per os* kasdien ir docetakselis 75 mg/m^2 kas 3 sav. 4–6 kursai. Tęsiama iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo;
- ramucirumabas 10 mg/kg įv ir docetakselis 75 mg/m^2 įv kas 3 sav. Tęsiama iki ligos progresavimo arba gydymo netoleravimo.

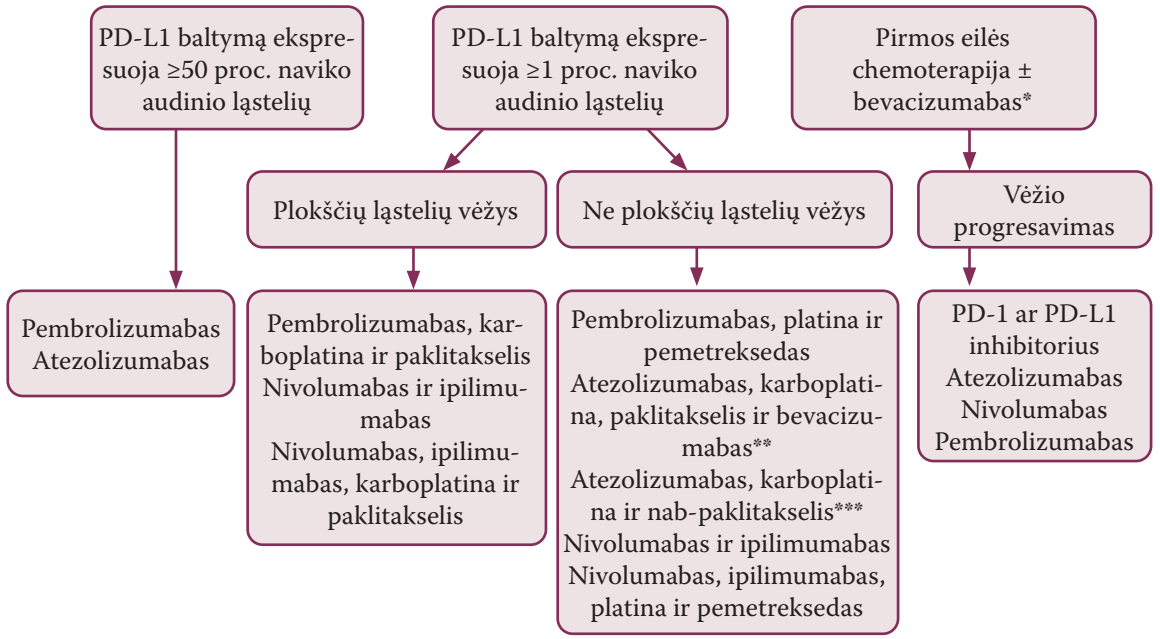
Pastabos. m^2 – kūno ploto kvadratiniam metrui; įv – į veną; d. – diena; sav. – savaitė; AUC – plotas po kreive (angl. *area under curve*).

Suvestinės visų gydymo metodų rekomendacijos pagal ligos stadiją pateiktos 5.3 sk. „Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymo principai“.

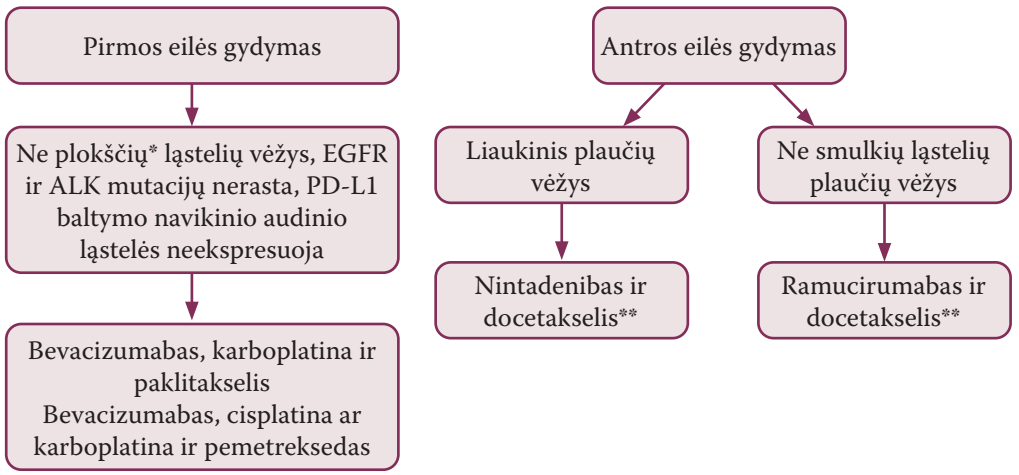
Biologinės, taikinių ir imunoterapijos sukeliami nepageidaujami reiškiniai. Biologinės, taikinių ir imunoterapijos sukeliami nepageidaujami reiškiniai pateikiami 6.4–1 lentelėje. Biologinės, taikinių ir imunoterapijos nepageidaujamų poveikių bei komplikacijų korekcija ir gydymas priklauso nuo pažeidimo vietos, laipsnio, atsiradimo laiko ir kitų veiksnių. Jei nepageidaujami poveikiai yra sunkūs (III arba IV laipsnio pagal NCI CTCAE 4 v.), biologinė terapija sustabdoma, kol išnyksta ar sumažėja toksiškumo reiškiniai, arba sumažinama skiriamo vaisto dozė pagal rekomendacijas, nurodytas vaistinio preparato charakteristikų apraše. Chemoterapijos, biologinės terapijos ir imunoterapijos sukeliamų nepageidaujamų poveikių gydymas aprašomas 8.4 sk. „Medikamentinio ir spindulinio plaučių vėžio gydymo sukeliamų nepalankių reiškinių gydymas“.



6.4–1 pav. Rekomenduojamas metastazavusio ar išplitusio nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymas taikinių terapija. EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*); ALK – anaplazinės limfomos kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); TKI – tirozino kinazės inhibitorius; BRAF – protoonkogenas, koduojantis B-Raf baltymą (angl. *proto-oncogene B-Raf*); NTRK – neurotrofinė tirozino receptoriaus kinazė (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*); ROS1 – insulino receptorių šeimos tirozino kinazės receptorius (angl. *proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase*); RET – RET protoonkogenas (angl. *rearranged during transfection*); HER2 – žmogaus augimo faktorius 2 (angl. *human epidermal growth factor 2*); KRAS – onkogenas, aptiktas žiurkių sarkomos ląstelėse (angl. *Kirsten rat sarcoma*); MET – hepatocitų augimo faktoriaus receptorius (angl. *hepatocyte growth factor receptor*). *Teikiama pirmenybė. **Jei prieš tai nebuvo gydytas. Ligai progresuojant, kai skiriama specifinė taikinių terapija, toliau skiriama chemoterapija ± imunoterapija ± angiogenezės inhibitorius.



6.4–2 pav. Rekomenduojamas metastazavusio ar išplitusio nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymas imunoterapija ar imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu. PD-1 – savalaikės ląstelės žūties (angl. *programmed death 1*) 1-asis baltymas; PD-L1 – savalaikės ląstelės žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*). *Kai ligonio būklė pagal ECOG yra 2 balai arba yra kontraindikacijų imunoterapijai. **Paskui tęstiniam gydymui skiriamas atezolizumabas ir bevacizumabas. ***Paskui tęstiniam gydymui skiriamas atezolizumabas.



6.4–3 pav. Rekomenduojamas metastazavusio ar išplitusio ne smulkių ląstelių plaučių vėžio gydymas angiogenezės inhibitoriaus ir chemoterapijos deriniu. EGFR – epidermio augimo faktoriaus receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*); ALK – anaplazinės limfomos kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); PD-L1 – savalaikės ląstelės žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*). *Plokščių ląstelių vėžio atveju angiogenezės inhibitoriai neskirtini.**Gali būti skiriamas tik docetakselis.

6.4–1 lentelė. Plaučių vėžiui gydyti vartojamų biologinės terapijos vaistų sukeliami dažniausi nepageidaujami poveikiai.

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai
Erlotinibas Gefitinibas Afatinibas	Į aknę panašus bėrimas, viduriavimas, intersticinė plaučių liga, pūlinis nago volelio uždegimas (paronichija), fotojautrumas, odos sausumas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, nuovargis
Osimertinibas	Viduriavimas, bėrimas, stomatitas, odos sausumas, intersticinė plaučių liga, QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje, pūlinis nago volelio uždegimas, trombocitopenija, anemija, neutropenija
Bevacizumabas*	Sutrikęs žaizdų gijimas, padidėjusi fistulių susidarymo rizika, kraujavimas, virškinimo trakto perforacija, arterinė hipertenzija, proteinurija, arterinė ar veninė trombozė ar trombinė embolija
Necitumumabas	Veninė ar arterinė trombinė embolija, į aknę panašus bėrimas, trichomegalija, nagų ir nago guolio pokyčiai, elektrolitų balanso sutrikimai, infekcija
Ramucirumabas	Nuovargis, viduriavimas, hipertenzija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujo iškosėjimas, stomatitas, proteinurija, periferinė edema, elektrolitų disbalansas
Krizotinibas	Regos sutrikimas, šleikštulys, pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, tinimas, nuovargis
Ceritinibas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, hepatitas, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, vidurių užkietėjimas, bėrimas, stemplės sutrikimas, anemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, regos sutrikimas, perikarditas, pneumonitas, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje
Alektinibas	Vidurių užkietėjimas, periferinė ar generalizuota edema, raumenų skausmas, anemija, regos sutrikimas, bradikardija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, bėrimas
Lorlatinibas	Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, edema, periferinė neuropatija, kūno masės padidėjimas, nuovargis, artralgija, viduriavimas ir poveikis nuotaikai, pneumonitas
Brigatinibas	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, arterinė hipertenzija, bradikardija, kosulys, bėrimas, raumenų skausmas, galvos skausmas, nuovargis, hiperglikemija, regos sutrikimas
Entrektinibas Larotrektinibas	Nuovargis, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, raumenų ar sąnarių skausmas, širdies nepakankamumas, centrinės nervų sistemos veiklos sutrikimas, skeleto lūžiai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperurikemija, regos sutrikimas
Dabrafenibas ir trametinibas	Nuovargis, galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas, bėrimas, artralgija, periferinė edema, karščiavimas, arterinė hipertenzija, hiperkoaguliacija, regos sutrikimas
Nintadenibas	Neutropenija, sumažėjęs apetitas, periferinė neuropatija, mukozitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kraujavimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
Ipilimumabas	Viduriavimas, bėrimas, niežulys, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas ir pilvo skausmas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, periferinė neuropatija, regos sutrikimai, pneumonitas, artralgija, mialgija, nuovargis

Pembrolizumabas	Viduriavimas, pykinimas, apetito sumažėjimas, niežulys, bėrimas, sąnarių ir raumenų skausmas, nuovargis, anemija, trombocitopenija, hipofizitas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, periferinė neuropatija, galvos skausmas, akių sausmė, galvos svaigimas, perikarditas, pneumonitas, mukozitas, periferinė edema, į gripą panašus negalavimas, hepatitas, nefritas
Nivolumabas Atezolizumabas Durvalumabas	Nuovargis, sumažėjęs apetitas, pykinimas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, periferinė neuropatija, pneumonitas, viduriavimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas, bėrimas, niežulys, raumenų ar sąnarių skausmas, hepatitas, elektrolitų disbalansas, nefritas, anemija, trombocitopenija

Pastabos. *Ligoniams, kuriems atsiranda tracheoezofaginė fistulė arba bet kokia IV laipsnio fistulė; III arba IV laipsnio kraujavimas (pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų poveikių toksiškumo kriterijų 3 versiją); arterinė ar veninė trombinė embolija; esant intrakranijiniam kraujavimui, gydymą bevacizumabu reikia nutraukti.

Literatūra

1. Allehebi A, Kattan KA, Rujaib MA, Dayel FA, Black E et al. Management of early-stage resected non-small cell lung cancer: consensus statement of the Lung cancer Consortium. Cancer Treat Res Commun 2022; 31: 100538.
2. Bansal P, Osman D, Gan GN, Simon GR, Boumber Y. Recent Advances in Immunotherapy in Metastatic NSCLC. Front Oncol 2016; 6: 239.
3. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. Onco Targets Ther 2017: 10: 2473–2482.
4. Burke M, Rashdan S. Management of immune-related adverse events in patients with non-small cell lung cancer. Front Oncol 2021; 11: 720759.
5. Cabanero M, Sangha R, Sheffield BS, Sukhai M, Pakkal M, Kamel-Reid S et al. Management of EGFRmutated non-small-cell lung cancer: practical implications from a clinical and pathology perspective. Curr Oncol 2017; 24: 111–119.
6. Chen J, Alduais Y, Chen B. Therapeutic and systemic adverse events of immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 axis for clinical management of NSCLC. Cell Transplant 2021; 30: 9636897211041587.
7. CNS metastases from ALK-positive NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2016; 5: 579–587.
8. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2022; 40: 1356–1384.
9. De Mello RAB, Voscaboinik R, Luciano JVP, Cremonese RV, Amaral GA et al. Immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer lacking driver mutations and future perspectives. Cancers (Basel) 2021; 14: 122.
10. Dholaria B, Hammond W, Shreders A, Lou Y. Emerging therapeutic agents for lung cancer. J Hematol Oncol 2016; 9: 138.
11. Economopoulou P, Mountzios G. Non-small cell lung cancer (NSCLC) and central nervous system (CNS) metastases: of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and evidence in favor or against their use with concurrent cranial radiotherapy. Transl Lung Cancer Res 2016; 5: 588–598.
12. El-Osta H, Shahid K, Mills GM, Peddi P. Immune checkpoint inhibitors: the new frontier in non-small-cell lung cancer treatment. Onco Targets Ther 2016; 9; 5101–5116.
13. Evans T, Ciunci C, Hertan L, Gomez D. Special topics in immunotherapy and radiation therapy: reirradiation and palliation. Transl Lung Cancer Res 2017; 6: 119–130.

14. Ferreira M, Secher T, Heuze-Vourc'H N, Reckamp KL. Immune checkpoint and anti-angiogenic antibodies for the treatment of non-small cell lung cancer in the European Union and United States. Pharmaceutics 2021; 13: 912.
15. Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, Guisier F. ROS-1 fusions in non-small-cell lung cancer: evidence to date. Curr Oncol. 2022; 29: 641–658.
16. Gu B, Gao WC, Chu HJ, Gao J, Fu Z, Ding H et al. Adverse events risk associated with anti-VEGFR agents in the treatment of advanced nonsmall-cell lung cancer. A meta-analysis. Medicine 2016; 95: 48.
17. Hendriks LE, Kerr K, Menis J, Mok TS, Nestle U et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2023. doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009.
18. Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Huber RM. treatment sequencing for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer. Drugs 2021; 81: 87–100.
19. Khaddour K, Jonna S, Deneka A, Patel JD, Abazeed ME et al. Targeting the epidermal growth factor receptor in EGFR-mutated lung cancer: current and emerging therapies. Cancers (Basel) 2021; 13: 3164.
20. Landi L, Cappuzzo F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(6): 579–587.
21. Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK fusion in non-small cell lung cancer: diagnosis, therapy, and trk inhibitor resistance. Front Oncol 2022; 12: 864666.
22. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2017; 6: 196–211.
23. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker SJr, Brahmer JR et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline up-date. J Clin Oncol 2015; 33: 3488–3515.
24. Michels S, Wolf J. Stratified treatment in lung cancer. Oncol Res Treat 2016; 39: 760–766.
25. Mustachio LM, Roszik J. Current targeted therapies for the fight against non-small cell lung cancer. Pharmaceuticals (Basel) 2020; 13: 374.
26. NCCN (National comprehensive cancer network) Clinical practice guidelines in oncology. Version 3.2022. www.nccn.org.
27. Nishino M, Ramaiya NH, Chambers ES, Adeni AE, Hatabu H, Jänne PA et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. J Immunother Cancer 2016; 4: 84.
28. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v1–v27.
29. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. J Clin Oncol 2021; 39: 3391–3402.
30. Park K, Vansteenkiste J, Lee KH, Pentheroudakis G, Zhou C et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol 2020; 31: 191–201.
31. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2022; 40: 1127–1129.
32. Proto C, Imbimbo M, Gallucci R, Brissa A, Signorelli D, Vitali M et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of central nervous system metastases from non-small cell lung cancer: the present and the future. Transl Lung Cancer Res 2016; 5: 563–578.
33. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P. Current landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy. Cancers (Basel) 2021; 13: 4705.

34. Saarenheimo J, Andersen H, Eigeliene N, Jekunen AP. Current challenges in applying gene-driven therapies in clinical lung cancer practice. World J Clin Oncol 2021; 12: 656–663.
35. Somasundaram A, Burns TF. The next generation of immunotherapy: keeping lung cancer in check. J Hematol Oncol 2017; 10: 87.
36. Steven A, Fisher S, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. Respirology 2016; 21: 821–833.
37. Sundar R, Chénard-Poirier M, Collins DC, Yap TA. Imprecision in the era of precision medicine in non-small cell lung cancer. Front Med 2017; 4: 39.
38. Tabchi S, Blais N. Antiangiogenesis for advanced non-small-cell lung cancer in the era of immunotherapy and personalized medicine. Front Oncol 2017; 7: 52.
39. Tian W, Cao C, Shu L, Wu F. Anti-angiogenic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Onco Targets Ther 2020; 13: 12113–12129.
40. Wang C, Yu X, Wang W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Medicine 2016; 95: 52.
41. Wong A. The Emerging Role of Targeted Therapy and immunotherapy in the management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Front Oncol 2017; 7: 33.
42. Wu J, Savooji J, Liu D. Secondand third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol 2016; 9: 19.
43. Xiong W, Zhao Y, Du H, Guo X. Current status of immune checkpoint inhibitor immunotherapy for lung cancer. Front Oncol 2021; 11: 704336.
44. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-mutated non-small cell lung cancer: current treatment status and future perspective. Front Oncol 2022; 12: 863043.
45. Zhang H. Three generations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors developed to revolutionize the therapy of lung cancer. Drug Des Devel Ther 2016; 10: 3867–3872.

6.5 Spindulinis plaučių vėžio gydymas

Spindulinis gydymas (radioterapija) – tai onkologinių ligų gydymas jonizuojančiąja spinduliuote. Spindulinio gydymo tikslas – apšvitinti pirminį naviką ir metastazavimo sritis. Skiriant vadinamąją radikalią spindulinę terapiją galima visiškai sunaikinti naviką ir sritiniuose limfmazgiuose esančias metastazes. Spinduliniam gydymui plačiai naudojama aukštųjų energijų spinduliuotė, kuri sugeriama audiniuose. Biologinis jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis pasireiškia, kai pažeidžiamos ląstelės taikiniai, dažniausiai – jų DNR. Jonizuojančioji spinduliuotė ir biomolekulės sąveikauja dviem būdais. Spinduliuotė gali veikti biomolekules tiesiogiai, sukeldama jų pažaidas, ir netiesiogiai, sąveikaujant biomolekulėms ir spinduliuotės metu susidariusiems laisviesiems radikalams. Labai svarbus naviko kontrolei yra ir spindulinės terapijos imunomoduliuojantis efektas (t. y. sisteminio antinavikinio organizmo imuninio atsako skatinimas), todėl šiuo metu spindulinė terapija yra derinama kartu su imunoterapija.

Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio spindulinis gydymas

Spindulinė terapija svarbi gydant nesmulkių ląstelių plaučių vėžį (NSLPV). Tyrimai rodo, kad nuodugniai ištyrus NSLPV sergančius ligonius, tik 20–25 proc. jų galimas radikalusis operacinis gydymas. Kitai daliai ligonių galėtų būti skiriamas spindulinis gydymas ir (arba) sisteminis gydymas [1].

Ligonių išgyvenamumo trukmė ir kokybė priklauso ir nuo tikslaus švitinamo plaučio tūrio parinkimo, gautos suminės dozės, sveikų audinių ir organų apsaugos nuo spindulių. Nuodugnus ligonio ištyrimas ir tikslus ligos išplitimo įvertinimas yra svarbiausias etapas planuojant gydymą, o jo pagrindiniai uždaviniai yra tikslus naviko dydžio, vietos ir išplitimo į tarpuplaučio limfmazgius nustatymas.

Spinduliniam gydymui reikalingas kompiuterinis tomografas, galimybė perduoti vaizdus į trimatę ar keturmatę kompiuterizuotą spindulinio gydymo planavimo sistemą, didelės energijos nuotolinio spindulinio gydymo aparatas, leidžiantis generuoti įvairią energiją, simuliacijos (imitavimo) įranga ir galimybė atlikti spindulių pluošto dinaminį formavimą.

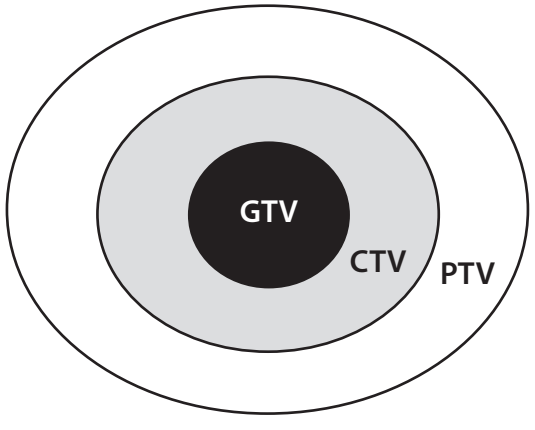
Spindulinio gydymo planavimas. Galimi šie spindulinės terapijos variantai: radikali, ikioperacinė, pooperacinė ir paliatyvioji. Pasirinkus radikalųjį (savarankišką) spindulinį gydymą, planuojamas švitinimo tūris turi apimti pirminį naviką ir pažeistus limfmazgius. Šis metodas netinka, kai švitinimo tūris yra per didelis radi-

kaliai dozei arba yra didelė plaučių pažeidimo tikimybė. Po neradikalių operacijų į planuojamą švitinimo tūrį įtraukiami liekamasis navikas ir vėžio pažeisti tarpuplaučio limfmazgiai.

Prieš skiriant neoadjuvantinę (iki spindulinės terapijos) chemoterapiją rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT) spinduliniam gydymui suplanuoti, kad būtų apšvitintas prieš chemoterapiją buvęs naviko tūris. Švitinimo tūriai yra reglamentuoti Tarptautinės radiologinių vienetų komisijos (angl. *The International Commission on Radiation Units and Measurements* – ICRU) protokoluose ICRU 50 (1993 m.) ir ICRU 62 (1999 m.).

Taikinio lokalizavimas ir planuojamo apšvitinti taikinio tūrio apskaičiavimas. Planuojant spindulinį gydymą atliekami tyrimai švitinimo taikiniui (-iams) lokalizuoti ir jo (jų) tūriui apskaičiuoti. Pagal galimybes renkamasi iš šių tyrimų:

- krūtinės ląstos KT. Pageidautina – su intraveniniu plaučių kraujagyslių kontrastavimu. Pjūviai atliekami kas 2,5 mm. Vertinami vaizdai nuo gerklų apatinės ribos iki pirmojo juosmens slankstelio (būtina apimti visą plaučių tūrį);
- pozitronų emisijos tomografija (PET) su KT (PET-KT). Naviko švitinimo tūrį (angl. *gross tumor volume* – GTV) sudaro pirminis plaučių vėžys (pagal KT vaizdus plaučių lange) ir pažeisti limfmazgiai (pagal KT vaizdus tarpuplaučio lange arba PET-KT vaizdus). Paskui būtina įvertinti naviko judėjimą dėl kvėpavimo ir širdies veiklos, kad būtų galima apskaičiuoti klinikinį taikinio tūrį (6.5–1 pav.);
- magnetinio rezonanso tomografija 0,35T specialia seka TRUFI (angl. *True fast imaging with steady-state free precession*), jeigu numatoma magnetinio rezonanso tomografijos vaizdinimu kontroliuojama stereotaksinė plaučių vėžio spindulinė terapija [48].



6.5–1 pav. Pagrindinės taikiniui apibrėžti naudojamos struktūros. GTV – naviko švitinimo tūris, CTV – klinikinis taikinio tūris, PTV – numatomas apšvitinti taikinio tūris.

Galimi šie naviko judėjimo vertinimo metodai:

- vadinamojo judesio taikinio tūrio (angl. *internal target volume – ITV*) struktūros sukūrimas. Tam geriausiai tinka keturmatė KT, naudojant vadinamąjį MIP (angl. *maximum intensity projection*) protokolą. Tyrimo metu fiksuojami ir kvėpavimo judesiai. Programinė įranga ir specialūs algoritmai leidžia atkurti tikslią naviko padėtį esant skirtingoms kvėpavimo fazėms;
- aktyvus (priverstinis, pvz., „Elekta“ ABC įranga) arba pasyvus (pvz., „Varian“ RPM sistema) kvėpavimo gylio ir fazių kontroliavimas. Gydymo frakcijos skiriamos tam tikro kvėpavimo ciklo metu.

6.5–1 lentelė. Plaučių vėžio radikalios spindulinės terapijos dozės ir frakcionavimas.

Plaučių vėžio forma	Stadija	Metodas	Vienkartinė dozė, Gy	Suminė dozė, Gy	Frakcijų skaičius	Trukmė, d. d.
NSLPV	I, II	SBRT	7,5 12 18	60 60 54	8 5 3	8 5 3
	III	VMAT*, IMRT	2 2,75	66–70 55	33–35 20	33–35 20
SLPV	I, II, III	VMAT*, IMRT	1,5 2	45 60	30 (po 2 per d. d.) 30	15 30

Pastabos. NSLPV – nesmulkių ląstelių plaučių vėžys; SLPV – smulkių ląstelių plaučių vėžys; Gy – grėjus; d. d. – darbo dienos; SBRT – stereotaksinė spindulinė terapija; IMRT – moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija; VMAT – rotacinė moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija; *pirmos eilės gydymo metodas.

Jei planavimui naudojama keturmatė KT, ITV struktūra apima pirminį naviką ir jo padėties kitimą per visą kvėpavimo ciklą. ITV struktūrą praplėtus 0,5–1 cm, gaunamas klinikinis taikinio tūris (angl. *clinical target volume* – CTV), kuris apima pirminį navikinį pažeidimą (GTV) ir galimą (numatomą) mikroskopinį ligos išplitimą aplinkui naviką. Jei galimybės naudoti keturmatę KT nėra, CTV gaunamas prie GTV kraštų pridėjus po 0,5–1 cm. Galiausiai suformuojamas numatomas apšvitinti taikinio tūris (angl. *planning target volume* – PTV).

Jei pasirenkamas įprastinis kvėpavimas ir nėra sukurta ITV struktūra, tuomet prie CTV vertikalia ašimi abipus pridedama po 1 cm, kitomis kryptimis – po 0,5 cm. Taip sukuriama judesio paklaida (angl. *internal motion* – IM) ir 0,5 cm pozicionavimo paklaida (angl. *set-up* – SU). Iš viso pridedama vertikalia ašimi abipus po 1,5 cm, kitomis ašimis – po 1 cm.

Jei naudojamos aktyvios kvėpavimo kontrolės ir kvėpavimo fazės fiksavimo metodikos, bet ITV struktūra nesukurta, PTV sudaryti pakanka vertikalia kryptimi

pridėti 1 cm, o kitomis kryptimis – po 0,5 cm. Jei ITV struktūra sukuriama, tuomet paklaida yra iki 1 cm.

Švitinimo dozės ir frakcionavimas. Atliekant radikalųjį įprastinį spindulinį pirminio naviko gydymą iš viso skiriama 66–70 grėjų (Gy) suminė dozė (SDGy) 33–35 frakcijomis per 6,5–7 savaites (6.5–1 lentelė). Pooperacinio gydymo vidutinė vienos frakcijos dozė yra apie 2 Gy, o suminė dozė – 56–60 Gy. Gydymo trukmė – 6 savaitės.

Pasirinkus nuoseklųjį chemospindulinį gydymą, prieš radikalųjį įprastinį ar hiperfrakcionuotą gydymą skiriami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos ciklai.

Po neradikalios operacijos R1 atveju (kai yra mikroskopinis vėžio plitimas pooperaciniuose plaučio preparatuose) skiriama 54–60 Gy dozė, o R2 operacijos atveju (kai yra makroskopinis vėžio plitimas pooperaciniuose plaučio preparatuose) – 66–70 Gy įprastiniu frakcionavimu po 2 Gy į buvusį naviko guolį.

Radiobiologiškai efektyviausios vienkartinė ir suminė dozės vietiškai išplitusiam NSLPV gydyti dar tiksliai nežinomos. Gydant sutaptinio chemospindulinio gydymo būdu, įprastinė SDGy yra 60 Gy. Jei skiriamas tik spindulinis gydymas – 70 Gy įprastiniu frakcionavimu arba pasirenkamas hipofrakcionuotas gydymo režimas, ir tuomet vienkartinė dozė yra 2,75 Gy, o suminė dozė – 55 Gy, būtinai atsižvelgiant į dozės ir tūrio histogramų parametrus. Šie parametrai, apskaičiuotini pagal KT vaizduose atliktus 3D švitinimo planus, naudojami greta esančių sveikų audinių pospindulinio toksiškumo rizikai prognozuoti.

Suminė 60 Gy dozė tirta ir patvirtinta Spindulinės terapijos onkologinės grupės (angl. *Radiation Therapy Oncology Group* – RTOG) remiantis protokolais RTOG 73-01 (1973–1978 m.) ir RTOG 73-02 (1973–1979 m.). Tačiau nuo tada spindulinės terapijos techninės galimybės labai pasikeitė, atsirado galimybė skirti didesnes dozes ir užtikrinti geresnę lokalią naviko kontrolę. Atlikti tyrimai leidžia manyti, kad perspektyviausias turėtų būti hiperfrakcionuotas švitinimo būdas, kai vienos frakcijos metu skiriama 1,5 Gy, iš viso 3 kartus per dieną, 7 dienas per savaitę, iš viso 12 dienų, skiriant 54 Gy [23–24]. Vertinant absoliučiaisiais skaičiais dozės yra mažesnės, tačiau skiriama biologiškai efektyvi dozė – didesnė.

Dabartinė plaučių spindulinės terapijos pažanga pasiekta dozės apskaičiavimo algoritmų, skirtingo tankio struktūroms tenkančios dozės įvertinimo ir dozės patvirtinimo sistemų srityje.

Spindulinės terapijos planavimo metodikos. Pagrindinės ST metodikos yra trimatė konformali (3D) spindulinė terapija ir moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija (angl. *intensity modulated radiotherapy* – IMRT). Šiuolaikinė išorinė spindulinė terapija atliekama naudojant moduliuojamo intensyvumo bei arkinio (rotacinio) moduliuojamo intensyvumo radioterapijos (*volumetric modulated arc therapy* – VMAT) metodikas.

IMRT privalumai gydant III stadijos NSLPV yra pagrįsti JAV Nacionalinės vėžio duomenų bazės (angl. *National cancer database*) analizės rezultatais. Skiriant šias metodikas vietiškai išplitusiam NSLPV gydyti ir naudojant sutaptinį chemospindulinio gydymo būdą, ūminio plaučių ir stemplės pažeidimo atvejų pasitaiko mažiau, o bendrasis išgyvenamumas yra geresnis negu naudojant konformalią spindulinę terapiją [18].

Spindulinė terapija protonais bei anglies jonais ilgai buvo eksperimentinis gydymo būdas, tačiau daugėja klinikinių tyrimų, kurių tikslas – palyginti IMRT ir protonų terapijos veiksmingumą [40–41]. Pagrindiniai dalelių terapijos privalumai yra geresnis suplanuotos dozės pasiskirstymas švitinimo tūryje ir mažesnis gydymo toksiškumas. Šis gydymo būdas šiuo metu plačiausiai naudojamas ankstyvam nesmulkių kąstelių plaučių vėžiui gydyti.

Dabar tiriama radiomikos ir dirbtinio intelekto nauda plaučių vėžio spindulinio gydymo dozimetriniam planavimui. Manoma, kad jų duomenis įdiegus į planavimo eigą gerokai sumažėtų sveikų audinių pažeidimo tikimybė ir atsirastų galimybė anksti nuspėti ligos atsaką į spindulinį gydymą [35, 51].

I–II stadijų nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymas

Adjuvantinė (pooperacinė) spindulinė terapija po radikalios operacijos pablogina ligonių, sergančių I ir II stadijos NSLPV, išgyvenamumą, todėl ji nerekomenduojama. Pooperacinis spindulinis gydymas sergant I–II stadijos vėžiu skirtinas tik po neradikalių operacijų [2, 3].

Radikalusis (savarankiškas) spindulinis gydymas skiriamas, kai ligonis netinkamas operuoti arba atsisako operacinio gydymo. Pasirinkus spindulinį gydymą, nedideliems navikams (iki 5 cm), optimalus spindulinio gydymo būdas yra stereotaksinė (angl. *stereotactic body radiation therapy* – SBRT) spindulinė terapija. Stereotaksinės spindulinės terapijos ypatybė – staigus dozės gradiento mažėjimas (t. y. spindulinės terapijos taikinys yra apšvitinamas labai didele doze, o audiniai, esantys 1 mm atstumu aplink jį, apšvitinami labai maža doze), dėl kurio vienos frakcijos metu įmanoma realizuoti didesnes kartines dozes nei įprasta ir kartu apsaugoti nuo pažeidimo greta esančius sveikus audinius. Dažniausia gydymo trukmė – 3–8 frakcijos; biologiškai efektyvi dozė (BED) >100 Gy. Atkreiptinas dėmesys į tai, jog vienkartinė frakcija VD ≥30 Gy dažniau rekomenduojama tik metastazėms plaučiuose gydyti ir bent šiuo metu nėra rutiniškai rekomenduojama pirminiams plaučių vėžio navikams gydyti.

BED nurodo radiobiologinį jonizuojančiosios spinduliuotės poveikį navikui bei sveikiems audiniams ir yra išreikšta tam tikru grėjų kiekiu. Įprastinė kartinė dozė – 2 Gy vienos frakcijos metu, tačiau SBRT atveju kartinės dozės tampa nuo 7,5 Gy

iki 18 Gy vienos frakcijos metu. Pakeitus kartinės dozės dydį, biologinis švitinimo poveikis nebėra proporcingas suminės dozės dydžiui.

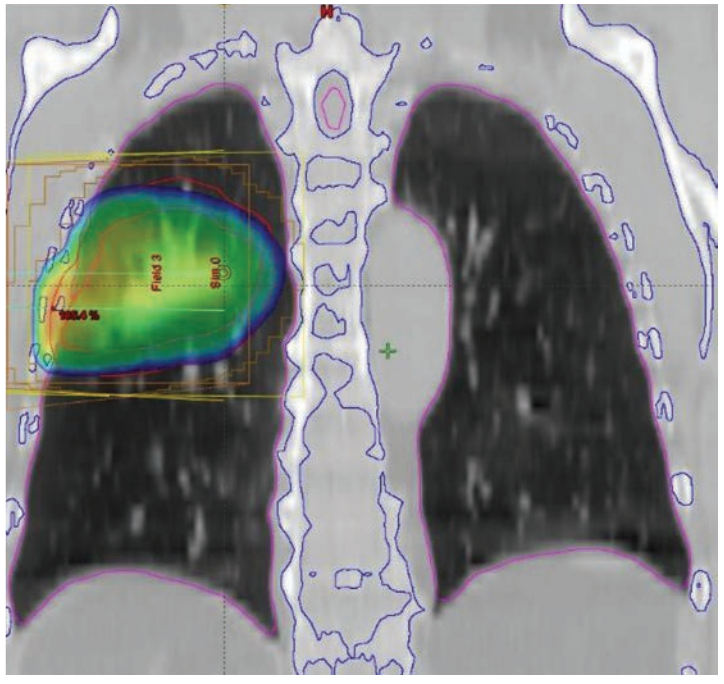
Pagrindiniai šio gydymo metodo reikalavimai:

1. Vaizdais valdoma spindulinė terapija (angl. *image-guided radiation therapy* – IGRT) yra tikslus ir individualus taikinio nustatymas. Tam naudojama keturmatė (angl. *four-dimensional* – 4D) KT arba MRT. Tikslus ligonio paguldymo ir taikinio padėties atkartojimas kiekvienos gydymo frakcijos metu. Tam naudojamos specialios imobilizacinės priemonės, kvėpavimo judesių vertinimas. Turi būti galimybė stebėti ir patikslinti ligonio ir naviko padėtį naudojant tūrinę KT (angl. *cone beam computed tomography* – CBCT) arba MRT. Gydymo frakcijų realizavimas daugeliu laukų.
2. Tinkamos frakcionavimo schemos parinkimas, įvertinus greta esančių organų ir audinių pažeidimo tikimybę. Atsižvelgiant į naviko dydį ir jo padėtį dažniausiai naudojamos šios schemos:
   1) esant T1 navikui (mažesniam kaip 3 cm dydžio), nutolusiam nuo tarpuplaučio ar krūtinės ląstos sienos, rekomenduojama vienkartinė dozė (VD) yra 18 Gy, iš viso 3 frakcijos;
   2) esant T2 navikui (iki 5 cm dydžio), rekomenduojama VD yra 12 Gy, iš viso 5 frakcijos;
   3) esant navikui netoli plaučio šaknies ar širdies, rekomenduojama VD yra 7,5 Gy, iš viso 8 frakcijos [8].

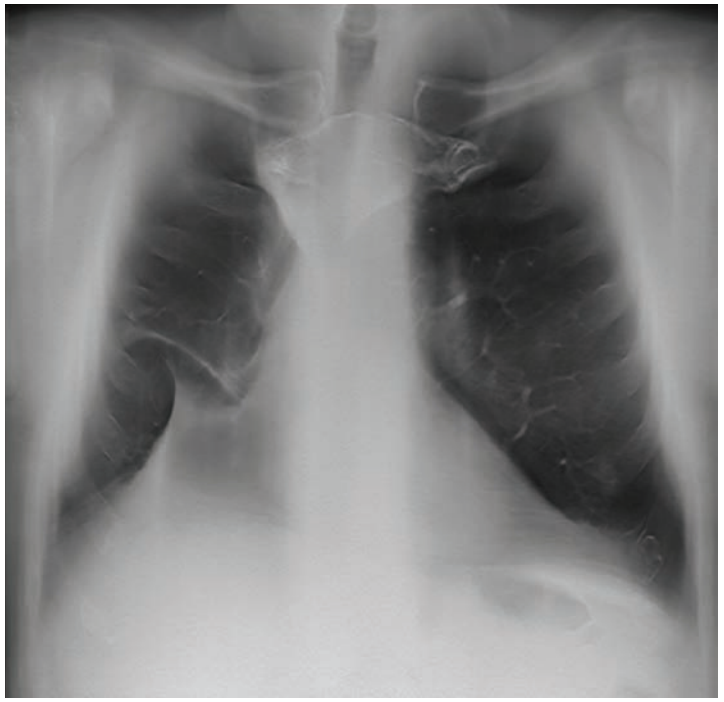
Tinkamai atlikta stereotaksinė spindulinė terapija leidžia pasiekti lokalią naviko kontrolę daugiau kaip 90 proc. atvejų. Spindulinės terapijos sukeltos nepalankios reakcijos pasireiškia nestipriai, gyvenimo kokybė yra patenkinama, o plaučių funkcinių rodiklių pablogėjimas – priimtinas.

Jau apibendrinti dviejų klinikinių tyrimų (*STARS* ir *ROSEL*), kurių tikslas buvo palyginti operacinio gydymo ir spindulinės terapijos veiksmingumą, rezultatai. Prie vienodų išvadų neprieita galbūt dėl mažos ir nehomogeniškos pacientų imties bei trumpo stebėjimo laiko [36]. Toliau vykdomi tyrimai, kuriais siekiama palyginti gyvenimo kokybę ir nepalankias reakcijas po operacinio gydymo ir stereotaksinės spindulinės terapijos [9–13, 37–39].

Besikeičiančias tendencijas ir dažniau pasirenkamą stereotaksinės spindulinės terapijos galimybę atspindi gana nauja publikacija, kurioje analizuojamas lokalaus gydymo SBRT arba operacinio gydymo dažnumas nuo 2004 m. iki 2016 m. [45]. Taip pat daugėja klinikinių tyrimų, kuriuose analizuojami stereotaksinės spindulinės terapijos derinimo su imunoterapija ligos kontrolės ir bendro išgyvenamumo rezultatai. Šiuo metu labiausiai minimas literatūroje tyrimas yra PACIFIC4/RTOG3515.

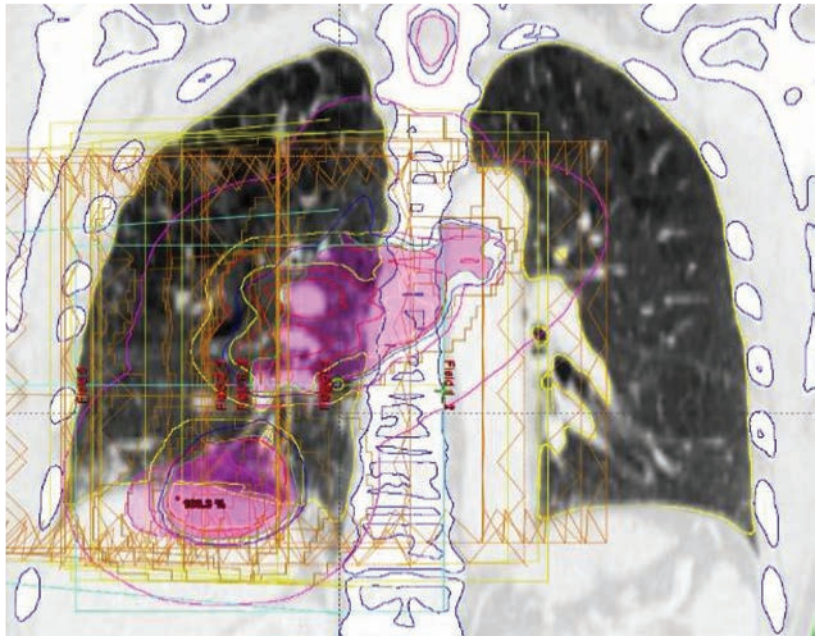


a

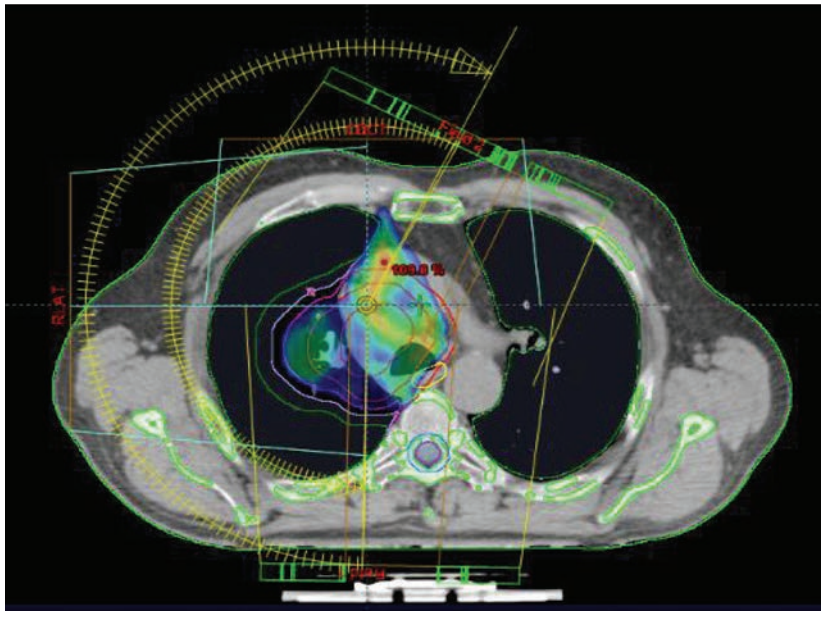


b

6.5–2 a, b pav. Parodytu atveju skirta 3D spindulinė terapija ir realizuota radikali 70 Gy suminė dozė (a). Krūtinės ląstos tomosintezės, atliktos po 3 mėn., vaizdas (b).



6.5–3 pav. Vietiškai išplitusio plaučių vėžio švitinimo tūris – navikas ir tarpuplautis. Moduliuojamo intensyvumo spindulinės terapijos būdas leido skirti radikalią gydomąją dozę neviršijant kritiniams organams leidžiamų dozių.



6.5–4 pav. Vietiškai išplitusio nesmulkių ląstelių plaučių vėžio švitinimas rotacine moduliuojamo intensyvumo spindulinės terapijos metodika.

Stereotaksinės plaučių spindulinės terapijos rekomendacijos yra nuolatos atnaujinamos ir pateikiamos ESTRO-ACRPO (ESTRO – Europos spindulinės terapijos sąjunga, ACROP – Spindulinės terapijos taryba) publikacijose [34].

Kai nėra galimybės skirti stereotaksinę spindulinę terapiją arba reikia apšvitinti didesnius tūrius (pvz., lokaliai išplitusių navikų atveju), skirtini kiti spindulinės terapijos būdai: 3D – konformali trimatė spindulinė terapija (6.5–2 pav.); IMRT – moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija (angl. *intensity-modulated radiation therapy*) (6.3–3 pav.); IGRT – vaizdais valdoma spindulinė terapija (angl. *image-guided radiation therapy* VMAT); rotacinė moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija (angl. *volumetric arc therapy*) (6.5–4 pav.).

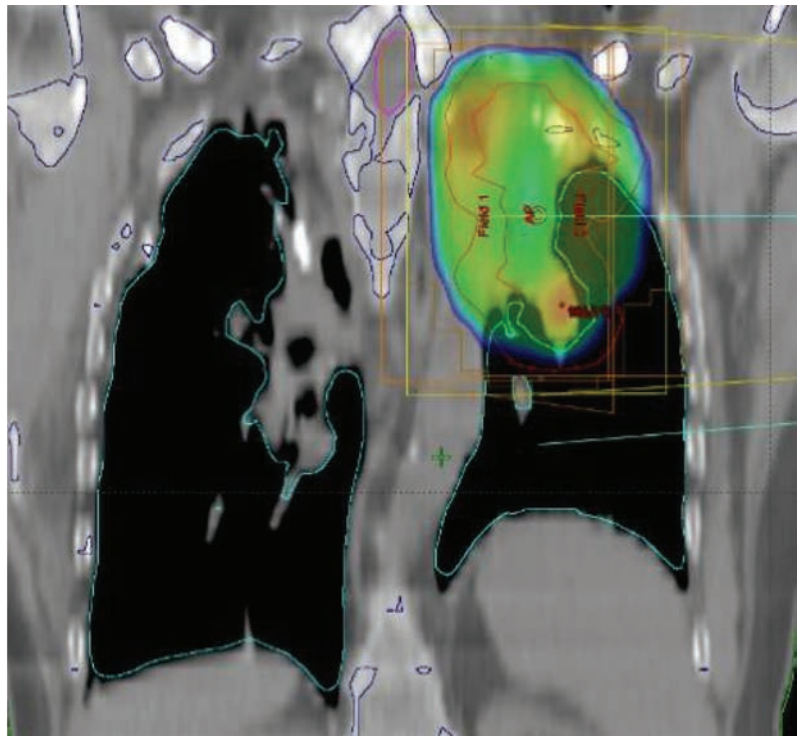
Apibendrinus naujausius tyrimų rezultatus [37, 38, 39, 45–48] daroma išvada, jog stereotaksinės spindulinės terapijos lokalios kontrolės rezultatai prilygsta operacinio gydymo rezultatams ir šis gydymo būdas vis dažniau rekomenduojamas pacientams kasdieninėje klinikinėje praktikoje.

IIIA stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymas

Lokaliai išplitęs plaučių vėžys sąlyginai skiriamas į rezektabilų ir nerezektabilų.

Rezektabilaus plaučių vėžio atveju skiriamas operacinis gydymas. Šiuo atveju spindulinė terapija yra skiriama tik jei operacija neradikali. Apibendrinus 2021 m. paskelbto tyrimo „Lung–ART NCT00410683“ ir PORT-C NCT00880971 rezultatus, šiuo metu pooperacinė spindulinė terapija po radikalios operacijos N2 ligos atveju įprastai nėra rekomenduojama. Atkreiptinas dėmesys į tai, jog nepakankamas limfmazgių pašalinimas ar patvirtintas ekstrakapsulinis ligos plitimas yra vertinami kaip neradikali R1 tipo operacija [46, 47]. Skiriama vienkartinė 2 Gy dozė, suminė 54–60 Gy dozė, būtinai atsižvelgus į plaučių funkcijų rodiklius. Po neradikalios operacijos (R2 tipo) skiriamo radikalaus spindulinio gydymo dozės yra tokios, kaip aprašyta skyrelyje apie I–II stadijos NSLPV spindulinį gydymą.

Nerezektabilios ligos atveju, jei įmanoma, turėtų būti pasirenkamas chemospindulinis gydymas. Nuo 2001 m. sutaptinis chemospindulinis gydymas laikomas standartiniu gydymo būdu, o nuo 2018 m. tęstinis gydymas imunoterapija taikomas tik po skirto radikalaus chemospindulinio gydymo. Tyrimai rodo, kad pasiekiamas vidutiniškai 5,7 proc. (nuo 18,1 proc. iki 23,8 proc.) geresnis bendras trejų metų išgyvenamumas ir 4,5 proc. geresnis penkerių metų išgyvenamumas, palyginti su nuosekliuoju chemospinduliniu gydymu [14, 15]. Chemospindulinį gydymą papildžius imunoterapija pasiekta, kad dvejus metus išgyvena 66 proc. pacientų, palyginus su 53 proc. pacientų iki imunoterapijos [52]. Tačiau sutaptinis chemospindulinis gydymas yra toksiškesnis, sukelia daugiau ūminių stemplės pažeidimų, todėl labai svarbi ligonių atranka. Šiuo būdu galima gydyti tik apie 40 proc. ligonių [16].



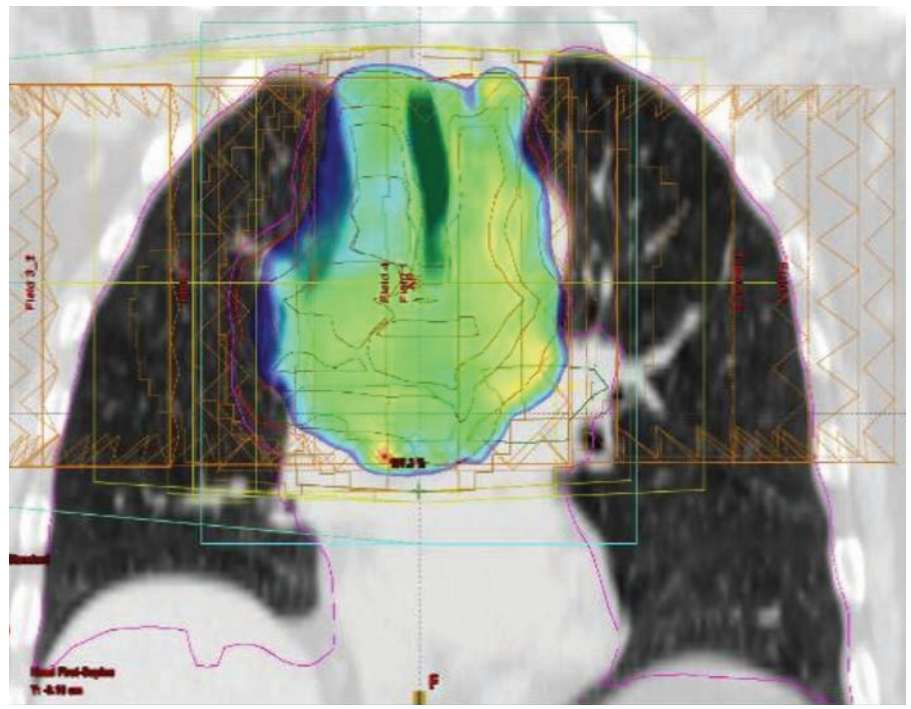
6.5–5 pav. **Plaučių viršūnės vėžio spindulinis gydymas.**

Sumažinti spindulinių reakcijų kiekį ir laipsnį bandoma pasitelkus naujas technologijas, kuriomis pirmiausia galima pagrįstai sumažinti švitinimo tūrį [17]. Kiekvienos gydymo frakcijos metu linijiniame greitintuve įmontuota vaizdinimo (tūrinės kompiuterinės tomografijos, fluoroskopijos) įranga leidžia patikslinti ligonio padėtį ir taip užtikrinti, kad navikas gautų suplanuotą gydymo dozę. Naudojant pažangias vaizdinimo technologijas, galima mažinti sveikų audinių pažeidimo tikimybę, sykiu užtikrinti gydymo radikalumą. Dėl planavimo metodikų pažangos akivaizdžiai mažėja spindulinių reakcijų ir gerėja galimybės realizuoti gydomąją dozę.

