

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS SPINDULINĖS TERAPIJOS SĄJUNGA
LIETUVOS ONKOLOGŲ CHEMOTERAPEUTŲ DRAUGIJA
LIETUVOS KRŪTINĖS IR ŠIRDIES CHIRURGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS SKAUSMO DRAUGIJA
LIETUVOS PALIATYVIOSIOS MEDICINOS DRAUGIJA
LIETUVOS ŠEIMOS GYDYTOJŲ KOLEGIJA

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Mokomoji knyga

Septintasis atnaujintas ir papildytas leidimas

Kaunas

2022

Aprobavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos
Medicinos fakulteto taryba ir LSMU leidybos komisija 2022-05-03
Protokolas Nr. 7/2022

Redaktorius ir sudarytojas Marius Žemaitis

Autoriai:

Vytis Bajoriūnas, Algidas Basevičius, Paulius Burkauskas, Alvydas Česas, Laima Dobrovolskienė, Laimonas Jaruševičius, Elona Juozaitytė, Nemira Jurkienė, Erika Korobeinikova, Kęstutis Malakauskas, Jurgita Matulionė, Skaidrius Miliauskas, Dainius Pilipavičius, Lina Poškienė, Darius Pranys, Aurimas Rapalavičius, Dalia Skorupskienė, Valdas Šarauskas, Arūnas Ščiupokas, Donatas Vajauskas, Neringa Vagulienė, Leonas Valius, Jurgita Zaveckienė, Marius Žemaitis.

Recenzentai:

Arturas Inčiūra
Kristina Biekšienė

Viršelyje – Vytauto Ankudavičiaus ir Mariaus Žemaičio nuotraukos.

Rekomendacijos skirtos:

Gydytojams pulmonologams, gydytojams krūtinės chirurgams, gydytojams onkologams radio-terapeutams, gydytojams onkologams chemoterapeutams, gydytojams radiologams, gydytojams patologams, vidaus ligų gydytojams, šeimos gydytojams, šių specialybių rezidentams bei medicinos studentams.

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

ISBN ???

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija
© UAB „Medicinos spaudos namai“

TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
IŽANGA.....	5
PLAUČIŲ VĖŽIO EPIDEMIOLOGIJA	5
PLAUČIŲ VĖŽIO RIZIKOS VEIKSNIAI, PROFILAKTIKA IR GYVENTOJŲ PATIKRA.....	6
PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGINĖ IR MOLEKULINĖ KLASIFIKACIJA BEI DIAGNOSTIKA.....	7
KLINIKINĖ PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA.....	13
PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI (PACIENTO KELIAS).....	16
PAVIENIŲ (SOLITARINIŲ) IR DAUGINIŲ DARINIŲ PLAUČIUOSE DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS.....	32
PLAUČIŲ VĖŽIO IŠPLITIMO VERTINIMAS.....	38
RADIOLOGINIAI TYRIMAI	43
RADIOLOGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO DINAMIKOS IR GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS.....	48
BENDRIEJI PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI.....	50
CHIRURGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	61
SPINDULINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	64
PLAUČIŲ VĖŽIO SISTEMINIS GYDYMAS (CHEMOTERAPIJA, TAIKINIŲ IR IMUNOTERAPIJA).....	71
KOMBINUOTASIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	92
NEPAGEIDAUJAMI PLAUČIŲ VĖŽIO MEDIKAMENTINIO GYDYMO POVEIKIAI IR JŲ GYDYMO TAKTIKA.....	95
GERIAUSIA PALAIKOMOJI PRIEŽIŪRA IR PALIATYVUSIS GYDYMAS.....	102
VĖŽIO SUKELTO SKAUSMO MALŠINIMAS.....	103
PLAUČIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ LIGONIŲ STEBĖJIMAS.....	113
LITERATŪRA.....	115

SANTRUMPOS

- AUC (angl. *area under curve*) – plotas po kreive
- ALK (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) – anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė
- ASPI – asmens sveikatos priežiūros įstaiga
- BRAF (angl. *proto-oncogene B-RAF, serine / treonine-protein kinase*) – onkogenas B-RAF, serino / treonino baltymo kinazė B-RAF
- CALRT – kalretininas, mezotelio ir iš jo kilusių navikų imunohistocheminis žymuo
- CD-56 – neuroendokrininės kilmės bei kai kurių limfominių navikų imunohistocheminis žymuo
- CEA-P – karcinoembrioninis antigenas, polikloninis
- CHR-A – chromograninas A, neuroendokrininių navikų imunohistocheminis žymuo
- CYFRA 21-1 – citokeratino 19 fragmentas
- CK – citokeratinas, epitelinių navikų imunohistocheminis žymuo
- CNS – centrinė nervų sistema
- EANM (angl. *European Association of Nuclear Medicine*) – Europos branduolinės medicinos asociacija
- EBUG (angl. *endobronchial ultrasound*) – endobronchinis ultragarsinis tyrimas
- ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – 1) Rytų kooperatinė onkologijos grupė; 2) šios grupės pasiūlyta pacientų funkcinės būklės vertinimo schema
- EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) – epidermio augimo veiksnio receptoriaus
- ESMO (angl. *European Society of Medical Oncology*) – Europos medicinos onkologų draugija
- EUG (angl. *endoscopic ultrasonography*) – endoskopinis ultragarsinis tyrimas
- HMB-45 – melanocitinės kilmės navikų imunohistocheminis žymuo
- IMRT (angl. *intensity modulated radiotherapy, IMRT*) – kintamo intensyvumo spindulinė terapija
- KT – kompiuterinė tomografija
- LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
- MDKT – mažų dozių kompiuterinė tomografija
- MET (angl. *MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*) – MET onkogenas, tirozino receptoriaus kinazė
- MRT – magnetinio rezonanso tomografija
- NTRK (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*) – neurotrofinė tirozino receptoriaus kinazė
- PD-1 (angl. *programmed death 1*) – savalaikės ląstelių žūties baltymas
- PD-L1 (angl. *programmed death-ligand 1*) – savalaikės ląstelių žūties baltymo ligandas
- PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija
- PSA – prostatos specifinis antigenas, imunohistocheminis žymuo
- PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
- RECIST (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*) – solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijai
- RCRI (angl. *revised cardiac risk index*) – širdies rizikos indeksas
- RET (angl. *rearranged during transfection* – „pertvarkytas transfekcijos metu“) tirozino receptoriaus kinazė
- ROS1 (angl. *c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase*) – ROS 1 onkogenas, tirozino receptoriaus kinazė
- SINAPT – sinaptofizinas, neuroendokrininės kilmės navikų imunohistocheminis žymuo
- SBRT (angl. *stereotactic body radiotherapy*) – stereotaksinė spindulinė terapija
- SPECT-KT (angl. *single photon emission tomography with computed tomography*) – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija su kompiuterine tomografija
- SPOPT SPI – specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikianti sveikatos priežiūros įstaiga
- SUV (angl. *standardised uptake value*) – standartizuota kaupimo vertė
- TBB – transbronchinė biopsija
- TENS – transkutaninė elektrinė neurostimuliacija
- TTB – transtorakalinė biopsija
- TTF-1 – skydliaukės transkripcijos faktorius, imunohistocheminis žymuo, būdingas pirminiems skydliaukės ir plaučių navikams

Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama vadovautis šiomis Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, atsižvelgiant į individualius paciento poreikius, pasirinkimus, vertybes ir savitumus. Šios rekomendacijos nepanaikina asmeninės sveikatos priežiūros specialisto atsakomybės už priimtus sprendimus.

IŽANGA

Plaučių vėžys vis dar tebėra didžiulė grėsmė ne tik pasaulio, Europos Sąjungos, bet ir Lietuvos gyventojams. Siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų iniciatyva bei bendru darbu nuo 2007-ųjų kas kelerius metus išleidžiamos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Išlaikydami tradicijas ir tęstinumą pristatome septintąsias atnaujintas ir papildytas „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijas“, kurios yra gausaus autorių, savo srities ekspertų ir pagrindinių Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų atstovų, kolektyvo ilgametės patirties, bendro nuolatinio darbo rezultatas. Plaučių vėžys išlieka viena dinamiškiausių naujovių atžvilgiu onkologijos sričių, todėl ankstesnes rekomendacijas buvo būtina atnaujinti apžvelgiant svarbiausias ir prigijusias naujoves. Plaučių vėžio prevencija, ankstyva diagnostika ir atrankinė patikra yra viena prioritetinių sričių naujame Europos Sąjungos kovos su vėžiu plane – numatoma šių patikrą Europos Sąjungos šalyse įdiegti artimiausioje ateityje. Todėl šiose rekomendacijose pristatome tikslinės plaučių vėžio atrankinės patikros gaires, kurios sėkmingai pritaikytos daugelyje Europos Sąjungos šalių. Dar kartą akcentuojama darinių plaučiuose, kurių bus randama vis daugiau įdiegus atrankinę plaučių vėžio patikrą, diagnostikos rekomendacijų ir naujų invazinių diagnostinių pulmonologinių technologijų svarba. Plaučių vėžio diagnozė neretai dėl besimptomės eigos ar nespecifinių simptomų nustatoma pavėluotai, kai liga jau būna pažengusi ir radikalus gydymo būdai negalimi, pacientų ištyrimas užsitęsia, jis fragmentuojamas, todėl pirmą kartą šiose rekomendacijose pristatome detalų ir standartizuotą paciento kelią – nuo šeimos gydytojo iki gydytojo specialisto, nuo įtarimo iki gydymo. Atrandant vis daugiau molekulinį plaučių vėžio taikinių, tobulėja patologijos ir molekulinės biologijos technologijos, plečiasi taikinių terapijos ir imunoterapijos arsenalas.

Autoriai tiki, kad atnaujintas leidinys bus naudingas mūsų šalies gydytojams, kuriems tenka panaudoti savo profesines žinias ir sugebėjimus teikiant pagalbą šia grėsminga liga sergantiems pacientams.

PLAUČIŲ VĖŽIO EPIDEMIOLOGIJA

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, lemianti didžiausią mirtingumą. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) projekto GLOBOCAN duomenimis, 2020 m. nustatyta 2,2 mln. naujų plaučių vėžio atvejų (11,4 proc. visų naujų vėžio atvejų). Plaučių vėžys yra pagrindinė vyrų sergamumo ir mirštamumo nuo vėžio priežastis. Didžiausias vyrų sergamumas registruojamas Mikronezijoje ir Polinezijoje (51,6 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Rytų Europoje (49,0 atvejo 100 tūkst. gyventojų) bei Rytų Azijoje (48,1 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Pietų Europoje (48,1 atvejo

100 tūkst. gyventojų), o mažiausias sergamumas – Vakarų, Centrinėje ir Rytų Afrikoje (2,8, 3,4 ir 4,2 atvejo 100 tūkst. gyventojų). Didžiausias moterų sergamumas plaučių vėžiu registruojamas Šiaurės Amerikoje (30,1 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Šiaurės ir Vakarų Europoje (26,8 ir 25,0 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Polinezijoje / Mikronezijoje ir Australijoje / Naujojoje Zelandijoje (22,9 ir 21,7 atvejo 100 tūkst. gyventojų), o mažiausias sergamumas – Vakarų ir Centrinėje Afrikoje (1,8 ir 1,8 atvejo 100 tūkst. gyventojų).

2020 m. nuo plaučių vėžio mirė 1,8 mln. žmonių (18 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų). Plaučių vėžys 93 šalyse yra pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis tarp vyrų ir 25 Šiaurės Amerikos, Okeanijos ir Europos šalyse tarp moterų. Europos Sąjungoje 2020 m. nustatyta 320 tūkst. naujų plaučių vėžio atvejų: vyrams 14,1 proc. visų naujų vėžio atvejų ir moterims 9,2 proc. visų naujų vėžio atvejų), nuo plaučių vėžio mirė 257 tūkst. žmonių (20,8 proc. visų mirčių nuo vėžio). 2020 m. didžiausias standartinis mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklis registruotas Vengrijoje (88,3 atv. 100 tūkst. gyv.), po to Lenkijoje (74,8 atv. 100 tūkst. gyv.), Danijoje, Kroatijoje, Graikijoje, Nyderlanduose, Airijoje, Belgijoje ir Slovėnijoje (nuo 57,5 iki 67,8 atv. 100 tūkst. gyv.), o mažiausias standartinis mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklis (nuo 37,0 iki 47,3 atv. 100 tūkst. gyv.) registruotas Suomijoje, Švedijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Italijoje, Austrijoje ir Portugalijoje. Mažiausias vyrų standartinis mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklis registruotas Švedijoje (iki 37,9 atv. 100 tūkst. gyv.), o moterų – Lietuvoje ir Portugalijoje (nuo 15,3 iki 17,8 atv. 100 tūkst. gyv.).

Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2015 m. plaučių vėžys nustatytas 1 191 vyrui ir 310 moterų, nuo plaučių vėžio mirė 1 100 vyrų ir 246 moterų. Plaučių vėžys yra dažniausia vyrų mirties nuo onkologinių ligų priežastis Lietuvoje.

PLAUČIŲ VĖŽIO RIZIKOS VEIKSNIAI, PROFILAKTIKA IR GYVENTOJŲ PATIKRA

Plaučių vėžio egzogeniniai rizikos veiksniai yra rūkymas, radono dujos, asbestas, arsenas, nikelio, vario, berilio junginiai, bendras oro užterštumas, dyzelinių variklių išmetamosios dujos. Daugiau nei 90 proc. plaučių vėžio atvejų nulemia rūkymas, todėl nerūkyti – vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Pasyvus rūkymas, kai nerūkantys asmenys priversti kvėpuoti tabako dūmais užterštu oru patalpose, taip pat yra plaučių vėžio rizikos veiksnys, tad nerūkyti uždaroje patalpose – taip pat veiksminga profilaktikos priemonė. Kol kas nerasta kitų efektyvių priemonių, padedančių sumažinti tikimybę susirgti plaučių vėžiu ar jo išvengti. Elektroninės cigaretės – tai elektroninis inhaliatorius, pripildytas nikotino kartu su propileno glikoliu arba augaliniu glicerinu. Elektroninėse cigaretėse nėra tabako, tačiau Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and drug administration*, FDA) jas priskiria tabako gaminiams. Elektroninių cigarečių įtaka plaučių vėžio išsivystymui nėra žinoma, reikia tyrimų, kurie pateiktų daugiau duomenų apie ilgalaikį elektroninių cigarečių poveikį.

Plaučių vėžio endogeniniams rizikos veiksniams priskiriamos lėtinės plaučių ligos, genetinis polimorfizmas, kuris lemia individualią reakciją į žalingus poveikius, be to, rizika susirgti plaučių vėžiu yra didesnė tiems, kurių giminaičiai sirgo šia liga.

Pagrindinis plaučių vėžio profilaktinės patikros tikslas – sumažinti mirštamumą nuo plaučių vėžio. Tyrimų duomenimis, krūtinės ląstos rentgeniniai ir (ar) skreplių citologiniai tyrimai nesumažino mirčių nuo plaučių vėžio skaičiaus didelės rizikos asmenų grupėje, todėl šie tyrimai nėra rekomenduojami plaučių vėžio patikrai. Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio

plaučių patikros atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, patikra taikant mažų dozių kompiuterinę tomografiją (KT) 55–74 metų amžiaus asmenims, rūkantiems pastaruosius 15 metų (≥ 30 pakmečių), reikšmingai sumažino mirštamumą nuo plaučių vėžio 20 proc., tuo remiantis pagrindinės plaučių vėžio, krūtinės ląstos specialistų, onkologų draugijos rekomenduoja atlikti plaučių vėžio patikrą taikant mažų dozių KT didelės rizikos asmenims. Siekiant teigiamo patikros naudos ir žalos santykio, buvo nustatyti tokie pagrindiniai plaučių vėžio patikros taikant mažų dozių KT principai: 1) patikra turi būti atliekama kviečiant ir įtraukiant visus tikslinės grupės žmones, kurie atitinka aiškiai apibrėžtus didelės rizikos kriterijus; 2) patikra turi būti atliekama užtikrinant kokybės kontrolę visuose patikros etapuose; 3) žmonėms, kuriems per patikrą nustatyta patologinių pakitimų, turi būti sudarytos sąlygos gauti specialistų pagalbą ir, jei reikia, tolesnį tyrimą bei gydymą; 4) pagalba metant rūkyti – privalomas patikros komponentas; 5) patikros programa turi būti suplanuota ir organizuota taip, kad būtų galimybė stebėti ir vertinti patikros programos vykdymą siekiant nustatyti programos problemas ir jas išspręsti; 6) nacionalinės plaučių vėžio patikros programos turi būti įgyvendinamos pagal kiekvienos šalies vietinę praktiką, atsižvelgiant į tarptautines įrodymais grįstos praktikos rekomendacijas.

Europos Sąjungoje didžiausios apimties dviejose valstybėse, Nyderlanduose ir Belgijoje, vykdyto ilgamečio atsitiktinių imčių tyrimo NELSON (*Nederlands Leuvens Screening ONderzoek*) duomenimis, patikra taikant mažų dozių KT reikšmingai sumažino mirtingumą nuo plaučių vėžio tikslinės grupės žmonėms, atitinkantiems aiškiai apibrėžtus didelės rizikos kriterijus (50–75 m. amžiaus asmenims, rūkantiems ≥ 15 cigarečių per dieną ≥ 25 metus ar ≥ 10 cigarečių per dieną ≥ 30 metų), – 24 proc. tarp vyrų ir 33 proc. tarp moterų. Šie rezultatai patvirtina Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio plaučių patikros atsitiktinių imčių tyrimo metu nustatytą plaučių vėžio patikros, taikant mažų dozių kompiuterinę tomografiją, naudą.

Europos Sąjungoje kol kas nėra pateikta bendrų plaučių vėžio patikros gairių, nėra vieninai priimtų didelės rizikos (rūkymo intensyvumas, amžius, papildomi rizikos veiksniai) asmenų kriterijų, radiologinių (iš jų darinių dydžių, tūrių ir dinamikos) bei kokybės kontrolės ir tolesnės ankstyvosios diagnostikos standartų, leidžiančių užtikrinti kokybišką programos vykdymą, tačiau Europos radiologų draugija (angl. *European Society of Radiology*, ESR) ir Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS) pasisako už epidemiologinę plaučių vėžio patikros programos naudą, tačiau pabrėžia, kad plaučių vėžio patikros rekomendacijos turėtų būti suvienodintos visoje Europos Sąjungoje, įgyvendinamos ir vykdomos nacionaliniu lygmeniu. Remiantis NELSON klinikiniu tyrimu, rekomenduojama didelės rizikos grupės pacientams atlikti plaučių vėžio patikrą taikant mažų dozių kompiuterinę tomografiją.

Kol Europos Sąjungoje dar nėra pateikta bendrų plaučių vėžio patikros gairių, rekomenduojame taikyti daugelyje Europos Sąjungos šalių įdiegtą tikslią plaučių vėžio atrankinę patikrą, kuri taip pat yra patvirtinta naujame Plaučių vėžio metodiniame dokumente, paruoštame pagal projektą „Sveikatos priežiūros kokybės gerinimas, parengiant pagrindines mirties priežastis Lietuvoje lemiančių ligų ir sveikatos sutrikimų integruotos sveikatos priežiūros standartus“.

PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGINĖ IR MOLEKULINĖ KLASIFIKACIJA BEI DIAGNOSTIKA

Plaučių vėžio morfologinis ištyrimas reikalingas siekiant parinkti pacientui individualią gydymo taktiką, prognozuoti ligos eigą.

Naviko morfologinio ištyrimo tikslai:

- patvirtinti plaučių vėžio diagnozę;
- nustatyti naviko histologinį tipą bei diferenciacijos laipsnį (1 ir 2 lentelės);
- įvertinti naviko išplitimą (pooperacinę stadiją) bei atliktos naviko šalinimo operacijos radikalumą;
- esant poreikiui ir galimybei, imunohistocheminiu tyrimu patikslinti navikinių ląstelių imunofenotipą, imuninių žymenų raišką, molekuliniais tyrimais nustatyti galimas navikinių ląstelių mutacijas, translokacijas.

1 lentelė. Naviko diferenciacijos laipsnis (G)

G	Aprašymas
GX	Diferenciacijos laipsnis nenustatytas
G1	Gerai diferencijuotas navikas
G2	Vidutiniškai diferencijuotas navikas
G3	Blogai diferencijuotas navikas
G4	Nediferencijuotas navikas

2 lentelė. Histologinė epitelinės kilmės plaučių vėžio klasifikacija, PSO 2021

1. Plokščiųjų ląstelių karcinoma:
 - plokščiųjų ląstelių karcinoma;
 - limfoepitelinė karcinoma.
 2. Adenokarcinoma:
 - minimaliai invazinė adenokarcinoma (navikas iki 3 cm skersmens, invazinis komponentas iki 5 mm skersmens);
 - invazinė nemucininė adenokarcinoma;
 - invazinė mucininė adenokarcinoma;
 - koloidinė adenokarcinoma;
 - fetalinė adenokarcinoma;
 - žarninio tipo adenokarcinoma.
 3. Neuroendokrininiai navikai:
 - smulkiųjų ląstelių karcinoma;
 - didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma;
 - tipinis karcinoidas;
 - atipinis karcinoidas.
 4. Adenoskvamozinė karcinoma.
 5. Didelių ląstelių karcinoma.
 6. Sarkomatoidinė karcinoma:
 - pleomorfinė karcinoma;
 - plaučių blastoma;
 - karcinosarkoma.
 7. Kiti epiteliniai navikai:
 - NUT karcinoma;
 - SMARCA4 stokos nediferencijuotas navikas.
 8. Seilių liaukų tipo karcinomos:
 - adenoidinė cistinė karcinoma;
 - epitelinė-mioepitelinė karcinoma;
 - mukoepidermoidinė karcinoma;
 - hialinizuota šviesių ląstelių karcinoma;
 - mioepitelinė karcinoma.
-

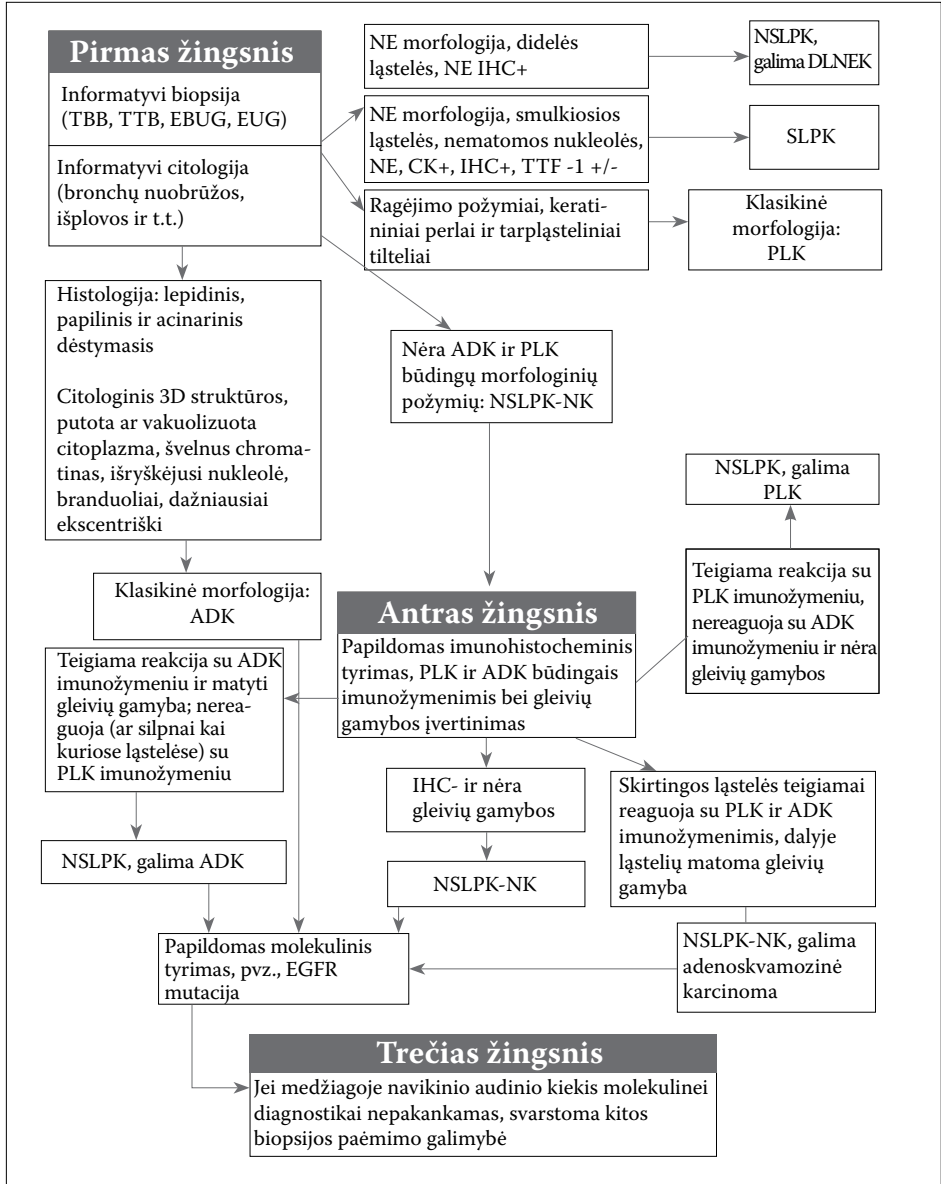
Morfologinė klasifikacija ir diagnostika

Plaučių vėžio morfologinė diagnostika grindžiama 2021 metų PSO patvirtinta plaučių navikų klasifikacija. Morfologiškai plaučių vėžys skiriamas į keturis pagrindinius histologinius tipus (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma) ir kitus retus vėžio tipus. Klinikinėje praktikoje atsižvelgiant į plaučių vėžio biologiją, prognozę ir gydymo taktiką plaučių piktybiniai navikai klasifikuojami į nesmulkiųjų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (2 lentelė).

Atlikus smulkiąsias biopsijas (transbronchinė biopsija, transtorakalinė biopsija, adatinė aspiracinė biopsija, atlikta stebint endobronchinio ar endoskopiniu ultragarsu ir pan.), tikslų navikinio audinio histologinį tipą galima nustatyti tik esant specifinių, tam tipui būdingų morfologinių požymių, pvz.: plokščiųjų ląstelių karcinoma (ragėjimo požymiai, keratininiai perlai, tarpląsteliniai tilteliai), adenokarcinoma (papilinis / acinarinis / solidinis ląstelių išsidėstymas, gleivių gaminimas), neuroendokriniams navikams būdingos trabekulinės, rozetinės ar pseudorozetinės struktūros. Neradus specifinių navikinio audinio morfologinių požymių, atliekamos imunohistocheminės reakcijos naviko tipui nustatyti. Atsižvelgiant į gautus rezultatus, smulkiosiose biopsijose nustatomos šios pagrindinės diagnozės (1 pav.):

- Plokščiųjų ląstelių karcinoma – aiškūs plokščiųjų ląstelių karcinomos morfologiniai požymiai.
- Adenokarcinoma – aiškūs adenokarcinomos morfologiniai požymiai. Išvadoje taip pat pateikiamas vyraujantis histologinis tipas: mucininė, koloidinė, fetalinė ar žarninio tipo.
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, galimai plokščiųjų ląstelių karcinoma (jei navikinės ląstelės teigiamai reaguoja su plokščiųjų ląstelių epiteliumi būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, galimai adenokarcinoma (jei navikinės ląstelės gamina gleives ir teigiamai reaguoja su liaukiniam epiteliumi būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, neklasifikuojama kitaip (jei navikinės ląstelės negamina gleivių ir nereaguoja su liaukiniam bei plokščiųjų ląstelių epiteliumi būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma su neuroendokriniam navikui būdinga morfologija ir teigiamais neuroendokrininiais žymenimis – tikėtina didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma.
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma su plokščiųjų ląstelių karcinomai ir adenokarcinomai būdingais požymiais, galimai adenoskvamozinė karcinoma (jei skirtinguose navikinių ląstelių židiniuose gaminamos gleivės ir liaukinis bei plokščiųjų ląstelių epitelis reaguoja su būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma su šėivinių ir / ar gigantinių ląstelių karcinomos komponentu, galimai pleomorfinė karcinoma.
- Smulkiųjų ląstelių karcinoma.

Vertinant operacines medžiagas remiamasi 2011 metų Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų, Amerikos krūtinės ląstos bei Europos respiratologų draugijų siūloma adenokarcinomų klasifikacija bei 2021 metų PSO patvirtinta plaučių navikų klasifikacija, kuriose daug dėmesio kreipiamas į navikinių ląstelių kilmę ir vyraujančią architektūros piešinį. Neradus specifinių morfologinių naviko požymių, atliekami imunohistocheminiai tyrimai ir navikai gali būti klasifikuojami pagal smulkiųjų biopsijų medžiagos vertinimo algoritmą.



1 pav. Diagnozės nustatymo atliekant smulkiąsias biopsijas algoritmas

NE – neuroendokrininės kilmės, IHC – imunohistochemija, ADK – adenokarcinoma, PLK – plokščiųjų ląstelių karcinoma, NSLPK – nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma, NK – neklasifikuojama kitaip, DLNEK – didelių ląstelių neuroendokrininės kilmės karcinoma, SLPK – smulkųjų ląstelių neuroendokrininės kilmės plaučių karcinoma, TBB – transbronchinė biopsija, TTB – transtorakalinė biopsija.

Aprašant naviko morfologiją, nurodomi šie požymiai: navikinio audinio ląstelių sudėtis bei struktūra, pagrindžiančios naviko histologinį tipą bei diferenciacijos laipsnį; mitozijų, nekrozės, invazijos į kraujagysles, limfagysles bei limfmazgius buvimas; imuninių ląstelių sudėtis, infiltracijos pobūdis, intensyvumas. Jei medžiaga neinformatyvi, nurodoma neinformatyvumo priežastis. Kartu turi būti aprašytas operacinėje medžiagoje vyraujantis navikinių ląstelių architektūros piešinys, aplinkinio plaučių audinio būklė ir jo pokyčiai, rezekcijos kraštų būklė ir kiti radiniai. Dėl diferencinės diagnostikos papildomai gali būti atliekami histocheminiai ar imunohistocheminiai tyrimai, dažniausiai naudojami įvairios molekulinės masės citokeratinai (įvairiems epiteliniams navikams atskirti), TTF-1 (plaučių navikams ir mezoteliomoms, metastazėms iš kitų organų atskirti), kalretininas (adenokarcinomai ir mezoteliomai atskirti), limfoproliferacinių navikų žymenys, neuroendokrininės bei mezenchiminės kilmės navikų žymenys, specifiniai tam tikrų organų navikams būdingi žymenys (tiroglobulinas, PSA, HMB-45 ir kt.).

Tyrimo išvadoje nurodomas konkretus naviko histologinis tipas, diferenciacijos laipsnis, rezekcijos kraštų būklė (jei atlikta operacija), pTNM stadija (jei atlikta operacija).

Vien citologinio tyrimo išvadamis paremta plaučių vėžio diagnozė patvirtinama tik daugiadalykio konsiliumo metu.

Molekuliinių ir imuninių žymenų tyrimas

Molekuliinių pažeidimų nustatymas vis plačiau taikomas molekulinei plaučių vėžio diagnostikai. Nustatyta, kad molekulinės pažeidos yra tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinikinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus – EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) geno aktyvinančios mutacijos (tarp baltųjų rasės žmonių šių mutacijų pasireiškimo dažnis siekia 10 proc.) susijusios su klinikiu EGFR tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumu, o anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės – ALK (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) geno translokacija (pažeidos dažnis 5 proc.) ar ROS1 (angl. *c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase*) geno translokacija (pažeidos dažnis 2–3 proc.) susijusi su klinikiu ALK inhibitorių veiksmingumu.

Atnaujintose plaučių vėžio molekulinio genetinio tyrimo gairėse rekomenduojama ištirti EGFR geno mutacijas, ALK geno translokacijas ir ROS1 geno translokacijas visiems ligoniams. Kiti tyrimai – BRAF, MET, RET, ERBB2 (HER2), KRAS – įvardijami kaip išplėstiniai galimi tyrimai.

Likę genų tyrimai priskiriami prie mokslinių mažai tirtų sričių tyrimų.

Pacientų atranka molekuliniais tyrimams priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo, stadijos ir planuojamo gydymo.

Smulkiųjų biopsijų metu dėl EGFR mutacijų ir ALK translokacijų rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą, sergančius ligonius. Jei smulkiųjų biopsijų metu nustatoma plokščiųjų ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, neklasifikuojama kitaip, ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama daugiadalykio konsiliumo sprendimu molekulinis tyrimas atlikti tais atvejais, jei negalima ekskliuduoti adenokarcinomos komponento ir yra klinikiniai predikciniai tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumo veiksniai (jaunas amžius, nerūkė ar buvę nedideli rūkaliai – per metus surūkydavę mažiau nei 15 cigarečių pakelių ir kt.). Radikaliam rezekavus plaučių naviką operacijos metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą (pvz., adenoskvamozine karcinoma), sergančius ligonius ir nerekomenduojama tirti plokščiųjų

ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma ar didelių ląstelių karcinoma sergančių ligonių. Sprendimą dėl I–III stadijos ligonių, kuriems numatomas radikalus gydymas, EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų ištyrimo rekomenduojama priimti kiekvienoje gydymo ištaigoje individualiai bendru daugiadalykės komandos sutarimu.

Dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno ar ROS1 geno translokacijų rekomenduojama iširti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kada negalimas lokalus radikalus gydymas), metastazavusiu ar recidyvavusiu ir progresuojančiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais ar ALK inhibitoriais.

Jei liga progresuoja, ligoniams, kuriems nustatyta aktyvinanti EGFR geno mutacija, gydomiems EGFR geno tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu, afatinibu) ir kuriems planuojamas gydymas trečios kartos EGFR geno tirozino kinazės inhibitoriumi (osimertinibu), rekomenduojama atlikti pakartotinę plaučių naviko biopsiją iš iširti dėl įgytos atsparios EGFR geno mutacijos T790M. Nesant galimybės paimti biopsiją, rekomenduojama iširti laisvą DNR kraujo plazmoje.

Atliekant morfologinį tyrimą rekomenduojama taikyti audinius tausojančius metodus, siekiant išsaugoti navikinį audinį detaliems molekuliniais tyrimams. Rekomenduojama tirti formalinu fiksuotus ir į parafiną įlietus audinius, šviežiai šaldytus ar alkoholiu fiksuotus audinius, citologinius mėginius (ląstelių blokus ar tepinėlius ant stikliukų). Pradėjus taikyti pažangesnius tyrimo metodus, atsižvelgiant į ribotą navikinio audinio kiekį rekomenduojama taikyti patvirtintus EGFR geno mutacijų nustatymo metodus, leidžiančius nustatyti mutacijas, jei navikinių ląstelių kiekis audinyje sudaro ne mažiau kaip 20 proc. (pvz., paremtus realaus laiko polimerazės grandinine reakcija, o ne Sangerio sekoskaita). Nerekomenduojama EGFR geno mutacijų nustatyti imunohistocheminiu metodu. Laisvos DNR kraujyje tyrimas yra alternatyva audinio tyrimui. Tačiau, jei laisvos DNR kraujo plazmoje tyrimas neigiamas, rekomenduojama iširti navikinį audinį, nes laisvos DNR kraujo plazmoje tyrimas pasižymi dideliu specifiskumu, bet mažesniu jautrumu (60–70 proc.). Laisvos DNR kraujo plazmoje tyrimas nerekomenduojamas nustatant plaučių vėžio diagnozę. Rekomenduojama iširti EGFR geno mutacijas, kurios nustatomos ≥ 1 proc. dažniu. Plaučių vėžio metastazių ištyrimas dėl EGFR geno mutacijų ar ALK geno translokacijų yra lygiavertis pirminio plaučių naviko ištyrimui. Jei nustatyti keli pirminiai plaučių navikai, kiekvienas pirminis navikas gali būti tiriamas atskirai dėl EGFR geno mutacijų ar ALK geno translokacijų, tačiau nerekomenduojama tirti kelių to paties naviko sričių.

ALK geno translokacijos tyrimas gali būti atliekamas imunohistocheminiu ir FISH metodu, kurie yra lygiaverčiai. Imunohistocheminio tyrimo metu svarbu užtikrinti kokybišką reakcijų atlikimą, pradedant reakcijos raiškos vertinimą pirmaisia testuojamos teigiamą ir neigiamą kontrolės. Navikinėse ląstelėse vertinama stipri grūdėta citoplazminė reakcija, procentinis teigiamų ląstelių kiekis nesvarbus. Vertinant svarbu identifikuoti navikines ląsteles, nevertinama švelni citoplazminė makrofaagų reakcija, nervinių pluoštų ir ganglinių ląstelių reakcija, liaukinio epitelio reakcija, nekrozė, fonavimas. FISH tyrimo metu svarbu identifikuoti navikines ląsteles, vertinami nepersidengiantys branduoliai su geru signalo intensyvumu.

Kadangi tyrimų kokybei būtinas navikinių ląstelių kiekis priklauso nuo taikomų diagnostikos metodų, kiekviena laboratorija turėtų taikyti atitinkamo tyrimo metodikos keliamus kokybės reikalavimus.

Rekomenduojamas EGFR geno mutacijų ar ALK geno translokacijų ištyrimo laikas 5 darbo dienos, maksimalus – 10 darbo dienų.

Predikcinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų savalaikės ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) testavimas yra svarbus kriterijus tikintis teigiamo atsako į anti-PD-1 ar anti-PD-L1 imunoterapiją. PD-L1 receptorių raiškos intensyvumas imunohistocheminėse reakcijose yra susijęs su atsaku į imunoterapiją (gydymas pembrolizumabu, durvalumabu, nivolumabu ir kt.), nors ne visų imunoterapijų vaistų skyrimui jis yra būtinas. PD-L1 (CD274) – I tipo membraninis baltymas, sudarytas iš 268 AR, ekspresuojamas normalių ląstelių; savalaikės ląstelių žūties baltymas (*programmed-death 1*, PD-1; CD279) receptorių yra ekspresuojamas citotoksinių T limfocitų ir kitų imuninės sistemos ląstelių. Dalis navikų ląstelių paviršiuje ekspresuoja PD-L1 baltymą, kuris prisijungdamas prie citotoksinių limfocitų blokuoja imuninės sistemos atsaką į navikines ląsteles. Imunohistocheminių reakcijų metu nustatoma PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse. Testuojamas III–IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų navikinis audinys, neturintis diagnozuotų EGFR ir ALK pažaidų. Tyrimo metu pasirinktinai gali būti naudojami keli patvirtinti komerciniai PD-L1 antikūno klonai: 22C3, SP263, 28-8 ir SP142. Klonai 22C3, SP263 ir SP142 yra patvirtinti Europoje, tačiau tik klonų 22C3 ir SP263 analitinis jautrumas yra panašus, o klonas SP142 – mažesnis, todėl rekomenduojama naudoti 22C3 ir SP263 klonus. Histologiniame preparate turi būti 100 ar daugiau navikinių ląstelių. Esant nepakankamam ląstelių kiekiui, rekomenduojama atlikti kelis papildomus pjūvius ir dažyti. Prieš testuojant mėginį būtina įvertinti teigiamą ir neigiamą kontrolines reakcijas mikroskopuojant kontrolinį audinį. Įvertinus kontrolę, testuojamas mėginys. Reikėtų prisiminti, kad teigiama PD-L1 reakcija gali būti stebima limfocituose, makrofaguose, normaliame epitelyje. Vertinamas teigiamos membraninės reakcijos buvimas procentais tik navikinėse ląstelėse, nurodant teigiamų navikinių ląstelių procentinį kiekį (< 1 proc. – neigiama reakcija; 1–49 proc. – teigiama reakcija; > 50 proc. – aukšto laipsnio ekspresija) (angl. *Tumor proportion score*, TPS – vertinimo sistema). Citoplazminė reakcija nėra vertinama kaip teigiama. Vertinamos visos išlaikiusios struktūrą navikinės ląstelės, teigiama reakcijos procentinė apimtis įvairiuose plotuose gali skirtis, tad rekomenduojama paskirus laukus įvertinti atskirai ir suskaičiuoti procentinį vidurkį. Esant ryškiai imuninių ląstelių infiltracijai navikiniame audinyje, vertinant patartina sugretinti imunohistocheminius ir hematoksilinu ir eozinu dažytus vaizdus, siekiant ekskliuduoti teigiamas imunines ląsteles.

KLINIKINĖ PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA

Plaučių vėžio rizikos veiksniai ir rūkymo prevencija

Plaučių vėžio rizikos veiksniai

- Gyvenimo būdo veiksniai:
 - ◊ Tabako rūkymas:
 - ◊ aktyvus,
 - ◊ pasyvus.
- Aplinkos veiksniai:
 - ◊ pasyvus rūkymas,
 - ◊ radono dujos,
 - ◊ profesiniai veiksniai (asbestas, dyzelino išmetamos dujos),
 - ◊ oro užterštumas.

3 lentelė. Plaučių vėžio klinikinių simptomų dažnumas diagnozės nustatymo metu

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio simptomai	Dažnumas (proc.)
Kosulys	45–75
Dusulys	40–60
Svorio mažėjimas	20–70
Krūtinės ląstos skausmas	30–45
Kraujo atkosėjimas	25–35
Kaulų skausmas	6–25
Silpnumas	0–20
Rijimo sutrikimas	0–2
Stridoras	0–2
Nėra	2–5
Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio simptomai	Dažnumas (proc.)
Krūtinės ląstos skausmas	20–49
Anoreksija	18–33
Viršutinės tuščiosios venos sindromas	10–15
Kosulys	8–75
Kraujo atkosėjimas	6–35
Kaulų skausmas	6–25
Dusulys	3–60
Balso prikimimas	2–18
Svorio mažėjimas	0–68
Silpnumas	0–42
Distalinių pirštakaulių ir nagų formos pokyčiai	0–20
Karščiavimas	0–20
Rijimo sutrikimas	0–2
Stridoras	0–2

- Asmeniniai veiksniai:

- ◊ amžius,
- ◊ šeiminė plaučių vėžio anamnezė,
- ◊ genetinis polimorfizmas,
- ◊ gretutinės plaučių ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga, emfizema, idiopatinė plaučių fibrozė, plaučių tuberkuliozė).

Tabako rūkymas yra svarbiausia plaučių vėžio priežastis. Siekis sumažinti rūkančiųjų skaičių yra pagrindinis ir svarbiausias prevencinis darbas, norint sumažinti mirtinumą nuo plaučių vėžio. Į rūkymo prevenciją turi būti įtraukti visi sveikatos priežiūros specialistai – nuo gydytojų iki bendrosios praktikos slaugytojų.

Rūkymo prevencijos rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams:

- Surinkti rūkymo anamnezę.
- Informacija apie rūkymą ir rekomendacijas mesti rūkyti turi būti nurodyta medicininėje dokumentacijoje. Jei pacientas rūko, nurodyti kumuliacinį rūkymo intensyvumą rodiklį, apskaičiuotą pakmečiais (angl. *pack-year*), t. y. surūkytų per dieną cigarečių skaičius padalytas iš 20 ir padaugintas iš rūkymo trukmės metais).

4 lentelė. Su plaučių vėžiu susiję dažnesni paraneoplaziniai sindromai

Kategorija	Sindromas	Vyraujantis histologinis tipas
Sisteminiai	Anoreksija, kacheksija	Bet kuris
	Depresija	Bet kuris
Endokrininiai	Hiperkalcemija	Plokščiųjų
	Kušingo sindromas	Smulkiųjų
	Antidiurezinio hormono hipersekrecijos sindromas	Smulkiųjų
Neurologiniai	Lamberto-Itono miasteninis sindromas	Smulkiųjų
	Smegenėlių degeneracija	Smulkiųjų
	Periferinė neuropatija	Smulkiųjų
	Miotonija	Smulkiųjų
	Retinopatija	Smulkiųjų
	Optinės neuropatijos	Smulkiųjų
Hematologiniai	Anemija	Bet kuris
	Trombocitozė	Bet kuris
	Trombozė	Bet kuris
Kaulų, raumenų	Distalinių pirštakaulių ir nagų formos pokyčiai	Adenokarcinoma, plokščiųjų
	Hipertrofinė osteoartropatija (pachidermoperiostozė)	Adenokarcinoma, plokščiųjų
	Polimiozitas	Bet kuris
Odos	Dermatomiozitas	Bet kuris
	Įgyta delnų ir pėdų (palmoplantarinė) keratozė	Smulkiųjų
	<i>Erythema gyratum repens</i>	Smulkiųjų
	<i>Acanthosis nigricans</i>	Adenokarcinoma
	Bazekso sindromas (paraneoplazinė akrokeratozė)	Plokščiųjų
Inkstų	Nefrozinis sindromas	Bet kuris
	Glomerulonefritas	Bet kuris

- Aptarti rūkymo problemą, pasiūlyti mesti rūkyti ir suteikti pagalbą veiksmingai mesti rūkyti:
 - ◊ Konsultacijos metu galima pasiūlyti pakartotinių vizitų pas save arba kitą specialistą dėl metimo rūkyti.
 - ◊ Aptarti ankstesnę metimo rūkyti patirtį, iššūkius ir sunkumus. Prieš metant rūkyti, aptarti atkryčio profilaktiką.
 - ◊ Plaučių vėžiu sergančius pacientus, kurie nėra pasirengę mesti rūkyti, informuoti, kad nuolatinis rūkymas gali turėti neigiamos įtakos gydymo rezultatams.
- Pateikti rašytinę medžiagą apie metimą rūkyti.

Priėmus sprendimą atsisakyti rūkymo gali būti taikoma:

- Gydytojų ir bendrosios praktikos slaugytojų patarimai apie metimą rūkyti.
- Individualios sveikatos specialistų konsultacijos.
- Pakaitinė nikotino terapija ir kiti medikamentiniai preparatai:
 - ◊ Nikotino preparatai: nikotininė guma, nikotininis pleistras, nikotininės pastilės, nikotininis aerozolis į nosį, nikotininis inhaliatorius, nikotininės poliežuvinės tabletės.

- ◊ Kiti medikamentiniai preparatai: vareniklinas, bupropionas, nortriptilinas; raminaimieji, stimuliuojamieji ir kiti simptominiai vaistai.
- Psichoterapiniai metodai.
- Draugų, artimųjų parama.
- Kiti būdai (speciali literatūra, akupunktūra, aversinė terapija ir t. t.).

Veiksmingiausias yra elgesio ir medikamentinio gydymo derinys. Todėl gydymas vaistais turėtų būti derinamas su konsultavimu ir palaikymu. Metimas rūkyti gali sulėtinti medžiagų apykaitą. Vidurių užkietėjimas, svorio priaugis, depresija arba kiti nuotaikos pokyčiai metus rūkyti yra dažni.

Klinikinis plaučių vėžio pasireiškimas

Plaučių vėžio diagnozė paprastai nustatoma esant klinikinių ligos požymių (besimptomiai ligos atvejai sudaro tik 6 proc.). 27 proc. pacientų ligos simptomus sukelia pirminis darinys, kitais atvejais (32 proc.) jie būna sisteminio pobūdžio (pvz.: anoreksija, svorio mažėjimas, nuovargis), bet leidžia įtarti plaučių vėžį (3 lentelė).

Pacientų išgyvenamumas priklauso nuo simptomų pasireiškimo: kai liga besimptomė, 5 metus išgyvena 18 proc. ligonių, esant pirminio vėžio klinikinių simptomų – 12 proc., esant sisteminių ar metastazių sukeltamų simptomų – atitinkamai 6 proc. ir 0 procentų.

Paraneoplaziniai sindromai pasireiškia 10–20 proc. plaučių vėžiu sergančių ligonių; jie nepriklauso nei nuo darinio dydžio, nei nuo piktybinio proceso išplitimo (4 lentelė).

Dažniausiai plaučių vėžys metastazuoja į kepenis, kaulus, antinksčius, smegenis, kaklo limf-

5 lentelė. Plaučių vėžio atokiosios (ekstrapulmoninės) metastazės

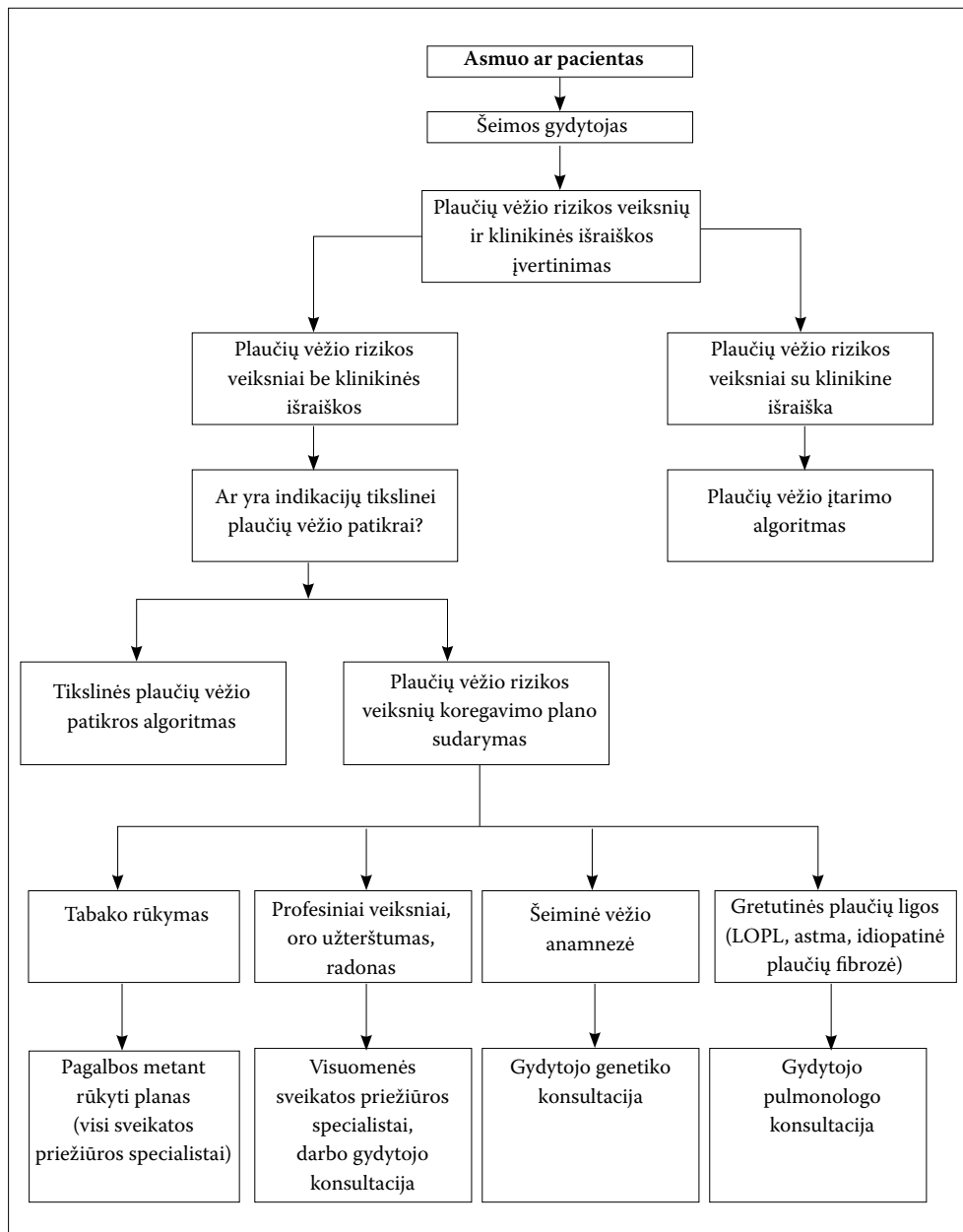
Lokalizacija	Dažnumas (proc.)
Kaklo limfmazgiai	15–60
Kepenys	1–35
Centrinė nervų sistema	20–30
Kaulai	25
Antinksčiai	2–22
Širdis, perikardas	20
Pleura	8–15
Inkstai*	10–15
Virškinimo traktas*	12
Oda, minkštieji audiniai	1–3

* Besimptomės, autopsijos duomenimis.

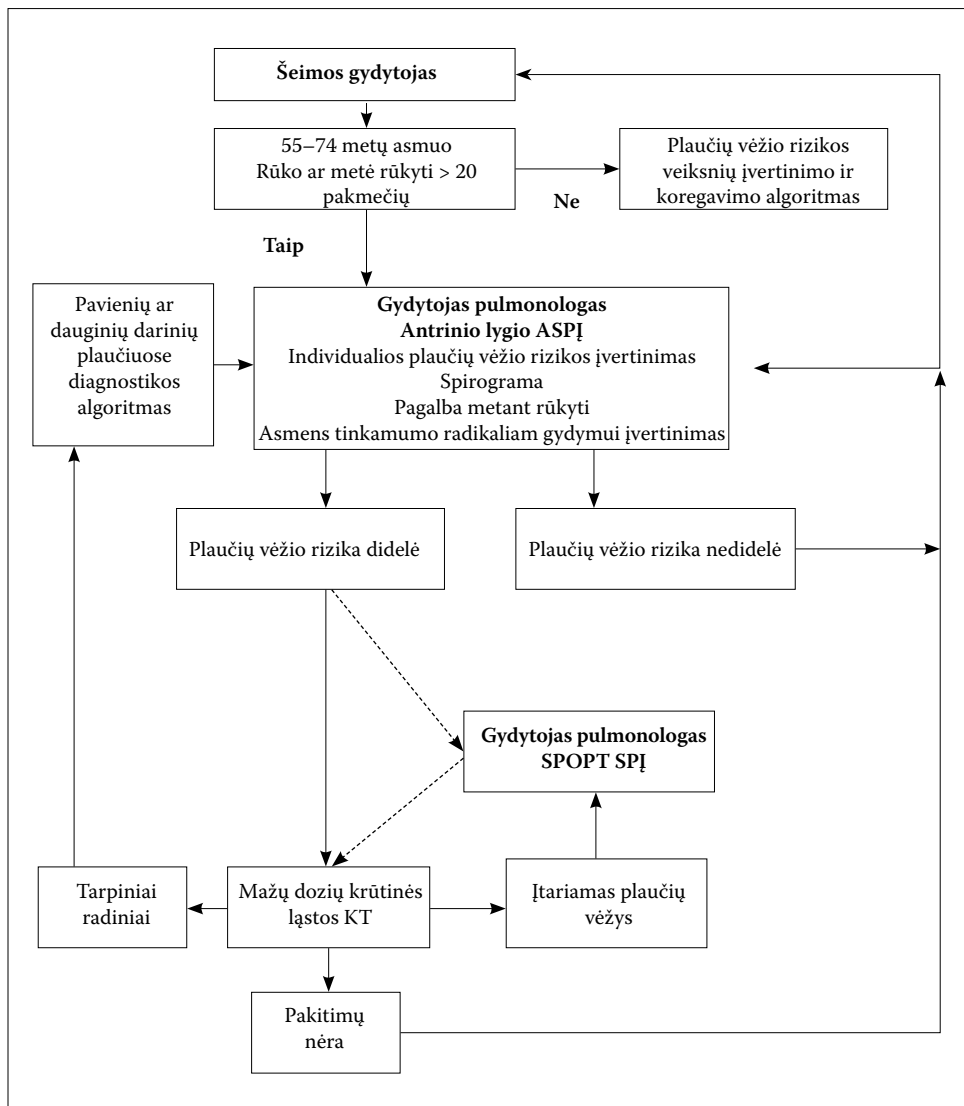
mazgius (5 lentelė). Dauguma pacientų (90 proc.) nurodo klinikinius metastazių simptomus.

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI: PACIENTO KELIAS

1. Šeimos gydytojas ar kitos profesinės kvalifikacijos gydytojas įvertina plaučių vėžio rizikos veiksnius ir toliau tiria pacientą, priklausomai nuo klinikinės išraiškos buvimo arba nebuvimo (2 pav.).
2. Šeimos gydytojui ar kitos profesinės kvalifikacijos gydytojui rekomenduojama įvertinti



2 pav. Plaučių vėžio rizikos veiksnių ir klinikinės išraiškos įvertinimo bei koregavimo algoritmas



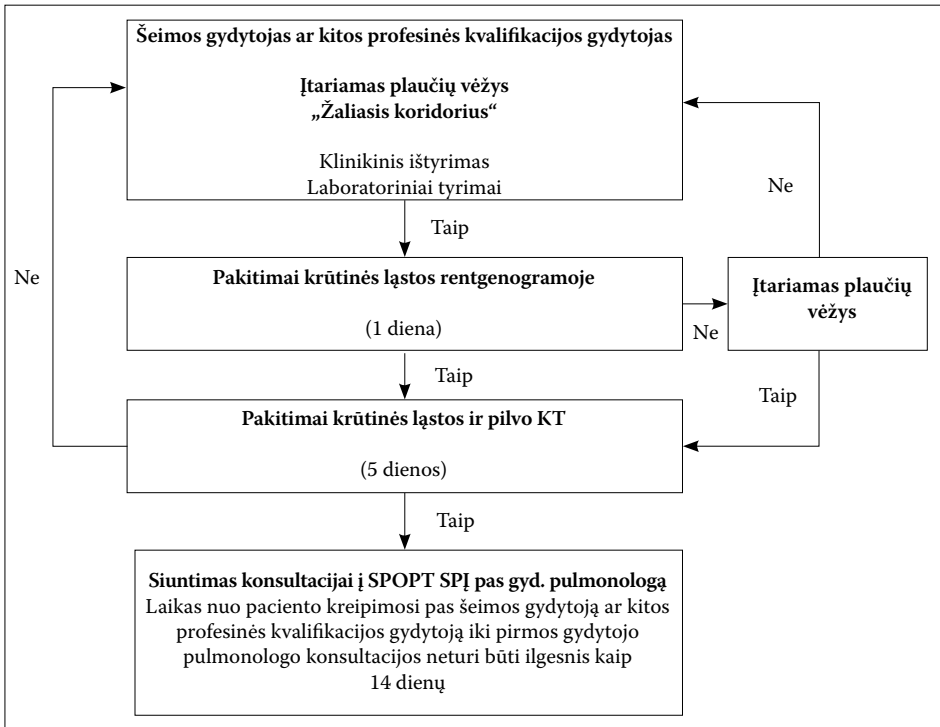
3 pav. Plaučių vėžio tikslinės atrankinės patikros algoritmas

KT – kompiuterinė tomografija; SPOPT SPĮ – specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikianti sveikatos priežiūros įstaiga.

plaučių vėžio rizikos veiksnius vieną kartą per metus visiems vyresniems nei 18 metų asmenims, kurie neturi skundų arba simptomų, galimai susijusių su plaučių vėžiu.

3. Šeimos gydytojas ar kitos profesinės kvalifikacijos gydytojas planine tvarka siunčia 55–74 metų rūkančius arba metusius rūkyti, kai rūkymo intensyvumas 20 arba daugiau pakmečių, asmenis pas gydytoją pulmonologą į antrinio lygio ASPĮ atlikti tikslinę plaučių vėžio patikrą (3 pav.).
4. Antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas įvertina individualią asmens plaučių vėžio riziką, atlieka ir įvertina spirometriją bei sudaro rūkymo metimo programą, jei asmuo rūko ir programa nebuvo sudaryta anksčiau.
5. Antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas, remdamasis Prostatos, plaučių, kolorektalinio ir kiaušidžių 2012 m. versijos (angl. *Prostate Lung Colorectal and Ovarian - PLCOm2012*) arba Liverpulio plaučių projekto antrosios versijos (angl. *Liverpool Lung Project - LLP version2*) vėžio tikimybės prognozavimo modeliais, įvertina individualią asmens plaučių vėžio riziką. Plaučių vėžio tikimybės prognozavimo modelių prieiga per internetą <https://brocku.ca/lung-cancer-screening-and-risk-prediction/risk-calculators/> arba <https://secure2.utlnet.co.uk/mylungrisk/welcome.aspx> atitinkamai.
6. Plaučių vėžio rizika, per šešerius metus lygi arba didesnė nei 1,51 proc., apskaičiuota pagal *PLCOm2012* vėžio tikimybės modelį, ir (arba) plaučių vėžio rizika, per penkerius metus lygi arba didesnė nei 2,5 proc., apskaičiuota pagal *LLP version2* vėžio tikimybės modelį, yra laikoma didele individualia plaučių vėžio rizika asmeniui.
7. Nustačius didelę individualią plaučių vėžio riziką asmeniui, antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas siunčia asmenį, kuriam galima būtų taikyti radikalų plaučių vėžio gydymą, planine tvarka pas gydytoją radiologą konsultuoti, atlikti mažų dozių krūtinės ląstos KT ir įvertinti į ASPĮ, atitinkančią reikalavimus mažų dozių krūtinės ląstos KT atlikti ir įvertinti (žr. *Radiologiniai plaučių vėžio tyrimai*).
8. Jei antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas negali įvertinti, ar pacientui galima taikyti radikalų gydymą, siunčia jį planine tvarka pas gydytoją pulmonologą konsultuoti ir nustatyti mažų dozių krūtinės ląstos KT indikacijas į tretinę specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikiančią sveikatos priežiūros įstaigą (SPOPT SPĮ).
9. Nustačius nedidelę individualią plaučių vėžio riziką, asmuo, radus kvėpavimo sistemos arba kitą patologiją, toliau tiriamas ir gydomas antrinio lygio ASPĮ gydytojo pulmonologo arba siunčiamas pas šeimos gydytoją arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytoją.
10. Antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas įvertina mažų dozių krūtinės ląstos KT aprašymą ir, nustačius darinį ≥ 8 mm arba > 300 mm², įvertina plaučių vėžio riziką pagal Broko formulę (žr. *Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijos*).
11. Antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas įtariant plaučių vėžį mažų dozių krūtinės ląstos KT (darinys ≥ 8 mm arba ≥ 300 mm² ir plaučių vėžio rizika ≥ 10 proc., skaičiuojant pagal Broko formulę), siunčia pacientą konsultuoti gydytojui pulmonologui į SPOPT SPĮ per 14 kalendorinių dienų.
12. SPOPT SPĮ gydytojas pulmonologas toliau tiria pacientą pagal Pagalbos organizavimo algoritmą SPOPT SPĮ (6 pav.) ir Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijas.
13. Mažų dozių krūtinės ląstos KT nenustačius patologinių pokyčių, leidžiančių įtarti plaučių vėžį (nenustačius pokyčių arba radus darinį, mažesnę nei 5 mm arba mažesnę nei 80 cm²), asmuo siunčiamas atgal pas šeimos gydytoją ir, išliekant tikslinės plaučių vėžio patikros

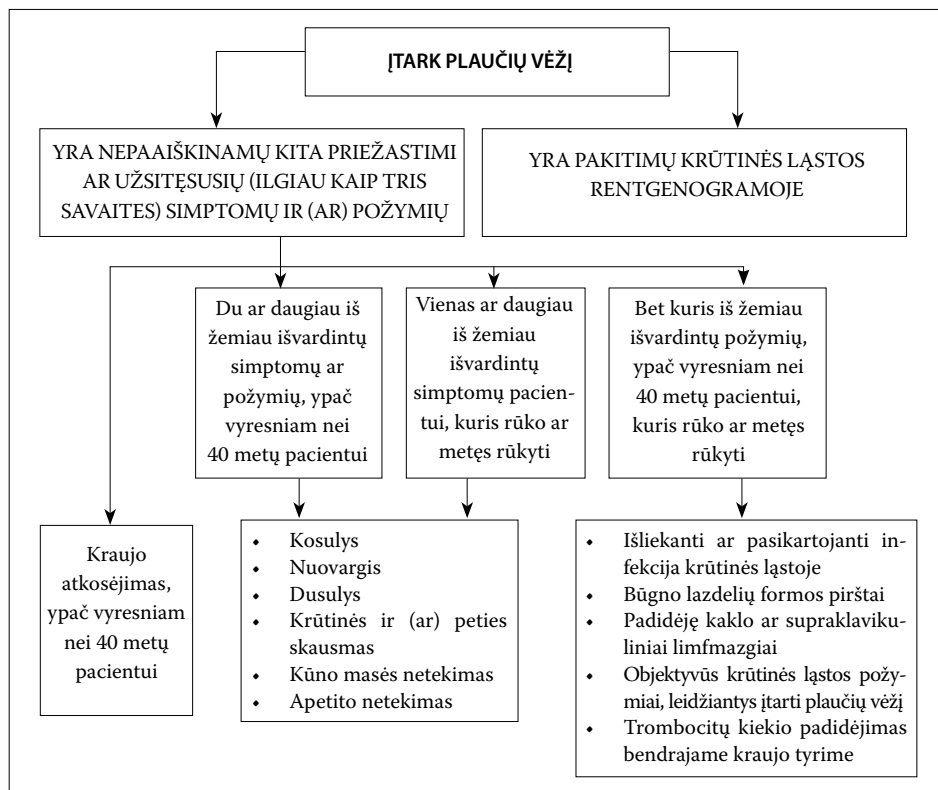
- indikacijoms, mažų dozių krūtinės ląstos KT planuojama ne anksčiau kaip po dvejų metų.
14. Mažų dozių krūtinės ląstos KT radus tarpinių pokyčių, neleidžiančių nei įtarti, nei atmesti plaučių vėžio (darinys ≥ 8 mm arba ≥ 300 mm², tačiau plaučių vėžio rizika < 10 proc. skaičiuojant pagal Broko formulę arba darinys ≥ 80 cm² ir < 300 mm² arba ≥ 5 mm ir < 8 mm), antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas atlieka tolesnį asmens tyrimą ir stebėseną pagal Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijas.
 15. Nustačius plaučių vėžio rizikos veiksnius, šeimos gydytojas, nesant indikacijų siųsti pacientą tikslinės plaučių vėžio patikros, supažindina tiriamąjį asmenį su nustatytais plaučių vėžio rizikos veiksniais, išaiškina, kokią įtaką šie veiksniai turi plaučių vėžio išsivystymui, ir sudaro nustatytų plaučių vėžio rizikos veiksnių koregavimo planą arba siunčia asmenį konsultuoti kitiems asmens sveikatos priežiūros specialistams arba juos informuoja (sveikos gyvensenos specialistus, visuomenės sveikatos specialistus, genetikus, pulmonologus ir kt.) (2 pav.).
 16. Šeimos gydytojas arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytojas įvertina plaučių vėžio rizikos veiksnius kartu su skundais ir simptomais kiekvieną kartą visiems vyresniems nei 18 metų pacientams, kurie kreipiasi į šeimos gydytoją arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytoją dėl skundų arba simptomų.



4 pav. Pagalbos organizavimo algoritmas įtariant plaučių vėžį

KT – kompiuterinė tomografija; SPOPT SPI – specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikianti sveikatos priežiūros įstaiga.

17. Nustacius plaučių vėžio rizikos veiksnius ir klinikinę išraišką, pagalba teikiama žalojo koridoriaus principu (4 pav.).
18. Plaučių vėžį įtaria šeimos gydytojas (arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytojas, jei tuo metu pacientas tiriamas arba gydomas dėl kitos sveikatos sutrikimo būklės), pagal savo kompetenciją įvertinęs:
 - paciento subjektyvius skundus;
 - paciento ligos, gyvenimo, darbinę anamnezę;
 - rizikos veiksnius;
 - objektyvius klinikinius požymius;
 - atliktų bendrojo ir biocheminio kraujo tyrimų (elektrolitų kiekio, šlapalo, kreatinino koncentracijos, kepenų fermentų aktyvumo, krešumo tyrimo (ADTL, SPA, TNS (INR) rezultatus;
 - krūtinės ląstos rentgenogramos (dviejų krūčių) rezultatus;
 - kitų atliktų tyrimų duomenis.
19. Plaučių vėžio simptomai ir (arba) klinikiniai požymiai nėra specifiniai ir jų pasireiškimas (pirminio naviko, lokalaus išplitimo, metastazių, paraneoplazinių sindromų) priklauso nuo ligos išplitimo.
20. Plaučių vėžys įtariamas, jei yra kita priežastimi nepaaiškinamų arba užsitęsusių (ilgiau kaip



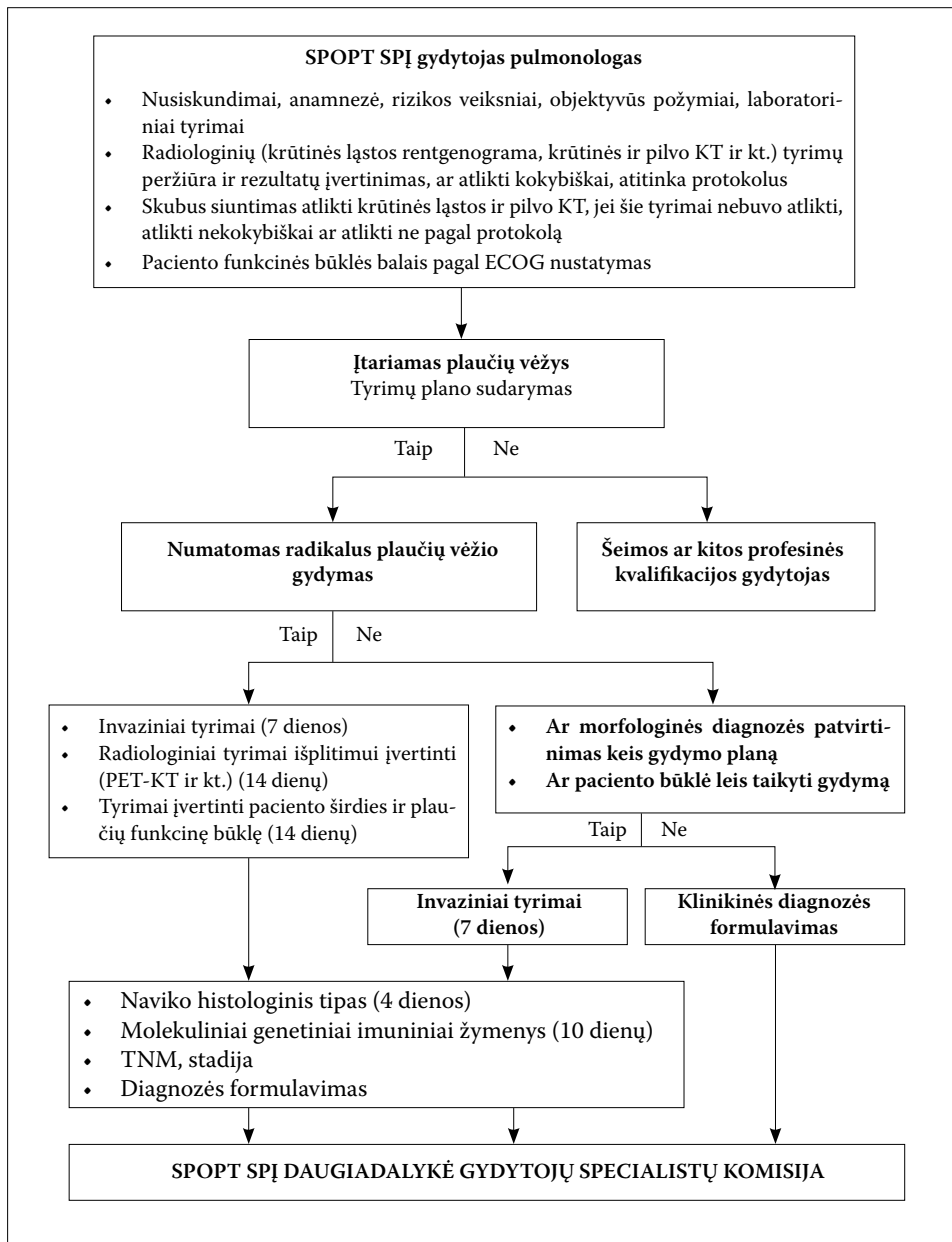
5 pav. Plaučių vėžio įtarimas remiantis klinicine išraiška

- tris savaites) simptomų ir (arba) požymių, ir (arba) pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramoje (5 pav.):
- Kraujo atkosėjimas, ypač vyresniam nei 40 metų pacientui.
 - Du arba daugiau iš žemiau išvardytų simptomų ar požymių ypač vyresniam nei 40 metų pacientui arba vienas (arba daugiau) iš žemiau išvardytų simptomų pacientui, kuris rūko arba metęs rūkyti:
 - ◊ kosulys;
 - ◊ nuovargis;
 - ◊ dusulys;
 - ◊ krūtinės ir (arba) peties skausmas;
 - ◊ kūno masės netekimas;
 - ◊ apetito netekimas.
 - Bet kuris iš žemiau išvardytų požymių, ypač vyresniam nei 40 metų pacientui:
 - ◊ išliekanti arba pasikartojanti infekcija krūtinės ląstoje;
 - ◊ būgno lazdelių formos pirštai;
 - ◊ padidėję kaklo arba supraklavikuliniai limfmazgiai;
 - ◊ objektyvūs krūtinės ląstos požymiai, leidžiantys įtarti plaučių vėžį;
 - ◊ trombcitų kiekio padidėjimas bendrajame kraujo tyrime.
21. Įtariant plaučių vėžį remiantis simptomais ir (arba) klinikiniais požymiais, pacientas siunčiamas atlikti krūtinės ląstos rentgenogramos pas gydytoją radiologą tik jį kliniškai visiškai ištyrus ir sulaukus visų laboratorinių tyrimų rezultatų. Siuntime pateikiami klinikiniai duomenys ir nurodomas siuntimo tikslas – plaučių vėžio įtarimas.
 22. Krūtinės ląstos rentgenografija yra pirmas šeimos gydytojo arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytojo skiriamas privalomas radiologinis tyrimas įtariant plaučių vėžį. Tyrimas atliekamas būtinai tiesine ir šonine projekcijomis. Krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti nustatomi tiesioginiai (darinys, masė, tarpuplaučio išsiplėtimas) ir (arba) netiesioginiai (atelektazė, pleuritas) plaučių vėžio požymiai.
 23. Krūtinės ląstos rentgenogramoje nustačius tiesioginių ar netiesioginių plaučių vėžio požymių pacientas siunčiamas atlikti krūtinės ląstos ir pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą su kontrastine medžiaga.
 24. Krūtinės ląstos rentgenogramoje nenustačius tiesioginių ar netiesioginių plaučių vėžio požymių pacientas grįžta pas šeimos gydytoją.
 25. Krūtinės ląstos rentgenogramoje nenustačius tiesioginių arba netiesioginių plaučių vėžio požymių, tačiau išliekant plaučių vėžio įtarimui (ypač jei yra kita priežastimi nepaaiškinaamas kraujo atkosėjimas), pacientas šeimos gydytojo siunčiamas pas gydytoją pulmonologą konsultacijos ir atlikti krūtinės ląstos ir pilvo KT.
 26. Krūtinės ląstos ir pilvo KT pasižymi dideliu jautrumu, bet santykinai mažu specifiskumu bei maža neigiama predikcine verte. Nepriklausomai nuo radinių krūtinės ląstos rentgenogramoje (-ose) pobūdžio, visiems pacientams, kuriems įtariamas plaučių vėžys, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos ir pilvo KT su intravenine kontrastine medžiaga. Krūtinės ląstos KT turi būti atliekama prieš plaučių vėžio intervencinius diagnostinius tyrimus (pvz., bronchoskopiją arba transtorakalinę plaučių audinio biopsiją).
 27. Jei nustatoma kitų simptomų arba požymių ir yra plaučių vėžio rizikos veiksnių, tikslinga su pacientu aptarti tolesnę stebėsenos planą, numatant reguliarius vizitus arba kad pacientas kreipsis atsiradus naujų simptomų, išliekant esamiems arba pablogėjus būklei.

