

SMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIO SMEGENŲ METASTAZIŲ GYDYMAS

Alicija Pažus-Maškalo

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ivadas. Pacientams, sergantiems smulkiųjų ląstelių (SL) plaučių vėžiu, metastazės galvos smegenyse yra blogos prognozės požymis. Išsamios žinios apie šio tipo plaučių vėžio išplitimą į galvos smegenis padėtų optimizuoti gydymo strategiją ir pagerinti pacientų išgyvenamumą.

Epidemiologija. Bendrasis populiacijos sergamumas nesmulkiąsteline plaučių karcinoma yra didesnis nei smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Esant santykinai didesniai nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sergamumui, gali atrodyti, jog šio tipo naviku sergantiems pacientams galvos metastazės atsiranda dažniau, tačiau šis požiūris yra klaidingas. Įrodyta, jog pacientams, sergantiems smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, smegenų metastazių atsiradimo tikimybė yra dukart didesnė nei sergantiesiems nesmulkiąsteline karcinoma. Didesnis galvos metastazių atsiradimo dažnis nesusijęs su rase, tačiau dažniau pasireiškia jaunesniems nei 60 m. sergantiesiems. Didesnis išplitimas kūne ar TNM patloginė stadija koreliuoja su didesne smegenų metastazių atsiradimo tikimybe.

Prognozė. Sergančiųjų SL plaučių vėžiu prognozė išlieka bloga – bendrojo išgyvenamumo mediana siekia vos 4,9 mėn. pacientams, kuriems naujai nustatytos SL plaučių vėžio metastazės. Vyresnio amžiaus, prastesnės funkcinės klasės pacientams, esant nekontroliuojamam pirminiam navikui arba metastazėms kituose organuose, baigtys dažniausiai būna blogesnės. Metas-

tazių skaičius galvos smegenyse taip pat koreliuoja su bloga prognoze, o SL plaučių vėžiui dažniau būdingos dauginės metastazės.

Patofiziologija. SL plaučių vėžio ląstelės formuojasi iš plaučių neuroendokrinių ląstelių kaip ir 2 tipo alveolinės ląstelės. Šios navikinės ląstelės metastazuoja anksti ir plačiai išplinta po visą organizmą. Žinoma, kad kituose solidiniuose navikuose yra genetinis skirtumas tarp pirminio naviko ir metastazių – tai vadinama besišakojančia evoliucija (angl. branched evolution), tačiau kol kas nepatvirtinta, ar ši būklė būdinga ir SL plaučių vėžio smegenų metastazėms. Lyginant su kitais plaučių vėžio tipais, kurių metastazės dažniausiai lokalizuojasi užpakalinės smegenų kraujotakos srityse, SL plaučių vėžio metastazės dažniausiai pasiskirsto smegenėlėse, rečiau (2 proc. sergančiųjų SL plaučių vėžiu) ir kitose CNS struktūrose, pvz., nugaros smegenų parenchimoje. Nustatyta, jog dalis genetinių pokyčių SL plaučių vėžio ląstelėse gali būti susiję su jo potencialu metastazuoti į smegenis. Daugumoje (93,8 proc.) šio plaučių vėžio smegenų metastazių rasta naviką infiltruojančių limfocitų (TIL). Išskirtinis dėmesys sutelktas į CD45RO+ atminties TIL, kurie susiję su geresniu bendruoju išgyvenamumu (11 mėn. išgyvenamumas turinčiųjų SL plaučių vėžio galvos metastazių palyginus su CD45RO+ ir 5 mėn. šio tipo limfocitų neturinčiųjų pacientų). Šio tipo limfocitai buvo rasti pusei visų SL plaučių vėžio smegenų metastazių genome, o tai gali pasitarnauti kuriant naujus preparatus imunoterapijai.

Radiologija. Pagrindinė onkologinio vaizdavimo klinikinė reikšmė yra identifikuoti, prognozuoti, padėti planuojant gydymo strategiją ir stebint gydymo veiksmingumą. Pagal trečiąsias Amerikos krūtinės specialistų SL plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijas (*Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians*), ligos stadijavimui rekomenduojamos galvos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas su kontrastu arba magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, neskiriant pirmenybės kuriam nors vienam iš šių tyrimų, tačiau pagal 2017 m. pasirodžiusas NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) rekomendacijas galvos MRT užima pirmąją vietą. Pagal ankstesnį tyrimą, kuriame buvo lyginamas CT ir MRT, nustatant SL plaučių vėžio smegenų metastazes, atliekant KT, nepastebėta 85 proc. metastazių užpakalinėje kaukolės duobėje ir 97 proc. visų mažesnių nei 5 mm metastazių. Kitoje studijoje MRT nustatytas metastazių išplitimas siekė 24 proc., KT – tik 10 proc. Vertinat radiologinius tyrimus, reikia atsižvelgti į šių tyrimų jautrumą.