IIIB stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžio gydymas

Geros funkcinės būklės ligoniams skiriamas sutaptinis chemospindulinis gydymas, kuris, nors ir toksiškesnis, yra pranašesnis už vien spindulinį ir nuoseklųjį chemospindulinį gydymą. Nuosekliojo chemospindulinio gydymo atveju prieš radikalųjį spindulinį gydymą skiriama nuo dviejų iki keturių neoadjuvantinės chemoterapijos kursų. Blogos funkcinės būklės ligoniams skiriamas paliatyvusis spindulinis gydymas.

Koks spindulinio gydymo būdas – radikalusis ar paliatyvusis – turėtų būti pasirinktas, vertinama atsižvelgus į numatomą švitinimo tūrį, bendrą ligonio būklę ir plaučių funkcijos rodiklius.



6.5–6 pav. **Vietiškai išplitusio smulkių ląstelių plaučių vėžio švitinimo tūris.**

Pagal numatomą švitinimo tūrį šios stadijos vėžiu sergantys ligoniai sąlyginai skirstomi į du pogrupius: [T1–3, N3] ir [T4, N2–3]. Kai navikas didelis, o ligonio funkcinė būklė bloga, vengiant didelio gydymo toksiškumo tūris apibrėžiamas po chemoterapijos. Sutaptinio chemospindulinio gydymo absoliučiosios kontraindikacijos yra šios: ligonio funkcinė būklė pagal ECOG skalę yra 3 arba 4 balai (kai ligonio funkcinė būklė yra 2 balai – sprendžiama individualiai), kūno masės sumažėjimas daugiau kaip 5 proc. per paskutinius 3 mėn., FEV_1 ≤1 l, DLCO <40 proc. būtinojo dydžio.

Plaučio viršūnės nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (Pankosto naviko) spindulinis gydymas

Galimas priešoperacinis chemospindulinis gydymas arba radikali spindulinė terapija. Pirmuoju atveju vienkartinė dozė turėtų būti 1,8 Gy, suminė – 45 Gy, skiriama kartu su chemoterapija. Po chemospindulinio gydymo įmanomas operacinis gydymas. Ligoniams, kurie netinkami operaciniam gydymui ir chemoterapijai, gali būti skiriamas tik radikalusis spindulinis gydymas, kurio suminė dozė – iki 70 Gy (6.5–5 pav.).

IV stadijos nesmulkių ląstelių plaučių vėžio oligometastazinės ligos spindulinis gydymas

Oligometastazinės ligos terminas pasiūlytas 1995 m., šiuo metu tai vis intensyviau klinikiniuose tyrimuose analizuojama sritis. Vienareikšmiško oligometastazinės ligos apibrėžimo nėra, tačiau dažniausias šios ligos apibūdinimas yra toks: tai sistemiškai išplitusi liga, kai metastazių skaičius yra gana ribotas (dažniausiai iki 5), reikalaujanti maksimaliai radikalaus gydymo ir turinti palankią prognozę [49]. Įvairios spindulinės terapijos metodikos bei derinimo su sisteminiu gydymu, įskaitant ir imunoterapiją, būdai nagrinėjami daugelyje klinikinių tyrimų. Oligometastazinės plaučių vėžio ligos atvejais lokalaus gydymo (dažniausiai stereotaksinės spindulinės terapijos) skyrimas lėmė geresnius ligos iki progresavimo bei bendro išgyvenamumo rezultatus, tai pat rečiau reikėjo skirti paliatyvųjį bei sisteminį gydymą [50].

Smulkių ląstelių plaučių vėžio spindulinis gydymas

Klinikinių tyrimų duomenimis, smulkių ląstelių plaučių vėžio (SLPV) spindulinis gydymas (6.5–6 pav.), skiriamas kartu su chemoterapija, pagerina ligonių išgyvenamumą, palyginti vien tik su chemoterapija. SLPV spindulinio gydymo principai [49]:

1. Lokaliai išplitusios ligos atveju skiriamas sutaptinis chemospindulinis gydymas. Spindulinis gydymas gali būti skiriamas kartu su pirmu arba antru chemoterapijos kursu. Sutaptinis chemospindulinis gydymas yra efektyvesnis negu nuoseklusis, bet toksiškesnis, todėl skirtinas tik geros funkcinės būklės ligoniams.
2. Nuoseklusis chemospindulinis gydymas skiriamas po keturių chemoterapijos kursų.
3. Blogos funkcinės būklės ligoniams spindulinis gydymas neskiriamas arba skiriamas tik simptomams lengvinti.
4. Jei po chemospindulinio gydymo pasiekiama visiška naviko regresija, skirtinas profilaktinis galvos smegenų švitinimas.
5. Jei išplitusios ligos atveju po galvos smegenų švitinimo ir chemoterapijos pirminis navikas sumažėjo, rekomenduojama skirti spindulinį pirminio plaučių vėžio gydymą [43].

Profilaktinis galvos smegenų švitinimas

Skiriant profilaktinį galvos švitinimą sumažėja vėžio plitimo į galvos smegenis atvejų, pailgėja bendras išgyvenamumas. Trejų metų išgyvenamumo rodiklį pasiekia 20,7 proc. ligonių, kuriems atliktas profilaktinis galvos švitinimas, palyginti su 15,3 proc. ligonių, kuriems šis gydymas neskirtas [28]. Įprastai vienkartinė dozė yra 2,5 Gy, suminė dozė – 25 Gy. Dozė, tenkanti Amono ragui (hipokampui), turi būti

kiek įmanoma mažesnė, kad sumažėtų neurotoksinių reakcijų rizika [29]. Profilaktinio galvos švitinimo pagrįstumas šiuo metu intensyviai tiriamas, tačiau kol kas kasdienėje praktikoje šis gydymas yra rekomenduojamas.

Paliatyvusis spindulinis gydymas

Paliatyviojo spindulinio gydymo dažniausios indikacijos yra viršutinės tuščiosios venos ar nugaros smegenų suspaudimo sindromas, dauginės metastazės kauluose, metastazės galvos smegenyse [50, 51]. Viršutinės tuščiosios venos suspaudimo sindromas pasitaiko 2–4 proc. plaučių vėžiu sergančių ligonių [31], nugaros smegenų suspaudimo sindromas – maždaug 6 proc. šių ligonių. Plaučių vėžio metastazių kauluose aptinkama iki 40 proc. ligonių [31]. Galvos smegenyse metastazių randama 20–50 proc. NSLPV sergančių ir 50–80 proc. SLPV sergančių ligonių [32]. Paliatyviosios plaučių vėžio spindulinės terapijos dozavimas pateikiamas 6.5–2 lentelėje.

6.5–2 lentelė. Plaučių vėžio paliatyviosios spindulinės terapijos dozės ir frakcionavimas.

Klinikinė situacija	Būklė pagal ECOG	Metodas	Vienkartinė dozė	Suminė dozė, Gy	Frakcijų skaičius	Trukmė, d. d.
MTS galvos smegenyse, pavienės	0–2	SBRT*				
Metastazės tūris: 1–4 cm^3 4–10 cm^3 10 cm^3			 24 20–22 18	 24 20–22 18	 1	 1
MTS galvos smegenyse, dauginės	>2	3D	3 4 5	30 20 20	10 5 4	10 5 4
MTS kauluose, pavienės	0–2	SBRT*	20 12	20 12	1	1
MTS kauluose, dauginės	>2	IMRT VMAT 3D*	4 5 8	20 20 8	5 4 1	5 4 1
Viršutinės tuščiosios venos suspaudimo sindromas	0–3	IMRT VMAT* 3D	3 4 5 8	30 20 20 8	10 5 4 1	10 5 4 1
Nugaros smegenų suspaudimo sindromas	0–2 >2	IMRT* VMAT 3D	3 4 5 8	30 20 20 8	10 5 4 1	10 5 4 1

Santrumpos. ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Gy – grėjus. d. d. – darbo dienos. MTS – metastazė. SBRT – stereotaksinė spindulinė terapija. IMRT – moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija. VMAT – rotacinė moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija. 3D – trimatė konformali spindulinė terapija. *Pirmos eilės gydymo metodas.

Kiti spindulinio gydymo būdai

Kartais kaip paliatyviojo gydymo metodas skiriama endobronchinė brachiterapija. Ji gali palengvinti plaučių vėžio sukeliamus simptomus. Daugiau apie brachiterapiją skaitykite 8.2 sk. „Bronchoskopiniai plaučių vėžio gydymo metodai“. Endobronchinė radioterapija gali būti skiriama kartu su išorine spinduline terapija [33].

Intraoperacinė spindulinė terapija – kol kas eksperimentinis gydymo metodas. Manoma, jog šio metodo pranašumas – galimybė skirti didesnę vienkartinę dozę papildomai nesukeliant didesnių spindulinių reakcijų [33]. Gydymo neutronais reikšmė kol kas ištirta nepakankamai [33].

Spindulinės terapijos komplikacijos

Kaip ir kiekvienas gydymas, spindulinis plaučių vėžio gydymas sukelia nepageidaujamų reakcijų ir komplikacijų, iš jų svarbiausios – ūminis ir lėtinis radiacinis pneumonitas, ezofagitas bei širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai. Plaučių pažeidimo tikimybė yra apskaičiuojama pagal dozės ir tūrio histogramas ir vidutinę plaučiams tenkančią dozę [25, 26]. Santykinai saugi yra 20 Gy dozė, kai neviršija 30–35 proc. plaučių tūrio, o vidutinė plaučių dozė – ne didesnė kaip 20 Gy. Jas viršijus kyla didelė plaučių pažeidimo tikimybė.

Stemplės pažeidimo tikimybei vertinti vieno metodo nėra. Manoma, kad vidutinė stemplei tenkanti dozė neturėtų būti didesnė kaip 34 Gy [27]. Siekiant prognozuoti pospindulinio stemplės pažeidimo riziką, tikslinga vertinti stemplės gautos dozės ir tūrio santykį pagal dozės ir tūrio histogramą. Remiantis histograma, dozės neturi viršyti šių dydžių: mažiau negu 50 proc. stemplės tūrio gali tekti iki 35 Gy (V35 <50 proc.); mažiau negu 40 proc. stemplės tūrio – iki 50 Gy (V50 <40 proc.); mažiau negu 20 proc. stemplės tūrio – iki 70 Gy (V70 <20 proc.). Norint išvengti greta esančių organų ir audinių lėtinių pažeidimų, laikomasi šių dozių apribojimų: pagrindiniams bronchams maksimali leidžiama dozė yra 75 Gy, peties rezginiui – 66 Gy, širdžiai – 46 Gy.

Pastebėta, kad kai kurie chemoterapijos preparatai, skiriami kartu su spinduline terapija, lemia stipresnius spindulinės terapijos sukeliamus pažeidimus (pvz., gemcitabinas – sunkesnį stemplės pažeidimą, o docetakselis – radiacinį pneumonitą) [26]. Imunoterapijos preparatų skyrimas kartu su spinduline terapija kol kas nagrinėjamas tik antros fazės klinikiniuose tyrimuose [42].

Literatūra

1. Cox JD, Kian Ang K. Radiation oncology: rationale technique, results. 9th edition. Mosby Elsevier, 2010.
2. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J et al. (eds.). AJCC Cancer staging manual and handbook. 7th edition. Springer, 2010.

3. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG et al. Cancer care Ontario and the American society of clinical oncology guideline for adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIA resectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5506–5518.
4. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1210–1215.
5. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C et al. European organisation for research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of highdose, high-precision radiotherapy for lung cancer. J Clin Oncol 2010; 20: 5301–5310.
6. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. Radiother Oncol 2010; 94: 1–11.
7. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. J Thorac Oncol 2009; 4: 976–982.
8. Lo SL, Fakiris AJ, Papiez L, Abduhlrahman R, McGarry RC et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. Anticancer Ther 2008; 8: 87–98.
9. Phernambucq EC, Palma DA, Vincent A, Smit EF, Senan S. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. Lung Cancer 2011; 74: 451–456.
10. Timmerman RT. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for early-stage lung cancer: who's down for the count? J Clin Oncol 2010; 28: 907–909.
11. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant navelbine international trialist association (ANITA) randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 695–701.
12. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2181–2190.
13. De Ruysscher D, Botterweck A, Dirx M, Pijls-Johannesma M, Wanders R et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. Ann Oncol 2009; 20: 98–102.
14. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International atomic energy agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 335–342.
15. Hansen E, Roach III M. Handbook of evidence-based radiation oncology. 2nd edition. Springer, 2018.
16. McGibney C, Holmberg O, McClean B, Williams C, McCrea P et al. Dose escalation of chart in non-small cell lung cancer: is three-dimensional conformal radiation therapy really necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 339–350.
17. Lavrenkov K, Singh S, Christian JA, Partridge M, Nioutsikou E et al. A potential to reduce pulmonary toxicity: The use of perfusion SPECT with IMRT for functional lung avoidance in radiotherapy of non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2007; 83: 156–162.
18. Gomez D, Jeter MD, Komaki R, Cox DJ. Advances in radiation oncology in lung cancer. Springer, 2012.
19. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee, Lancet 1997; 350: 161–165.
20. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 29: 23–33.

21. De Ruysscher D, Faivre-Finn D, Nestle U, Hurkmans C, Le Péchoux C, Price A, Senan S. European organisation for research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of highdose, high-precision radiotherapy for lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 5301–5310.
22. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 109–122.
23. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, Komiyama T, Tanaka S et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: A good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. Lung Cancer 2003; 40: 79–84.
24. Lawrence TS (ed.). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Cancer: Principles & Practice. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
25. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. Cancer J Clin 2000; 50: 7–33.
26. Jeremic B (ed.). Advances in radiation oncology in lung cancer. 2nd edition. Springer, 2011.
27. Guckenberger M. Advances in stereotactic body radiotherapy. J Thorac Oncol 2017; 12: 1S.
28. Huang TC, Hsiao CY, Chien CR, Liang JA, Shih TC, Zhang GG. IMRT treatment plans and functional planning with functional lung imaging from 4D-CT for thoracic cancer patients. Radiat Oncol 2013; 8: 3.
29. Chang JY, Senan S. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol 2015; 16: e427.
30. Simone CB, Dorsey JF. Additional data in the debate on stage I non-small cell lung cancer: surgery versus stereotactic ablative radiotherapy. Ann Transl Med 2015; 3: 172.
31. Shah JL, Loo Jr BW. Stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. Semin Radiat Oncol 2017; 27: 218–228.
32. Chen H, Louie AV. SABR vs limited resection for non-small cell lung cancer: are we closer to an answer? Curr Treat Options Oncol 2016; 17: 27.
33. Roelofs E, Engelsman M, Rasch C, Persoon L, Qamhiyeh S et al. Results of a multicentric in silico clinical trial (ROCOCO): comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012; 7: 165–176.
34. Liao ZX. Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. ASCO 2016. Abstract 8500.
35. Ligang Xing, Gang Wu, Lvhua Wang. A multicenter, randomized, open-label, phase II trial of erlotinib versus etoposide plus cisplatin with concurrent radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl.): abstr 8531.
36. Slotman BJ. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015; 385: 36–42.
37. Syed YA, Stokes W, Rupji M. Surgical outcomes for early stage non-small cell lung cancer at facilities with stereotactic body radiation therapy programs. Chest 2022; 161: 833–844.
38. Faivre-Finn C, Edwards JG, Hatton M. Postoperative radiation therapy should not be used for the therapy of stage III-N2 NSCLC. J Thorac Oncol 2022; 17: 197–199.
39. Liu J. Postoperative radiation therapy should be used for completely resected stage III-N2 NSCLC in select patients. J Thorac Oncol 2022; 17: 197–199.
40. Votta C, Cusumano D, Boldrini L, Dinapoli N, Placidi L et al. Delivery of online adaptive magnetic resonance guided radiotherapy based on isodose boundaries. Phys Imaging Radiat Oncol 2021; 18: 78–81.
41. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. The Lancet Oncol 2020; 21: e18–e28.

42. Harrow S, Palma DA, Olson R. Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET) extended long-term outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2022: S0360-3016(22)00412-6.
43. Dercle L, Henry T, Carré A, Paragios N, Deutsch E, Robert C. Reinventing radiation therapy with machine learning and imaging bio-markers (radiomics): State-of-the-art, challenges and perspectives. Methods 2021; 188: 44–60.
44. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S et al. Overall survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379: 2342–2350.
45. Cytlak UM, Dyer DP, Honeychurch J, Williams KJ, Travis MA, Illidge TM. Immunomodulation by radiotherapy in tumour control and normal tissue toxicity. Nat Rev Immunol 2022; 22: 124–138.
46. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. Lancet Oncol 2021; 22: 1448–1457.
47. Louie AV, Tjong MC, Siva S. Surgery versus SABR for early-stage lung cancer-time to call it a draw? Lancet Oncol 2021; 22: 1355–1357.
48. Park HS, Detterbeck FC, Madoff DC, Bade BC, Kumbasar U et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 4: systematic review of evidence involving SBRT and ablation. J Thorac Dis 2022; 14: 2412–2436.
49. Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ et al. Radiation therapy for small cell lung cancer: An ASTRO clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2020; 10: 158–173.
50. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2018; 8: 245–250.
51. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR et al. Radiation therapy for brain metastases: An ASTRO clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2022; 12: 265–282.

7. GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS

7.1 Plaučių vėžio prognozė

Ligos prognozė gali būti apibrėžiama kaip galimybė būti išgydytam ar galimybė išgyventi tam tikrą laiką. Onkologinių ligų atveju dažniausiai yra pateikiami išgyvenamumo rodikliai, kurie apibendrintai parodo, kokia dalis vėžiu susirgusių ligonių išgyvena penkerius metus. Plaučių vėžio prognozė yra bloga, palyginti su kitų lokalizacijų piktybiniais navikais. Viena iš priežasčių, lemiančių blogą plaučių vėžio prognozę, yra besimptomė ligos eiga ankstyvose stadijose ir gerų ankstyvo plaučių vėžio atrankos kriterijų bei metodų nebuvimas. Antroji priežastis – biologinės plaučių vėžio savybės, kurios yra skirtingos įvairiems ligoniams. Kitos priežastys – tabako rūkymo (svarbiausio plaučių vėžio rizikos veiksnio) sąlygojamos gretutinės ligos – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, koronarinė širdies liga, kitos aterosklerozės sukeltos ligos, vyresnis ligonių amžius [1, 2].

Plaučių vėžio eiga ir prognozė priklauso nuo ligos stadijos (pirminio vėžio lokalizacijos, jo dydžio, metastazių kiekio ir vietos), histologinės formos, vėžio biologinių savybių, bendros ligonio sveikatos būklės, gretutinių ligų, rizikos veiksnių (pvz., rūkymo) buvimo, amžiaus (žr. 5.2 sk. „Plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai veiksniai“), medicininės pagalbos galimybių ir kt. [3–5].

Apskritai paėmus, išsivysčiusiose šalyse plaučių vėžiu sergančių žmonių gyvenimo trukmė ilgėja. Per pastaruosius 20 metų tokių ligonių vidutinė gyvenimo trukmė pailgėjo daugiau kaip 40 proc. Moterų ir asmenų, sergančių adenokarcinoma, pailgėjo dar daugiau [6]. Šie pokyčiai daugiausia sietini su plaučių vėžio biologine (taikinių) terapija ir imunoterapija [7, 8].

Toliau pateikiama ligonių, sergančių plaučių vėžiu, prognozė. Pateiktus duomenis reikia vertinti kaip orientacinius, nes, kaip jau buvo minėta, jie priklauso nuo daugelio veiksnių. Žinotina, kad „realaus gyvenimo“ tyrimuose gauti ligos prognozės duomenys dažniausiai yra blogesni – net ir tinkamai gydomų ligonių gyvenimo trukmė yra mažesnė, o penkerių metų išgyvenamumo rodikliai yra blogesni, negu rodo

tų pačių vaistų bei gydymo metodų registraciniai tyrimai [9–12]. Todėl kiekvienu atveju prognozė yra skirtinga.

Negydomo plaučių vėžio prognozė. Duomenų apie natūralią ligos eigą yra nedaug dėl objektyvių priežasčių. Ją galima stebėti tik kai ligoniui neskiriamas aktyvus gydymas. Vidutinė ligonių, sergančių nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), gyvenimo trukmė neskiriant gydymo, kai jis diagnozuotas I–II stadijos, III stadijos ir IV stadijos, yra atitinkamai 10 mėn., 5–6 mėn. ir 2–3 mėn., o vienerių metų išgyvenamumas – atitinkamai 39 proc., 17 proc. ir 9 proc. Penkerius metus be specifinio gydymo išgyvena tik 2 proc. I–II stadijos ligonių. Bendra vidutinė negydomų NSLPV ligonių gyvenimo trukmė yra 7–12 mėn. [13–15].

Negydomų išplitusiu smulkių ląstelių plaučių vėžiu (SLPV) sergančių ligonių gyvenimo trukmės mediana yra apie 7 savaitės, o neišplitusiu SLPV – apie 14 savaičių [16].

Gydomo plaučių vėžio prognozė. Bendrasis (imant visas stadijas ir histologines formas) 1, 3, 5 ir 10 metų išgyvenamumas yra atitinkamai 30–70 proc., 12–40 proc., 10–30 proc. ir 6–16 proc. Penkerių metų išgyvenamumo prognozė, kai yra simptomų nesukelianti plaučių vėžio eiga, yra apie 20 proc., kai yra tik pirminio naviko simptomai – apie 10 proc., paraneoplazinių sindromų simptomai – apie 5 proc., metastazės – 0 proc. [5, 15, 17].

Duomenys apie tinkamai (pagal šiuolaikines rekomendacijas) gydomų ligonių, sergančių NSLPV, penkerių metų išgyvenamumo prognozę, priklausančią nuo tarptautinės plaučių vėžio stadijų klasifikacijos, labai skiriasi. Rodikliai yra maždaug tokie: I stadija – 34–70 proc., II stadija – 15–50 proc., III stadija – 3–17 proc., IV stadija – 1 proc. [17–19]. Kaip jau buvo minėta, ligos prognozė priklauso nuo įvairių veiksnių. Jaunesnių asmenų, ypač nerūkančių, geros funkcinės būklės, sergančių adenokarcinoma gali būti daug geresnė negu nurodyta pirmiau. Taip pat ji gali būti geresnė asmenų, kurių PD-L1 (savalaikės ląstelės žūties (angl. *programmed death-ligand 1*) receptoriaus) raiška naviko audinyje yra ≥50 proc. ir jiems skiriama pirmos eilės imunoterapija [10–12, 20].

Gydomų SLPV sergančių ligonių penkerių metų gyvenimo trukmė, kai liga neišplitusi, yra 7–26 proc., o kai išplitusi – mažiau negu 3 proc. [17, 18]. Pavieniais atvejais I stadijos SLPV sergančių ligonių penkerių metų gyvenimo trukmė gali siekti 50 proc. [21, 22].

Jei plaučių vėžį komplikuoja navikinės kilmės eksudacinis pleuritas, 3 mėn. gyvena apie 50 proc., o 12 mėn. – apie 3 proc. ligonių [18].

Mirties priežastys. Mirties priežastis gali būti pats plaučių vėžys (sukėlęs kvėpavimo nepakankamumą, obturacinę pneumoniją, kraujavimą iš plaučių, maligninį pleuritą ar kt.), jo metastazės (dažniausiai į smegenis, kepenis, perikardą), plaučių arterijos trombinė embolija ar pasunkėjusi gretutinė plaučių, širdies, inkstų ar kita liga [22, 23].

Retai ligonio mirtį lemia plaučių vėžiui gydyti skiriamas gydymas. Chemoterapijos sukeltos komplikacijos būna tiesioginė mirties priežastis (dažniausiai dėl infekcijos) 1–3 proc. atvejų. Radioterapija komplikuojasi mirtimi maždaug 4 proc. ligonių, o konkurentinė chemoradioterapija – maždaug 5 proc. atvejų [13, 18, 25–28]. Mirštamumas po chirurginio gydymo (per 3 mėn. nuo operacijos) yra apie 7 proc. [29].

Savaiminė dalinė ar visiška plaučių vėžio regresija. Individuali plaučių vėžio prognozė yra nenuspėjama net ir tais atvejais, kai iš pradžių matoma radiologinių ar kitų ligos progresavimo požymių. Labai retais atvejais galimà savaiminė ligos regresija. Savaiminės dalinės ir visiškos plaučių vėžio regresijos atvejai reguliariai aprašomi medicinos literatūroje. Aprašyta ne mažiau kaip dvidešimt dokumentuotų savaiminės plaučių vėžio (įskaitant išplitusio) regresijos atvejų. Manoma, kad savaiminė vėžio regresija pasitaiko rečiau kaip 0,001 proc. atvejų. Jos priežastys ne visai aiškios [30–42].

Lietuvos duomenys. Vėžio registro duomenimis, mūsų šalyje (imant visas stadijas ir visas histologines formas) susirgusiųjų plaučių vėžiu penkerių metų išgyvenamumas yra maždaug 9 proc., moterų jis yra geresnis nei vyrų (atitinkamai 12,6 proc. ir 7,0 proc.). Ligos prognozė yra geresnė, jei liga diagnozuojama jaunesniam asmeniui: jei iki 60 metų, penkerių metų išgyvenamumas yra apie 12 proc., 60–79 metų – apie 7 proc., o 80 metų ir daugiau – tik apie 4 proc.

Prognozė taip pat geresnė, jei liga aptinkama anksčiau. Diagnozavus I stadijos plaučių vėžį, penkerių metų išgyvenamumas siekia 43 proc., II stadijos – apie 20 proc., III stadijos – 6 proc., o jei liga diagnozuota IV stadijos – mažiau kaip 1 proc. Geriausias penkerių metų išgyvenamumas yra jei diagnozuota adenokarcinoma, arba plokščių ląstelių karcinoma (13 proc. ir 11 proc.). Diagnozavus SLPV, penkerių metų išgyvenamumas yra tik apie 4 proc.

Literatūra

1. Nemesure B, Albano D, Nemesure A. Shortand long-term survival outcomes among never smokers who developed lung cancer. Cancer Epidemiol 2021; 75: 102042.
2. Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, Mas A, Bertran S et al. Prognostic value of symptoms at lung cancer diagnosis: a three-year observational study. J Thorac Dis 2021; 13: 1485–1494.
3. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M et al. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. Lancet Oncol 2016; 17: 1203–1216.
4. Su XD, Xie HJ, Liu QW, Mo YX, Long H, Rong TH. The prognostic impact of tumor volume on stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2017; 104: 91–97.
5. Nemesure B, Albano D, Nemesure A. Shortand long-term survival outcomes among never smokers who developed lung cancer. Cancer Epidemiol 2021; 75: 102042.
6. Hu S, Zhang W, Guo Q, Ye J, Zhang D et al. Prognosis and survival analysis of 922,317 lung cancer patients from the US based on the most recent data from the SEER database (April 15, 2021). Int J Gen Med 2021; 14: 9567–9588.

7. Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Raez LE et al. Immunotherapy at any line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote-CLICaP). Thorac Cancer 2020; 11: 353–361.
8. Hsu JC, Wei CF, Yang SC, Lin PC, Lee YC, Lu CY. Lung cancer survival and mortality in Taiwan following the initial launch of targeted therapies: an interrupted time series study. BMJ Open 2020; 10: e033427.
9. Cramer-van der Welle CM, Peters BJM, Schramel FMNH, Klungel OH, Groen HJM, van de Garde EMW. Systematic evaluation of the efficacy-effectiveness gap of systemic treatments in metastatic non-small cell lung cancer. Eur Respir J 2018; 52: 1801100.
10. Kehl KL, Greenwald S, Chamoun NG, Manberg PJ, Schrag D. Association between first-line immune checkpoint inhibition and survival for Medicare-insured patients with advanced non-small cell lung cancer. JAMA Netw Open 2021; 4: e2111113.
11. Cortellini A, Cannita K, Tiseo M, Cortinovis DL, Aerts JGJV et al. Post-progression outcomes of NSCLC patients with PD-L1 expression ≥ 50% receiving first-line single-agent pembrolizumab in a large multicentre real-world study. Eur J Cancer 2021; 148: 24–35.
12. Sankar K, Bryant AK, Strohbehn GW, Zhao L, Elliott D et al. Real world outcomes versus clinical trial results of durvalumab maintenance in veterans with stage III non-small cell lung cancer. Cancers (Basel) 2022; 14: 614.
13. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. J Thorac Oncol 2008; 3: 781–792.
14. Hgde L, Wolf J, McCracken S, Yesner R. Natural course of inoperable lung cancer. Chest 1973; 64: 309–312.
15. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. Systematic Reviews 2013; 2: 10.
16. Greco FA, Oldham RK. Clinical management of patients with small cell lung cancer. In: Greco FA, Oldham RK, Bunn PA, editors. Small cell lung cancer. New York: Grune and Stratton, 1981, p. 353–379.
17. David EA, Daly ME, Li CS, Chiu CL, Cooke DT et al. Increasing rates of no treatment in advanced-stage non-small cell lung cancer patients: a propensity-matched analysis. J Thorac Oncol 2017; 12: 437–445.
18. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's clinical oncology e-book. 6th ed. Elsevier, Inc., 2020, p. 1108–1158e16.
19. Yang CJ, Wang H, Kumar A, Wang X, Hartwig MG et al. Impact of timing of lobectomy on survival for clinical stage IA lung squamous cell carcinoma. Chest 2017; 152: 1239–1250.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50. J Clin Oncol 2021; 39: 2339–2349.
21. Licker MJ, Widikker I, Robert J et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg 2006; 81: 1830–1837.
22. Huber RM, Tufman A. Update on small cell lung cancer management. Breathe 2012; 8: 315–330.
23. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1552–1557.
24. Janssen-Heijnen MLG, van Erning FN, De Ruysscher DK, Coebergh JWW, Groen HJM. Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis. Ann Oncol 2015; 26: 902–907.
25. Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H et al. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. Thorac Oncol 2012; 7: 177–182.

26. Ochi N, Hotta K, Takigawa N, Oze I, Fujiwara Y et al. Treatment-related death in patients with small-cell lung cancer in phase III trials over the last two decades. PLoS One 2012; 7: e42798.
27. Fujiwara Y, Hotta K, Di Maio M, Kiura K, Takigawa N et al. Time trend in treatment-related deaths of patients with advanced non-small-cell lung cancer enrolled into phase III trials of systemic treatment. Ann Oncol 2011; 22: 376–382.
28. Zhao J, Xia Y, Kaminski J, Hao Z, Mott F et al. Treatment-related death during concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized studies. PLoS One 2016; 11: e0157455.
29. Hu Y, McMurry TL, Wells KM, Isbell JM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Postoperative mortality is an inadequate quality indicator for lung cancer resection. Ann Thorac Surg 2014; 97: 973–979.
30. Kappauf H, Gallmeier WM, Wiinsch P, Mittelmeier H-O, Birkmann J et al. Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. Case report, review of literature, and discussion of possible biological pathways involved. Ann Oncol 1997; 8: 1031–1039.
31. Lee Y-S, Kang H-M, Jang P-S, Jung S-S, Kim J-M et al. Spontaneous regression of small cell lung cancer. Respirology 2008; 13: 615–618.
32. Gladwish A, Clarke K, Bezjak A. Spontaneous regression in advanced non-small cell lung cancer. BMJ Case Reports 2010; 10.1136/bcr.07.2010.3147.
33. Hwang ED, Kim YJ, Leem AY, Ji A-Y, Choi Y et al. Spontaneous regression of non-small cell lung cancer in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. Tuberc Respir Dis 2013; 75: 214–217.
34. Lopez-Pastorini A, Plönes T, Brockmann M, Ludwig C, Beckers F, Stoelben E. Spontaneous regression of non-small cell lung cancer after biopsy of a mediastinal lymph node metastasis: a case report. J Med Case Rep 2015; 9: 217.
35. Ogawa R, Watanabe H, Yazaki K, Fujita K, Tsunoda Y et al. Lung cancer with spontaneous regression of primary and metastatic sites: a case report. Oncol Lett 2015; 10: 550–552.
36. Park YH, Park BM, Park SY, Choi JW, Kim SY et al. Spontaneous regression in advanced squamous cell lung carcinoma. J Thorac Dis 2016; 8: E235–E239.
37. Marques C, Queiroga H, Marques M, Moura C. Spontaneous regression of a pulmonary adenocarcinoma after core needle biopsy. Autops Case Rep [Internet] 2017; 7: 20–25.
38. Miyoshi Y, Takayashiki N, Satoh H. Spontaneous regression of FDG/PET positive lung adenocarcinoma in an elderly man. Adv Respir Med 2017; 85: 246–249.
39. Esplin N, Fergiani K, Legare TB, Stelzer JW, Bhatti H, Ali SK. Spontaneous regression of a primary squamous cell lung cancer following biopsy: a case report. J Med Case Rep 2018; 12: 65.
40. Yoon HY, Park HS, Cho MS, Shim SS, Kim Y, Lee JH. Spontaneous remission of advanced progressive poorly differentiated non-small cell lung cancer: a case report and review of literature. BMC Pulm Med 2019; 19: 210.
41. Jeong JH, Choi PJ, Yi JH, Jeong SS, Lee KN. Lymph node metastasis after spontaneous regression of non-small cell lung cancer. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2019; 52: 119–123.
42. Shatola A, Nguyen K, Kamangar E, Daly ME. Spontaneous regression of non-small cell lung cancer: a case report and literature review. Cureus 2020; 12: e6639.

7.2 Plaučių vėžiu sergančių ligonių stebėjimo principai

Vadovaujantis RECIST (versija 1.1) ar iRECIST kriterijais dabar įprasta plaučių vėžio gydymo veiksmingumą vertinti kas du ar tris sisteminio gydymo kursus (žr. 7.3 sk. „Radiologinis plaučių vėžio dinamikos vertinimas“), o gydymo komplikacijas – viso gydymo laikotarpiu. Taip pat šiais kriterijais siūloma vadovautis skiriant tiek biologinę terapiją, tiek gydymą imuninę sistemą stimuliuojančiais monokloniniais antikūnais. Gydymo veiksmingumui ir galimam atkryčiui vertinti rekomenduojama krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT). Metastazių atsiradimui ir kitimui vertinti atliekami ir kitų organų vaizdiniai tyrimai [1–3].

Kiekvienam plaučių vėžiu sergančiam ligoniui po radikalaus ar neradikalaus gydymo turi būti sudaromas individualus tolesnės stebėsenos planas. Rekomenduojama, kad stebėseną vykdytų ligonio šeimos gydytojas ir jį gydęs gydytojas specialistas (pulmonologas), kuris prireikus rekomenduotų papildomus tyrimus, gydymą. Atsiradus naujų simptomų, ligonis turi būti siunčiamas atitinkamam gydytojui specialistui, kuris galėtų patikslinti šių simptomų kilmę [4, 5].

Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių stebėjimas. Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius ligonius rekomenduojama patikrinti praėjus 1–2 mėn. po radikaliojo gydymo. Šio patikrinimo tikslas – aptikti galimas tokio gydymo sukeltas komplikacijas. Jei po radikaliojo NSLPV gydymo ligonių funkcinė būklė išlieka gera, pirmuosius dvejus trejus metus juos rekomenduojama tirti kas 6 mėn., o vėliau – vieną kartą per metus bent penkerius metus. Šio patikrinimo tikslas yra aptikti galimą naviko atsinaujinimą, antrą pirminį plaučių vėžį [4–8]. Trečiaisiais metais ir vėliau vertinimui rekomenduojama atlikti mažų dozių kompiuterinę tomografiją (MDKT) [8].

Optimalus NSLPV sergančių ligonių stebėjimo dažnis po neradikalaus gydymo dėl įrodymų stokos nežinomas [9, 10]. Dažniausiai tokius ligonius reikėtų stebėti kas 3 mėn. bent jau pirmuosius 3 metus, paskui – kas 6 mėn. 2 metus. Vėliau – vieną kartą per metus, tam naudojant MDKT [4–6].

Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių stebėjimas. Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančių asmenų gydymo stebėjimo dažnis dėl įrodymų stokos taip pat nežinomas [11]. Pirmuosius metus juos rekomenduojama stebėti kas 2–3 mėnesius, antruosius ir trečiuosius metus – kas 3–6 mėn., vėliau – vieną kartą per metus [4, 5, 7, 8, 12]. Ligoniams, kuriems nebuvo skirtas profilaktinis galvos sme-

genų švitinimas, rekomenduojama atlikti galvos magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) kas 3 mėn. pirmaisiais metais ir kas 6 mėn. antraisiais metais [8].

Kaskart ligoniui apsilankius reikėtų atlikti klinikinį ištyrimą ir krūtinės ląstos KT, o pagal poreikį – ir kitos lokalizacijos vaizdinius tyrimus. Plaučių vėžiu sergančio ligonio stebėjimas atliekant krūtinės ląstos KT apibendrintas 7.2–1 lentelėje.

Kitos rekomendacijos. Bendrasis, biocheminis kraujo tyrimas, pozitronų emisijos tomografija su KT (PET-KT), skreplių citologinis, vėžio žymenų tyrimai ir fluorescencinė bronchoskopija plaučių vėžio eigai vertinti nerekomenduojami. Visiems ligoniams patariama nerūkyti [4–9].

Vertinant gydymo efektyvumą pagal RECIST kriterijus, susiduriama ir su tam tikrais sunkumais. Naviko padidėjimas dėl intranavikinės kraujosruvos ar nekrozės gali būti klaidingai įvertintas kaip ligos progresavimas. Tuomet reikėtų atlikti MRT arba PET-KT, kurie padėtų šiuos pokyčius atskirti [13]. Jei galimybių atlikti minėtus tyrimus nėra, rekomenduojama po mėnesio pakartoti krūtinės ląstos KT. Sudėtinga vertinti ir neišmatuojamų pokyčių, pavyzdžiui, skysčio pleuros ertmėje ar limfangito, dinamiką. Skysčio kiekio pleuros ertmėje didėjimas (paneigus nepiktybines priežastis) ar stipréjantis limfangitas galėtų būti plaučių vėžio progresavimo požymiai.

7.2-1 lentelė. Plaučių vėžiu sergančio ligonio stebėjimas atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (pagal [8, 15–17]).

Ligonių grupė	KT atlikimo periodiškumas
Nesmulkių ląstelių plaučių vėžys	
Po radikalaus gydymo	Po 1–2 mėn. Paskui kas 6 mėn. (2–3 metus). Vėliau kas 12 mėn.
Po neradikalaus gydymo	Kas 3–6 mėn. (3 metus). Paskui kas 6 mėn. (2 metus). Vėliau kas 12 mėn.
Smulkių ląstelių plaučių vėžys	
Neišplitęs, po radikalaus gydymo	Kas 3 mėn. (2 metus). Paskui kas 6 mėn. (1 metus). Vėliau kas 12 mėn.
Riboto išplitimo ir išplitęs	Kas 2–3 mėn. (3 metus). Paskui kas 6 mėn. (2 metus). Vėliau kas 12 mėn.

Literatūra

1. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi L-A et al. New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. AJR 2010; 195 (3): 221–228.
2. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(5): v1–v27.
3. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; (3): e143–e152.

4. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Executive summary. Chest 2013; 143: (Suppl.): 7S–37S.
5. Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy. ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). Chest 2007; 132: 355S–367S.
6. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v103–v115.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 3.2022.
8. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020; 38(7): 753–766.
9. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v116–v119.
10. Hwang KE, Kim HR. Response evaluation of chemotherapy for lung cancer. Tuberc Respir Dis 2017; 80: 136–142.
11. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v120–v125.
12. Stahel R, Thatcher N, Früh M, Le Péchoux C, Postmus PE, Sorensen JB et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. Ann Oncol 2011; (9): 1973–1980.
13. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. Am J Roentgenology 2010; 195 (2): 281–289.
14. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Small cell lung cancer. Version 1.2022.
15. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 839–853.
16. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv192–iv237. Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee.

7.3 Radiologinis plaučių vėžio dinamikos vertinimas

RECIST 1.1 gydymo veiksmingumo vertinimo sistema. Siekiant įvertinti navikinio proceso dinamiką, rekomenduojama vadovautis solidinių navikų atsako į gydymą RECIST 1.1 (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) rekomendacijomis. Vertinama atliekant kompiuterinę tomografiją (KT) arba magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Plaučių vėžio gydymo veiksmingumą rekomenduojama vertinti pagal krūtinės ląstos KT duomenis. Kiekvieną kartą pakitimai turi būti vertinami tuo pačiu tyrimo metodu, naudojant tuos pačius techninius parametrus.

Pagal RECIST 1.1 rekomendacijas navikiniai židiniai (pirminis plaučių vėžys, limfmazgiai, metastazės) iki gydymo skirstomi į:

- **išmatuojamus** (angl. *mesurable*). Navikiniai židiniai, kurių didžiausias skersmuo ne mažesni negu 10 mm, turi būti tiksliai išmatuojami bent vienoje ašyje (matuojamas ilgiausias matmuo). Išmatuojamais laikytini ne mažesnio kaip 15 mm (pamatavus trumpojoje ašyje) dydžio limfmazgiai. Iš viso vertinimui pasirenkama ne daugiau kaip 5 didžiausi židiniai (bet ne daugiau kaip 2 viename organe). Visi pasirinkti židiniai tiksliai įvertinami, pamatuojami ir toliau vertinami kaip stebėjimo taikiniai (angl. *target*);
- **neišmatuojamus** (angl. *non-mesurable*). Neišmatuojamais vadinami visi kiti dariniai, įskaitant mažus židinius, kurių ilgiausias matmuo nesiekia 10 mm, limfmazgius, kurių dydis yra mažesnis negu 15 mm, bet didesnis kaip 10 mm, skystį pleuros, perikardo ertmėje, limfangitą;
- **taikinius** (angl. *target*). Taikiniais vadinami vertinimui pasirinkti židiniai, bet ne daugiau kaip 5 židiniai (iš jų ne daugiau kaip 2 viename organe). Pagal jų dydžio pokyčius vertinamas gydymo veiksmingumas;
- **ne taikinius** (angl. *non-target*). Ne taikiniais vadinami visi išmatuojami židiniai, kurie nepasirinkti kaip stebėjimo taikiniai, ir neišmatuojami židiniai.

Stebėjimo taikinių teigiamas atsakas į gydymą vertinamas palyginus su pradinio tyrimo duomenimis, o progresavimas – palyginus su tyrimu, kai gauta mažiausia taikinių matmenų suma, t. y. nadyru (7.3–1, 7.3–2 ir 7.3–3 lentelės).

Stebėjimo taikinių atsako į gydymą vertinimas:

- **Visiškas atsakas** (angl. *complete response* – CR) – visų matuojamų židinių taikinių išnykimas (7.3–1 pav.). Visi patologiniai limfmazgiai turi būti sumažėję iki 10 mm.

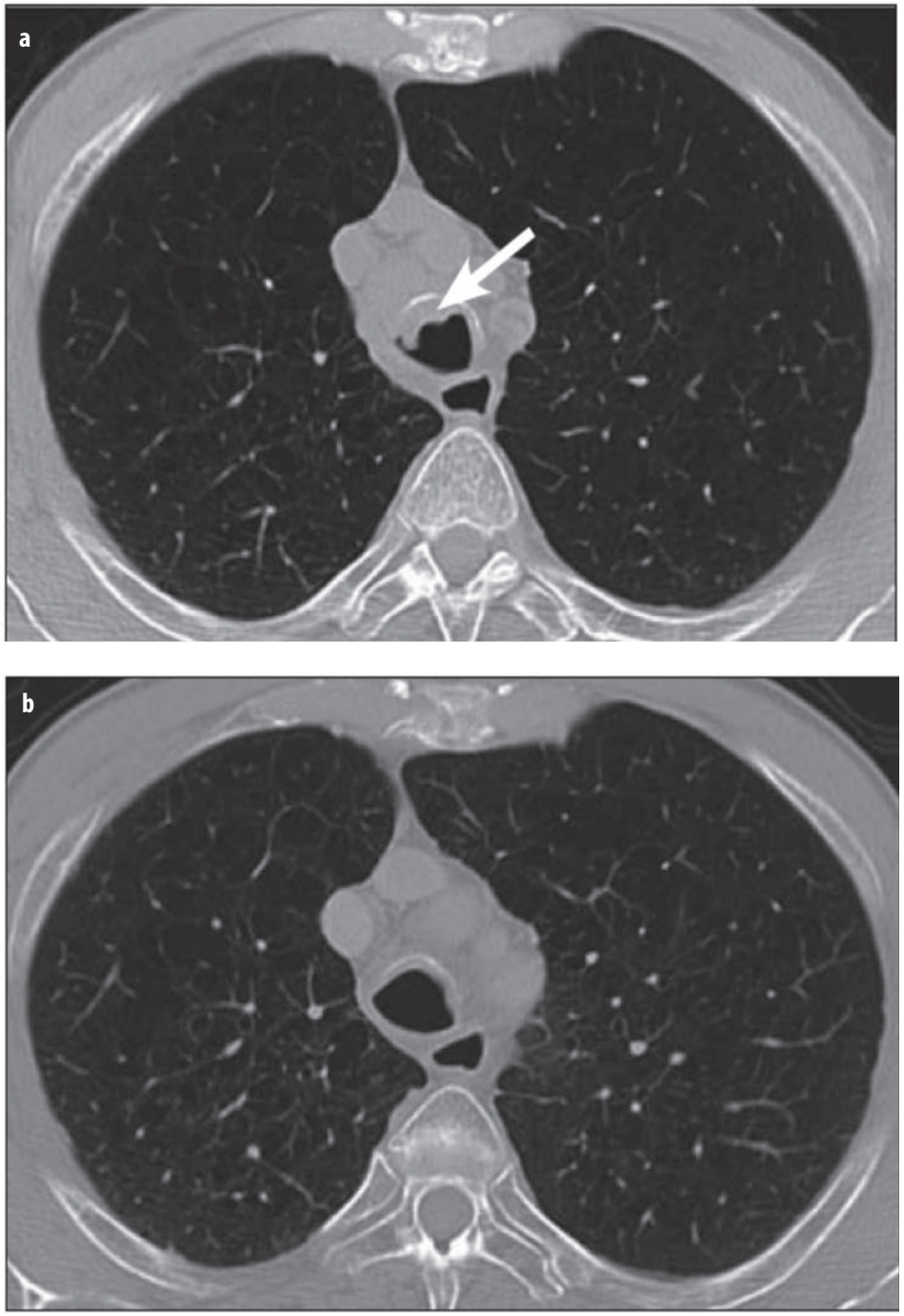
- **Dalinis atsakas** (angl. *partial response* – PR) – visų matuojamų židinių taikinių dydžių sumos sumažėjimas mažiausiai 30 proc. (7.3–2 pav. ir 7.3–3 pav.).
- **Ligos progresavimas** (angl. *progressive disease* – PD) – visų matuojamų židinių taikinių dydžių sumos padidėjimas mažiausiai 20 proc., palyginti su mažiausia tyrimo metu buvusia suma, bet ne mažiau kaip 5 mm absoliutusis padidėjimas (7.3–4 pav. ir 7.3–5 pav.). Vieno arba daugiau naujų židinių atsiradimas taip pat vertinamas kaip ligos progresavimas. Ligos progresavimu laikytini ir atsiradę nauji židiniai, aptikti atlikus pozitronų emisijos su KT (PET-KT) tyrimą, jei šis tyrimas taip pat buvo atliktas prieš gydymo pradžią.
- **Stabili liga** (angl. *stable disease* – SD) – nepakankamas matuojamų židinių taikinių dydžių sumos sumažėjimas, kad būtų galima vertinti kaip dalinį atsaką, ir nepakankamas padidėjimas, kad būtų galima vertinti kaip ligos progresavimą.

7.3–1 lentelė. Židinių taikinių vertinimas.

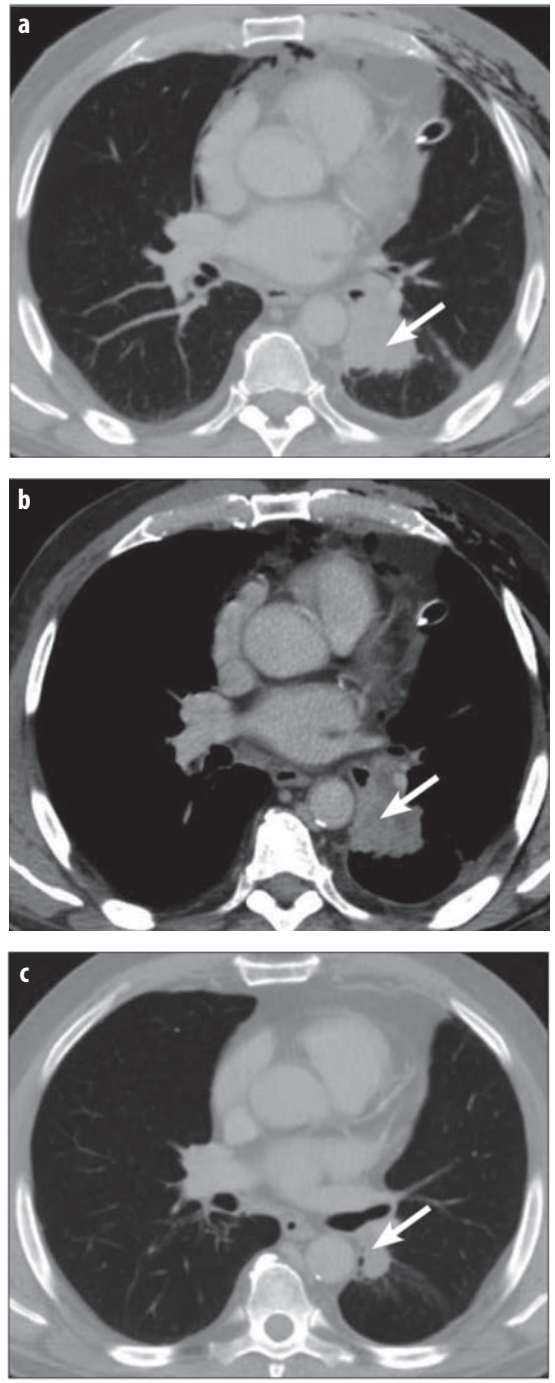
Vertinimas	Apibūdinimas
Visiškas atsakas	Visi matuojami židiniai taikiniai išnyko. Visi patologiniai limfmazgiai <10 mm
Dalinis atsakas	Visų matuojamų židinių taikinių matavimo dydžių suma sumažėjo ≥30 proc., palyginti su pradiniu matavimu
Stabili liga	Nei dalinis atsakas, nei ligos progresavimas
Ligos progresavimas	Visų matuojamų židinių taikinių dydžių suma padidėjo ≥20 proc. (≥5 mm), palyginti su mažiausia buvusia židinių taikinių suma (nadyru)

7.3–2 lentelė. Židinių ne taikinių vertinimas.