28. Nustačius pokyčius, galimai būdingus plaučių vėžiui krūtinės ląstos ir pilvo KT, pacientas šeimos gydytojo arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytojo turi būti skubiai siunčiamas žaliuoju koridoriumi pas gydytoją pulmonologą tik į specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikiančią sveikatos priežiūros įstaigą (SPOPT SPĮ). SPOPT SPĮ – sveikatos priežiūros įstaiga, kurioje nustatoma plaučių vėžio diagnozė ir plaučių vėžiu sergantiems pacientams atliekamos PŠDF biudžeto apmokamos diagnostinės ir gydomosios invazinės pulmonologinės procedūros (endobronchinis ultragarsas; endoskopinis ultragarsas; transbronchinė biopsija kontroliuojant rentgenu, endobronchinis ultragarsu arba elektromagnetine navigacija; kvėpavimo takų rekanalizacija ir stentavimas; transtorakalinė biopsija kontroliuojant kompiuterine tomografija), didžiosios ir (arba) mažosios chirurginės operacijos ir teikiamos stacionarinės onkologijos chemoterapijos ir (arba) onkologijos radioterapijos paslaugos.
29. Rekomenduojamas laikas nuo paciento kreipimosi į šeimos gydytoją arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytoją, įskaitant tyrimų atlikimą (tarp jų krūtinės ląstos rentgenogramos bei krūtinės ląstos ir pilvo KT) iki pirmos gydytojo pulmonologo konsultacijos SPOPT SPĮ neturėtų būti ilgesnis kaip 14 kalendorinių dienų (6 lentelė).
30. SPOPT SPĮ pacientą konsultavęs gydytojas pulmonologas (6 pav.):
- Įvertina paciento skundus, anamnezę, rizikos veiksnius, gretutines ligas, objektyvius kliniškinius požymius, atliktų laboratorinių tyrimų rezultatus.
 - Nustato paciento funkcinę būklę balais pagal ECOG (13 lentelė).

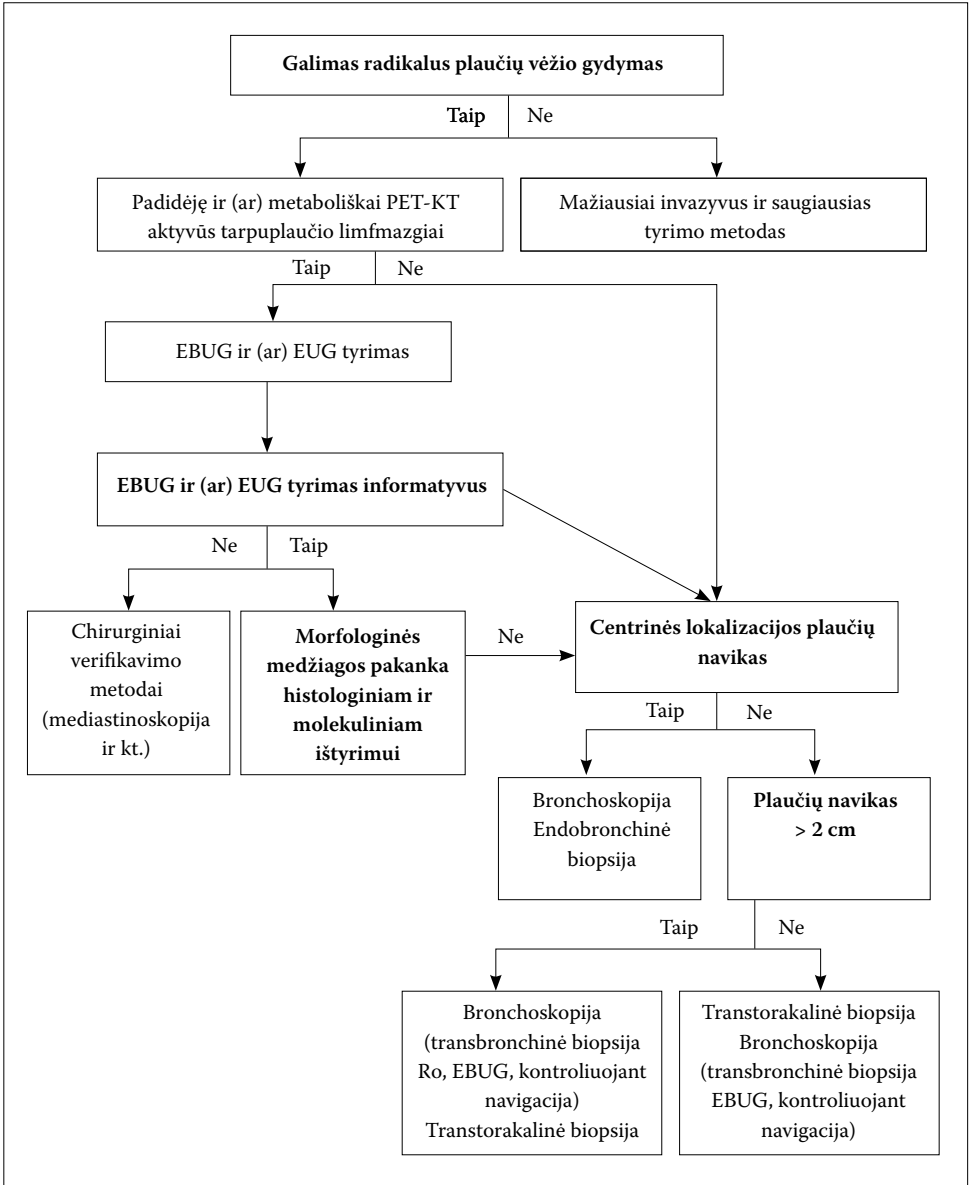
6 lentelė. Rekomenduojami paslaugų teikimo terminai įtariant arba nustačius plaučių vėžį

Paciento kelias	Atliekami veiksmai ir jų maksimali trukmė	Maksimali laiko trukmė
Plaučių vėžio įtarimas Pradinis šeimos gydytojo arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytojo tyrimas Siuntimas pas gydytoją specialistą konsultacijos	Klinikinis tyrimas (1 diena)	14 kalendorinių dienų
	Laboratoriniai tyrimai (1–2 dienos)	
	Krūtinės ląstos rentgenogramos atlikimas ir įvertinimas (1 diena)	
	Krūtinės ląstos ir pilvo KT atlikimas ir įvertinimas (5 dienos)	
	Pirmoji gydytojo specialisto konsultacija	
Diagnostika Išplitimo įvertinimas Paciento būklės įvertinimas Gydymo planavimas	Invaziniai tyrimai (7 dienos)	28 kalendorinės dienos
	Radiologiniai tyrimai (14 dienų)	
	Funkciniai tyrimai (14 dienų)	
	Naviko histologinio tipo nustatymas (4 dienos)	
	Molekulinių žymenų nustatymas (10 dienų)	
	DGS komandos aptarimas ir gydymo plano sudarymas	
Gydymas	Pirmoji gydytojo, kuris taikys gydymą, konsultacija (3 dienos)	14 kalendorinių dienų
	Gydymo pradžia	



6 pav. Pagalbos organizavimo algoritmas įtariant ar nustatius plaučių vėžį specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikiančioje sveikatos priežiūros įstaigoje (SPOPT SPĮ)

- Peržiūri ir įvertina radiologinių tyrimų (krūtinės ląstos rentgenogramos, krūtinės ir pilvo KT ir kt.) vaizdus ir rezultatus.
 - Siunčia pacientą atlikti krūtinės ląstos ir pilvo KT, jei šie tyrimai nebuvo atlikti, atlikti ne-kokybiškai arba atlikti ne pagal protokolą.
 - Organizuoja tolesnį paciento tyrimą, jei vis dar išlieka plaučių vėžio įtarimas.
 - Kontroliuoja tyrimo laiko terminų laikymąsi.
 - Sudaro tolesnį paciento tyrimo planą.
 - Tęsia simptomų, gretutinių ligų gydymą.
 - Ištyręs pacientą, suformuluoja plaučių vėžio diagnozę, įvertina išplitimą pagal TNM, teikia SPOPT SPĮ daugiadalykės gydytojų specialistų (DGS) komandos aptarimui.
31. Visas tyrimas neturi trukti ilgiau kaip 28 kalendorines dienas, skaičiuojant nuo pirmos gydytojo pulmonologo SPOPT SPĮ konsultacijos iki DGS komandos aptarimo (6 lentelė).
 32. SPOPT SPĮ gydytojas pulmonologas, atsižvelgęs į paciento būklę ir pasirinkimus, atlieka arba siunčia pacientą atlikti:
 - invazinius tyrimus biopsinei medžiagai paimti;
 - papildomus radiologinius tyrimus ligos išplitimui įvertinti;
 - tyrimus paciento širdies ir plaučių funkcinei būklei įvertinti;
 - kitus tyrimus.
 33. Pavienių (solitarinių) arba dauginių darinių plaučiuose diagnostikos protokolas pateikiamas skyrelyje *Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijos*.
 34. Invazinius tyrimus rekomenduojama atlikti per septynias kalendorines dienas skaičiuojant nuo pirmos gydytojo pulmonologo SPOPT SPĮ konsultacijos visiems pacientams, jei morfologinė diagnozė lems gydymo pasirinkimą ir pacientas bus kandidatas taikyti prognozuojamą gydymą.
 35. Invazinių tyrimų pasirinkimas ir eiliškumas priklauso nuo naviko plaučiuose lokalizacijos, tyrimo diagnostinės vertės ir galimų komplikacijų, tačiau siektina, kad būtų pasirenkamas toks invazinis tyrimo metodas, kuris leistų kartu nustatyti diagnozę (pakankamas kiekis biopsinės medžiagos naviko histologiniam tipui bei molekuliniam genetiniam ir imuniniam žymenims nustatyti), padėtų įvertinti ligos išplitimą ir būtų saugus pacientui (lemtų mažiausią galimų komplikacijų dažnį). Krūtinės ląstos ir pilvo KT tyrimas turi būti atliktas prieš invazines procedūras.
 36. Invaziniai tyrimai pirminiam plaučių navikui morfologiškai patvirtinti (7 pav.):
 - Bronchoskopija yra vienas iš privalomų plaučių vėžio invazinių diagnostikos metodų. Bronchoskopijos metu paimama medžiagos morfologiniam tyrimui atliekant:
 - ◊ endobronchinę biopsiją;
 - ◊ transbronchinę biopsiją kontroliuojant rentgenu ir (arba) ultragarsiniu davikliu, ir (arba) elektromagnetinės arba virtualios bronchoskopinės navigacijos būdu.
 - ◊ bronchų išplovą, nuobružą, adatinę aspiracinę biopsiją.
 - Transtorakalinė plaučių audinio biopsija.
 - Plaučių audinio biopsija vaizdo torakoskopijos arba torakotomijos metu, jei kitais mažiau invaziniais tyrimo metodais nepavyksta nustatyti diagnozės.
 37. Centrinio plaučių naviko atveju atliekama bronchoskopija su endobronchine biopsija.
 38. Periferinio plaučių naviko, kurio dydis 2 cm arba daugiau, atveju atliekama bronchoskopija su transbronchine biopsija kontroliuojant rentgenu ir (arba) ultragarsiniu davikliu, ir (arba) navigacijos būdu (teiktina pirmenybė dėl mažesnio galimų komplikacijų dažnio) arba transtorakalinė plaučių audinio biopsija, kontroliuojant ultragarsu ar KT.
 39. Periferinio plaučių naviko, kurio dydis mažiau nei 2 cm, atveju atliekama transtorakalinė



7 pav. Invazinių tyrimų įtariant plaučių vėžį atlikimo algoritmas

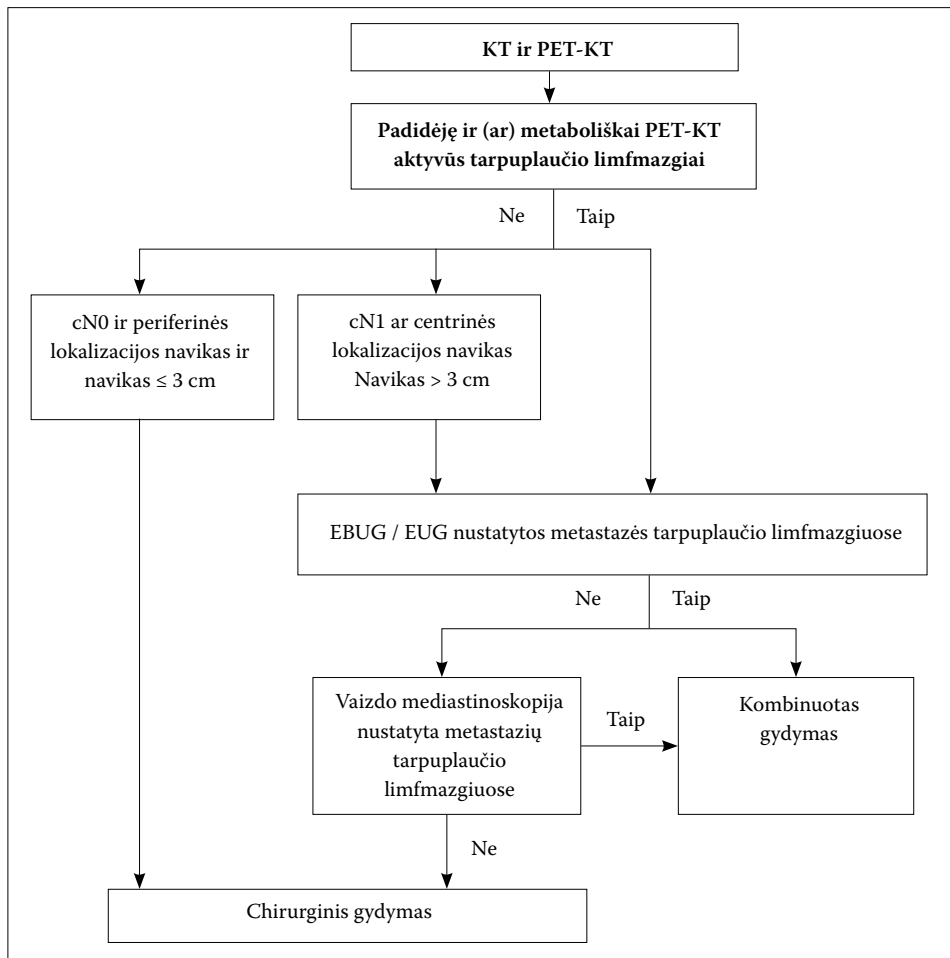
EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas; PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija.

7 lentelė. Invazinių tyrimų jautrumas diagnozuojant plaučių vėžį

Tyrimas	Tyrimo jautrumas (proc.)	
	Centrinis plaučių vėžys	Periferinis plaučių vėžys
Bronchoskopija		
<i>Endobronchinės procedūros</i>	88 (67–97)	–
• endobronchinė biopsija	74 (48–93)	–
• bronchų išplovos / bronchoalveolinis lavažas	47 (29–78)	43 (12–65)
• bronchų nuobružos	59 (23–93)	52 (21–84)
• adatinė aspiracija	56 (23–90)	67 (47–70)
<i>Transbronchinės procedūros</i>	–	–
• transbronchinė biopsija kontroliuojant	–	–
◇ rentgenu	–	46 (17–80)
◇ endobronchinio ultragarsu	–	73 (49–88)
◇ virtualia bronchoskopine navigacija	–	74 (63–84)
◇ elektromagnetine navigacija	–	82 (50–99)
Transtorakalinė biopsija	–	92 (76–99)

plaučių audinio biopsija kontroliuojant ultragarsu ar KT arba bronchoskopija su transbronchine biopsija kontroliuojant ultragarsiniu davikliu ir (arba) navigacijos būdu, ir rentgenu.

40. Invazinių tyrimų diagnostinio jautrumo rezultatai pateikiami 7 lentelėje. Invazinių tyrimų derinys lemia didesnį tyrimo jautrumą, palyginti su atskirais tyrimais.
41. Esant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atkryčiui arba progresavimui po taikyto gydymo EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, rekomenduojama pakartoti naviko biopsiją siekiant nustatyti galimą atsparumą ir parinkti tolesnį gydymą.
42. Invaziniai tyrimai išplitimui į tarpuplaučio limfmazgius įvertinti (8 pav. ir 8 lentelė):
- Endobronchinis ir (arba) endoskopinis ultragarsinis tyrimas su tarpuplaučio limfmazgių adatine aspiracine biopsija atliekamas, jei:
 - ◇ padidėję ir (arba) metaboliškai PET-KT aktyvūs tarpuplaučio limfmazgiai bei numatomas radikalus gydymas;
 - ◇ tarpuplaučio limfmazgiai PET-KT tyrimo metu metaboliškai neaktyvūs ir (arba) nepadidėję KT, tačiau navikas centrinės lokalizacijos arba nustatomi padidėję šaknies limfmazgiai bei numatomas radikalus gydymas;
 - ◇ tarpuplaučio limfmazgiai atliekant PET-KT tyrimą metaboliškai neaktyvūs ir (arba) nepadidėję KT, tačiau navikas yra periferinės lokalizacijos ir metaboliškai neaktyvus ir (arba) jo dydis lygus 3 cm arba didesnis bei numatomas radikalus gydymas.
 - Mediastinoskopija arba mediastinotomija, jei tarpuplaučio limfmazgių adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant endobronchinio arba endoskopinio ultragarsu, neinformatyvi ir išlieka metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose tikimybė ir numatomas radikalus chirurginis gydymas.
43. Kiti invaziniai tyrimai plaučių vėžio diagnozei patvirtinti ir (arba) išplitimui įvertinti:
- Pleuros ertmės punkcija ir punktato citologinis tyrimas.
 - Pleuros biopsija.
 - Vaizdo torakoskopija, jei pleuros ertmės punkcijos nepatvirtina pleurito piktybinės kilmės arba vėžio išplitimui patikslinti, kai tai gali turėti įtakos gydymo taktikai.



8 pav. Invazinių tyrimų, skirtų įvertinti naviko išplitimą į tarpuplaučio limfmazgius, algoritmas

EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas; PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija.

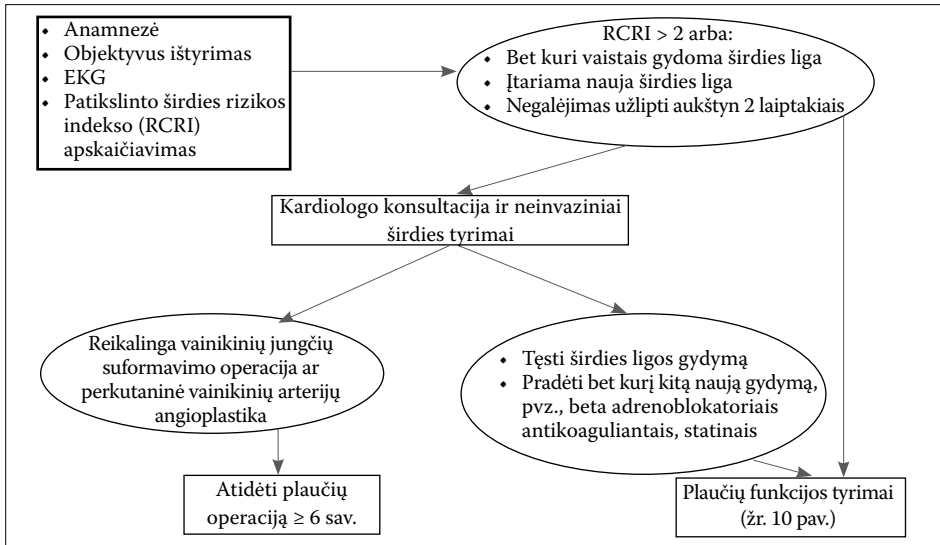
- Padidėjusių limfmazgių arba pavienės vėlyvosios metastazės biopsija, kai tai gali turėti įtakos gydymo taktikai.
- Kaulų čiulpų punkcija arba trepanobiopsija (įtariant metastazes kaulų čiulpuose).
- Citologinis skreplių tyrimas. Citologinio skreplių tyrimo diagnostinis jautrumas labai įvairuoja nuo 42 iki 97 proc., specifiskumas – nuo 68 iki 100 procentų. Todėl citologinis skreplių tyrimas atliktinas tik tais atvejais, jei atkosima kraujingo sekreto, įtariamas centrinės lokalizacijos plaučių vėžys ir dėl sunkios paciento būklės arba gretutinių ligų negalima atlikti invazinių tyrimų arba pacientas atsisako invazinių tyrimų.

8 lentelė. Diagnostinių tyrimų vertė nustatant plaučių vėžio išplitimą į tarpuplautį

Tyrimo metodas	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	Teigiama predikcinė vertė (proc.)	Neigiama predikcinė vertė (proc.)
KT	55	81	58	83
PET-KT	62	90	63	90
Transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija, atlikta akilai	78	100	100	91
Transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija, atlikta EBUG	89	100	100	91
Adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant EUG	89	100	100	86
Adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant EBUG ir EUG	91	100	100	94
Mediastinoskopija	89	100	100	92
Vaizdo torakoskopija	99	100	100	96

EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas; PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija.

44. Papildomi radiologiniai tyrimai ligos išplitimui įvertinti turi būti atlikti per 14 kalendorinių dienų skaičiuojant nuo pirmos gydytojo specialisto SPOPT SPĮ konsultacijos tiems pacientams, kuriems planuojamas radikalus plaučių vėžio gydymas arba įtariant metastazes:
- PET-KT su ¹⁸F-FDG (pagal LR SAM patvirtintas indikacijas).
 - Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – esant alergijai jodo kontrastinei medžiagai, nustatyti ar patikslinti plaučių vėžio peraugimą į aplinkines struktūras, diferencijuojant naviką atelektazės fone ar esant fibrozei po spindulinio gydymo, kai nepakankamai informatyvi KT.
 - Galvos KT ir (arba) MRT (teiktina pirmenybė) – įtariant metastazes galvos smegenyse arba planuojant radikalų II–III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą.
 - *Ultragaršiniu tyrimu* vertinami pleuriniai pakitimai ir jų dinamika, nustatomos atokiosios plaučių vėžio metastazės kakle, periferiniuose limfmazgiuose, minkštuosiuose audiniuose, kepenyse, inkstuose ir kt., vertinama jų dinamika, tačiau tai nėra pasirinktinis metodas vertinant plaučių vėžio išplitimą pilvo organuose ir vertinant atsaką į gydymą.
 - *Kaulų scintigrafija* atliekama įtariant metastazes kauluose ir metastazių kauluose dinamikai vertinti, kai taikoma chemoterapija ar spindulinis gydymas. Siekiant padidinti tyrimo tikslumą, jo metu atliekama pasirinktos anatominės srities ar viso kūno *vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija* (angl. *single photon emission computed tomography* – SPECT) su kompiuterine tomografija (SPECT-KT) – vertinamas tyrimui skiriamam radiofarmacinio preparato pasiskirstymas kauliniame audinyje ir kaulų scintigrafijos tyrimo metu nustatytų radiofarmacinio preparato telkimosi židinių ar telkimosi defektų struktūriniai kaulinio audinio pokyčiai KT vaizduose.
 - *Viso kūno somatostatino receptorių scintigrafija ir SPECT-KT, ar viso kūno SPECT-K nau-*



9 pav. Plaučių vėžiu sergančio ligonio širdies ir kraujagyslių sistemos būklės įvertinimas prieš plaučių rezekciją

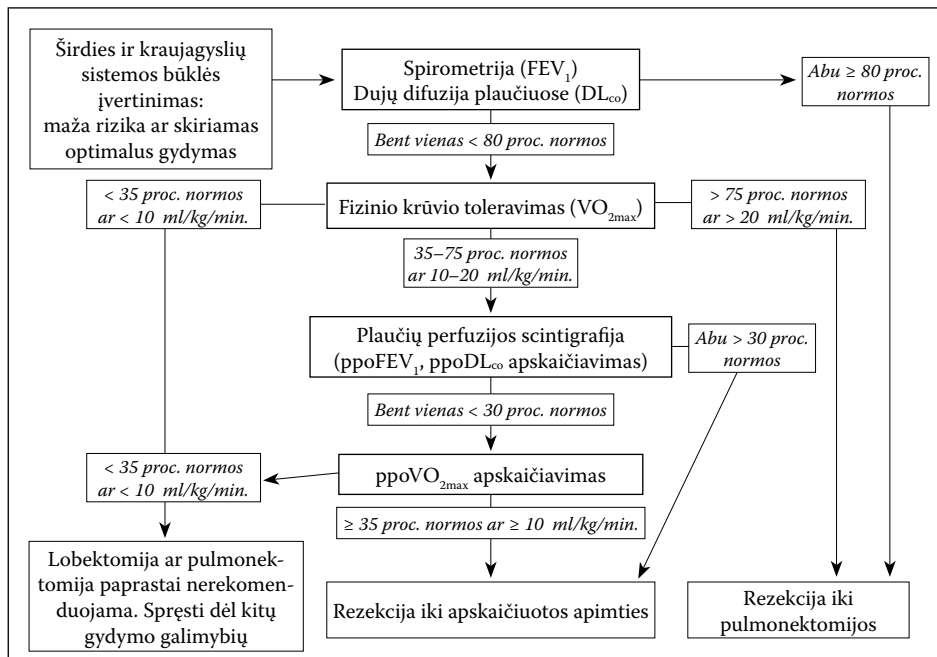
dojant somatostatino analogus atliekama tik geros diferenciacijos (G1, G2) neuroendokrininės kilmės plaučių navikų išplitimui, recidyvui, atsakui į gydymą įvertinti. Viso kūno somatostatino receptorių scintigrafija ir SPECT-KT ar viso kūno SPECT-KT naudojant somatostatino analogus taip pat atliekama pacientams, kuriems yra išplitęs neuroendokrininės kilmės plaučių navikas, planuojant sisteminį gydymą su somatostatino analogais, taikant radiopeptidų terapiją beta dalelėmis.

45. Tyrimai paciento širdies ir plaučių funkcinei būklei (tinkamumui operuoti) įvertinti:

- EKG, dvimatė echokardiografija yra rutininiai širdies funkcinės būklės tyrimai, jei numatomas chirurginis gydymas ar chemoterapija kardiotoksiniais vaistais. Prieš chirurginį plaučių vėžio gydymą nustatomas patikslintas širdies rizikos indeksas (angl. *revised cardiac risk index*, RCRI), kuris apskaičiuojamas už kiekvieną iš randamų kriterijų skiriant po 1 balą:
 - ◊ didelės rizikos operacija (taip pat lobektomija ar pulmonektomija);
 - ◊ išeminė širdies liga (buvęs miokardo infarktas, krūtinės angina);
 - ◊ širdies nepakankamumas;
 - ◊ 1 tipo cukrinis diabetas;
 - ◊ buvęs insultas ar praeinantis smegenų išemijos priepuolis;
 - ◊ prieš operaciją kreatinino kiekis kraujyje serume $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 2,0 \text{ mg/dl}$).

Kai šis indeksas didesnis nei 2, pacientas nuolat vartoja vaistus nuo širdies ligos, įtariama nauja širdies liga ar pacientas nepajėgia užlipti be sustojimo dviem laiptakiais, reikalinga gydytojo kardiologo konsultacija (9 pav.). Jei reikia, atliekami kiti tyrimai širdies būklei vertinti, kaip antai: stemplinė echokardiografija, Holterio stebėseną ir kiti. Jei ligoniui implantuotas širdies stimulatorius, prieš planuojamą operaciją reikia atlikti jo veiklos patikrą.

- Kvėpavimo sistemos funkcija, jei numatomas chirurginis gydymas, įvertinama pagal 10 paveikslą pateiktą algoritmą.



10 pav. Plaučių vėžiu sergančio ligoio kardiopulmoninės būklės įvertinimas prieš plaučių rezekciją

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; DL_{co} – difuzinis plaučių pajėgumas; VO_{2max} – maksimalus deguonies suvartojimas; ppo – prognozuojamas pooperacinis.

ppoFEV₁, ppoDL_{co}, ppoVO_{2max} rodikliai apskaičiuojami pagal formules:

1) planuojant pulmonektomiją – perfuzijos scintigrafija ar kiekybine krūtinės ląstos KT įvertinama plaučių kraujotaka ir apskaičiuojama $ppoFEV_1$, $ppoDL_{co}$ ar $ppoVO_{2max} = ikioperacinis\ rodmenis\ dydis \times (1 - dalis\ visos\ plaučių\ perfuzijos,\ kuria\ sudaro\ planuojamo\ pašalinti\ plaučio\ perfuzija)$;

2) planuojant lobektomiją – bronchoskopija ar krūtinės ląstos KT įvertinamas neobturuotų segmentų skaičius ir apskaičiuojama $ppoFEV_1$, $ppoDL_{co}$ ar $ppoVO_{2max} = ikioperacinis\ rodmenis\ dydis \times (1 - a/b)$; a – neobturuotų planuojamų pašalinti segmentų skaičius, b – bendras neobturuotų segmentų skaičius.

ppoFEV₁ ir ppoDL_{co} dydis išreiškiamas normos procentais, ppoVO_{2max} – absoliučiais skaičiais ir normos procentais.

46. Tyrimai, kurių diagnostinė vertė abejotina ir kurių atlikti nerekomenduojama:

- Naviko žymenys – karcinoembrioninis antigenas (CEA), neuroono specifinė enolazė (NSE) ir plaučių vėžio žymuo CYFRA 21–1.
- Citologinis skreplių tyrimas visiems pacientams.
- Autofluorescencinė bronchoskopija.
- „Akla“ tarpuplaučio limfmazgių adatinė aspiracinė biopsija.
- Galvos smegenų MRT arba KT tyrimas prieš radikalią gydymą I stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nėra neurologinių simptomų.
- Kaulų scintigrafija, jei atlikus PET-KT tyrimą nenustatyta metastazių kauluose.

47. Invazinių tyrimų metu paimta biopsinė arba operacinė medžiaga siunčiama tirti gydytoji

- patologui. Rekomenduojami terminai: morfologinis atsakymas naviko histologiniam tipui nustatyti – per keturias kalendorines dienas, molekulinis genetinis imuninių žymenų atsakymas – per 10 kalendorinių dienų.
48. Plaučių vėžio diagnozė nustatoma biopsinę arba operacinę medžiagą ištyrus histologiškai, įvertinus histologinį naviko tipą, nustatčius genų mutacijas, translokacijas ir imuninių žymenų raišką, įvertinus išplitimą ir stadiją pagal Tarptautinės piktybinių navikų klasifikacijos TNM 8-ąją versiją (9 lentelė).
 49. Jei dėl sunkios paciento būklės negalima atlikti tyrimo (tyrimų) arba po visų tyrimų nepavyksta morfologiškai patvirtinti naviko, galutinę diagnozę nustato SPOPT SPĮ DGS komanda.
 50. Tyrimui siunčiantis gydytojas supažindina pacientą su planuojamu tyrimu, pacientas pasirašo atitinkamo tyrimo informuoto paciento sutikimo formą.

Plaučių vėžio diagnozės formulavimas

Rašant plaučių vėžio diagnozę nurodoma:

1. Plaučių vėžio grupė: nesmulkiųjų ar smulkiųjų ląstelių. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nurodomas histologinis naviko tipas: adenokarcinoma (*adenocarcinoma*), plokščiųjų ląstelių (*planocellulare*), didelių ląstelių (*macrocellulare*), adenoskvamozinė (*adenoplano-cellulare*).
2. TNM klasifikacija (jei atlikta operacija – patloginė TNM) ir stadija.
3. Nurodoma atokiųjų metastazių lokalizacija.

Plaučių vėžio diagnozių pavyzdžiai

Dešiniojo plaučio nesmulkiųjų ląstelių (adenokarcinoma) vėžys, T1bN0M0, IA stadija. *Carcinoma non parvicellulare (adenocarcinoma) pulmonis dextri, T1bN0M0, stadium IA.*

Kairiojo plaučio smulkiųjų ląstelių vėžys, T2aN1M0, IIA stadija. *Carcinoma parvicellulare pulmonis sinistri, T2aN1M0, stadium IIA.*

Dešiniojo plaučio smulkiųjų ląstelių vėžys, T3N3M0, IIIB stadija. *Carcinoma parvicellulare pulmonis dextri, T3N3M0, stadium IIIB.*

Kairiojo plaučio nesmulkiųjų ląstelių (plokščiųjų ląstelių) vėžys, T3N1M1b, IV stadija, metastazės kaklo limfmazgiuose, kairėje pleuroje, kairiajame antinksnyje, kepenyse, kauluose, dešiniajame plautyje, smegenyse. *Carcinoma non parvicellulare (planocellulare) pulmonis sinistri, T3N1M1b, stadium IV. Carcinoma metastaticum lymphonodorum colli, pleurae sinistralae, glandulae suprarenalis sinistralae, hepatis, osseum multiplex, pulmonis dextri, cerebri.*

PAVIENIŲ (SOLITARINIŲ) IR DAUGINIŲ DARINIŲ PLAUČIUOSE DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS

Pavienių ar dauginių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijas yra išleidusios įvairios gydytojų specialistų draugijos, tokios kaip Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegija, Fleišnerio draugija ar Britų krūtinės ląstos draugija. Pastarųjų dviejų draugijų rekomendacijos yra neseniai atnaujintos ir dažniausiai cituojamos.

Fleišnerio draugijos rekomendacijos yra skirtos tik atsitiktine tvarka nustatytiems dariniams plaučiuose vertinti matuojant darinio skersmenų vidurkį vyresniems nei 35 metų asmenims, jose pateikiamas tik radiologinio stebėjimo planas, tolesnis darinių tyrimų planas nenurodomas ir modifikuotas darinio piktybiškumo įvertinimas paliekamas subjektyviai vertintojo nuomonei.

Britų krūtinės ląstos draugijos rekomendacijos pritaikytos vertinti visus vyresnių nei 18 metų asmenų darinius plaučiuose (nustatytus atsitiktinai ar per patikrą, vėžio stadijavimo ar stebėjimo po gydymo metu), kaip pirmo pasirinkimo standartas rekomenduojamas volumetrinis matavimas, pagrįstas europinio belgų ir olandų plaučių vėžio patikros tyrimo NELSON duomenimis (tyrimais įrodyta, kad tai reikšmingai tikslesnis įvertinimas nei skersmens matavimas), pateikiamas standartizuotas darinio piktybiškumo įvertinimas (kuris yra tikslesnis nei subjektyvus įvertinimas) ir visavertis paciento ištyrimo kelias nuo radiologinio stebėjimo iki invazinių procedūrų ar gydymo rekomendacijų. Atsižvelgdami į tai, mes manome, kad Britų krūtinės ląstos draugijos darinių plaučiuose rekomendacijos geriausiai atitinka paciento daugiadalykių ištyrimo gaires, ir siūlome vadovautis Britų krūtinės ląstos draugijos 2015 metais išleistomis plaučių darinių rekomendacijomis. Jei volumetrinis darinių įvertinimas konkrečioje įstaigoje nėra įdiegtas į klinikinę praktiką, Britų krūtinės ląstos draugijos darinių rekomendacijose nurodoma taikyti skersmens matavimą kaip alternatyvą volumetriniam matavimui.

Darinys plautyje apibrėžiamas taip: tai sferinis, gerai apribotas, apsuptas normalaus plaučių audinio ar besiribojantis su pleura židyns, kurio dydis – 3 cm ar mažiau, nesukeliantis atelektazės, šaknų limfadenopatijos ar pleurito. Dariniai gali būti pavieniai (solitariniai) ar dauginiai. Dariniai skiriami į solidinius bei subsolidinius. Subsolidiniai dariniai skiriami į iš dalies solidinius (dariniai su solidiniu komponentu ir „matinio stiklo“ vaizdu, kurio dydis – 3 cm ar mažiau) bei „matinio stiklo“ vaizdo darinius. Darinio dydis matuojamas KT ašiniuose ir koronariniuose vaizduose plaučių parenchimos lange. Darinio dydžiu laikomas didžiausias jo matmuo. Darinio tūris apskaičiuojamas plaučių parenchimos lange naudojantis standartizuotais darbastotėse įdiegtos programinės įrangos paketais. 25 ir daugiau procentų laikomi reikšmingu darinio tūrio pokyčiu. 2 mm ir daugiau laikomi reikšmingu darinio dydžio pokyčiu matuojant didžiausią matmenį. Tūrio padvigubėjimo laiką rekomenduojama įvertinti tik esant reikšmingam darinio tūrio pokyčiui (t. y. 25 ir daugiau proc.).