Branduolinis vaizdavimas. Pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimas vizualizuoja metabolinį aktyvumą *in vivo*. Dėl silpnos erdvinės raiškos šiuo tyriu nustatoma tik apie 45 proc. SL plaučių vėžio smegenų metastazių, kurios matomos KT arba MRT, tad negali aptikti daugumos pažeidimų, matomų standartiniais būdais. Dar viena šio tyrimo mažo jautrumo priežastis yra didelis gliukozės fiziologinis metabolizmas smegenyse, kuris maskuoja metastazes, jei jos hipometaboliškos, palyginus jas su smegenų žieve arba baziniais ganglijais.

Gydymas. Dėl dažno multimetastazinio pasireiškimo SL plaučių vėžio metu bei šių metastazių reliatyvaus jautrumo radioterapijai chirurginis gydymas netaikomas.

Radioterapija. Pacientams, kurie serga neišplitusiu SL plaučių vėžiu, tai yra pradinis atsakas į pagrindinį gydymą, profilaktinė spindulinė terapija sumažina smegenų metastazių riziką ir prailgina išgyvenamumą. Deja, šio poveikio nėra pažengusios ligos atvejais. Nepaisant šių įrodymų, apie 40 proc. pacientų, sergančių SL plaučių vėžiu, spindulinis gydymas neskiriamas arba jie patys atsisako dėl galimų kognityvinės funkcijos pažeidimų. 62 proc. neišplitusiu SL plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo skirta spindulinė terapija, nustatyti šie pažeidimai, tačiau šis dažnis nėra didesnis nei sergančiųjų neišplitusiu NSL plaučių vėžiu.

SL plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nustatytos smegenų metastazės ir neskirta profilaktinė spindulinė terapija, gydomoji spindulinė terapija, yra standartinis gydymo etapas. Kaip minėta, dėl SL plaučių vėžiui būdingų dauginių smegenų metastazių radiochirurgija kaip ir paprastoji chirurgija yra kontraindikuotina pacientams, kurie nėra gavę profilaktinio spindulinio gydymo. Tačiau tiems pacientams, kuriems atlikta profilaktinė spindulinė terapija, naujai atsiradusių smegenų metastazių gydymas radiochirurgija gali būti skiriamas, jei metastazės yra agresyviai didėjančios.

Sisteminės terapijos. Radiospindulinis gydymas yra pagrindinis SL plaučių vėžio smegenų metastazių gydymo būdas, bet ilgą laiką analizuojamas ir sisteminių terapijų vaidmuo. Kol kas nėra patikimų įrodymų apie sisteminės terapijos veiksmingumą, gydant SL plaučių vėžio smegenų metastazes, tačiau nagrinėjamos chemoterapijos, biologinės terapijos galimybės pagerinti šių pacientų bendrąjį išgyvenamumą.

Apibendrinimas. Neoptimalūs išgyvenamumo rezultatai, kurie ir toliau išlieka pacientams, sergantiems SL plaučių vėžiu su smegenų metastazėmis, reikalauja tolesnio

šios srities tyrimo. Tradicinė citotoksinė chemoterapija, tikslinė terapija, imunoterapija ir (arba) jų derinys gali pagerinti šia liga sergančiųjų išgyvenamumą. Svarbią vietą neišplitusio SL plaučių vėžio gydymo strategijoje galėtų turėti IR smegenų metastazių

prevencija. Šiuo metu nėra patikimų prognostinių molekulių biologinių žymenų, padedančių numatyti SL plaučių vėžio riziką išplisti į galvos smegenis, tačiau nuolat vykdomi tyrimai.

Literatūra

1. Lukas RV, Gondi V, Kamson DO et al. Oncotarget. State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain metastases. 2017; 8(41): 71223–71233.
2. Goncalves PH, Peterson SI, Vigneau FD et al. Risk of Brain Metastases in Patients with Non-metastatic Lung Cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data. *Cancer*. 2016; 122(12): 1921–1927.
3. Gong L., Wang I., Zhao L et al. Factors Affecting the Risk of Brain Metastasis in Small Cell Lung Cancer With Surgery: Is Prophylactic Cranial Irradiation Necessary for Stage I-III Disease? *International Journal of Radiation oncology*. 2013; Vol. 85, Issue 1, 196–200.
4. Lok BH, Pietanza M., Foster A et al. The Factors Influencing the Utilization of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation oncology*. 2015; Vol. 93, Issue 3, Suppl., E420–E421