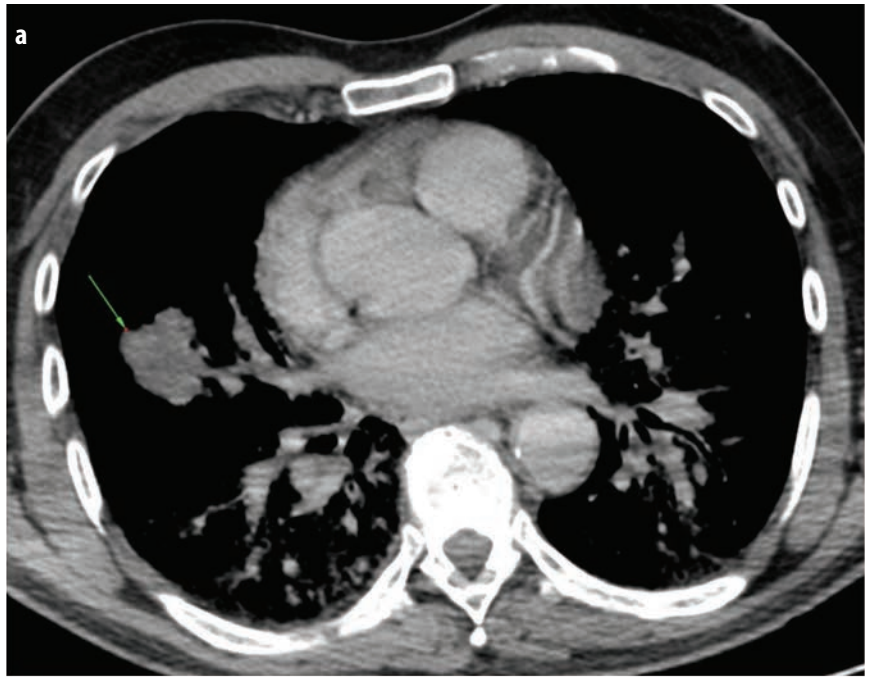
Visiškas atsakas	Visi židiniai ne taikiniai išnyko. Visi patologiniai limfmazgiai <10 mm. Naviko žymenų kiekis kraujyje tapo normalus
Nei visiškas atsakas, nei ligos progresavimas	Išliko židinių ne taikinių
Ligos progresavimas	Atsirado naujų židinių. Padidėjo židiniai ne taikiniai arba dėl židinių ne taikinių padidėjo bendras naviko dydis

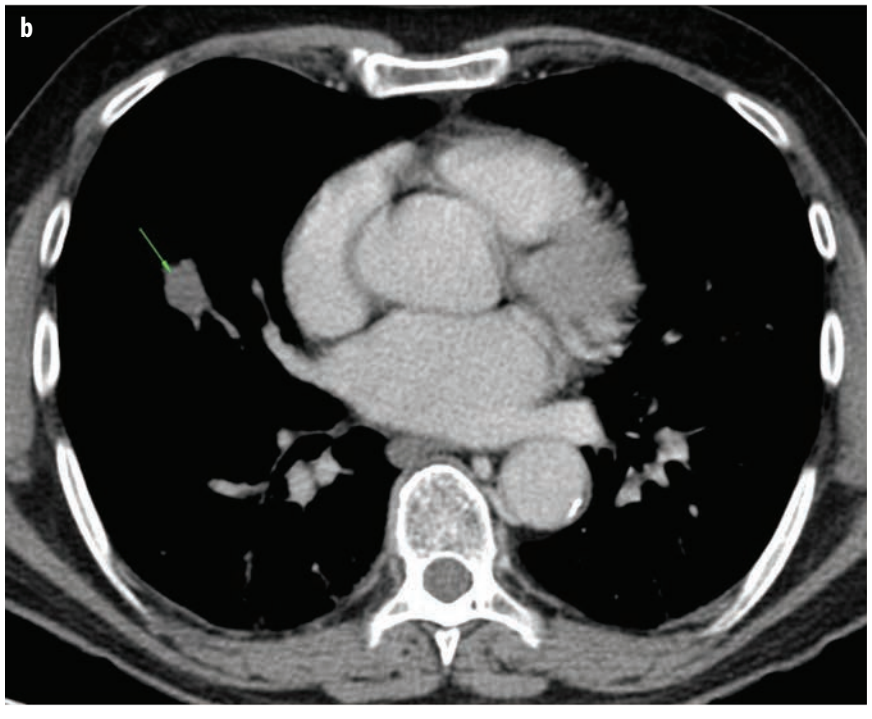


7.3–1 a, b pav. Krūtinės ląstos KT. Plaučių langas. Trachėjos plokščių ląstelių vėžys (parodytas rodykle) (a) visiškai išnyko po spindulinio gydymo (visiškas atsakas) (b).

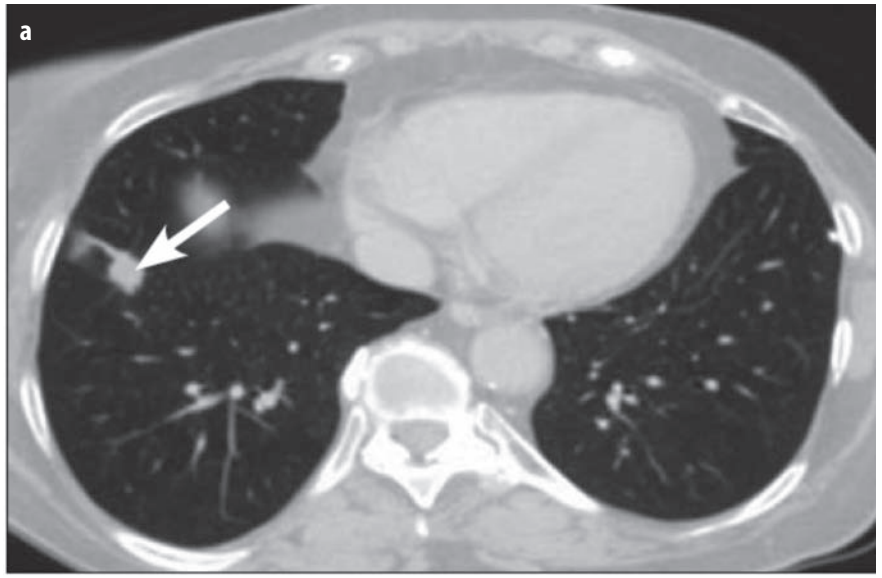


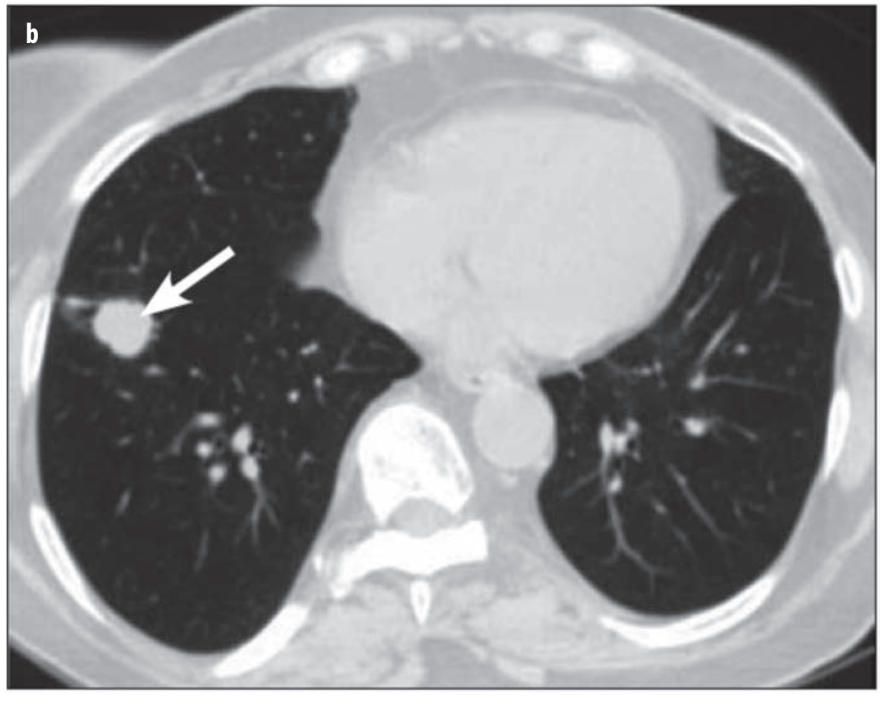
7.3–2 a, b, c pav. Krūtinės ląstos KT. Kairiojo plaučio apatinės skilties vėžys (parodytas rodykle), matomas plaučių lange (a) ir tarpuplaučio lange (b). Navikas sumažėjo (dalinis atsakas) po chemoterapinio gydymo (c).



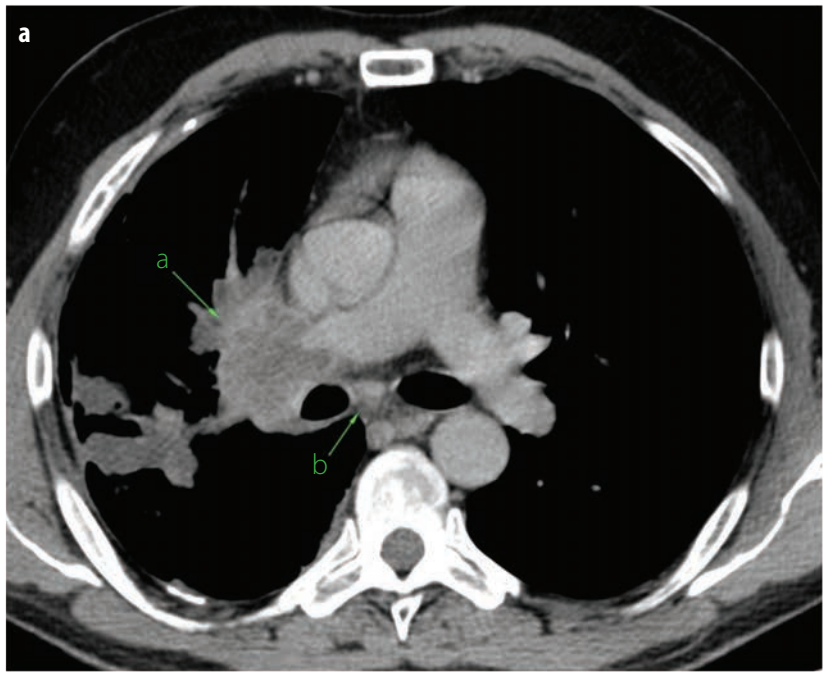


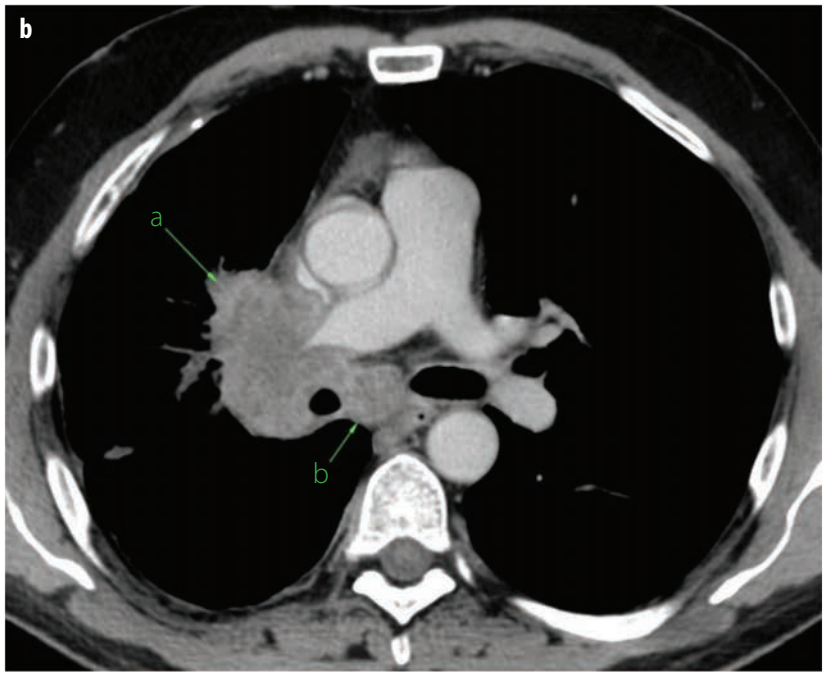
7.3–3 a, b pav. Krūtinės ląstos KT. Tarpuplaučio langas. Dešiniojo plaučio periferinis navikas (parodytas rodykle) iki gydymo (a) ir po 7 mėn. (b) – po chemoterapijos navikas sumažėjo (dalinis atsakas).





7.3-4 a, b pav. Krūtinės ląstos KT. Plaučių langas. Dešiniojo plaučio apatinės skilties periferinis vėžys (a). Neigiama dinamika (progresavimas), nors skiriamas chemoterapinis gydymas (b).





7.3–5 a, b pav. Krūtinės ląstos KT. Tarpuplaučio langas. Deš. plaučio centrinis navikas iki gydymo (a) ir po 2 mėn. chemoterapijos (b). Progresavimo požymiai – padidėjo navikas (a) ir bifurkaciniai limfmazgiai (b).

7.3–3 lentelė. Bendras ligos atsako į gydymą įvertinimas.

Židiniai taikiniai	Židiniai ne taikiniai	Nauji židiniai	Bendras atsakas
Visiškas atsakas	Visiškas atsakas	Ne	Visiškas atsakas
Visiškas atsakas	Nei visiškas atsakas, nei ligos progresavimas	Ne	Dalinis atsakas
Visiškas atsakas	Neįvertinta	Ne	Dalinis atsakas
Dalinis atsakas	Ne ligos progresavimas arba neįvertinta	Ne	Dalinis atsakas
Stabili liga	Ne ligos progresavimas arba neįvertinta	Ne	Stabili liga
Neįvertinta	Ne ligos progresavimas	Ne	Įvertinti negalima
Ligos progresavimas	Bet koks	Taip arba ne	Ligos progresavimas
Bet koks	Ligos progresavimas	Taip arba ne	Ligos progresavimas
Bet koks	Bet koks	Taip	Ligos progresavimas

RECIST 1.1 gydymo efektyvumo vertinimo sistema turi trūkumų: kriterijai grindžiami anatominiu navikinių židinių vertinimu, neatsižvelgiama į tokius reiškinius kaip ertmės susiformavimas, navikinių židinių metabolinius funkcinius pokyčius ir jų kraujotakos ypatumus.

Naujos galimybės vertinti gydymo efektyvumą. Vis dažniau plaučių vėžio gydymui skiriant biologinę terapiją, pavyzdžiui, angiogenezę slopinančius vaistus, imunoterapiją, būtina ieškoti naujų vaizdinimo metodų, kurie tiksliau atspindėtų gydymo poveikį navike vykstantiems procesams. Tuo tikslu gali būti atliekami vadinamieji funkciniai tyrimai (nors kol kas jie dar nestandartizuoti) arba naudojami modifikuoti RECIST 1.1 kriterijai.

Funkciniai tyrimai:

- KT ir MRT perfuzija – ji padeda netiesiogiai įvertinti nuo naviko priklausomą angiogenezę;
- MRT difuzija, kuria netiesiogiai įvertinamas ląstelių tankis navike;
- PET-KT, kuriuo įvertinama gliukozės apykaita – naviko metabolinis aktyvumas.

Modifikuotų atsako į gydymą vertinimo kriterijų pavyzdys galėtų būti imunoterapijos poveikiui vertinti siūlomi iRECIST (priešdėlis „i“ reiškia „imuninis“) kriterijai. Skiriant imunoterapiją, navikas reaguoja skirtingai nei į standartinę chemoterapiją. Gali būti greitas teigiamas efektas, tariamo progresavimo radiologiniai požymiai (kai teigiamas radiologinis efektas išryškėja tik praėjus ilgesniam laikui) arba greitesnis negu įprasta ligos progresavimas. Todėl iškilo būtinybė turėti specifinius standartizuotus kriterijus, kurie tiksliau atspindėtų atsaką į gydymą. Pagrindinis

skirtumas nuo RECIST yra tas, kad atsiradus vėžio progresavimo požymių, t. y. susidarė naujų židinių arba padidėjo jau esami, progresavimą būtina patvirtinti atvykus kito vizito (tyrimo).

Gydymo veiksmingumo vertinimas pagal iRECIST. Iš esmės iRECIST remiasi RECIST 1.1 kriterijais. Terminai: imuninis visiškas atsakas (iCR – *immune complete response*), dalinis atsakas (iPR – *immune partial response*), stabili liga (iSD – *immune stable disease*), tačiau skirtingai nuo RECIST 1.1 vertinamas progresavimas. Išskiriama progresuojanti nepatvirtinta liga (iUPD – *unconfirmed immune progressive disease*) ir progresuojanti patvirtinta liga (iCPD – *confirmed immune progressive disease*). RECIST 1.1. ir iRECIST skirtumai nurodomi 7.3–4 lentelėje.

Mes rekomenduojame ir imunoterapijos veiksmingumą vertinti pagal RECIST 1.1. kriterijus, tačiau pastabose taip pat nurodyti radinius (pokyčius) pagal iRECIST kriterijus.

7.3–4 lentelė. RECIST 1.1. ir iRECIST skirtumai.

Kriterijus	RECIST 1.1	iRECIST
Išmatuojamų ir neišmatuojamų židinių apibrėžimai, skaičiai ir dydžiai	Išmatuojami židiniai ≥10 mm skersmens (limfmazgiai ≥15 mm); maksimalus židinių skaičius (2 organe); kiti židiniai vadinami ne taikiniais (limfmazgio dydis ≥10 mm trumpojoje ašyje)	Nesiskiria nuo RECIST 1.1; nauji židiniai vertinami kaip ir RECIST 1.1, tačiau nurodomi atskirai formoje; neįtraukiami į židinių taikinių sumą, nurodomą pradinio tyrimo metu
Visiškas atsakas, dalinis atsakas arba stabili liga	Prieš visiško atsako, dalinio atsako ar stabilios ligos įvertinimą negali būti ligos progresavimo požymių	Gali būti nepatvirtinta progresuojanti liga – iUPD (viena ar daugiau lokalizacijų), tačiau imuninis visiškas atsakas (iCR), imuninis dalinis atsakas (iPR) ar imuninė stabili liga (iSD) gali būti diagnozuota tik tuomet, jei prieš tai nebuvo patvirtinta progresuojanti liga (iCPD)
Dalinio ar visiško atsako patvirtinimas	Reikalaujama tik neatsitiktinių imčių tyrimuose	Kaip RECIST 1.1
Stabilios ligos patvirtinimas	Nereikalaujama	Kaip RECIST 1.1
Nauji židiniai	Vertinama kaip progresavimas; nurodomi, tačiau nematuojami	Vertinama kaip nepatvirtinta progresuojanti liga (iUPD). Progresuojanti liga (iCPD) laikytina patvirtinta tuomet, kai kito vertinimo metu aptinkama naujų židinių arba matomas židinių padidėjimas (≥5 mm naujų židinių taikinių sumos padidėjimas arba bet koks ne taikinių padidėjimas). Naujų židinių atsiradimas, kai anksčiau nebuvo nurodyti jokie židiniai, taip pat vertinamas kaip patvirtinta progresuojanti liga (iCPD)
Progresavimo patvirtinimas	Nereikalingas, nebent abejotinas	Reikalingas
Klinikinės būklės įvertinimas	Neįtraukiamas į vertinimą	Atsižvelgiama sprendžiant, ar tęsti gydymą esant nepatvirtintai progresuojančiai ligai (iUPD)

Gydymo poveikiui vertinti pagal iRECIST rekomenduojama krūtinės ląstos KT atlikti ir įvertinti kas 6–12 savaites (priklausomai nuo vizitų dažnio). Norint patvirtinti ar paneigti progresavimą, pakartotinis naviko vertinimas gali būti atliktas anksčiau, negu numatyta (tačiau tik tarp 4 savaitės ir 8 savaitės po nepatvirtintos progresuojančios ligos (iUPD) nustatymo).

Literatūra

1. Chalian H, Gürkan Töre H, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST versions 1.1 and 1.0. RadioGraphics 2011; 31: 2093–2105.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228–247.
3. Hwang K-E, Kim H-R. Response evaluation of chemotherapy for lung cancer. Tuberculosis Respir Dis 2017; 80: 136–142.
4. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: what oncologists want to know and what radiologists need to know. AJR 2010; 195: 281–289.
5. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. The Lancet Oncology 2017; 18: 143–152.

8. PALIATYVUSIS IR KITAS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

8.1 Skausmo malšinimas sergant plaučių vėžiu

Onkologija tai ne tik apie vėžio gydymą skiriant geriausius įmanomus gydymo nuo vėžio būdus, bet ir apie tai, kaip pagerinti mūsų pacientų gyvenimą. Todėl į šiuolaikinio vėžio gydymo modelius siekiama integruoti palaikomąjį gydymą ir paliatyviąją pagalbą. Šių medicinos sričių integracijos į onkologiją tikslas suvienyti du gydymo tikslus: optimalų vėžio gydymą ir optimalų vėžiu sergančio ligonio gydymą. Tyrimai rodo, kad penki dažniausi vėžio simptomai yra nuovargis, energijos stoka, silpnumas, skausmas, apetito praradimas.

Skausmas neabejotinai daugiausia baimių keliantis simptomas. Jis yra nemalonus jausminis ir emocinis potyris, susijęs su esamu ar galimu audinių pažeidimu arba apibūdinamas šio pažeidimo terminais. Skausmas visada subjektyvus! Naujausi tyrimai rodo, kad 60–90 proc. išplitusiu plaučių vėžiu sergančių ligonių jaučia skausmą. Ketvirtadaliu atvejų skausmą lemia ne pats plaučių vėžys, o jo gydymas. Suvokti ir tinkamai skirti analgeziją kaip penkto homeostazės rodiklio valdymą yra labai svarbu. Nepakankamai valdomas skausmas siejamas su labai prastėjančia paciento būkle, ligonio ir jo artimųjų gyvenimo kokybe, darbingumo ir fizinio aktyvumo sumažėjimu, sudėtingumu susikaupti, didėjančiu nerimu, pykčiu, baime, depresija bei išaugančia savižudybės rizika.

Skausmo priežastys ir klasifikacija. Sergančių plaučių vėžiu ligonių skausmo priežastys:

- **Tiesiogiai susijusios su naviku.** Dėl jo plitimo į pleurą, bronchų peraugimo, tarpšonkaulinių nervų pažeidimo, metastazių kauluose arba tiesioginio naviko plitimo į krūtinės ląstos sieną, tarpuplautį, kaulus, naviko įaugimo į širdį, kraujagyslių sistemą, stemplę, stuburo kanalą ir su tuo susijusios patologijos, metastazių tolimose srityse.

- **Susijusios su gydymu.** Dėl chirurginių operacijų, diagnostikos ar gydymo procedūrų, nepageidaujamo chemoterapijos, imunoterapijos, taikinių terapijos, gydymo osteoprotektoriais poveikio, spindulinio gydymo.
- **Susijusios su gretutinėmis ligomis.**

Skausmas gali būti klasifikuojamas pagal:

- kilmę: 1) somatogeninis; 2) psichogeninis;
- klinikinę eigą: 1) ūminis; 2) lėtinis;
- trukmę: 1) reguliariai pasikartojantis; 2) besitęsiantis nepastovus; 3) besitęsiantis pastovus; 4) skausmo proveržis – būdingas onkologinių skausmų bruožas;
- audinio kilmę: 1) nocicepcinis (somatinis, visceralinis); 2) neuropatinis.

Vėžio sukeliamas skausmas dažniausiai būna mišrus – daugelis išplitusiu vėžiu sergančių žmonių patiria mažiausiai trijų tipų skausmą – somatoneuropatinį, viscerosomatinį, visceroneuropatinį.

Skausmo vertinimas. Kiekvienos konsultacijos metu būtina paklausti paciento apie skausmą. Reikėtų tikėti ligoniu, kai skundžiasi skausmu, ir pasitikėti tuo, kaip jis pats vertina savo skausmą. Skausmas yra toks, kokį apibūdina ligonis. Rekomenduojama užduoti atvirus klausimus (pvz.: „Papasakokite apie savo skausmą...“).

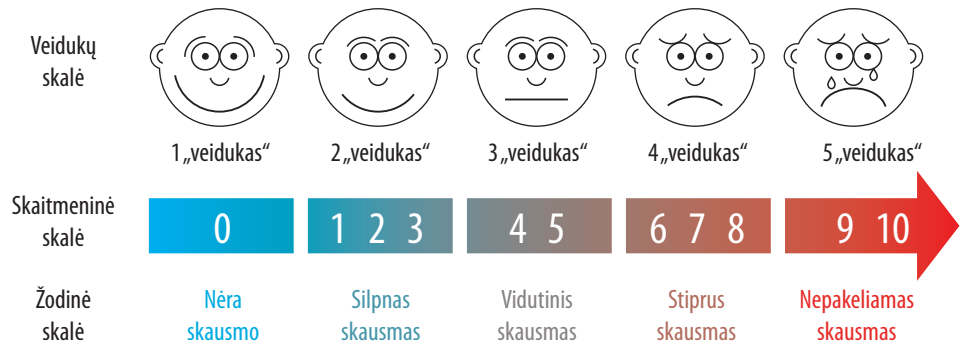
Renkant skausmo anamnezę svarbu išsiaiškinti:

- skausmo vietą: kur skauda, kur skausmas plinta;
- skausmo intensyvumą dabar, buvusį stipriausią ir silpniausią;
- skausmo pobūdį: kaip skauda, į ką skausmas panašus;
- kada prasidėjo, kiek laiko trunka, kaip kinta laiko atžvilgiu, kas provokuoja, kas mažina, su kuo susijęs;
- gretutinius simptomus;
- skausmo įtaką miegui, poilsiui, darbingumui, fiziniam aktyvumui, nuotaikai.

Labai svarbu apžiūrėti skaudamą vietą, įvertinti vėžio išplitimą, jo gydymo būdus ir poveikį, anksčiau skirtą skausmo gydymą ir jo veiksmingumą. Jei reikia, skiriami papildomi tyrimai, kurie padėtų išsiaiškinti skausmo priežastį ar pagelbėtų gydant nuo skausmo.

Skausmo stiprumo įvertinimas. Skausmo intensyvumui vertinti naudojamos skalės: veidukų (5 veidukai), skaitmeninė (nuo 0 iki 10) ar žodinė (nuo „nėra skausmo“ iki „nepakeliamas skausmas“) skalės (8.1–1 pav.), patvirtintos Lietuvos SAM 2004 m. įsakymu Nr. V-608.

Skausmo intensyvumą galima vertinti ir pagal funkcinę skausmo skalę (8.1–1 lentelė).



8.1–1 pav. Skausmo intensyvumo vertinimo skalės.

8.1–1 lentelė. Funkcinė skausmo skalė.

0	Nėra skausmo
1	Skausmas toleruojamas, neriboja kasdienės veiklos
2	Skausmas toleruojamas, kai kuri veikla apribojama
3	Skausmas toleruojamas, tačiau pacientas gali žiūrėti televizorių, skaityti ar naudotis telefonu
4	Skausmas netoleruojamas, pacientas negali žiūrėti televizoriaus, skaityti ar naudotis telefonu
5	Skausmas netoleruojamas, pacientas negali dėl skausmo bendrauti

Skausmo intensyvumas ir jo kokybinės charakteristikos turi būti reguliariai įvertinamos. Jei reikia, papildoma informacija gali būti gaunama iš ligonio artimųjų ar juo besirūpinančių asmenų.

Skausmo gydymo principai. Kiekvienam patiriančiam skausmą ligoniui, nepriklausomai nuo ligos stadijos ir eigos, ir jo artimiesiems turi būti paaiškinta, kad skausmą galima sumažinti saugiai ir veiksmingai. Pradėjus skirti skausmo malšinamąjį bei kitą paliatyvųjį gydymą tinkamu laiku ir pagal ligonio poreikius, labai pagerėja gyvenimo kokybė, padidėja galimybė pritaikyti specifinį gydymą nuo vėžio, gali pailgėti gyvenimo trukmė.

Pasireiškus skausmui, rekomenduojama pradėti gydyti kuo anksčiau. Kad skausmas netaptų lėtiniu, užtektų mažesnių vaistų dozių ir jos būtų veiksmingos.

Kiekvienam ligoniui skausmo gydymo planas sudaromas individualiai, įvertinus skausmą. Planuojant skausmo gydymą svarbu išskirti nuolatinį skausmą ir skausmo proveržius, t. y. staiga atsiradusį, intensyvų, trumpalaikį (iki 30 min.) skausmą. Nuolatiniam skausmui malšinti skiriamas modifikuotas, t. y. ilgiau veikiantis, vaistas, prieš tai parinkus individualią paros dozę. Skausmo proveržiui skiriamas greitai veikiantis vaistas, kurio trukmė dažniausiai būna neilga (0,5–3 val.).

Ligoniui rekomenduojama rašyti skausmo dienoraštį (įvertinti skausmo stiprumą, skausmą malšinančių vaistų poveikį ir jų šalutinius reiškinius). Tikslinga paskirto skausmo gydymo veiksmingumą įvertinti po 3–7 dienų. Antros konsultacijos metu siekiama skirti tokį gydymą, kuris sumažintų skausmą iki visai nejaučiamo arba silpnai jaučiamo (nevarginančio ligonio).

Skausmui malšinti skiriami vaistai. Vėžio sukeltam skausmui malšinti vartojami kelių grupių vaistai:

- neopiodiniai analgetikai (paraaminofenolio dariniai, salicilatai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), antipiretiniai analgetikai, centrinio poveikio analgetikai);
- opioidiniai analgetikai;
- adjuvantai (pagalbiniai vaistai) – skiriami specifiniam skausmo sindromui gydyti pagal pažeisto audinio tipą ar numatomą mechanizmą.

Iki 80 proc. skausmo atvejų galima pakankamai numalšinti tinkamai skiriant medikamentinį gydymą – parenkant reikiamus vaistų derinius ir individualias dozes.

Neopiodiniai analgetikai

Įprastai tai pirmojo pasirinkimo vaistai pradėjus jausti skausmą. Gali būti skiriami visą skausmo gydymo laikotarpį. Atkreiptinas dėmesys į ribotą skausmo slopinamąją potenciją ir maksimalias dozes, nepageidaujamus reiškinius, kurie gali lemti kontraindikacijas skirti specifinį gydymą nuo vėžio.

Paracetamolis dėl savo saugumo yra plačiausiai vartojamas antipiretinis analgetikas. Vienkartinė dozė yra 0,5–1 g, ji kartojama kas 4–6 val., ne daugiau kaip 3–4 g per parą. Vartojamas tabletėmis, žvakutėmis į tiesiąją žarną, infuzija į veną. Skausmo malšinimą stiprina deriniai su kofeinu, kodeinu, tramadoliu.

NVNU – tai plačiai onkologijoje vartojama vaistų grupė, kuri pasižymi analgetiniu, uždegimą slopinančiu ir antipiretiniu poveikiu. Šie medikamentai skiriami siekiant išvengti ar panaikinti uždegimo sukeltą hiperalgeziją periferijoje, slopinti prostaglandinų sintezę centrinėje nervų sistemoje (CNS).

NVNU klasifikuojami pagal selektyvumą ciklooksigenazėms. NVNU vartojimą (dozę ir trukmę) riboja nepageidaujami reiškiniai. Rekomenduojama vartoti mažiausią efektyvią dozę trumpiausią laiką, skirti tinkamą gastroprotektorių. Gydytojui reikia parinkti kiekvienam ligoniui individualiai saugiausią vaistą.

Metamizolis, antipiretinis analgetikas, vartojamas ūminio vidutinio ir stipraus skausmo malšinimui, jei kiti antipiretiniai analgetikai nepakankamai veiksmingi. Dažniausiai vartojamas paliatyviojoje medicinoje. Vartojama mažiausia veiksminga dozė trumpalaikiam simptomų kontrolės poveikiui.

Opioidiniai analgetikai

Opioidiniai analgetikai yra pagrindiniai vaistai nuo skausmo, jų veikimas pagrįstas skausmo fiziologija ir patikrintas daugiametės praktikos.

Silpnieji opioidai. Silpnam ir vidutiniam skausmui malšinti, kosuliui, viduriavimui slopinti vartojamas kodeinas (metilmorfinas). Skausmo malšinamasis stiprumas, palyginti su morfinu, yra 1:10. **Kodeinas** kepenyse metobolizuojamas iki morfino, taip gaunamas skausmo malšinamasis poveikis. Kodeinas, palyginti su placebu, duoda pakankamą efektą malšinant vidutinį skausmą kaip silpnasis opiodais, tačiau jis didina pykinimo, vėmimo ir vidurių užkietėjimo riziką. Lietuvoje kodeinas parduodamas tablečių pavidalu kaip derinys su paracetamoliu. Tai riboja jo, kaip skausmą ir kosulį slopinančio vaisto, vartojimo galimybes.

Tramadolis – dažniausiai vartojamas sintetinis silpnasis opioidas vidutiniam ir ūminiam skausmui malšinti. Pažymėtina, kad turi dvejopą poveikį. Jis veikia kaip centrinio poveikio opioidas ir neopioidas (skatina serotonino atpalaidavimą iš neuronų bei slopina noradrenalino ir serotonino presinapsinę reabsorbciją). Tramadolis tinkamas neuropatiniam skausmui gydyti. Gaminamos įvairios vaisto formos: a) įprasto veikimo ampulės į veną, į raumenis, po oda, lašai ir kapsulės, žvakutės į tiesiąją žarną; b) modifikuoto (ilgalaikio) poveikio tabletės, sudėtinės tabletės. Maksimali tramadolio įprasto veikimo vienkartinė dozė yra 100 mg, gali būti kartojama kas 4–6 val., didžiausia paros dozė – 400 mg. Yra ir tramadolio derinių su NVNU (pvz., tramadolio 75 mg ir deksketoprofeno 25 mg).

Stiprieji opioidai – morfinas, fentanilis, metadonas, oksikodonas, bupremorfinas. Tai pagrindiniai skausmą malšinantys vaistai paliatyviojoje medicinoje. Skiriami esant vidutiniam ir stipriam, ūminiam bei lėtiniam skausmui malšinti. Ligoniams tinkama opioido analgezinė dozė ilgalaikiam vartojimui parenkama individualiai titruojant. Pradinės opiodų dozės titravimui yra: įprasto veikimo morfinas (5–10 mg kas 4 val. *per os*), oksikodonas (įprasto veikimo 5 mg tabletė kas 4 val.), fentanilio transderminė terapinė sistema (12 μg/val., dozė didinama kas 3–6 paros). Intensyviosios terapijos sąlygomis galimas greitas morfino, fentanilio titravimas intraveniniu būdu. Pasiekus pakankamą nuolatinį skausmo malšinimą, paros dozė perskaičiuojama į patogią vartoti modifikuotą, t. y. laipsniško atsipalaidavimo, ilgai veikiančio (12–72 val.) vaisto formą. Nuolatinė analgezija yra užtikrinama skiriant modifikuotas tabletes, transdermines matricas. Įprasto veikimo morfino ampulės ir poliežuvinės, požandinės fentanilio tabletės vartojamos skausmo proveržiui malšinti.

Morfinas yra svarbiausias farmakologiškai aktyvus opiumo komponentas. Tai seniausiai vartojamas opioidinių receptorių agonistas, veikiantis CNS ir periferijoje. Morfinas laikomas standartu, su juo palyginami naujieji vaistai. Morfinui nėra absoliučių kontraindikacijų, jei atidžiai nutitruojama pacientui reikalinga dozė. Indikuojamas esant vidutiniam ir stipriam, ūminiam bei lėtiniam skausmui malšinti, dusuliui, kosuliui slopinti, viduriavimui mažinti. Gali būti geriamas, leidžiamas vienu kartu arba nuolatine infuzija po oda, į veną, epiduriniu būdu, į stuburo kanalą, rečiau – injekcija į raumenis. Keičiant morfino vartojimo formą leidžiamojo ir geriamojo morfino dozė perskaičiuojama ekvivalentiniu santykiu 1:2–3 (išgerto morfino biologinis prieinamumas yra apie 35 proc.). Morfino hidrochlorido ampulėmis veikimo trukmė yra 3–4 val. Modifikuota (t. y. laipsniško atsipalaidavimo) morfino hidrochlorido tabletė skiriama kas 12 val. Mažiausiai nepageidaujamų reiškinių būna vartojant morfiną tabletėmis. Veiksminga morfino vienkartinė ir paros dozė neturi rekomenduojamos maksimalios normos. Ji parenkama individualiai titruojant kiekvienam pacientui. Nuolatinė poodinė ar intraveninė, epidurinė opioidų infuzija naudinga, kai neįmanoma vartoti geriamųjų vaistų, nepasiekiamas pakankamas skausmo malšinimas naudojant transdermines sistemas arba skausmas yra greitai besikeičiantis, nestabilus. Infuzija užtikrina kokybišką, nuolatinį skausmo malšinimą, greitą titravimą esant nepakeliamiems skausmams. Opioidų keitimo atveju rekomenduojama vadovautis 8.1–2 ir 8.1–3 lentelėse nurodytomis ekvivalentinėmis dozėmis.

Fentanilis – pusiau sintetinis opioidas, veikiantis miu receptorius, 80 kartų stipresnis už morfiną. Dėl lipofiliškumo yra sukurta transderminė vaisto forma, palaikanti stabilią jo koncentraciją, tinkamą lėtiniam skausmui malšinti. Vaistas pasižymi mažesniu kiekiu nepageidaujamų poveikių, patogus vartoti, keičiamas kas 3 paros. Dėl geros ir greitos rezorbcijos per nepažeistą gleivinę poliežuvinės, požandinės fentanilio tabletės vartojamos skausmo proveržiui slopinti. Įsidėmėtina, kad fentanilio tabletes galima pradėti vartoti tik ne mažiau kaip 1 sav. nuolat vartojant stiprius opioidus. Pradinė dozė skausmo proveržiui malšinti yra 100 mikrogramų. Kaip ir morfinui, viršutinės dozės nėra – didinama tiek, kiek reikia, kol gerėja skausmo slopinamasis poveikis.

Metadonas – sintetinis opioidas su mišriomis savybėmis (miu receptorių agonistas, galimai delta opioidinių receptorių agonistas, NMDA receptorių – kanalų blokatorius, serotonino reabsorbcijos blokatorius presinapsinėje srityje). Paprastai rezervuojamas tiems ligoniams, kuriems nėra pakankamo analgezinio atsako į morfiną ir kitus miu receptorių agonistus. Nepageidaujamų reiškinių riziką didina skilimo pusperiodžio galimas svyravimas nuo 8 val. iki 80 val. Skausmo malšinamasis poveikis trunka 6–12 val. Tinka neuropatiniam skausmui gydyti. Metadonas pradedamas titruoti nuo 2,5–5 ml *per os* kas 6 val. Maksimali paros dozė gali siekti iki 120 mg.

Atkreiptinas dėmesys, kad vaisto vartojimo forma ypač svarbi ligoniui ir jo artimiesiems. Parenkama ta forma, kuri yra ligoniui patogiausia ir priimtiniausia, suteikianti jam savarankiškumą. Pirmiausia rekomenduojama rinktis geriamąsias, klijuojamąsias (transdermines), čiulpiamąsias, inhaliuojamąsias, žvakučių pavidalo (į tiesiąją žarną) vaistų formas.

8.1–2 lentelė. Opioidinių analgetikų ekvivalentinės dozės.

Vaistas	Vartojimo būdas	Dozė*, mg
Kodeino fosfatas	*per os*	100
Tramadolis	*per os*	50–100
	Parenterinis	25–50
Tapentadolis	*per os*	30
Oksikodonas	*per os*	5–7,5
	Parenterinis	3,33–5
Petidinas	Parenterinis	25
Metadonas**	*per os*	5
Morfinas	Parenterinis	3,33–5

Pastaba. *Palyginti su 10 mg morfino *per os.* **Metadono ir morfino dozių santykis, kai morfino paros dozė: a) >30 mg yra 1:4; b) >100 mg yra 1:8; c) >300 mg yra 1:12. *per os* – geriamasis vaistas.

8.1–3 lentelė. Opioidinių analgetikų dozių perskaičiavimo į fentanilio transdermines sistemas rekomendacijos.

Vaistas (dozė)	Vartojimo būdas	Dozė							
Fentanilis (µg/val.)	Transderminis		25		50		75		100
Morfinas (mg)	*per os*	30	60	90	120	150	180	210	240
Morfinas (mg)	po, įv	10	20	30	40	50	60	70	80
Tramadolis (mg)	po, įv	100	200	300	400				

Pastaba. Empiriškai 100 µg fentanilio atitinka 2–4 mg/val. morfino. Metadonas neturi aiškiai apibrėžtos ekvivalentinės dozės, todėl titruojamas individualiai. įv – leidžiama į veną; po – leidžiama po oda; *per os* – geriamasis vaistas.

Svarbu žinoti, kad ligoniai gali vengti opioidinių analgetikų bijodami priklausomybės, analgezinės potencijos praradimo, mirties greitinimo. Gydytojas turi suteikti ligoniams ir jų artimiesiems informaciją, išsklaidančią mitus, suteikiančią žinių apie skausmą, ir išaiškinti, kad skausmo malšinimas yra gydymo plano dalis, o trumpą laiką vartojant opioidus priklausomybės išsivystymo rizika yra minimali ir neaktuali progresuojant onkologinei ligai. Ligoniai, kuriems tinkamai valdomas skausmas, gyvena ilgiau.

Skausmui malšinti skiriamų opioidų nepageidaujamas poveikis. Opioidinių analgetikų dozės turi būti titruojamos, kol bus pasiektas pakankamas skausmo malšinimas ir toleruojami nepageidaujami reiškiniai. Jei reikia, nepageidaujami reiškiniai (pvz., vidurių užkietėjimas, pykinimas, sumišimas ir kt.) mažinami kitais vaistais. Tačiau būtina įsitikinti, kad tai nėra atskiras simptomas.

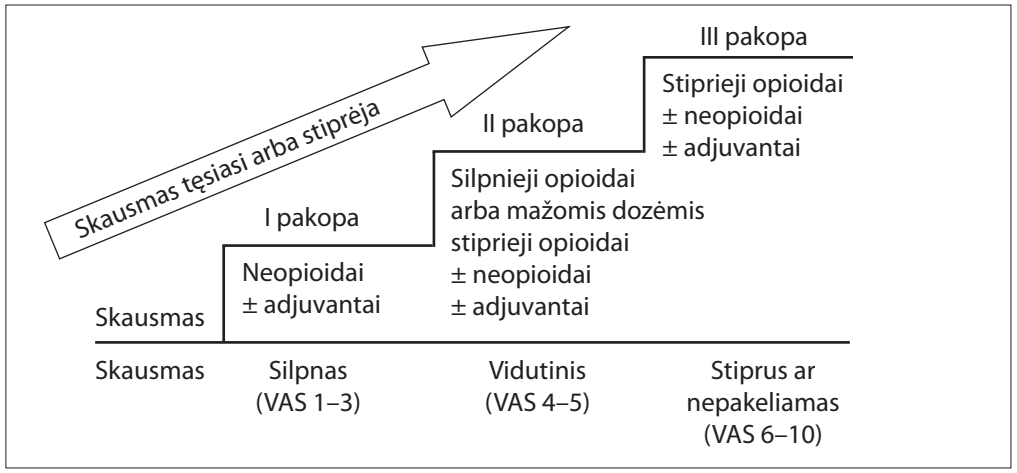
Centrinės nervų sistemos slopinimas dažniausiai pasireiškia gydymo opioidiniais analgetikais (pvz., morfinu) pradžioje, paprastai sumažėja ar išnyksta po 5–7 dienų. Vidurių užkietėjimas – dažnai pasireiškiantis nepageidaujamas opioidinių analgetikų poveikis. Būtina jį numatyti, įspėti ligonį bei patarti, kaip mažinti vidurių užkietėjimą. Rekomenduojama gerti pakankamai skysčių, judėti, vartoti maistą, kuriame yra gausu augalinės ląstelienos, profilaktiškai skirti vidurių užkietėjimą mažinančių vaistų (pvz., *Relistor inj*., laktuliozė, natrio pikosulfatas). Pykinimo ir vėmimo profilaktikai gali būti skiriama haloperidolio iki 2 mg per parą, metoklopramido po 10 mg 2–3 kartus per dieną, sunkiais atvejais – ondansetrono 8 mg kas 8–12 val.

Ilgai vartojant opioidinius analgetikus gali pasireikšti hiperalgezija, intoksikacija opiodiniais analgetikais. Tokiais atvejais rekomenduojama siųsti ligonius į toksikologijos skyrių. Itin retai dėl opioidų perdozavimo gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas. Jis gydomas skiriant naloksoną.

Adjuvantiniai analgetikai

Šiai grupei priskiriami vaistai, kurie turi kitą pagrindinę paskirtį, bet tam tikromis klinikinėmis situacijomis malšina ir gydo skausmą. Jie gerai derinami su kitais analgetikais, sumažina opioidų poreikį, dozes ir gali būti skiriami bet kuriame skausmo gydymo etape.

- Gliukokortikoidai (deksametazonas, prednizolonas). Šie vaistai dažniausiai skiriami plaučių, smegenų, žarnų edemai mažinti esant navikiniam limfangitui, skysčio nutekėjimui gerinti, smegenų, periferinių nervų kompresijai mažinti, taip pat tais atvejais, kai negalima vartoti NVNU, o reikia slopinti uždegimą. Gliukokortikoidai sukelia būklės pagerėjimo pojūtį, gerina nuotaiką ir apetitą, slopina pykinimą, vėmimą.
- Antidepresantai (amitriptilinas, klomipraminas, duloksetinas). Skiriami neurogeniniam, neuropatiniam skausmui gydyti.
- Vaistai nuo epilepsijos (gabapentinas, pregabalinas, karbamazepinas). Skiriami neuropatiniam skausmui gydyti.
- Neuroleptikai (haloperidolis, tiapridalis, kvetiapinas). Skiriami nerimui, baimei, panikai mažinti. Haloperidolis skiriamas esant opioidų sukeltam sumišimui kontroliuoti. Haloperidolis (kaip antiemetikas) skiriamas esant žarnyno nepraeinamumui, terminalinėms būsenoms, opioidų sukeltam pykinimui, žagsuliui.
- Spazmolitikai (drotaverinas, metamizolis, hioscino butilbromidas). Skiriami lygiųjų raumenų spazmui slopinti.
- Benzodiazepinai (diazepamas, lorazepamas, klonazepamas). Skiriami nemigai, nerimui, panikai, dusuliui (lorazepamas, diazepamas), raumenų traukuliams mažinti, epilepsinei būklei lengvinti, skeleto raumenims atpalaiduoti.



8.1–2 pav. Analgezijos pakopos (laipsniškas skausmo malšinimas).

- Bisfosfonatai (pamidrono r., zoledrono r.). Skiriami patologinių kaulų lūžių prevencijai, hiperkalemijai gydyti, metastaziniam kaulų skausmui mažinti.

Skausmo gydymas. Pradedant skirti gydymą nuo skausmo vadovaujamasi Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) sudarytomis (1986 m., 2000 m.) analgezijos pakopomis (8.1–2 pav.).

I pakopa. Visiems ligoniams, kurių skausmas silpnas, pirmiausia skiriami neopioidiniai ir (ar) adjuvantiniai analgetikai, prieš tai įvertinus, ar nėra skyrimo kontraindikacijų (pvz., padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų ar kraujavimo iš virškinimo trakto rizikos). NVNU skiriamas, jei pirminis navikas ir (ar) metastazės yra kauluose, minkštuosiuose audiniuose ar limfmazgiuose, infiltruoja, spaudžia aplinkinius audinius sukeldamos nespecifinį uždegimą. Negalima viršyti leistinų maksimalių vienkartinių ir paros dozių.

II pakopa. Vidutinio stiprumo skausmui gydyti kartu su NVNU ir (ar) adjuvantais skiriama opioidų. Farmakologiškai nėra pagrindo antroje pakopoje būtinai skirti silpnų opioidų – tramadolio, kodeino. Galima skirti ir stiprių opioidų mažomis dozėmis (pvz., pradinė fentanilio dozė gali būti 12–25 μg/val. naudojant perodinę sistemą). Morfino analgezinė dozė titruojama pradedant 5 mg įprasto veikimo *per os* kas 4 val. Po 2–3 parų apskaičiuojama vidutinė vaisto paros dozė ir perskaičiuojama į modifikuoto poveikio tabletes. NVNU ir adjuvantinių analgetikų derinys leidžia sumažinti opioidų dozes ir pagerinti skausmo malšinimo kokybę. Tai mažina opioidų sukeliamų nepageidaujamų reiškinių tikimybę, opioidinę intoksikaciją. Pradinė tramadolio dozė yra 50–100 mg įprasto veikimo tabletė kas 6 val.

III pakopa. Stipriam ir nepakeliamam skausmui gydyti kartu su NVNU ir (ar) adjutantais skirtini stiprūs opioidai: morfinas, fentanilis, metadonas. Stiprų skausmą ligos pradžioje jaučiančiam ligoniui iš karto galima skirti stiprų opioidinį analgetiką.

Skausmo protrūkio gydymas. Dauguma ligonių patiria skausmo protrūkius (proveržius). Jei skausmo protrūkis yra numatomas, galima panaudoti papildomą įprasto poveikio opioido dozę arba specialiai sukurtas greito veikimo formas (pvz., požandinę, poliežuvinę, intranazalinę fentanilio formas). Protrūkiui malšinti skirtina dozė parenkama individualiai. Pradinė morfino dozė (po oda, į raumenis ar į veną) paprastai sudaro šeštąją dalį paros dozės. Jei skausmo protrūkis kartojasi du ir daugiau kartų per parą, dozė didinama, skiriama reguliariai, didinama vartojamo opioido dozė arba opioidas keičiamas į stipresnės potencijos.

Kaulų skausmo gydymas. Dažniausiai skausmas kauluose jaučiamas dėl ligos plitimo, t. y. metastazių kauluose. Įprastai vaistai skausmui malšinti vartojami pagal aukščiau aprašytą schemą priklausomai nuo skausmo intensyvumo. Esant metastazėms kauluose, indikuojama išorinė spindulinė terapija, kuri, įvairių autorių duomenimis, derinama kartu su vaistais nuo skausmo, būna veiksminga 60–80 proc. ligonių. Dažniausiai skiriama dozė – 8 Gy, tačiau tikslią dozę parenka gydytojas radioterapeutas.

Nugaros smegenų kompresija dėl naviko plitimo. Tai urgentinė ir stiprų skausmą sukelianti būklė, kuri turi būti gydoma kaip įmanoma greičiau. Pradedama nuo didelių steroidų dozių (pvz., deksametazono 8–16 mg/d., tačiau dozės gali būti nuo 8 mg/d. iki 36–96 mg/d.). Papildomai rekomenduojama skirti radioterapiją. Įvertinus paciento bendrą būklę, ligos išplitimą, atliktus radiologinius tyrimus, sprendžiama dėl chirurginio gydymo galimybių. Tęsiamas skausmo slopinamasis gydymas.

Vėžio sukeltas neuropatinis skausmas. Neuropatinio skausmo paplitimas vėžiu sergantiems ligoniams yra 19–39 proc. Šio skausmo priežastys būna įvairios – naviko peraugimas nervinius dangalus, nervų fibrozė po radioterapijos, nervinio audinio pažeidimas po chirurginių procedūrų arba chemoterapijos. Neuropatinis skausmas gydomas tęsiant skausmo gydymą opioidais ir pamažu, atsargiai dozuojant, pridedant adjuvantinį vaistą. Pirmo pasirinkimo adjuvantai – gabapentinas, pregabalinas, duloksetinas ir tricikliai antidepresantai pagal vaisto dozavimo rekomendacijas, pradedant nuo mažiausios dozės (pvz., įprastai gabapentinas pradedamas nuo 300 mg/d. vakare, dozę pamažu didinant iki 900 mg/d.). Svarbu stebėti pacientą dėl didesnės nepageidaujamo poveikio rizikos.

Jei skausmas išlieka arba stiprėja, reikia atlikti skausmo ir jo gydymui skirtų vaistų poveikio vertinimą. Rekomenduojama peržiūrėti vartojamų vaistų dozes ir apmąstyti vaistų keitimą bei papildomų vaistų ar skausmo malšinimo būdų skyrimą. Jei skausmas didėja progresuojant ligai, didinama opioidinio analgetiko ir adjuvanto dozė arba opioidas keičiamas į stipresnį.

Intervencinės procedūros skausmui malšinti plaučių vėžiu sergantiems pacientams. Intervencinės skausmo malšinimo procedūros gali būti atliekamos, kai pacientas patiria stiprų skausmą nepaisant skiriamo adekvataus skausmo malšinimo medicininiais preparatais arba kai adekvatus analgezinis efektas medikamentais pasiekiamas su netoleruojamais nepageidaujamais poveikiais. Skiriamos tokios procedūros kaip periferinių nervų arba nervinių rezginių blokados, intraspinalinės injekcijos, elektrinė neuromoduliacija bei kitos procedūros, įskaitant chirurginį gydymą.

Bet kokia intervencinė procedūra plaučių vėžiu sergančiam pacientui turi būti atlikta tik atidžiai įvertinus bendrą jo būklę bei galimus nepageidaujamus reiškinius – kraujavimą, infekciją, pneumotoraksą, kvėpavimo nepakankamumą ir kitus. Skausmą mažinančios injekcijos neturėtų būti atliekamos aplink naviką dėl padidėjusios kraujavimo rizikos esant nenormaliai, vėžio nulemtai aplinkinei kraujotakai, taip pat dėl galimybės vėžio ląstelėms išplisti į aplinkinius audinius bei tikimybės nepataikyti į pasirinktą tašką dėl nenumatyto vėžio išplitimo.

Ligoniams, kurių skausmo įprastais skausmo gydymo metodais sumažinti nepavyko, rekomenduojama skausmo specialisto konsultacija. Kartais būtina hospitalizacija skausmo priežasčiai patikslinti ir adekvačiam skausmo malšinimui parinkti.