Dauginių darinių piktybiškumo tikimybė apskaičiuojama pagal didžiausią darinį. Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostika, kad pacientas būtų optimaliai ir standartizuotai ištirtas, atliekama daugiadalykės komandos, į kurią įeina gydytojas pulmonologas, gydytojas radiologas, prireikus – gydytojas krūtinės ląstos chirurgas.

1. Solidinių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijos

Tolesni tyrimai ar stebėjimas nereikalingi, jei solidinis darinys ar dariniai:

- 1) turi nepiktybinės kalcifikacijos ar makroskopinio riebalinio audinio intarpo požymių;
- 2) yra lėšio ar trikampio formos, mažesni nei 1 cm skersmens ir nustatomi ne daugiau kaip 1 cm nuo tarpuskiltinio plyšio ar pleuros;
- 3) yra mažesni nei 5 mm ar jų tūris mažesnis nei 80 mm³;
- 4) yra stabilūs dvejus metus ir ilgiau, įvertinus darinio skersmens matavimus, ir vienus metus ar ilgiau, įvertinus darinio tūrio matavimus.

Plaučiuose nustačius solidinių darinių, kurių dydis nuo 5 mm iki 8 mm ar tūris nuo 80 mm³ iki 300 mm³, rekomenduojama juos stebėti atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją.

Solidinių darinių plaučiuose stebėjimo rekomendacijos

Jei turimi ankstesnių radiologinių tyrimų vaizdai ar pradinio tyrimo metu solidinis darinys yra nuo 5 mm iki 8 mm dydžio ar nuo 80 mm³ iki 300 mm³ tūrio, rekomenduojama atitinkamai įvertinti dinamiką arba stebėti atliekant krūtinės ląstos KT. Rekomenduojama vertinti darinio tūrio (teiktina pirmenybė) ar skersmens pokyčius. Jei darinio dydis yra nuo 5 mm iki 6 mm, rekomenduojama vertinti darinio tūrio (teiktina pirmenybė) ar skersmens pokyčius, atliekant krūtinės ląstos KT po 1 metų; jei darinys yra 6 mm dydžio ir didesnis arba jo tūris 80 mm³ ir daugiau – krūtinės ląstos KT po 3 mėnesių ir nesant pokyčių po 1 metų. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 3 mėnesių ar 1 metų yra 400 dienų ar mažiau arba darinys reikšmingai paaugo, tikslingas tolesnis ištyrimas. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 3 mėnesių daugiau nei 400 dienų arba darinys reikšmingai nepaaugo, tikslinga krūtinės ląstos KT po 1 metų. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 1 metų yra nuo 400 iki 600 dienų, rekomenduojama stebėti kasmet atliekant krūtinės ląstos KT arba toliau tirti, nelygu paciento pasirinkimas. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 1 metų yra daugiau nei 600 dienų, stebėjimas nutraukiamas arba kasmet atliekama krūtinės ląstos KT, nelygu paciento pasirinkimas. Jei darinio dydis nekinta (tūrio pokytis < 25 proc. ar skersmens pokytis < 2 mm), stebėjimas nutraukiamas. Jei darinio, kurio dinamika vertinama tik pagal skersmens pokyčius, dydis per 1 metus nepakinta, rekomenduojamas bendras stebėjimo laikas 2 metai. Jei darinys išlieka nepakitęs, toliau stebėti nerekomenduojama.

Solidinių daugiau kaip 8 mm dydžio ar daugiau kaip 300 mm³ tūrio darinių plaučiuose rekomendacijos

Krūtinės KT nustačius didesnę kaip 8 mm ar 300 mm³ darinį plaučiuose, pirmiausia, kaip minėta, įvertinamas kalcifikacijos pobūdis. Jei darinio kalcifikacija nepiktybinio pobūdžio, tolesni tyrimai nerekomenduojami. Jei darinio kalcifikacija nėra nepiktybinė ir nėra duomenų apie darinio dydžio pokyčius, rekomenduojama su pacientu aptarti galimų invazinių bei chirurginių procedūrų riziką ir naudą, atsižvelgti į paciento pasirinkimą. Jei invazinių bei chirurginių procedūrų rizika priimtina ir pacientas nori šių procedūrų, rekomenduojama įvertinti darinio piktybiškumo tikimybę (p), kuri gali būti apskaičiuojama pagal kelias formules – Majo klinikos, Broko universiteto, Herder ir kitas. Majo klinikos solidinio darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimo formulė buvo viena pirmųjų formulių, pasiūlytų Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegijos.

Darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Majo klinikos formulę:
$$p = e^x / (1 + e^x), \text{ kur } x = -6,8272 + (0,0391 \times \text{amžius}) + (0,7917 \times \text{rūkymas}) + (1,3388 \times \text{vėžys}) + (0,1274 \times \text{skersmuo}) + (1,0407 \times \text{spikulės}) + (0,7838 \times \text{lokalizacija})$$

Amžius (metais); rūkymas (0 – nerūkantis, 1 – rūkantis ar metęs rūkyti); vėžys (0 – nebuvo

nustatytas ekstratorakalinis vėžys daugiau nei prieš 5 metus; 1 – buvo nustatytas ekstratorakalinis vėžys daugiau nei prieš 5 metus); skersmuo (milimetrais); spikulės (0 – jei darinio krašte nėra spikulių; 1 – jei darinio krašte yra spikulių); lokalizacija (0 – jei darinys ne viršutinėje skiltyje; 1 – jei darinys viršutinėje skiltyje).

Solidinio darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Majo klinikos formulę turi keletą trūkumų: jis rėmėsi krūtinės ląstos rentgeniniu, o ne kompiuterinės tomografijos tyrimu, tai buvo vieno klinikinio centro analizė, atlikta prieš keliasdešimt metų turint ribotą kiekį duomenų. Remiantis Majo klinikos formule, piktybiškumo tikimybė vertinta kaip nedidelė (< 5 proc.), vidutinė (5–60 proc.) ir didelė (> 60 proc.).

Pastaraisiais metais atlikta daugybė plaučių vėžio patikros tyrimų, kurių rezultatais remdamasi Didžiosios Britanijos krūtinės ląstos ligų draugija peržiūrėjo solidinių darinių diagnostikos rekomendacijas ir pasiūlė skaičiuoti šių darinių piktybiškumo tikimybę pagal Broko universiteto ir Herder formules, kurių informatyvumas, įvertinant piktybiškumo tikimybę, yra didesnis nei Majo klinikos formulės.

Darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Broko universiteto formulę:
 $p = 100 \times (e^x / (1 + e^x))$, kur $x = (0,0287 \times (\text{amžius} - 62)) + \text{lytis} + \text{šeiminė plaučių vėžio anamnezė} + \text{emfizema} - (5,3854 \times ((\text{skersmuo}/10)^{0.5} - 1,58113883)) + \text{darinio tipas} + \text{lokalizacija} - (0,0824 \times (\text{darinių kiekis} - 4)) + \text{spikulės} - 6,7892$

Amžius (metais); lytis (0 – vyras, 0,6011 – moteris); šeiminė plaučių vėžio anamnezė (0 – nebuvo, 0,2961 – buvo); emfizema (0 – nėra, 0,2953 – yra); skersmuo (milimetrais); darinio tipas (–0,1276 – „matinio stiklo“ vaizdo darinys, 0,377 – iš dalies solidinis, 0 – solidinis); lokalizacija (0 – jei darinys ne viršutinėje skiltyje; 0,6581 – jei darinys viršutinėje skiltyje); darinių kiekis (skaičius); spikulės (0 – jei darinio krašte nėra spikulių; 0,7729 – jei darinio krašte yra spikulių).

Darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Herder formulę:
 $p = 1 / (1 + e^{-x})$, kur $x = -4,739 + 3,691 (\text{piktybiškumo tikimybė procentais apskaičiuota pagal Majo klinikos formulę}) + 2,322 (\text{neženklaus kaupimas PET tyrime}) + 4,617 (\text{vidutinis kaupimas PET tyrime}) + 4,771 (\text{intensyvus kaupimas PET tyrime})$

Broko universiteto formulė rekomenduojama pradiniam solidinio darinio piktybiškumo tikimybės įvertinimui, ypač vyresniems nei 50 metų rūkantiems ar metusiems rūkyti asmenims. Jei piktybiškumo tikimybė, apskaičiuota pagal Broko universiteto formulę, yra mažesnė nei 10 proc., rekomenduojama stebėti darinius atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (žr. *Solidinių darinių plaučiuose stebėjimo rekomendacijos*). Jei piktybiškumo tikimybė 10 proc. ir daugiau, rekomenduojama atlikti PET-KT su ¹⁸F-FDG tyrimą ir po jo piktybiškumo tikimybę apskaičiuoti pagal Herder formulę.

Jei piktybiškumo tikimybė, apskaičiuota pagal Herder formulę, yra mažesnė nei 10 proc., rekomenduojama stebėti darinius atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (žr. *Solidinių darinių plaučiuose stebėjimo rekomendacijos*). Jei piktybiškumo tikimybė nuo 10 proc. iki 70 proc., rekomenduojama transbronchinė ar transtorakalinė biopsija (teiktina pirm-

nybė) arba chirurginė darinio rezekcija ar stebėjimas. Jei piktybiškumo tikimybė daugiau kaip 70 proc., rekomenduojama chirurginė darinio ekscizija ir gydymas ar nechirurginis gydymo būdas (stereotaksinis spindulinis gydymas, ypač kai piktybiškumo tikimybė > 85 proc., ar radijo dažnių abliacija).

2. Pavienių (solitarinių) ir dauginių subsolidinių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijos

Tolesni tyrimai ar stebėjimas nereikalingi, jei subsolidinis darinys ar dariniai:

- 1) pradinio tyrimo metu yra mažesni nei 5 mm ilgiausioje ašyje;
- 2) yra stabilūs ketverius metus ir ilgiau.

Jei subsolidinis darinys yra didesnis nei 5 mm dydžio, vertinama ankstesnių radiologinių vaizdų dinamika. Jei nėra pasiektas bendras subsolidinio darinio 4 metų stebėjimo laikotarpis, rekomenduojama įvertinti darinio dydžio ir (ar) morfologijos pokyčius.

Jei ankstesni radiologiniai tyrimai nebuvo atlikti, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT po 3 mėnesių. Jei subsolidinis darinys išnyko, toliau stebėti nereikia. Jei matomi reikšmingi subsolidinio darinio dydžio ir (ar) morfologijos pokyčiai, rekomenduojama tolesnė chirurginė darinio ekscizija ir gydymas ar nechirurginiai gydymo metodai (stereotaksinis spindulinis gydymas ar radijo dažnių abliacija).

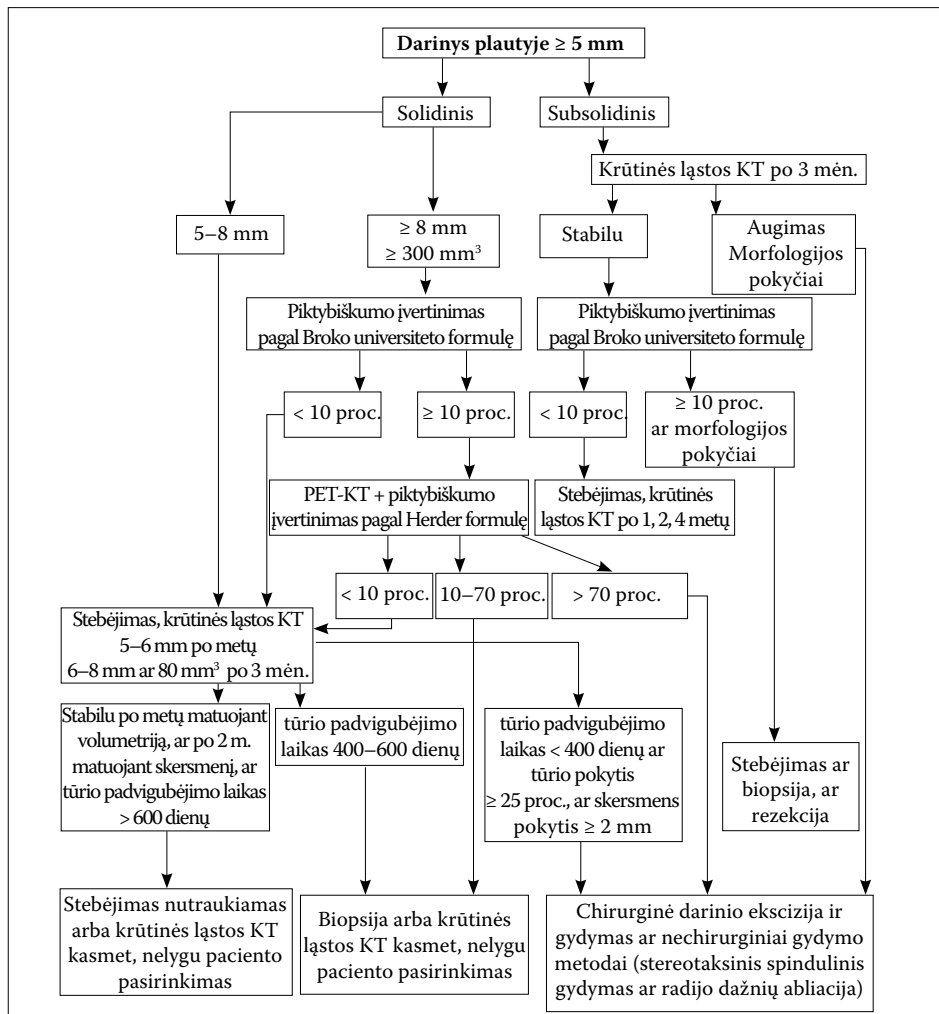
Bendro subsolidinio darinio ar jo solidinės dalies ilgiausios ašies padidėjimas 2 mm ir daugiau ar naujo solidinio komponento atsiradimas laikomi reikšmingais subsolidinio darinio dydžio ir (ar) morfologijos pokyčiais. Taip pat rekomenduojamas morfologinis darinio verifikavimas, jei solidinis darinio komponentas yra 5 mm ir didesnis.

Jei subsolidinis darinys išlieka nepakitęs po 3 mėnesių, rekomenduojama apskaičiuoti piktybiškumo tikimybę pagal Broko universiteto formulę, kartu vertinant ir kitus piktybiškumo rizikos veiksnius.

Jei piktybiškumo tikimybė, apskaičiuota pagal Broko universiteto formulę, yra mažesnė nei 10 proc., rekomenduojama stebėti atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją po 1, 2 ir 4 metų. Jei piktybiškumo tikimybė didesnė nei 10 proc. arba nustatoma kitų piktybiškumo rizikos veiksnių (solidinio komponento dydis iš dalies solidiniame darinyje, pleuros pažeidimas (angl. *pleural indentation*), pūslelės darinyje (angl. *bubble-like appearance*), rekomenduojama su pacientu aptarti tolesnę tyrimo eigą: 1) stebėjimas atliekant krūtinės ląstos KT po 1, 2 ir 4 metų; 2) biopsija; 3) rezekcija.

Subsolidinių darinių radiologinei diagnostikai rekomenduojama mažų dozių KT, tyrimą atliekant 1 mm storio pjūviais ir 1 mm žingsniu, ribojant skenavimo lauką, dinamiškai vertinti taikoma ta pati KT tyrimo metodika. Atliekant morfologinę diagnostiką pirmenybė teikiama chirurginiams metodams, nes transtorakalinės ar transbronchinės biopsijos diagnostinė vertė maža, ypač kai dariniai nedideli.

Solidinių ir subsolidinių darinių diagnostikos ir gydymo algoritmas pateikiamas 11 paveiksle.



11 pav. Solidinių ir subsolidinių darinių diagnostikos ir gydymo algoritmas

PLAUČIŲ VĖŽIO IŠPLITIMO VERTINIMAS

Įvertinti plaučių vėžio išplitimą būtina, kad būtų parinkta tinkama gydymo taktika bei nustatyta ligos prognozė. Nesmulkiųjų ląstelių, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio ir karcinoidų išplitimas apibūdinamas įvertinus pirminį naviką (T – *tumor*), jo metastazes sritiniuose limfmazgiuose (N – *nodus*) bei atokiausias metastazes (M – *metastasis*). Klinikinė klasifikacija (žymima TNM arba cTNM) nustatoma prieš pradėdant gydyti, o patloginė klasifikacija (pTNM) grindžiama papildomais duomenimis, gautais operacijos metu bei ištyrus operacinę medžiagą. Patloginės (pTNM) klasifikacijos principai tie patys kaip ir klinikinės.

Plaučių vėžio 8-oji TNM klasifikacija (2016)

T – pirminis navikas:

Tx – pirminio naviko neįmanoma įvertinti arba naviko diagnozė patvirtinta piktybinių ląstelių buvimu skrepliuose ar bronchų išplovose, tačiau navikas nevizualizuotas radiologiniu tyrimu ar bronchoskopija.

T0 – pirminio naviko nėra.

Tis – *carcinoma in situ*^a.

T1 – navikas, kurio didžiausias matmuo ≤ 3 cm, apsuptas plaučio ar plautinės pleuros, bronchoskopiškai neišplintantis proksimaliau skiltinio broncho (t. y. ne į pagrindinį bronchą)^b.

- **T1mi** – minimaliai invazyvi adenokarcinoma^c.
- **T1a** – naviko didžiausias matmuo ≤ 1 cm^b.
- **T1b** – naviko didžiausias matmuo > 1 cm, bet ≤ 2 cm^b.
- **T1c** – naviko didžiausias matmuo > 2 cm, bet ≤ 3 cm^b.

T2 – navikas > 3 cm, bet ≤ 5 cm; arba navikui būdingas bet kuris iš šių požymių^d:

- išplitęs į pagrindinį bronchą, nepriklausomai nuo atstumo iki keteros, bet neperaugantis keteros;
- infiltravęs į plautinę pleurą;
- susijęs su atelektaze ar obstrukcine pneumonija, plintančia į vartų sritį, arba apimdamas dalį ar visą plautį.
- **T2a** – naviko didžiausias matmuo > 3 cm, bet ≤ 4 cm.
- **T2b** – naviko didžiausias matmuo > 4 cm, bet ≤ 5 cm.

T3 – naviko didžiausias matmuo > 5 cm, bet ≤ 7 cm arba tiesiogiai infiltravęs į bet kurią iš šių struktūrų:

- pasieninę pleurą, krūtinės sieną (taip pat ir *superior sulcus navikus*), *n. phrenicus*, pasieninį perikardą;
- atskiri (-as) naviko mazgai (-as) toje pačioje skiltyje kaip ir pirminis navikas.

T4 – naviko didžiausias matmuo > 7 cm arba infiltravęs į bet kurią iš šių struktūrų:

- diafragmą, tarpuplautį, širdį, stambiausias kraujagysles, trachėją, *n. laryngeus recurrens*, stemplę, stuburo slankstelius, trachėjos keterą;
- atskiri (-as) naviko mazgai (-as) tame pačiame plautyje, bet skirtingoje skiltyje.

N – metastazės sritiniuose limfmazgiuose:

NX – metastazių sritiniuose limfmazgiuose neįmanoma įvertinti.

NO – metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra.

N1 – yra metastazių tos pačios pusės peribronchiniuose ir (ar) vartų limfmazgiuose bei

plaučio limfmazgiuose, taip pat tiesioginė naviko invazija į limfmazgius.

N2 – yra metastazių tos pačios pusės tarpuplaučio ir (ar) poketeriniame (-iuose) limfmazgyje (-iuose).

N3 – yra metastazių priešingos pusės tarpuplaučio, priešingos pusės vartų, tos pačios ar priešingos pusės skaleniniame (-iuose) ar viršraktikauliniame (-iuose) limfmazgyje (-iuose).

M – atokiosios metastazės:

M0 – atokiųjų metastazių nėra.

M1 – yra atokiųjų metastazių:

M1a – atskiri (-as) naviko mazgai (-as) priešingos pusės skiltyje;

– naviko mazgai pleuroje ar perikarde, piktybinis pleuritas ar perikarditas^e;

M1b – ekstratorakalinė metastazė viename organe^f;

M1c – yra daugybinių ekstratorakalinių metastazių viename ar keliuose organuose.

^a Tis apima adenokarcinomą *in situ* ir plokščiųjų ląstelių karcinomą *in situ*; ^b retai pasitaikantis bet kurio dydžio tik bronchų siena plintantis navikas, kuris gali nusitęsti proksimaliai į pagrindinį bronchą, taip pat klasifikuojamas kaip T1a; ^c solitarinė adenokarcinoma (≤ 3 cm) su vyraujančiu lepidiniu augimu ir invazija ≤ 5 mm pagal didžiausią matmenį, į bet kurį vieną židinį; ^d T2 navikai, turintys šiuos požymius, klasifikuojami kaip T2a, jei naviko dydis ≤ 4 cm ar dydžio negalima įvertinti, ir kaip T2b, jei naviko dydis > 4 cm, bet ≤ 5 cm; ^e daugeliu atvejų esant plaučių vėžiui skystis pleuros ar perikardo ertmėje esti piktybinis. Retais atvejais kartotiniai citologiniai pleuros ar perikardo punkto tyrimai dėl piktybinių ląstelių būna neigiami, punkto skystis nekruvinas ir nėra eksudatui būdingų požymių. Jei priimamas klinikinis sprendimas, kad skystis nėra piktybinis, jis klasifikuojamas kaip M0. ^f apima vieną atokųjį (nesritinį) mazgą.

Įvertinus T, N ir M ir (ar) pT, pN ir pM, nustatoma plaučių vėžio stadija (9 lentelė). Klinikinė stadija yra svarbi parenkant pradinį gydymą ir vertinant jo veiksmingumą, patologinė – tiksliau numato ligos prognozę (10 lentelė). Jei abejojama, kurią T, N ar M kategoriją nustatyti, pasirenkama mažesnė.

9 lentelė. Plaučių vėžio grupavimas pagal stadijas

Stadija	T kategorija	N kategorija	M kategorija
Slapta karcinoma	TX	N0	M0
O	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Bet kuris T	Bet kuris N	M1
IVA	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a, M1b
IVB	Bet kuris T	Bet kuris N	M1c

Nustatytos TNM kategorijos bei ligos stadija vėliau nekeičiamos.

Nors naujausioje 8-ojoje plaučių vėžio TNM klasifikacijoje ir Europos medicinos onkologų draugijos rekomendacijose smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį siūloma skirstyti tik pagal TNM klasifikaciją, istorinis skirstymas į neišplitusį ir išplitusį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį vėl atsiranda 2021 metų Europos medicinos onkologų draugijos rekomendacijose aprašant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo rekomendacijas.

Remiantis 2021 metų Europos medicinos onkologų draugijos rekomendacijomis, neišplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys – tai I–III stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai galimas radikalus gydymas, o išplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys – tai III (kai negalimas radikalus gydymas) ar IV stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Plaučių vėžys su dauginiais pažeidimais (dariniais) plaučiuose

Naujausioje 8-ojoje TNM klasifikacijoje pasiūlytas plaučių vėžio su dauginiais pažeidimais (dariniais) plaučiuose terminas, kuris apibūdina keturias kategorijas:

- 1) antras pirminis plaučių vėžys;
- 2) plaučių vėžys su atskirais to paties histologinio tipo naviko mazgais (satelitiniais, intrapulmoninėmis metastazėmis);
- 3) dauginiai dariniai plaučiuose su „matinio stiklo“ vaizdu radiologiškai (subsolidiniai dariniai) ar lepidiniu piešiniu histologiškai (be invazinio komponento ar su juo);
- 4) pneumoninio tipo plaučių vėžys.

Kriterijai atskirti antrą pirminį plaučių vėžį (nesusijusius darinius) nuo metastazių (susijusių darinių)

Pirmieji kriterijai atskirti antrą pirminį plaučių vėžį nuo metastazių su vėlesnėmis nežymiomis korekcijomis buvo pasiūlyti Martini ir Melamed (MM kriterijai) 1975 metais. Tačiau šie kriterijai buvo pasiūlyti empiriniu būdu retrospektyviai ištyrus ribotą skaičių tiriamųjų, nepritaikius šiuolaikinių tyrimo metodų, rėmėsi supaprastinta metastazavimo koncepcija, akcentavo histologinį tipą bei laiko intervalą ir prastai koreliavo su šiuolaikiniais kriterijais. Todėl naujojoje TNM klasifikacijoje pateikiami nauji kriterijai, kuriais rekomenduojama vadovautis atskiriant antrą pirminį plaučių vėžį nuo metastazių. Dauguma pasiūlytų kriterijų yra santykiniai, todėl sprendimą priimti rekomenduojama daugiadalykio aptarimo metu įvertinus visą turimą informaciją (klinikinę, radiologinę, molekulinę, patologinę ir kt.). Šiuos kriterijus siūloma taikyti sinchroniniams, taip pat metachroniniams pirminiams dariniams (pastariesiems papildomai įvertinant laiko intervalą (metachroniniam dariniui > 4 metai) ir pirmo naviko išplitimą). Kriterijai skiriami į klinikinius ir patologinius kriterijus, galimus ir santykinus:

- 1) Klinikiniai kriterijai atskirti antrą pirminį plaučių vėžį nuo metastazių:
 - Dariniai gali būti laikomi atskirais pirminiais navikais (nesusijusiais), jeigu jie yra aiškiai skirtingo histologinio tipo (pvz., plokščiųjų ląstelių karcinoma ir adenokarcinoma). Santykiniai kriterijai: skirtingas radiologinis vaizdas ar metabolinis aktyvumas; nustatyti skirtingi biožymenys (vedančios genų mutacijos); skirtingas augimo greitis (turint ankstesnius radiologinius vaizdus); nėra tarpuplaučio limfmazgių pažeidimo ar atokiųjų metastazių.
 - Dariniai gali būti laikomi metastazėmis (susijusiais, kilusiais iš vieno naviko), jeigu nustatyti identiški pakitimai lyginamosios genominės hibridizacijos metu. Santykiniai kriterijai: toks pat radiologinis vaizdas; panašus augimo greitis (turint ankstesnius radi-

ologinius vaizdus); yra reikšmingas tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas ar atokiosios metastazės, nustatyti tokie pat biožymenys (ir toks pat histologinis tipas).

- 2) Patologiniai (po rezekcijos) kriterijai atskirti antrą pirminį plaučių vėžį nuo metastazių:
 - Dariniai gali būti laikomi atskirais pirminiais navikais (nesusijusiais), jeigu jie yra aiškiai skirtingo histologinio tipo (pvz.: plokščių ląstelių karcinoma ir adenokarcinoma); jeigu jie yra aiškiai skirtingi atlikus išplėstinį histologinį įvertinimą; jeigu jie yra plokščiųjų ląstelių karcinomos, kilusios iš *carcinoma in situ*. Santykiniai kriterijai (vertinami kartu su klinikiniais kriterijais): nustatyti skirtingi biožymenys; nėra tarpuplaučio limfmazgių pažeidimo ar atokiųjų metastazių.
 - Dariniai gali būti laikomi metastazėmis (susijusiais, kilusiais iš vieno naviko), jeigu nustatyti identiški pakitimai lyginamosios genominės hibridizacijos metu. Santykiniai kriterijai (vertinami kartu su klinikiniais kriterijais): nustatyti atitinkantys pakitimai išplėstinio histologinio įvertinimo metu; nustatyti tokie patys biožymenys; yra reikšmingas tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas ar atokiosios metastazės.

Išplėstinis histologinis įvertinimas gali būti atliktas tik rezekcinės medžiagos ir apima dominuojančio pagrindinio histologinio potipio įvertinimą, kitų histologinių potipių procentinį įvertinimą, citologinių ir stromos požymių įvertinimą (diferenciacijos laipsnis, nekrozė, uždegimas, limfoidinė hiperplazija, desmoplazija, keratinizacija). Jeigu abejojama, ar dariniai susiję, ar nesusiję, rekomenduojama juos laikyti nesusijusiais.

Jei dariniai yra atskiri pirminiai plaučių vėžiai (nesusiję) – kiekvienas plaučių vėžys pagal TNM klasifikaciją klasifikuojamas atskirai.

Kriterijai nustatyti plaučių vėžį su atskirais to paties histologinio tipo naviko mazgais (satelitiniais, intrapulmoninėmis metastazėmis)

Atskiri, satelitiniai (intrapulmoninės metastazės) naviko mazgai nustatomi tais atvejais, kai yra tipinis pirminis plaučių vėžys (pvz., solidinis, su spikulėmis) ir vienas (ar daugiau) atskirų solidinių naviko mazgų, kurie įtariami ar patvirtinti kaip metastazės iš pirminio plaučių vėžio. Kriterijai skiriami į klinikinius ir patologinius. Dariniai gali būti laikomi atskirais naviko mazgais (satelitiniais, intrapulmoninėmis metastazėmis), jei:

- 1) Klinikiniai kriterijai – yra pirminis solidinis plaučių vėžys ir vienas (ar daugiau) atskirų solidinių naviko mazgų, kurio panaši solidinė struktūra ir toks pat (ar numanomas) histologinis tipas bei nėra kriterijų, kad tai gali būti antras pirminis plaučių vėžys ar dauginiai dariniai su „matinio stiklo“ vaizdu radiologiškai (subsolidiniai dariniai) ar lepidiniu piešiniu histologiškai, ar pneumoninio tipo plaučių vėžys. Šie kriterijai taikomi:
 - nepriklausomai, ar biopsija buvo atlikta, ar ne, su sąlyga, kad yra didelė tikimybė, jog dariniai yra to paties histologinio tipo;
 - nepriklausomai nuo atokiųjų metastazių ne krūtinės ląstoje buvimo ar nebuvimo.
- 2) Patologiniai kriterijai – yra vienas (ar daugiau) atskirų naviko mazgų plaučiuose tokio pat kaip ir pirminis plaučių vėžys histologinio tipo bei nėra kriterijų, kad tai gali būti antras pirminis plaučių vėžys ar dauginiai dariniai plaučiuose nėra adenokarcinoma su vyraujančiu lepidiniu piešiniu, minimaliai invazinė adenokarcinoma ar adenokarcinoma *in situ*.

TNM klasifikacija priklauso nuo atskiro darinio lokalizacijos: T3 – atskiri (-as) naviko mazgai (-as) toje pačioje skiltyje kaip ir pirminis navikas; T4 – atskiri (-as) naviko mazgai (-as) tame pačiame plautyje, bet skirtingoje skiltyje; M1a – atskiri (-as) naviko mazgai (-as) priešingos pusės skiltyje.

Kriterijai nustatyti dauginius darinius plaučiuose su „matinio stiklo“ vaizdu radiologiškai (subsolidiniai dariniai) ar lepidiniu piešiniu histologiškai (be invazinio komponento ar su juo)

Dauginiais dariniais plaučiuose laikomi daugiažidininė plaučių adenokarcinoma su „matinio stiklo“ vaizdu radiologiškai ar lepidiniu piešiniu histologiškai, jei:

1) Klinikiniai kriterijai – nustatyti dauginiai subsolidiniai dariniai (vien tik „matinio stiklo“ vaizdo ar iš dalies solidiniai) ir bent vienas iš jų įtariamas (ar patvirtintas) kaip vėžys. Šie kriterijai taikomi:

- nepriklausomai, ar buvo atlikta biopsija, ar ne;
- jei kitų darinių histologinis tipas įtariamas kaip adenokarcinoma *in situ*, minimaliai invazinė adenokarcinoma ar adenokarcinoma su lepidiniu piešiniu;
- jei darinys tapo > 50 proc. solidinis, bet atsirado iš „matinio stiklo“ vaizdo darinio ir yra kitų subsolidinių darinių.
- „Matinio stiklo“ vaizdo dariniai, mažesni nei 5 mm ir vertinami kaip atipinė adenomatozinė hiperplazija, nėra priskiriami šiai kategorijai.

2) Patologiniai kriterijai – nustatyti dauginiai dariniai su adenokarcinomomis *in situ*, minimaliai invazinės adenokarcinomos ar adenokarcinomos su lepidiniu piešiniu histologiškai. Šie kriterijai taikomi:

- nepriklausomai, ar detalus histologinis vaizdas (pvz., histologinių potipių procentinė sudėtis ir kt.) sutampa, ar ne;
- jei vienas darinys yra adenokarcinoma *in situ*, minimaliai invazinė adenokarcinoma ar adenokarcinoma su lepidiniu piešiniu ir yra kitų subsolidinių darinių, kurių biopsija neatlikta;
- jei dariniai nustatyti iki operacijos ar patologinio tyrimo metu.

Atipinės adenomatozinės hiperplazijos dariniai nėra priskiriami šiai kategorijai.

Nepriklausomai nuo darinių lokalizacijos, didžiausias darinys apibūdinamas T kategorija, o kiti dariniai pažymimi skliausteliuose skaičiumi (jei suskaičiuojami) arba m raide (jei dauginiai) – pvz.: T2a(4) ar T1c(m). N ir M kategorijos nurodomos bendrai visiems dauginiams dariniams kartu.

Kriterijai nustatyti pneumoninio tipo plaučių vėžį

Dariniai plaučiuose laikomi pneumoninio tipo adenokarcinoma, jei:

1) Klinikiniai kriterijai – nustatomas sritinis vėžio pasiskirstymas (angl. *regional distribution*), panašus į pneumonijos infiltratą ar konsolidaciją:

- taikomi nepriklausomai, ar yra viena susiliejanti, ar dauginės pažeidimo sritys. Pažeidimas gali būti vienoje skiltyje, keliose skiltyse ar abipus plaučiuose, tačiau turi išlaikyti sritinį pasiskirstymą;
- pažeidimas gali būti kaip „matinio stiklo“ vaizdas, solidinė konsolidacija ar jų derinys;
- gali būti taikomi, jei yra neabejotini piktybiškumo įtarimai, nepriklausomai, ar biopsija buvo atlikta, ar ne;
- netūrėtų būti taikomi atskiriems dariniams (pvz.: su „matinio stiklo“ vaizdu radiologiškai ar lepidiniu piešiniu histologiškai);
- netūrėtų būti taikomi dariniams, kurie lėmė bronchų obturaciją ir postobstrukcinę pneumoniją ar atelektazę.

2) Patologiniai kriterijai – nustatytas difuzinis adenokarcinomos plitimas per kelias plaučių sritis (tai nėra gerai ribota pavienė masė ar atskiri gerai riboti dariniai):

- dažniausiai nustatoma invazinė mucininė adenokarcinoma, rečiau mišri mucininė ir nemucininė adenokarcinoma;
- gali būti derinys adenokarcinomos su acinariniu, papiliniu ir mikropapiliniu piešiniu, tačiau dažniausiai dominuoja adenokarcinoma su lepidiniu piešiniu.

Jei yra vienas pneumoninio tipo darinys plaučiuose, taikomi bendri TNM klasifikacijos principai – T kategorija pagal darinio dydį. Jei pneumoninio tipo dariniai plaučiuose dauginiai, TNM klasifikacija priklauso nuo darinių lokalizacijos: T3 – jei lokalizuojasi vienoje plaučių skiltyje; T4 – jei lokalizuojasi keliose tos pačios pusės plaučių skiltyse; M1 – jei išplitę į kitą plautį (T kategorija pagal didžiausią darinį). N ir M kategorijos nurodomos bendrai visiems dauginiams dariniams kartu.

10 lentelė. Plaučių vėžiu sergančių ligonių 5 metų išgyvenamumas (pagal klinikinę 8-ąją TNM klasifikaciją)

Stadija	5 metų išgyvenamumas (proc.)
Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys	
IA1	92
IA2	83
IA3	77
IB	68
IIA	60
IIB	53
IIIA	36
IIIB	26
IIIC	13
IVA	10
IVB	0

RADIOLOGINIAI TYRIMAI

Krūtinės ląstos rentgenografijos atlikimo ir vertinimo metodika

Krūtinės rentgenogramos atliekamos:

- Įtarus plaučių vėžį.
- Vertinant plaučių vėžio ir gydymo komplikacijas bei jų dinamiką.
- Vertinant gretutinę patologiją.

Atlikimo principai. Įprastai turi būti atliekamos tiesinė ir šoninė rentgenogramos, išskyrus atvejus, kai dėl paciento būklės, klinikinį uždavinių ar techninių sąlygų gali būti informatyvios tik tiesinė ar pritaikomos rentgenogramos. Vertinami plaučių parenchimos ir pleuros pokyčiai bei jų dinamika, plaučių šaknų, tarpuplaučio būklė, įtartini kaulų struktūros pokyčiai.

Siuntime atlikti rentgenogramas turi būti nurodomas tyrimo tikslas, taikomas gydymas, ankstesnių ar kitų tyrimų duomenys, pateikiami radiologinių tyrimų vaizdai.

Krūtinės ląstos ir pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) atlikimo ir vertinimo metodika

Krūtinės ląstos ir pilvo KT atliekama:

- Įtarus plaučių vėžį.
- Nustatant plaučių vėžio išplitimą.
- Vertinant atsaką į gydymą (pradedant, keičiant ar baigus gydymą).
- Diagnozuojant chemoterapinio, spindulinio ar operacinio gydymo komplikacijas.
- Vertinant plaučių vėžio atkrytį.