Literatūra

1. Baublienė J. Skausmo samprata ir gydymas. Vilnius, 2006.
2. Bošnjak SM, Bozovic-Spasojevic I, Mountzios G, Wood J. ESMO handbook of supportive and palliative care. ESMO Press, 2022.
3. Cousins MJ, Gallagher RM. Chronic and cancer pain. Third editon. Health press, 2015.
4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29(suppl 4): iv166–iv191.
5. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. J Clin Oncol 2020; 38: 905–914.
6. Hochberg U, Elgueta MF, Perez J. Interventional analgesic management of lung cancer pain. Front Oncol 2017; 7: 17.
7. Li Z, Aninditha T, Griene B, Francis J, Renato P et al. Burden of cancer pain in developing countries: a narrative literature review. Clinicoecon Outcomes Res 2018; 10: 675–691.
8. LR SAM ministro įsakymas V-608, 2004-08-26 „Dėl Būtinosios medicinos pagalbos teikimo tvarkos ir masto aprašo patvirtinimo“.
9. Oliveira EP, Medeiros Junior P. Palliative care in pulmonary medicine. J Bras Pneumol 2020; 46: e20190280.

10. Peeters-Asdourian C, Massard G, Rana PH, Van Houtte P, White AP et al. Pain control in thoracic oncology. Eur Respir J 2017; 50: 1700611.
11. Rodriguez C, Ji M, Wang HL, Padhya T, McMillan SC. Cancer pain and quality of life. J Hosp Palliat Nurs 2019; 21: 116–123.
12. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY et al. Adult cancer pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17: 977–1007.
13. Ščiupokas A. Skausmo diagnostika ir sindromologija. Vilnius, 2012.
14. Twycross R, Wilcock A, Howard P. Palliative care formulary. Fifth edition, 2014, UK.
15. Twycross R, Wilcock A. Introducing palliative care. Fifth editon. Pharmaceutical Press, 2016.
16. Watson JC. Overview of pain brain, spinal cord, and nerve disorders. MSD manual consumer version. Retrieved September 11, 2022, from https://www.msdmanuals.com/en-kr/home/brain,-spinal-cord,-and-nerve-disorders/pain/overview-of-pain

8.2 Bronchoskopiniai plaučių vėžio gydymo metodai

Bronchoskopinius plaučių vėžio gydymo metodus įprasta vadinti intraliuminaline bronchoskopine terapija (angl. *intraluminal bronchoscopic treatment* – IBT). Ji skirta centriniam plaučių vėžiui gydyti. IBT metodai dažniausiai nėra svarbiausi plaučių vėžio gydymo būdai. Tačiau kartais jie tampa itin reikšmingi arba net vieninteliai galimi.

Gydant plaučių vėžį endobronchiniais gydymo metodais, paprastai siekiama trijų tikslų: 1) kiek įmanoma sumažinti broncho spindyje esančio centrinio plaučio naviko tūrį ir masę (IBT metodu naviką rezekuoti, stengiantis kuo mažiau pažeisti šalia esančius sveikus audinius, t. y. atlikti broncho spindžio atkūrimą (rekanalizavimą), 2) navikui esant karcinomai *in situ* (CIS) stadijos – jį visiškai pašalinti, 3) atkurti broncho ar (ir) trachėjos spindį (plaučių vėžys neretai išplinta ir į trachėjos sieną), kai trachėjos ar broncho navikinė okliuzija sukelia kvėpavimo nepakankamumą arba obturacinės kilmės komplikacijas: obturacinę pneumoniją, distaliau endobronchinio ar peribronchinio naviko atsiradusį plaučio abscesą ar nekrozinę pneumoniją (parakankrozinį plaučio abscedavimą).

Indikacijos atlikti IBT yra dusulys, pūlinė intoksikacija ir rezorbcinė karštinė. Pastarosios dažniausiai tampa kliūtimi skirti specifinį ar radikalųjį chirurginį gydymą nuo vėžio. Jei ligoniui numatomas tik simptominis gydymas, yra didelė grėsmė, kad parakankrozinis plaučio abscesas ar nekrozinė pneumonija gali komplikuotis piopneumotoraksu, pleuros empiema, sepsiu.

Nesant dusulio, obturacinės pneumonijos ar parakankrozinio abscedavimo, IBT nauda yra diskusinė ir jos tikslingumo klausimas turi būti maksimaliai individualizuotas, nes gydymo išlaidos ir galimų komplikacijų rizika nėra mažos.

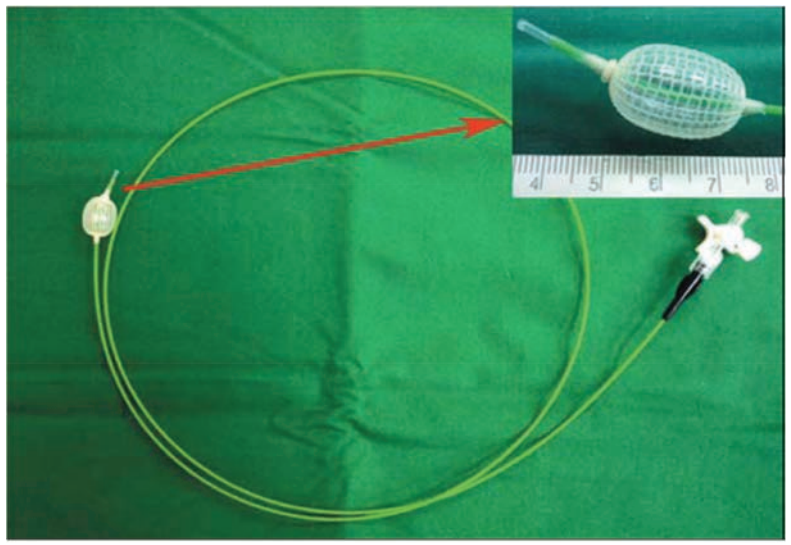
Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami šie IBT metodai: kvėpavimo takų bužavimas (KTB), endobronchinė krioterapija (EKT), lazerio terapija (LT), aukštojo dažnio elektrokoaguliacija (ADEK), argono plazmos koaguliacija (APK), fotodinaminė terapija (FDT), brachiterapija ir kvėpavimo takų stentavimas (KTS).

Pastaruoju metu daugėja publikacijų apie bronchoskopinę (transbronchinę) periferinių plaučių navikų destrukciją aukštojo dažnio elektrokoagulacija, mikrobangomis, kriodestrukcija ir kt. Tačiau šie metodai yra dar klinikinių tyrimų stadijos, todėl šiame skyriuje nebus aprašomi.

Pasirenkant bronchoskopinio gydymo metodą, svarbu atsižvelgti į šiuos veiksnius: onkologinę ligonio situaciją (ankstesnes onkologines ligas, plaučių vėžio stadiją esamu momentu, skirtą naviko gydymą ir tolesnio gydymo perspektyvą); bendrąją ligonio būklę (gretutines ligas, praeityje buvusias plaučių operacijas); numatomą ligonio gyvenimo kokybę; gydymo išlaidas; neatidėliotinų gydymo veiksmų poreikį (esamą dusulį, stridorą, kraujavimą iš plaučio, plaučio abscedavimą ir kt.).

Pagal savo reikšmę iš visų gydomųjų priemonių IBT gali būti: savarankiškas radikalusis (pvz., CIS atveju) gydymas; ligonio parengimas chirurginiam, chemoterapiniam, spinduliniam ar biologiniam gydymui; paliatyvioji terapija (dažniausiai skiriama kvėpavimo takų spindžiui rekanalizuoti).

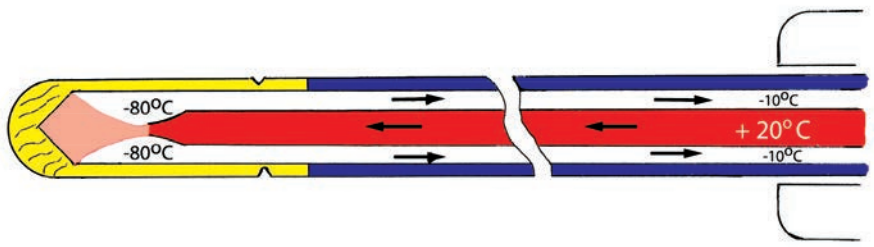
Kvėpavimo takų bužavimas (KTB). Tai mechaninis kvėpavimo takų rekanalizavimo būdas. Ligoniui sukėlus bendrąją nejautrą, nelankstaus (rigidinio) bronchoskopo vamzdžiu „kamščiatraukio judesiu“ nubraukiami į kvėpavimo takų spindį patekę navikiniai audiniai, o atskiri jų fragmentai pašalinami nelankstaus bronchoskopo žnyplėmis (angliškai šią procedūrą įprasta vadinti *debulking* arba *core-out* procedūra). Skiltinių ir smulkesnių bronchų bužavimui verta naudoti rezekcinį balioną (8.2–1 pav.). Juo broncho spindį galima ir išplėsti, ir bužuoti. Daugelio autorių nuomone (tam pritariame ir mes), bužavimas nelankstaus bronchoskopo vamzdžiu yra operatyviausias trachėjos ar stambiųjų bronchų spindžio atkūrimo metodas. Tačiau esant plaučių vėžiui vien bužuoti kvėpavimo takus dėl galimo kraujavimo yra rizikinga. Siekiant to išvengti, tikslinga šį metodą papildyti krioterapija, aukštojo dažnio elektrokoaguliacija, lazerine destrukcija ar argono plazmos koaguliacija. Pagrindinės bužavimo komplikacijos yra kraujavimas ir kvėpavimo takų sienelės pradūrimas.



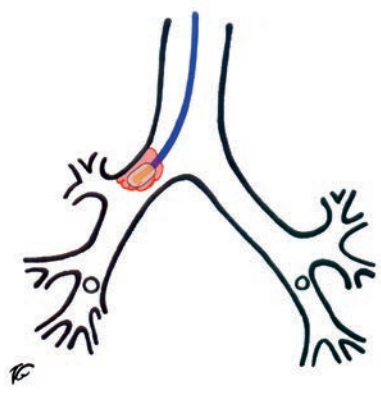
8.2–1 pav. Endobronchinis rezekcinis balionas.

Endobronchinė krioterapija (EKT). Metodas santykinai pigus ir efektyvus esant endobronchiniam (endotrachėjiniam) navikui, ypač spindyje. Šio metodo esmė – staigus biologinių audinių sušaldymas. Į kvėpavimo takus įstumiamas specialus kriozondas, kurio distaliniame gale (šaldančioje dalyje) pasiekiama –60–80 °C temperatūra (8.2–2 ir 8.2–3 pav.). Su juo kontaktuojantys audiniai atšąla iki –20–30 °C ir suledėja. Kriodestrukcinis efektas priklauso nuo šių veiksnių: 1) audinių jautrumo šalčiui, 2) pasiektos žemiausios temperatūros, 3) užšalimo greičio, 4) šaldymo trukmės, 5) audinio atšilimo greičio, 6) šaldymo ir atšilimo ciklų skaičiaus ir periodiškumo.

Kuo didesnis biologinio audinio jautrumas šalčiui, kuo žemesnė temperatūra, didesnis užšalimo greitis bei šaldymo trukmė, tuo kriodestrukcija efektyvesnė. EKT efektyvumą didina lėtas suledėjusių ir šalia esančių audinių atšilimas iki kūno temperatūros bei šaldymo ir atšilimo ciklų kartojimas bei jų periodiškumas. Palyginti su aplinkinėmis struktūromis, navikinis audinys suledėja pirmiausia, nes jame gausu vandens (navikinis audinys yra geriau vaskuliarizuotas). Todėl šiam gydymo metodui būdingas dalinis atrankumas (selektyvumas) – navikinis audinys užšaldymui yra labai jautrus, šalia esanti normali kvėpavimo takų gleivinė jautri mažiau, o kremzlinis ir jungiamasis audiniai šalčio paveikiami mažiausiai. Veikiamas šalčio navikinis audinys suledėja esant –5–15 °C, kremzlinis ir jungiamasis – pasiekus –35–40 °C temperatūrą. Navikinio audinio jautrumas šalčiui kiekvienu atskiru atveju yra nekintamas dydis, o žemiausia kriozondo šaldančiosios dalies temperatūra ir užšalimo greitis priklauso nuo krioaparato konstrukcijos (šių parametrų keitimo diapazonas yra mažas).



8.2–2 pav. **Endobronchinis kriozondas, schema (pagal [3]).**



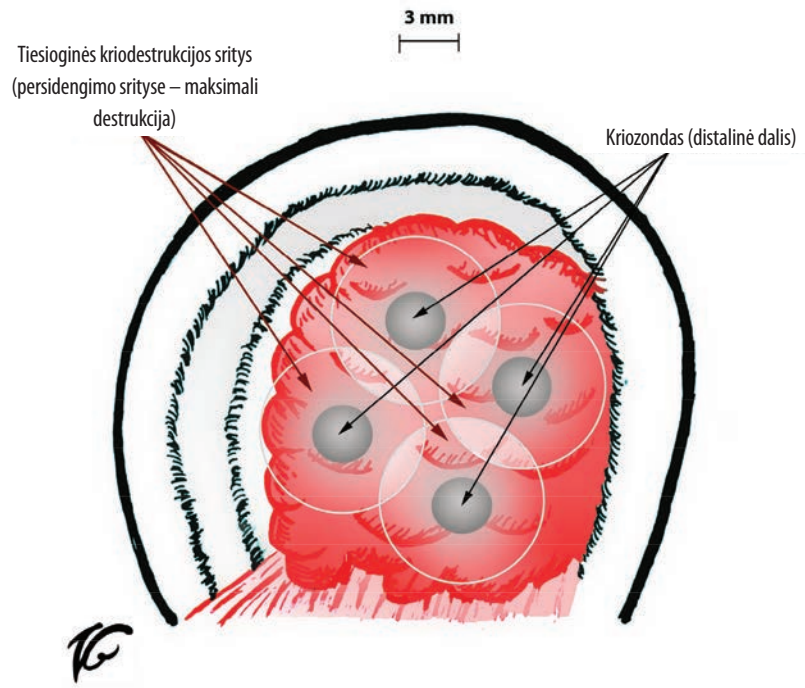
8.2–3 pav. **Endobronchinės krioterapijos schema. Kriozondo distalinė dalis panardinama į navikinį audinį.**

EKT procedūroms įprastai naudojami aparatai, kurių šaldomoji medžiaga yra suskystintos CO_2 dujos. Jas dideliu slėgiu švirkščiant į distalinį kriozondo galą (šaldomąją dalį) per itin siaurą angą, jis atšąla iki –60–80 °C (8.2–2 pav.). EKT efektyvumui galima daryti įtaką pasirenkant šaldymo trukmę, atšilimo greitį, šaldymo ir atšilimo ciklų skaičių bei jų periodiškumą.

EKT efektui būdingos šios fazės: 1) tiesioginės kriodestrukcijos ir citolizės (trunka iki keliolikos minučių nuo procedūros pradžios), 2) kraujagyslių trombozės ir antrinės nekrozės (iki 12 val. po procedūros), 3) imuninės reakcijos ir vėlesnės nekrozės (iki 15 d. po procedūros). Pirmosios fazės metu denatūruojami ir suledėja intraceliulinio ir audinių skysčio baltymai, lipoproteidai, ledo kristalai suardo biologines membranas; audiniui atšylant, įvyksta citolizė ir suledėję audiniai ištyžta (pirminė nekrozė). Kaip jau buvo minėta, tiesioginės kriodestrukcijos apimtis tiesiog proporcinga šaldymo trukmei ir pakartotinių šaldymo ir atšilimo ciklų skaičiui procedūros metu (kuo daugiau šaldymo taškų skirtingose naviko srityse, tuo didesnis kriodestrukcinio audinio tūris) (8.2–4 pav.).

Kraujagyslių trombozės ir antrinės nekrozės fazei būdinga šalia tiesioginės kriodestrukcijos srities esančių kraujagyslių trombozė, atsiradusi kaip šaldymo ir atšilimo sukeltų staigios vazokonstrikcijos ir paskesnės vazodilatacijos, kraujo sutirštėjimo bei endotelio deskvamacijos rezultatas: įvyksta antrinė ledo kristalų nesuardytų audinių išeminė nekrozė. Antrinės išeminės nekrozės apimtis tiesiog proporcinga navikinio audinio atšilimo trukmei bei šaldymo ir atšilimo ciklų skaičiui. Paskui prasideda imuninės nekrozės ir vėlyvos nekrozės fazė: užšaldymo momentu susidarę krioproteinai bei iš dalies nekrozavęs navikinis audinys skatina antinavikinę imuninę organizmo reakciją, kuri yra intensyviausia 8–15-ą dieną po procedūros. Imuninis atsakas priklauso nuo pakartotinių šaldymo ir atšilimo ciklų skaičiaus tos pačios procedūros metu (tiesiog proporcingas parabiotinio navikinio audinio tūriui) ir pakartotinių EKT procedūrų cikliškumo (EKT procedūrą tikslinga kartoti po 2 sav.). Taigi, endoskopiniais, histologiniais ir imunohistocheminiais metodais patvirtinta, kad EKT gydomasis poveikis inicijuojamas procedūros pradžioje ir trunka maždaug dvi savaites.

EKT rekomenduojama atlikti ligoniui sukėlus bendrąją nejautrą. Per nelankstaus bronchoskopo vamzdį įstumiamas nelankstus arba lankstus kriozondas. Įprastinio lankstaus kriozondo išorinis skersmuo yra 1,6–2,4 mm, nelankstaus – 3–5 mm.



8.2–4 pav. Endobronchinės krioterapijos schema. Kriozondo distalinė dalis panardinama į skirtingas naviko sritis, šaldymo ir atšilimo ciklai kartojami 2–5 kartus.

Didesnio tikslumo pasiekiama naudojant lankstų kriozondą, kuris į kvėpavimo takų spindį įstumiamas per į nelankstaus bronchoskopo vamzdį prieš tai įstumto fibrobronchoskopo biopsinį kanalą (derinant rigidinę bronchoskopiją su fibrobronchoskopija). Tada į navikinį audinį panardinama kriozondo šaldomoji dalis. Rekomenduojama vieno šaldymo ciklo trukmė yra nuo 30 sek. iki 3 min. Esant tokiai šaldymo ekspozicijai, navikinis audinys suledėja 3–5 mm atstumu aplink kriozondą (8.2–3 pav.). Atstumas nuo šaldomosios kriozondo dalies iki naviko nepažeistos broncho (trachėjos) sienelės būtų ne mažesnis kaip 4–5 mm.

Pasibaigus šaldymo laikui, palaukiama, kol kriozondas savaime atšils tiek, kad jį be pasipriešinimo bus galima iš naviko ištraukti. Gausi naviko vaskularizacija lemia tai, kad prie audinio prišalusi kriozondo šaldomoji dalis atlimpa per 5–10 sek. Paskui distalinė kriozondo dalis panardinama į šalia esančias kitas naviko sritis, šaldymo ir atšilimo ciklai kartojami 2–5 kartus (ciklų skaičius priklauso nuo naviko dydžio). Svarbu, kad navikinis audinys būtų paveiktas šalčio kuo tolygiau. Suledėjęs ir betyžtantis navikinis audinys pašalinamas nelankstaus bronchoskopo žnyplėmis ar (ir) nelankstaus bronchoskopo vamzdžiu, „kamščiatraukio judesiu“ nubraukiamas. Smulkesni fragmentai iš kvėpavimo takų pašalinami nelankstaus bronchoskopo siurbimo vamzdeliu. Šalia įšalusio navikinio audinio esančiose srityse įvyksta vazokonstrikcija, todėl kraujavimas retai būna gausus.

Praėjus dviem savaitėms po EKT procedūros, rekomenduojama kontrolinė bronchoskopija. Jos metu pašalinamos nekrozinio audinio liekanos ir įvertinama naviko pažeisto broncho ar trachėjos būklė. Esant į spindį augančio naviko liekanų, rekomenduojama endobronchinės krioterapijos procedūrą kartoti.

EKT komplikacijų dažnis yra 0–11 proc. Pateikiamus komplikacijų dažnio skirtumus lemia mokslinių publikacijų trūkumas. Dažniausios komplikacijos yra trumpalaikis karščiavimas, kraujo iškosėjimas ir kvėpavimo takų užsikimšimas nekroziniais audiniais. Vadinamosios didžiosios komplikacijos – gausus kraujavimas, broncho ar trachėjos perforacija – pasitaiko retai. Mirštamumas per 30 dienų laikotarpį yra 0–7,1 proc. Trachėjos ar broncho perforacija pasitaiko rečiau negu po ADEK ir LT, be to, išvengiama sprogimo kvėpavimo takuose pavojaus, radiacijos ir ligonio fotosensibilizacijos.

Lazerio terapija (LT). Lazerio terapija – tai vieno dažnio, fazės ir poliarizacijos šviesos spinduliuotės naudojimas gydomaisiais tikslais. Veikimo principas – šviesos energijos biologiniuose audiniuose virtimas termine. Praktikoje dažniausiai naudojamas Nd:YAG (angl. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*) lazeris. Šio lazerio spindulys akimirksniu gali pasiekti 6–10 mm gylį, todėl jis yra tinkamas navikinio audinio rezekcijai ir koaguliacijai. Rekomenduojami šios procedūros parametrai: 35–40 W (vatų galia) ir pulsinis 0,5 sek. režimas. Tačiau yra savybių, dėl kurių naudoti lazerį rizikinga ir nepatogu. Pirmiausia, lazerio spindulio prasiskverbimo gylis priklauso nuo jo kritimo į audinio paviršių kampo. Netikėtai pakeitus kryptį, jis gali prasiskverbti pernelyg giliai. Tada atsiranda broncho sienelės perforacijos rizika. Spinduliui nuslydus į šalia esančias sritis, gali būti pažeista sveika kvėpavimo takų sienelė, dėl to vėliau gali susidaryti randinė striktūra arba tracheomaliacija. Dar viena neigiama lazerio savybė – karbonizacija, t. y. lazerio paveiktų audinių suanglėjimas. Periodiškai reikia nuvalyti suanglėjusį sluoksnį, todėl ribojamas procedūros greitis. Be to, kvėpavimo takuose susidarius didelei deguonies koncentracijai, suanglėję audiniai gali užsiliepsnoti.

Galimos lazerinės destrukcijos komplikacijos yra sprogimas kvėpavimo takuose; trachėjos ar broncho bei šalia jų esančių struktūrų (stemplės, stambiųjų kraujagyslių) perforacija, dėl kurios gali atsirasti pneumotoraksas, stemplinė kvėpavimo takų fistulė, gausus kraujavimas ir kt.; šalia naviko esančių sričių randinė striktūra ar bronchomaliacija (tracheomaliacija).

LT komplikacijų dažnis yra 5–10 proc.: kraujavimo – 1–10 proc., pneumotoraksо – 0,9–0,3 proc., pneumomediastinumo – 0,2 proc. Mirštamumas per 30 dienų laikotarpį siekia 0,2–0,5 proc. Komplikacijų itin padaugėja, jei lazerio galia viršija 40 W, o pulsinio režimo trukmė – vieną sekundę.

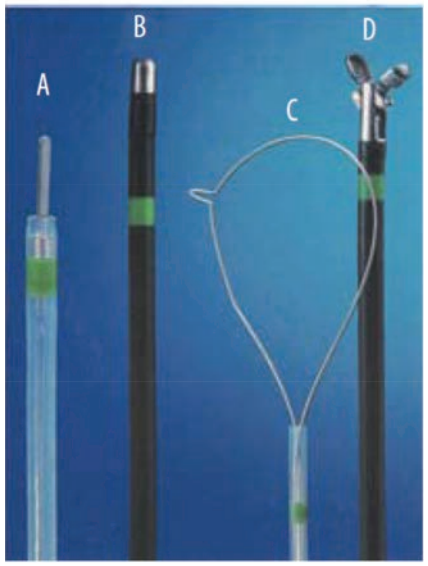
Aukštojo dažnio elektrokoaguliacija (ADEK). Metodo esmė yra aukštojo dažnio srovės, kuri paveikia tik audinio taikinio paviršinius sluoksnius, naudojimas audinių destrukcijai. Keičiant srovės ir įtampos parametrus, pasiekiamas koaguliacijos arba pjovimo efektas.

Kaip ir lazeris, ADEK naudojama navikinio audinio ekscizijai ir koaguliacijai. Paprastai navikinis audinys adatiniu elektriniu peiliu (8.2–5 pav.) įpjaunamas palei kvėpavimo takų sienelę, ir jų spindis bužuojamas nelankstaus bronchoskopo vamzdžiu. Pjovimo režimą pakeitus į koaguliacijos, sustabdomas kraujavimas. Jeigu navikas yra polipo formos, jo pagrindo sritį galima „nudeginti“ diatermine kilpa, išvengiant net ir menkiausio kraujavimo (8.2–5 pav.). ADEK komplikacijos sudaro 0,8–6,8 proc. Jos panašios į sukeliamas lazerio terapijos, tačiau jų dažnis ir pažeidimo lygis paprastai būna mažesni. Daugelio autorių nuomone, šis metodas yra ne mažiau veiksmingas negu LT, bet gerokai pigesnis ir juo galima greičiau pasiekti reikiamą efektą.

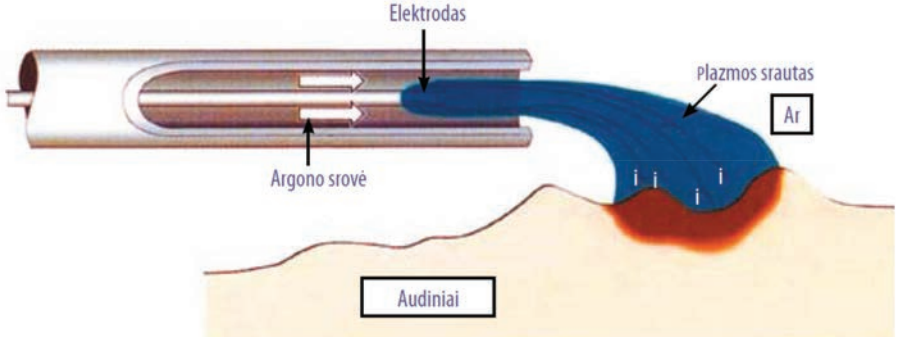
Argono plazmos koaguliacija (APK). Šio metodo esmė – biologinių audinių koaguliacija jonizuotųjų argono dujų plazminiu srautu. Tarp elektrodo, esančio į bronchus įstumto APK zondo distaliniame gale, ir kvėpavimo takų gleivinės sukuriama aukštojo dažnio srovė ir didelė įtampa. Jonizuotųjų argono dujų plazmos srautas koaguliuoja audinius iki 2–5 mm gylio (8.2–6 pav.). Inertinių dujų srovė padeda išvengti karbonizacijos efekto. Todėl šį metodą galima naudoti paviršinei navikų destrukcijai bei kraujavimui stabdyti. Argono plazma gali paveikti naviką, esantį ne tik prieš APK zondo elektrodą, bet ir šalia jo. Todėl šiuo metodu patogu koaguliuoti didelį kvėpavimo takų paviršiaus plotą nebijant kiaurinio sužalojimo ir pasiekti sunkiai pasiekiamas kvėpavimo takų sritis. Komplikacijos yra retos (dažnai neviršija 1 proc.). Iš jų minėtina sprogimas kvėpavimo takuose ir dujų embolija.

Svarbu žinoti, kad visiems hiperterminės destrukcijos metodams (lazerio terapijai, elektrokoaguliacijai ir argono plazmos koaguliacijai) būdingas sprogimo kvėpavimo takuose pavojus. Todėl, kai minėtos procedūros atliekamos bendrosios nejautros sąlygomis, būtina kontroliuoti, kad į kvėpavimo takus įpučiamame dujų mišinyje deguonies koncentracija (FiO_2) būtų mažesnė kaip 40 proc.

Fotodinaminė terapija. Fotodinaminė terapija – tai porfirino grupės medžiagų (fotosensibilizatorių) fototoksinių reakcijų naudojimas medicinoje. Fotosensibilizatoriai turi polinkį kauptis navikinėse ląstelėse. Plaučių vėžiui gydyti kaip sensibilizatorius naudojamas fotofrinas (*Photofrin, Axan Pharma Inc., Houdan*, Prancūzija). Jo ligoniui sušvirkščiama į veną (2 mg/kg), ir po 48–72 val. navikinis audinys per specialų bronchoskopinį šviesolaidį apšvitinamas raudonos spalvos spektro šviesa, kurios bangų ilgis yra 630 nm (tokio ilgio bangos audiniuose pasiekia 5–10 mm gylį). Kaip šviesos šaltinis dažniausiai naudojamas diodinis lazeris. Poveikio navi-



8.2–5 pav. Aukštojo dažnio elektrokoaguliacijos bronchoskopiniai priedai. a – adatinis elektrinis peilis; B – koaguliacinis kateteris; C – diaterminė kilpa; D – koaguliacinės žnyplelės.



8.2–6 pav. Argono plazmos koaguliacija: schema (pagal [6]).

kiniam audiniui trukmė – 500–600 sek., spinduliuotė – 100–200 J/cm^2. Lazerio paveikti porfirino dariniai sukaupia didelį energijos kiekį ir jai atsipalaiduojant viduląstelinis vanduo skyla į jonizuotąjį deguonį ir vandenilį: jonizuotasis deguonis suardo viduląstelines vėžinių ląstelių struktūras ir navikinis audinys tampa negyvybingas. Didžiausias gydomasis poveikis pasiekiamas per 1–2 savaites.

Po fotosensibilizatoriaus injekcijos ligonis 4–6 savaites turi vengti tiesioginės saulės šviesos. Patalpos turi būti užtamsintos, oda uždengta drabužiais, akis būtina pridengti akiniais su tamsintais stiklais. FDT naudojimą sunkina ir didelė šio metodo

savikaina, nes medicininė įranga ir fotosensibilizatoriai yra brangūs. Didžiausias gydomasis poveikis pasiekiamas tik per dvi savaites, todėl šis metodas netinka, kai reikia skubiai atkurti kvėpavimo takų spindį. Fotodinaminės terapijos komplikacijos yra karščiavimas, kraujo atkosėjimas, kvėpavimo takų užsikimšimas, tinklainės ir odos fotosensibilizacija.

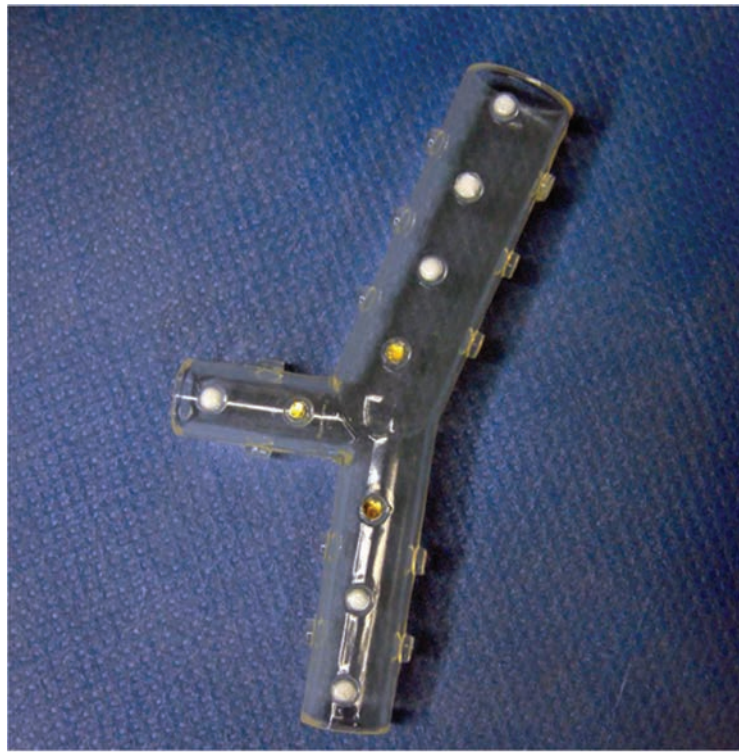
Brachiterapija. Tai vidinės spindulinės terapijos metodas, kai kvėpavimo takų sienelė apšvitinama į jų spindį įstumtu jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniu, pasižyminčiu trumpo nuotolio spinduliuote. Kaip spinduliuotės šaltinis dažniausiai naudojamas 192Iridis (192Ir). Spinduliuotės intensyvumas palei šaltinį būna didelis, o į gilesnius audinius – santykinai mažas. Gydymo metu suminė audinių sugertoji dozė palei pat spinduliuotės šaltinį siekia maždaug 30 grėjų (Gy), o 3 cm gylyje nuo jo – maždaug 3 Gy. Stengiamasi 15–30 Gy dozę frakcionuoti taip, kad vienkartinė kvėpavimo takų sienelės sugertoji dozė neviršytų 5 Gy. Terapinė dozė pasiekiama gydymo seansus kartojant kas savaitę. Todėl gydymas trunka 3–5 savaites. Pirminis efektas pasiekiamas per savaitę, didžiausias – per tris savaites.

Pagrindinės indikacijos atlikti endobronchinę brachiterapiją: 1) kvėpavimo takus siaurinantis navikas (ypač ekstraliuminalinis, t. y. esantis ne broncho ar trachėjos spindyje), 2) karcinoma *in situ*, 3) greitai atsinaujinęs vėžys po ankstesnio gydymo, 4) radioterapijos poreikis, kai nuotolinis spindulinis gydymas yra neveiksmingas. Brachiterapija netinka tais atvejais, kai būtinas greitas terapinis poveikis.

Šiam metodui reikalinga speciali brangiai kainuojanti įranga bei specifinis radiacinės saugos režimas. Metodas nėra pakankamai standartizuotas, nes spinduliuotės šaltinio kontaktas su trachėjos ar broncho gleivinės atskirais plotais ne visada būna vienodas ir tolygus, todėl daugelis centrų siūlo savo metodikas.

Brachiterapijos komplikacijos yra palyginti dažnos (nuo 3 proc. iki 60 proc.). Svarbiausios jų – kraujavimas iš plaučių, opinis bronchitas, stemplinė trachėjos fistulė ir radiacinės kilmės randinė kvėpavimo takų striktūra.

Trachėjos ir bronchų stentavimas (spindžio protezavimas). Tai iš silikono ar (ir) metalo pagamintų vamzdelių, kurie savo forma atkartoja trachėjos ar (ir) bronchų spindį, implantavimas į kvėpavimo takus. Stentavimo tikslai yra šie: neleisti susiaurėti ką tik rekanalizuotam spindžiui arba jį išplėsti (esant ekstraliuminalinei stenozei, tai yra vienintelė efektyvi skubios pagalbos priemonė) ir blokuoti kvėpavimo takų fistules. Sukurta įvairių tipų ir formų stentų, tačiau plaučių vėžiui gydyti dažniausiai naudojami dengti savaime išsiskleidžiantys metaliniai stentai (angl. *covered self-expanding metallic stents*) arba vientiso silikono solidiniai stentai (angl. *silicone stents*). Metaliniai dengti stentai gaminami iš tantalo, plieno, nikelio ir titano (nitinolio) arba kobalto ir chromo lydinių vielos pynės ir padengti silikono arba



8.2–7 pav. OKI stentas. Stentas skirtas dešiniajam viršutiniam skiltiniam, pagrindiniam ir tarpiniam bronchams stentuoti.

poliuretano plėvele. Šiuos stentus nesunku įstatyti į kvėpavimo takus, jie migruoja palyginti retai, dengiamoji plėvelė neleidžia navikiniam audiniui peraugti stento ir patekti į spindį, o į kvėpavimo takų sienelę lyg spyruoklė įsirėmęs stento karkasas išplečia spindį. Tačiau ties dengtų metalinių stentų kraštais dažniau formuojasi granuliacijos, juos sunkiau pašalinti iš kvėpavimo takų. Pastaruoju metu dažniausiai naudojami nitinolio stentai, padengti silikono plėvele. Silikoniniai stentai gaminami iš medžiagos, kuri turi atitikti specifinius reikalavimus; tai vadinamasis į audinius implantuojamas silikonas. Tokių stentų vidinis paviršius gaminamas pasitelkiant specifinę „itin glotnaus paviršiaus“ technologiją: jis turi būti itin glotnus, kad bronchų sekretas stento spindyje užsilaikytų kuo mažiau. Fiksacijai bronchuose pagerinti jų išorinis paviršius dažniausiai būna nelygus, reljefinis. Silikoninius stentus sunkiau implantuoti, jie dažniau linkę išjudėti iš vietos, tačiau granuliacijos ties jų galais formuojasi rečiau ir juos iš kvėpavimo takų pašalinti lengviau negu savaime išsiskleidžiančius metalinius, ypač metalinius nedengtus stentus.

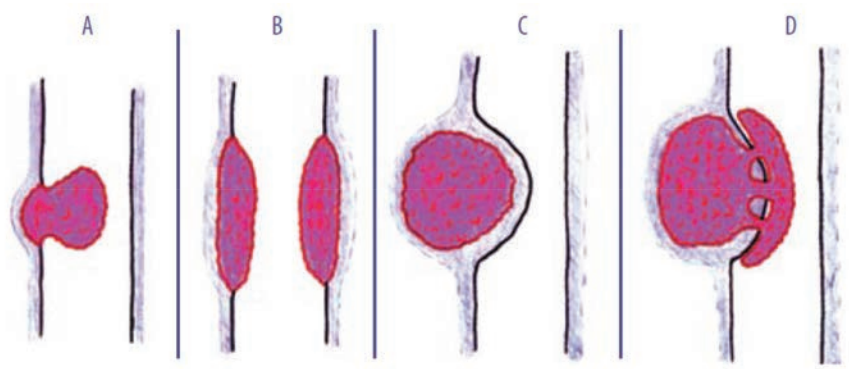
Yra sukurta specifinių stentų tam tikroms anatominėms sritims stentuoti: esant trachėjos bifurkacinės srities stenozei, implantuojami „Y“ formos stentai (savaime

išsiskleidžiantys dengti arba silikoniniai); dešiniojo viršutinio skiltinio pagrindinio ir tarpinio broncho stentavimui yra sukurtas specifinis OKI stentas (8.2–7 pav.).

Stento pasirinkimas priklauso nuo stentuojamos kvėpavimo takų srities, naviko polinkio kraujuoti, broncho ar trachėjos fistulių buvimo ir neatidėliotinų gydymo veiksmų skubumo. Greičiausiai yra įstatomi metaliniai savaime išsiskleidžiantys stentai. Kuo broncho spindis yra mažesnis, tuo sudėtingiau į jį implantuoti silikoninį stentą. Į trachėją ir pagrindinius bronchus nesunkiai implantuojami ir silikoniniai, ir metaliniai dengti stentai. Jeigu navikas linkęs kraujuoti ir stentą tenka implantuoti itin skubiai, verta pasirinkti metalinį dengtą stentą, nes pastarasis, lyg spyruoklė spausdamas broncho sienelę, mažina kraujavimo intensyvumą. Šio tipo stentai implantuotini ir esant trachėjos ar bronchų fistulėms. Esant dešiniojo viršutinio skiltinio, pagrindinio ir (ar) tarpinio broncho navikinei stenozei, implantuojamas OKI stentas. Stentavimo komplikacijos yra stento migracija, užsikimšimas gleivėmis, fibrinu, nekroziniais audiniais, plyšimas, granuliacinio audinio išaugos ties stento galais.

Kvėpavimo takų rekanalizavimas. Daugelis autorių mano (tam pritariame ir mes), kad naviko susiaurintą kvėpavimo takų spindį verta atkurti tik tada, kai trachėjos ar broncho stenozė yra kliniškai reikšminga, t. y. sukelia kvėpavimo nepakankamumą arba obturacinės kilmės plaučių uždegimą, abscesą ar nekrozinę pneumoniją. Dažniausiai dusulys atsiranda, kai trachėjos ar (ir) abiejų pagrindinių bronchų spindis sumažėja daugiau kaip 50 proc. Smulkesnį kaip pagrindinį bronchą verta rekanalizuoti tik esant obturacinei pneumonijai, parakankroziniam abscedavimui ar funkcionuojant tik vienam plaučiui.

Kvėpavimo takų rekanalizavimo procedūrai turi būti keliami tam tikri reikalavimai. Ji turi būti efektyvi, saugi, greitai atliekama bei leidžianti operatyviai pašalinanti



8.2–8 pav. Kvėpavimo takų navikinės stenozės variantai. a – intraliuminalinis egzofitinis, B – intraliuminalinis endofitinis, C – ekstraliuminalinis, D – mišrus.

atsiradusias komplikacijas. Dėl šių priežasčių trachėjos rekanalizavimą geriausia atlikti nelanksčiu bronchoskopu, ligoniui sukėlus bendrąją nejautrą. Procedūrai naudojamas ir lankstus bronchoskopas, įstumtas į kvėpavimo takus per nelankstaus bronchoskopo spindį.

Rekanalizacijos metodo pasirinkimas priklauso nuo kvėpavimo takų stenozės varianto (8.2–8 pav.) ir tolesnio gydymo planų. Jei endobronchinės terapijos indikacija yra kvėpavimo nepakankamumas, svarbu kvėpavimo takų spindį išplėsti kuo greičiau ir pasiekti, kad trachėjos ar broncho spindis kuo ilgiau išliktų nesusiaurėjęs. Jei stenozė yra intraliuminalinio egzofitinio tipo (8.2–8 pav., A), bus veiksmingi visi IBT metodai. Tokiu atveju fotodinaminė terapija ir brachiterapija dėl metodų brangumo bei vėlyvo poveikio naudojamos retai.

Esant ekstraliuminalinei stenozei (8.2–8 pav., C), galimi tik du būdai – brachiterapija arba kvėpavimo takų bužavimas ir paskesnis stentavimas. Bužavimu spindį pavyksta išplėsti nedaug ir tik trumpam, todėl šią procedūrą būtina užbaigti stentavimu. Brachiterapija dėl vėlyvo poveikio galimà tik tada, kai nėra stridoro. Stridoras yra šio gydymo metodo kontraindikacija, nes pabrinkimas po švitinimo dar labiau padidina stenozę. Esant intraliuminalinio endofitinio (8.2–8 pav., B) ar mišraus tipo (8.2–8 pav., D) stenozei, gydymo metodo pasirinkimas taip pat priklauso nuo kvėpavimo sutrikimo laipsnio.

Jei stridoro nėra, galima pasirinkti fotodinaminę terapiją arba brachiterapiją. Jei alsavimas stridorinis, būtina pasirinkti operatyvios rekanalizacijos metodą – bužuoti kvėpavimo takus, navikinį audinį koaguliuojant ir kraujavimą stabdant argono plazmos koaguliacija arba aukštojo dažnio elektrokoaguliacija.

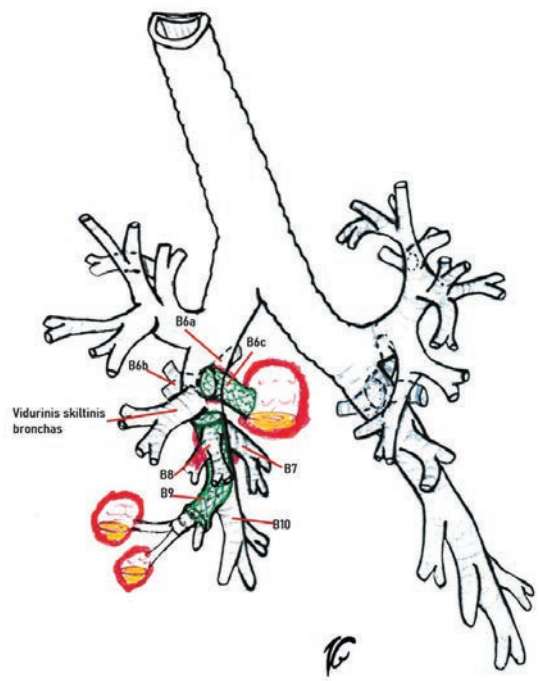
Jei ligoniui radikalusis chirurginis gydymas nenumatomas, trachėją ar (ir) pagrindinius bronchus po rekanalizacijos tikslinga stentuoti. Kitaip stenozė atsinaujins. Stentą tikslinga implantuoti, jei planuojama chemoterapija, radioterapija ar vien simptominis gydymas, nes navikas broncho spindį ir vėl susiaurina dar nesulaukus chemoterapijos ar radioterapijos gydomojo poveikio. Jei specifinis gydymas nuo vėžio bus efektyvus ir navikas regresuos, silikoninius ir metalinius dengtus stentus bus galima nesunkiai pašalinti.

Jei poreikis rekanalizuoti bronchą kyla dėl obturacinės pneumonijos, jo stentavimo indikacijos taip pat priklauso nuo planuojamo tolesnio gydymo. Jei ligoniui numatoma radikali chirurginė operacija, pakanka broncho rekanalizacijos ir gydomųjų bronchoskopijų. Praėjus ar sumažėjus uždegimo simptomams, ligonis operuojamas.

Jeigu chirurginis gydymas negalimas, mūsų nuomone, abscesą (-us) drenuojančius bronchus tikslinga stentuoti, kad nekiltų piopneumotorakso ir empiemos grėsmė. Tai gali būti skiltinis ir subsegmentinis bronchai. Dažniausiai tai segmentinis ir antros eilės subsegmentinis bronchai. Tokiu atveju stentas implantuojamas jo distalinų galą paliekant absceso ertmėje (rečiau – proksmaliau destrukcinės ertmės esančia-

me bronche, o proksimalinį – skiltiniame ar segmentiniame bronche, proksimaliau nuo navikinės stenozės. Tam dažniausiai naudojami 8–12 mm skersmens ir 19–39 mm ilgio stentai. Kartais – esant dauginiams abscesams ar gangreninei pneumonijai – implantuojami keli skirtingų modifikacijų stentai (8.2–9 pav). Gali būti implantuoti dengti ir nedengti savaime išsiskleidžiantys stentai. Lengviau implantuoti nedengtus stentus – ypač tai aktualu stentuojant smulkiuosius viršutinių skilčių ir apatinių skilčių viršūninių segmentų (S6) bronchus. Nedengtų stentų įstūmimo į bronchus sistema (specialus kateteris, kuriuo stentas įstumiamas į bronchus) lankstesnė ir jos skersmuo yra mažesnis negu dengtų stentų. Mūsų nuomone, metalinio stento implantavimas į plaučio abscesą (-us) drenuojančius bronchus dažniausiai būna efektyvus ir padeda išvengti piopneumotorakso, empiemos, sepsio.

Įvertinus įvairių bronchoskopinių plaučių vėžio gydymo metodų veiksmingumą, operatyvumą, komplikacijų tikimybę, savikainą ir Lietuvos galimybes, trachėjos ir bronchų rekanalizavimui rekomenduojame kvėpavimo takų bužavimą, papildytą argono plazmos koaguliacija, aukštojo dažnio elektrokoaguliacija arba endobronchine krioterapija. Tai yra operatyvūs, efektyvūs ir palyginti nebrangūs būdai.



8.2–9 pav. Abscesus drenuojančių bronchų stentavimas. Parakankrozinį dešiniojo S6 segmento abscesą drenuojantys bronchai stentuoti kobalto-chromo stentu (absceso ertmė – deš. B6 segmentinis bronchas); dėl deš. S9 segmento gangreninės pneumonijos stentuoti deš. pamatinių segmentų bronchai: deš. pamatinių segmentų bronchas ir B9 segmentinis bronchas.

Jei yra trachėjos ir (ar) pagrindinių bronchų stenozė, sukelianti didelio laipsnio kvėpavimo nepakankamumą, dėl kurio reikia imtis skubių veiksmų, rekomenduojame susiaurėjusią sritį bužuoti nelankstaus bronchoskopo vamzdžiu ir optinėmis biopsinėmis žnyplėmis pašalinti navikinio audinio fragmentus. APC ar ADEK sustabdomas paviršinis kraujavimas ir koaguliuojamas naviko pažeistos kvėpavimo takų sienelės paviršius. Esame įsitikinę, kad po rekanalizacijos į kvėpavimo takus reikėtų implantuoti silikoninius ar silikonine plėvele dengtus nitinolio stentus.

Jei nėra indikacijų atlikti skubią trachėjos ar broncho rekanalizaciją, rekomenduojame endobronchinę krioterapiją: šaldymo ir atšilimo ciklai kartojami 2–5 kartus, priklausomai nuo broncho spindžio ir jį obturuojančio naviko dydžio. Suledėjęs ir betyžtantis navikinis audinys pašalinamas kriozondu, nelankstaus bronchoskopo žnyplėmis ar (ir) nelankstaus bronchoskopo vamzdžiu, „kamščiatraukio judesiu“ nubraukiamas. Smulkesni jo fragmentai iš kvėpavimo takų pašalinami nelankstaus bronchoskopo siurbimo vamzdeliu. Kraujavimas iš broncho sienelės, kuris dažniausiai nebūna gausus, sustabdomas argono plazmos koaguliacija. Šių metodų derinį dėl mažos gausaus kraujavimo rizikos itin rekomenduojame tais atvejais, kai reikia rekanalizuoti vienintelio funkcionuojančio plaučio bronchą (ligoniams po pulmonektomijos ar esant kitos pusės plaučio atelektazei).

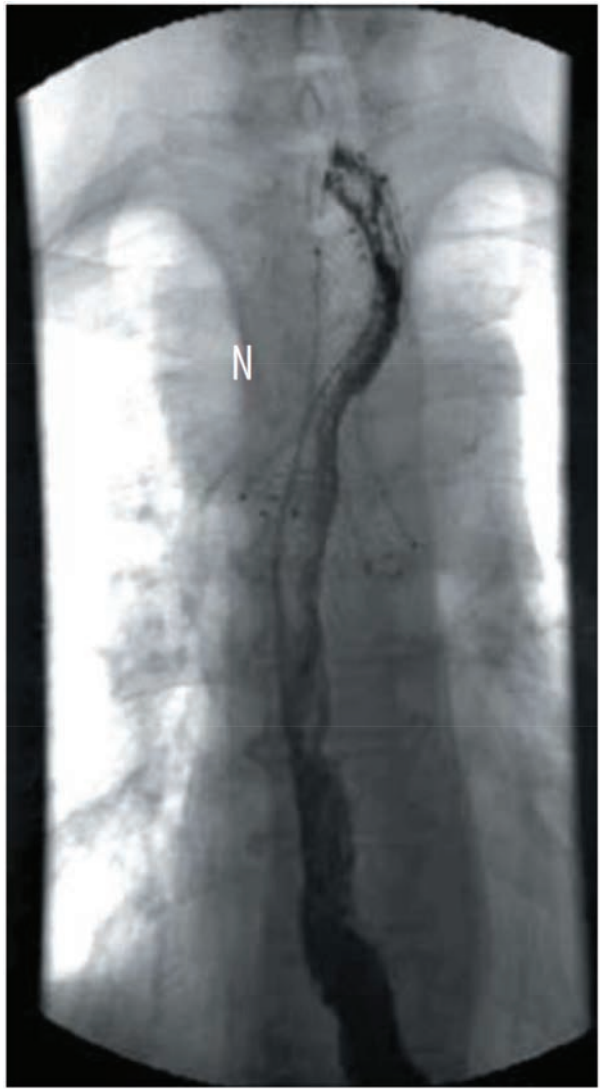
EKT, APC ir ADEK netikslinga smulkesniems negu skiltiniams (t. y. segmentiniams ir smulkesniems) bronchams rekanalizuoti dėl didelės rizikos pažeisti broncho sienelę. Šiems bronchams rekanalizuoti tikslinga naudoti rezekcinį balioną (8.2–1 pav.).

Iki šiol diskusinis išlieka klausimas – ar verta kvėpavimo takus stentuoti prieš radioterapiją. Metalas pasižymi savybe išsklaidyti jonizuojančiąją spinduliuotę. Dėl to kvėpavimo takų ir aplinkinių audinių sugertoji dozė gali pakisti. Tačiau patikimų duomenų, patvirtinančių prielaidą, jog metaliniai stentai sumažina radioterapijos efektyvumą ar padidina jos komplikacijų tikimybę, nėra. To nepastebėjome ir mes.

Kai plaučio navikas perauga ir susiaurina stemplę ir yra susidariusi navikinės kilmės stemplinė kvėpavimo takų fistulė, reikėtų atlikti stemplės ir kvėpavimo takų (dvigubą) stentavimą (angl. *double stenting*) (8.2–10 pav.).

Karcinoma *in situ* (0 plaučių vėžio stadijos) bronchoskopinis gydymas. Tokios stadijos vėio gydymo klausimas yra prieštaringas. Iki šių dienų pagrindiniu gydymo metodu tebelaikomas radikalusis chirurginis gydymas (rezekcinės operacijos). Tačiau daugėja tų, kurie pasisako už bronchoskopinius karcinomos *in situ* gydymo metodus.

Po radikalių chirurginių operacijų penkerių metų išgyvenamumas siekia maždaug 90 proc. Iš dalies tai lemia pooperacinis mirštamumas, tačiau turint omenyje, kad CIS yra neinvazinis vėžys, rezultatai turėtų būti geresni. Bronchoskopinius gydymo metodus vieni autoriai vertina kaip mažiau veiksmingus. Šių autorių duomenimis,



8.2–10 pav. Dvigubas trachėjos bifurkacijos srities ir stemplės stentavimas. n – kairiojo plaučio viršutinės skilties navikas (adenokarcinoma), peraugantis bei siaurinantis trachėjos bifurkacinę sritį ir stemplės viršutinį trečdalį.

CIS po IBT į invazinį vėžį progresuoja 20–67 proc. atvejų. Tačiau daugiau autorių teigia, kad chirurginio gydymo ir IBT veiksmingumas yra panašus. Klinikinė medžiaga negausi (CIS diagnozė yra reta ir atsitiktinė), todėl tinkamo chirurginio gydymo ir IBT metodų palyginimo iki šių dienų dar nėra.

Tai, kad išgyvenamumas po radikaliojo chirurginio gydymo siekia tik 90 proc., o IBT rezultatai yra prieštaringi, leidžia daryti prielaidą, kad pagrindinė priežastis yra

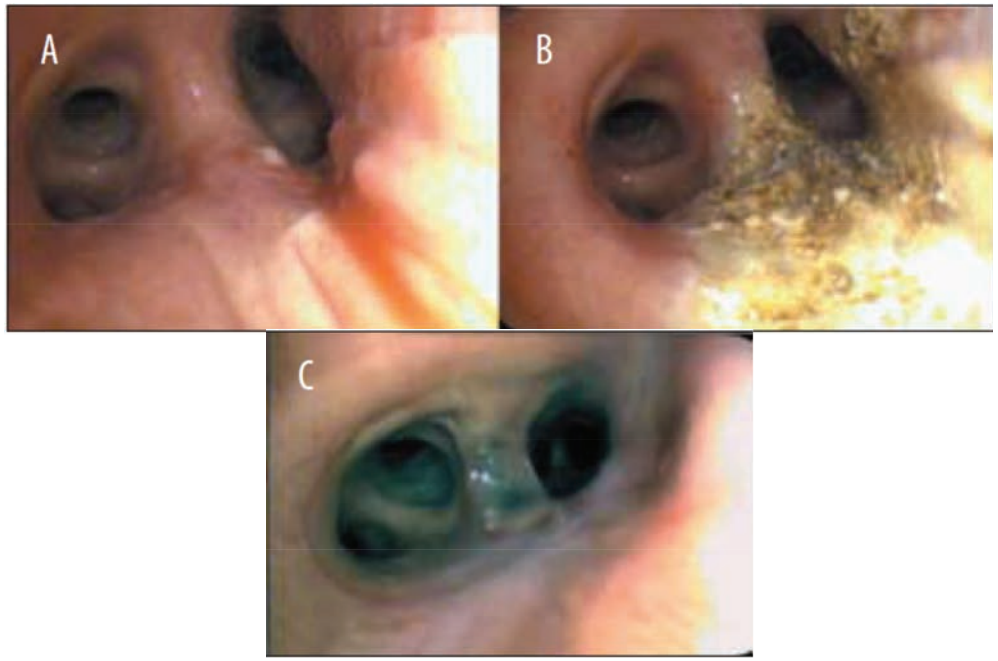
netiksli diagnostika. Apie 20 proc. atvejų CIS atsiranda kaip sinchroninis navikas jau sergant plaučių vėžiu, o 14–30 proc. atvejų – kaip metachroninis navikas, atsiradęs po anksčiau radikaliai gydyto vėžio. Jeigu sinchroninis vėžys ar vėžio atkrytis nediagnozuojami, gydymo taktika būna neadekvati esamai klinikinei situacijai ir gydymo rezultatai yra blogi. Todėl prieš pasirenkant gydymo taktiką svarbu įsitikinti, kad CIS yra ne kito piktybinio naviko palydovas, o tikrai pirminė plaučių karcinoma. Diagnozei patikslinti reikšminga kompiuterinė krūtinės ląstos tomografija, pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija, radialinis endobronchinis ultragarsinis tyrimas ir kiti metodai.

Gydymas kiekvienam ligoniui turi būti planuojamas individualiai. CIS gydymas yra chirurginis arba endobronchinis. Kaip pirmiausia pasirenkamas metodas siūlomas chirurginis gydymas. Rekomenduojamos tokios operacijos kaip segmentektomija, kylinė rezekcija ar lobektomija (esminis principas – stengtis išsaugoti kuo daugiau plaučio parenchimos). Jeigu neinvazinis vėžys yra centrinėje kvėpavimo takų dalyje arba jis turi dauginių židinėlių ir prognozuojama, kad atlikta operacija labai pablogins ligonio gyvenimo kokybę, arba operacija išvis techniškai negalima, rekomenduojama IBT. Paskelbta darbų, įrodančių, jog ne kiekvienas CIS stadijos plaučių vėžys išsivysto į invazyvią karcinomą. CIS nemetastazuoja, ji progresuoja palyginti lėtai. Yra duomenų, rodančių, kad CIS progresavimo į invazyvų vėžį tikimybė per vienus metus yra apie 33 proc., o per dvejus metus – 54 proc. Jei po endobronchinės terapijos CIS atsinaujintų, yra reali galimybė recidyvą laiku aptikti ir skirti gydymą.

Kad bronchoskopinis gydymas būtų sėkmingas, naviko skersmuo broncho gleivinėje turi būti ne didesnis kaip 2 cm ir jo kraštai aiškiai matomi.

Karcinomai *in situ* gydyti gali būti naudojama lazerio terapija, aukštojo dažnio elektrokoaguliacija, argono plazmos koaguliacija, kriodestrukcija, fotodinaminė terapija ir brachiterapija. Esant pavieniams židiniams, vienodai sėkmingai galima pasirinkti kiekvieną gydymo metodą. Esant dauginiams navikiniams židinėliams, dėl jų difuzinio poveikio racionalu rinktis fotodinaminę terapiją arba brachiterapiją. Tačiau ankstyvam vėžiui gydyti brachiterapija taikoma palyginti retai dėl gana dažnų ir grėsmingų komplikacijų. Fotodinaminę terapiją riboja procedūros brangumas ir 4–6 savaites trunkanti ligonio fotosensibilizacija. Esant mažo tūrio navikui, kriodestrukcijos metodu gana plačiai paveikiamas ir sveikas broncho gleivinės audinys (prarandamas atrankumo efektas).

Įvairių autorių duomenimis, dažniausi CIS bronchoskopiniai gydymo būdai yra lazerio terapija, aukštojo dažnio elektrokoaguliacija ir argono plazmos koaguliacija. Remdamiesi savo patirtimi, siūlome tokį CIS bronchoskopinį gydymą: optinėmis nelankstaus bronchoskopo žnyplėmis pašalinti naviką apimant ir sveikus audinius, paskui jo pagrindo sritį bei aplinkinę gleivinę (dvigubai didesnį plotą, negu užėmė navikas) koaguliuoti argono plazmos koaguliatoriumi (8.2–11 pav.). Nors naviko



8.2–11 pav. Endoskopinis karcinomos *in situ* gydymas. A – praėjus 12 mėn. po dešiniosios pulmonektomijos dėl plokščių ląstelių vėžio, kairiojo pagrindinio broncho vidurinėje užpakalinėje sienelėje diagnozuota metachroninė karcinoma *in situ*; B – apimant ir sveikus audinius, navikas pašalintas optinėmis nelankstaus bronchoskopo žnyplėmis, paskui atlikta jo pagrindo srities destrukcija argono plazmos koaguliatoriumi; C – kontrolinė bronchoskopija ir biopsija praėjus 16 mėn. po karcinomos *in situ* pašalinimo (naviko recidyvo nėra).

morfologinė forma jau žinoma iki gydymo, pašalinto naviko ir aplinkinės gleivinės fragmentus būtina siųsti pakartotiniam histologiniam tyrimui atlikti.

Karcinomos *in situ* atveju po IBT būtina reguliari bronchoskopinė kontrolė. Pašalinus naviką, rekomenduojama diagnostines bronchoskopijas (atliekant biopsiją) kartoti praėjus 1 mėn., 2 mėn. ir 3 mėn. Pirmaisiais metais bronchoskopiją būtina kartoti kas 3 mėn., antraisiais – kas 6 mėn., vėliau – kartą per metus.

Literatūra

1. Allison R, Downie G, Cuenca R, Hu XH, Childs C, Sibata CH. Photosensitisers in clinical PDT. Photodiagnosis Photodynamic Therapy 2004; 1: 27–42.
2. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N Engl J Med 1961; 265: 253–267.
3. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation ant stents. Eur Resp J 2006; 27: 1258–1271.
4. Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for nonsmall cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008; 6 (2): CD004284.

5. Cavaliere S, Dumon JF. Laser bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. Interventional Bronchoscopy. Prog Respir Res. Basel, Karger 2000, p. 108–119.
6. Daniels JMA, Oliveira HG, Sutedja TG. Early detection and treatment of squamous cell lung cancer. Pulmao RJ 2011; 20: 19–24.
7. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. Chest 2001; 20: 26–31.
8. Eaton D, Beeson J, Maiwand O, Anikin V. Endoluminal cryotherapy in the management of endobronchial metastatic tumors of extrapulmonary origin. J Bronchol Intervent Pulmonol 2015; 22: 135–139.
9. Freitag L, Tekolf E, Steveling H, Donoran TJ, Stamatis S. Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting. Chest 1996; 110: 1155–1160.
10. Freitag L. Airway stents. Eur Respir Mon 2010; 48: 190–217.
11. Freitag L. Interventional endoscopic treatment. Lung Cancer 2004; 45: 235–238.
12. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, Kusunoki Y et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. J Clin Oncol 1993; 11: 1852–1857.
13. Herth FJ, Eberhardt R. Endobronchiales stenting. Kardiovaskuläre Medizin 2007; 10: 101–107.
14. Jantz MA. Flexible bronchoscopy and the application of endobronchial brachytherapy, fiducial placement, and radiofrequency ablation. In: Wang K-P, Mehta AC, Turner JF Jr. Flexible bronchoscopy. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd., 2012, p. 212–237.
15. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. Thorax 2007; 62: 43–50.
16. Kato H, Usuda J, Kato Y. Photodynamic therapy in lung cancer. In Wang K-P, Mehta AC, Turner JF Jr. Flexible bronchoscopy. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd. 2012, p. 286–293.
17. Katzman D, Argento A. Advances in endobronchial ablative therapies. Shanghai Chest 2021; 5: 23.
18. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 221S–233S.
19. Khemasuwan D, Mehta AC, Wang K-P. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. J Thorac Dis 2015; 7: 380–S388.
20. Lee S-H, Choi W-J, Sung S-W, Young-Kyoon Kim, Kim C-H et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. Korean J Intern Med 2011; 26: 137–144.
21. Liu L, Kong J, George C. Recent advances in airway stenting. Shanghai Chest 2020; 4: 6.
22. Mathur N. Application of laser, electrokautery, argon plasma coagulation, and cryotherapy in flexible bronchoscopy. In: Wang K-P, Mehta AC, Turner JF Jr. Flexible bronchoscopy. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd., 2012, p. 201–211.
23. McWilliams A, Lam B, Sudetja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. Eur Resp J 2009; 33: 656–665.
24. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. Chest 2001; 119: 781–787.
25. Moro-Sibilot D, Fievet F, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverrière MH et al. Clinical prognostic indicators of high-grade re-invasive bronchial lesions. Eur Respir J 2004; 24: 24–29.
26. Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer. J Thor Dis 2012; 4: 408–419.
27. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) – National Cancer Institute. Treatment statement for health professionals [žiūrėta 2017-03-31]. Internetinė prieiga: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page1>.

28. Pasricha VG, DiBardino DM, Ma KC. Management of malignant central airway obstruction. Shanghai Chest 2020; 4: 26.
29. Perin B, Zaric B, Jovanovic S, Matijasevic J, Stanic J et al. Patient-related factorsnt clinical risk factors for early complications following Nd: YAG laser resection of lung cancer. Ann Thorac Med 2012; 7: 233–237.
30. Sutedja G, Bolliger CT. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. Interventional Bronchoscopy. Prog Respir Res. Basel, Karger 2000; 30: 171–186.
31. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Inoue T, Maehara S et al. Molecular determinants of photodynamic therapy for lung cancers. Laser Surg Med 2011; 43: 591–599.
32. Venmans B, van Boxem T, Smit E, Postmus P, Sutedja T. Outcome of bronchial carcinoma in situ. Chest 2000; 117: 1572–1576.
33. Vergnon J-M, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. Eur Resp J 2006; 28: 200–218.
34. Vergnon JM, Mathur PN. Cryotherapy for endobronchial disorders. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. Interventional Bronchoscopy. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2000, p. 133–145.
35. Wahidi MM, Unroe MA, Adlakha N, Beyea M, Shofer SL. The use of electrocautery as the primary ablation modality for malignant and benign airway obstruction. J Thorac Oncol 2011; 6: 1516–1520.
36. Walters DE, Wood DE. Operative endoscopy of the airway. J Thorac Dis 2016; 8: 130–S139.
37. Wang K-P, Metha AC, Turner JF Jr. Flexible bronchoscopy and the use of stents. In: Flexible bronchoscopy. 3-rd ed. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd. 2012, p. 270–285.

8.3 Maligninio pleurito gydymas

Atsiradus skysčio pleuros ertmėje, ligonis dažniausiai jaučia dusulį, krūtinės skausmą, kosti, jam sutrinka kvėpavimas, tačiau būna ir besimptomių skysčio kaupimosi pleuros ertmėje atvejų. Maligninio pleurito gydymo tikslas yra sumažinti dusulį, pagerinti bendrą ligonio būklę ir apsaugoti nuo kartotinio skysčio kaupimosi pleuros ertmėje [1–4]. Pirmasis maligninio pleurito gydymo žingsnis yra pleuros ertmės aspiracinė punkcija. Dažniausiai vieną kartą iš pleuros ertmės ištraukiama apie 1000–1500 ml skysčio. Pradinės pleuros ertmės punkcijos tikslas – išsiaiškinti pleuros skysčio įtaką dusuliui ir įvertinti tolesnį skysčio pleuros ertmėje kaupimosi greitį. Jei dusulys po pleuros ertmės aspiracinės punkcijos nesumažėja, reikia aiškintis kitas galimas dusulio priežastis (limfangitas, plaučių arterijos trombinė embolija, atelektazė, širdies nepakankamumas ir kt.) [1–6]. Gydymas kartotinėmis pleuros ertmės aspiracinėmis punkcijomis rekomenduojamas ligoniams, kurių funkcinė būklė yra bloga (PS ≥3 pagal ECOG skalę) ir prognozuojamas išgyvenamumas yra neilgas (kelios savaitės) [1, 3]. Smulkių ląstelių plaučių vėžio atveju rekomenduojama iš pradžių atlikti tik aspiracinę pleuros ertmės punkciją ir skirti sisteminį gydymą (chemoterapiją, imunoterapiją, radioterapiją ar chemoradioterapiją) [2, 3]. Jei po pradinės pleuros ertmės punkcijos dusulys išnyksta ir plautis išsiplečia, tačiau skystis pleuros ertmėje ir toliau kaupiasi sukeldamas dusulį, rekomenduojamas pleuros ertmės drenavimas ir pleurodezė [1, 3, 4]. Pleuros ertmės drenavimas be pleurodezės dėl mažo efektyvumo nerekomenduojamas [3].

Pleuros ertmė gali būti drenuojama tiek tradiciniais didelio (24–32 F), tiek mažo skersmens drenais (10–14 F). Naudojant didelio skersmens drenus, teorinė užsikišimo fibrinu tikimybė yra mažesnė, nors neabejotinų įrodymų nėra. Tačiau didesnio skersmens drenas sukelia ligoniui daugiau diskomforto. Palyginamieji tyrimai parodė, kad mažo ir didelio skersmens drenų efektyvumas yra panašus [2, 4, 7, 8]. Remdamiesi asmenine patirtimi, rekomenduotume didelio skersmens drenus naudoti cheminei pleurodezei talku, o mažo skersmens drenus – skystiems sklerozantams įšvirkšti. Rekomenduojama kontroliuoti iš pleuros ertmės pro dreną išbėgančio skysčio kiekį. Siekiant sumažinti reekspansinės plaučių edemos riziką, pirmu kartu nuleidžiama 1–1,5 l skysčio. Paskui likęs skystis išleidžiamas po 1,5 litro kas dvi valandas. Procedūra sustabdoma, jei ligonis pajunta diskomfortą krūtinėje, ima kosėti, įvyksta sinkopė [4].

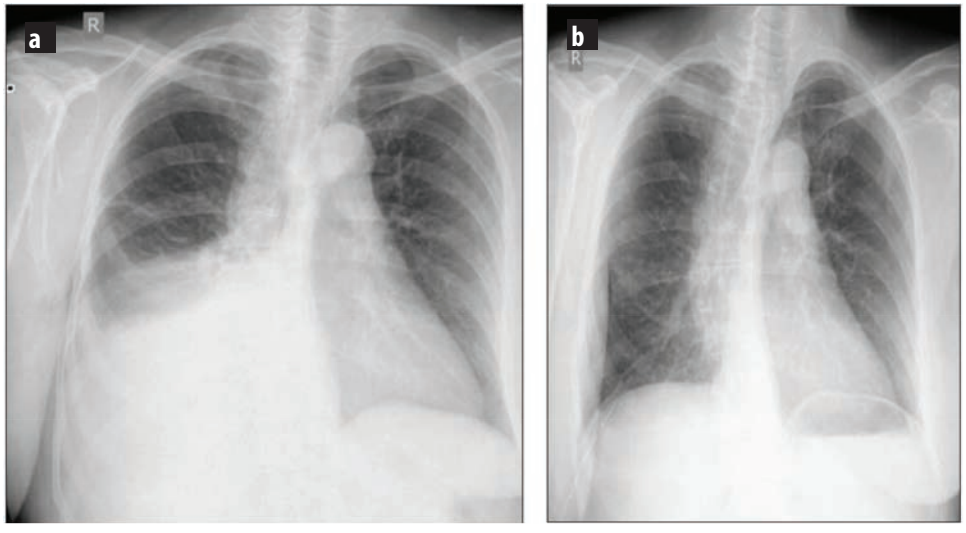
Cheminė pleurodezė atliekama, kai pro dreną skiriasi iki 150 ml skysčio per parą, o krūtinės ląstos rentgeniniame tyrime skysčio pleuros ertmėje nebematoma. Jei

ilgiau negu savaitę pro dreną skiriasi daugiau kaip 150 ml skysčio per parą ir krūtinės ląstos rentgenogramoje matoma skysčio pleuros ertmėje, rekomenduojama torakoskopinė (videoasistuojamoji ar pleuroskopinė) pleurodezė. Cheminės pleurodezės metu prieš įpurškiant sklerozanto, skausmui ir nerimui sumažinti tikslinga į pleuros ertmę įpurkšti lidokaino (3 mg/kg; daugiausia 250 mg) arba skirti sistemiškai veikiančių analgetikų, raminamųjų vaistų [2, 4]. Įpurškus sklerozanto, drenas užspaudžiamas spaustuku ir laikomas 1–2 valandas [2, 4]. Talkas yra efektyviausias ir dažniausiai pleurodezei vartojamas preparatas. Jo veiksmingumas siekia 70–100 proc. (vidutiniškai apie 80 proc.). Rekomenduojama neviršyti 5 g dozės ir vartoti stambių dalelių (>25 μm) sterilų talką. Dažniausi pleurodezės talko sukelti nepageidaujami reiškiniai yra krūtinės skausmas ir karščiavimas. Suaugusiųjų respiracinis sindromas yra retas (1–9 proc. atvejų), tačiau jo dažnis didėja naudojant didesnį negu 5 g talko kiekį, smulkių dalelių (<25 μm) talką [1–8].

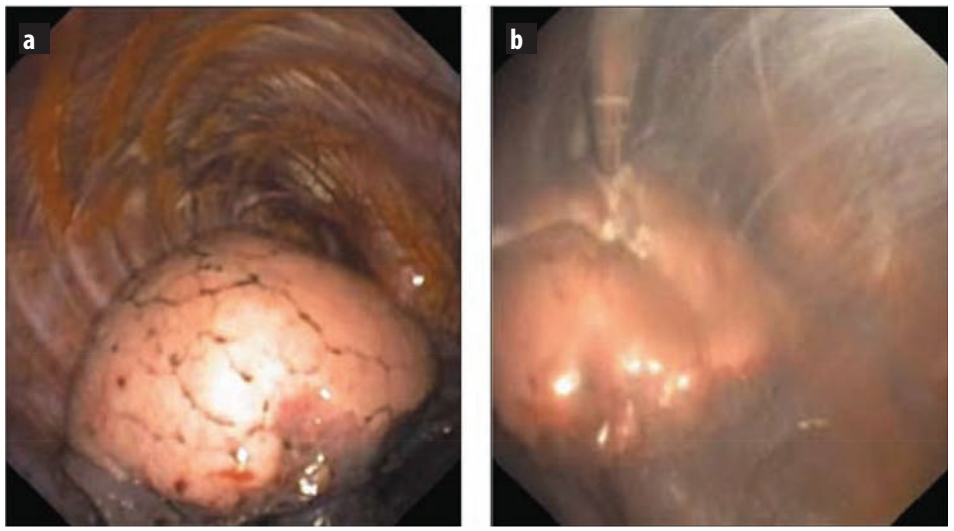
Pagal efektyvumą bleomicinas yra alternatyvus talkui sklerozantas, nors ir mažiau veiksmingas (veiksmingumas siekia 58–85 proc.). Rekomenduojama bleomicino dozė yra 60 000 VV. Dažniausi nepageidaujami poveikiai: karščiavimas, krūtinės skausmas, pykinimas. Daliai bleomicino patekus į sisteminę kraujotaką, gali būti silpna mielosupresija [1, 3–7]. Kitų sklerozantų (mitoksantrono, *Corynebacterium parvum* ekstrakto, interferono alfa-2b, interleukino 2, doksiciklino, sidabro nitrato, cisplatinos ir kt.) efektyvumas yra mažesnis negu talko. Dėl palyginamųjų tyrimų stokos nežinoma, ar jie efektyvesni už bleomiciną [1, 2, 7]. Dreną iš pleuros ertmės galima ištraukti, kai dvi paras iš eilės išbėga mažiau kaip 150 ml skysčio per parą [2–4, 5, 9, 10].

Pleurodezė vertinama kaip sėkminga, jei iki pat ligonio mirties skysčio pleuros ertmėje nesikaupia, o krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose matoma, kad plautis yra išsiskleidęs (8.3–1 pav.). Pleurodezė yra iš dalies sėkminga, kai skysčio pleuros ertmėje išlieka ar vėl susikaupia, bet ligonis nedūsta ir nereikalingos tolesnės pleuros ertmės intervencinės procedūros. Dažniausios nesėkmingos pleurodezės priežastys yra nevisiškas plaučio išsiplėtimas (apie 30 proc. atvejų) po pleuros skysčio aspiracijos dėl visceralinės pleuros sustorėjimo (angl. *trapped lung*), daugiškai inkapsuliuotas skystis pleuros ertmėje, proksimalinių kvėpavimo takų obstrukcija ar išliekantis oro nuotėkis [8, 11].

Jei krūtinės ląstos rentgenogramoje nėra tarpuplaučio poslinkio į priešingą skysčiui pusę ar po didelio skysčio kiekio aspiracijos atsiranda oro pleuros ertmėje, krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje matoma daugiškai inkapsuliuoto skysčio pleuros ertmėje, sustorėjusi visceralinė pleura ar didelės apimties intrapleurinės masės, pleurodezė gali būti neveiksminga. Mažesnio pleurodezės efektyvumo prognoziniai veiksniai yra ir pleuros skysčio gliukozės koncentracija <3,33 mmol/l, laktato dehidrogenazės aktyvumas >600 VV/l, pH <7,2. Atliekant tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad gliukokortikoidų vartojimas sumažina pleurodezės efektyvumą [2–9]. Ak-



8.3–1 pav. Dešinysis maligninis pleuritas (a). Po pleurodezės talku pro dreną skystis dešiniojoje pleuros ertmėje nebesikaupia, plautis išsiskleidęs (b).



8.3–2 pav. Pleuroskopija. Paveikslo apačioje matomas plautis, viršuje – parietalinė pleura ir šonkauliai (a). Pleurodezė talku – į pleuros ertmę purškiamas talkas (b).

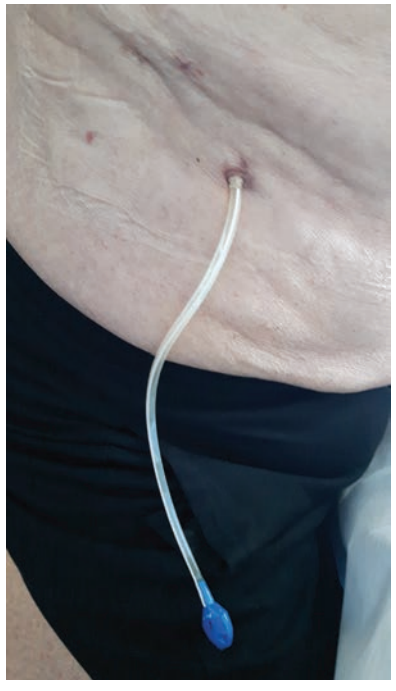
tyvus siurbimas pro dreną iš pleuros ertmės prieš pleurodezę ar po jos dažniausiai nereikalingas, tačiau gali būti atliekamas, kai plautis nepakankamai išsiskleidė ar išlieka oro pleuros ertmėje. Rekomenduojama naudoti didelio tūrio ir mažo slėgio siurbimo sistemas [4].

Torakoskopinės ir pleuroskopinės (8.3–2 pav.) pleurodezės talku efektyvumas yra 77–100 proc. Per torakoskopą bendrosios nejautros sąlygomis galima pašalinti krešulius iš pleuros ertmės, suardyti sąaugas ir padėti plaučiui išsiskleisti. Tačiau trūksta įrodymų, kad torakoskopinė pleurodezė būtų efektyvesnė negu talko emulsijos įšvirkštimas į pleuros ertmę pro dreną [1, 2, 6–8]. Tačiau esama duomenų, kad torakoskopinė pleurodezė gali būti veiksmingesnė, kai pleuros skysčio pH rodiklio vertė yra mažesnė kaip 7,3 [2]. Jei ligonio funkcinė būklė nėra bloga, torakoskopija yra toleruojama gerai ir perioperacinis mirštamumas nesiekia 0,5 proc. Dažniausios komplikacijos yra pleuros empiema ir ūminis kvėpavimo nepakankamumas dėl antrinės infekcijos ar reekspansinės plaučių edemos. Kvėpavimo nepakankamumo dažnis po torakoskopinės pleurodezės talku yra nedaug didesnis negu po pleurodezės talko emulsija pro dreną (atitinkamai 8 proc. ir 4 proc.) [1, 3–9].

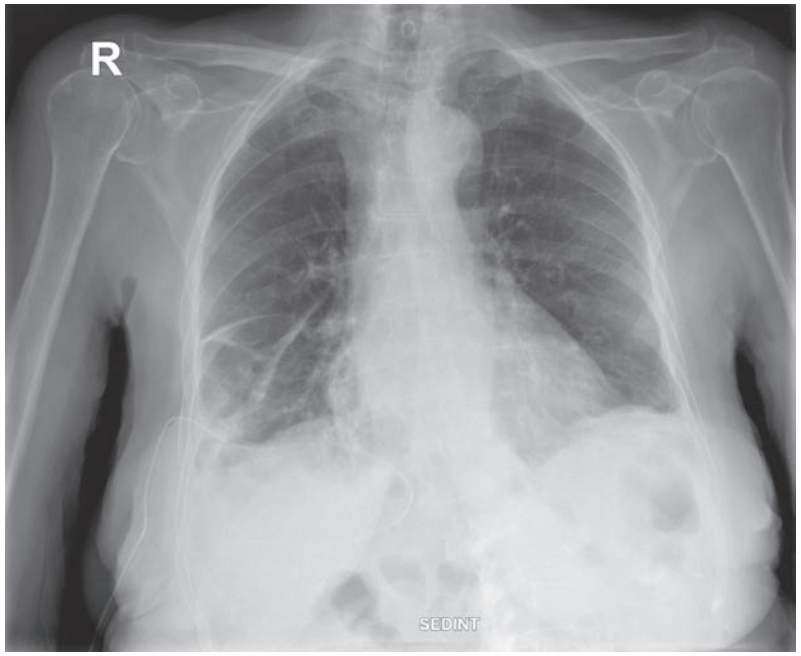
Kai cheminė pleurodezė negalima (pvz., po skysčio iš pleuros ertmės pašalinimo plautis išsiskleidžia nepakankamai) ar neveiksminga arba kai prognozuojamas ligonio išgyvenamumas yra neilgas, simptomams palengvinti rekomenduojamas pleuros ertmės drenavimas nuolatiniu poodiniu tuneliniu mažo skersmens drenu (15 F), pleuros skysčio aspiracijai naudojant prijungiamą vakuuminį butelį (8.3–3 pav. ir 8.3–4 pav.). Tokiu būdu maždaug 90 proc. ligonių pasiseka sumažinti dusulį, o kiek mažiau negu pusei jų įvyksta savaiminė pleurodezė [12]. Gydymas yra efektyvesnis, jei skystis aspiruojamas kasdien, o ne retsykiais [6, 13]. Pagrindinės šio gydymo komplikacijos yra dreno užsikimšimas (iki 10 proc.), pleuros skysčio sankaupų susidarymas ir pleuros ertmės infekcija (iki 5 proc.) [1–4, 9, 12]. Nuolatinis poodinis tunelinis kateteris į pleuros ertmę taip pat gali būti įkištas ir atliekant torakoskopinę (pleuroskopinę) pleurodezės talku procedūrą, ypač kai manoma, jog plautis po pleurodezės išsiskleis nepakankamai [8].

Atvira chirurginė pleurektomija yra alternatyvus maligninio pleurito gydymo būdas, tačiau susijęs su dideliu perioperaciniu mirštamumu (10–19 proc.) bei komplikacijomis – empiema, hemodinamikos, širdies ir kvėpavimo nepakankamumu [4]. Pleuroperitoninis šuntavimas taip pat yra alternatyvus maligninio pleurito gydymo būdas. Jo efektyvumas siekia 95 proc., tačiau komplikacijų dažnis gana didelis (iki 15 proc.). Paprastai jos įvyksta dėl šunto užsikimšimo (apie 25 proc. atvejų) ir pleuros ar pilvo ertmės infekcijos [1, 3, 14].

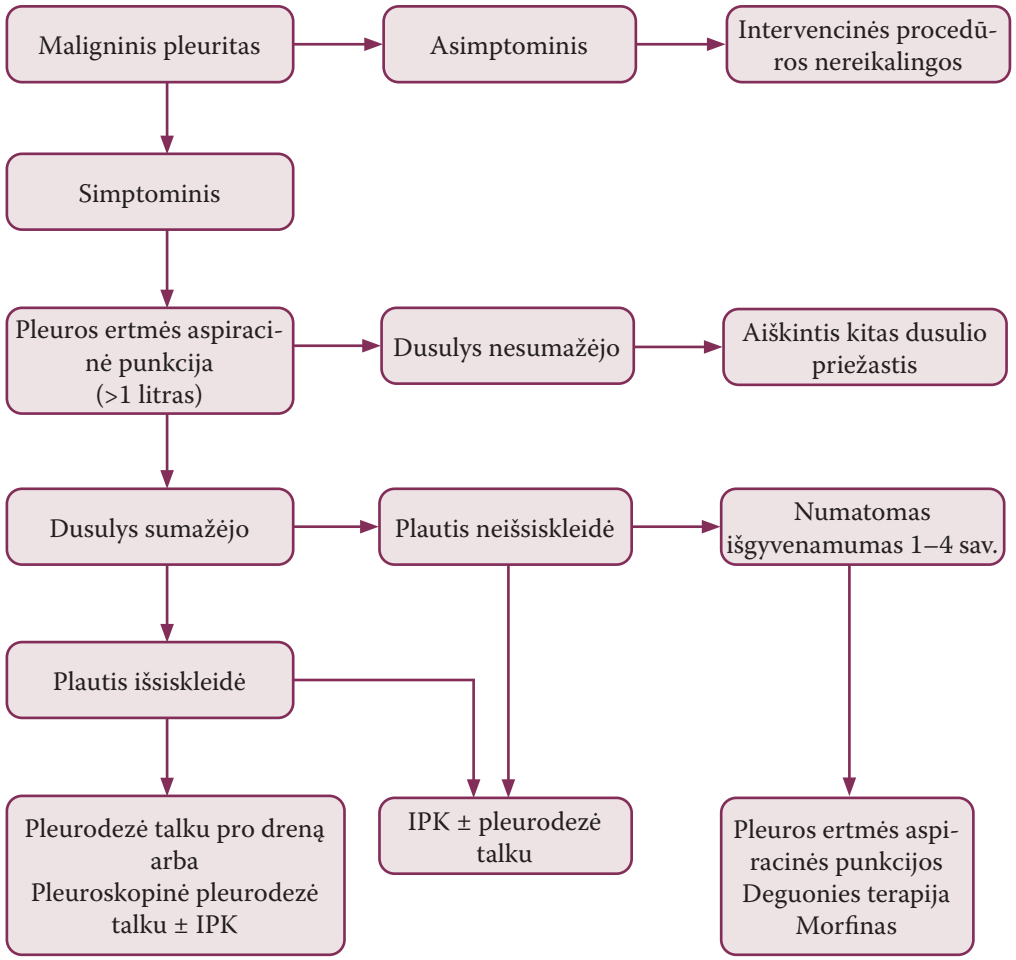
Maligninio pleurito gydymo schema pavaizduota 8.3–5 paveiksle. Gydymas kartotinėmis pleuros ertmės aspiracinėmis punkcijomis rekomenduojamas ligoniams, kurių prognozuojamas išgyvenamumas yra neilgas. Jei po pradinės pleuros ertmės punkcijos dusulys išnyksta ir plautis išsiplečia, tačiau skystis pleuros ertmėje ir to-



8.3–3 pav. Ilgalaikis poodinis kateteris, implantuotas į dešiniąją pleuros ertmę.



8.3–4 pav. Savaiminė pleurodezė. Ilgalaikis poodinis kateteris kairiojoje pleuros ertmėje.



8.3–5 pav. Maliginio pleurito gydymo schema. IPK – ilgalaikis poodinis kateteris.

liau kaupiasi sukeldamas dusulį, rekomenduojama atlikti pleuros ertmės drenavimą ir kartu cheminę arba torakoskopinę pleurodezę. Kai pleurodezė negalima ar neveiksminga arba kai prognozuojamas ligonio išgyvenamumas yra neilgas, rekomenduojamas pleuros ertmės drenavimas nuolatiniu poodiniu tuneliniu mažo skersmens drenu. Atvira chirurginė pleurektomija arba pleuroperitoninis šuntavimas yra alternatyvūs maligninio pleurito gydymo būdai, tačiau lemia didelį perioperacinį mirštamumą bei komplikacijas [1–9, 15].

Literatūra

1. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Artioli G, Pastorelli D. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. A systematic literature review and new approaches. Am J Clin Oncol 2010; 33: 420–423.
2. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Respirology 2008; 13: 5–20.
3. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 368S–403S.
4. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali N. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65 (Suppl. 2): ii32–ii40.
5. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. Eur Respir Rev 2016; 25: 189–198.
6. Jacobs B, Sheikh G, Youness HA, Keddissi JI, Abdo T. Diagnosis and management of malignant pleural effusion: a decade in review. Diagnostics (Basel) 2022; 12: 1016.
7. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer 2006; 54: 1–9.
8. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2018; 52: 1800349.
9. Shaw PHS, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. The Cochrane library. 2010; Issue 9.
10. Spella M, Giannou AD, Stathopoulos GT. Switching off malignant pleural effusion formation—fantasy or future? J Thorac Dis 2015; 7(6): 1009–1020.
11. Kulandaisamy PC, Kulandaisamy S, Kramer D, Mcgrath C. Malignant pleural effusions—a review of current guidelines and practices. J Clin Med 2021; 10: 5535.
12. Wang L, Deng H, Chen X, Li C, Yi F et al. Talc pleurodesis versus indwelling pleural catheter among patients with malignant pleural effusion: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Surg Oncol 2020; 18: 184.
13. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. N Engl J Med 2018; 378: 1313–1322.
14. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee G. Interventional therapies for malignant pleural effusions: The present and the future. Respirology 2014; 19: 809–822.
15. Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Malignant pleural effusion: diagnosis and management. Can Respir J 2020; 2020: 2950751.

8.4 Medikamentinio ir spindulinio plaučių vėžio gydymo sukeliamų nepalankių reiškinių gydymas

Medikamentinio plaučių gydymo sukeliamų nepalankių reiškinių gydymas

Plaučių vėžiui gydyti skiriami citotoksiniai (chemoterapiniai), biologinės (taikinių) terapijos, imunoterapijos vaistai. Pastarųjų dviejų grupių vaistų paskutinį dešimtmetį sparčiai gausėja daugėjant žinių apie ląstelių biologiją, biochemiją, kinetiką, signalo perdavimo kelius, būdingus tik navikinėms ląstelėms.

Sisteminis gydymas gali pailginti ligonių gyvenimo trukmę, sušvelninti simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę. Tačiau jis reikalauja daug pastangų ir kantrybės, dėl jo kartais kyla komplikacijų, kurios gali baigtis mirtimi.

Nuo to, kaip ligoniui seksis šį laikotarpį, priklauso ir kaip jis bus pasirengęs tolesniam gydymui, todėl būtina laiku atpažinti nepageidaujamą gydymo poveikį ir pradėti gydyti. Laiku nepastebėjus gydymo komplikacijų, ligonio būklė gali greitai blogėti ir tapti pavojinga gyvybei.

Dažniausi nepageidaujami chemoterapijos poveikiai

Febrili neutropenija. Febrili neutropenija (FN) yra viena pavojingiausių chemoterapinio gydymo komplikacijų. Bendras mirštamumas nuo FN siekia 5 proc. Blogesnė prognozė tų ligonių, kuriems būna bakteriemija, – jų mirštamumas siekia 18 proc. Vyresnio amžiaus ligoniams ir anksčiau chemoterapija gydytiems ligoniams ir patyrusiems FN, FN rizika yra didesnė, jų mirštamumas nuo FN taip pat didesnis.

FN patvirtinama, kai kūno temperatūra pakyla vienkartinai ≥38,3 °C arba >38 °C ir laikosi ilgiau negu 1 valandą, ir absoliutus kraujo neutrofilų kiekis yra $<0{,}5 \times 10^9$/l.

Daugelis citotoksinių chemoterapijos vaistų sukelia mielosupresiją. Dažniausiai tai įvyksta 7–14-ą parą po chemoterapijos. Išsivysčius neutropenijai, ligonių imuninis atsakas į infekciją yra nevisavertis. Įtariant FN svarbu įvertinti net ir nedidelius savijautos pokyčius ar ligos simptomus, nes dėl FN ligonių būklė gali labai greitai blogėti – reikšmingos gali būti ir kelios valandos.

FN tikimybė priklauso ir nuo skiriamų chemoterapijos vaistų. Jei vartojami febrilios neutropenijos atžvilgiu didelės rizikos chemoterapiniai vaistai (žr. 8.4–1 lentelę) ar jau buvo FN epizodas, gali būti tikslinga skirti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GKSF) prevenciškai.

Dėl neutropenijos reikia mažinti chemoterapinių vaistų dozes arba chemoterapija turi būti atidedama.

8.4–1 lentelė. Chemoterapiniai vaistai, kuriuos skiriant kyla didelė febrilios neutropenijos rizika.

Docetakselis
Ciklofosfamidas
Doksorubicinas
Etopozidas
Topotekanas

Ypač svarbu tinkamai informuoti ligonį, išmokyti stebėti simptomus, matuoti kūno temperatūrą ir laiku kreiptis į gydytoją. Visi nurodymai turi būti aptarti ir pateikti raštiškai.

Jei gydytojas įtaria FN, ligoniui turi būti skubiai atliekamas išsamus kraujo tyrimas. Taip pat turi būti įvertinama:

- intraveninių kateterių buvimas;
- simptomai ir požymiai kitos lokalizacijos infekcijos šaltiniui aptikti;
- ankstesnių mikrobiologinių tyrimų duomenys;

Atliekami šie tyrimai: inkstų ir kepenų funkcijos rodiklių, koagulograma, C reaktyviojo baltymo, bendrasis šlapimo tyrimas ir pasėlis, mažiausiai du kraujo pasėliai, pasėliai nuo intraveninių kateterių (jei yra), skreplių pasėlis, išmatų pasėlis, pasėlis nuo pažeistos odos, krūtinės ląstos rentgenograma. Laboratoriniai ir pasėlių tyrimai turi būti atlikti prieš paskiriant plataus veikimo spektro antibiotikų. Ligoniams, kuriems patvirtinta FN, mirties ir kitų sunkių komplikacijų rizikos laipsnį rekomenduojama vertinti pagal MASCC (angl. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) indeksą (žr. 8.4–2 lentelę).

8.4–2 lentelė. Mirties ir kitų sunkių komplikacijų, esant febriliai neutropenijai, rizikos vertinimas (MASCC indekso kriterijai).

Simptomai ar požymiai	Balai
Ligos simptomų blogėjimas: nėra arba nereikšmingas	5
Ligos simptomų blogėjimas: vidutinis	3
Ligos simptomų blogėjimas: reikšmingas	0
Nėra hipotenzijos (sistolinis kraujo spaudimas >90 mmHg)	5
Nėra lėtinės obstrukcinės plaučių ligos	4
Navikas solidinis, anksčiau nėra buvę grybelinės infekcijos	4
Nėra dehidratacijos	3
Karščiavimas prasidėjo ne gydymo įstaigoje	3
Amžius <60 metų	2

Pastaba. Skaičiuojama balų suma. Jei MASCC indeksas >21 balas – komplikacijų rizika maža.

Mažos mirties ir kitų sunkių komplikacijų rizikos ligoniai gali būti gydomi ambulatoriškai, skiriant jiems geriamųjų antibiotikų (naujųjų fluorochinolonų, amoksicilina su klavulano rūgštimi ar jų derinį). Gydant ambulatoriškai išvengiama hospitalinės infekcijos pavojaus.

Didelės mirties ir kitų sunkių komplikacijų rizikos ligoniai (MASCC indeksas <21 balas) turi būti gydomi ligoninėje. Rekomenduojama per 1 valandą nuo atvykimo į ligoninę suleisti į veną plataus veikimo spektro antibiotikų.

Paprastai neutropenijai gydyti GKSF neskiriamas. Jis skiriamas, jei neutropenija tęsiasi ilgiau kaip 7 paras, yra hipotenzija, sepsis, pneumonija ar grybelinė infekcija. Antibakterinį gydymą galima nutraukti, jei kraujo neutrofilų kiekis pakyla ir yra $>0{,}5 \times 10^9$/l, ligonis nekarščiuoja bent 48 valandas, kraujo pasėlyje bakterijų neišauga.

Jei kraujo neutrofilų kiekis išlieka $<0{,}5 \times 10^9$/l, tačiau ligonis jaučiasi gerai ir nekarščiuoja 5–7 paras, antibakterinį gydymą taip pat galima baigti. Jei ligonis toliau karščiuoja, nors kraujo neutrofilų kiekis didėja, tikslinga pakartotinai įvertinti situaciją ieškant infekcijos šaltinio, svarstyti dėl antibakterinio gydymo keitimo ir (ar) gydymo nuo grybų skyrimo.

Pykinimas ir vėmimas. Nepaisant naujų antiemetinių vaistų, pykinimas ir vėmimas išlieka vieni dažniausių ir nemaloniausių nepageidaujamų chemoterapijos poveikių. Ne visi chemoterapiniai vaistai vienodai dažnai sukelia vėmimą ir pykinimą. Plaučių vėžio chemoterapijai vartojamų vaistų emetogeniškumas pateikiamas 8.4–3 lentelėje.

8.4–3 lentelė. Plaučių vėžio chemoterapijai skiriamų vaistų emetogeniškumas.

Didelis (pykinimas ar vėmimas būna >90 proc. atvejų)	Cisplatina Ciklofosfamidas (>1500 g dozė)
Vidutinis (pykinimas ar vėmimas būna 30–90 proc. atvejų)	Karboplatina Ciklofosfamidas (<1500 g dozė) Doksorubicinas Epirubicinas Irinotekanas Vinorelbinas (geriamasis)
Mažas (pykinimas ar vėmimas būna 10–30 proc. atvejų)	Paklitakselis Docetakselis Doksorubicinas HCl (liposominis) Topotekanas Etopozidas Pemetreksedas Gemcitabinas 5-fluoruracilas
Minimalus (pykinimas ar vėmimas būna <10 proc. atvejų)	Vinkristinas Vinorelbinas Bevacizumabas Gefitinibas Erlotinibas

Chemoterapijos sukeltas vėmimas skirstomas į ankstyvą, vėlyvą ir išankstinį. Ankstyvas vėmimas atsiranda per 24 valandas po chemoterapijos, vėlyvas – praėjus daugiau nei 24 valandoms po chemoterapijos ir išankstinis – dar prieš chemoterapinį gydymą.

Pykinimui ir vėmimui slopinti skiriami kelių grupių antiemetiniai vaistai (žr. 8.4–4 lentelę). Skiriant didelio ir vidutinio emetiškumo chemoterapinį gydymą, pykinimo ir vėmimo profilaktikai vartojamas trijų pykinimą mažinančių vaistų derinys – 5-HT_3 receptorių antagonistas, deksametazonas ir aprepitantas. Dažniausiai skiriamų antiemetinių vaistų dozavimas pateikiamas 8.4–5 lentelėje. Antiemetinių vaistų ir jų derinių skyrimas priklauso nuo chemoterapijos schemos emetogeniškumo (žr. 8.4–6 lentelę).

8.4–4 lentelė. Antiemetiniai vaistai.

Vaistų grupė	Vaistas
Serotonino 5-HT3 receptorių antagonistai	Ondansetronas, granisetronas
Dopamino antagonistai	Metoklopramidas
NK1 receptorių inhibitoriai	Aprepitantas, fosaprepitantas
Gliukokortikoidai	Deksametazonas
Benzodiazepinai	Lorazepamas

8.4–5 lentelė. Dažniausiai skiriamų antiemetinių vaistų dozavimas.

Vaistas	Vienkartinė dozė, kai skiriama didelio emetiškumo chemoterapija	Vienkartinė dozė, kai skiriama vidutinio emetiškumo chemoterapija
Ondansetronas	*Per os*: 24 mg Įv: 8 mg ar 0,15 mg/kg	*Per os*: 16 mg (8 mg 2 k./d.) Įv: 8 mg ar 0,15 mg/kg
Granisetronas	*Per os*: 2 mg Įv: 1 mg ar 0,01 mg/kg	*Per os*: 2 mg Įv: 1 mg ar 0,01 mg/kg
Deksametazonas	*Per os*: 12 mg Įv: 12 mg	*Per os*: 8 mg Įv: 8 mg
Aprepitantas	*Per os*: 125 mg	*Per os*: 125 mg
Fosaprepitantas	Įv: 115 mg	Įv: 115 mg

Santrumpa. Įv – į veną.

8.4–6 lentelė. Antiemetinių vaistų skyrimas atsižvelgiant į chemoterapijos schemą.

Chemoterapijos vaistų emetogeniškumas	Rekomenduojamas gydymas
Mažas	Įv: metoklopramidas 10 mg kartu su CT *Per os*: metoklopramidas 10–20 mg 3 kartus per parą ar pagal poreikį
Vidutinis	Įv: metoklopramidas 10 mg ir deksametazonas 4–8 mg kartu su CT *Per os*: metoklopramidas 10–20 mg 3 kartus per parą ir deksametazonas 2–4 mg 2 kartus per parą 3 paras po CT ar pagal poreikį
Didelis	Įv: deksametazinas 8 mg ir ondansetronas 8 mg kartu su CT *Per os*: ondansetronas 8 mg 6–12 val. po CT, vėliau ondansetronas 8 mg 2 kartus per parą 3 paras ir deksametazonas 8 mg per parą 3 paras
Labai didelis	Įv: deksametazonas 8 mg ir palonosetronas 250 mg (ondansetronas 24 mg) 30 min. prieš CT *Per os*: deksametazonas 8 mg per parą 3 paras, lorazepamas 0,5–1 mg, aprepitantas 125 mg 1 val. prieš CT ir 80 mg 2-ą ir 3-ią parą

Pastaba. CT – chemoterapija. Įv – į veną. Jei chemoterapijos schemos vaistų emetogeniškumas mažas, antiemetikų galima ir neskirti.

Visiems ligoniams, kuriems chemoterapinis gydymas yra cisplatinos pagrindu, vėlyvo pykinimo ir vėmimo profilaktikai turi būti skiriama antiemetikų, dažniausiai deksametazono ir aprepitanto.

Jei chemoterapija minimalaus emetiškumo, pykinimą slopinančių vaistų profilaktiškai neskiriama. Jei po gydymo atsiranda pykinimas ar vėmimas, tai kito chemoterapijos kurso metu skiriama deksametazono arba serotonino 5-HT_3 receptorių antagonisto, arba dopamino receptorių antagonisto. Jei anksčiau nėra buvę pykinimo ar vėmimo, vėlyvojo pykinimo profilaktikai antiemetikų šiems ligoniams neskiriama.

Antiemetinius vaistus geriausia skirti profilaktiškai, kol pykinimas ar vėmimas dar neprasidėję. Atsiradus šiems simptomams, jų slopinimas tampa sudėtingesnis negu išankstinė profilaktika. Antiemetikų taip pat gali būti skiriama pagal poreikį pykinimui ar vėmimui slopinti bet kurio chemoterapijos ciklo metu. Geriamieji antiemetikai yra vienodai efektyvūs kaip ir švirkščiamieji. Skiriant serotonino 5-HT3 receptorių antagonistų rekomenduojama vartoti mažiausią efektyvią šių vaistų dozę ją išgeriant iš karto, o ne dalimis.

Antiemetikų vartojimas gali sukelti nepageidaujamų poveikių: vidurių užkietėjimą, galvos skausmą, nerimą.

Išankstinis pykinimas ir vėmimas pasireiškia 20 proc. ligonių prieš ketvirtą ir vėlesnius chemoterapijos kursus. Kuo daugiau chemoterapijos kursų skiriama, tuo didesnė išankstinio pykinimo ir vėmimo tikimybė. Jis dažniausiai atsiranda, kai yra buvęs ankstyvas ar vėlyvas pykinimas po ankstesnių chemoterapijos kursų. Išankstinio pykinimo ar vėmimo gydymas antiemetikais dažniausiai būna mažai efektyvus. Benzodiazepinai – vienintelė grupė vaistų, kurie galėtų padėti. Rekomenduojama

skirti lorazepamo 0,5–1 mg prieš chemoterapinį gydymą. Taip pat rekomenduojami įvairūs atsipalaidavimo pratimai, hipnozė, gyvensenos korekcija.

Viduriavimas ir vidurių užkietėjimas. Citotoksiniai vaistai gali sukelti viduriavimą. Jei dėl viduriavimo vystosi dehidratacija ar hipovoleminis šokas, tai gali tapti gyvybei pavojinga būkle. Jei ligonis skundžiasi viduriavimu, reikia įvertinti viduriavimo ir dehidratacijos laipsnį (žr. 8.4–7 lentelę).

8.4–7 lentelė. Chemoterapijos sukelto viduriavimo sunkumas ir gydymas.

Viduriavimo sunkumas	Gydymas
1-ojo laipsnio – lengvas viduriavimas Tuštinimasis 1–3 kartus per parą*	Loperamidas ir peroralinė hidratacija
2-ojo laipsnio – vidutinio sunkumo viduriavimas Tuštinimasis 4–6 kartus per parą*	CT sustabdoma Loperamidas, peroralinė arba parenterinė hidratacija
3-iojo laipsnio – sunkus viduriavimas Tuštinimasis 7–9 kartus per parą*	Sprendžiama dėl hospitalizacijos būtinumo CT sustabdoma Loperamidas, parenterinė hidratacija Atliekami kraujo ir išmatų pasėlio tyrimai Kartais skiriamas gydymas antibiotikais Kito CT kurso vaistų dozės sumažinamos
4-ojo laipsnio – gyvybei pavojingas viduriavimas Tuštinimasis >10 kartų per parą*	Būtina hospitalizuoti CT sustabdoma Loperamido galima skirti, kai paneigiamas infekcinės kilmės viduriavimas Parenterinė hidratacija Atliekami kraujo ir išmatų pasėlio tyrimai Skiriama antibiotikų Kito CT kurso vaistų dozės sumažinamos

Pastaba. CT – chemoterapija. *Neskaičiuojant įprasto tuštinimosi kartų per parą.

Lengvo ir vidutinio sunkumo viduriavimo atvejais ligonis gali būti gydomas namuose. Loperamido rekomenduojama vartoti iki 4 kartų per parą. Rehidratacijai tinka geriamieji K^+, Na^+ druskų turintys tirpalai (pvz., *Rehydron Optim* ar druskingas mineralinis vanduo).

Jei yra sunkus ar gyvybei pavojingas viduriavimas, ligonis turi būti gydomas ligoninėje. Šiems ligoniams paprastai skiriama parenterinė hidratacija, koreguojamas elektrolitų balansas. Skiriant kitą chemoterapijos kursą, chemoterapinių vaistų dozės mažinamos.

Žinotina, kad viduriavimas gali būti vienas iš febrilios neutropenijos simptomų. Todėl viduriuojančiam ligoniui reikia atlikti kraujo tyrimą ir įvertinti leukocitų bei

neutrofilų kiekį. Kaip gydoma FN, aprašyta „Febrili neutropenija“. Viduriavimas yra dažnas nepageidaujamas biologinės terapijos poveikis (žr. sk. „Biologinės terapijos nepageidaujami poveikiai“ poskyrį „Viduriavimas“).

Vidurių užkietėjimą sukelia įvairios priežastys: citotoksiniai chemoterapiniai vaistai (pvz., vinkristinas, vinorelbinas), antiemetikai – serotonino 5-HT_3 receptorių antagonistai (ondansetronas, palonosetronas ir kt.), nepakankamas skysčių vartojimas, mitybos pokyčiai.

Vidurių užkietėjimo profilaktikai rekomenduojama gerti daug vandens, valgyti skaidulinių medžiagų gausių maisto produktų, daug vaisių ir daržovių. Jei ligonis nesituština daugiau nei dvi paras, tikslinga skirti vidurių laisvinamųjų vaistų (pvz., laktuliozės, senos preparatų).

Dėl didelės infekcijos rizikos ligoniams, kuriems yra neutropenija, negali būti skiriamos klizmos ir rektalinės žvakutės.

Mukozitas. Tai uždegiminis ar (ir) opinis burnos ir (ar) virškinimo trakto gleivinės pažeidimas. Terminas „mukozitas“ vartojamas chemoterapijos ar radioterapijos sukeltiems pokyčiams apibrėžti, o „stomatitas“ – apibrėžti bet kokiems kitiems burnos audinių uždegimo procesams, kurie nėra susiję su chemoterapija ar jonizuojančiąja spinduliuote. Kalbant apie chemoterapijos sukeltus nepageidaujamus reiškinius vartotinas mukozito terminas.

Paprastai mukozitas pasireiškia gleivinės paraudimu ar išopėjimu. Simptomus dažniausiai sustiprina įvairūs vietiniai dirgikliai, pavyzdžiui, trauma ar infekcija. Gleivinė gali būti pažeista nuo burnos iki tiesiosios žarnos.

Burnos skausmą ar burnos gleivinės išopėjimą gali sukelti daugelis chemoterapinių vaistų: ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas, etopozidas, ifosfamidas, docetakselis, paklitakselis, cisplatina, karboplatina, irinotekanas, 5-fluoruracilas, vinorelbinas. Kliniškai reikšmingus nepageidaujamus poveikius, kurie sutrikdo normalią burnos funkciją, gali sukelti ir biologinės terapijos vaistai, pavyzdžiui, bevacizumabas, erlotinibas, gefitinibas. Tačiau biologinės terapijos sukelti simptomai (stomatitas, gastritas, ezofagitas ar kserostomija) įprastai būna lengvo ar vidutinio laipsnio ir daug problemų gydant nesukelia, plaučių vėžio gydymo režimo neveikia (žr. sk. „Biologinės terapijos nepageidaujami poveikiai“ poskyrį „Mukozitas“).

Žarnyno mukozitas dažniausiai pasireiškia viduriavimu. Biologinės terapijos vaistai sukelia įvairaus sunkumo žarnyno mukozitą dažniau nei standartinės citotoksinės chemoterapijos vaistai (žr. sk. „Biologinės terapijos nepageidaujami poveikiai“ poskyrį „Viduriavimas“).

Mukozito simptomai atsiranda praėjus 7–14 parų po chemoterapijos ir trunka 7–10 parų. Chemoterapijos sukeltas burnos mukozitas diagnozuojamas įvertinus simptomus, anamnezės duomenis ir medicininę vėžio gydymo dokumentaciją.

Opinis burnos mukozitas gali būti febrilios neutropenijos požymis. Todėl burnos gleivinėje matant opų tikslinga atlikti kraujo tyrimą ir įvertinti kraujo leukocitų ir neutrofilų kiekį (žr. poskyrį „Febrili neutropenija“). Gleivinės išopėjimas gali komplikuotis antrine *Candida* infekcija. Atsiradus grybinės infekcijos požymių, vidutinio sunkumo mukozito atveju skiriama nistatino, sunkesniais atvejais – flukonazolio (50 mg per parą 7 paras). Didelio laipsnio burnos mukozitas gali trukdyti valgyti, gerti ar net kalbėti (žr. 8.4–8 lentelę). Jei ligonis dėl burnos gleivinės pažeidimo negali gerti, jį reikia hospitalizuoti siekiant papildyti skysčių kiekį.

8.4–8 lentelė. Burnos mukozito sunkumo laipsniai (pagal PSO).

Sunkumo laipsnis	Pasireiškimas
1	Gleivinės paraudimas ir skausmingumas
2	Gleivinės opos; ligonis gali valgyti kietą maistą
3	Gleivinės opos; ligonis gali valgyti tik skystą maistą
4	Gleivinės opos; ligonis negali valgyti

Santrumpa. PSO – Pasaulio sveikatos organizacija.

Žarnyno mukozitas diagnozuojamas pagal klinikinius požymius. Kadangi viduriavimas yra tipiškas žarnyno mukozito simptomas, tai žarnyno mukozito sunkumo laipsniai atitinka viduriavimo sunkumą (žr. poskyrį „Viduriavimas ir vidurių užkietėjimas“).

Chemoterapinio gydymo laikotarpiu ligoniui rekomenduojama laikytis burnos higienos taisyklių (žr. 8.4–9 lentelę). Burnos mukozito gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–10 lentelėje. Žarnyno mukozitas dažniausiai pasireiškia viduriavimu. Apie viduriavimo gydymą žr. poskyrį „Viduriavimas ir vidurių užkietėjimas“.

8.4–9 lentelė. Burnos higienos taisyklės.

1. Kasdien apžiūrėkite savo burnos gleivinę.
2. Pasitarę su odontologu pašalinkite visus galimus burnos gleivinę traumuojančius veiksnius (pvz., nulūžusius dantis ar netinkamus protezus).
3. Drėkinkite lūpas steriliu vazelinu, lūpų balzamu ar kremu. Gerkite skysčių, kad sudrėkintumėte burnos gleivinę.
4. Valykite dantis minkštu dantų šepetėliu kiekvieną kartą po valgio ir prieš miegą. Minkštas šepetėlis sumažina kraujavimo riziką. Dantų šepetėlis turi būti keičiamas kas mėnesį.
5. Dantis valykite mažai putojančia dantų pasta su vidutiniu chlorido kiekiu.
6. Po kiekvieno valymo dantų šepetėlį išskalaukite po tekančiu vandeniu ir laikykite su specialiu dantų šepetėlio dangteliu.
7. Valykite tarpdančius specialiu siūlu ar tarpdančių šepetėliu vieną kartą per parą. Jei to nedarėte anksčiau, nepradėkite chemoterapijos metu.

8. Skalaukite burną po kiekvieno dantų valymo nealkoholiniu dantų skalavimo skysčiu. Skalaukite apie 1 minutę 15 ml burnos skalavimo skysčio, pagargaliuokite ir išspjaukite. Pusvalandį po burnos skalavimo venkite valgyti ar gerti.
9. Jei nešiojate dantų protezus, juos išsiimkite prieš burnos higienos procedūras. Išvalykite dantų protezus dantų pasta ir išskalaukite vandeniu, nuvalykite dantenas. Nedėvėkite dantų protezų, jei po jais esantys burnos audiniai pažeisti. Jei esate ligoninėje, dantų protezus 10 minučių pamirkykite dezinfekciniame skystyje (pvz., 0,2 proc. chlorheksidino tirpale) prieš juos įsidėdami.
10. Venkite dirgiklių (rūkymo, alkoholio, citrusinių vaisių, karštų ir aštrių gėrimų, karšto ar aštraus maisto)

8.4–10 lentelė. Burnos mukozito gydymas.

Burna skalaujama skysčiais su vietiniais anestetikais.
Burna skalaujama 0,2 proc. chlorheksidino tirpalu.
Burna skalaujama druskos tirpalu (1 arbatinį šaukštelį valgomosios druskos ištirpinti 500 ml virinto vandens) 4 kartus per dieną.
Burna skalaujama valgomosios druskos ir sodos tirpalu (1 arbatinį šaukštelį valgomosios druskos ir ¾ arbatinio šaukštelio kepimo sodos ištirpinti 500 ml virinto vandens) po 10 ml 4 kartus per dieną.
Burna skalaujama sukralfatu po 1 mg (5 ml) 4 kartus per dieną.
Naudojama dantų pasta be putojimą sukeliančio ir dirginantį poveikį turinčio natrio laurilsulfato (įprastas šio preparato trumpinys ant pakuočių anglų kalba – SLS).
Skiriama sisteminių analgetikų, jei ligonis kenčia stiprų skausmą.
Becukrė kramtomoji guma skatina seilių išsiskyrimą.
Naudojami burnos geliai ar skalavimo skysčiai, turintys skausmą malšinantį ir barjerą sudarantį poveikį (pvz., *Anaftin*, *Gelclair*).
Candida infekcijai gydyti skiriama nistatino 4 kartus per parą čiulpti arba suspensija, sprendžiama, ar skirti sisteminių vaistų nuo grybelių.
Sisteminių antibiotikų skiriama pagal poreikį.

Šlapimo pūslės pažeidimas. Chemoterapiniai vaistai antraciklinai gali pakeisti šlapimo spalvą, jis paraudonuoja. Tai laikinas reiškinys ir dažniausiai praeina savaime per 48 valandas.

Ciklofosfamidas ir ifosfamidas gali pažeisti šlapimo pūslę ir šlapimtakius. Tai pasireiškia hemoraginiu cistitu. Ligoniams profilaktiškai rekomenduojama gerti daug skysčių.

Keičiant šlapimo pūslės kateterį ar epicistostomą reikia laikytis aseptikos, nes ligoniams, kuriems atsiranda neutropenija, yra didesnė šlapimo takų infekcijos ir sepsio rizika. Jei šios procedūros atliekamos praėjus 7–14 parų po chemoterapijos, reikia profilaktiškai skirti antibiotikų.

Raumenų ar sąnarių skausmas. Paklitakselis, docetakselis, pemetreksedas gali sukelti raumenų ir (ar) sąnarių skausmą. Panašų skausmą gali sukelti ir GKSF. Šį skausmą dažniausiai galima sumažinti analgetikais (paracetamoliu, ibuprofenu, diklofenaku). Jei to nepakanka, galima skirti narkotinių analgetikų.

Trombocitopenija ir anemija. Mielosupresija yra dažnas nepageidaujamas chemoterapijos poveikis, mažinantis baltųjų kraujo kūnelių gamybą. Eritrocitų ir trombocitų gamyba sutrikdoma rečiau.

Jei įtariama anemija, reikia atlikti kraujo hemoglobino tyrimą. Esant indikacijų atlikti eritrocitų ar trombocitų masės transfuziją, ligonį reikia siųsti į ligoninę.

Eritrocitų masės transfuzija indikuojama, kai hemoglobino yra <80 g/l. Absoliuti indikacija atlikti trombocitų masės transfuziją – kai trombocitų yra $<5 \times 10^9$/l; o kraujuojant – kai trombocitų yra $<10 \times 10^9$/l.

Jei atsiranda kraujavimas iš nosies, dantenų, šlapimo takų ar žarnyno, tokį ligonį reikia siųsti į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių papildomiems tyrimams atlikti ir gydyti.

Kardiotoksiškumas. Citotoksiniai vaistai (doksorubicinas, epirubicinas, paklitakselis, kapecitabinas, 5-fluoruracilas) yra kardiotoksiški. Kardiotoksiškumas gali pasireikšti aritmija ar širdies raumens nusilpimu (kardiomiopatija). Kapecitabinas ir 5-fluoruracilas gali sukelti krūtinės anginą dėl vainikinių kraujagyslių spazmo.

Atsiradus kardiotoksiškumo reiškiniams, chemoterapinis gydymas turi būti nutrauktas, o ligonis siunčiamas konsultuoti kardiologui.

Ekstravazacija. Ekstravazacija – citotoksinio chemoterapinio vaisto (atsitiktinis) patekimas į audinius aplink periferinę veną. Chemoterapiniai vaistai pagal sukeliamą poveikį audiniams skirstomi į audinius pažeidžiančius, audinius dirginančius ir audinių nepažeidžiančius (žr. 8.4–11 lentelę).

8.4–11 lentelė. Chemoterapinių vaistų poveikis audiniams.

Audinius pažeidžiantys	Audinius dirginantys	Audinių nepažeidžiantys
Doksorubicinas	Liposominis doksorubicinas	Etopozido fosfatas
Epirubicinas	Etopozidas	Gemcitabinas
Vinkristinas	Fluoruracilas	Metotreksatas
Vinorelbinas	Karboplatina	Pemetreksedas
Docetakselis	Cisplatina	Ciklofosfamidas
Paklitakselis	Irinotekanas	
	Topotekanas	

Ekstravazacija labai priklauso nuo medicinos personalo profesinio pasiregimo ir atidumo švirkščiant citotoksinius vaistus. Įvykus ekstravazacijai, audinių pažeidimo laipsnį nulemia švirkščiamo vaisto rūšis, vaisto koncentracija, ekstravazacijos vieta ir laikas, kurį chemoterapiniai vaistai veikia audinius.

Ligoniams rekomenduojama informuoti medicinos personalą apie simptomus, požymių ar jutimų pokyčius atliekant intraveninę chemoterapinių vaistų infuziją. Esant ekstravazacijai dažnai juntamas dilgčiojimas, deginimas, diskomfortas, skausmas, atsiranda patinimas ar paraudimas injekcijos vietoje. Užtrukus citotoksinių vaistų sąveikai su audiniais ar patekus dideliam koncentruoto vaisto kiekiui, gali atsirasti odos pūslių, opų ar audinių nekrozė.

Ekstravazacijos gydymas pradedamas tuoj po įvykio gydymo įstaigoje, kur dirba tam parengtas personalas. Jei ekstravazacija nustatoma praėjus daugiau nei 24 valandoms po įvykio, gydymo taktika yra audinių pažeidimo šalinimas ir simptomų mažinimas. Jei pažeidimas senas, skiriama analgetikų ar steroidų tepalų vietiniam uždegimui mažinti. Jei toks simptominis gydymas neapsaugo nuo audinių nekrozės ar skausmas dėl ekstravazacijos juntamas ilgiau nei 10 parų, tikslingas chirurginis gydymas (negyvybingų audinių šalinimas). Chirurginis gydymas reikalingas, kai daugiau nei trečdalis pažeistų audinių išopėja.

Kai kurie chemoterapiniai vaistai, net ir skiriami tinkamai, vaisto leidimo vietoje gali sukelti vietines reakcijas, kurias nesunku supainioti su ekstravazacijos simptomais. Tokių vaistų sukeliami simptomai – paraudimas apie kaniulę, per kurią leidžiamas vaistas, ar paraudimas išilgai venos, į kurią leidžiamas vaistas, lokalus dilgėlinis bėrimas ar niežulys.

Ekstravazaciją taip pat reikėtų skirti nuo cheminio flebito, kurį sukelia kai kurie chemoterapiniai vaistai. Kartu su flebitu dažnai pasireiškia venos trombozė ar sklerozė. Vaistai, galintys sukelti vietines odos reakcijas ir cheminį flebitą, išvardyti 8.4–12 lentelėje.

8.4–12 lentelė. Vaistai, galintys sukelti vietines odos reakcijas ir cheminį flebitą.

Sukelia vietines odos reakcijas	Sukelia cheminį flebitą
Cisplatina Doksorubicinas Epirubicinas	Cisplatina 5-fluoruracilas Gemcitabinas Vinorelbinas

Hepatotoksiškumas. Daugelio chemoterapijai skiriamų vaistų aktyvus metabolizmas vyksta kepenyse. Dėl šios priežasties chemoterapiniu gydymu neretai pažeidžiamos kepenys. Citotoksiniai vaistai (žr. 8.4–13 lentelę) gali sukelti bet kurį žinomą kepenų pažeidimą: nekrozę, steatozę, fibrozę, cholestazę ar kepenų kraujagyslių pažeidimą.

Ligoniams, kuriems skiriamas chemoterapinis gydymas, kepenų funkcija turi būti įvertinta prieš gydymą ir stebima visą gydymo laikotarpį.

8.4–13 lentelė. Chemoterapiniai vaistai, kurie gali pažeisti kepenis.

Ciklofosfamidas
Doksorubicinas
Etopozidas
5-fluoruracilas
Vinkristinas
Gemcitabinas
Cisplatina (didelės dozės)
Paklitakselis

Vaistų deriniai dažniau sukelia kepenų pažeidimą. Toksinis kepenų pažeidimas pasireiškia nepriklausomai nuo vaisto dozės. Kepenų pažeidimo vertinimas yra netiesioginis, nustatant kepenų fermentų aktyvumą kraujyje. Toksinio kepenų pažeidimo sunkumas nurodomas 8.4–14 lentelėje.

Įtariant citotoksinių vaistų sukeltą kepenų pažeidimą, rekomenduojama atlikti 8.4–14 lentelėje nurodytus kepenų funkcijos tyrimus. Diagnozavus hepatotoksiškumą, apie tai pranešti chemoterapiją skiriančiam gydytojui. Atsižvelgiant į kepenų pažeidimo laipsnį koreguojama tolesnių chemoterapijos kursų vaistų dozė, atidedamas ar nutraukiamas chemoterapinis gydymas.

8.4–14 lentelė. Toksinio kepenų pažeidimo sunkumas.

Pažeidimo laipsnis	0	1	2	3	4
Šarminė fosfatazė (ŠF)	NR	>VNR–2,5x VNR	>2,5–5x VNR	>5–20x VNR	>20x VNR
Gama glutamilranspeptidazė (GGT)	NR	>VNR–2,5x VNR	>2,5–5x VNR	>5–20x VNR	>20x VNR
Aspartato aminotransferazė (AST)	NR	>VNR–2,5x VNR	>2,5–5x VNR	>5–20x VNR	>20x VNR
Alanino aminotransferazė (ALT)	NR	>VNR–2,5x VNR	>2,5–5x VNR	>5–20x VNR	>20x VNR
Bilirubinas	NR	>VNR–1,5x VNR	>1,5–3x VNR	>3–10x VNR	>10x VNR
Hipoalbuminemija	NR	<ANR–3,0 g/dl	≥2–3 g/dl	<2 g/dl	–

Santrumpos. ANR – apatinė normos riba; NR – normos ribos; VNR – viršutinė normos riba.

Kepenų funkcijos rodiklius taip pat reikia tirti prieš skiriant kitų hepatotoksiškų vaistų (pvz., antibiotikų, analgetikų ir pan.), nes dėl vaistų sąveikos gali padidėti chemoterapinių vaistų toksiškumas. Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas gali

būti ne tik dėl chemoterapinių vaistų poveikio. Kepenų funkcijos blogėjimas galimas ir dėl pačios onkologinės ligos progresavimo ar kitos kepenų ligos (pvz., virusinio hepatito).

Citotoksinių vaistų sukelto kepenų pažeidimo specifinio gydymo nėra. Skiriamas simptominis gydymas ir sprendžiama dėl tolesnio chemoterapinio gydymo dozių mažinimo ar sunkesniais atvejais – gydymo nutraukimo.

Periferinė neuropatija. Chemoterapijos sukelta periferinė neuropatija yra dažnas nepageidaujamas poveikis, kuris turi įtakos ligonių gyvensenai ir gyvenimo kokybei.

Periferinė neuropatija prasideda distalinių galūnių dalių sustingimu ir progresuoja vystantis lytėjimo, šalčio ir karščio dizestezijoms. Šiuos simptomus dažniausiai lydi geliantis, deginantis, dilgčiojantis ar į elektros šoko sukeliamą panašus skausmas.

Dėl periferinės neuropatijos tenka mažinti chemoterapinių vaistų dozę ar net nutraukti gydymą. Dažniausi periferinę neuropatiją sukeliantys vaistai išvardyti 8.4–15 lentelėje.

8.4–15 lentelė. Dažniausi periferinę neuropatiją sukeliantys vaistai

Vinkristinas
Docetakselis
Paklitakselis
Cisplatina
Karboplatina
Ciklofosfamidas

Neurotoksiškumas dažniausiai priklauso nuo chemoterapinio vaisto rūšies ir bendros kumuliacinės vaisto dozės. Kartais neurotoksiškumo sukelti simptomai atsiranda jau po pirmosios vaisto dozės. Skiriant vinkristino, docetakselio ar paklitakselio periferinė neuropatija išsivysto netrukus pavartojus vaistų. Platinos vaistų sukelta polineuropatija dažniausia būna vėlyva ir atsiranda pasiekus neurotoksišką kumuliacinę vaisto dozę, o nutraukus gydymą simptomai progresuoja dar kelis mėnesius. Vartojant platinos vaistus dažniau išsivysto lėtinė neuropatija, kuri blogina ligonių gyvenimo kokybę.

Neurotoksinių chemoterapinių vaistų derinys stipriau žaloja nervines ląsteles, todėl tenka mažinti vaistų dozes. Periferinė polineuropatija taip pat būna ryškesnė tiems ligoniams, kurių nervinės skaidulos jau anksčiau buvo pažeistos dėl kitų priežasčių: cukrinio diabeto ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Baigus chemoterapinį gydymą, simptomai laipsniškai silpnėja, tačiau tam reikia daug laiko, o sunkesniais atvejais simptomai išlieka visą gyvenimą.

Specifinio chemoterapijos sukeltos periferinės neuropatijos gydymo nėra. Atsiradus neuropatijai, įvertinus funkcijos pažeidimo sunkumą, sprendžiama dėl chemoterapinių vaistų dozės mažinimo arba gydymo nutraukimo. Simptomams mažinti gali būti skiriama analgetikų (jei reikia, ir narkotinių), antidepresantų, trumpas gliukokortikodų kursas, naudojami skausmą mažinantys tepalai.

Alternatyvusis gydymas – akupunktūra, relaksaciniai pratimai, darbo terapija, fiziniai pratimai. Fiziniai pratimai ir darbo terapija stiprina raumenis ir padeda atlikti tuos judesius ar darbus, kurių atlikimas yra sutrikęs dėl periferinės neuropatijos. Ligoniams rekomenduojama nevaikščioti tamsoje, kad dėl sutrikusių jutimų ir motorikos neužkliūtų už aplinkos daiktų ar grindų dangos nelygumų ir nesusižeistų. Karštus daiktus rekomenduojama liesti atsargiai, saugantis nudegimų, nes dėl sutrikusių jutimų kyla pavojus tinkamai neįvertinti tikros daiktų temperatūros. Dėl tos pačios priežasties vengtini šildomieji kompresai. Saugantis nušalimų reikia atsargiai elgtis su neigiamos temperatūros daiktais.

Nefrotoksiškumas. Inkstai yra pagrindinis chemoterapinių vaistų ar jų metabolitų išsiskyrimo kelias. Chemoterapiniai vaistai gali pažeisti inkstų glomerulus, kanalėlius, intersticinį audinį ar sutrikdyti inkstų mikrocirkuliaciją. Klinikinė šių pokyčių išraiška gali būti įvairi – nuo besimptomio kreatinino koncentracijos kraujo serume padidėjimo iki ūminio inkstų nepakankamumo.

Dėl sutrikusios inkstų funkcijos kinta chemoterapinių vaistų ekskrecija ir metabolizmas. Dėl to didėja šių vaistų koncentracija kraujo serume ir jų toksiškumas. Sutrikus inkstų funkcijai reikia mažinti vaistų dozes, o tai silpnina piktybinės ligos gydymo efektyvumą. Taigi prieš skiriant chemoterapinį gydymą ir visu gydymo laikotarpiu turi būti reguliariai vertinami inkstų funkcijos rodikliai.

Didžiausiu nefrotoksiškumu pasižymi cisplatina ir kiti platinos vaistai. Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas yra pirmas inkstų pažeidimo klinikinis požymis. Skiriant platinos vaistų svarbi nefrotoksiškumo prevencija. Ligonis turi gausiai vartoti skysčių (bent 2 litrus per parą), skiriamos manitolio ir druskų tirpalų infuzijos, matuojamas išsiskiriančio šlapimo kiekis.

Atsiradus inkstų funkcijos nepakankamumo požymių, tikslinga atlikti kreatinino ir elektrolitų koncentracijos kraujo serume tyrimus. Esant padidėjusiems rodikliams, chemoterapiją skiriantį gydytoją reikia informuoti dėl tolesnės chemoterapinių vaistų dozės korekcijos. Diagnozavus ūminį inkstų nepakankamumą, ligonį būtina siųsti į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Kiti chemoterapijos nepageidaujami poveikiai. Alopecija. Alopecija (plaukų netekimas) yra dažnas chemoterapijos nepageidaujamas poveikis. Alopecija sukelia emocinį, psichologinį, estetinį diskomfortą. Ji atsiranda praėjus 2–3 savaitėms po

chemoterapinio gydymo. Išslenka galvos, antakių, blakstienų, pažastų ir kitų kūno sričių plaukai. Ne visi chemoterapiniai vaistai vienodai sukelia alopeciją. Labai dažnai alopeciją sukelia etopozidas ir paklitakselis, dažnai – ciklofosfamidas, doksorubicinas, docetakselis, ifosfamidas, nedažnai – 5-fluoruracilas, vinkristinas, vinorelbinas.

Iki šiol nėra efektyvių profilaktinių ir gydymo priemonių chemoterapijos sukeltai alopecijai gydyti. Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas alfa tokoferolis ar vietinė hipotermija (šaltis) arba skalpo turniketas.

Esant alopecijai rekomenduojama dėvėti peruką, skrybėlaitę, skarelę ar kt. Plaukai dažniausiai pradeda ataugti praėjus 1–2 mėnesiams po chemoterapijos. Ataugę plaukai gali būti kitokios spalvos ar struktūros (pvz., garbanoti).

Hiperpigmentacija. Chemoterapiniai vaistai gali sukelti odos, nagų ar gleivinių hiperpigmentaciją. Didesnės pigmentacijos odos plotai gali būti įvairių formų ir įvairiose kūno vietose. Hiperpigmentaciją gali sukelti 5-fluoruracilas, vinorelbinas, doksorubicinas, ciklofosfamidas.

Jei didesnės pigmentacijos odos plotai nežti, galima skirti geriamųjų antihistaminių vaistų. Baigus chemoterapinį gydymą tikėtina, kad hiperpigmentacija pamažu išnyks.

Nagų deformacijos. Chemoterapiniai vaistai gali sukelti nagų formos ir pigmentacijos pakitimų. Nagų formos pakitimai gali būti įvairūs – skersinių įdubusių linijų atsiradimas, nago plokštelės atsisluoksniavimas nuo nago guolio (*onycholysis*), nagų skausmingumas ir nago plokštelės suplonėjimas ar net viso nago nukritimas (*onychomadesis*).

Dažniausiai nagus pažeidžia taksanai (docetakselis, paklitakselis) ir antraciklinai (doksorubicinas, epirubicinas), taip pat gemcitabinas, etopozidas, ciklofosfamidas.

Paprastai nagų pokyčiai išnyksta ataugant naujiems nagams. Jei nagų pažeidimai skausmingi, rekomenduojama pagal poreikį skirti skausmą malšinančių vaistų.

Pėdų ir plaštakų sindromas. Pėdų ir plaštakų sindromas (PPS) pasireiškia delnų ir pėdų paraudimu ir jautrumu ar skausmingumu liečiant. Pėdų ir delnų oda gali suskeldėti, atsirasti pūslelių, kurios vėliau ima luptis. Šie pakitimai gali sukelti nepatogumų vaikštant ar atliekant veiksmus rankomis. Jei pažeidžiami didesni odos plotai ar pūslelių oda ima luptis, gali atsirasti stiprus skausmas.

PPS gali sukelti docetakselis, doksorubicinas, 5-fluoruracilas, ciklofosfamidas, vinkristinas, etopozidas, metotreksatas.

Pasireiškus PPS gali tekti nutraukti gydymą, kol simptomai palengvės, ar sumažinti chemoterapinių vaistų dozes. Simptomiškai skiriama analgetikų, šaldomųjų kompresų, jei atsiranda žaizdų, naudojami sterilūs tvarsčiai.

Biologinės terapijos nepageidaujami poveikiai

Biologinės terapijos sukeliami nepageidaujami poveikiai skiriasi nuo tradicinės citotoksinės chemoterapijos nepageidaujamų poveikių ir yra saviti. Dažniausiai šie vaistai gerai toleruojami, o jų sukeliami nepageidaujami poveikiai nesunkūs, tačiau pasitaiko atvejų, kai dėl biologinės terapijos sukeltų nepageidaujamų poveikių reikia mažinti vaisto dozę, laikinai ar net visam laikui nutraukti šį gydymą.

Siekiant tinkamai įvertinti šių vaistų sukeliamus nepageidaujamus reiškinius ir laiku pradėti gydymą, rekomenduojama pirmąsias 6 savaites stebėti ligonį kas 2 savaites, vėliau – kas mėnesį.

Dėl gero biologinės terapijos vaistų efektyvumo gydymas šiais vaistais trunka ilgai, todėl labai svarbu tinkamai valdyti su gydymu susijusius nepageidaujamus poveikius, kad ligonių gyvenimo kokybė būtų kuo geresnė.

Specifiniai epidermio augimo faktoriaus receptorius tirozino kinazės inhibitorių sukelti nepageidaujami poveikiai

Odos sausumas ir bėrimas. Prevencinės priemonės yra labai svarbios siekiant sumažinti epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) tirozino kinazės inhibitorių (TKI) sukeltus nepageidaujamus poveikius odai – sausumą ir bėrimą.

Ligoniams rekomenduojama drėkinti odą ir apsaugoti ją nuo tiesioginių saulės spindulių. Emolientus ligoniai turėtų naudoti keletą kartų per dieną. Emolientų pavyzdžiai pateikiami 8.4–16 lentelėje.

8.4–16 lentelė. Emolientų pavyzdžiai.

Losjonai	Kremai ir geliai	Tepalai	Muilai
Eucerin intensyvus losjonas (10 proc. šlapalo) *E45 Lotion* *Sebamed Extreme Dry Skin* losjonas (10 proc. šlapalo) ir pan.	*Epaderm* kremas *Atoderm Intensive* kremas *Iwostin Sensitia* kremas *Emolium* specialusis kremas ir pan.	50 proc. baltojo minkšto parafino ar skysto parafino *Epaderm* tepalas ir pan.	*Balmandol* vonios aliejus *E45* vonios aliejus *Oilatum* dušo želė *Hydromol* aliejus ir pan.

Tepant emoliento du kartus per dieną, per savaitę jo sunaudojama 200–400 ml, tai yra maždaug viena pakuotė per savaitę.

Tepalai dėl drėkinamojo poveikio ir apsauginio lipidinio barjero rekomenduojami, kai oda yra sausa, sudirgusi ar išberta. Kremai vandens pagrindu gali sausinti ir taip jau išsausėjusią odą, o riebūs kremai didina folikulito riziką.

Asmeninei higienai rekomenduojami emolientai ir prausikliai vandens pagrindu, nes jie mažiau sausina odą nei paprastas muilas. Galvą trinkti rekomenduojama šampūnais, kurie mažina odos folikulito riziką, pavyzdžiui, šampūnais su ketokonazoliu, betadinu, cetrimidu.

EGFR TKI sukeltų bėrimų sunkumo laipsniai pateikiami 8.4–17 lentelėje.

8.4–17 lentelė. EGFR TKI sukeltų bėrimų sunkumo laipsniai.

Sunkumo laipsnis	Odos pažeidimas
1	Papulės ar (ir) pustulės apima <10 proc. kūno paviršiaus ploto. Juntamas niežulys ar skausmingumas.
2	Papulės ar (ir) pustulės apima 10–30 proc. kūno paviršiaus ploto. Juntamas niežulys ar skausmingumas, kuris trukdo atlikti įprastus veiksmus.
3	Papulės ar (ir) pustulės apima >30 proc. kūno paviršiaus ploto. Juntamas niežulys ar skausmingumas, kuris trukdo atlikti įprastus veiksmus. Atsiranda antrinės vietinės infekcijos požymių, kuriems gydyti reikalingi geriamieji antibiotikai.
4	Papulės ar (ir) pustulės apima bet kokį kūno paviršiaus plotą. Juntamas niežulys ar skausmingumas, kuris trukdo atlikti įprastus veiksmus. Atsiranda išplitusios antrinės infekcijos požymių, kuriems gydyti reikalingi intraveniniai antibiotikai

Ligoniai, kuriems atsiranda 1-ojo laipsnio odos pažeidimas, turėtų tęsti gydymą EGFR TKI ir naudoti emolientus. Jei atsiranda antrinės infekcijos požymių, vietiškai skiriama antibiotikų bent 14 parų.

Jei odos pažeidimas progresuoja iki 2-ojo laipsnio, EGFR TKI tęsiami tomis pačiomis dozėmis. Vaisto dozė mažinama, jei 2-ojo laipsnio bėrimai išlieka ilgiau nei 3–4 savaites ar ligonis blogai toleruoja gydymą. Jei išsivysto lėtinis 2-ojo laipsnio bėrimas, kuris reikšmingai blogina ligonių gyvenimo kokybę, intensyvus odos drėkinimas dažniausiai yra nepakankamas, todėl papildomai skiriama steroidų tepalų vietiškai, pavyzdžiui, 1–2,5 proc. hidrokortizono ar 0,1 proc. betametazono tepalas veidui; 0,1 proc. betametazono, 0,05 proc. klobetazono ar 0,1 proc. mometazono tepalas kūnui (žr. 8.4–17 lentelę). Steroidų tepalai turėtų būti naudojami ne ilgiau kaip 2–3 savaites. Jei reikia, skiriama geriamojo doksiciklino ar tetraciklino maždaug 2 savaites. Rekomenduojama tirti dėl antrinės odos infekcijos sukėlėjo atliekant odos tepinėlio pasėlio tyrimą ir skirti antibakterinį gydymą pagal jautrumo antibiotikams tyrimo rezultatus. Jei dėl 2-ojo laipsnio odos pažeidimo ligonis jaučia stiprų niežulį, galima skirti geriamųjų antihistamininių vaistų, tačiau jie yra veiksmingi ne visiems ligoniams. Vartojantys antihistamininius vaistus ligoniai turi būti perspėti dėl vaisto raminamojo poveikio ir įtakos vairavimui ar kitų mechanizmų valdymui.

8.4–18 lentelė. Vietiškai vartojamų kortikosteroidų ir kortikosteroidų bei antibakterinių vaistų derinių pavyzdžiai.

Silpnai veikiantys	Vidutinio s tiprumo	Stipriai veikiantys	Labai stipriai veikiantys
Hidrokortizonas 1 proc. (0,1–2,5 proc.) *Fucidin H* (hidrokortizonas 1 proc. + fucidino rūgštis 2 proc.) *Oxycort* 3 proc. (oksitetraciklinas 3 proc. + hidrokortizonas 1 proc.)	Klobetazono butiratas 0,05 proc.	Betametazono valeratas 0,1 proc. Mometazono furoatas 0,1 proc.	Klobetazono propionatas 0,05 proc. Diflukortolono valeratas 0,3 proc.

Pastaba. Daugelis šių vaistų yra kremo ar tepalo konsistencijos. Kremai naudojami, jei oda paraudusi ar sudirgusi, tepalai – jei oda sausa.

Išsivysčius 3-iojo laipsnio odos pažeidimui, gydymas EGFR TKI turi būti nutrauktas. Skiriamas simptominis gydymas, kaip ir esant 2-ojo laipsnio bėrimui. Gydymas EGFR TKI vaistais atnaujinamas, kai bėrimas atslūgsta iki ≤2-ojo laipsnio lygmens. Jei skiriama erlotinibo ar afatinibo, atnaujinus gydymą rekomenduojama vaisto dozę sumažinti pagal vaisto aprašą. Gefitinibo dozė nemažinama.

Paronichija. Paronichija – pūlinis minkštųjų audinių aplink nagą (nago volelių) uždegimas, dar vadinamas landuonimi.

Tai gana dažnas EGFR TKI sukeltas nepageidaujamas poveikis. Paronichija gali pabloginti ligonio gyvenimo kokybę ir riboti kasdienę veiklą. Dažniausiai ji atsiranda praėjus 1–6 mėnesiams nuo gydymo EGFR TKI pradžios.

Rankų ir kojų odos apsauga yra svarbi paronichijos prevencijos priemonė. Rekomenduojama pėdas ir plaštakas saugoti nuo drėgmės, nemirkyti jų muiliname vandenyje, o jei tai neišvengiama, dėvėti gumines pirštines su medvilniniu vidumi (pamušalu). Nagai turi būti kerpami atsargiai, nepažeidžiant nago ar aplinkinių audinių. Reikia vengti cheminių medžiagų, dirginančių odą. Avalynė turi būti laisva ir nespaudžianti kojų nagų. Paronichijos sunkumo laipsniai apibūdinami 8.4–19 lentelėje.

8.4–19 lentelė. EGFR TKI sukeltos paronichijos sunkumo laipsniai.

Sunkumo laipsnis	Pažeidimas
1	Nago volelių patinimas ar paraudimas, odelių trūkinėjimas
2	Skausmingas nago volelių patinimas ar paraudimas, atsiskyrimas nuo nago plokštelės. Ribotas naudojimasis įrankiais kasdienėje veikloje
3	Pokyčiai, ribojantys apsitarnavimą ir kasdienę veiklą

Atsiradus 1-ojo laipsnio paronichijai, gydymas EGFR TKI tęsiamas, bet išsivysčius ≥2-ojo laipsnio paronichijai EGFR TKI vaisto dozę reikia mažinti arba nutraukti gydymą, iki simptomai atslūgs. Esant 1-ojo laipsnio paronichijai, rekomenduojamos šilto vandens ir baltojo acto vonelės. Pažeista vieta turi būti apie 15 minučių mirkoma šilto vandens ir baltojo acto (santykiu 1 ir 1) vonelėje 3–4 kartus per dieną. Gali būti veiksmingos ir kalio permanganato vonelės.

1–2-ojo laipsnio paronichijai gydyti skiriama kortikosteroido ir antibiotiko derinio tepalas ar (ir) tepalas nuo grybelio. 2-ojo laipsnio paronichijai gydyti skiriama sisteminių antibiotikų ir sidabro nitrato aplikacijos, kol pažeistoje vietoje atsiras granuliacijos.

Išsivysčius 3-iojo laipsnio paronichijai, gydymas EGFR TKI vaistais nutraukiamas ir vėl atnaujinamas, kai simptomai tampa ≤2-ojo laipsnio. Gydymui skiriamos vietinės priemonės (antibiotiko ir kortikosteroido derinio tepalas, sidabro nitratas), sisteminiai antibiotikai pagal pūlių pasėlio jautrumo antibiotikams rezultatus. Prieš skiriant empirinį gydymą antibiotikais iš pūliuojančių vietų turi būti paimtas pasėlis sukėlėjui nustatyti. Jei po tokio gydymo simptomai išlieka ar progresuoja, rekomenduojamas chirurginis gydymas ir, jei reikia, į veną leidžiama antibiotikų.

Viduriavimas. Viduriavimas yra vienas iš dažniausių nepageidaujamų poveikių gydant EGFR TKI. Prieš pradedant gydymą EGFR TKI, reikia išsiaiškinti ligonio tuštinimosi ypatumus, kad būtų galima įvertinti pokyčius pradėjus gydymą.

Profilaktinės priemonės yra mažai veiksmingos. Rekomenduojama mažai riebalų ir skaidulinių medžiagų turinti dieta, reikėtų sumažinti vaisių, raudonos mėsos, alkoholio, aštrių prieskonių, kofeino vartojimą. Tačiau atsižvelgtina į tai, ar tokia mityba nepablogins ligonio gyvenimo kokybės ir bus pakankama optimaliam kūno svoriui išlaikyti.

Atsiradus viduriavimui reikia įvertinti, ar šis viduriavimas susijęs su vaistų vartojimu, ar yra infekcinės kilmės.

Jei viduriavimas yra 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, bet trunka mažiau kaip 48 valandas, skiriama 4 mg loperamido ir vėliau po 2 mg po kiekvieno viduriavimo epizodo iki didžiausios paros dozės – 16 mg per parą. Skiriama išgerti 1–1,5 l izotoninio ar rehidratacijai skirto druskų tirpalo. Nerekomenduojama gerti daugiau nei 0,5 l hipotoninių gėrimų (vandens, arbatos, sulčių). Dažniausiai 1–2 laipsnio viduriavimas praeina per 48 valandas ir gali būti gydomas ambulatoriškai.

Jei skiriant didžiausią loperamido paros dozę viduriavimas užtrunka daugiau kaip 48 valandas ar jis yra 3–4-ojo laipsnio, EGFR TKI vartojimas nutraukiamas. Gydymas papildomas kodeinu. Pradinė kodeino dozė – 30 mg per parą. Kodeino dozė gali būti laipsniškai didinama iki 60 mg 4 kartus per parą. Rekomenduojama atlikti išmatų pasėlio tyrimą ir, jei reikia intraveninės rehidratacijos, ligonis siunčiamas į ligoninę.

EGFR TKI skyrimas atnaujinamas, kai viduriavimas pasidaro ≤1-ojo laipsnio ar grįžta įprastas tuštinimosi režimas. Atnaujinus gydymą erlotinibu ar afatinibu, jų dozę reikia mažinti, kad būtų išvengta pakartotinių viduriavimo epizodų. Skiriamo gefitinibo dozė nemažinama.

Mukozitas. Vartojant EGFR TKI gali atsirasti bet kokio sunkumo mukozitas. Apie mukozito sunkumo laipsnius ir prevencines priemones žr. „Dažniausi nepageidaujami chemoterapijos poveikiai“ skirsnį „Mukozitas“.

Esant 1-ojo laipsnio mukozitui, įprastai gydymas EGFR TKI tęsiamas ankstesnėmis dozėmis. Rekomenduojama skalauti burną druskos ir sodos tirpalu ar nealkoholiniais burnos skalavimo skysčiais. Pagal klinikinę situaciją profilaktiškai skiriama vaistų nuo grybelio ar antibiotikų.

Išsivysčius 2-ojo laipsnio mukozitui, gydymas EGFR TKI laikinai nutraukiamas ar sumažinama vaisto dozė. Skausmui malšinti papildomai skiriama vietiškai veikiančių anestetikų, gleivinę padengiančių ir apsaugančių vaistų. Infekcijai gydyti skiriama vietinių ar sisteminių antibiotikų. Gydymas EGFR TKI atnaujinamas, kai mukozitas tampa ≤1-o laipsnio.

Esant 3-iojo laipsnio mukozitui, gydymas EGFR TKI nutraukiamas ir ligoniai dažniausiai siunčiami į ligoninę. Jiems skiriama skausmą malšinančių vaistų ir antibiotikų, fiziologinio tirpalo infuzija į veną. Kai mukozitas atslūgsta iki ≤1-ojo laipsnio, gydymas EGFR TKI atnaujinamas, tačiau mažesnėmis dozėmis.

Išsivysčius 4-ojo laipsnio mukozitui, ligoniai turėtų būti konsultuojami gydytojo dermatologo dėl galimo Stivenso ir Džonsono (*Stevens–Johnson*) sindromo.

Įveikus šį nepageidaujamą poveikį, gydymas EGFR TKI atnaujinamas mažesnėmis dozėmis.

Kepenų pažeidimas. Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas skiriant anaplazinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) ar EGFR TKI dažniausiai pasireiškia per pirmuosius du gydymo mėnesius, tačiau gali atsirasti ir vėliau. Įpratai tai grįžtamas reiškinys ir ligoniai gali tęsti gydymą tomis pačiomis ar sumažintomis dozėmis, tačiau pasitaiko atvejų, kai kepenų fermentų aktyvumas smarkiai padidėja ir dėl šios priežasties gydymą tenka nutraukti.

Pirmuosius du gydymo mėnesius alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo ir bilirubino koncentracijos kraujyje tyrimus reikėtų atlikti kas 2 savaites, vėliau – kas mėnesį. Jei buvo nustatytas 2, 3 ar 4 laipsnio kepenų pažeidimas (kepenų pažeidimo sunkumo laipsnius žr. 8.4–14 lentelę), reikalingas dažnesnis kepenų fermentų koncentracijos tikrinimas ir vėliau.

Kepenų pažeidimo specifinio gydymo nėra. Skiriamas simptominis gydymas hepatoprotektoriais (pvz., silimarino iki 1000 mg/d.).

Virškinimo simptomai. Pykinimas, vėmimas ar apetito sumažėjimas skiriant biologinę terapiją pasitaiko, bet dažniausiai būna 1-ojo ar 2-ojo laipsnio. Simptomus neretai pavyksta sumažinti biologinės terapijos vaistą vartojant valgio metu. Išvengti pykinimo ar vėmimo padeda antiemetikai. Rekomenduojamas metoklopramidas ar dimenhidrinatas. Prochlorperazino ir 5-HT_3 receptorių antagonistų (pvz., ondansetrono) nerekomenduojama skirti ar jie skirtini atsargiai kartu su ALK inhibitoriais dėl QT intervalo pailgėjimo rizikos.

Pneumonitas. Biologinės terapijos sukeltas pneumonitas pasitaiko retai, tačiau gali būti gyvybei pavojingas. Dažniausiai šis nepageidaujamas biologinės terapijos poveikis atsiranda per 2 mėnesius nuo gydymo pradžios.

Sergančių plaučių vėžiu ligonių su gydymu susijusio pneumonito diferencinė diagnostika nelengva dėl daugelio veiksnių: pagrindinės plaučių ligos, galimų radioterapijos sukeltų plaučių pakitimų, infekcinių komplikacijų ar plaučių vėžio progresavimo. Jei skiriant biologinę terapiją atsirado nepaaiškinamų plaučių simptomų, turi būti svarstoma pneumonito diagnozė. Dažniausiai ši diagnozė patvirtinama paneigus visas kitas galimas priežastis.

Patvirtinus biologinės terapijos sukeltą pneumonitą (bet kurio laipsnio), gydymas biologine terapija nutraukiamas visam laikui.

Specifiniai ALK inhibitorių sukelti nepageidaujami poveikiai

Regos sutrikimai. Regos sutrikimai yra specifinis ALK inhibitorių sukeliamas nepageidaujamas poveikis. Jie yra dažnesni vartojant pirmos kartos ALK inhibitorius, rečiau – antros ir vėlesnių kartų ALK inhibitorius. Regos sutrikimai atsiranda keičiantis aplinkos apšvietimui, pavyzdžiui, pereinant iš tamsios aplinkos į gerai apšviestą. Regos sutrikimus ligoniai nusako kaip šviesų, įvairių formų blyksnių ar judančių šešėlių matymą regos lauko periferinėse srityse. Šie simptomai dažniausiai neintensyvūs ir trunka trumpai. Regos sutrikimai įprastai atsiranda per 2 savaites nuo gydymo pradžios. Dėl šių simptomų nereikia nutraukti gydymo ar mažinti vaisto dozės. Tęsiant gydymą simptomai tampa retesni.

Dėl šių regos sutrikimų papildomas oftalmologinis ištyrimas nereikalingas. Siųsti oftalmologo konsultacijos reikėtų tuo atveju, jei simptomai laikui bėgant stiprėtų. Pasireiškus tokiems regos sutrikimams, specifinio draudimo vairuoti nėra, tačiau reikia laikytis didesnio atsargumo vairuojant ar valdant kitus mechanizmus.

Periferinės edemos. Periferinės edemos atsiranda maždaug trečdaliui ligonių, vartojančių ALK inhibitorius. Edemos dažniausiai būna 1-ojo ar 2-ojo laipsnio, jų išsivystymo mechanizmas nėra žinomas.

ALK inhibitorių sukeltos periferinės edemos gydymo specifinių rekomendacijų nėra. Siūlomos konservatyvios priemonės: pakelta kojų padėtis, kompresinės kojinės, sumažinto druskos kiekio dieta. Jei tokios priemonės neveiksmingos ar atvejis yra sunkesnis, galima skirti diuretikų.

QT intervalo pailgėjimas ir bradikardija. QT intervalo pailgėjimas ir bradikardija – tai su ALK inhibitorių vartojimu siejami nepageidaujami poveikiai. Pradedant gydymą šios grupės vaistais turėtų būti atliekama elektrokardiograma, įvertinamas širdies plakimo dažnis, elektrolitų (kalio, kalcio, magnio) koncentracija kraujyje. Tyrimus reikia periodiškai kartoti, jų dažnis priklauso nuo klinikinių simptomų ir kardiovaskulinės rizikos. Taip pat reikia įvertinti kitus ligonio vartojamus vaistus, kurie galėtų pailginti QT intervalą ar sukelti bradikardiją. Beta adrenoblokatoriai ar kalcio kanalų blokatoriai kartu su ALK inhibitoriais turi būti vartojami atsargiai, o jei leidžia klinikinė situacija, geriau rinktis kitų grupių vaistus.

Jei QT intervalo pailgėjimas yra 3-iojo laipsnio (QTc ≥500 ms), ALK inhibitorių vartojimas laikinai sustabdomas. Gydymas ALK inhibitoriais atnaujinamas, kai QTc sugrįžta į pradinį lygį ar yra ≤480 ms. Atnaujintas gydymas skiriamas pradinėmis dozėmis, įsitikinus, kad hipokalemija, hipokalcemija ar hipomagnezemija yra koreguota. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio QT intervalo pailgėjimas, gydymas ALK inhibitoriais visam laikui nutraukiamas.

Jei pasireiškia 4-ojo laipsnio QT intervalo pailgėjimas (QTc ≥500 ms) ir yra gyvybei pavojingų simptomų, gydymas ALK inhibitoriais visam laikui nutraukiamas.

Imunoterapijos nepageidaujami poveikiai

Dėl savo specifinio veikimo šios grupės vaistų nepageidaujami poveikiai skiriasi tiek nuo citotoksinės terapijos vaistų, tiek nuo biologinės terapijos. Nepageidaujami imunoterapiniai poveikiai gali pasireikšti bet kuriame organe, ir iš anksto numatyti galimą nepageidaujamą poveikį yra sunku. Imunoterapijos sukeliami nepageidaujami poveikiai yra labiausiai nenuspėjami iš viso medikamentinio gydymo. Vis plačiau vartojant imunoterapinius vaistus, svarbu atpažinti ir laiku pradėti gydyti imunoterapijos sukeltus nepageidaujamus poveikius. Dažniausiai jie gydomi nesunkiai, tačiau retai pasitaiko labai sunkių ar net mirtinų (iki 2 proc.) atvejų, kai reikalingi neatidėliotini medikų veiksmai ir glaudus įvairių specialybių gydytojų bendradarbiavimas valdant šias situacijas.

Dėl skirtingos farmakodinamikos su imunoterapija susiję nepageidaujami poveikiai prasideda vėliau ir trunka ilgiau nei chemoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai. Siekiant laiku ir tinkamai atskirti imunoterapijos sukeltus nepageidaujamus poveikius nuo kitų (jau buvusių ar esamų) ligų, prieš pradedant gydymą imunoterapija reikia atlikti išsamius tyrimus. Rekomenduojamų tyrimų sąrašas pateikiamas

8.4–20 lentelėje. Vėliau kai kurie tyrimai kartojami prieš kiekvieną gydymo kursą, kiti – pagal klinikinius simptomus. Įprastai atliekamų tyrimų sąrašas pateikiamas 8.4–21 lentelėje.

Prieš pradedant gydymą ligoniai ir jų šeimos nariai taip pat turi būti supažindinami su galimais imunoterapijos nepageidaujamais poveikiais ir jų simptomais, informuojami apie grėsmingus simptomus, kai nedelsiant reikia kreiptis į gydantį ar šeimos gydytoją arba į gydymo įstaigą.

8.4–20 lentelė. Tyrimai, kuriuos rekomenduojama atlikti prieš pradedant gydymą imunoterapija.

Bendrasis kraujo tyrimas*
Bendrasis šlapimo tyrimas*
Elektrolitai kraujo serume (Na, K, Cl, Ca)*
Biocheminiai kepenų funkcijos rodikliai (AST, ALT, GGT, LDH)*
Biocheminiai inkstų funkcijos rodikliai (kreatininas, GFG)*
Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius*
CRB*
Bendrasis baltymas, albuminas
TTH*
HbA1c
LT4
Bendroji kreatino kinazė
Infekcijų žymenys (HbsAg, anti-Hbs, anti-Hbc, anti-HCV, CMV antikūnai, ŽIV tyrimai)
Lipidograma
Kraujo įsotinimas deguonimi kvėpuojant aplinkos oru*
EKG*
Detaliai įvertinama anamnezė dėl autoimuninių ligų*
Įvertinamas tuštinimosi pobūdis*
Apžiūrima oda ir gleivinės*
Jei ligoniui jau diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos, papildomai atliktini BNP, tropinino I tyrimai, echokardioskopija. Jei ligoniui jau diagnozuotos endokrininės ligos, papildomai atliktini rytinio kortizolio ir AKTH tyrimai. Jei ligoniui diagnozuotos kitos plaučių ligos, papildomai atliktini plaučių funkcijos tyrimai, 6 minučių ėjimo testas.

Santrumpos. AKTH – adrenokortikotropinis hormonas; ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; CMV – citomegalijos virusas; CRB – C reaktyvusis baltymas; EKG – elektrokardiograma; GFG – glomerulų filtracijos greitis; GGT – gama glutamiltranspeptidazė; HbA1c – glikuotasis hemoglobinas; anti-Hbs – antikūnai prieš HBV paviršinį antigeną; HbsAg – hepatito B viruso paviršinis antigenas; anti-Hbc – antikūnai prieš hepatito B šerdinį antigeną; anti-HCV – antikūnai prieš hepatito C virusą; LDH – laktato dehidrogenazė; LT4 – laisvas tiroksinas; TTH – tirotropinis hormonas; ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas. *Būtini tyrimai. Kiti tyrimai darytini, kai yra klinikinis poreikis.

8.4–21 lentelė. Tyrimai, kuriuos rekomenduojama atlikti prieš kiekvieną imunoterapijos kursą.

Bendrasis kraujo tyrimas
Bendrasis šlapimo tyrimas*
Elektrolitai kraujo serume (Na, K, Cl, Ca)
Biocheminiai kepenų funkcijos rodikliai (AST, ALT,)
Biocheminiai inkstų funkcijos rodikliai (kreatininas, GFG)
Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius
CRB
TTH

Santrumpos. ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; CRB – C reaktyvusis baltymas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; GGT – gama glutamiltranspeptidazė; LDH – laktato dehidrogenazė; LT4 – laisvas tiroksinas; TTH – tirotropinis hormonas. *Kai yra šlapimo sistemos organų infekcijos prielaidų.

Imuninis kolitas. Skiriant imunoterapiją pacientus reikia stebėti dėl galimo viduriavimo ar kitų kolito simptomų. Viduriavimas yra vienas dažniausių nepageidaujamų imunoterapijos poveikių. Simptomai dažniausiai pasireiškia po dviejų trijų infuzijų, tačiau gali atsirasti ir paskyrus pirmą vaistą. Viduriavimas kartu su stipriu pilvo skausmu, gleivėmis ir (ar) krauju išmatose yra simptomai, rodantys sunkią ar net gyvybei pavojingą būklę.

Nustačius imuninį kolitą, gydymą reikia koreguoti pagal nepageidaujamo poveikio sunkumo laipsnį. Imuninio kolito sunkumo laipsniai pagal NCI-CTCAE v.4 (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0*; liet. *Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijai, versija 4.0*) ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–22 lentelėje. Visi ligoniai, kuriems yra ≥2 laipsnio kolitas, turi būti siunčiami konsultuoti gastroenterologui.

Imuninio kolito profilaktikai gliukokortikoidai neskiriami.

8.4–22 lentelė. Imuninio kolito sunkumo laipsniai (pagal NCI-CTCAE v.4) ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-ojo laipsnio imuninis kolitas	Besimptomis, 1-ojo laipsnio viduriavimas ≤4 k./d.*	Tęsiama imunoterapija. Ligonis stebimas 24–48 val. dėl simptomų progresavimo. Jei simptomai išlieka, rekomenduojama atlikti įprastinius kraujo ir išmatų tyrimus. Rekomenduojama dieta (ūminiu periodu), viduriavimą stabdantys vaistai gali būti skiriami, bet nėra stipriai rekomenduojami.
2-ojo laipsnio imuninis kolitas	Pilvo skausmas, gleivės ar kraujas išmatose, 2-ojo laipsnio viduriavimas 4–6 k./d.*	Sustabdoma imunoterapija. Ambulatoriškai atliekami kraujo ir išmatų tyrimai, CRB, ENG, rentgeniniai ar endoskopiniai tyrimai – pasirinktinai pagal klinikinę situaciją. Esant tik viduriavimui, stebima 2–3 d. Jei viduriavimas išlieka, skiriama prednizolono 1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Viduriavimą stabdantys vaistai nerekomenduojami. Jei yra viduriavimas ir kolito simptomai, skiriama prednizolono 1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Jei per 48 val. pagerėjimo nėra, prednizolono dozė padidinama iki 2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Jei simptomai atslūgsta, gydymas prednizolonu tęsiamas 4–6 sav. palaipsniui mažinant dozę. Imunoterapija atnaujinama, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤1-o laipsnio, o prednizolono dozė ≤10 mg/d. Imunoterapinių vaistų dozės mažinti nerekomenduojama. Jei atnaujinus imunoterapiją pasikartoja ≤2-ojo laipsnio kolitas – imunoterapija laikinai sustabdoma. Jei atnaujinus imunoterapiją pasikartoja ≥3-iojo laipsnio kolitas – imunoterapija visam laikui nutraukiama
3-iojo laipsnio imuninis kolitas	Stiprus pilvo skausmas, peritonito požymiai, 3-iojo laipsnio viduriavimas ≥7 k./d.*	Sustabdoma imunoterapija. Svarstoma dėl hospitalizacijos. Skiriamas gydymas prednizolonu, kaip ir esant 2-ojo laipsnio kolitui. Imunoterapija atnaujinama, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤1 laipsnio, o prednizolono dozė ≤10 mg/d.
4-ojo laipsnio imuninis kolitas	Gyvybei pavojingi simptomai, kai reikalinga neatidėliotina medicinos pagalba	Visam laikui nutraukiama imunoterapija. Ligonis hospitalizuojamas. Atliekami bendrieji ir bakteriologiniai kraujo ir išmatų tyrimai, CRB, ENG, endoskopiniai tyrimai. Nedelsiant skiriamas gydymas prednizolonu į veną 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Jei simptomai atslūgsta, gydymas tęsiamas kaip ir 2-ojo laipsnio kolito. Jei nėra pagerėjimo, skiriamas gydymas prednizolonu į veną 2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono) 3 dienas. Nesant pagerėjimo svarstoma dėl gydymo kitais vaistais nuo uždegimo, pvz., infliksimabu. Infliksimabo skiriama 5 mg/kg. Jei reikia, šio vaisto dozė gali būti kartotinai skiriama po 2 savaičių.

Pastaba. CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis. * Neskaičiuojant įprasto tuštinimosi kartų per parą.

Imuninis hepatitas. Imuninis hepatitas pasitaiko maždaug 5 proc. ligonių, kuriems yra skiriama imunoterapija. Dažniausiai tai besimptomis nepageidaujamas imunoterapijos poveikis. Alanino ir aspartato aminotransferazių aktyvumo padidėjimas kartu su bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimu ar be jo yra hepatito diagnostikos kriterijai. Kepenų funkcijos rodiklių tyrimai, atliekami prieš pradedant imunoterapiją ir prieš kiekvieną gydymo kursą, padeda kuo anksčiau pastebėti su imunoterapija susijusį kepenų pažeidimą. Imuninis hepatitas dažniausiai ir diagnozuojamas įprastinio tyrimo metu pastebėjus kepenų fermentų padaugėjimą. Kepenų funkcijos rodiklių pakitimai įprastai atsiranda praėjus 6–14 savaičių nuo gydymo pradžios. Labai retais atvejais ligoniai dėl imuninio hepatito karščiuoja. Diagnozuojant imuninį hepatitą reikėtų paneigti ir kitas galimas kepenų pažeidimo priežastis (virusinę infekciją, alkoholį, kitų vaistų, galinčių sukelti kepenų pažeidimą, vartojimą ar vėžio progresavimą). Kepenų biopsiją diagnozei patvirtinti tikslinga atlikti tik esant sunkiam bei komplikuotam hepatito atvejui. Imuninio hepatito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–23 lentelėje.

8.4–23 lentelė. Imuninio hepatito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-ojo laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT >VNR – 3 × VNR; Bendrasis bilirubinas >VNR – 1,5 × VNR	Tęsiama imunoterapija. Kepenų funkcijos rodiklių kontrolė kas 1 savaitę. Jei kepenų funkcijos tyrimai stabilūs, tyrimus galima atlikti rečiau.
2-ojo laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT 3 × VNR – ≤5 × VNR; Bendrasis bilirubinas >1,5VNR – ≤3 × VNR	Imunoterapija laikinai sustabdoma. Tiriama dėl virusinio ar autoimuninio hepatito, tulžies latakų obstrukcijos ar naujų metastazių kepenyse. Skiriama prednizolono 0,5–1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė metilprednizolono dozė). Gydymas tęsiamas 4 sav., palaipsniui mažinant dozę. Kepenų funkcijos rodiklių kontrolė 2 kartus per savaitę. Gydymas imunoterapija atnaujinamas, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤1-ojo laipsnio, o prednizolono dozė <10 mg/d.
3-iojo laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT >5 × VNR – ≤20 × VNR; Bendrasis bilirubinas >3 × VNR – ≤10 × VNR	Gydymas imunoterapija visam laikui nutraukiamas. Skiriama prednizolono 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė metilprednizolono dozė). Kepenų funkcijos rodiklių kontrolė kas 1–2 dienas. Jei nėra kepenų funkcijos rodiklių pagerėjimo po 3 d., rekomenduojama skirti mikofenolato. Svarstoma dėl kepenų biopsijos. Jei kepenų funkcijos rodikliai gerėja, gydymas tęsiamas 4 sav., palaipsniui mažinant dozę.
4-ojo laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT >20 × VNR; Bendrasis bilirubinas >10 × VNR	

Santrumpos. ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba.

Jei pradedant imunoterapiją ligoniui buvo kepenų metastazių ir pradinis 2-ojo laipsnio kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas, o gydymo laikotarpiu AST, ALT padidėjimas ≥50 proc. tęsiasi 1 savaitę ir ilgiau, gydymą imunoterapija reikia visam laikui nutraukti.

Imunoterapijos sukeltas makulopapulinis bėrimas. Makulopapulinis bėrimas ir niežulys yra dažnas nepageidaujamas imunoterapijos poveikis. Pasitaiko maždaug 30–40 proc. ligonių, kuriems skiriamas šis gydymas. Odos pokyčiai atsiranda per keletą dienų ar savaitę nuo gydymo pradžios, bet gali atsirasti ir daug vėliau – po keleto gydymo mėnesių. Odos pažeidimas dažniausiai būna mažo laipsnio ir lengvai gydomas, tačiau pavieniais atvejais pasitaiko ir gyvybei pavojingų pažeidimų, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė.

Imunoterapijos sukelto bėrimo sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–24 lentelėje.

Įtarus Stivenso ir Džonsono sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę, imunoterapiją reikia sustabdyti ir ligonį skubiai siųsti pas dermatologą konsultuoti, gydyti bei patvirtinti diagnozę. Patvirtinus Stivenso ir Džonsono sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę, imunoterapiją reikia nutraukti visam laikui.

8.4–24 lentelė. Imunoterapijos sukelto odos bėrimo sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-ojo laipsnio bėrimas	Makulės, papulės užima <10 proc. kūno paviršiaus ploto (su niežuliu ir skausmingu deginimo pojūčiu ar be jų)	Tęsiama imunoterapija. Skiriama geriamųjų antihistamininių vaistų (cetirizino, loratidino 10 mg/d.; hidroksizino 10–25 mg 4 k./d. ar nakčiai). Vietiškai skiriama kortikoidų (klobetazolo propionato, halobetazolo propionato, betametazono dipropionato kremas ar tepalas kūnui, aklometazonas, desonidas, hidrokortizono 2,5 proc. kremas veidui).
2-ojo laipsnio bėrimas	Makulės, papulės užima 10–30 proc. kūno paviršiaus ploto (su niežuliu ir skausmingu deginimo pojūčiu ar be jų), riboja instrumentinę veiklą dieną	Tęsiama imunoterapija. Skiriama geriamųjų antihistamininių vaistų (cetirizino, loratidino 10 mg/d.; hidroksizino 10–25 mg 4 k./d. ar nakčiai). Vietiškai skiriama kortikosteroidų (klobetazolo propionato, halobetazolo propionato, betametazono dipropionato kremas ar tepalas kūnui, aklometazonas, desonidas, hidrokortizono 2,5 proc. kremas veidui). Planine tvarka siunčiama konsultuoti dermatologui.
3-iojo laipsnio bėrimas	Makulės, papulės užima >30 proc. kūno paviršiaus ploto (su niežuliu ir skausmingu deginimo pojūčiu ar be jų), riboja savęs apsitarnavimą	Imunoterapija laikinai sustabdoma. Atliekami tyrimai sisteminio hiperjautrumo reakcijoms paneigti (bendrasis kraujo tyrimas, CRB, inkstų, kepenų funkcijos rodiklių tyrimai). Skiriama geriamųjų antihistamininių vaistų (cetirizino, loratidino 10 mg/d.; hidroksizino 10–25 mg 4 k./d. ar nakčiai). Skiriama prednizolono 0,5–1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė metilprednizolono dozė), kol bėrimai sumažės iki ≤1-ojo laipsnio. Siunčiama skubiai (tą pačią dieną) konsultuoti dermatologui. Imunoterapija atnaujinama, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤1 laipsnio.

4-ojo laipsnio bėrimas	Makulės, papulės užima bet kokią kūno paviršiaus ploto dalį (su niežuliu ir skausmingu deginimo pojūčiu ar be jų), kartu yra superinfekcija, dėl kurios reikia skirti antibiotikų į veną. Gresia pavojus gyvybei	Imunoterapija visam laikui nutraukiama. Skiriama prednizolono 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė metilprednizolono dozė). Skiriama geriamųjų antihistamininių vaistų (cetirizino, loratidino 10 mg/d.; hidroksizino 10–25 mg 4 k./d. ar nakčiai). Skiriama antibiotikų į veną. Nedelsiant siunčiama konsultuoti ir gydyti dermatologui.

Santrumpa. CRB – C reaktyvusis baltymas.

Imuninis pneumonitas. Imuninis pneumonitas yra vienas dažniausių plaučių vėžio imunoterapinio gydymo nepageidaujamų poveikių. Pneumonitas nustatomas <5 proc., sunkus pneumonitas (≥3 laipsnio) – 1–2 proc. imunoterapija gydomų ligonių. Radiologiniai pneumonito požymiai gali būti panašūs į kriptogeninės organizuojančios pneumonijos, nespecifinės intersticinės pneumonijos, hipersensityviojo pneumonito ar įprastinės intersticinės pneumonijos požymius. Radiologiškai nustatomi nauji plaučių pritemimai, matinio stiklo vaizdo plotai. Pakitimai gali būti abiejuose plaučiuose ar asimetriniai, geriau matomi kompiuterinėse tomogramose negu rentgenogramose. Klinikiniai ir radiologiniai požymiai gali būti labai panašūs į plaučių uždegimo, limfangoito, vėžio progresavimo ar alveolinės hemoragijos. Pneumonitas gali būti besimptomis, kai matomi tik radiologiniai pakitimai, arba gali prasidėti tipinių simptomų blogėjimu (dusuliu, kosuliu, krūtinės skausmu, sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija, nuovargiu), atsiradusiu ar padidėjusiu deguonies poreikiu. Imuninis pneumonitas dažniausiai pasireiškia po dviejų gydymo mėnesių, tačiau gali atsirasti ir po kelių savaičių ir net po kelerių metų gydymo. Pneumonito simptomų atsiradimo ir progresavimo greitis bei sunkumas kiekvienu atveju yra skirtingi, labai svarbu juos laiku pastebėti ir pradėti tinkamą gydymą.

Ligoniams, sergantiems plaučių vėžiu ir (ar) kitomis plaučių ligomis (LOPL, plaučių fibroze), atskirti imuninio pneumonito simptomus nuo pagrindinės plaučių ligos yra sunku. Dėl pavėluoto ištyrimo ir gydymo ligonio būklė gali smarkiai pablogėti ar net sukelti mirtį.

Imuninio pneumonito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–25 lentelėje.

1–2-ojo laipsnio imuninis pneumonitas gali būti gydomas ambulatoriškai, ligoniai, kuriems diagnozuojamas 3–4-ojo laipsnio pneumonitas, turi būti hospitalizuojami. Jei plaučių vėžį gydo ne pulmonologas, diagnozavus ar įtariant imuninį pneumonitą būtina ligonį siųsti pas pulmonologą konsultuoti ir gydyti. Diagnozei patikslinti gali reikėti papildomai atlikti fibrobronchoskopiją, plaučių funkcijų ištyrimą, 6 minučių ėjimo testą, o kai kuriais atvejais – ir plaučių biopsiją.

8.4–25 lentelė. Imuninio pneumonito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-ojo laipsnio imuninis pneumonitas	Besimptomis, nustatomi tik radiologiniai pokyčiai	Svarstoma dėl imunoterapijos sustabdymo. Prieš kiekvieną gydymo kursą kartojami radiologiniai tyrimai. Jei buvę radiologiniai pokyčiai išnyko, tęsiama imunoterapija ir aktyvus ligonio simptomų stebėjimas (deguonies saturacijos patikra individualiu pulsoksimetru kas 2–3 d., gydytojo vizitai kas savaitę). Jei radiologiniai simptomai progresuoja, gydoma kaip 2-ojo laipsnio imuninis pneumonitas. Jei radiologiniai pokyčiai nekinta, tęsiama imunoterapija ir aktyvus ligonio simptomų stebėjimas (deguonies saturacijos patikra individualiu pulsoksimetru kas 2–3 d., gydytojo vizitai kas savaitę). Jei atsiranda simptomų, gydoma kaip 2-ojo laipsnio imuninis pneumonitas.
2-ojo laipsnio imuninis pneumonitas	Simptomai, ribojantys instrumentinę veiklą dieną	Imunoterapija laikinai sustabdoma. Svarstoma dėl hospitalizacijos. Siunčiama pas pulmonologą konsultuoti, atlikti fibrobronchoskopijos ir bronchoalveolinio lavažo. Svarstoma dėl plaučių biopsijos indikacijų (netipiniais atvejais). 2–3 d. skiriamas gydymas metilprednizolonu į veną 1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė geriamojo metilprednizolono dozė). Jei simptomai sumažėja iki <2-ojo laipsnio, gliukokortikoidų dozė palaipsniui mažinama per 4–6 sav. Jei simptomai nesumažėja ar stiprėja, gydoma kaip 3–4-ojo laipsnio imuninis pneumonitas. Imunoterapiją galima atnaujinti, jei išnyko simptomai ir radiologiniai pakitimai.
3-iojo laipsnio imuninis pneumonitas	Stiprūs simptomai, ribojantys savęs apsitarnavimą; reikalinga deguonies terapija	Gydymas imunoterapija visam laikui nutraukiamas. Ligonis hospitalizuojamas, svarstoma dėl indikacijų gydyti intensyviosios terapijos skyriuje. Skiriama pulmonologo konsultacija fibrobronchoskopijai ir bronchoalveoliniam lavažui atlikti. Svarstoma dėl plaučių biopsijos indikacijų (netipiniais atvejais). 2–3 d. skiriamas gydymas metilprednizolonu į veną 2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė geriamojo metilprednizolono dozė). Jei nėra klinikinio pagerėjimo, gydymas papildomas infliksimabu ar ciklofosfamidu. Jei ligonio būklė pagerėja, gliukokortikoido dozė sumažinama iki 1 mg/kg/d. ir toliau palaipsniui mažinama per 2 mėnesius. Tik visiškai išnykus klinikiniams ir radiologiniams 3-iojo laipsnio pneumonito simptomams, su ligoniu galima aptarti gydymo atnaujinimo galimybę įvertinus naudos ir žalos santykį. Kiekvienas atvejis turi būti vertinamas atskirai.
4-ojo laipsnio imuninis pneumonitas	Gyvybei pavojingi simptomai, reikalinga skubi medicinos pagalba (pvz., intubacija)	Esant 4-ojo laipsnio pneumonitui imunoterapija visam laikui nutraukiama.

Su imunoterapinio vaisto infuzija susiję nepageidaujami poveikiai. Atliekant imunoterapinio vaisto infuziją ligonis gali justi karštį, sąstingį, niežulį, diskomfortą krūtinėje, dusulį, gali atsirasti hipotenzija, bėrimas, angioedema, švilpimas krūtinėje, dažnas širdies plakimas ar net anafilaksija. Su vaisto infuzija susiję nepageidaujami poveikiai pasitaiko mažiau nei 10 proc. ligonių, kuriems skiriama imunoterapija. Norint sumažinti su infuzija susijusius nepageidaujamus poveikius, pirma vaisto infuzija dažniausiai skiriama per 60 min., o jei vaistas toleruojamas gerai, vėlesnės infuzijos skiriamos per trumpesnį laiką.

Su imunoterapinių vaistų infuzija susijusių nepageidaujamų poveikių sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–26 lentelėje.

8.4–26 lentelė. Su imunoterapinio vaisto infuzija susijusių nepageidaujamų poveikių sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo poveikio laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-ojo laipsnio	Simptomai nežymūs ir greitai praeinantys, infuzijos nutraukti nereikia.	Sumažinamas vaisto infuzijos greitis ar infuzija laikinai sustabdoma, kol nepageidaujamas poveikis praeis.
2-ojo laipsnio	Simptomai praeina paskyrus gydymą (pvz., antihistamininių vaistų, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, skysčių infuziją į veną) ar nutraukus infuziją. Simptominis gydymas skiriamas ≤24 val.	Sumažinamas vaisto infuzijos greitis ar infuzija laikinai sustabdoma. Skiriama nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, antihistamininių vaistų, opioidų ar gliukokortikoidų (pagal vyraujančius simptomus). Prieš kitas vaisto infuzijas svarstoma dėl premedikacijos.
3-iojo laipsnio	Simptomai užtrunka ilgiau (mažėja lėtai net ir paskyrus simptominį gydymą) ir pasikartoja. Tikslinga hospitalizacija siekiant papildomai ištirti.	Gydymas imunoterapija visam laikui nutraukiamas. Gydoma pagal skubios pagalbos protokolus, simptominis gydymas skiriamas pagal vyraujančius simptomus (deguonies terapija, skysčių infuzija į veną, antihistamininiai vaistai, opioidai, gliukokortikoidai, bronchus plečiantys vaistai ir kt.).
4-ojo laipsnio	Gyvybei pavojingos būklės, reikalinga neatidėliotina medicininė intervencija.	

Imuninis hipofizitas. Hipofizitas ir skydliaukės veiklos sutrikimai (hipotirozė ar hipertirozė) yra dažniausios endokrinopatijos, atsirandančios dėl imunoterapinio gydymo nepageidaujamo poveikio. Ūminio hipofizito klinikinė išraiška yra hipopituitarizmas, kuriam būdingi centrinės hipotirozės, centrinio antinksčių nepakankamumo ar hipogonadotropinio hipogonadizmo sindromai.

Simptomai dažniausiai nespecifiniai – galvos skausmas, nuovargis, pykinimas, blogas apetitas. Diagnozės nustatymas gali užtrukti, nes įprastai hormonų koncentracijos kraujyje tyrimai nėra atliekami (išskyrus skydliaukės hormonų tyrimus). Hipofizitas dažniausiai išsivysto praėjus 8–9 savaitėms nuo imunoterapijos pradžios.

Įtarti hipofizitą galima tada, kai atliekant įprastinį skydliaukės hormonų tyrimą, tiek TTH, tiek LT4 yra sumažėję ir rodo centrinį pakitimų pobūdį. Apie 90 proc. hipofizito atvejų nustatomas tik hipofizės priekinės dalies pažeidimas, pasireiškiantis tik centrine hipotiroze. Centrinė hipotirozė ir centrinis antinksčių hormonų nepakankumas nustatomas apie 75 proc. atvejų, panhipopituitarizmas (skydliaukės ir antinksčių hipofunkcija bei hipogonadizmas) – apie 50 proc. atvejų.

Įvertinus klinikinius simptomus ar įprastinį skydliaukės hormonų tyrimą ir įtarus hipofizitą, reikia atlikti papildomus tyrimus diagnozei patikslinti. Rekomenduojama atlikti rytinį (apie 8 val. ryto) skydliaukės hormonų (TTH, LT4), antinksčių hormonų (AKTH, kortizolio) ir lytinių hormonų (vyrams – testosterono, moterims – estradiolio), folikulus stimuliuojančio hormono ir liuteinizuojančio hormono tyrimus, galvos smegenų MRT tyrimą. Galvos smegenų MRT tyrimas hipofizito atveju rodo padidėjusią posmegeninę liauką. Šiuos tyrimus reikia atlikti prieš pradedant gydyti hormonais. Diagnozė patvirtinama, jei yra ≥1-ojo laipsnio hipofizės hormonų koncentracijos sumažėjimas ir pakitimai MRT tyrime arba yra ≥2-ojo laipsnio hipofizės hormonų koncentracijos sumažėjimas ir būdingi klinikiniai požymiai (galvos skausmas ir kt.).

8.4–27 lentelė. Imuninio hipofizito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Gydymo rekomendacijos
1-ojo laipsnio imuninis hipofizitas	Besimptomis ar minimalūs simptomai. Tęsiamas klinikinis ir laboratorinių tyrimų stebėjimas	Gydymas imunoterapija sustabdomas, jei hipofizitas ≥2-ojo laipsnio, kol bus patvirtinta diagnozė ir pradėtas gydymas pakaitine hormonų terapija. Jei patvirtinamas centrinis antinksčių hormonų nepakankamumas, pradedamas gydymas fiziologinėmis steroidų dozėmis. Hidrokortizono skiriama 10 mg/m^2 (15 mg ryte ir 5 mg per pietus). Kortizolio ir AKTH tyrimai kartojami kas 3 mėn. pirmus metus, vėliau – kas 6 mėn., koreguojama hidrokortizono dozė. Jei yra centrinė hipotirozė, gydymui skiriama levotiroksino 1 mcg/kg.
2-ojo laipsnio imuninis hipofizitas	Simptomai vidutinio sunkumo, riboja ligonio instrumentinę veiklą dieną	
3-iojo laipsnio imuninis hipofizitas	Ryškūs simptomai, kurie sutrikdo apsitarnavimą, simptomai nėra gyvybei pavojingi. Reikalinga hospitalizacija	Skydliaukės hormonų tyrimai kartojami po 6–8 sav. nuo gydymo pradžios, paskui – kas 3 mėn. pirmus metus ir kas 6 mėn. vėlesniais metais. Jei yra centrinės kilmės hipogonadizmas, hormonų tyrimai kartojami po 2–3 mėn., išliekant pakitimams svarstoma dėl pakaitinės hormonų terapijos. Esant gyvybei pavojingiems simptomams (pvz., antinksčių krizė, stiprus galvos skausmas, akipločio susiaurėjimas) būtina skubi hospitalizacija, skiriamos didelės dozės steroidų (prednizolono 1 mg/kg/d. ar ekvivalentinė metilprednizolono dozė), praėjus ūmiai fazei palaipsniui dozė mažinama per 1 mėn. Antinksčių krizė gydoma pagal standartinius algoritmus.
4-ojo laipsnio imuninis hipofizitas	Gyvybei pavojingi simptomai, reikalinga neatidėliotina medicinos pagalba	

Santrumpa. AKTH – adrenokortikotropinis hormonas.

Hipofizito atveju skiriama trūkstamų hormonų pakaitinė terapija (fiziologinės steroidų dozės ir skydliaukės hormonai). Kai būna ir hipotirozė, ir antinksčių nepakankamumas, gydymą reikia pradėti nuo steroidų ir tik vėliau skirti skydliaukės hormonų, kad būtų išvengta antinksčių krizės. Gydymas pakaitine hormonų terapija daugumai ligonių yra skiriamas visą gyvenimą. Ligonį būtina siųsti endokrinologo konsultacijos visada, kai yra įtariamas ar patvirtintas hipofizitas. Imuninio hipofizito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–27 lentelėje.

Imunoterapijos sukelta hipotirozė. Ligoniams, kuriems skiriama imunoterapija, hipotirozė įtariama, jei atsiranda nepaaiškinamas nuovargis, svorio didėjimas, plaukų slinkimas, šalčio netoleravimas, vidurių užkietėjimas ar kiti hipotirozei būdingi simptomai. Laboratoriniai tyrimai, patvirtinantys hipotirozę, yra TTH padidėjimas ir LT4 (laisvo tiroksino) koncentracijos kraujyje sumažėjimas. Patvirtinus hipotirozę, skiriama pakaitinė skydliaukės hormonų terapija. Įtarus ar diagnozavus hipotirozę, ligonis siunčiamas pas endokrinologą diagnozei patikslinti ir gydyti. Imunoterapijos sukeltos hipotirozės sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–28 lentelėje.

8.4–28 lentelė. Imunoterapijos sukeltos hipotirozės sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Gydymo rekomendacijos
1-ojo laipsnio hipotirozė	Besimptomė; reikia stebėti klinikinius ir laboratorinių tyrimų duomenis	Gydymas sustabdomas, jei nepageidaujamas poveikis ≥3-iojo laipsnio. Gydymas atnaujinamas, kai simptomai sumažėja iki <2-ojo laipsnio. Pradedama pakaitinė hormonų terapija: jauniems ir sveikiems ligoniams skiriama levotiroksino 1,6 mcg/kg; vyresniems ligoniams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, dozė sumažinama iki 25–50 mcg.
2-ojo laipsnio hipotirozė	Yra hipotirozės simptomų, ribojančių instrumentinę veiklą dieną; reikalinga pakaitinė hormonų terapija	
3-iojo laipsnio hipotirozė	Hipotirozės simptomai ryškūs, ribojantys apsitarnavimą (įprastą kasdienę veiklą); reikalinga hospitalizacija	TTH ir LT4 tyrimai kartojami po 6–8 sav. nuo gydymo pradžios, koreguojama levotiroksino dozė. Jei TTH išlieka padidėjęs, pradinė levotiroksino dozė padidinama 12,5–25 mcg. Nustačius tinkamą levotiroksino dozę, tyrimai kartojami kas 12 mėn. ar pasikeitus ligonio būklei
4-ojo laipsnio hipotirozė	Gyvybei pavojingi simptomai, reikalinga neatidėliotina medicinos pagalba	

Santrumpos. LT4 – laisvas tiroksinas; TTH – tirotropinis hormonas.

Imunoterapijos sukelta hipertirozė. Hipertirozė diagnozuojama aptikus kraujyje padidėjusią LT4 (laisvo tiroksino) ar T3 (trijodtironino) koncentraciją ir sumažėjusią ar normalią TTH koncentraciją. Hipertirozė – būdingi tiroidito ar Greivzo (*Graves*) ligos simptomai. Skiriant gydymą imunoterapija dažniausiai pasitaiko hipertirozė dėl tiroidito. Hipertireozės simptomai yra svorio netekimas, širdies plakimo jausmas, karščio netoleravimas, tremoras, nerimas, viduriavimas ir kiti padidėjusio metabolinio aktyvumo simptomai. Šie simptomai gali būti menkai juntami, kai ligoniai naudoja beta adrenoblokatorius. Dažniausiai tiroiditas yra besimptomis, o įprastiniame kraujo tyrime randama padidėjusi T4 ar T3 koncentracija ir sumažėjusi ar normali TTH koncentracija. Tiroidito hipertirozės fazė išsivysto dažniausiai po 1 mėnesio nuo gydymo pradžios. Hipotirozės fazė išsivysto praėjus maždaug mėnesiui po hipertirozės fazės ar po 2 mėnesių nuo gydymo imunoterapija pradžios. Imunoterapijos sukelta hipertirozė gydoma konservatyviai, gydymą skiria endokrinologas. Imunoterapijos sukeltos hipertirozės sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–29 lentelėje.

8.4–29 lentelė. Imunoterapijos sukeltos hipertirozės sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

Nepageidaujamo poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Gydymo rekomendacijos
1-ojo laipsnio hipertirozė	Besimptomė; reikia stebėti klinikinius ir laboratorinių tyrimų duomenis	Gydymas sustabdomas, jei nepageidaujamas poveikis ≥3-iojo laipsnio. Gydymas atnaujinamas, kai simptomai sumažėja iki <2-ojo laipsnio. Skiriamas standartinis hipertirozės gydymas (skiria endokrinologas), simptomams malšinti papildomai galima skirti beta adrenoblokatorių (pvz., atenololio 25–50 mg/d.), dozę titruojant pagal širdies susitraukimų dažnį (siektinas <90 k./min.). LT4 tyrimas kartojamas kas 2 sav., vertinami klinikiniai simptomai. Greivzo liga gydoma pagal šios ligos gydymo algoritmus (gydo endokrinologas).
2-ojo laipsnio hipertirozė	Hipertireozės simptomai, ribojantys instrumentinę veiklą dieną; reikalinga skydliaukės veiklą slopinanti terapija	
3-iojo laipsnio hipertirozė	Hipertireozės simptomai ryškūs, ribojantys apsitarnavimą (įprastą kasdienę veiklą); reikalinga hospitalizacija	
4-ojo laipsnio hipertirozė	Gyvybei pavojingi simptomai, reikalinga neatidėliotina medicinos pagalba	

Imunoterapijos sukeltas pirmo tipo diabetas. Jei skiriant imunoterapiją atsiranda poliurija, polidipsija, pykinimas ir (ar) vėmimas, įtariamas I tipo cukrinis diabetas. Įprastiniu kraujo tyrimu aptinkama padidėjusi gliukozės koncentracija.

Endokrinologas patvirtina diagnozę ir skiria gydymą pagal standartines I tipo cukrinio diabeto gydymo rekomendacijas. Imunoterapijos sukelto I tipo cukrinio diabeto sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 8.4–30 lentelėje.

8.4–30 lentelė. Imunoterapijos sukelto I tipo cukrinio diabeto sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos.

I tipo cukrinio diabeto sunkumo laipsnis	Simptomai	Gydymo rekomendacijos
1	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >VNR–8,9 mmol/l	Gydymas imunoterapija sustabdomas, kai nustatomas bet kurio laipsnio I tipo CD su diabetine ketoacidoze; ligonis hospitalizuojamas, endokrinologas skiria gydymą pagal standartines rekomendacijas. Kai diagnozuojamas I tipo CD be diabetinės ketoacidozės, gydymas imunoterapija sustabdomas, jei yra ≥3-iojo laipsnio hiperglikemija. Skiriamas standartinis gydymas insulinu. Imunoterapinis gydymas atnaujinamas, kai glikemija sumažėja iki 1-ojo laipsnio. Gydymas insulinu tęsiamas. Ligonis mokomas dietinės mitybos, gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolės, rekomenduojami gyvensenos pokyčiai.
2	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >8,9–13,9 mmol/l	
3	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >13,9–27,8 mmol/l	
4	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >27,8. Gyvybei pavojinga būklė	

Santrumpos. CD – cukrinis diabetas; VNR – viršutinė normos riba.

Kiti imunoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai. Skysčio kaupimasis pleuros ertmėje dėl imunoterapijos pasitaiko gerokai rečiau nei pneumonitas. Sergant plaučių vėžiu šį nepageidaujamą poveikį reikia atskirti nuo skysčio kaupimosi pleuroje dėl plaučių vėžio progresavimo, širdinės dekompensacijos ir kitų priežasčių. Tuo tikslu atliekama diagnostinė pleuros punkcija ir pleuros skysčio tyrimai.

Plaučių sarkoidozė ar sarkoidinė reakcija. Diagnozuojama pagal standartinius sarkoidozės diagnostikos algoritmus, diferencijuojant nuo plaučių vėžio progresavimo, infekcinių komplikacijų. Gydymas imunoterapija sustabdomas, kai atsiranda kvėpavimo nepakankamumo požymių, sarkoidozė pažeidžia akis, miokardą, nervinį audinį ar inkstus, nustatoma su sarkoidoze susijusi hiperkalcemija. Skiriamas gydymas prednizolonu 1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinėmis metilprednizolono dozėmis), būklei pagerėjus steroidų dozė palaipsniui mažinama per 2–4 mėnesius.

Imunoterapijos sukekiamą artritą ar miozitą dažniausiai būna sunku diferencijuoti dėl didelio šių nusiskundimų dažnio bendroje populiacijoje. Dėl imunoterapijos nepageidaujamo poveikio pasitaiko vieno ar kelių sąnarių imuninis uždegimas, kuris gali sukelti greitą sąnario kremzlės destrukciją, neretai imunoterapijos sukelti pakitimai ir simptomai išlieka ir nutraukus imunoterapiją. Gydymui dažniausiai vartojamos vidutinės kortikosteroidų dozės, kartais papildomai tenka skirti ir kitų imunosupresantų (metotreksatą, sulfasalaziną, hidroksichlorokviną, TNF inhibitorius). Ligoniai turi būti siunčiami konsultuoti reumatologui, ypač tada, kai simptomai išlieka ilgiau kaip 6 savaites ar reikia >20 mg/d. prednizolono dozės, kurios nepavyksta sumažinti iki <10 mg/d. per 4 savaites.

Imuninis miokarditas ar perikarditas dėl imunoterapijos pasitaiko labai retai. Simptomai gali būti nespecifiniai, pavyzdžiui, nuovargis ir bendras silpnumas, ar tipiniai širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo požymiai (krūtinės skausmas, dusulys, kojų tinimas, padažnėjusio ar nereguliaraus širdies plakimo pojūtis). Imunoterapijos sukeliamą nepageidaujamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai galima įtarti, jei simptomai atsiranda ar greitai progresuoja praėjus keliems mėnesiams nuo imunoterapijos pradžios. Neretai kartu atsiranda ir kitų nepageidaujamų imunoterapijos poveikių.

Galimą imunoterapijos nepageidaujamų poveikių riziką širdies ir kraujagyslių sistemai reikia įvertinti prieš pradedant imunoterapiją, ypač jeigu jau anksčiau yra diagnozuotos kitos širdies ir kraujagyslių ligos. Prieš pradedant gydymą turi būti skiriama kardiologo konsultacija, atliekama „bazinė“ elektrokardiograma, širdies ultragarsinis tyrimas, kurie vėliau gali būti kartojami atsiradus simptomų. Su imunoterapija susijęs miokarditas gali būti mirties priežastis, todėl įtarus šį nepageidaujamą poveikį reikia kuo skubiau siųsti į ligoninę ištirti ir gydyti.

Su imunoterapija susijęs inkstų pažeidimas diagnozuojamas retai. Kartais būna intersticinis nefritas ar ūminis inkstų nepakankamumas. Inkstų pažeidimas pasitaiko dažniau, jei imunoterapija skiriama kartu su citotoksine chemoterapija.

Su imunoterapija susijęs nervų sistemos pažeidimas. Pavieniais atvejais gali būti imunoterapijos sukeltas autoimuninis encefalitas, miastenijos sindromas, Gileno ir Barė (*Guillain–Barré*) sindromas, periferinė sensomotorinė neuropatija, aseptinis meningitas ar skersinis mielitas. Įtarus šiuos pokyčius, skiriama neurologo konsultacija, jei nepageidaujamo poveikio sunkumas yra ≥2-ojo laipsnio.

Su imunoterapija susijęs akių pažeidimas taip pat labai retas. Dažniausias nepageidaujamas poveikis yra priekinis uveitas (užpakalinis uveitas ar panuveitas būna rečiau). Pasitaikė pavienių akiduobės uždegimo, episklerito, blefarito, regos nervo edemos ar periferinio opinio keratito atvejų. Atsiradus nusiskundimų dėl regos, ligonis siunčiamas konsultuoti oftalmologui. Skubi oftalmologo konsultacija reikalinga, jei akys parausta, patinsta vokai, atsiranda skausmas judinant akis ir vokus, dvejinimasis, akių judesiai tampa riboti.

Imunoterapijos nepageidaujamų poveikių gydymo gliukokortikoidais bendrosios taisyklės

Su imunoterapija siejami nepageidaujami poveikiai gydomi skiriant gliukokortikoidų, nesant pagerėjimo ar sunkesniais atvejais – ir (ar) kitų imunosupresantų. Tais atvejais, kai negalima paneigti infekcijos, kartu su gliukokortikoidais skiriama ir antibiotikų, arba antibiotikų nuo *Pneumocystis jirovecii* rekomenduojama skirti profilaktiškai, kai vartojama kortikosteroidų dozė ≥20 mg metilprednizolono ar ekvivalento. Jei gliukokortikoidai vartojami ilgesnį laiką, žarnyno opų profilaktikai

kartu skiriama ir protonų siurblio inhibitorių bei kalcio ir vitamino D papildų. Bendrosios gydymo gliukokortikoidais rekomendacijos pateikiamos 8.4–31 lentelėje.

Vis plačiau skiriant imunoterapiją, atsiranda daugiau klinikinės patirties diagnozuojant ir gydant su imunoterapija susijusius nepageidaujamus poveikius. Tikimės, kad laikui bėgant diagnostikos ir gydymo rekomendacijos taps konkretesnės ir aiškesnės.

Dažniausi plaučių vėžiui gydyti skiriamų vaistų sukeliami nepalankūs reiškiniai pateikiami 8.4–32 lentelėje.

8.4–31 lentelė. Bendrosios gydymo gliukokortikoidais rekomendacijos.

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis*	Gydymas gliukokortikoidais	Papildomos rekomendacijos
1 laipsnis	Gliukokortikoidų dažniausiai skirti nereikia.	Imunoterapija tęsiama.
2 laipsnis	Jei ligonis gali vartoti geriamuosius vaistus, skiriama 0,5–1 mg/kg/d. geriamojo prednizolono. Jei reikia leidžiamųjų vaistų, skiriama 0,5–1 mg/kg/d. metilprednizolono į veną; jei nėra pagerėjimo per 2–3 d., gliukokortikoidų dozė padidinama iki 2 mg/ kg/d. Kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤ 1-ojo laipsnio, gliukokortikoidų dozė palaipsniui mažinama per 4–6 sav.	Imunoterapija sustabdoma, kol skiriamas gydymas gliukokortikoidais. Imunoterapija atnaujinama, jei nepageidaujamas poveikis sumažėjo iki ≤1-ojo laipsnio, o kortikosteroidų dozė <10 mg/d. Profilaktiškai skiriama protonų siurblio inhibitorių.
3 laipsnis	Skiriamas gydymas prednizolonu 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinės metilprednizolono dozės). Jei nėra pagerėjimo per 2–3 d., papildomai skiriama kito imunosupresanto ar skiriamas kitas imunosupresantas. Kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤1-ojo laipsnio, gliukokortikoidų dozė palaipsniui mažinama per 4–6 sav. Jei reikia, skiriama simptomus slopinančių vaistų.	Imunoterapija sustabdoma, jei simptomai nesumažėja per 4–6 sav., gydymas imunoterapija visam laikui nutraukiamas. Dažniausiai gydymui skiriami gliukokortikoidai į veną. Profilaktiškai skiriama protonų siurblio inhibitorių. Jei >30 mg prednizolono dozę numatoma vartoti ilgiau nei 3 sav., skiriamas profilaktinis gydymas nuo pneumocistinės pneumonijos.
4 laipsnis	Skiriamas gydymas prednizolonu 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinės metilprednizolono dozės). Jei nėra pagerėjimo per 2–3 d., papildomai skiriama kito imunosupresanto ar skiriamas kitas imunosupresantas (pvz., infliksimabas). Jei reikia, skiriama simptomus slopinančių vaistų.	Imunoterapija visam laikui nutraukiama. Skiriamas gliukokortikoidas į veną. Profilaktiškai skiriama protonų siurblio inhibitorių. Jei >30 mg prednizolono dozę numatoma vartoti ilgiau nei 3 sav., skiriamas profilaktinis gydymas nuo pneumocistinės pneumonijos.

Pastaba. *Pagal NCI-CTCAE v.4 (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0*; liet. Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijai, versija 4.0).

8.4–32 lentelė. Kai kurių plaučių vėžiui gydyti skiriamų vaistų dažniausias nepageidaujamas poveikis.

Vaistas	Nepageidaujamas poveikis
Afatinibas	Niežulys, bėrimas, odos sausumas, fotosensibilizacija, pūlinis nago volelių uždegimas, intersticinė plaučių liga, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, nuovargis, galvos skausmas
Alektinibas	Vidurių užkietėjimas, periferinė ar generalizuota edema, raumenų skausmas, anemija, regos sutrikimas, bradikardija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, bėrimas
Atezolizumabas	Nuovargis, sumažėjęs apetitas, pykinimas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, periferinė neuropatija, pneumonitas, viduriavimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas, bėrimas, niežulys, raumenų ar sąnarių skausmas, hepatitas, elektrolitų disbalansas, nefritas, anemija, trombocitopenija
Bevacizumabas	Sutrikęs žaizdų gijimas, kraujavimas, virškinimo trakto perforacija, padidėjęs arterinis kraujospūdis, proteinurija, odos pažeidimas, trombozės
Ceritinibas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, hepatitas, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, vidurių užkietėjimas, bėrimas, stemplės sutrikimas, anemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, regos sutrikimas, perikarditas, pneumonitas, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje
Ciklofosfamidas	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, hemoraginis cistitas
Cisplatina	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, nefrotoksiškumas, periferinė sensorinė neuropatija, ototoksiškumas
Docetakselis	Kraujodaros slopinimas, nuplikimas, astenija, periferinė neuropatija, širdies, odos ir gleivinių pažeidimas, dusulys, hipotenzija, viduriavimas, skysčių kaupimasis, padidėjusio jautrumo reakcijos
Doksorubicinas	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, širdies, kraujagyslių, gleivinės pažeidimas, nuplikimas
Durvalumabas	Kosulys (ar kosulys su skrepliavimu), viduriavimas, bėrimas, karščiavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pilvo skausmas, niežulys, hipotirozė
Erlotinibas	Niežulys, bėrimas, odos sausumas, fotosensibilizacija, pūlinis nago volelių uždegimas, intersticinė plaučių liga, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, nuovargis, galvos skausmas
Etopozidas	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, nuplikimas, kepenų, gleivinės pažeidimas, hipotenzija
Gefitinibas	Niežulys, bėrimas, odos sausumas, fotosensibilizacija, pūlinis nago volelių uždegimas, intersticinė plaučių liga, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, nuovargis, galvos skausmas
Gemcitabinas	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, kepenų, inkstų, odos pažeidimas, dusulys, gripą primenentys simptomai
Irinotekanas	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, diarėja, gleivinių pažeidimas
Karboplatina	Kraujodaros slopinimas, dispepsija, gleivinių pažeidimas, periferinė neuropatija, hepatotoksiškumas, nefrotoksiškumas
Krizotinibas	Regos sutrikimas, šleikštulys, pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, tinimas, nuovargis

Necitumumabas	Veninė ar arterinė trombinė embolija, į aknę panašus bėrimas, trichomegalija, nagų ir nago guolio pokyčiai, elektrolitų balanso sutrikimai, infekcija
Nintedanibas	Neutropenija, sumažėjęs apetitas, periferinė neuropatija, mukozitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kraujavimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
Nivolumabas	Nuovargis, sumažėjęs apetitas, pykinimas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, periferinė neuropatija, pneumonitas, viduriavimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas, bėrimas, niežulys, raumenų ar sąnarių skausmas, hepatitas, elektrolitų disbalansas, nefritas, anemija, trombocitopenija
Osimertinibas	Viduriavimas, bėrimas, stomatitas, odos sausumas, intersticinė plaučių liga, QT intervalo pailgėjimas, pūlinis nago volelio uždegimas, trombocitopenija, anemija, neutropenija
Paklitakselis	Kraujodaros slopinimas, periferinė neuropatija, širdies ir gleivinių pažeidimas, nuplikimas, artralgija, mialgija, dusulys, hipotenzija, padidėjusio jautrumo reakcijos
Pembrolizumabas	Viduriavimas, pykinimas, apetito sumažėjimas, niežulys, bėrimas, sąnarių ir raumenų skausmas, nuovargis, anemija, trombocitopenija, hipofizitas, skydliaukės funkcijos sutrikimas, periferinė neuropatija, galvos skausmas, akių sausmė, galvos svaigimas, perikarditas, pneumonitas, mukozitas, periferinė edema, į gripą panašus negalavimas, hepatitas, nefritas
Pemetreksedas	Kraujodaros slopinimas, virškinimo trakto pažeidimas, inkstų pažeidimas, infekcija, nuplikimas, nuovargis
Ramucirumabas	Nuovargis, viduriavimas, hipertenzija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujo iškosėjimas, stomatitas, proteinurija, periferinė edema, elektrolitų disbalansas
Topotekanas	Kraujodaros slopinimas, febrili neutropenija, dispepsija
Vinkristinas	Kraujodaros slopinimas, neurotoksiškumas, dispepsija, nuplikimas; išsiliejęs į audinius sukelia jų nekrozę
Vinorelbinas	Kraujodaros slopinimas, neurotoksiškumas, dispepsija, nuplikimas; išsiliejęs į audinius sukelia jų nekrozę

Spindulinio plaučių vėžio sukeliamų nepalankių reiškinių gydymas

Kaip ir kiekvienas gydymas, spindulinis plaučių vėžio gydymas sukelia nepageidaujamų reakcijų ir komplikacijų, iš jų svarbiausios – ūminis ir lėtinis radiacinis pneumonitas, ezofagitas, odos bei kardiovaskulinės sistemos pažeidimai. Pažeidimų dažniui mažinti yra svarbios prevencijos priemonės, o atsiradus pirmiesiems požymiams skiriamas gydymas. Prevencijos priemonių visumą sudaro kritinių organų apsauga spindulinio gydymo metu ir vietiškai bei sistemiškai veikiantys vaistai. Siekiant numatyti spindulinės terapijos pažeidimų tikimybę ir apsaugoti ligonį nuo sunkių šalutinių reiškinių, dozimetrinio planavimo metu atsižvelgiama į kritinių organų toleranciją spindulinei terapijai ir leistinas apšvitinimo ribas.

Kritinių organų tolerancijos ir apšvitinimo ribos, kai vykdoma stereotaksinė spindulinė terapija, taip pat kliniškai grėsmingos komplikacijos viršijus leistinas ribas pateikiamos 8.4–33 lentelėje.

8.4–33 lentelė. Kritinių organų tolerancija ir leistinos apšvitinimo ribos.

Kritinis organas	Maksimali dozė Švitinamas tūris	Suminė dozė, kai skiriama VD 15–18 Gy, 3 fr	Suminė dozė, kai skiriama VD 12 Gy, 4–5 fr	Suminė dozė, kai skiriama VD 8–10 Gy, 5 fr	Komplikacijos viršijus leistiną ribą
Nugaros smegenys	Dmax <0,35 cm^3 (ml)	Dmax <21,9 Gy <0,35 cm^3 (ml) 18 Gy	Dmax <30 Gy <0,35 cm^3 (ml) 23 Gy	Dmax 30 Gy <0,25 cm^3 (ml) 22,5 Gy	Mielitas
Stemplė	Dmax <5 cm^3 (ml)	Dmax 25,2 Gy <5 cm^3 (ml) 17,7 Gy	Dmax <35 Gy <5 cm^3 (ml) 19,5 Gy	Dmax <27 Gy	Stenozė, fistulė
Peties rezginys	Dmax 3 cm^3 (ml)	Dmax <24 Gy 3 cm^3 (ml) 20,4 Gy	Dmax < 30,5 Gy 3 cm^3 (ml) 27Gy	Dmax 24 Gy 3 cm^3 (ml) 30 Gy	Neuropatija
Širdis, perikardas	Dmax <15 cm^3 (ml)	Dmax <30 Gy <15 cm^3 (ml) 24 Gy	Dmax <38 Gy <15 cm^3 (ml) 32 Gy	Dmax 30 Gy	Perikarditas
Aorta, plautinis kamienas	Dmax <10 cm^3 (ml)	Dmax <45G y <10 cm^3 (ml) 39 Gy	Dmax <53 Gy <10 cm^3 (ml) 47 Gy	Dmax <40 Gy	Aneurizma
Trachėja	Dmax <4 cm^3 (ml)	Dmax <30 Gy <4 cm^3 (ml) 15 Gy	Dmax <40 Gy <4 cm^3 (ml) 16,5 Gy	Dmax <30 Gy	Stenozė, fistulė
Pagrindinis bronchas	Dmax <0,5 cm^3 (ml)	Dmax <23,1 Gy <0,5 cm^3 (ml) 18,9 Gy	Dmax <30 Gy <0,5 cm^3 (ml) 21 Gy	Dmax <23 Gy	Stenozė ir atelektazė
Plautis	Dmax 1000 cm^3 (ml)	V20 <15 % 1000 cm^3 (ml) 12,4 Gy	V20 <15 % 1000 cm^3 (ml) 13,5 Gy	V20 <15 % 1000 cm^3 (ml) 13,5 Gy	Pneumonitas
Oda, poodis	Dmax <10 cm^3 (ml)	Dmax <33 Gy <10 cm^3 (ml) 30 Gy	Dmax <39,5 Gy <10 cm^3 (ml) 36,5 Gy	Dmax <32 Gy <10 cm^3 (ml) 30 Gy	Išopėjimas
Šonkauliai	Dmax <1 cm^3 (ml)	Dmax <36,9 Gy <1 cm^3 (ml) 28,8 Gy	Dmax <43 Gy <1 cm^3 (ml) 35 Gy	Dmax <35 Gy	Skausmas, savaiminis lūžis

Pastaba. Dmax – dozės maksimumas; Gy – grėjai; V – tūris; VD – vienkartinė dozė; V20 = bendrasis plaučių tūris – (minus) GTV. V20 <15 % – tai 20 Gy dozė, kuri neturi viršyti 15 proc. bendrojo plaučių tūrio. Bendras plaučių tūris apibrėžimas dozimetrinio planavimo sistemoje (pvz., *Varian Eclipse v15.5*). Kritinius organus apibrėžia gydytojas radioterapeutas pagal RTOG nurodytas gaires (*RTOG 1106 Required OARs* ir *RTOG0813*).

Plaučių pažeidimas. Plaučių pažeidimo tikimybė yra apskaičiuojama pagal dozės ir tūrio histogramas bei vidutinę plaučiams tenkančią dozę. Santykinai saugi yra 20 Gy dozė, kai neviršija 30–35 proc. plaučių tūrio, o vidutinė plaučių dozė – ne didesnė kaip 20 Gy. Jas viršijus kyla didelė plaučių pažeidimo tikimybė. Priklausomai

nuo spindulinės terapijos metodo (SBRT, chemospindulinis gydymas ar pooperacinis spindulinis gydymas) plaučių pažeidimo vertinimo kriterijai skiriasi, todėl labai svarbu juos žinoti.

Spindulinio pneumonito dažnis skiriant spindulinį gydymą kartu su chemoterapija yra 5–30 proc. Pažeidimo laipsnis vertinamas pagal Spindulinės terapijos onkologinės grupės (angl. *Radiation Therapy Oncology Group* – RTOG) ir bendrųjų nepageidaujamų efektų terminologijos kriterijus CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Įprastai antro ir trečio laipsnio radiacinio penumonito gydymui skiriami inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai, kodeinas, gliukokortikoidai (prednizolono 1–2 mg/kg/d. arba jo ekvivalento). Ketvirto laipsnio pneumonitui gydyti patariama skirti metilprednizolono intravenines injekcijas (2–4 mg/kg/d.), plataus veikimo spektro antibiotikus, deguonies terapiją ar dirbtinę plaučių ventiliaciją.

Stemplės pažeidimas. Stemplės pažeidimo tikimybei vertinti vieno metodo nėra. Manoma, kad vidutinė stemplei tenkanti dozė neturėtų būti didesnė kaip 34 Gy. Siekiant prognozuoti pospindulinio stemplės pažeidimo riziką, tikslinga vertinti stemplės gautos dozės ir tūrio santykį pagal dozės ir tūrio histogramą. Remiantis histograma, dozės neturi viršyti šių dydžių: mažiau negu 50 proc. stemplės tūrio gali tekti iki 35 Gy (V35 <50 proc.); mažiau negu 40 proc. stemplės tūrio gali tekti iki 50 Gy (V50 <40 proc.); mažiau negu 20 proc. stemplės tūrio gali tekti iki 70 Gy (V70 <20 proc.).

Ūminis stemplės pažeidimas atsiranda spindulinės terapijos metu ir iki 3 mėn. pabaigus gydymą. Pažeidimo laipsnis vertinamas pagal RTOG ir CTCEA v5 kriterijus. Jo dažnis priklausomai nuo parinktos gydymo taktikos yra nuo 5 proc. iki 30 proc. Vėlyva komplikacija yra stemplės striktūra, jos dažnis <5 proc.

Siekiant sumažinti stemplės pažeidimų dažnį, pirmiausia atkreipiamas dėmesys į mitybos korekciją. Pacientams rekomenduojama vengti maisto produktų, kurie traumuoja stemplės gleivinę. Rekomenduojama valgyti 5–6 kartus per dieną: 3 pagrindinius valgymus ir 2–3 užkandžius tarp jų. Pagrindinių valgymų metu pirmenybė teikiama šviežiai paruoštam, šiltam maistui. Reikėtų maitintis maistu, kurį lengva kramtyti ir nuryti (smulkintą, trintą, košės konsistencijos). Pavyzdžiui, tinka įvairios košės su sviestu ar pienu, makaronai ir sūris, kiaušinienė, pudingai, pieno kokteiliai. Rekomenduojama vengti blogai toleruojamo maisto, nevirto, karšto, aštrių prieskonių, rupiai maltų miltų duonos, taip pat sūraus, rūkyto, rūgštaus, šiurkštaus, sauso maisto (bulvių traškučių, kukurūzų spragėsių, skrebučių), bei maisto su rūgštimis: acto, raugintų, marinuotų produktų, labai karštų ar šaltų, gazuotų gėrimų, citrusinių vaisių sulčių (apelsinų, ananasų).

Atsiradus stemplės pažeidimui skiriami skausmą malšinantys ir rūgštingumą mažinantys vaistai [14]. Trečio laipsnio stemplės pažeidimo atveju gali prireikti mitybos palaikymo naudojant papildus, intravenines skysčių infuzijas, elektrolitų korekciją ir parenterinį maitinimą. Gydymui papildomai rekomenduojami tirpalai, kurių sudėtyje yra vietinio analgetiko, antacidinių vaistų ir nistatino.

Kraujodaros slopinimas. Hematologinės reakcijos chemospindulinio gydymo metu pasireiškia 70 proc. pacientų ir priklauso nuo chemoterapijos intensyvumo. Pažeidimo laipsnis įvertinamas pagal RTOG kriterijus. Įvertinus neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnį ir sunkumo laipsnį, skiriamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis preparatas. Taip pat rekomenduojama antibiotikų terapija.

Odos spindulinės reakcijos pasitaiko mažiau nei 10 proc. pacientų. Dažniausiai tai odos paraudimas ir pleiskanojimas. Įprastai rekomenduojamos profilaktinės ir gydomosios odos priežiūros priemonės. Dažniausios spindulinio dermatito gydymui naudojamos odos priežiūros priemonės yra odos drėkinamasis tepalas bei emulsija. Įvertinus, jog odos pažeidimo reakcija yra trečio ar ketvirto laipsnio, papildomai skiriama antibiotikų terapija.

Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas. Spindulinės terapijos sukelti šios sistemos pažeidimų tyrimai yra labai aktualūs ir Lietuvoje, ir visame pasaulyje. Manoma, jog širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas jonizuojančiąja spinduliuote ir sisteminiu gydymu nuo vėžio lemia prastesnį pacientų išgyvenamumą. Spindulinė terapija gali sukelti širdies nepakankamumą, ritmo ir laidumo sutrikimus, miokarditą, širdies vožtuvų nepakankamumą ir vainikinių kraujagyslių ligą. Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai tampa dar stipresni, kai spindulinė terapija yra skiriama kartu su chemoterapija ar imunoterapija.

Santykinai saugi vidutinė širdies dozė turėtų neviršyti 35 Gy (pageidautina <20 Gy), o 45 Gy dozė neviršyti 25 proc. širdies tūrio. Širdies pagrindui tenkanti vidutinė dozė turėtų būti ne didesnė nei 30,5 Gy, o aortai bei plautiniam kamienui – ne didesnė nei 46,3 Gy. Viršijus šiuos dydžius kyla didelė širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo tikimybė.

Daugėja įrodymų apie serume aptinkamų širdies nepakankamumo žymenų – troponino I (cTn I) ir N-galinio B tipo natriurezinio propeptido (NT-proBNP) tinkamumą ankstyvai širdies pažeidimo rizikai prognozuoti, kai skiriamas gydymas nuo vėžio. Taip pat į klinikinę praktiką diegiami miRNR (mažųjų ribonukleino rūgščių) žymenų tyrimai, kurie padėtų numatyti ankstyvą šio pažeidimo riziką. Anksti pradėjus gydymą, galima tikėtis geresnio pacientų išgyvenamumo. Europos kardiologų draugija yra išleidusi kardiovaskulinių pažeidimų prevencijos priemonių ir gydymo rekomendacijas.

Prevenciškai prieš spindulinį gydymą jo korekcijos tikslu ligonį rekomenduojama siųsti kardiologo konsultacijos, jei kairiojo skilvelio išstūmio frakcija yra <50 proc.

ir (ar) troponino I ir (ar) NT-proBNP kiekis padidėjęs ir viršija normą. Kai šie požymiai atsiranda spindulinės terapijos metu ar po jos, naujai sutrinka širdies ritmas (atliekama ir įvertinama EKG), reikėtų įtarti širdies pažeidimą ir taip pat siųsti pas kardiologą konsultuoti ir gydyti.

Nervų sistemos pažeidimas. Itin reta šiuolaikinės radioterapijos komplikacija yra *Lhermitte* sindromas (tranzitorinė mielopatija). Taip vadinama grįžtamoji kylančių juntamųjų neuronų demielinizacija dėl oligodendrocitų proliferacijos slopinimo po kaklo arba krūtinės ląstos radioterapijos. Maksimali saugi dozė nugaros smegenims neturi viršyti 50 Gy (Dmax 50 Gy).

Literatūra

1. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. BMC Pulm Med 2021; 21: 9.
2. Baker S, Fairchild A. Radiation-induced esophagitis in lung cancer. Lung Cancer (Auckl) 2016; 7: 119–127.
3. Billiet C, Peeters S, De Ruysscher D. Focus on treatment complications and optimal management: radiation oncology. Transl Lung Cancer Res 2014; 3: 187–191.
4. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2018; 29(suppl 4): iv126–iv142.
5. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR et al. Long-term results of NRG Oncology RTOG 0617: standardversus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2020; 38: 706–714.
6. Brahmer JR, Govindan R et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). J Immunother Cancer 2018; 6: 75–89.
7. Brzezinski K. Chemotherapy-induced polyneuropathy. Part I. Pathophysiology. Contemp Oncol 2012; 16: 72–78.
8. Califano R, Tariq N, Compton S. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK. Drugs 2015; 75: 1335–1348.
9. Challand T, Thureau S, Dubray B, Giraud P. Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management. Cancer Radiother 2012; 16: 364–371.
10. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1341–1346.
11. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21: 248–251.
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2012; 23: 155–166.
13. Danila E, Cicėnas S, Laurinavičius A, Zablockis R ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės. Antrasis papildytas leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2018.
14. Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E ir kt. Klinikinė pulmonologija. Penktasis papildytas leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2021.
15. Dikken C. GP and community guidelines for the treatment of chemotherapy complications. NHS 2010. Approved by the Network Chemotherapy group.
16. Dorr VJ. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. Semin Oncol 1998; 25: 560–570.

17. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 109–122.
18. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl 4): iv119–iv142.
19. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008; 358: 2482.
20. Hussein A. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. South Med J 1993; 86: 498.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017; 136: e137–e161.
22. Jang JY, Kim SS, Song SY, Kim YJ, Kim SW, Choi EK. Radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer receiving chemoradiotherapy and an immune checkpoint inhibitor: a retrospective study. Radiat Oncol 2021; 16: 231.
23. Johnson-Hart CN, Price GJ, Faivre-Finn C, Aznar MC, van Herk M. Residual setup errors towards the heart after image guidance linked with poorer survival in lung cancer patients: do we need stricter IGRT protocols? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 102: 434–442.
24. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO clinical practice guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31: 1306–1319.
25. King PD, Perry M C. Hepatotoxicity in chemotherapy. Oncol 2001; 6: 162–176.
26. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v111–v118.
27. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. Clin Kidney J 2014; 7: 11–22.
28. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C et al e. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2018; 29(suppl 4): iv111–iv125.
29. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022; 23: e333–e465.
30. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C, Osorio EV, Faivre-Finn C, Van Herk M. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. Eur J Cancer 2017; 85: 106–113.
31. Melosky B, Hirsh V. Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs. Front Oncol 2014; 4: 1–6.
32. Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J. Management of EGFR TKI-induced dermatologic adverse events. Curr Oncol 2015; 22: 123–132.
33. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. Int J Clin Oncol 2018; 23: 410–420.
34. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, Komiyama T, Tanaka S et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: A good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. Lung Cancer 2003; 40: 79–84.
35. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012; 23: 167–173.
36. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(suppl 5): v139–v151.

37. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Ann Oncol 2000; 11: 509–513.
38. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer 2017; 5: 95–122.
39. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Neurol 2002; 249: 9–17.
40. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapyand radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v119–v133.
41. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with ALK inhibitors. Curr Oncol 2014; 21: 19–26.
42. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021; 39: 4073–4126.
43. Schrijvers D, Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Ann Oncol 2010; 21: 244–247.
44. Sheng L, Cui X, Cheng L, Chen Y, Du X. Risk factors of grade ≥ 2 radiation pneumonitis after gemcitabine induction chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. Radiat Oncol 2019; 14: 229.
45. Skin toxicity of chemotherapy drugs. Internetinė prieiga: http://www.dermnetnz.org/reactions/chemotherapy-toxicity.html/#9.
46. Steponavičienė R, Jonušas J, Griškevičius R, Venius J, Cicėnas S. A pilot study of safer radiation dosage to the heart and its subregions. Medicina (Kaunas) 2021; 57: 320.
47. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Achufusi A, Armand P et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20: 387–405.
48. Wintner LM, Giesinger JM, Sztankay M, Bottomley A, Holzner B; EORTC Quality of Life Group. Evaluating the use of the EORTC patient-reported outcome measures for improving inter-rater reliability of CTCAE ratings in a mixed population of cancer patients: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020; 21: 849.
49. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 2768–2801.

8.5 Mityba sergant plaučių vėžiu

Klinikinių tyrimų duomenimis, vėžiu sergantiems ligoniams mitybos nepakankamumas būna maždaug du kartus dažniau negu kitomis ligomis sergantiems asmenims. Jis būdingas 34–69 proc. plaučių vėžiu sergančių ligonių. Mitybos nepakankamumas turi neigiamą poveikį plaučių vėžio eigai ir prognozei, gydymo galimybėms, gyvenimo kokybei, fiziniam pajėgumui, ligos prognozei, didina sveikatos priežiūros išlaidas. 10–20 proc. vėžiu sergančiųjų asmenų mirties priežastis yra ne pati liga, o mitybos nepakankamumas.

Išsekimas, maistinių medžiagų trūkumas dažniau pasitaiko III ar IV stadijos plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurie gydomi radioterapija, ypač kai kartu skiriama chemoterapija ar yra stemplės pažeidimas (pvz., radiacinis ezofagitas, radioterapijos ar chemoterapijos sukeltas mukozitas).

Dažniausi su mitybos nepakankamumo vystymusi susiję simptomai ir juos skatinančios priežastys yra nuovargis, apetito praradimas, pakitęs skonio, kvapo jutimas, pakitęs maisto rinkimasis ar maisto produktų vengimas, pykinimas, vėmimas, disfagija, ryklės ar burnos skausmas, dusulys, depresija, nerimas.

Dažniausiai mitybos nepakankamumas pasireiškia dar iki diagnozės nustatymo, medikamentinio gydymo metu ir iki 6 sav. po spindulinio gydymo.

Norint pasiekti geresnį gydymo efektą, būtina užtikrinti visaverčių maistinių medžiagų gavimą. Todėl svarbi nuolatinė mitybos priežiūra, esant poreikiui – laiku paskirta mitybos terapija, papildai. Ligonio mitybos būklė turi būti vertinama ir, jei reikia, koreguojama jau vėžio diagnostikos laikotarpiu, o mitybos terapija skiriama kartu su antineoplaziniu gydymu.

Europos klinikinės mitybos ir metabolizmo draugija rekomenduoja visų lokalizacijų vėžiu sergantiems asmenims reguliariai, jau nuo vėžio diagnozės patvirtinimo, vertinti ligonio mitybos būklę – suvalgomo maisto kiekį ir įvairovę, kūno masės ir kūno masės indekso kitimą.

Mitybos nepakankamumas. Tai būklė, sukelta sumažėjusio maisto medžiagų suvartojimo arba įsisavinimo. Ji lemia pakitusią kūno sandarą, susilpnėjusią fizinę ir psichinę būklę, blogesnes ligos baigtis.

Mitybos nepakankamumo diagnostika prasideda nuo antropometrinių rodiklių vertinimo. Populiariausias rodiklis – kūno masės indeksas (žr. 8.5–1 lentelę). Mitybos nepakankamumas apima ne tik baltymų ir energijos trūkumą (išsekimą, su-

liesėjimą), bet ir išsekimą dėl mikronutrientų (vitaminų, mineralinių medžiagų) trūkumo. Todėl visapusiškai mitybos nepakankamumo diagnostikai kartu su kūno masės indeksu vertinami ir kiti duomenys: kūno masės kaita paskutinių vieno, trijų, šešių mėnesių laikotarpiu, kūno masės kitimai per gyvenimą, maitinimosi ypatumai (įvairių dietų laikymasis, maisto produktų netoleravimas), kraujo laboratorinių tyrimų pokyčiai (baltymai, elektrolitai, mikroelementai, vitaminai).

8.5–1 lentelė. Mitybos nepakankamumo vertinimas pagal kūno masės indeksą

KMI (kūno masės indeksas: svoris (kg): ūgis (m^2)	≤18,5	Labai maža kūno masė	Mitybos nepakankamumas (MN)
	18,5–20	Maža kūno masė	MN galimas, vertinti papildomus duomenis, klinikinius simptomus*
	20–24,9	Normali kūno masė	MN galimas, vertinti papildomus duomenis, klinikinius simptomus*
	30,0–34,9	Pirmo laipsnio nutukimas	MN galimas, vertinti papildomus duomenis, klinikinius simptomus*
	35,0–39,9	Antro laipsnio nutukimas	MN galimas, vertinti papildomus duomenis, klinikinius simptomus*
	≥40	Trečio laipsnio (morbidinis) nutukimas	MN galimas, vertinti papildomus duomenis, klinikinius simptomus*

Pastaba. MN gali būti ir esant nutukimui. *Vertinti kraujo bendrojo baltymo koncentraciją ir kt. (žr. tekstą).

Energijos poreikis. Nepakankama mityba lemia mitybos nepakankamumą. Norint išlaikyti tinkamą mitybos būklę, išvengti kūno masės mažėjimo, ligonio gaunamų kalorijų turi būti tiek, kad užtikrintų jo poreikius. Energijos (kalorijų) poreikiai susideda iš: ramybės energijos poreikio, fizinio aktyvumo. Labai maža dalis kalorijų reikalinga maisto virškinimo paskatintai termogenezei.

Vėžiu sergantiems pacientams ramybės energijos poreikiai gali būti sužinomi netiesioginės kalorimetrijos metodu. Šis metodas įvardijamas kaip aukso vertės standartas. Netiesioginė kalorimetrija leidžia įvertinti individualius ligonio poreikius.

Apie 50 proc. vėžiu sergančių ligonių ramybės kalorijų poreikis yra didesnis negu atitinkamo amžiaus, lyties, sudėjimo sveikų asmenų, t. y. kas antras vėžiu sergantis ligonis yra hipermetabolinės būklės. Tai padidina jo energijos poreikius, palyginti su sveikais asmenimis. Kita vertus, dauguma vėžiu sergančių ligonių nėra fiziškai aktyvūs, kaip sveiki asmenys, taigi jų fizinio aktyvumo kalorijų poreikis mažesnis. Todėl, kai nėra galimybės atlikti netiesioginės kalorimetrijos, energijos poreikius vėžiu sergančiam asmeniui galima skaičiuoti taip pat, kaip sveikam žmogui (nors ramybės kalorijų poreikis didesnis, fizinio aktyvumo kalorijų poreikis mažesnis). Energijos poreikiai skaičiuojami pagal esamą kūno masę – 25–30 kcal/kg/d.

Baltymų poreikis. Vėžiu sergančio ligonio raumenų baltymų sintezė nesutrinka. Tačiau sergant plaučių vėžiu (dėl gretutinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, lėtinės hipoksemijos, nejudrumo) neretai būna sarkopenija (skeleto raumenų nykimas), kuri blogina ligonio būklę ir prognozę. Todėl būtina užtikrinti pakankamą su maistu gaunamų aminorūgščių kiekį. Baltymų poreikis vėžiu sergančiam ligoniui skaičiuojamas pagal esamą kūno masę. Rekomenduojama, kad baltymų pacientas gautų ne mažiau kaip 1 g/kg/d. (idealiu atveju gautų 1,5 g/kg/d.).

Vitaminų, mineralinių medžiagų poreikis. Daugiau negu 50 proc. vėžiu sergančių asmenų savarankiškai vartoja papildus ar alternatyvios medicinos produktus. Į tai būtina atsižvelgti. Rekomenduojama užtikrinti mikronutrientų (vitaminų, mineralinių medžiagų, elektrolitų) poreikius pagal rekomenduojamas jų paros normas. Vengti didelių mikronutrientų dozių, išskyrus tuos atvejus, kai įrodytas konkrečios maistinės medžiagos trūkumas.

Rezistentiškumas insulinui. Ligoniams, kuriems yra kūno masės mažėjimas bei rezistentiškumas insulinui, rekomenduojama didinti riebalų procentą dietoje, mažinti angliavandenių. Tuo siekiama padidinti maisto energijos tankį ir mažinti glikemiją.

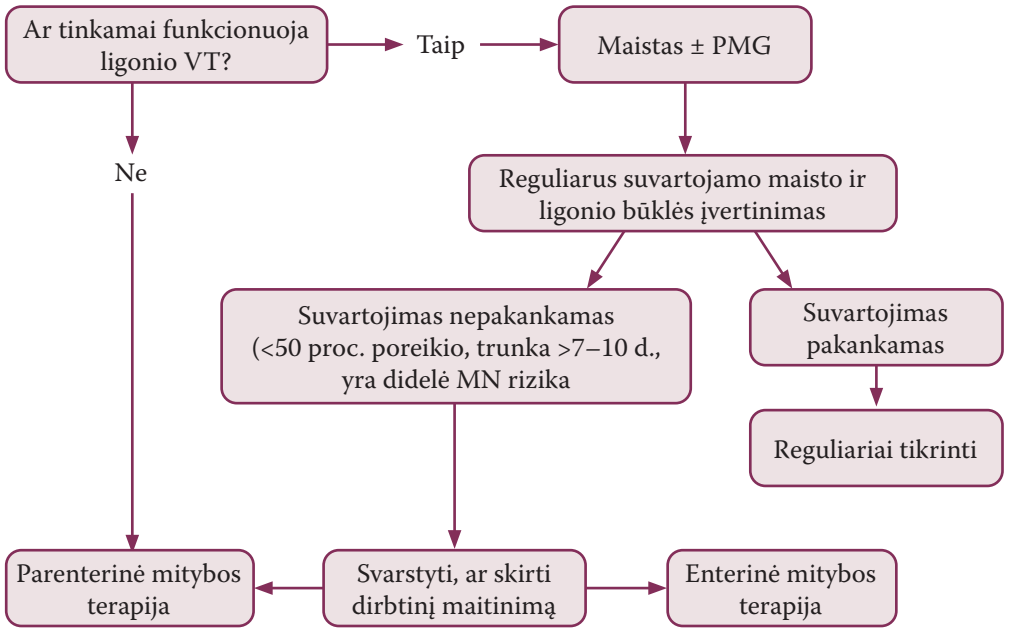
Dėl rezistentiškumo insulinui gliukozės patekimas į raumenų ląsteles bei oksidacija vyksta sunkiau, o riebalų metabolizmas nekinta, kartais net intensyvėja. Todėl galima sumažinti angliavandenių ir padidinti riebalų kiekį dietoje. Riebalai šių ligonių organizme kokybiškai naudojami kaip energijos šaltinis.

Mitybos terapija. Tai gydymo procedūra, apimanti mitybos būklės įvertinimą, energijos, baltymų, elektrolitų, vitaminų, mikroelementų ir vandens poreikio įvertinimą, įprastų maisto produktų skyrimą bei infuziją skystų per burną skiriamų dietų arba dirbtinio maitinimo pavidalu, klinikinės būklės stebėjimą ir optimalaus pasirinkto maitinimo būdo užtikrinimą. Mitybos terapijos tikslas – pagerinti arba išlaikyti esamą mitybos būklę ar (ir) užtikrinti tinkamą gydymo eigą, pagerinti prognozę.

Mitybos būdai. Kai yra poreikis, vėžiu sergantiems asmenims visų pirma būtina didinti įprasto suvalgomo (*per os*) maisto kiekį, parinkti individualų maitinimosi režimą, maisto produktus, papildus. Nuo diagnozės patvirtinimo, net ir nesant kūno masės mažėjimo, būtina užtikrinti tinkamą baltymų ir energijos kiekį, gaunamą su maistu, į racioną galima įtraukti papildomojo maitinimo gėrimus (tai specialios medicininės paskirties produktas – koncentruotas maistinių medžiagų šaltinis, aprūpinantis reikiamu energijos, baltymų, kitų maistinių medžiagų kiekiu).

Mitybos terapija enteriniu ar parenteriniu būdu skiriama kai žmogus įprastu būdu (*per os*) ilgiau kaip savaitę gauna mažiau negu 50 proc. jam reikalingo maisto porcijos. Mitybos terapija, išnaudojus įprasto maitinimo korekcijos galimybes, pradedama nuo enterinio maitinimo.

Enterinis maitinimas – tai maisto arba maistinių medžiagų, energijos, elektrolitų, vitaminų, mikroelementų skyrimas į virškinimo traktą kitokiu būdu, nei per burną. Jei enterinis maitinimas nepakankamas arba negalimas, pradedamas parenterinis (skiriant į veną) maitinimas.



8.5-1 pav. Mitybos būdo parinkimas (pagal [15]). VT – virškinimo traktas, MN – mitybos nepakankamumas, PMG – papildomojo maitinimo gėrimai (specialios paskirties medicininis maistas).

Mitybos būdo parinkimo principai pateikiami 8.5–1 paveiksle.

Apskritai, mokslinių duomenų apie dietų ir maisto papildų poveikį sergant vėžiu, kai nėra mitybos nepakankamumo, vis dar stinga. Nors klinikinėje praktikoje kartais tuo tikslu skiriama megestrolio acetato, įvairių tyrimų metaanalizė teigiamo jo poveikio ligonių būklei nepatvirtino.

Mitybos terapiją rekomenduojama pradėti kuo anksčiau, net ir nesant mitybos nepakankamumo. Siūloma, kad plaučių vėžiu sergantis ligonis būtų konsultuojamas gydytojo dietologo patvirtinus diagnozę ir gydymo metu pagal poreikį.

Vėžiu sergantiems ligoniams nereikėtų laikytis jokių maitinimąsi ribojančių dietų. Nerekomenduojami racionai, kuriuose išbraukiamos maisto produktų grupės,

griežtai draudžiami kai kurie produktai. Sergant vėžiu yra didelė mitybos nepakankamumo rizika. Raciono apribojimai tą riziką dar padidina. Nėra mokslu pagrįstų dietų, kurios padėtų išgydyti vėžį ar lemtų ligos remisijos trukmę. Tik maistinių medžiagų užtikrinimas vartojant įvairius produktus yra naudingas sveikatai.

Papildai, kurių skyrimą reikėtų svarstyti. Vitaminas D. Siekti optimalios koncentracijos (75–125 nmol/l ar 30–50 nml). Jei pacientas pastaruosius vienus metus nevarto vitamino D papildų, skirti kasdien po 4 000 VV 2 mėn. *per os* arba purškiama forma į burną arba po 50 000 VV 2 ml ampulėmis *per os* 1 k./sav. 8 sav.

Gali būti skiriama profilaktinė dozė (nuo spalio iki balandžio mėnesio) po 1 000 VV kasdien *per os* arba purškiama forma arba po 25 000 VV 1 ml ampulėmis *per os* 1–2 k./mėn. (priklausomai nuo poreikio).

Omega 3 RR-EPR (eikozapenteno rūgštis). Tinkama dozė veikia prieš svorio netekimą bei raumenų praradimą, moduliuoja imuninį atsaką, pagerina vėžinės kacheksijos būklę, gerina gyvenimo kokybę, veikia neuroprotektiškai, mažina uždegimą, teigiamai veikia ir stiprina gydymo nuo vėžio efektyvumą. Rekomenduojama dozė – ne mažesnė negu 1,8 g/d.

Mitybos reikšmė plaučių vėžio patogenezėje. Apskritai, maistas turi menką poveikį plaučių vėžio raidai. Su maistu susiję plaučių vėžio vystymąsi skatinantys veiksniai yra šie: arsenas geriamajame vandenyje, β karoteno papildų vartojimas didelėmis, rekomenduojamas paros normas viršijančiomis dozėmis, gausus raudonos mėsos, perdirbtų, rūkytų mėsos gaminių vartojimas, nesaikingas alkoholinių gėrimų vartojimas.

Plaučių vėžio riziką galimai mažinantys veiksniai:

- Daug rūkę bei rūkantys asmenys plaučių vėžio riziką gali sumažinti padidindami daržovių ir vaisių kiekį racione, įtraukdami daugiau maisto produktų (bet ne sintetinių papildų), kuriuose gausu vitamino C.
- Tikėtina, kad maistas (bet ne sintetiniai papildai), turtingas retinolio, β karoteno, karotinoidų, palankiai veikia sveikatą, apsaugodamas nuo plaučių vėžio.
- Yra duomenų, kad niekada nerūkiusiems asmenims maistas, kuriame yra daug izoflavonoidų (ankštiniai augalai – pupos, lęšiai, žirniai), mažina plaučių vėžio riziką.

Literatūra

1. Agarwal E, Ferguson M, Banks M, Bauer J, Capra S, Isenring E. Nutritional status and dietary intake of acute care patients: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. Clin Nutr 2012; 31: 41–47.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017; 36: 11–48.
3. Brasky TM, White E, Chen CL. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. J Clin Oncol 2017; 35: 3440–3448.
4. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: A systematic research review. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 137–153.
5. Duan B, Zhang Y, Wang X, Zhang Y, Hou Y et al. Effect of megestrol acetate combined with oral nutrition supplement in malnourished lung cancer patients: a single-center prospective cohort study. Front Nutr 2021; 8: 654194.
6. Everitt S, Krishnasamy M, Duffy M, Briffa S. Utilising evidence to inform acute toxicity scoring for patients receiving radiation therapy for lung cancer. Aust J Cancer Nurs 2011; 12: 4–9.
7. Heath AK, Muller DC, van den Brandt PA, Critselis E, Gunter M et al. Diet-wide association study of 92 foods and nutrients and lung cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study and the Netherlands Cohort Study. Int J Cancer 2022. Epub ahead of print.
8. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. J Parenter Enteral Nutr 2014; 38: 196–204.
9. World Cancer Research Fund. https://www.wcrf.org/.
10. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support Care Cancer 2014; 22: 181–187.
11. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, Okamoto K, Kaku R et al. Sarcopenia increases the risk of post-operative recurrence in patients with non-small cell lung cancer. PLoS One 2021; 16: e0257594.
12. Ligibel JA, Bohlke K, Alfano CM. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline summary and Q&A. JCO Oncol Pract 2022. Epub ahead of print.
13. Lim YL, Teoh SE, Yaow CYL, Lin DJ, Masuda Y et al. A systematic review and meta-analysis of the clinical use of megestrol acetate for cancer-related anorexia/cachexia. J Clin Med 2022; 11: 3756.
14. Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F; SCRINIO Working Group. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. Support Care Cancer 2012; 20: 301–309.
15. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr 2021; 40: 2898–2913.
16. Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. Eur J Cancer 2008; 44: 1238–1242.
17. Ravasco P. Nutrition in cancer patients. J Clin Med 2019; 8: 1211.
18. Read JA, Choy ST, Beale P, Clarke SJ. An evaluation of the prevalence of malnutrition in cancer patients attending the outpatient oncology clinic. Asia Pac J Clin Oncol 2006; 2: 80–86.
19. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. Clin Nutr 2005; 24: 801–814.
20. Watterson C, Fraser A, Banks M et al. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care. Nutrition and Dietetics 2009; 66: S1–S34.

8.6 Papildomi plaučių vėžio gydymo būdai

Sergant plaučių vėžiu sutrinka ne tik kvėpavimo sistemos, bet ir viso žmogaus organizmo veikla. Įprastinių ir papildomų gydymo metodų, skiriamų onkologine liga sergančiam asmeniui, visuma vadinama integracine medicina. Integracinė medicina – tai sąjūdis, pripažintas Šiaurės Amerikoje ir Kinijoje. Jis sparčiai plinta Vidurio Rytų ir žemyninės Europos šalyse, ypač Skandinavijoje. Daugelis žmonių mano, kad integracinė medicina ir alternatyvusis gydymas – tai sinonimai. Taip nėra. Alternatyvusis gydymas apima visus gydymo metodus, kurių nemoko tradicinės medicinos mokyklos. Šių metodų diapazonas labai platus – nuo svarbių ir vertingų, atitinkančių pagrindines šiuolaikines medicinos kryptis, iki beprasmiškų ir net pavojingų. Pastaruoju metu alternatyviojo gydymo terminas įtrauktas į platesnę sąvoka – papildomasis ir alternatyvusis gydymas. Nei „alternatyvusis“, nei „papildomasis“ neatspindi integracinės medicinos esmės. Pirmasis terminas reiškia, kad įprasti gydymo metodai pakeičiami kitais metodais, o antrasis – kad papildomasis gydymas pradedamas skirti vėliau.

Integracinę onkologiją galima apibūdinti kaip racionalų, įrodymais pagrįstą konvencinių gydymo metodų ir papildomų intervencijų sujungimą į vientisą individualią asmens gydymo sistemą, kuri apima ne tik paties vėžio, bet ir ligonio kūno, proto ir sielos gydymą. Sunku tiksliai apskaičiuoti, kiek sergančių vėžiu ir pasveikusių po gydymo žmonių naudojo papildomus gydymo metodus, tačiau tokių yra nemažai ir jų vis daugėja. Daugelis neinformuoja savo gydytojų apie papildomąjį gydymą bijodami, kad gydytojai tai uždraus arba atsisakys gydyti. Kiti pripažįsta, kad gydantys gydytojai neturi nei pakankamai laiko, nei pakankamai žinių, kad atsakytų į ligonių klausimus apie papildomus gydymo būdus, todėl jie papildomojo gydymo imasi savarankiškai.

Be to, ligoniai dažnai nepasitarę vartoja netinkamas liaudies medicinos priemones vėžio profilaktikai: geria žibalą, dėmėtųjų maudų, mėlynųjų kurpelių, musmirių, rupūžių tinktūras, vartoja barsukų ir bebrų taukus ir liaukas. Šios priemonės dėl savo agresyvių dervų, alkaloidų ir kitų vėžio ląstelių neveikiančių medžiagų ne vieną ligonį privertė atsidurti intensyviosios terapijos skyriuje.

Toliau šiame straipsnyje bus aptariami vaistingieji augalai, vartojami plaučių vėžiui gydyti. Kai kurie chemoterapijos preparatai yra augalinės kilmės (pvz., paklitakselis iš kukmedžių žievės, vinkristinas, vinblastinas ir vinorelbinas iš visžalio augalo – rausvosios žiemės). Tikėtina, kad bus sukurta daugiau antineoplazinių ir imunomoduliuojamųjų augalinės kilmės vaistų. Vaistingųjų augalų vartojimas onkologijoje

pagrįstas sinergine hipoteze, kad gerai parinktų veikliųjų medžiagų derinys iš vienos ar kelių augalų rūšių turės sinerginį poveikį nuo vėžio. Pavyzdžiui, saldymedžio šakniastiebių (*Glycyrrhiza glabra*) ekstrakto flavonoidai (flavonai, flavonalai, izoflavonai, chalkonai, likochalkonai ir dihidrochalkonai) pasižymi antinavikinėmis, antioksidacinėmis, antimutageninėmis ir kitomis savybėmis.

Iš *Glycyrrhiza glabra* išskirtas likoagrochalkonas pasižymi stipriu veikimu prieš krūties, plaučių, skrandžio, gaubtinės žarnos, inkstų, kepenų piktybinius navikus ir leukemiją. Glicirizinas slopina plaučių vėžio ir fibrosarkomos augimą ir plitimą. Glicirizino rūgštis saugo nuo aflatoksinų (kai kurių grybų gaminamų kancerogenų). Saldymedis stimuliuoja organizmo imuninės sistemos atsaką ir mažina gaubtinės žarnos vėžio ir estrogenams teigiamo krūties vėžio riziką. *In vitro* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad likviritinas, izolikviritinas ir izolikvirigeninas slopina nuo p53 priklausomą veikimo mechanizmą ir kryžmiškai sutrikdo jo aktyvumą. Todėl šiuos polifenolius galima vertinti kaip potencialias papildomąsias medžiagas plaučių vėžiui gydyti.

Ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais patvirtintas česnako, ciberžolės, žaliosios arbatos, amalo, kvercetino, bromelaino, dagio, kulkšnės, ašvagandos (*Withania somnifera*) ir vaistinių grybų – įvairiaspalvės kempės (*Trametes versicolor*), reiši (*Ganoderma lucidum*), šitakio (*Lentinus edodes*) ir maitakio (*Grifola frondosa*), priešvėžinis ir imunomoduliuojamasis poveikis. Daugiau apie maistinių medžiagų poveikį rašoma 1.2 sk. „Plaučių vėžio rizikos veiksniai ir profilaktika“ ir 8.5 sk. „Mityba sergant plaučių vėžiu“.

Deja, dažniausiai viso augalo ar augalo veikliųjų medžiagų derinių tyrimai nebuvo atliekami tradicinių krypčių onkologų tyrėjų. Tais atvejais, kai viso augalo tyrimai vis dėlto buvo atliekami, jų vertę menkino tiriamų natūraliųjų produktų taksonominio, cheminio ir bioeksperimentinio įvertinimo stoka. Augalų vartojimo onkologijoje tyrimai gali būti sėkmingi tik tada, kai bus pasiektas moksliškai pagrįstas sutarimas dėl to, kokius augalus, kokias jų dalis ir kokias veikliąsias medžiagas reikia tirti, kad būtų patvirtintas jų veiksmingumas.

Vaistingųjų augalų vartojimas plaučių vėžiui išvengti ir gydyti. Galimos kelios vaistingųjų augalų vartojimo indikacijos:

- vėžio ir metastazių prevencija didelės rizikos grupės ligoniams (pvz., *Lidonium*);
- tradicinio gydymo nepageidaujamų reiškinių mažinimas (pvz., *Propolis*);
- kaip adjuvantinė priemonė, pagerinanti chemopreparatų veiksmingumą ir saugumą;
- kaip imunomoduliatorius vėžio atkryčių prevencijai po gydymo;
- kaip uždegimą slopinančios medžiagos.

Įvairių vaistažolių mišinio veiksmingosios medžiagos rekomenduojamos plaučių vėžio profilaktikai, saugantis ligos atkryčio ar progresavimo po gydymo ar tuo atveju, kai specifinis medikamentinis plaučių vėžio gydymas negalimas.

Vaistažolių mišinio pavyzdys. Sudėtis: paprastojo saldymedžio (*Glycyrrhiza glabra L.*) šakniastiebių 100 g; mažosios liepos žiedų (*Tilia cordata Mill.*) 100 g; pavasarinės raktažolės (*Primula veris L.*) žiedų ir lapų 50 g; tamsiosios plautės (*Pulmonaria obscura Dumort*) žolės 50 g; paprastojo raudonėlio (*Origanum vulgare L.*) žolės 50 g; paprastojo čiobrelio (*Thymus serpyllum L. em. Fries*) 50 g; raudonojo dobilo (*Trifolium pratense L.*) žiedynų ir žolės 50 g; plačialapio gysločio (*Plantago major L.*) lapų 50 g; paprastosios avietės (*Rubus ideus L.*) uogų ir lapų 50 g; trispalvės našlaitės (*Viola tricolor L.*) žolės 50 g; vaistinio šalavijo (*Salvia officinalis L.*) lapų 30 g.

Piktybinių navikų chemoprevencija – tai natūralių, sintetinių ar biologinių medžiagų vartojimas siekiant nuslopinti, sustabdyti ar pakeisti kancerogenzės kryptį. Chemoprevencija pagrįsta koncepcija, teigiančia, kad piktybinis navikas atsiranda tam tikroje srityje, o kancerogenezės procesas yra laipsniškas. Keliama hipotezė, kad kancerogenezės biologinio proceso nutraukimas gali pakeisti jos kryptį ar ją nuslopinti. Per pastarąjį dešimtmetį plaučių vėžio chemoprevencijos klinikiniuose tyrimuose dalyvavo daugiau kaip 70 000 asmenų. Buvo tirti įvairūs maisto papildai, retinoidai, karotenoidai, vitaminai (vitaminai C, A, E), folio rūgštis, selenas. Tačiau tyrimų rezultatai nepatvirtino chemoprevencijos svarbos mažinant sergamumą plaučių vėžiu. Pavyzdžiui, perspektyviuoju būdu ištyrus 50–76 metų amžiaus 77 721 tiriamuosius, vidutiniškai 10 metų kasdien vartojusius polivitaminų, vitamino C, vitamino E ir folatų papildus, apsauginio jų poveikio nepastebėta. Kita vertus, vitamino E papildai sietini su šiek tiek padidėjusia rizika susirgti plaučių vėžiu. Rūkalių rizika susirgti plaučių vėžiu, ypač nesmulkių ląstelių, buvo didesnė. Padaryta išvada, kad polivitaminų, vitamino C, vitamino E ir folatų papildai plaučių vėžio rizikos nemažina. Tokius duomenis patvirtino ir kiti tyrimai. Išanalizavus keturis klinikinius vitaminų, mineralinių medžiagų ir kai kurių kitų medžiagų poveikio sveikų asmenų plaučių vėžio rizikai tyrimus (visi tyrimai buvo populiaciniai, iš viso 109 394 dalyviai), padaryta išvada, kad tokie vitaminai kaip alfa tokoferolis, beta karotenas ar retinolis nerekomenduojami vėžio prevencijai, nes vartojant tokoferolį su beta karotenu didėja rizika susirgti šia liga asmenims, kuriuos veikia kiti plaučių vėžio rizikos veiksniai (rūkymas, asbestas).

Tradiciniai plaučių vėžio gydymo metodai dažnai sukelia nepageidaujamų poveikių, kurie sunkina gydymą, blogina ligonių gyvenimo kokybę. Todėl nuolat ieškoma priemonių, lengvinančių piktybinio naviko gydymą, mažinančių nepageidaujamą jo poveikį arba padarinius, gerinančių gyvenimo kokybę. Tarp tokių priemonių yra įvairūs psichoterapiniai, psichosomatiniai ir kiti metodai, vaistažolių preparatai.

Išanalizavus šešis klinikinius tyrimus, susijusius su neinvazinėmis intervencijomis siekiant pagerinti plaučių vėžiu sergančių ligonių gerovę ir gyvenimo kokybę, sužinota, kad slaugos programos ir intervencijos (pvz., ligonių konsultavimas, mokymas, relaksacijos pratimai, kvėpavimo mankšta) kvėpavimo nepakankamumui sumažinti gali būti veiksmingos ir naudingos. Konsultavimas kartais padeda geriau valdyti emocijas, tačiau duomenys nėra statistiškai patikimi. Kitos psichoterapinės, psichosocialinės ir edukacinės intervencijos gali atlikti tam tikrą vaidmenį gerinant ligonių gyvenimo kokybę. Gydomoji mankšta ir su mityba susijusios intervencijos neturi patikimo ir ilgalaikio poveikio gyvenimo kokybei.

Trumpalaikį teigiamą poveikį gali turėti refleksoterapija. 21 klinikinio tyrimo apžvalga parodė, kad akupunktūra gali turėti teigiamą poveikį gerinant plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo kokybę (ją vertinant pagal standartizuotus sveikatos klausimynus), tačiau šis efektas trumpalaikis. Akupunktūra taip pat gali padėti palengvinti chemoterapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą, sumažinti skausmą.

Vaistažolių preparatai nuo seno vartojami siekiant sumažinti nepageidaujamą chemoterapijos poveikį, pagerinti ligonių gyvenimo kokybę. Tačiau atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų šioje srityje atlikta nedaug, o plaučių vėžys kaip tokių intervencijų objektas beveik netyrinėtas. Netiesioginiais lyginamaisiais tyrimais įvertinta, kad tradicinė kinų vaistažolių medicina gali padėti pasiekti kai kurių gydomųjų plaučių vėžio tikslų: trumpalaikio gyvenimo kokybės pagerėjimo ar sumažinti nepageidaujamus chemoterapijos bei radioterapijos poveikius. Moksliškai pagrįstų duomenų, įrodančių, kad šios priemonės gali prailginti plaučių vėžiu sergančių pacientų bendrąjį išgyvenamumą ar pagerinti fermakoekonominius rodiklius, nėra.

Siekiant įvertinti papildomojo plaučių vėžio gydymo naudą buvo atliekamas perspektyvusis tyrimas septyniuose Pietų Korėjos centruose, kuriuose gydomi plaučių vėžiu sergantys ligoniai. Tyrėjai palygino papildomąjį gydymą gaunančių ir jo negaunančių ligonių pagrindines klinikines charakteristikas, atspindinčias gydymo efektyvumą. Tyrimo rezultatai neparodė esminių skirtumų tarp šių dviejų grupių.

Nors papildomuoju ir alternatyviuoju metodais gydoma apie 48 proc. plaučių vėžiu sergančių ligonių, duomenų apie šių metodų veiksmingumą ilginant gyvenimo trukmę nepakanka. Tikėtina, kad naudojant papildomus gydymo metodus (galimas ir teigiamų lūkesčių sukeliamas placebo poveikis), galima pasiekti gyvenimo kokybės pagerėjimo, palengvinti ligos ir chemoterapinio ar spindulinio gydymo sukeliamus nemalonius simptomus.

Literatūra

1. Abrams D, Weil A. Integrative Oncology. Oxford University Press, 2009.
2. Baak PAA, Gyllenhaal C, Liu L, Guo H, Block KI. Prognostic proof and possible therapeutic mechanisms of herbal medicine in patients with metastatic lung and colon cancer. Integr Cancer Ther 2011; 10: NP1–NP11.

3. Carballoso M, Sacristan M, Serra C, Cosp XB. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD002141.
4. Choi JY, Ji W, Choi C-M, Chung C, Noh JM et al. Awareness and use of complementary and alternative medicine in Korean lung cancer patients. Tuberc Respir Dis 2021; 84: 105–114.
5. Dave S, Modi HA, Jain NK. Assessment of anticancer properties of few medicinal plants. J Pharmacogn Phytochem 2016; 5: 46–52.
6. Gui YR, Zhang Y, Wang XQ, Fan BJ, Li JL et al. Treatment of lung cancer with orally administred Chinese herbal medicine: an evidence map between 1970–2020. Chin J Integr Med 2022; doi: 10.1007/s11655-022-3465-3.
7. Guo H, Liu L, Baak JPA. Is the improvement of prognosis of patients with metastatic pulmonary adenocarcinoma treated with TCM herbal medicine due to lag time to treatment bias? Integr Cancer Ther 2011; 10: 234–239.
8. Keith RL, Miller YE. Lung cancer chemoprevention: current status and future prospects. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10: 334–343.
9. McCulloch M, Broffman M, van der Laan M, Hubbard A, Kushi L et al. Lung cancer survival with herbal medicines and vitamins in a whole-system approach: ten-year follow-up data analyzed with marginal structural models and propensity score methods. Integr Cancer Ther 2011; 10: 260–279.
10. Rueda J-R, Sola I, Pascual A, Casacuberta MS. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011; 9: CD004282.
11. Shen L, Dwak SR, Joo JC, Park SJ. Effectivness of acupuncture as an adjunctive therapy for lung cancer: A systemic review and meta-analysis. J of Kor Traditional Oncology 2020; 25: 25–39.
12. Slatore CC, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 524–530.
13. Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, Franklin WA, Bunn Jr PA. Chemoprevention of lung cancer – from biology to clinical realty. Ann Oncol 2004; 15: 185–196.
14. Zhou Y, Ho WS. Combination of liquiritin, isoliquiritin and isoliquirigenin induce apoptotic cell death through upregulating p53 and p21 in the A549 non-small cell lung cancer cells. Oncol Rep 2013; 31: 298–304.

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS

(metodinės rekomendacijos)

TREČIASIS PAPILDYTAS LEIDIMAS

Edvardas Danila, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius, Rolandas Zablockis, Renatas Aškinis, Elena Bernotienė, Justinas Besusparis, Birutė Brasiūnienė, Rūta Briedienė, Arvydas Burneckis, Janina Buterlevičiūtė, Vilija Characiejūtė, Alvydas Česas, Jūratė Dementavičienė, Edita Gavelienė, Vaida Gedvilaitė, Rūta Grigienė, Jūratė Gruodė, Vygantas Gruslys, Ričardas Janilionis, Donatas Jocius, Dovilė Karčiauskaitė, Renata Komiagienė, Arnoldas Krasauskas, Stasė Kurminienė, Simona Letautienė, Mindaugas Morkūnas, Laura Norkienė, Elvyra Ostanevičiūtė, Rūta Petrauskaitė Everatt, Donatas Petroška, Irena Povilonienė, Jolita Rimienė, Juozas Ruolia, Rasa Sabaliauskaitė, Giedrė Smailytė, Rita Steponavičienė, Virginija Šileikienė, Agne Šimbelytė, Julija Šimienė, Nomeda Valevičienė, Dalius Vitkus, Sigitas Zaremba, Ingrida Zeleckienė, Edvardas Žurauskas, Elvyra Žolobovska.

Plaučių vėžys yra dažniausia onkologinė liga jau keletą dešimtmečių. Su plaučių vėžiu savo darbe susiduria įvairių specialybių gydytojai. Pastaraisiais metais įvyko didelis proveržis įvairiose su plaučių vėžiu susijusiose srityse. Šiuolaikiniai sisteminio plaučių vėžio gydymo būdai labai pagerino šios, ankščiau visiškai beviltiška laikytos, ligos gydymą.

Tikimės, kad trečiajame *Gairių* leidime (2023 m.) skaitytojas ras atsakymus į visus svarbiausius su plaučių vėžiu susijusius klausimus. Knygoje pateikiamos naujausios žinios apie plaučių vėžio paplitimą, kancerogenezę, biologines savybes, taip pat šiuolaikinės diagnostikos, stadijavimo ir gydymo rekomendacijos.

Trečiojo *Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairių* leidimo rengime dalyvavo 46 autoriai, savo srities ekspertai. *Gairėse* pateikta informacija atnaujinta, papildyta. Ypač daug naujienų apie sisteminį plaučių vėžio gydymą (biologinę terapiją, imunoterapiją, gydymo būdų derinimą).

Leidinys gausiai iliustruotas originaliomis nuotraukomis iš *Gairių* autorių klinikinės praktikos, taip pat leidinio rengėju nupieštomis schemomis, paveikslais. Pateiktos rekomendacijos ir patarimai remiasi naujausiais mokslo pasiekimais ir ilgamete praktine autorių patirtimi.

Knyga bus naudinga įvairių specialybių gydytojams, gydytojams rezidentams, aukštųjų mokyklų medicinos studentams.