Siuntime atlikti krūtinės ir pilvo KT būtina nurodyti tyrimo tikslą, koks gydymas taikytas, kada pradėtas ir koks gydymas taikomas šiuo metu. Siunčiant atlikti pakartotinį KT tyrimą (dinamiškai, atsakui vertinti), pateikiami ankstesnių radiologinių tyrimų vaizdai. Gydytojas, siunčiantis pacientą KT, siuntime privalo nurodyti esamas gretutines ligas ir būkles: alergiją, inkstų funkcijos rodiklius (šlapalo, kreatinino koncentraciją serume, glomerulų filtracijos greitį), buvusias operacijas, buvusias onkologines ligas, gretutines ligas. Jei tyrimas atliekamas vertinant gydymo atsaką, siuntime turi būti nurodyta, kada pradėtas šiuo metu taikomas gydymas.

Atlikimo principai. Įprastai KT tyrimas atliekamas naudojant intraveninę kontrastinę medžiagą. Kontrastinės medžiagos kiekis priklauso nuo jos koncentracijos, dažniausiai iki 100 ml (arba 1 ml 1 kg kūno svorio), švirkštimo greitis 2–4 ml/s. Skenavimo uždelsimo laikas priklauso nuo pasirinkamo protokolo (priklausomai nuo tyrimo tikslo) ir techninių aparatūros parametrų. Vertinant atsaką į gydymą rekomenduojamas vienfazis skenavimas portovenine kontrastavimo faze. Tyrimo laukas nuo plaučių viršūnių iki klubakaulių sparnų, skenuojama galvos ir kojų kryptimi giliai įkvėpus. Vertinant plaučių parenchimą atliekamos rekonstrukcijos pagal didelės skiriamosios gebos algoritmus.

Tyrimo duomenys turi būti saugomi ir gali būti perduodami, įrašomi į skaitmenines laikmenas. Krūtinės ląstos ir pilvo KT vertinama:

- Pirminio naviko ir kitų navikinių darinių lokalizacija, struktūra, išplitimas (peraugimas) į gretimus organus ir audinius, dydis (matuojama ilgiausia ašis).
- Padidėjusių (trumpojoje ašyje > 1,0 cm) ar į patologinius panašių (apvalūs, su nekroze, pakitusio kontrastavimosi ir kt.) limfmazgių lokalizacija ir dydis (matuojama trumpoji ašis).
- Tarpuplaučio struktūrų peraugimas, stambiųjų kraujagyslių peraugimo požymiai ir spindžių prisipildymo defektai.
- Pleuros pakitimai.
- Pokyčiai parenchiminiuose pilvo organuose (kepenyse, kasoje, blužnyje, antinksčiuose, inkstuose), pilvaplėvėje, retroperitoniniame tarpe, limfmazgiuose.
- Pokyčiai tirtos srities kauluose bei minkštuosiuose krūtinės ir pilvo sienos audiniuose.

Vertinant dinamiką ar atsaką į gydymą rekomenduojama nurodyti taikinius darinius ir jų pokyčius bei naujus navikinius pakitimus.

Jei tyrimas atliekamas ne pagal protokolą, apraše nurodoma priežastis.

Krūtinės ląstos mažų dozių kompiuterinės tomografijos (MDKT) atlikimo ir vertinimo principai

Krūtinės ląstos MDKT tikslai:

- Pasirinktinis atrankinis vaizdinis tyrimas didelės rizikos sirgti plaučių vėžiu pacientų grupėje.
- Nustatytų židinių plaučiuose radiologinė kontrolė.

Krūtinės ląstos MDKT nėra pasirinktinis metodas vertinti plaučių vėžio dinamiką ar atsaką. Ši metodika kartais gali būti taikoma gydymo komplikacijoms vertinti.

Siuntime atlikti krūtinės ląstos MDKT turi būti nurodytas tyrimo tikslas, radinių interpretacijai svarbūs klinikiniai ir anamnezės duomenys (onkologinė anamnezė, infekcijos, žinomos intersticinės plaučių ligos), pateikti ankstesnių tyrimų duomenys ir vaizdai.

Atlikimo principai. Tyrimas atliekamas ≥ 16 sluoksnių daugiasluoksnės KT aparatu. Specialiai paciento paruošti nereikia, nenaudojama kontrastinė medžiaga, tačiau kokybiškam tyrimui svarbu, kad pacientas galėtų gulėti iškeltomis rankomis, gebėtų giliai įkvėpti ir sulaukyti kvėpavimą iki 20 s, suprastų ir vykdytų žodines komandas. Didelis tiriamojo KMI gali turėti reikšmingos įtakos MDKT kokybei. Techniniai protokolo parametrai keičiami (mažinant rentgeno vamzdžio įtampą, srovės stiprumą arba vamzdžio apsisukimo greitį) siekiant, kad bendra tyrimo efektinė dozė būtų artima 2 mSv, vaizdai rekonstruojami $\leq 1,5$ mm pjūviais. Pradinio ir kontrolinių MDKT protokolai turi būti analogiški.

Atrankiniai krūtinės ląstos MDKT tyrimai turėtų būti atliekami ASPI, kuriose įprastai atliekama ≥ 500 įvairių metodikų krūtinės ląstos KT tyrimų per metus. Atrankinius MDKT tyrimus turi vertinti gydytojo radiologo licenciją ir ≥ 2 m. darbo patirtį vertinant krūtinės ląstos KT tyrimus turintis specialistas.

Atrankinių krūtinės MDKT vertinimas:

Vertinami židiniai plaučiuose, nurodant jų:

- lokalizaciją, išplitimą (pavienis arba dauginiai);
- struktūrą (solidinis, subsolidinis, mišrus);
- dydį (trumposios ir ilgiosios ašies matmenys). Esant galimybei rekomenduojama vertinti židinių tūrį.

Kiti radiologiniai radiniai vertinami įprasta tvarka. Tarpuplaučio struktūrų vertinimas MDKT yra labai ribotas.

Jei tyrimas atliekamas stebint jau nustatytus židinius plaučiuose, būtina tyrimo vaizdus palyginti su ankstesnių MDKT tyrimų duomenimis, įvertinami buvusių židinių dydžio ir struktūros pokyčiai.

Krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) atlikimo ir vertinimo metodika

Krūtinės ląstos MRT tikslai:

- Nustatyti plaučių vėžio peraugimą į aplinkines struktūras, lokalų išplitimą (tyrimas atliekamas su intraveniniu paramagnetiniu kontrastavimu).
- Įvertinti plaučių vėžio išplitimą, kai pacientas alergiškas jodo kontrastinei medžiagai.
- Įvertinti būklei esant atelektazei, fibrozei po spindulinio gydymo ar kitų priežasčių, kai nepakankamai informatyvi kontrastinė KT.
- Pilvo srities MRT atliekama įvertinti tolimojo plaučių vėžio išplitimą ar atsaką į gydymą, kai pacientas alergiškas jodo kontrastinei medžiagai arba nepakankamai informatyvi kontrastinė KT.

Siuntime atlikti krūtinės ir / ar pilvo MRT būtina nurodyti tyrimo tikslą, koks gydymas taikytas. Siunčiant atlikti pakartotinį MRT tyrimą (dinamikai, atsakui vertinti) ar kai nepakankamai informatyvi KT, turi būti pateikiami ankstesnių KT ir MRT tyrimų vaizdai. Gydytojas, siunčiantis pacientą MRT, siuntime turi nurodyti esamas gretutines ligas ir būkles: alergiją, inkstų funkcijos rodiklius (šlapalo, kreatinino koncentraciją serume, glomerulų filtracijos greitį), buvusias operacijas, onkologines ligas, gretutines ligas.

Atlikimo principai. Krūtinės ląstos MRT atliekama ne mažesnio kaip 1,5 T galingumo MRT aparatu.

Krūtinės ląstos MRT atliekama trimis projekcijomis: ašiniiais, koronariniiais ir šoniniiais pjūviais, ne didesniu nei 4 mm sluoksniu iki 20 proc. distancijos faktoriumi nuo plaučių viršūnių iki diafragmos kupolų. Taikomos ultragreitos gradientinės nuskaitymo sekos su kvėpavimo su laikymu (SSFP, TRUFI, T1_VIBE, T2_HASTE ir DWI ir papildomos) atsižvelgiant į įrangos gamintojų rekomendacijas ir tyrimo tikslą. Tyrimas atliekamas naudojant specialų diržą jutiklį ir EKG sinchronizavimą, kad būtų išvengta kvėpavimo bei pulsacijos artefaktų. Vertinant Pancoasto (Pancoast) naviko išplitimą į aplinkines struktūras, nervinius rezginius, taikytini specifiniai MRT protokolai, keičiama tyrimo apimtis ir naudojamos papildomos projekcijos skenuojant pritaikomose plokštumose. Tyrimo duomenys saugomi ir įrašomi į skaitmeninę laikmeną.

Jei MRT atlikta ne pagal protokolą, būtina nurodyti priežastį.

Krūtinės ląstos MRT vertinama:

- Navikinių darinių (pirminių, satelitinių, metastazių) lokalizacija, taikinių dydis (matuojamas ilgiausias matmuo), struktūra, MR signalo intensyvumas ir jo kitimas skirtingose sekose (lyginamas raumeninio audinio signalo intensyvumas, kontrastinės medžiagos kaupimasis ir išsiplovimas natyvinėje ir pokontrastinėje T1 sekoje, difuzijos restrikcijos požymiai).
- Navikinių darinių diferenciacija atelektazės ar fibrozių pakitimų fone.
- Navikinio darinio / masių išplitimas į tarpuplautį, krūtinės ląstos sienos audinius, stuburo struktūras ir paravertebrinius audinius, nervinius pluoštus ir rezginius.
- Padidėjusių (trumpiausioje ašyje $\geq 1,0$ cm) ar patologinio MR signalo intensyvumo limfmazgių dydis, struktūra, lokalizacija.

Pozitronų emisijos tomografijos su kompiuterine tomografija atlikimo ir vertinimo protokolas

Pozitronų emisijos tomografija naudojant fluorodeoksigliukozę su kompiuterine tomografija (PET-KT su ^{18}F -FDG) atliekama pagal LR SAM patvirtintas indikacijas šiais atvejais:

1. Planuojant radikalų gydymą.
2. Nustatant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išplitimą, kai KT tyrimo metu nustatomas neišplitęs plaučių vėžys, planuojant radikalų gydymą.
3. Nustatant ligos atkrytį po taikyto gydymo, kai KT tyrimas nepakankamai informatyvus.
4. Kai pavienis (solitarinis) darinys plautyje nuo 1 cm iki 3 cm dydžio, esant didesnei kaip 10 proc. piktybiškumo tikimybei ir kai darinys nepatvirtintas morfologiškai, prieš numatomus invazinius tyrimus ir (ar) radikalų chirurginį gydymą.
5. Prieš numatomą radikalų pirminio ar lokaliai recidyvusio plaučių vėžio spindulinį gydymą, siekiant optimizuoti švitinimo tūrį.
6. Vertinant atsaką į chemoterapinį ir (ar) spindulinį gydymą, planuojant chirurginį gydymą. PET-KT su ^{18}F -FDG tyrimas atliekamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka. Siuntime turi būti įrašyta diagnozė, PET-KT tyrimo tikslas, nurodoma gliukozės koncentracija plazmoje ir jos nustatymo data (jei pacientas serga cukriniu diabetu, glikemija turi būti tiriama ryte nevalgius ir nevartojus glikemiją reguliuojančių vaistų), per paskutines 2 savaites atliktos intervencinės procedūros, chirurginės operacijos, alergija, gretutinės ligos, būtina nurodyti, ar pacientas neserga cukriniu diabetu, neturi uždarų patalpų baimės (klausrofobijos), kokius vaistus vartoja, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiumus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

PET-KT su ^{18}F -FDG atlikimo metodika

1. 24–48 val. iki PET-KT tyrimo pacientas turi vengti didelio fizinio aktyvumo, nesušalti, laikytis mažai angliavandenių ir riebalų turinčios dietos. PET-KT tyrimo atvykęs pacientas tą dieną privalo būti nevalgęs ne mažiau kaip 6 val., išgėręs ne mažiau kaip 500 ml vandens. Prieš ^{18}F -FDG injekciją patikrinama gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje. Nors iki tyrimo dienos reikia stengtis sumažinti gliukozės kiekį kraujyje iki normalaus (paprastai 4–7 mmol/l) ir sumažinti insulinemiją iki žemo lygio, jei tyrimas skirtas pacientui, sergančiam blogai kontroliuojamu diabetu (dažnai susijusiam su infekcija), hiperglikemija neturėtų būti absoliuti tyrimo kontraindikacija, nes hiperglikemija nevalgius nesumažina klinikinės FDG PET vertės. Jei paciento glikemija < 11 mmol/l, PET tyrimas gali būti atliekamas. Pacientai, sergantys cukriniu diabetu, turi atvykti ne mažiau kaip 6 val. iki tyrimo nevartoję glikemiją reguliuojančių vaistų.
2. Pagal paciento svorį apskaičiuojamas ^{18}F -FDG kiekis (3,5–5,5 MBq/kg). ^{18}F -FDG paruošiamas ir dozuojamas laboratorijoje, įrengtoje pagal radiacinės saugos reikalavimus. ^{18}F -FDG švirkščiamas specialioje palatoje automatiniai arba rankiniu dozuojamuoju švirkščiamuoju prietaisu, ekranuotu nuo jonizuojančiosios spinduliuotės. Po ^{18}F -FDG injekcijos pacientas nuo 55 iki 70 min. (optimalus laikas 60 min.) laukia specialioje palatoje, stebimas nuotoline stebėjimo sistema, kol radiofarmacinis preparatas pasiskirstys organizme. Po ^{18}F -FDG injekcijos pacientas turi būti atsipalaidavęs (nervingiems, jautriems pacientams gali būti skiriama raminamųjų vaistų), rekomenduojama nekalbėti, gerti vandenį, prieš skenavimą būtinai pasišlapinti.
3. PET-KT tyrimas atliekamas aparatu, susidedančiu iš PET detektorių ir daugiasluoksnio (ne mažiau kaip 6 sluoksnių) kompiuterinio tomografo. Standartiškai skenuojama nuo antakių iki šlaunų vidurio, pacientas turi laikyti iškėlęs rankas, nesulaikyti kvėpavimo (negiliai kvėpuoti). Jei pagal PET-KT numatoma planuoti spindulinį gydymą, skenavimas gali būti atliekamas ant specialaus stalo taikant specialų kvėpavimo sinchronizavimo jutiklį. Navikiniamis ir uždegimo pokyčiams diferencijuoti papildomai gali būti atliekamas ribotos apimties (tik reikalingos srities) pakartotinis, vadinamasis vėlyvasis skenavimas, kuris atliekamas 120–180 min. po ^{18}F -FDG injekcijos.
4. Tyrimas įrašomas į skaitmenines laikmenas.

PET-KT su ^{18}F -FDG įvertinimo metodika

PET vaizduose vertinami metaboliškai aktyvūs židiniai / dariniai kokybiškai (kaupimo intensyvumas, kuris gali būti mažesnis ar didesnis už tarpuplaučio arba kepenų fiziologinį metabolizmą) ir kiekybiškai, t. y. skaičiuojama standartizuota kaupimo vertė (angl. *standardised uptake value*, SUV_{max} , SUV_{vid}).

Jei $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,5$, pakitimai gali būti laikomi navikiniais, galimos SUV reikšmių paklaidos priklauso nuo paciento masės, gliukozės koncentracijos kraujyje, inkstų funkcijos pakitimų, skenavimo laiko ir skaičiavimo bei metodikos, analizuojamos anatomicinės srities, pakitimų dydžio. Todėl visada interpretuojant tyrimą apskaičiuotąjį SUV reikia derinti su kokybinio vaizdo vertinimo duomenimis.

KT vaizduose vertinami struktūriniai metaboliškai aktyvių darinių pokyčiai, matuojamas metaboliškai aktyvių darinių dydis, kai darinius galima išmatuoti, aprašoma metaboliškai aktyvių pakitimų anatomicinė lokalizacija, santykis su aplinkinėmis anatomicinėmis struktūromis. KT taip pat vertinami kiti pakitimai, be metabolinio aktyvumo susiję ir nesusiję su pagrindiniu susirgimu.

1. Vertinamas pirminio naviko ir kitų darinių plaučiuose metabolinis aktyvumas, apskaičiuojama standartizuota kaupimo vertė (SUV_{max} , SUV_{vid}), išmatuojamas dydis, nurodoma lokalizacija ir esant galimybei atliekama diferenciacija pagal PET-KT skiriamąją gebą.
2. Vertinamas nespecifinių pakitimų (pvz., atelektazės, skysčio pleuros ertmėje) metabolinis

aktyvumas ir atliekama pakitimų interpretacija.

3. Nurodoma metaboliškai aktyvių limfmazgių lokalizacija, apskaičiuojama standartizuota kaupimo vertė (SUV_{max} , SUV_{vid}), jeigu KT skiriamoji geba pakankama, rekomenduojama išmatuoti limfmazgių dydį bent vienoje ašyje. Sritinių pataloginių limfmazgių lokalizaciją rekomenduojama nurodyti pagal sritinių limfmazgių lokalizacijos klasifikaciją (11 lentelė).
4. Atliekama metaboliškai aktyvių židinių, t. y. galimų atokiųjų plaučių vėžio metastazių paieška antinksčiuose, kauluose, minkštuosiuose audiniuose, galvos ir kaklo organuose, kepenyse, blužnyje, virškinimo trakte, pilvo limfmazgiuose. Metaboliniai pakitimai smegenyse, inkstuose ir šlapimo pūslėje dėl fiziologinio ^{18}F -FDG kaupimo gali būti neišdiferencijuojami.
5. Nurodomi kiti nesusiję su plaučių vėžiu metaboliškai aktyvūs procesai (pvz.: uždegimo pokyčiai, kitos lokalizacijos navikai, vaskulitas ir kt.), pateikiama šių pokyčių interpretacija arba galima diferenciacija pagal metabolinį aktyvumą.
6. Nurodomi metaboliškai neaktyvūs procesai, nustatyti nekontrastiniuose mažų dozių KT vaizduose.

11 lentelė. Sritinių limfmazgių klasifikacija

I. Viršutinio tarpuplaučio	1. Aukščiausieji tarpuplaučio 2. Viršutiniai paratrachėjiniai 3. Prevaskuliniai ir retrotrachėjiniai 4. Apatiniai paratrachėjiniai
II. Aortiniai limfmazgiai	5. Subaortiniai arba aortopulmoninio lango 6. Paraaortiniai
III. Apatinio tarpuplaučio	7. Pobifurkaciniai 8. Parastempliniai (žemiau trachėjos keteros, <i>carinus</i>) 9. Plaučių raiščio
IV. N1 limfmazgiai	10. Plaučių šaknų (vartų) 11. Tarpškiltiniai 12. Škiltiniai 13. Segmentiniai 14. Subsegmentiniai

RADIOLOGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO DINAMIKOS IR GYDymo POVEIKIO VERTINIMAS

Radiologiniai atsako į plaučių vėžio gydymą ir proceso dinamikos vertinimo kriterijai

Vertinant plaučių vėžio dinamiką, esant galimybei, rekomenduojama vadovautis solidinių navikų atsako į gydymą RECIST 1.1 (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) rekomendacijų kriterijais (2009). Pradinis matavimas turi būti atliktas iki gydymo pradžios likus ne daugiau kaip 1 mėnesiui. Atsakas turi būti vertinamas tais pačiais metodais ir technika. Atsakas į gydymą įvertinamas 4 kategorijomis – PA, DA, SL, PL, jos nurodytos bendrojo atsako lentelėje (12 lentelė). Šiose rekomendacijose navikiniai dariniai ir padidėję (patologiniai) limfmazgiai skiriami į tris grupes:

- Išmatuojami (angl. *measurable*) navikiniai dariniai (galima tiksliai išmatuoti bent vieną matmenį (matuojamas ilgiausias matmuo), kai šis matmuo yra 20 mm ir daugiau taikant įprastinę techniką (ne spiralinę KT, krūtinės ląstos rentgenogramą ir kt.) ar 10 mm ir daugiau taikant spiralinę KT. Išmatuojamu (matuojamas trumpiausias skersmuo) padidėjęs (patologinis) limfmazgis laikomas tada, kai taikant spiralinę KT jo skersmuo pjūvio trumpiausioje ašyje yra 15 mm ar daugiau.
- Neišmatuojami (angl. *non-measurable*) navikiniai dariniai – visi kiti dariniai, įskaitant

mažus, kurių ilgiausias skersmuo nesiekia 20 mm taikant įprastinę techniką ar nesiekia 10 mm taikant spiralinę KT. Neišmatuojamu (matuojamas trumpiausias skersmuo) padidėjęs (patologinis) limfmazgis laikomas tada, kai jo skersmuo pjūvio trumpiausioje ašyje yra 10 mm ar daugiau, bet ne daugiau kaip 15 mm taikant spiralinę KT.

- Tikrai neišmatuojami (angl. *truly non-measurable*) navikiniai dariniai (leptomeninginės ligos, ascitas, skystis pleuroje ir (ar) perikarde, krūtų uždegimo ligos, odos ir (ar) plaučių limfangitas, masės pilve, kurių negalima patvirtinti ir stebėti naudojant diagnostines priemones, cistiniai pažeidimai).

PET-KT su ¹⁸F-FDG atliekama naviko atkryčiui nustatyti, kai KT tyrimo duomenys nevienareikšmiai ar nepakankamai informatyvūs, siekiant išvengti klaidingų rezultatų, PET-KT atliekama praėjus ne mažiau kaip 6 savaitėms po paskutinio chemoterapijos kurso ir ne mažiau kaip 2 mėnesiams po spindulinio gydymo.

Kaulų scintigrafija, PET-KT ar KT, ar MRT gali patvirtinti, ar kauluose atsirado metastazių, ar jos išnyko. Osteolizinės ar mišrios osteolizinės blastinės metastazės kauluose su nustatomu minkštųjų audinių komponentu gali būti išmatuojamos, jei minkštųjų audinių komponentas atitinka išmatuojamų darinių kriterijus. Blastiniai kaulų pažeidimai, nustatomi atliekant kaulų scintigrafijos tyrimą, yra neišmatuojami.

Cistiniai pažeidimai gali būti išmatuojami, jei atitinka išmatuojamų darinių kriterijus, tačiau jei kartu nustatomas ir necistinis pažeidimas, pastarasis pasirinktinai kaip taikininis darinys.

Išmatuojami navikiniai dariniai ir (ar) padidėję (patologiniai) limfmazgiai, kurių trumpasis matmuo > 15 mm, iki 2 viename organe ir iki 5 visuose pažeistuose organuose, turi būti apibrėžiami kaip taikininiai pažeidimai (angl. *target lesion*). Skersmenų suma (SS) laikoma visų taikininų navikinių darinių ilgiausių ir (ar) padidėjusių (patologinių) limfmazgių trumpiausių skersmenų suma. Tai atskaitos taškas vertinant naviko atsaką. Visi kiti dariniai laikomi netaikininiais (angl. *non-target*) pažeidimais.

Taikininų pažeidimų atsako klasifikavimas

- Visiškas atsakas (angl. *complete response*) – išnyksta visi taikininiai pažeidimai. Padidėjusio (patologinio) limfmazgio skersmuo pjūvio trumpiausioje ašyje mažesnis nei 10 mm.
- Dalinis atsakas (angl. *partial response*) – SS (skersmenų sumos) sumažėjimas 30 proc. ir daugiau skaičiuojant nuo pradinės SS.
- Progresuojanti liga (angl. *progressive disease*) – SS padidėjimas 20 proc. ir daugiau skaičiuojant nuo mažiausios SS pradėjus gydymą, bet ne mažiau kaip 5 mm absoliučiu dydžiu, arba vieno ar kelių naujų pažeidimų atsiradimas.
- Stabili liga (angl. *stable disease*) – neužtenka kriterijų nei daliniam atsakui, nei progresuojančiai ligai patvirtinti skaičiuojant nuo mažiausios SS pradėjus gydymą.

Netaikininų pažeidimų atsako klasifikavimas

- Visiškas atsakas – išnyksta visi netaikininiai pažeidimai ir naviko žymenys normalizuojasi. Visų limfmazgių dydis trumpojoje ašyje turi būti mažesnis nei 10 mm.
- Nevisiškas atsakas / neprogresuojanti liga (angl. *non complete response / non progressive disease*) – vieno ar kelių netaikininų pažeidimų ir (ar) naviko žymenų kiekio, didesnio nei norma, persistencija.
- Progresuojanti liga – atsiranda vienas ar keli nauji pažeidimai ir (ar) aiškiai progresuoja buvęs netaikininis pažeidimas.

Bendras atsakas nustatomas įvertinus taikininis, netaikininis ir naujus navikinius pažeidimus (12 lentelė).

12 lentelė. Bendrojo atsako įvertinimas

Taikininiai pažeidimai	Netaikininiai pažeidimai	Nauji pažeidimai	Bendrasis atsakas
VA	VA	Ne	VA
VA	Nevisiškas atsakas / neprogresuojanti liga ar neįvertinta	Ne	DA
DA	Ne PL ar nevisišškai įvertinta	Ne	DA
SL	Ne PL ar nevisišškai įvertinta	Ne	SL
PL	Bet koks	Taip / ne	PL
Bet koks	PL	Taip / ne	PL
Bet koks	Bet koks	Taip	PL

VA – visiškasis atsakas; DA – dalinis atsakas; SL – stabili liga; PL – progresuojanti liga.

BENDRIEJI PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI

- Nustačius plaučių vėžio diagnozę, ištyrus predikcinius bei prognozinius molekulinis genetinius imuninius žymenis (EGFR geno mutacija, ALK geno translokacija, PDL-1 raiška ir kt.), įvertinus navikinio proceso išplitimą bei ligoonio būklę, nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas.
- Rekomenduojama, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo pradžios turi praeiti ne daugiau kaip 2 savaitės, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju – ne daugiau kaip 1 mėnuo.
- Kokią plaučių vėžio gydymo taktiką taikyti, turi būti sprendžiama daugiadalykio aptarimo metu, o gydymas taikomas tose gydymo įstaigose, kuriose užtikrinamas visų reikiamų daugiadalykės komandos narių dalyvavimas, kompleksinis plaučių vėžiu sergančių ligoonių ištyrimas (įskaitant ir predikcinių bei prognozinių molekulinis genetinių imuninių žymenų nustatymo ir naujausių diagnostinių invazinių pulmonologinių procedūrų galimybę) bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, taikinių ir imunoterapija, invazinių gydymųjų pulmonologinių procedūrų galimybė).
- Komandos sudėtis: gydytojas pulmonologas ar (gydymo klausimais) gydytojas onkologas chemoterapeutas, gydytojas krūtinės chirurgas, gydytojas onkologas radioterapeutas. Prireikus papildomai įtraukiami gydytojas radiologas, gydytojas patologas, molekulinės biologijos specialistas ar genetikas, palaikomosios pagalbos specialistas (skausmo klinikos gydytojas), farmakologas, dietologas, socialinis darbuotojas, psichologas ar kiti specialistai.
- Pacientą, kuriam nustatyta plaučių vėžio diagnozė, gydo gydytojas pulmonologas arba gydytojas onkologas chemoterapeutas, gydytojas radioterapeutas ir gydytojas krūtinės chirurgas, turintys licenciją teikti atitinkamas asmens sveikatos priežiūros paslaugas, pagal daugiadalykės gydytojų specialistų komandos sudarytą gydymo planą.
- Plaučių vėžio gydymas priklauso nuo:
 1. Naviko histologinio tipo (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma) (2 lentelė).

13 lentelė. Ligonio funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę

Balai	Kriterijai
0	Visiškai aktyvus, gali atlikti visus iki ligos dirbtus darbus
1	Negali atlikti sunkaus, įtempto darbo, tačiau pajėgus dirbti lengvus darbus (namų ruoša, biuro darbai)
2	Negali atlikti jokio darbo, tačiau pasirūpina savimi, lovoje praleidžia iki 50 proc. dienos
3	Ribotos galimybės pasirūpinti savimi, lovoje praleidžia daugiau kaip 50 proc. dienos
4	Negali pasirūpinti savimi, lovoje – visą laiką

2. Predikcinių ir prognozinių molekulinųjų genetinių imuninių veiksnių (EGFR geno aktyvuojančios mutacijos, ALK geno translokacijos, PDL-1 raiškos, ROS1 translokacijos, BRAF mutacijos, NTRK translokacijos ir kt.).
 3. Naviko išplitimo (TNM klasifikacija, stadija) (9 lentelė).
 4. Ligonio funkcinės būklės (13 lentelė), kardiopulmoninės sistemos funkcijos (9, 10 pav.), ypač planuojant chirurginį ar radikalų spindulinį (chemospindulinį) gydymą, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozinių veiksnių.
- Pacientui gali būti taikomas kitoks, nei nurodytas šiose rekomendacijose gydymas, kai pacientas dalyvauja klinikiniuose tyrimuose.
 - Esant blogai ligonio funkcinėi būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG), sunkių gretutinių ligų, ryškiam kūno masės sumažėjimui, blogiems plaučių funkcijos rodikliams dažniausiai tenka apsiriboti geriausia palaikomąja priežiūra (angl. *best supportive care*). Tačiau kai kuriais nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais galimas gydymas taikinių terapija ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais – chemoterapija net esant blogai paciento funkcinėi būklei.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

IA stadija (T1abc N0)

- Operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama stebėti.
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija arba spindulinis gydymas.
- Jei ligonis netinkamas operuoti (9, 10 pav.), rekomenduojama stereotaksinė spindulinė terapija (SBRT) arba radikalus spindulinis gydymas.

IB stadija (T2a N0)

- Operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama skirti osimertinibą nustatius EGFR geno mutacijas (deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija be chemoterapijos ar su ja arba spindulinis gydymas.
- Jei ligonis netinkamas operuoti (9, 10 pav.), rekomenduojama stereotaksinė spindulinė terapija (SBRT) arba radikalus spindulinis gydymas.

IIA stadija (T2b N0)

- Operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama, nustačius EGFR geno mutacijas (deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone) skirti osimertinibą, nenustačius minėtų mutacijų – stebėti (teiktina pirmenybė) arba konsiliumo sprendimu esant rizikos veiksnių (naviko dydis daugiau nei 4 cm ar kiti rizikos veiksniai, blogai diferencijuotas navikas, išplitimas į kraujagysles, kylinė rezekcija, visceralinės pleuros pažeidimas, nevertinami sritiniai limfmazgiai) adjuvantinė chemoterapija ir atezolizumabas.
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija be chemoterapijos ar su ja arba spindulinis gydymas be chemoterapijos ar su ja.
- Jei ligonis netinkamas operuoti (9, 10 pav.), rekomenduojama stereotaksinė spindulinė terapija (SBRT) arba radikalus spindulinis gydymas.

IIB stadija (T1–T2 N1 ir T3 N0). T kategoriją apibrėžiant dydžiu

- Operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija ir atezolizumabas arba osimertinibas (nustačius EGFR geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija ir chemoterapija arba chemospindulinis gydymas.
- Jei ligonis netinkamas operuoti (9, 10 pav.), rekomenduojamas radikalus spindulinis gydymas. I ir II stadijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas pateikiamas 12 paveiksle.

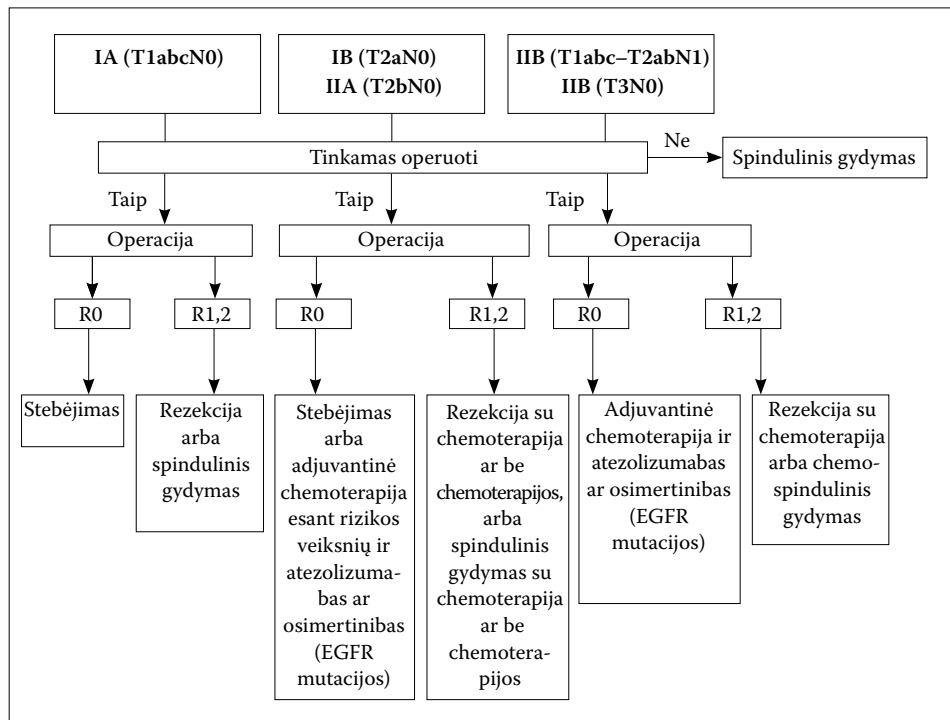
IIB stadija (T3 N0) ir IIIA stadija (T3 N1 ir T4 N0–1). T kategoriją apibrėžiant išplitimu, infiltravimusi į gretimas struktūras ar atskiru židiniu toje pačioje ar kitoje plaučio skiltyje (13 pav.)

Pankosto navikas (T3 N0–1, T4 N0–1)

- Jei navikas tinkamas operuoti, rekomenduojamas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas, operacija bei adjuvantinė chemoterapija ir atezolizumabas arba osimertinibas (nustačius EGFR geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).
- Jei navikas potencialiai tinkamas operuoti, rekomenduojamas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas ir galimybės operuoti įvertinimas po neoadjuvantinio gydymo.
 - ◊ Jei navikas po chemospindulinio gydymo pasidaro tinkamas operuoti, rekomenduojama operacija ir adjuvantinė chemoterapija bei atezolizumabas arba osimertinibas (nustačius EGFR geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).
 - ◊ Jei navikas po chemospindulinio gydymo išlieka netinkamas operuoti – baigti radikalų spindulinį gydymą ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.
- Jei navikas operuoti netinkamas, rekomenduojamas radikalus sutaptinis (teiktina pirmenybė) ar nuoseklusis chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.

Krūtinės ląsta, pagrindinis bronchas ar tarpuplautis (T3 N0–1, T4 N0–1)

- Rekomenduojamos šios gydymo taktikos: operacija (teiktina pirmenybė) arba neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas ir operacija arba neoadjuvantinė chemoterapija ir operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama ir adju-



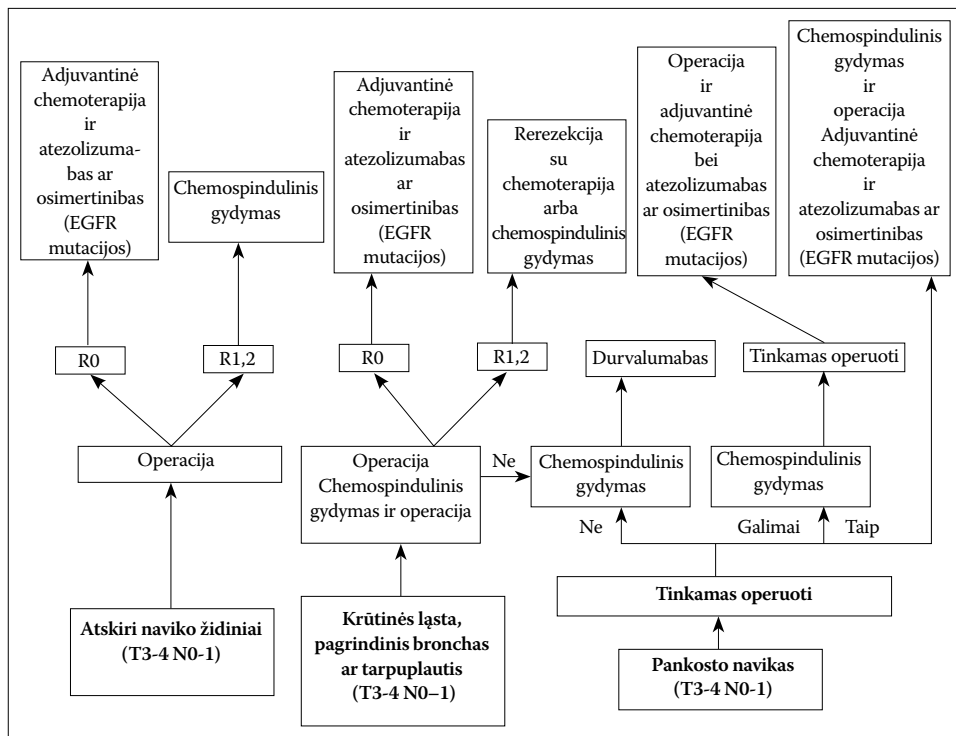
12 pav. I ir II stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

vantinė chemoterapija, ir atezolizumabas (jei nebuvo skirta neoadjuvantinė chemoterapija) arba osimertinibas (nustačius EGFR geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).

- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija su chemoterapija arba chemospindulinis gydymas (jei nebuvo skirta neoadjuvantinė chemoterapija).
- Jei operacija negalima, rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumabą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.

Atskiri naviko židiniai toje pačioje plaučio skiltyje (T3 N0–1) ar kitoje skiltyje (T4, N0–1)

- Operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama ir adjuvantinė chemoterapija, ir atezolizumabas arba osimertinibas (nustačius EGFR geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas chemospindulinis gydymas.



13 pav. IIB ir IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

IIIA stadija (T1-T2 N2) ir IIIB stadija (T3, N2)

Rekomenduojamos gydymo taktikos:

- 1) Pirmenybė teiktina radikaliam sutaptiniam chemospinduliniam gydymui ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumabą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė. Kaip alternatyva sutaptiniam chemospinduliniam gydymui svarstytinas nuoseklus chemospindulinis gydymas.
- 2) Alternatyvi gydymo taktika – neoadjuvantinė chemoterapija su spinduliniu gydymu ar be jo:
 - ◊ Nesant progresavimo po neoadjuvantinio gydymo, rekomenduojama operacija.
 - ◊ Jei nustatomas lokalus progresavimas po neoadjuvantinio gydymo, rekomenduojamas spindulinis gydymas (jei nebuvo taikytas prieš tai) su chemoterapija ar be jos.
 - ◊ Jei nustatomas progresavimas su atokiosiomis metastazėmis, rekomenduojamas sisteminis gydymas.

Jei N2 nustatyta operacijos metu ir rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija ir atezolizumabas (jei nebuvo skirta neoadjuvantinė chemoterapija) arba osimertinibas (nustačius EGFR geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone). Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas chemospindulinis gydymas.

IIIB stadija (T1-T2 N3 ir T4 N2) ir IIIC stadija (T3, T4 N3)

Rekomenduojamas sutaptinis (teiktina pirmenybė) ar nuoseklusis chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumabą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.

Nesmulkųjų ląstelių plaučių vėžio su išplitimu į tarpuplaučio limfmazgius gydymo algoritmas pateikiamas 14 paveiksle.

IV stadija (M1)

IV stadijos metu metastazės gali būti pavienės (oligometastazinė liga) ar dauginės. Oligometastazinė liga laikoma tada, kai nustatomos ne daugiau kaip 3–5 metastazės paciento organizme (literatūroje nėra vieno oligometastazinės ligos apibrėžimo). Oligometastazės gali būti sinchroninės, kai nustatomos 1 mėn. prieš nustatant pirminį darinį ar jį jau nustačius, ir metachroninės, kai atsiranda po pirminio darinio gydymo. Nustačius sinchronines oligometastazes, gali būti taikomas sisteminis ir radikalus lokalus oligometastazių gydymas. Nustačius metachronines oligometastazes, gali būti taikomas radikalus lokalus oligometastazių gydymas.

Metastazių galvos smegenyse gydymo principai

- Pirmiausia rekomenduojama įvertinti paciento prognozinis veiksniai ir priskirti pacientą vienai iš trijų prognozės klasių: I klasė (jaunesnis nei 65 metų pacientas, funkcinė būklė pagal Karnovskio indeksą 70 proc. ir daugiau, nenustatyta ekstrakranijinių metastazių, kontroliuojamas pirminis plaučių darinys), III klasė (paciento funkcinė būklė mažiau negu 70 proc. pagal Karnovskį), II klasė (visi kiti pacientai):
 - ◊ III klasės pacientams rekomenduojama geriausia palaikomoji priežiūra.
 - ◊ I ir II klasės pacientai gydomi priklausomai nuo metastazių galvos smegenyse skaičiaus:
 - ◊ Jei nustatomos daugiau kaip trys metastazės galvos smegenyse, rekomenduojama taikyti galvos smegenų spindulinį gydymą.
 - ◊ Jei nustatomos 2–3 metastazės galvos smegenyse, rekomenduojama taikyti stereotaksinį radiochirurginį gydymą.
 - ◊ Jei nustatoma pavienė (solitarinė) metastazė, žr. *Pavienės (solitarinės) metastazės gydymo principus*.
- Nerekomenduojama taikyti spindulinio gydymo nustačius besimptomų metastazių galvos smegenyse. Spindulinis gydymas gali būti atidėtas iki ligos progresavimo. Sisteminis gydymas rekomenduojamas kaip gydymo alternatyva nustačius besimptomų metastazių galvos smegenyse, spindulinį gydymą taikant atsiradus simptomams.

M1a (piktybinis pleuritas ar perikarditas)

- Rekomenduojama gydyti kaip IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį papildomai skiriant lokalių piktybinio pleurito ar perikardito gydymą.

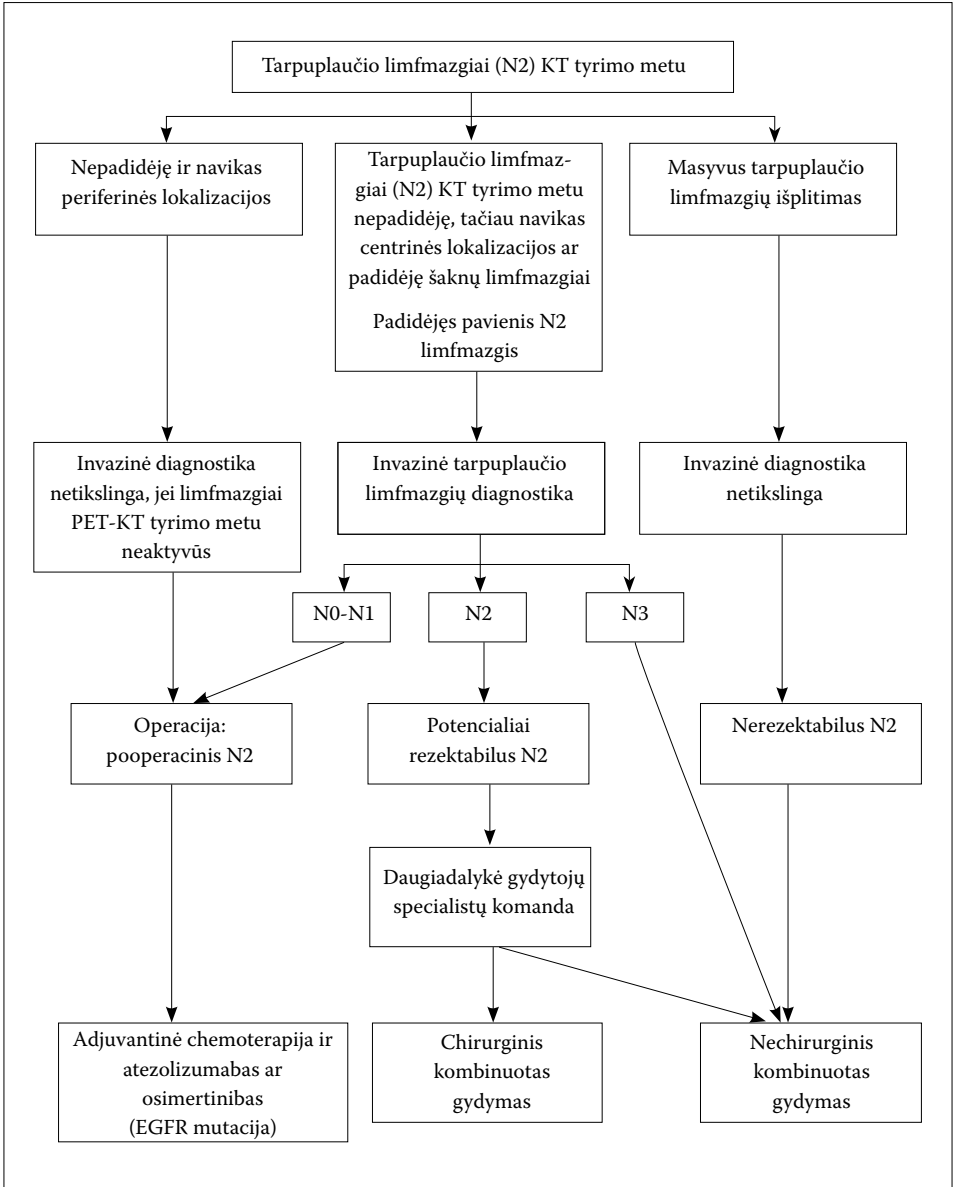
M1a (pavienis naviko židinytis kitame plautyje)

- Rekomenduojama gydyti kaip du atskirus pirminius plaučių navikus, jei abu gali būti radikaliai gydomi.

M1b (pavienė metastazė)

Pavienė metastazė galvos smegenyse

- Stereotaksinis radiochirurginis gydymas arba metastazės galvos smegenyse rezekcija su galvos smegenų spinduliniu gydymu ar be jo.



14 pav. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio su išplitimu į tarpuplaučio limfmazgius gydymo algoritmas

- Baigus metastazės galvos smegenyse gydymą galimi du pirminio plaučio naviko gydymo variantai:
 - ◊ jei lokalus pirminio plaučio naviko gydymas negalimas, rekomenduojamas sisteminis gydymas;
 - ◊ jei lokalus pirminio plaučio naviko gydymas galimas, rekomenduojamas sisteminis gydymas ir nesant progresavimo lokalus gydymas arba lokalus gydymas ir sisteminis gydymas po jo:
 - ◊ jei išplitimas krūtinės ąštoje T1–3 N0, spręsti dėl pirminio naviko rezekcijos arba stereotaksinio radiochirurginio gydymo;
 - ◊ jei išplitimas krūtinės ąštoje T1-3 N1, spręsti dėl pirminio naviko rezekcijos arba spindulinio ar chemospindulinio gydymo;
 - ◊ jei išplitimas krūtinės ąštoje T1-3 N2 ar T4 N0-2, rekomenduojamas chemospindulinis gydymas.

Pavienė metastazė kituose organuose

- Kadangi duomenys gauti tik iš negausių retrospektyviųjų klinikinių tyrimų, rekomenduojamas sisteminis gydymas, jei lokalus pirminio plaučių naviko gydymas negalimas,
- arba lokalus pirminio plaučių naviko gydymas kartu su sisteminiu gydymu (žr. *Pavienės metastazės galvos smegenyse gydymas*), lokalų pavienės atokiosios metastazės gydymą taikant po pirminio plaučių naviko gydymo.

M1c (dauginės metastazės)

- Geros funkcinės būklės ligoniams rekomenduojamas sisteminis gydymas (chemoterapija ir (ar) taikinių terapija, imunoterapija).

Atkryčio ar progresuojančio naviko gydymo taktika

Lokalus atkrytis ar progresavimas

- Atsižvelgiant į atkryčio ar progresavimo pobūdį, taikomas lokalus gydymo metodas ir stebėjimas arba (nesant atokiųjų metastazių) chemoterapija.
- Lokalūs gydymo metodai taikomi lokaliai atkryčiui ar progresavimui gydyti:
 - ◊ Atkrytis, kai naviką galima operuoti, – pakartotinė rezekcija, spindulinis gydymas.
 - ◊ Endobronchinė obstrukcija – gydymas lazeriu, stentavimas, brachiterapija, spindulinis gydymas, fotodinaminė terapija.
 - ◊ Atkrytis ar progresavimas tarpuplaučio limfmazgiuose – sutaptinis chemospindulinis ar spindulinis gydymas.
 - ◊ Viršutinės tuščiosios venos sindromas – sutaptinis chemospindulinis ar spindulinis gydymas, stentavimas.
 - ◊ Kraujo atkosėjimas – spindulinis gydymas, brachiterapija, gydymas lazeriu, fotodinaminė terapija, embolizavimas, operacija.

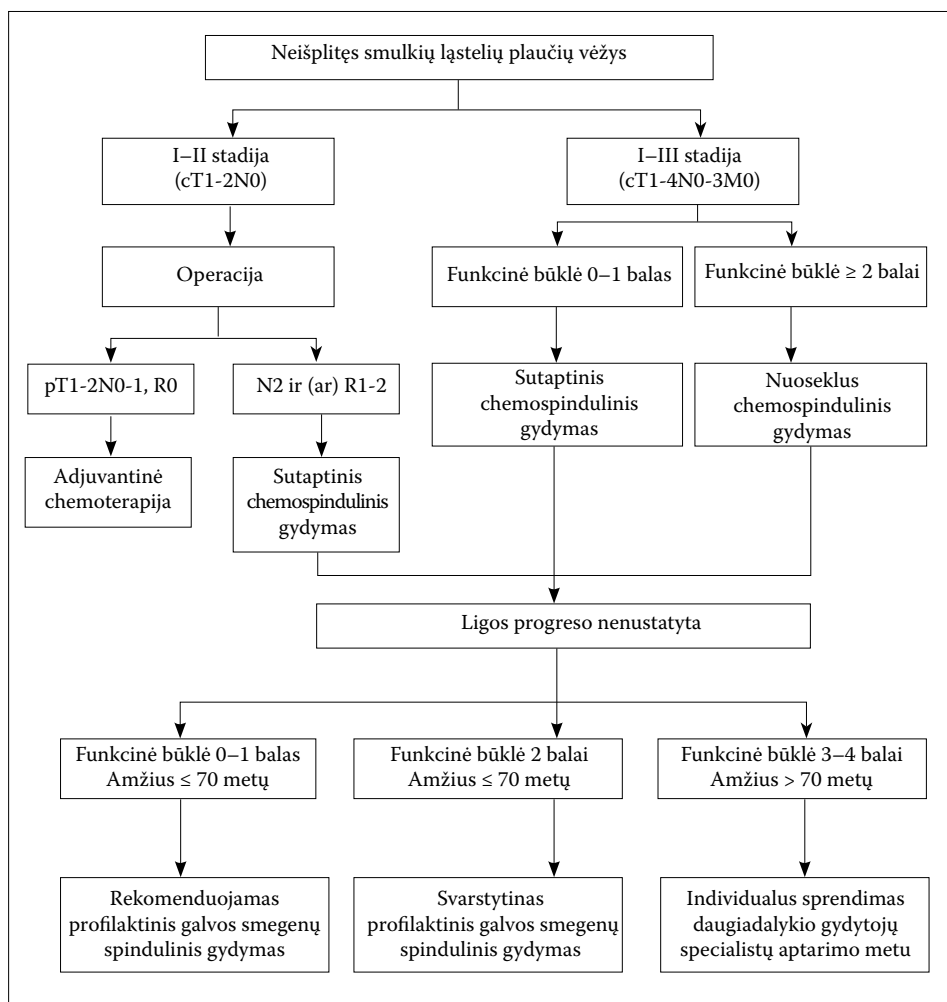
Atkrytis ar progresavimas, kai atsiranda atokiųjų metastazių

- Rekomenduojama chemoterapija ir (ar) taikinių terapija ir (ar) imunoterapija, esant reikalui – paliatyvusis spindulinis gydymas.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Neišplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (I–III stadija ir galimas radikalus gydymas) (15 pav.)

- T1–2 N0 M0 (patvirtinta invaziniais tyrimais vertinant išplitimą į tarpuplautį ir aptarus daugiadalykėje gydytojų specialistų komandoje).
 - ◊ Rekomenduojama operacija, siekiant rezekcijos be navikinės infiltracijos rezekcijos kraštuose (R0) su sisteminiu limfmazgių pašalinimu.
 - ◊ Nerekomenduojama operacija, mažesnės apimties nei lobektomija.
 - ◊ Po operacijos rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija, 4 kursai. Jei po operacijos



15 pav. Neišplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

tarpuplaučio limfmazgiuose (N2) randama navikinių ląstelių ar rezekcijos kraštuose randama navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama adjuvantinę chemoterapiją derinti su spinduliniu gydymu, geriausia sutaptiniu būdu.

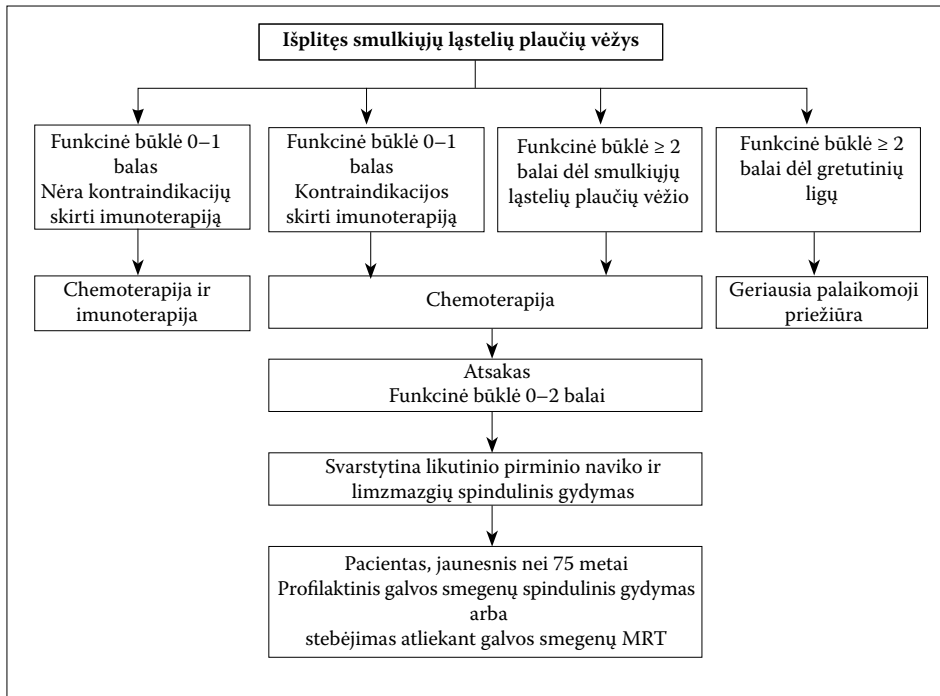
- ◇ Jei operacinis gydymas negalimas, rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas.
- **Kitais neišplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais (T1-4N0-3M0) gydymas priklauso nuo ligonio funkcinės būklės.**
 - ◇ Esant gerai funkciniai būklei (0–1 balas pagal ECOG) rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas.
 - ◇ Esant blogai funkciniai būklei (2 ir daugiau balų pagal ECOG), gretutinių ligų ar dideliam naviko tūriui, rekomenduojamas nuoseklus chemospindulinis gydymas.
 - ◇ Taikant chemospindulinį gydymą rekomenduojama spindulinį gydymą pradėti kuo anksčiau – su pirmu ar antru chemoterapijos kursu. Jei dėl paciento funkcinės būklės ar toksikiškumo negalimas ankstyvas spindulinis gydymas, jį rekomenduojama pradėti nuo trečio chemoterapijos kurso.
 - ◇ Profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas rekomenduojamas geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal ECOG) III stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nustatytas atsakas į chemospindulinį gydymą, ir gali būti svarstomas blogesnės funkcinės būklės pacientams (2 balai pagal ECOG).
 - ◇ Profilaktinio galvos smegenų spindulinio gydymo tikslingumas gali būti svarstomas individualiai daugiadalykių gydytojų specialistų aptarimo metu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nustatyta I ar II stadija, jei jie yra vyresni nei 70 metų ar blogos funkcinės būklės (3 ar 4 balai pagal ECOG).

Išplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (IV ir III stadijos, kai radikalus gydymas negalimas) (16 pav.)

- Geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal ECOG) pacientams, nesant kontraindikacijų taikyti imunoterapiją, rekomenduojamas chemoterapijos ir imunoterapijos derinys.
- Geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal ECOG) pacientams, nustačius kontraindikacijų taikyti imunoterapiją, rekomenduojama chemoterapija.
- Blogos funkcinės būklės (≥ 2 balai pagal ECOG), kurią lemia smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, pacientams rekomenduojama chemoterapija.
- Blogos funkcinės būklės (≥ 2 balai pagal ECOG), kurią lemia gretutinės ligos, pacientams rekomenduojama geriausia palaikomoji priežiūra.
- Pacientams, kuriems po chemoterapijos nustatytas atsakas, funkcinė būklė išlieka 0–2 balai pagal ECOG, svarstytinas spindulinio gydymo ir likutinį pirminį naviką ir limfmazgius tikslingumas.
- Profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas rekomenduojamas tik tiems jaunesniems nei 75 metų geros ir vidutinės funkcinės būklės (0–2 balai pagal ECOG) pacientams, kuriems nustatytas atsakas į chemoterapiją ir nebuvo atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija ligos stadijavimo ar stebėjimo metu.
- Pacientams, kuriems po chemoterapijos atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją nenustatyta metastazių galvos smegenyse ir kurie bus stebimi atliekant galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją, profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas gali būti neatliekamas.

- Nustačius besimptomų metastazių galvos smegenyse, rekomenduojama pirmiau skirti chemoterapiją ir po to spindulinį gydymą. Jei metastazės galvos smegenyse sukelia kliniškinius simptomus ar nustačius navikinę nugaros smegenų kompresiją, kai chemoterapija nėra būtina, rekomenduojama pirmiau skirti spindulinį gydymą ir po to chemoterapiją. Nustačius kitų lokalaus plitimo ar metastazių simptomų (*vena cava superior* sindromas, kvėpavimo takų obstrukcija, metastazės kauluose), rekomenduojama chemoterapija su spinduliniu gydymu į metastazės vietą ar be spindulinio gydymo.
- **Pavienė atokioji metastazė, morfologiškai nepatvirtinta.** Morfologiškai verifikuoti pavienę (solitarinę) atokiąją metastazę gali būti sunku ir tai gali atitolinti gydymo pradžią, todėl ligos išplitimui nustatyti priimtinesnis gali būti ankstyvas radiologinio atsako į chemoterapiją įvertinimas. Rekomenduojama pradėti nuo chemoterapijos ir, nepatvirtinus ligos išplitimo, papildomai skirti spindulinį gydymą.

Atkryčio ar progresuojančio naviko gydymo taktika. Atsižvelgiant į ligonio funkcinę būklę, laikotarpio iki atkryčio ar progresavimo trukmę bei atsaką į taikytą gydymą, rekomenduojama chemoterapija arba geriausia palaikomoji priežiūra.



16 pav. Išplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

CHIRURGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Chirurginio gydymo indikacijas ir kontraindikacijas lemia paciento tinkamumas operuoti (9, 10 pav.), naviko histologinis tipas (2 lentelė), stadija (9 lentelė) ir naviko rezektabilumas (14 lentelė). Klinikinėje praktikoje nustatant indikacijas arba, priešingai, kontraindikacijas operuoti plaučių vėžį, šie veiksniai dažniausiai vertinami ne atskirai vienas nuo kito, bet kompleksiskai.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chirurginis gydymas taikomas labai retais atvejais (kai invaziniais tyrimais, iš jų ir tarpuplaučio, patvirtinta I stadija, operacija galima kaip vienas iš kompleksinio gydymo metodų).

Naviko rezektabilumas suprantamas kaip galimybė pašalinti jį visą kartu su sritiniais limfmazgiais. Kai pacientą nuodugnai ištyrus nustatoma, kad tokios galimybės nėra, navikas pripažįstamas nerezektabilu, ir chirurginis gydymas, išskyrus gyvybei pavojingų komplikacijų (naviko destruktija, kraujavimas ir kt.) atvejus, neplanuojamas.

Kai naviko rezektabilumas atlikus visus neinvazinius ir invazinius tyrimus kelia abejonių, geros prognozės tinkamiems operuoti pacientams atliekama bandomoji (eksploratyvinė, probatorinė) torakotomija ir chirurginio gydymo galimybės įvertinamos jau atvėrus krūtinės ląstą. Tokius pacientus reikia operuoti tik tose asmens sveikatos priežiūros įstaigose, kuriose chirurgai yra pasirengę atlikti ne tik tipines ar netipines, bet ir išplėstines krūtinės ląstos operacijas. Kadangi rezektabilumas priklauso nuo navikinio proceso išplitimo, svarstant galimybę taikyti plaučių vėžio chirurginį gydymą rekomenduojama atsižvelgti į 14 lentelėje pateiktus plaučių vėžio rezektabilumo kriterijus.

Pagal plaučių ir kitų krūtinės organų rezekcijos apimtį plaučių vėžio operacijos skiriamos į tipines, netipines ir išplėstines, kurios gali būti radikalias ir palaikomosios (paliatyviosios).

Tipinėmis, arba anatomicinėmis, vadinamos plaučių operacijos, kai chirurgiškai sutvarkomi bronchai, arterijos bei venos. Tokios operacijos yra pulmonektomija (viso plaučio pašalinimas),

14 lentelė. Plaučių vėžio rezektabilumo kriterijai

Rezektabilumas	Stadija	TNM	Aprašymas	Robinsono klasifikacija
Atsitiktinis N2	IIIA	T1-3, N2	N2 rasta operacijos ar patologinio tyrimo metu	IIIA1
	IIIB			IIIA2
Potencialiai rezektabilus N2	IIIA	T1-3, N2	Minimalus (angl. <i>minimal</i>) N2/viena limfmazgių stotis stadijos nustatymo metu T3 (dydis)	IIIA3
	IIIB			
Potencialiai rezektabilus N2, bet su neradikalios rezekcijos tikimybe	IIIA	T3-4, N1-2	Pankosto navikas Centrinė lokalizacija T3-4 N1, T3 N2	IIIA3
	IIIB			
Potencialiai rezektabilus T4, bet su neradikalios rezekcijos tikimybe	IIIA	T4N0-1	Plaučių arterija, karina, stuburas, trachėja, <i>vena cava</i> , dešinysis prieširdis	-
Nerezektabilus N2	IIIA	T1-3, N2	Didelis (angl. <i>bulky</i>) N2 ir (ar) kelios limfmazgių stotys stadijos nustatymo metu	IIIA4
	IIIB			
Nerezektabilus T4	IIIB	T4,N0-1 T4N2	Stemplė, širdis, aorta, plaučių venos	-
Nerezektabilus N3	IIIB	T1-4, N3	N3 stadijos nustatymo metu	
	IIIC			

lobektomija (skilties pašalinimas), segmentektomija (segmento pašalinimas) bei įvairūs jų deriniai (polisegmentektomija, bilobektomija ir kt.). Atskirą grupę sudaro bronchoplastinėmis vadinamos plaučių rezekcijos operacijos. Tai lobektomija arba bilobektomija kartu su pagrindinio broncho kyline arba cirkuliaria rezekcija. Operacija užbaigiama ne skiltinio broncho bigės siūle, kaip daroma po tipinės lobektomijos ar bilobektomijos, bet pagrindinio ir tarpinio bronchų (dešinėje pusėje) arba pagrindinio ir vieno iš skiltinių bronchų (kairėje pusėje) jungtimi (anastomoze). Funkciniu požiūriu tai gera alternatyva pulmonektomijai, nes išsaugoma viena ar dvi operuojamo plaučio skiltys. Kartu su plaučio šaknies ir tarpuplaučio limfmazgių pašalinimu bronchoplastinė lobektomija arba bilobektomija operacijos radikalumu prilygsta pulmonektomijai.

Visos plaučių vėžio operacijos gali būti atliekamos klasikiniu atviru būdu, atliekant torakotomiją, retais atvejais sternotomiją. Vis plačiau taikomos mažai invazinės operacijos – torakoskopinės ir robotinės (hibridinės) operacijos. Torakoskopinės lobektomijos, segmentektomijos, pulmonektomijos ankstyvose plaučių vėžio stadijose laikomos chirurginio gydymo „auksiniu standartu“.

Svarbiausias minimaliai invazinių operacijų pranašumas yra mažas komplikacijų skaičius, trumpa gydymo stacionare trukmė, mažesnis pacientų mirštamumas. Kontraindikacijos atlikti minimaliai invazines – asistuojamąsias vaizdo torakoskopines operacijas yra Pankosto tipo navikas, T3, T4 navikas, peraugantis krūtinės sieną ar diafragmą ir (ar) tarpuplautį, padidėję plaučio šaknies ir tarpuplaučio limfmazgiai, taikyti alternatyvūs gydymo būdai – chemoterapija ir (ar) radioterapija.

Kai kartu su plaučių dalimi pašalinama ir dalis kitų krūtinės organų, operacija vadinama išplėstine. Tokios operacijos išplečia anksčiau minėtas plaučių navikų rezektabilumo ribas, tačiau dėl platesnės apimties kelia didesnę riziką. Planuojant išplėstinę operaciją būtina numatyti ir organo, kurio rezekcija bus atliekama, rekonstrukcijos ir funkcijų išsaugojimo galimybes. Dėl šios priežasties dažniausiai atliekamos plaučių ir krūtinės sienos, diafragmos, perikardo išplėstinės rezekcinės operacijos. Atskirais atvejais daromos plaučių viršūnės (Pankosto tipo) navikų išplėstinės operacijos. Dėl anatominų sąlygų sunkiau atlikti plaučių ir trachėjos / stemplės / stuburo slankstelių rezekcines operacijas, todėl jos ir daromos rečiau. Labai retai pavyksta atlikti išplėstinę plaučių ir viršutinės tuščiosios venos rezekciją ir ją rekonstruoti vietiniais audiniais arba naudojant kraujagyslių protezus. Išplėstinėms operacijoms taikomi tie patys radikalumo vertinimo kriterijai ir reikalavimai kaip tipinėms.

Netipinėmis, arba neanatominėmis, vadinamos tos operacijos, kai rezekuojamos plaučių dalies pagrindiniai anatomiciniai elementai (arterijos, venos bei broncho) atskirai chirurgiškai nesutvarkomi. Tokios operacijos yra kraštinė (kylinė) plaučio rezekcija, patologinių darinių išpjovimas (ekscizija) ir išglaudymas (enukleacija), intraoperacinė ar perkutaninė plaučių vėžio destrukcija – termoabliacija, radijo dažnių abliacija, mikrobangų abliacija, krioabliacija. Jų metu per krūtinės sieną ar tiesiogiai operacijos metu įvesta adata patologinis darinys veikiamas įvairiais energijos šaltiniais (lazeriu, didelio intensyvumo ultragarsu, šalčiu, radijo bangomis, mikrobangomis), kad būtų sunaikintos navikinės ląstelės. Šios operacijos ir procedūros atliekamos torakoskopiškai. Netipinės operacijos atliekamos šalinant metastazes ar periferijoje esanti plaučių vėžį blogos funkcinės būklės pacientams, kada didesnės apimties operacija negalima.

Radikalumas – pagrindinis plaučių vėžio operacijų tikslas. Radikalus chirurginis gydymas yra planuojamas, jei galima visiškai pašalinti naviką bei limfmazgius, kuriuose gali būti plaučių vėžio metastazių. Operacijas rekomenduojama atlikti vadovaujantis pagrindiniais onkologijos principais. Patologinis darinys (plaučių vėžys) turi būti šalinamas su sritiniais limfmazgiais, nepažeis-

džiant patologinio darinio kapsulės vientisumo ir nepaskleidžiant navikinio turinio operacinėje žaizdoje. Operacijos pradžioje rekomenduojama perrausti plaučių vėžį ir aplinkinius audinius maišinančias kraujagysles. Labai svarbu, kad šalia plaučių vėžio esantys audiniai ir (ar) limfmazgiai būtų pašalinami viename konglomerate (*en bloc*) – limfmazgių nesuardant ir neatskiriant vienas nuo kito, kartu su aplinkiniu tarpuplaučio riebaliniu audiniu. Operacinėje skubos tvarka tiriamas broncho rezekcinis kraštus (esant navikinei invazijai iš esmės gali keistis operacijos apimtis) ir (ar) labiausiai nutolęs limfmazgis. Radus jame plaučių vėžio metastazių, keičiasi plaučių vėžio stadija ir gydymo taktika. Iš visų galimų plaučių vėžio metastazavimo sričių būtina pašalinti ne mažiau kaip 6 limfmazgius. Operacinė medžiaga siunčiama patomorfologiniam tyrimui.

Jo galima atsisakyti tik naviko sukeltų komplikacijų atvejais, kai operuojant siekiama išgelbėti paciento gyvybę. Radikalios gali būti tik tokios apimties operacijos (lobektomija, bilobektomija, pulmonektomija), kurias darant pašalinami visi naviko apimti plaučio audiniai bei sritiniai limfmazgiai. Operacijos radikalumas įvertinamas makroskopiškai, t. y. apžiūrint rezekuotų bronchų kraštus, o po to patologui ištyrus mikroskopu. Organų rezekcijos kraštų būklė žymima simboliais R (angl. *radicality*): R2 – navikinė infiltracija matoma makroskopiškai; R1 – navikinė infiltracija nustatoma tik tiriant mikroskopu; R0 – navikinės infiltracijos visai nerandama. Jeigu per operaciją paaiškėja, jog jos radikalumas nepakankamas (R2 arba R1), chirurgas, atsižvelgdamas į anatomines sąlygas ir funkcinę operuojamo paciento būklę (tinkamumą operuoti), turi plėsti rezekcijos apimtį. Kai to padaryti neįmanoma, situacija išsamiai aprašoma operacijos protokole. Šie duomenys būtini po operacijos skiriant chemoterapiją ir (arba) spindulinį gydymą.

Operuojant plaučių navikus, būtinai šalinami ir sritiniai limfmazgiai, kuriuose gali būti metastazių. Radikalia laikoma tokia tipinė ar išplėstinė operacija, kai broncho ir kitų anatominių darinių rezekcijos kraštuose bei sritiniuose (N1 ir N2) limfmazgiuose, pateikus ištirti ir ištyrus ne mažiau kaip šešis, nerandama navikinės infiltracijos. Mažesnė negu lobektomija (netipinė rezekcija, segmentektomija) plaučio rezekcija negali būti radikali, nes intrapulmoniniuose limfmazgiuose bei limfagyslėse lieka naviko metastazių. Palaikomoji (paliatyvioji) plaučių rezekcija atliekama pacientams, kuriems dėl sveikatos būklės radikali operacija keltų per didelę riziką. Intraoperaciniu ir pooperaciniu laikotarpiu pasitaiko šių komplikacijų: kraujavimas, pooperacinė pneumonija, bronchopleurinė fistulė ir liekamoji ertmė, priešingos pusės pneumotoraksas, diafragminio nervo pažeidimas ir diafragmos kupolo atsipalaidavimas, plaučių edema, postpulmonektominis sindromas, limfinio latako ir stemplės pažeidimas, skilties užsisukimas, širdies įstrigimas ir kitos. Plaučių rezekcinių operacijų rizika tiesiogiai priklauso nuo funkcinės paciento būklės prieš operaciją, gretutinių ligų, plaučių funkcinės būklės iki operacijos ir operacijos apimties.

Atskirą grupę sudaro pacientai, sergantys komplikuoju plaučių vėžiu. Dažniausios plaučių vėžio komplikacijos yra obturacinė plaučio atelektazė ir (arba) pneumonija, naviko destruktivumas, kraujavimas iš plaučių, navikinis pleuritas, pleuros empiema, savaiminis pneumotoraksas, broncho fistulės į stemplę. Svarbiausia indikacija operuoti – komplikacijų keliamas pavojus bei kontraindikacijos gydyti kitais būdais (spinduliuote, chemoterapija). Tik retais komplikuoju plaučių vėžio atvejais galima iš karto siekti dviejų tikslų, t. y. gyvybei pavojingų komplikacijų ir jas sukėlusio naviko radikalaus chirurginio gydymo.

Navikinis pleuritas gydomas kartotinėmis pleuros ertmės aspiracinėmis punkcijomis, drenavimu, chemine bei mechanine pleurodeze. Pastarasis metodas yra veiksmingiausias, tačiau tinka tik tais atvejais, kai savaime besivertilijuojantis plautis dar gali išsiplėsti ir užpildyti pleuros ertmę. Dažniausiai operacija atliekama naudojant vaizdo torakoskopą, pacientui sukėlus

bendrąją nejautrą. Darant cheminę pleurodezę, į pleuros ertmę išpurškiama nuo 5 iki 10 gramų sterilaus talko, o mechaninę – nutrinamas paviršinis pasieninės pleuros sluoksnius. Sunkios funkcinės būklės pacientams ir (ar) kada histologinė pakitimų pleuroje ir (ar) plautyje verifikacija netikslinga, cheminę pleurodezę talku galima atlikti taikant vietinę infiltracinę krūtinės sienos ir intraveninę nejautrą, atlikti minimaliai invazinėmis sąlygomis. Pacientui drenuojama pleuros ertmė, pašalinamas susikaupęs skystis, atliekama krūtinės ląstos rentgenograma. Jeigu rentgeniniu tyrimu nustatoma, kad plautis visiškai išsiplėtęs, į pleuros ertmę per dreną švirkštu sušvirkščinama 3–5 g sterilaus talko (talkas praskiedžiamas NaCl 0,9 proc. tirpalu). Cheminė ir mechaninė pleurodezę sukelia aseptinį uždegimą, o ilgainiui ir pleuros ertmės obliteraciją, kuri išgelbėja pacientą nuo pleurito, kartotinių pleuros punkcijų, pagerina gyvenimo kokybę.

Po operacijos, ištyrus pašalintą plaučių dalį bei tarpuplaučio limfmazgius, nustatoma patologinė plaučių vėžio stadija (pTNM). Kad sritiniai limfmazgiai pN0 būklės, galima patvirtinti tik tada, kai, pateikus ištirti ir histologiškai ištyrus bent šešis per operaciją pašalintus plaučio šaknies ir tarpuplaučio limfmazgius, nė viename jų nerandama navikinės infiltracijos. Nuo operacijos radikalumo ir pTNM priklauso adjuvantinio spindulinio gydymo ir (arba) chemoterapijos indikacijos, atkryčių dažnumas, laiko trukmė iki jų atsiradimo bei 5 metų išgyvenimo prognozė.

SPINDULINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Spindulinio gydymo tikslas – sunaikinti naviką panaudojant jonizuojančiąją spinduliuotę, nepažeisti sveikų audinių ir išsaugoti paciento gyvenimo kokybę. Spindulinis gydymas užima reikšmingą vietą plaučių vėžio gydymo komplekse. Tobulėjant spindulinio gydymo technologijoms, optimizuojama dozė navikui ir išvengiama sveikų audinių ir organų pažeidimų.

Spindulinio gydymo indikacijos pateikiamos 15 ir 16 lentelėse. Spindulinis gydymas itin svarbus šiais atvejais:

1. Kai negalima operuoti I ir II stadijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio.
2. Esant nerezektabiliam III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, derinant spindulinį gydymą su chemoterapija.
3. Gydant II ir III stadijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po operacijos.
4. Esant Pankosto vėžiui.
5. Esant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui.
6. Taikant paliatyvųjį gydymą.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

I / II stadijos vėžio radikalus spindulinis gydymas

Geriausių anksti nustatyto nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo rezultatų pasiekama operuojant naviką. Tačiau dalies pacientų dėl gretutinių ligų ar nepakankamo plaučių funkcinio rezervo operuoti negalima, taigi jiems skiriamas radikalus spindulinis gydymas. Penkerių metų išgyvenamumas siekia apie 20 proc. Trečios fazės klinikinių tyrimų, skirtų palyginti chirurginio ir radikalus spindulinio gydymo rezultatus, kol kas neatlikta, o netiesiogiai palyginti šiuos metodus sunku dėl skirtingų charakteristikų, t. y. dažniausiai geresnės funkcinės būklės, sunkių gretutinių ligų nebuvimo chirurginio gydymo grupėje.

Prieš skiriant gydymą radikaliomis jonizuojančiosios spinduliuotės dozėmis, rekomenduojama įvertinti paciento funkcinę būklę ir kai kurias plaučių funkcijos parametrus.

15 lentelė. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio spindulinio gydymo indikacijos

Stadija	Spindulinio gydymo indikacijos
IA–IIB	1. Adjuvantinis spindulinis gydymas nepagerina pacientų išgyvenamumo. Taikomas tik neradikalios naviko rezekcijos atveju. 2. Vien radikalus spindulinis gydymas taikomas tik tada, kai pacientas netinkamas operuoti arba atsisako operacinio gydymo.
IIIA	1. Adjuvantinis spindulinis gydymas skiriamas tik neradikalios naviko rezekcijos atveju ir (ar) esant pažeistiems N2 lygmens limfmazgiams. 2. Jei navikas nerezektabilus, esant gerai ligonio funkicinei būklei, rekomenduojamas nuoseklusis arba sutaptinis chemospindulinis gydymas. Sutaptinis chemospindulinis gydymas pranašesnis už nuoseklųjį tiek atsako, tiek išgyvenamumo atžvilgiu, bet toksiškesnis. 3. Blogos funkcinės būklės pacientams taikomas paliatyvusis spindulinis gydymas.
IIIB	1. Geros funkcinės būklės ligoniams taikytinas sutaptinis chemospindulinis gydymas, kuris, nors ir toksiškesnis, veiksmingumu pranoksta vien tik spindulinį ir nuoseklųjį chemospindulinį gydymą. Taikant chemospindulinį gydymą siekiama sumažinti naviko masę, nes į mažesnę turį saugiau realizuoti radikalią spindulių dozę. 2. Blogos funkcinės būklės pacientams taikytinas paliatyvusis spindulinis gydymas.

16 lentelė. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio spindulinio gydymo indikacijos

Stadija	Spindulinio gydymo indikacijos
Neišplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (M0)	1. Sutaptinis chemospindulinis gydymas – spindulinis gydymas skiriamas kartu su pirmu ar antru chemoterapijos kursu. Chemospindulinis gydymas yra toksiškesnis, todėl taikytinas tik geros funkcinės būklės pacientams. 2. Nuoseklusis chemospindulinis gydymas – spindulinis gydymas skiriamas po 4 chemoterapijos kursų. 3. Blogos funkcinės būklės pacientams spindulinis gydymas netaikomas arba taikomas simptomams palengvinti. 4. Jei atsakas į gydymą visiškas ar dalinis, skirtinas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas. Jis nerekomenduojamas esant blogai paciento funkicinei ar psichikos būklei.

Esant prastiems plaučių funkcijos rodikliams ($FEV_1 < 1$ l), turėtų būti įvertintas radikalaus spindulinio gydymo naudos ir rizikos santykis. Griežtos ribos, kada spindulinio gydymo šiems pacientams taikyti negalima, nėra, tačiau kai $FEV_1 < 0,6$ l ar dusulys 4 laipsnio (pagal *Medical Research Council* skalę), radikalus spindulinis gydymas reikšmingai pablogina plaučių funkciją.

ECOG > 1 ir > 10 proc. kūno masės netekimas – blogos prognozės ženklai, siejami su slaptomis atokiosiomis mikrometastazėmis.

Gydant mažus periferinius plaučių navikus, kai nepažeisti sritiniai limfmazgiai, jonizuojančiosios spinduliuotės dozė galima eskaluoti, taikant stereotaksinį spindulinį gydymą.

I stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio stereotaksinis spindulinis gydymas garantuoja geresnę lokalią naviko kontrolę bei ilgesnę bendrą gyvenimo trukmę (5 metų bendras išgyvenamumas siekia 42 proc.), palyginti su įprastiniu trimačiu spinduliniu gydymu (5 metų bendras išgyvenamumas – tik apie 20 proc.).

IIIA / IIIB stadijos vėžio radikalus spindulinis gydymas

Trečios stadijos plaučių vėžį chirurginiu būdu galima gydyti tik nedaugeliui pacientų. Radikalus spindulinis gydymas taikytinas geros funkcinės būklės pacientams, kurie per pastaruosius 3 mėnesius neteko mažiau kaip 10 proc. kūno masės, jei naviko tūris nėra per didelis realizuoti radikalią jonizuojančiosios spinduliuotės dozę. Radikalus spindulinis gydymas III ligos stadijos pacientams atsargiai turėtų būti skiriamas, kai $FEV_1 < 1$ l arba dusulys 3 ar 4 laipsnio (pagal *Medical Research Council* skalę). Chemospindulinis gydymas yra pranašesnis už vien spindulinį gydymą. Kad sutaptinis chemospindulinis gydymas veiksmingesnis už nuoseklųjį, patvirtinta trečios fazės klinikiniais tyrimais, todėl jį skiriant pacientams tikimasi didesnio nepageidaujamo poveikio dėl paties metodo stipresnio toksiškumo. Hiperfrakcionuotas spindulinis gydymas (CHART protokolais) kiek veiksmingesnis už klasikiniu frakcionavimu realizuotą radikalią spindulinį gydymą.

Plaučių vėžys linkęs metastazuoti į centrinę nervų sistemą, ypač esant lokaliai pažengusiam navikui. Profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas, kurio nauda buvo vertinta trečios fazės klinikiniame atsitiktinių imčių tyrime RTOG 0214, sumažino metastazių susiformavimo galvos smegenyse dažnumą, tačiau neturėjo įtakos bendrajam išgyvenamumui.

Adjuvantinis spindulinis gydymas

Po chirurginio gydymo adjuvantinis spindulinis gydymas skiriamas esant navikinei infiltracijai rezekcijos kraštuose (R1) ir (ar) pažeistiems N2 lygmens sritiniams limfmazgiams (pN2). Po ankstyvos stadijos plaučių vėžio (pT1/T2 N0 M0) chirurginio gydymo, kai sritiniai limfmazgiai nepažeisti, o rezekcijos kraštuose nustatyta navikinė infiltracija (pN0, R1), prieš skiriant adjuvantinį spindulinį gydymą pirmiausia turėtų būti apsvaistyta galimybė atlikti pakartotinę rezekciją. Adjuvantinis spindulinis gydymas turėtų būti pradėtas praėjus ne daugiau kaip 4–6 savaitėms po chirurginio gydymo. Kai yra indikacijų taikyti ir adjuvantinę chemoterapiją, gydymo metodų seka nėra griežtai reglamentuota. Rekomenduojama individualiai įvertinti lokalaus ir sisteminio ligos progresavimo riziką. Esant pN2, R0, rekomenduojama pirmiau skirti adjuvantinę chemoterapiją, o esant R1 – reikėtų pradėti nuo adjuvantinio spindulinio gydymo, nes yra didelė lokalaus atkryčio rizika. Tokiu atveju adjuvantinė chemoterapija skiriama praėjus 3–6 savaitėms po spindulinio gydymo.

Pankosto vėžys

Dėl savo išskirtinės anatomicinės lokalizacijos šios retos formos plaučių vėžio gydymo taktika nagrinėjama atskirai. Liga dažniausiai nustatoma tik lokaliai išplitusi (T3, T4), nebūna ryškesnio tarpuplaučio limfmazgių pažeidimo, atokiųjų metastazių. Rekomenduojamas agresyvus, kombinuotas, lokalią ligos kontrolę užtikrinantis gydymas. Dėl greta esančių kritinių struktūrų gydant chirurginiu būdu dažnai rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija, todėl papildomai skiriamas neoadjuvantinis ar adjuvantinis chemospindulinis gydymas.

Pacientams, kurių chirurgiškai gydyti nenumatoma, rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas. Didesnės suminės židininės dozės (> 66 Gy) lemia ženkliai geresnius gydymo rezultatus. Siekiant realizuoti dideles jonizuojančiosios spinduliuotės dozes ir sumažinti vėlyvųjų komplikacijų dažnumą, greta esančioms kritinėms struktūroms (peties rezginyje) rekomenduojamos hiperfrakcionuotos dozės. Didelį konforminį dozės pasiskirstymą audiniuose galima pasiekti taikant moduluoto intensyvumo spindulinį gydymą (angl. *intensity modulated radiotherapy*, IMRT).

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Jonizuojančiosios spinduliuotės dozė galima saugiai realizuoti tos pačios pusės krūtinės ląstos srityje, bet atskirais atvejais į švitinimo tūrį gali būti įtraukti ir priešingos pusės tarpuplaučio limfmazgiai, tos pačios pusės viršraktikauliniai limfmazgiai, o geros funkcinės būklės pacientams (ECOG 0–2) skiriamas chemospindulinis gydymas.

Sutaptinis chemospindulinis gydymas veiksmingesnis už nuoseklųjį, kaip ir dozės hiperfrakcionavimo režimas – už klasikinį, todėl geriausių gydymo rezultatų bendro išgyvenamumo ir lokalsios ligos kontrolės požiūriu padeda pasiekti sutaptinis chemospindulinis gydymas, kai spinduliuotės dozė skiriama hiperfrakcionuotu režimu. Kadangi šis gydymo būdas toksiškesnis, turėtų būti skiriamas pacientams, galintiems toleruoti intensyvesnį gydymą. Taikant sutaptinį chemospindulinį gydymą spindulinis pradedamas kartu su pirmu ar antru chemoterapijos kursu. Nuoseklojo chemospindulinio gydymo metu spindulinis gydymas skiriamas po 4 chemoterapijos kursų. Blogos funkcinės būklės pacientams spindulinis gydymas netaikomas arba taikomas tik simptomams palengvinti.

Esant visiškam ar daliniam atsakui, rekomenduojamas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas. Dėl galimo neurotoksiškumo profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas neskirtinas kartu su sisteminė chemoterapija (rekomenduojama praėjus 2 sav. po sisteminio gydymo). Prastos funkcinės būklės ar turintiems psichikos sutrikimų pacientams ši procedūra netaikoma.

Paliatyvusis spindulinis gydymas

Nesant galimybės skirti radikalaus gydymo, skiriamas paliatyvusis spindulinis gydymas, kuris daugeliui pacientų pagerina gyvenimo kokybę, nes išnyksta su lokaliu ligos išplitimu susiję simptomai. Gali būti taikomi įvairūs jonizuojančiosios spinduliuotės dozės frakcionavimo būdai. Ilgesnės trukmės režimai sąlygoja ilgesnį atsaką į gydymą, tačiau jį tik nedaug pranoksta išgyvenamumo požiūriu, todėl rekomenduojami geros funkcinės būklės pacientams, kurių prognozuojama gyvenimo trukmė ilgesnė nei 6 mėnesiai. Kol kas nėra duomenų, patvirtinančių paliatyviojo spindulinio gydymo naudą besimptomiams pacientams.

Esant viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromui, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio spindulinio gydymo efektyvumas siekia 60 proc., smulkiųjų ląstelių – iki 80 proc.

Viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromo atveju, kai paciento būklė dekompensuota, nesant atsako į spindulinį gydymą ar negalint taikyti kitų gydymo metodų, pirmenybė turėtų būti teikiama intravaskulinio viršutinės tuščiosios venos stentavimo procedūrai, kuri užtikrina greitą ir efektyvią simptomų kontrolę.

Ligonio paruošimas spinduliniam gydymui

Pacientas guldomas aukštiekliskas, rankos tvirtinamos virš galvos specialiu prietaisu. Kad pacientui būtų patogiau gulėti ir lengviau atsikelti, papildomai gali būti padedama kelių atrama. Planuojant spindulinį gydymą, atliekama krūtinės ląstos KT švitinimo taikiniui lokalizuoti, gali būti atliekama KT su intravenine kontrastine medžiaga. Lėtasis KT skenavimas (angl. *slow CT scan*), greitis KT skenavimas inspiracinės ir ekspiracinės fazių pabaigoje ar keturmačiai KT vaizdai (atspindintys naviko lokalizaciją skirtingose respiracinio ciklo fazėse) leidžia tiksliau įvertinti naviko padėties pokyčius respiracinio ciklo metu.

Švitinamo tūrio apibrėžimas

Spindulinis gydymas planuojamas tik kompleksiskai ištyrus pacientą. Jei planuojamas adjuvantinis spindulinis gydymas po neradikalių operacijos, su patologais ir chirurgais reikia aptarti, koks turi būti parinktas švitinimo tūris. KT su kontrastine medžiaga pagerina švitinimo tūrio apibrėžimo tikslumą.

Pirminio naviko tūrio ir patologinių limfmazgių, kurie planuojant spindulinį gydymą įvardijami GTV (angl. *Gross Tumor Volume*), įvertinimas ir apibrėžimas turėtų būti atliekamas esant standartiniams radiologiniams plaučių ir tarpuplaučio lango parametrams. Pažeistų tarpuplaučio limfmazgių identifikavimui ar naviko apimties atelektuoto plaučio fone apibrėžimui padeda pozitronų emisijos tomografijos (PET-KT) duomenys. Jei prieš spindulinį gydymą taikyta chemoterapija, į GTV turėtų būti įtrauktos visos prieš tai buvusios ligos pažeistos sritys (pvz., po chemoterapijos normalaus skersmens tapę limfmazgiai, kurie prieš tai buvo pataloginiai). CTV (angl. *Clinical Target Volume*), atspindintis makroskopinę ligą kartu su mikroinvazija į aplinkinius audinius, formuojamas iš GTV pridodant 6–8 mm ribą pirminiam navikui ir 5 mm ribą pataloginiams limfmazgiams. CTV turėtų būti koreguojamas, jeigu peržengia natūralias ligos plitimo ribas (nepažeistus kaulus, stambiašias kraujagysles, kvėpavimo takus, išplinta už tarpuplaučio ribų).

Taikant anksčiau aprašytus metodus naviko judrumui įvertinti CTV-ITV (angl. *Internal Target Volume*) kraštas parenkamas individualiai. ITV-PTV (angl. *Planning Target Volume*) kraštas, reikalingas sisteminiams ir atsitiktiniams pozicionavimo paklaidoms kompensuoti, gali svyruoti tarp 5 ir 10 mm, priklausomai nuo gydymo įstaigos metodikų.

Dozė ir frakcionavimas

Nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Radikalus įprastinis spindulinis gydymas

Dozė, frakcionavimas: 66–70 Gy, 33–35 frakcijos per 6,5–7 savaites į pirminį naviką bei pažeistus limfmazgius. Elektyvus tarpuplaučio limfmazgių apšvitinimas netaikomas.

Nuoseklusis chemospindulinis gydymas

Prieš spindulinę terapiją skiriami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos kursai (žr. *Plaučių vėžio chemoterapija*).

Dozė, frakcionavimas: 60–66 Gy, 30–33 frakcijos per 6–6,5 savaites į pirminį naviką bei pažeistus limfmazgius.

Pagreitinta spindulinė terapija – 66 Gy, 24 frakcijos.

Sutaptinis chemospindulinis gydymas

Dozė, frakcionavimas: 60–66 Gy, 30–33 frakcijos per 6–6,5 savaites į pirminį naviką bei pažeistus limfmazgius.

Taikant sutaptinį chemospindulinį gydymą, numatomas 3 laipsnio ezofagitas ir hematologinis toksiškumas. Nutraukti gydymą ar sumažinti dozių nerekomenduojama, taigi aktyvi paciento stebėseną ir palaikomoji priežiūra yra svarbios gydymo sudedamosios dalys. Prognozuojamus šalutinius reiškinius derėtų aptarti su pacientu prieš pradedant gydymą.

Stereotaksinis spindulinis gydymas

- 30–34 Gy 1 frakcija (periferiniams < 2 cm skersmens navikams, esantiems > 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);
- 15–20 Gy 3 frakcijos (periferiniams < 5 cm skersmens navikams, esantiems > 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);
- 12–12,5 Gy 4 frakcijos (periferiniams navikams, esantiems < 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);
- 10–11 Gy 5 frakcijos (periferiniams navikams, esantiems < 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);
- 7,5 Gy 8 frakcijos (periferiniams > 5 cm skersmens navikams, centrinio tipo navikams).

Pooperacinis spindulinis gydymas

- 50 Gy, 25 frakcijos per 5 savaites (jei rezekcijos kraštuose nėra navikinės infiltracijos);
- 54–60 Gy, 27–30 frakcijų per 5,3–6 savaites (jei pozityvūs limfmazgiai su ekstranodaliniu ligos plitimu ar mikroskopiškai rezekcijos kraštuose nenustatoma navikinės infiltracijos);
- 60–70 Gy, 30–35 frakcijos per 6–7 savaites (jei makroskopiškai rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija).

Smulkiųjų ląstelių vėžys

- 60–70 Gy, 30–35 frakcijos per 6–7 savaites;
- 45 Gy, 30 frakcijų per 3 savaites, 2 frakcijos po 1,5 Gy per dieną, tarpas tarp frakcijų ne trumpesnis kaip 6 valandos.

Sutaptinis chemospindulinis gydymas

Kartu su chemoterapija spindulinis gydymas gali būti skiriamas tiek klasikiniu, tiek hiperfrakcionuotu režimu, spindulinis gydymas pradedamas kartu su pirmu ar antru chemoterapijos kursu (žr. *Plaučių vėžio chemoterapija*).

Nuoseklusis chemospindulinis gydymas

Nuoseklusis chemospindulinis gydymas – spindulinis gydymas skiriamas po 4 chemoterapijos kursų (žr. *Plaučių vėžio chemoterapija*).

Profilaktinis galvos smegenų apšvitinimas

25 Gy, 10 frakcijų per 2 savaites.

Paliatyvusis spindulinis gydymas

- 10 Gy, viena frakcija;
- 16 Gy, 2 frakcijos per 8 dienas;
- 20 Gy, 5 frakcijos per 1 savaitę;
- 30 Gy, 10 frakcijų per 2 savaites;
- 36 Gy, 12 frakcijų per 2,3 savaites;
- 45 Gy, 15 frakcijų per 3 savaites (jei į švitinimo tūrį nepatenka stuburo smegenys).

Kritiniai organai

Siekiant, kad spindulinis gydymas būtų saugus, būtina laikytis tam tikrų dozės ir tūrio parametrų apribojimų. Svarbiausių pateikti 17 ir 18 lentelėse.

17 lentelė. Dozės ir tūrio parametrai kritiniams organams taikant trimatį konforminį spindulinį gydymą

Kritinės struktūros	Dozės ir tūrio apribojimai
Nugaros smegenys	50 Gy klasikiniu frakcionavimu
Nugaros smegenys	41 Gy hiperfrakcionuotu režimu (45 Gy, 2 frakcijos po 1,5 Gy per dieną)
Plaučiai	V20* ≤ 35 proc. tūrio V5* ≤ 65 proc. tūrio Vidutinė dozė (MLD) < 20 Gy
Širdis	V40* ≤ 100 proc. V45 ≤ 60 proc. V60* ≤ 30 proc. tūrio Vidutinė dozė (angl. <i>mean dose</i>) ≤ 35 Gy
Stemplė	Vidutinė dozė (angl. <i>mean dose</i>) ≤ 34 Gy
Peties rezginys	66 Gy klasikiniu frakcionavimu

* Vxx – organo tūris, kuriam tenka xx dozė; pvz., V20 – organo tūris, kuriam tenka ≥ 20 Gy dozė.

18 lentelė. Dozės ir tūrio parametrai kritiniams organams taikant stereotaksinį spindulinį gydymą (UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy, Clinical Oncology 2018)

Organas	Parametras	3 frakcijos		5 frakcijos		8 frakcijos	
		Optimalu	Privaloma	Optimalu	Privaloma	Optimalu	Privaloma
Brachialinis rezginys	Dmax (0,5 cm ³)	< 24 Gy	< 26 Gy	< 27 Gy	< 29 Gy	< 27 Gy	< 38 Gy
Širdis	Dmax (0,5 cm ³)	< 24 Gy	< 26 Gy	< 27 Gy	< 29 Gy	< 50 Gy	< 60 Gy
Trachėja stambieji bronchai	Dmax (0,5 cm ³)	< 30 Gy	< 32 Gy	< 32 Gy	< 35 Gy	< 32 Gy	< 44 Gy
Plaučiai (Plaučių tūris minus GTV)	V20 Gy	–	< 10 %	–	< 10 %	–	< 10 %
Krūtinės lašto siena	Dmax (0,5 cm ³)	< 37 Gy	–	< 39 Gy	–	< 39 Gy	–
	D30 cm ³	< 30 Gy	–	< 32 Gy	–	< 35 Gy	–
Stambiosios kraujagyslės	Dmax (0,5 cm ³)	–	< 45 Gy	–	< 53 Gy	–	–

Nugaros smegenys. Apšvitinus šį organą 50 Gy maksimalia doze (D_{max}), mielopatijos rizika – 0,2 proc. Kai D_{max} 60 Gy ir D_{max} 69 Gy, mielopatijos rizika yra atitinkamai 6 proc. ir 60 procentų.

Plaučiai. Kai 20 Gy doze apšvitinama iki 30 proc. šio organo tūrio ir plaučiams tenkanti vidutinė dozė (angl. *mean lung dose*) yra 20 Gy, 24 Gy ir 27 Gy, simptominio spindulinio pneumonito dažnumas yra atitinkamai ≤ 20 proc., ≤ 30 proc. ir ≤ 40 proc. Tačiau remiantis vien tik dozės ir tūrio parametrais numatyti sunkų spindulinį pneumonitą sudėtinga dėl kitų, dažnai su pacientu susijusių veiksnių. Šios komplikacijos išsivystymo dažnumui įtakos turi kitos plaučių ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga), kartu skiriama chemoterapija, naviko lokalizacija (esant apatinių skilčių navikams spindulinio pneumonito rizika didesnė), rūkymas (rūkantiems spindulinis pneumonitas pasitaiko rečiau, kai kurių citokinių ir kitų uždegimo biologinių žymenų koncentracija (IL-2, IL-6, IL-8, TGF-β ir kt.).

Perikardas. Kai 30 Gy doze apšvitinama iki 46 proc. šio organo tūrio ir perikardui tenkanti vidutinė dozė yra ≤ 26 Gy, perikardito rizika ≤ 15 procentų.

Širdis. Apšvitinus 25 Gy doze < 10 proc. šio organo tūrio, vėlyvojo širdinio mirštamumo rizika < 1 procentas.

Stemplė. Apšvitinus 35 Gy doze iki 50 proc., 50 Gy – iki 40 proc. ir 70 Gy doze iki 20 proc. šio organo tūrio, antrojo laipsnio ūminio ezofagito dažnumas yra 30 procentų. Kai vidutinė dozė yra ≤ 34 Gy, trečiojo laipsnio ūminio ezofagito dažnumas svyruoja tarp 5 ir 20 procentų.

PLAUČIŲ VĖŽIO SISTEMINIS GYDYMAS (CHEMOTERAPIJA, TAIKINIŲ IR IMUNOTERAPIJA)

Chemoterapija pailgina geros funkcinės būklės pacientų, sergančių plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę, garantuoja simptomų kontrolę ir geresnę gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Taikinių terapija atrinktiems pacientams pailgina gyvenimo trukmę, atitolina ligos progresavimą, geriau toleruojama, palyginti su standartine chemoterapija. Imunoterapija – naujas efektyvus plaučių vėžio gydymo metodas, pagrįstas imuninės sistemos reaktyvacija gydant imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais, ženkliai pailgina pacientų gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas.

Priimant sprendimą dėl plaučių vėžio sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių ar imunoterapijos) būtina įvertinti prognozinis ir predikcinis veiksniai: histologinį tipą, molekulinis pokyčius, pacientų amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas ir paciento pasirinkimą.

Prognoziniai ir predikciniai veiksniai

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Planuojant skirti sisteminį gydymą reikia atsižvelgti į prognozinis ir predikcinis veiksniai. Vienais atvejais, esant palankiai prognozei, galima rekomenduoti agresyvesnį gydymą numatant didesnę nepageidaujamų reiškinių tikimybę, kad būtų pailginta gyvenimo trukmė ar atitolintas ligos progresavimas, kitais atvejais, esant nepalankiai prognozei, reikėtų rinktis ne tokį agresyvų gydymą, kad būtų pagerinta gyvenimo kokybė ir kontroliuojami simptomai.

Prognoziniai ir predikciniai veiksniai

- Ligoniams, kurių funkcinė būklė yra 0–2 balai pagal ECOG, rekomenduojamas sisteminis gydymas.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė 0–2 balai pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija. Chemoterapija, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra, 23 proc. sumažina mirties riziką, pailgina išgyvenamumo medianą 1,5 mėn., o vienerių metų išgyvenamumą – 9 procentais, taip pat pagerina pacientų gyvenimo kokybę.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė 2 balai pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija karboplatinu pagrindu (teiktina pirmenybė) arba chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija). Klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizės duomenimis, chemoterapija karboplatinu pagrindu

- lemia stipresnį radiologinį atsaką ir ilgesnį išgyvenamumą, bet yra toksiškesnė. Jei lignonio prastą funkcinę būklę lemia naviko išplitimas, rekomenduotina chemoterapija karboplatinės pagrindu, jei gretutinės ligos – chemoterapija vienu antinavikiniu vaistu (monoterapija). Imunoterapijos skyrimas ligoniams, kurių funkcinė būklė 2 balai ir daugiau pagal ECOG, nors ir nėra nuodugnai iširtas, yra svarstytinas šiems ligoniams.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė daugiau kaip 2 balai pagal ECOG, chemoterapija nerekomenduojama, išskyrus EGFR ar ALK tirozino kinazės inhibitorius, esant aktyvinančiai EGFR geno mutacijai, ALK ar ROS1 geno translokacijai.
 - Histologinis tipas ir molekuliniai genetiniai žymenys (aktyvinanti EGFR geno mutacija, EGFR raiška, ALK geno translokacija, ROS1 geno translokacija, BRAF mutacija) yra svarbūs predikciniai veiksniai parenkant sistemini (chemoterapija, taikinių terapija) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą.
 - PD-L1 raiška yra potencialus, tačiau ne idealus imunoterapijos predikcinis žymuo. PD-L1 raiškos tyrimas yra privaloma sąlyga skirti kai kuriuos (pembrolizumabas skiriamas pirmaeiliam gydymui, kai PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė, ir antraeiliam gydymui, kai PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė; durvalumabas skiriamas po chemospindulinio gydymo, kai PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė), tačiau ne visus imunoterapinius vaistus (atezolizumabas, nivolumabas, imunoterapinių vaistų deriniai su chemoterapija). Dauguma, tačiau ne visi imunoterapijos klinikiniai tyrimai su įvairia navikų PD-L1 raiška pasiekė užsibrėžtų tikslų. Daugumoje teigiamų klinikinių tyrimų imunoterapija buvo veiksminga nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos (t. y. imunoterapija veiksminga ir nesant PD-L1 raiškos), nors ir buvo stebėta tendencija, kad kuo didesnė PD-L1 raiška, tuo veiksmingesnė imunoterapija.
 - Aktyvinančios EGFR geno mutacijos, ALK geno translokacijos susijusios su atsparumu imunoterapijai.
 - Kiti imunoterapijos predikciniai veiksniai (naviko mutacijų kiekis (angl. *tumor mutational burden*, TMB), naviko mikroaplinka ir imuninių ląstelių profilis, mikrobiota, antibiotikų ir steroidų vartojimas ir kt.) yra aktyvių mokslinių tyrimų objektas.
 - Stadija. Mažesnė stadija lemia geresnę prognozę.
 - Metastazių skaičius. Esant pavienei metastazei (galvos smegenyse, antinkstyje ar plautyje) rekomenduojamas oligometastazinio darinio morfologinis patvirtinimas ir kai kuriais atvejais galima skirti agresyvesnį gydymą.
 - Kiti veiksniai (lytis, amžius, kūno masės netekimas) nėra pastovūs prognoziniai veiksniai. Chemoterapija karboplatinės pagrindu rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas geros funkcinės būklės (0–2 balai pagal ECOG) vyresniems ligoniams, kurių organų funkcija pakankamai gera. Vyresniems ligoniams, kuriems chemoterapija karboplatinės pagrindu kontraindikuotina (pvz., sergantiems gretutinėmis ligomis, kuriems sutrikusi organų funkcija) rekomenduojama chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija). Imunoterapija gali būti skiriama geros funkcinės būklės vyresniems pacientams, nes efektyvumas ir nepageidaujami poveikiai yra panašūs kaip ir gydant jaunesnius pacientus.
 - Rekomenduojama mesti rūkyti, nes tai pagerina gydymo rezultatus.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Prognoziniai veiksniai

- Ligoniams, kurių funkcinė būklė 0–2 balai pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija.
- Neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių blogą funkcinę būklę (3 ar 4 balai pagal ECOG) lemia plaučių vėžys, rekomenduojama apsvaistyti chemoterapijos galimybę.
- Neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių blogą funkcinę būklę (3 ar 4 balai pagal ECOG) lemia kitos būklės (ne plaučių vėžys), chemoterapija nerekomenduojama.
- Esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui ir blogai funkciniai būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG) rekomenduojamas individualus gydymas, taip pat geriausia palaikomoji priežiūra arba konsiliumo sprendimu chemoterapija.
- Rekomenduojama mesti rūkyti, nes tai pagerina gydymo rezultatus.

Plaučių vėžio sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių ir imunoterapijos) principai

- **Gydymo eilė.** Istoriskai plaučių vėžio chemoterapija buvo skiriama kaip pirmos ir antros eilės gydymas, nes tik vienas chemoterapinis vaistas buvo patvirtintas antros eilės chemoterapijai. Klinikinėje praktikoje atsiradus taikinių terapijos, imunoterapijos vaistams, gydymo skirstymas į eiles tapo sąlyginis, nes, pvz., standartinę pirmos eilės chemoterapiją rekomenduojama skirti po EGFR tirozino kinazės inhibitorių, jei plaučių vėžys progresuoja.
- **Gydymo trukmė.** Sisteminio antinavikinio gydymo trukmė priklauso nuo skiriamo gydymo, efektyvumo ir toleravimo. Gydant nesmulkiųjų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį rekomenduojama skirti ne daugiau kaip 4–6 pirmos eilės chemoterapijos kursus. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui rekomenduojami keturi chemoterapijos kursai su palaikomoju gydymu ar be jo (teiktina pirmenybė) arba chemoterapija iki 6 kursų (alternatyvus variantas). Dėl antros eilės chemoterapijos trukmės rekomenduojama apsispręsti individualiai. Mes rekomenduojame 4–6 chemoterapijos kursus, tačiau esant atsakai bei priimtinau toksikiškumui, svarstyti galimybę chemoterapiją pratęsti. Taikinių terapijos vaistai (bevacizumabas, nintetanibas, ramucirumabas, necitumumabas, erlotinibas, gefitinibas, afatinibas, osimertinibas, krizotinibas, alektinibas, ceritinibas, brigatinibas, lorlatinibas) ar preparatai palaikomajam antinavikiniam gydymui (pemetreksedas) išplitusios ligos metu vartojami iki ligos progresavimo ar netoleravimo. Osimertinibą adjuvantiniam pooperaciniam gydymui rekomenduojama skirti iki trejų metų. Dauguma imunoterapijų vaistų (nivolumabas, pembrolizumabas, atezolizumabas), remiantis registracijos dokumentais, yra vartojami iki ligos progresavimo ar netoleravimo ir tik durvalumabas skiriamas ribotą laiką – gali būti vartojamas 1 metus po chemospindulinio gydymo. Kai kurie ekspertai nurodo, kad, įvertinus finansinius resursus ir ligos progresavimo tikimybę, išplitusio plaučių vėžio atveju galima būtų apsiriboti 2 metų gydymo trukme. Rekomenduojami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos kursai prieš chirurginį ar spindulinį gydymą lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju.
- **Vaistų skaičius ir deriniai.** Istoriskai gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį pirmos eilės chemoterapijai buvo rekomenduojamas dviejų chemoterapijų vaistų derinys. Gydant trimis chemoterapiniais vaistais gyvenimo trukmė akivaizdžiau nepailgėjo, o nepageidaujamų

poveikių smarkiai padaugėjo. Tačiau atsiradus naujiems antinavikiniams vaistams (naujiems angiogenezės inhibitoriams, imunoterapijai) atsirado galimybė efektyviai ir saugiai gydyti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius pacientus trijų ir net keturių antinavikinių vaistų deriniais. Iki imunoterapijos eros smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chemoterapijos schemose taip pat buvo nerekomenduojama didinti antinavikinių vaistų skaičiaus ir dozės ar keisti chemoterapijos schemas, nelemiančias kryžminio atsparumo, nes tai nepailgino gyvenimo trukmės, palyginti su standartiniu gydymu. Pirmos eilės chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija) pailgina nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ar pagerina gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra, ir išlieka kaip alternatyvus gydymas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems vyresniems ar blogesnės funkcinės būklės (2 balai pagal ECOG) ligoniams.

- Lietuvoje plaučių vėžio chemoterapijai, taikinių ar imunoterapijai gali būti vartojami Lietuvoje ir (ar) Europos Sąjungoje patvirtinti antinavikiniai vaistai ar jų deriniai.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminio gydymo principai

Gydymo schemas parinkimas priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo, predikcinių molekulinį genetinį imuninių veiksnių (EGFR geno mutacijos, ALK ar ROS1 geno translokacijos, BRAF mutacijos PD-L1 raiškos ir kt.), numatomo nepageidaujamo poveikio (17 ir 18 pav. ir 19 lentelė).

Pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

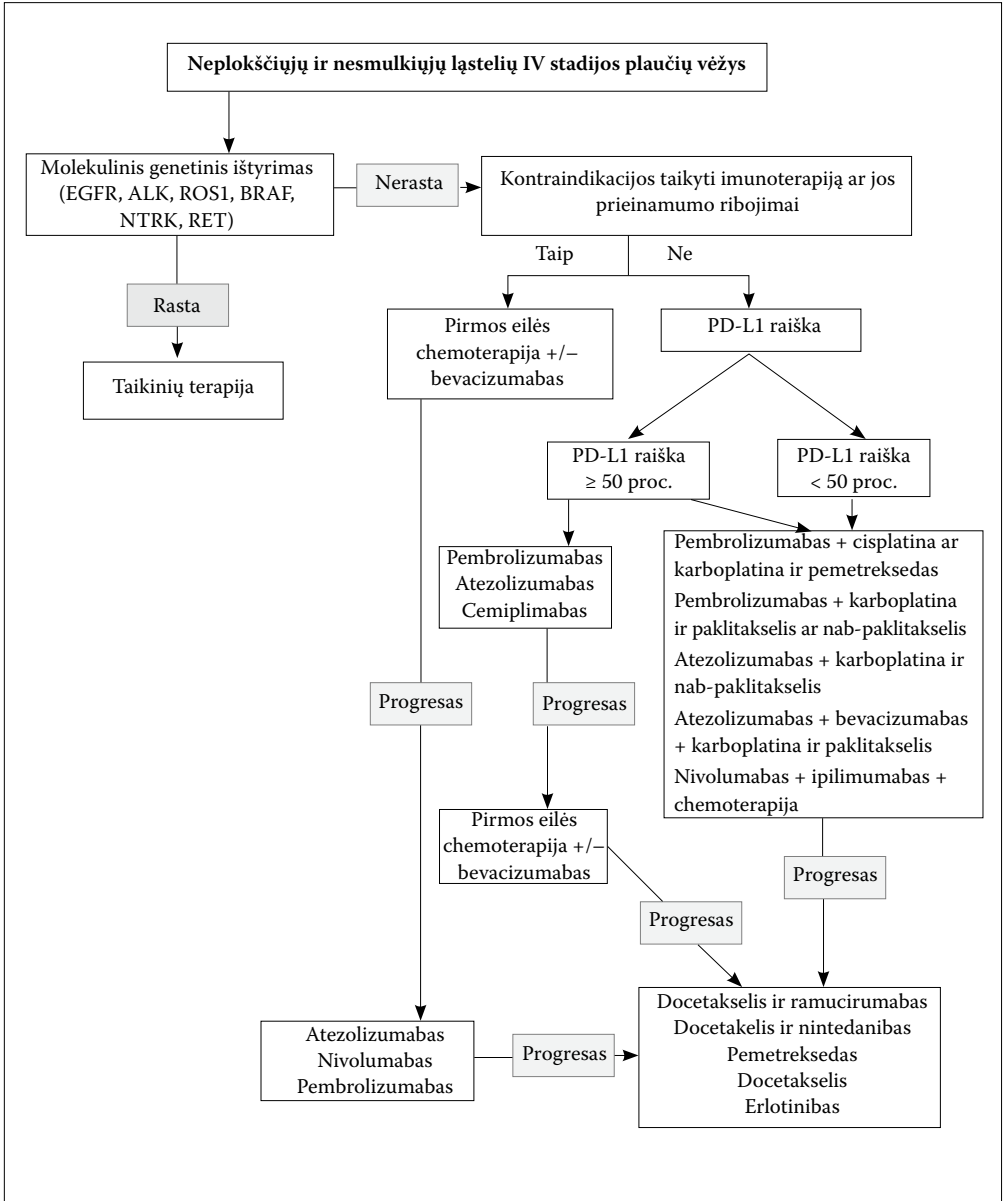
Pradinį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą galima išskirti į kelias grupes, priklausomai nuo predikcinių molekulinį genetinį imuninių veiksnių tyrimų rezultatų. Pirmiausia rekomenduojama įvertinti molekulinės genetines pažaidas (genų mutacijas, translokacijas) ir jas nustatčius skirti taikinių terapiją. Nenustatčius genetinį pažaidų, vertinama imunoterapijos skyrimo galimybė (indikacijos ir kontraindikacijos taikyti imunoterapiją, PD-L1 raiška). Nesant kontraindikacijų taikyti imunoterapiją, rekomenduojama skirti imunoterapiją su chemoterapija arba vieną; jei imunoterapijos skirti negalima, svarstomas gydymas chemoterapija.

Pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės:

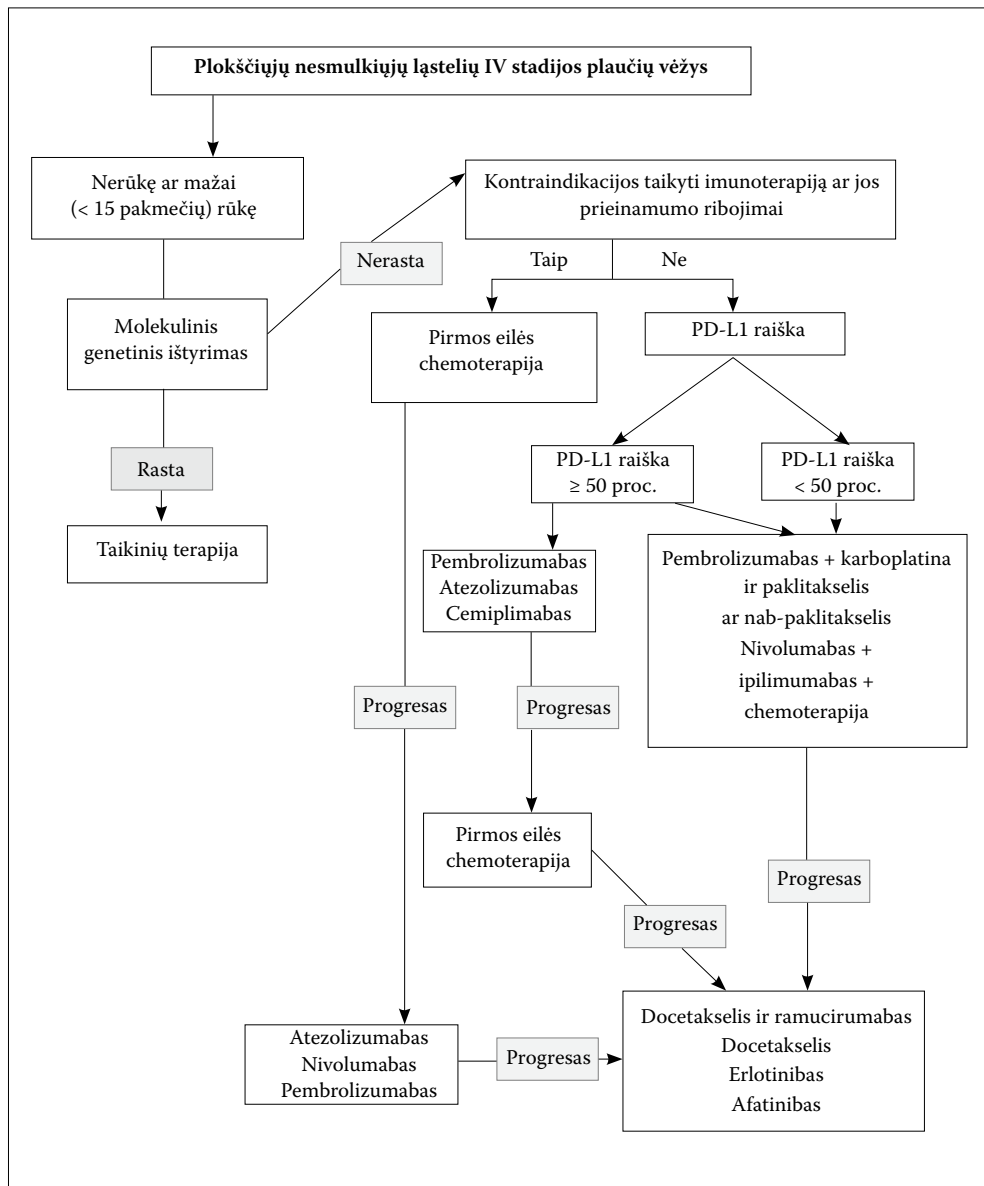
1. Taikinių terapija (19–21 pav.).

A. EGFR geno mutacijos

- Nustatčius aktyvinančią EGFR geno mutaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais (osimertinibu, afatinibu, erlotinibu, gefitinibu, dakomitinibu, erlotinibu ir bevacizumabu, erlotinibu ir ramucirumabu).
- Nustatčius atsparią EGFR geno mutaciją T790M, rekomenduojamas gydymas osimertinibu (trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriumi).
- Daugelio trečios fazės klinikinių tyrimų duomenimis, gydant EGFR tirozino kinazės inhibitoriais nustatytas reikšmingai didesnis atsako dažnis ir pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija.
- Dviejų trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų jungtinių rezultatų analizės duomenimis, nustatčius aktyvinančią EGFR geno mutaciją 19 egzone, afatinibas lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija.
- IIB fazės klinikinio tyrimo duomenimis, afatinibas lėmė statistiškai reikšmingą, tačiau kli-



17 pav. Neplokščiųjų ir nesmulkiųjų ląstelių IV stadijos plaučių vėžio gydymo algoritmas



18 pav. Plokščiųjų ir nesmulkiųjų ląstelių IV stadijos plaučių vėžio gydymo algoritmas

niškai saikiai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, palyginti su gefitinibu, nustacius tipines aktyvinančias EGFR mutacijas (gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana afatinibo grupėje 11 mėn., gefitinibo grupėje – 10,9 mėn.).

- Trečios fazės klinikinio tyrimo duomenimis, antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius dakomitinibas statistiškai ir kliniškai reikšmingai pailgino ligonių, kuriems nustatytos tipinės aktyvinančios EGFR geno mutacijos, gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrą gyvenimo trukmę, palyginti su gefitinibu, tačiau buvo susijęs su didesniu trečio laipsnio nepageidaujamu poveikiu odai bei virškinimo traktui ir dozės redukcija. Pacientai su metastazėmis CNS nebuvo įtraukti į šį tyrimą.
- Nors kai kurių šalių rekomendacijose afatinibas esant aktyvinančiai EGFR geno mutacijai 19 egzone yra pirmo pasirinkimo vaistas tarp pirmos ir antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių, Europos medicinos onkologų draugijos rekomendacijose nurodoma, jog nėra aiškių įrodymų, kad vienas pirmos ar antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių vaistas būtų efektyvesnis už kitą.
- Kitame trečios fazės klinikiniam tyrime palygintas pirmos eilės gydymo osimertinibu (trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius) ir gefitinibu ar erlotinibu (pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriai) efektyvumas gydant plaučių vėžį su tipinėmis aktyvinančiomis EGFR geno mutacijomis. Osimertinibas, palyginti su gefitinibu ar erlotinibu, lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 18,9 mėn. ir 10,2 mėn.) bei reikšmingai ilgesnę bendrą gyvenimo trukmę (atitinkamai 38,6 mėn. ir 31,8 mėn.), taip pat stebėtas efektyvumas CNS metastazėms, tačiau osimertinibas šiame tyrime nebuvo palygintas su antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriais. Osimertinibas registruotas ir rekomenduojamas pirmos eilės lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui su aktyvinančiomis EGFR geno mutacijomis gydyti. Tuo remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos medicinos onkologų draugijų (ESMO) rekomendacijose osimertinibu teikiama pirmenybė prieš kitus EGFR tirozino kinazės inhibitorius.
- Nustacius atipines EGFR geno mutacijas (S768I, L861Q, G719X) rekomenduojama skirti afatinibą arba osimertinibą.
- Jei aktyvinanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama esant atsakui tęsti chemoterapiją iki keturių kursų ir EGFR tirozino kinazės inhibitorius skirti kaip palaikomąjį gydymą arba kaip antros eilės gydymą nustacius ligos progresavimą. Tačiau atkreiptinas dėmesys, jog Lietuvoje EGFR tirozino kinazės inhibitoriai kompensuojami tik tais atvejais, jei chemoterapija, biologinė ar imunologinė terapija dar nebuvo taikyta. Todėl EGFR geno mutacijos turėtų būti ištirtos prieš gydymo pradžią.
- Erlotinibo ir bevacizumabo bei erlotinibo ir ramucirumabo deriniai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (ligos progresavimo riziką sumažino apie 40 proc.), palyginti su vien erlotinibu gydant sergančiuosius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu su nustatytomis aktyvinančiomis EGFR geno mutacijomis. Nepageidaujami poveikiai buvo panašūs abiejose grupėse, todėl erlotinibo ir bevacizumabo bei erlotinibo ir ramucirumabo deriniai yra rekomenduojama pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo alternatyva nustacius aktyvinančią EGFR mutaciją.
- Mes rekomenduojame osimertinibą, afatinibą, gefitinibą, erlotinibą, dakomitinibą, erlotinibą su bevacizumabu ar erlotinibą su ramucirumabu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio su aktyvinančiomis EGFR geno mutacijomis pirmos eilės gydymui, šių vaistų skyrimą ap-

tariant daugiadalykio konsiliumo metu, atsižvelgiant į vaistų efektyvumą, prieinamumą, nustatytų EGFR mutacijų tipą, nepageidaujamų poveikių profilį, antros eilės gydymo galimybę ir paciento pasirinkimą.

B. ALK geno translokacijos

- Nustačius ALK geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK inhibitoriais (pirmos kartos – krizotinibu, antros kartos – alektinibu, ceritinibu, brigatinibu).
- Pirmos ir antros kartos ALK inhibitoriai (krizotinibas, ceritinibas) lėmė reikšmingai didesnę atsaką bei reikšmingai pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija.
- Antros kartos ALK inhibitoriai pasižymi didesniu veiksmingumu CNS metastazėms.
- Trečios fazės klinikinių tyrimų duomenimis, pirmos eilės gydymas antros kartos ALK inhibitoriais alektinibu ir brigatinibu lėmė reikšmingai didesnę bendrą bei CNS atsaką ir ilgesnį gyvenimo trukmę be ligos bei be CNS metastazių progresavimo, palyginti su krizotinibu.
- Trečios kartos ALK inhibitorius lorlatinibas lėmė reikšmingai didesnę intrakranijinę atsaką CNS metastazėms bei reikšmingai pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, palyginti su krizotinibu taikant pirmos eilės gydymą.
- Daug naujų ALK inhibitorių šiuo metu bandomi klinikiniuose tyrimuose.

C. ROS1 geno translokacija

- Nustačius ROS1 geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK inhibitoriumi krizotinibu arba entrektinibu.

D. BRAF geno mutacija V600E

- Nustačius BRAF geno mutaciją V600E, rekomenduojamas gydymas dabrafenibo ir trametinibo deriniu.

E. NTRK (neurotrofinės tirozino kinazės) geno translokacija

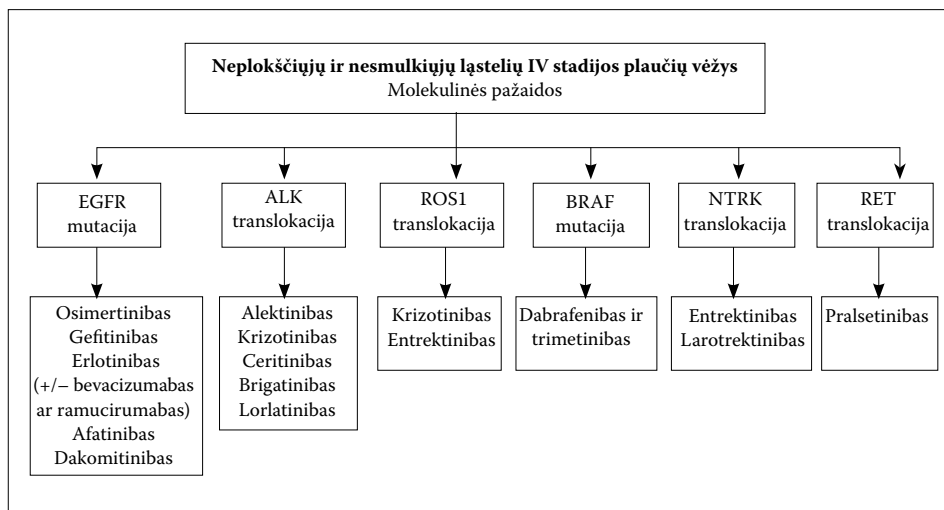
- Nustačius NTRK geno translokaciją, rekomenduojamas gydymas entrektinibu arba lartrektinibu.

F. RET translokacija

- Nustačius RET geno translokaciją, rekomenduojamas gydymas RET inhibitoriumi pralsetinibu.

2. Imunoterapija

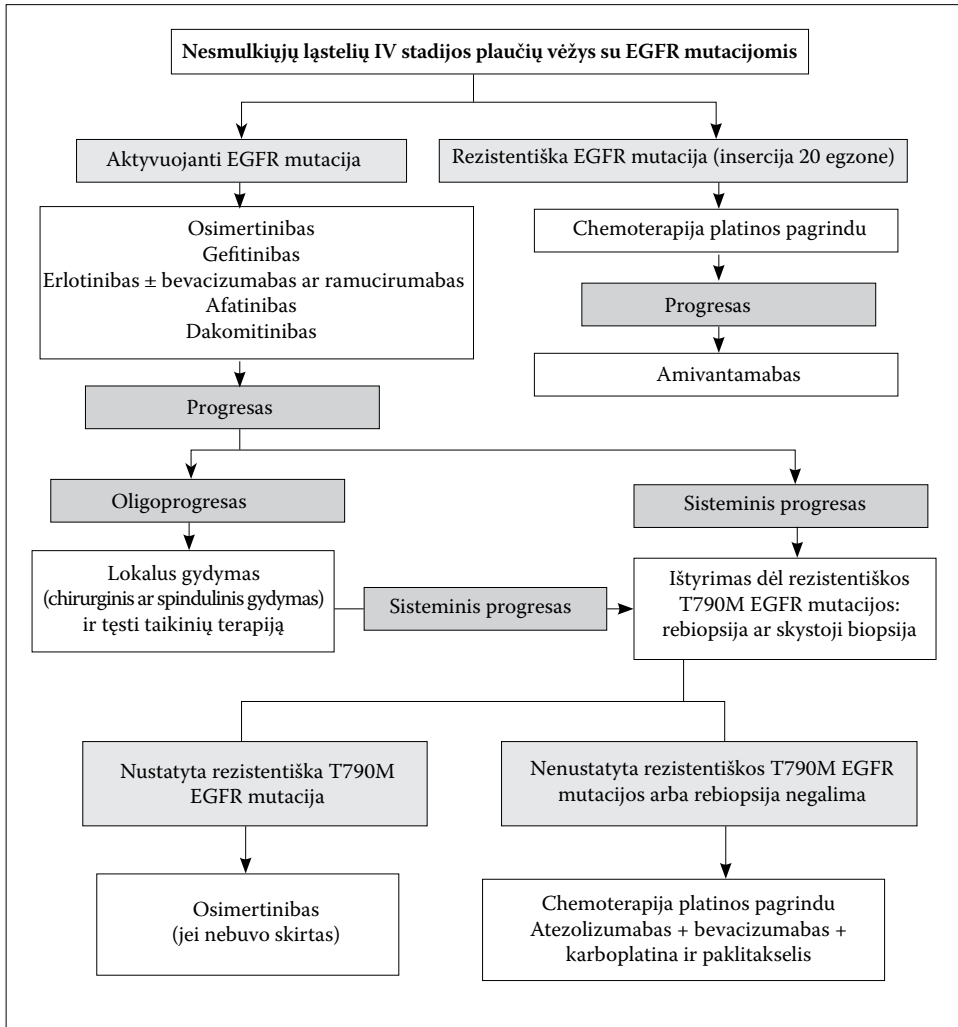
- Plaučių vėžys istoriškai ilgą laiką buvo laikomas neimunogenišku naviku, nes nebuvo stebėta efektyvumo klinikiniuose tyrimuose naudojant citokinų modulatorius ar vakcinas. Supratus vėžinės imuninės kontrolės mechanizmus ir atradus imuninės kontrolės taškų inhibitorius plaučių vėžio imunoterapija pradėta plačiai taikyti klinikinėje praktikoje.
- Nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapinis vaistas PD-1 inhibitorius pembrolizumabas. Pembrolizumabas, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai didesnę atsaką (atitinkamai 45 proc. ir 28 proc.), ilgesnį gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrą gyvenimo trukmę (atitinkamai 30 mėn. ir 14 mėn.), taip pat buvo geriau toleruojamas.
- Nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, arba naviką infiltruojančiose ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 10 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapi-



19 pav. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio taikinių terapijos algoritmas

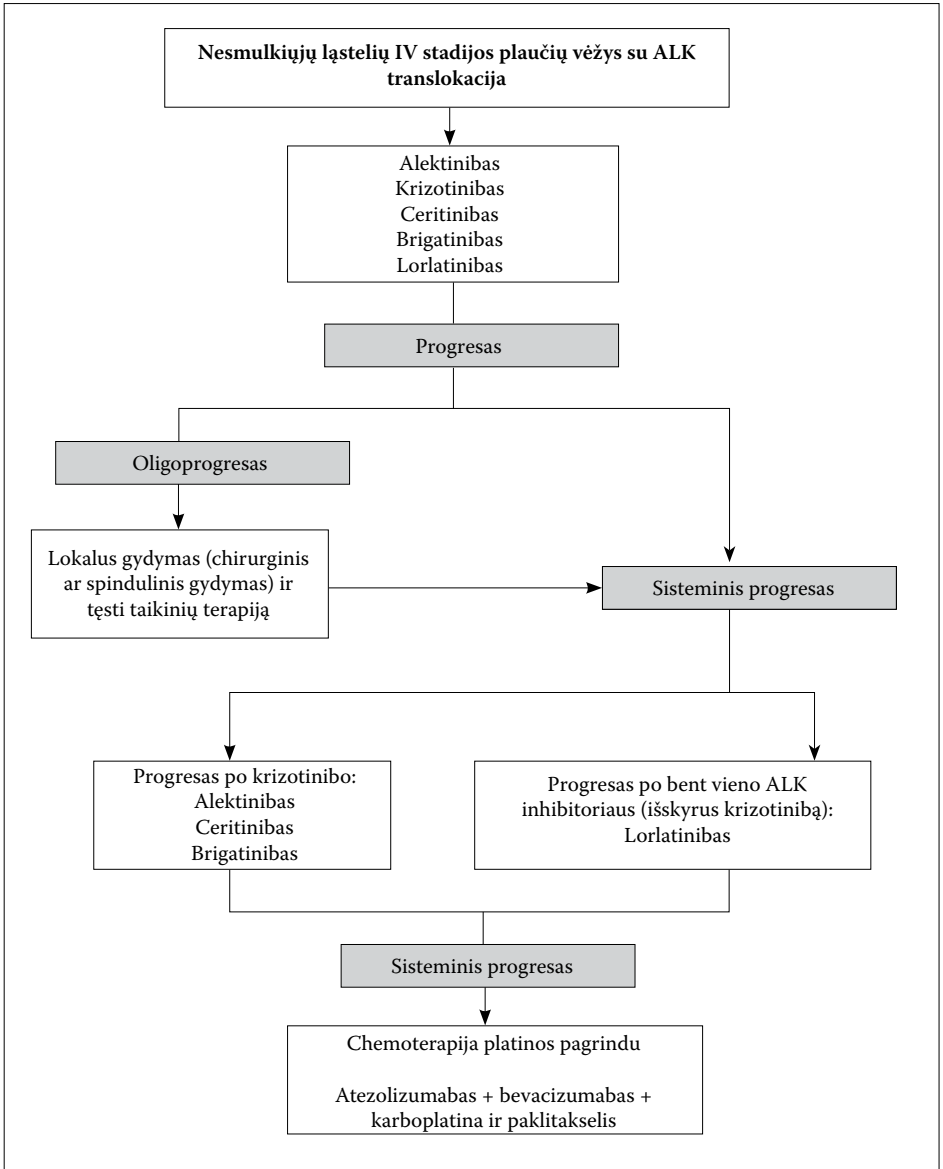
nis vaistas PD-L1 inhibitorius atezolizumabas. Atezolizumabas, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrą gyvenimo trukmę (atitinkamai 20,2 mėn. ir 13,1 mėn.) ir buvo geriau toleruojamas.

- Nustačius lokaliai išplitusio (kai negalimas radikalus gydymas) ar metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapinis vaistas PD-1 inhibitorius cemiplimabas.
- Nesant kontraindikacijų imunoterapijai ir esant bet kokiai PD-L1 raiškai navikinėse ląstelėse, rekomenduojami imunoterapijos ir chemoterapijos su bevacizumabu ar be jo deriniai:
 - 1) atezolizumabo, bevacizumabo, karboplatinės ir paklitakselio derinys (metastazavusio neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui);
 - 2) atezolizumabo, karboplatinės ir nab-paklitakselio derinys (metastazavusio neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui);
 - 3) pembrolizumabo, pemetreksedo ir platinos derinys (metastazavusio neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui);
 - 4) pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio ar nab-paklitakselio derinys (metastazavusio plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui).
 - 5) nivolumabo, ipilimumabo ir dviejų kursų chemoterapijos platinos pagrindu derinys metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui).
- Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys su bevacizumabu ar be jo lėmė reikšmingai didesnę atsako dažnį, ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrą gyvenimo trukmę, buvo geriau toleruojamas nei chemoterapija.
- Nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, galima monoterapija pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu arba gydymas imunoterapijos ir chemoterapijos su bevacizumabu ar be jo deriniais. Kol kas nėra atlikta klinikinių tyrimų, kurie tiesiogiai palygintų šių gydymo schemų efektyvumą (imunoterapiją palygintų su imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu). Netiesioginiai duomenys rodo, kad bendro išgyvenamumo



20 pav. Taikinių terapijos, nustačius EGFR geno mutacijas, algoritmas

rezultatai yra panašūs, tačiau imunoterapijos deriniai su chemoterapija lemia didesnę nepageidaujamų poveikių dažnį. Todėl įprastai klinikinėje praktikoje imunoterapijos ir chemoterapijos deriniai su bevacizumabu ar be jo rekomenduojami nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, mažesnę kaip 50 proc., o vien imunoterapija – nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę. Nors kai kurie autoriai nurodo, kad tam tikrose klinikinėse situacijose (agresyvi ligos eiga, didelis naviko išplitimas, ryškūs simptomai) pacientams svarstyti skirti imunoterapijos derinį su chemoterapija, kai PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse lygi 50 proc. ar didesnė, tačiau tai nėra iširta klinikinuose tyrimuose.



21 pav. Taikinių terapijos, nustačius ALK geno translokacijas, algoritmas

3. Chemoterapija su bevacizumabu ar be jo

- Jei geno mutacijų, translokacijų nenustatoma ar yra kontraindikacijų skirti imunoterapiją, nesmulkiųjų ir neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti rekomenduojama pasirinkti vieną iš šių variantų:
 - 1) bevacizumabas ir chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu (nesant kontraindikacijų gydyti bevacizumabu), pirmenybė teiktina karboplatinai, paklitakselio ir bevacizumabo deriniui;
 - 2) cisplatina ir pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys);
 - 3) chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu.
- Necitumumabo su cisplatina ir gemcitabinu derinys yra registruotas nesmulkiųjų ir plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio su EGFR receptorių raiška gydymui. Trečios fazės klinikiniam tyrimui necitumumabo su cisplatina ir gemcitabinu derinys lėmė statistiškai reikšmingą, tačiau kliniškai tik saikiai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrą gyvenimo trukmę, palyginti su cisplatinos ir gemcitabino deriniu, todėl Europos medicinos onkologų draugija nurodo, kad necitumumabo derinio su chemoterapija skyrimas turėtų būti gerai apsvarstytas. Kitais plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais (jei EGFR raiškos nenustatoma ar netiriama) rekomenduojama chemoterapija platinos preparatų pagrindu.
- Chemoterapija platinos preparatu (cisplatina ar karboplatina) ir vienu iš trečios kartos antinavikinių vaistų (gemcitabinu, docetakseliu, paklitakseliu, vinorelbinu) lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos preparatu ir antros kartos antinavikiniu vaistu (pvz., etopozidu).
- Nė viena pirmos eilės chemoterapijos schema su platinos preparato ir trečios kartos antinavikiniu vaisto deriniu nėra pranašesnė už kitą bendroje sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu populiacijoje.
- Rekomenduojama pasirinkti chemoterapijos schemas atsižvelgiant į numatomą tų schemų toksiškumo profilį (pvz., chemoterapija cisplatinos pagrindu pasižymi didesniu virškinamojo trakto, neurologiniu ir inkstų toksiškumu, o chemoterapija karboplatinai pagrindu – hematotoksiškumu) bei žemiau išvardytus kriterijus:
 - 1) Chemoterapija cisplatinos pagrindu, palyginti su chemoterapija karboplatinai pagrindu, lemia stipresnę radiologinę atsaką, o sergantiems neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu derinama su trečios kartos antinavikiniais vaistais – ilgesnę gyvenimo trukmę.
 - 2) Chemoterapijos schemas su bevacizumabu lemia ilgesnę sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (ypač adenokarcinoma) gyvenimo trukmę, palyginti su standartinė chemoterapija.
 - 3) Cisplatinos ir pemetreksedo derinys yra efektyvesnis (pailgina gyvenimo trukmę) ir saugesnis gydant neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius.
 - 4) Chemoterapijos schemas, neturinčios platinos preparatų, galėtų būti gydymo alternatyva, kai negalima skirti platinos preparatų, tačiau radiologinis atsakas ir galimai išgyvenamumas yra mažesni.
 - 5) Nab-paklitakselio ir karboplatinai derinys lemia stipresnę radiologinę atsaką (ypač plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju) ir mažesnę neurotoksiškumą, palyginti su įprastinio paklitakselio ir karboplatinai deriniu. Nab-paklitakselio derinys yra svarstyтина alternatyva ligoniams, kuriems yra didesnė neurotoksiškumo rizika, jautrumas įprastam paklitakseliui ar kontraindikacijų paklitakselio premedikacijai.

Antros ir vėlesnės eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Nustačius, kad taikant pirmos eilės gydymą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys progresuoja, nepriklausomai, ar buvo taikytas palaikomasis antinavikinis gydymas, ar ne, pacientams, kurių funkcinė būklė yra 0–2 balai pagal ECOG, rekomenduojama skirti antros eilės gydymą.

Istoriškai nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio antros eilės gydymas atsirado klinikiniais tyrimais įrodžius, kad chemoterapija vienu vaistu (monoterapija) docetakseliu pailgino pacientų gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Tačiau atsiradus naujų vaistų (imunoterapijai, naujiems angiogenezės inhibitoriams, naujos kartos EGFR tirozino kinazės ir ALK inhibitoriams), antros eilės gydymo standartas smarkiai pasikeitė, nes nauji vaistai reikšmingai pailgino pacientų, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę, palyginti su standartine chemoterapija.

Antros ir vėlesnės eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės:

1. Imunoterapija

- Imunoterapija (PD-1 inhibitoriai nivolumabas, pembrolizumabas ar PD-L1 inhibitorius atezolizumabas) yra patvirtintas antros eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, nes, trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, lėmė reikšmingai statistiškai ir kliniškai ilgesnę plaučių vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmę ir mažiau nepageidaujamų poveikių, palyginti su standartine chemoterapija docetakseliu (mirties rizika mažėja nuo 27 iki 41 proc.).
- Nors norint skirti kai kuriuos imunoterapinius vaistus (pvz., pembrolizumabą) būtina PD-L1 raiška, kitiems imunoterapiniams vaistams (nivolumabui, atezolizumabui) skirti PD-L1 tyrimas nereikalingas, tačiau visuose klinikiuose tyrimuose stebima tendencija, kad kuo didesnė PD-L1 raiška, tuo efektyvesnė imunoterapija.
- Atezolizumabo derinys su bevacizumabu, paklitakseliu ir karboplatina yra vienas iš pasirinkimų, kai plaučių vėžys progresuoja po gydymo EGFR tirozino kinazės inhibitoriais ir nėra nustatyta atsparios EGFR geno mutacijos T790M.

2. Angiogenezės inhibitorių ir chemoterapijos derinys

- Naujų angiogenezės inhibitorių (nintedanibo, ramucirumabo) derinys su chemoterapija docetakseliu yra kita nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio antros eilės gydymo alternatyva.
- Angiogenezės inhibitoriai (nintedanibas, ramucirumabas) kartu su docetakseliu pailgino nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (adenokarcinoma gydant nintedanibu) sergančių pacientų gyvenimo trukmę (sumažino mirties riziką nuo 14 iki 18 proc.) ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su vien docetakseliu, ypač esant agresyviai ir blogos prognozės ligai, kai stebima atspari liga (nustatomas ligos progresavimas kaip geriausias atsakas į pirmos eilės gydymą) arba ankstyvas progresavimas (t. y. per 9 mėnesius nuo pirmos eilės gydymo pradžios). Europos medicinos onkologų draugija rekomenduoja skirti angiogenezės inhibitorių ir docetakselio derinį, kai plaučių vėžys progresuoja po pirmos eilės chemoterapijos arba imunoterapijos.
- Kol kas nėra klinikinių tyrimų, kurie tiesiogiai palygintų antros eilės imunoterapijos ir naujų angiogenezės inhibitorių derinio su docetakseliu efektyvumą gydant progresuojantį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Nors kai kurie autoriai, remdamiesi netiesioginiu skirtingų klinikinių tyrimų palyginimu, nurodo, kad naujų angiogenezės inhibitorių ir docetakselio derinys kaip antraeilis gydymas galėtų būti efektyvesnis, palyginti su imunoterapija, agresyviaus, atsparaus ar anksti progresuojančio plaučių vėžio atvejais, tačiau ši nuomonė nėra patvirtinta klinikiniais tyrimais.

3. Chemoterapija

- Docetakselis arba pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys). Pemetreksedas klinikiniuose tyrimuose efektyvumu nenusileido docetakseliui, o retrospektyviojoje analizėje buvo efektyvesnis gydant neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį ir sukėlė mažiau šalutinių poveikių.
- Nors nėra atlikta perspektyviųjų klinikinių tyrimų, chemoterapija platinos pagrindu rekomenduojama pacientams, kuriems liga progresuoja po gydymo imunoterapija ar taikinių terapija.

4. Taikinių terapija

Taikinių terapijos skyrimo indikacijos antros ir vėlesnės eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui yra labai skirtingos.

- Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikiniu tyrimu nustatyta, kad erlotinibas reikšmingai padidina nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų, kuriems EGFR geno mutacijų nerasta arba jos netirtos, gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Remiantis tuo erlotinibas buvo patvirtintas antros ir trečios eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai chemoterapija arba imunoterapija negalima. Tačiau kai kurie pastarųjų metų klinikiniai tyrimai ir metaanalizės parodė, kad erlotinibas, skiriamas kaip antros eilės gydymas, gali būti mažiau efektyvus vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo arba bendrąjį išgyvenamumą, palyginti su chemoterapija.
- Antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius afatinibas trečios fazės klinikiniame tyrime lėmė ilgesnę bendrą ir be ligos progresavimo gyvenimo trukmę nustačius plaučių plokščiųjų ląstelių vėžio progresavimą po chemoterapijos platinos preparatų pagrindu, palyginti su erlotinibu, todėl afatinibas gali būti gydymo alternatyva plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems EGFR geno mutacijų nerasta ar jos netirtos, kuriems liga progresuoja po pirmos eilės chemoterapijos ir kai tolesniam gydymui chemoterapija ar imunoterapija negalima.
- Nustačius EGFR geno mutacijas ir progresuojant ligai po gydymo pirmos ar antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriais rekomenduojama atlikti rebiopsiją ar iširti kraują dėl atsparios EGFR geno mutacijos T790M. Jei pirmiau tiriamas kraujas ir atsparios EGFR mutacijos T790M nenustatoma, rekomenduojama atlikti rebiopsiją ir iširti navikinį audinį. Nustačius atsparią EGFR geno mutaciją T790M, rekomenduojamas trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius osimertinibas. Osimertinibas lėmė reikšmingai didesnę atsako dažnį, reikšmingai sumažino ligos progresavimo riziką bei buvo efektyvesnis esant metastazių CNS, palyginti su chemoterapija. Kitais atvejais nustačius EGFR geno mutacijas taip pat rekomenduojama skirti EGFR tirozino kinazės inhibitorius, jei jie nebuvo skirti anksčiau.
- Amivantamabas rekomenduojamas ligai progresuojant po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, nustačius rezistentišką EGFR mutaciją (inserciją 20 egzone).
- Jei gydant EGFR tirozino kinazės inhibitoriais pasiekus gydymo efektą nustatomas tik radiologinis ligos progresas, rekomenduojama toliau tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais tol, kol paciento funkcinė ir klinikinė būklė išlieka gera.
- Jei gydant EGFR tirozino kinazės inhibitoriais nustatomas tik lokalus ligos progresas, esant sisteminei ligos kontrolei, rekomenduojama toliau tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais ir taikyti lokalių gydymą.
- Esant ligos progresui nerekomenduojama prie EGFR tirozino kinazės inhibitorių pridėti chemoterapijos.

- Nustačius ALK translokaciją ir progresuojant ligai po pirmos eilės chemoterapijos, pirmos kartos ALK inhibitorius krizotinibas lėmė reikšmingai didesnę atsako dažnį ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija.
- Jei liga progresuoja po krizotinibo arba esant krizotinibo netolerancijai, rekomenduojama skirti antros kartos ALK inhibitorius alektinibą, ceritinibą arba brigatinibą, kurie yra efektyvesni vertinant atsako dažnį, išgyvenamumą be ligos progresavimo ir metastazių CNS.
- Trečios kartos ALK inhibitorius lorlatinibas rekomenduojamas, kai liga progresuoja skyrus gydymą krizotinibu ir dar kitu ALK inhibitoriumi arba skyrus gydymą alektinibu ar ceritinibu.
- Nustačius RET translokaciją ir progresuojant ligai po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu, rekomenduojamas gydymas RET inhibitoriumi selperkatinibu.
- Nustačius MET geno 14 egzono mutaciją ir ligai progresuojant po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu, rekomenduojamas gydymas MET inhibitoriumi tepotinibu, taip pat yra paskelbta teigiama Europos vaistų agentūros (EMA) nuomonė dėl MET inhibitoriaus kapmatinibo skyrimo rekomendacijos.

Tęstinis ir keistinis palaikomasis antinavikinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

- Priimant sprendimą rekomenduojama atsižvelgti į histologinį tipą, atsaką į pirmos eilės chemoterapiją ir liekamuosius toksiškumo požymius, paciento funkcinę būklę bei paciento pasirinkimą.
- Jei po pirmos eilės gydymo nustatomas atsakas ar liga stabili, galimi du variantai:
 - 1) Tęstinis palaikomasis (angl. *continuation maintenance*), kai po 4 chemoterapijos kursų tęsiamas antinavikinis vaistas, kuris buvo naudojamas pradiniam chemoterapijos derinyje, arba keistinis palaikomasis (angl. *switch maintenance*) antinavikinis gydymas, kai po 4 chemoterapijos kursų skiriamas naujas antinavikinis vaistas, kuris nebuvo naudojamas pradiniam chemoterapijos derinyje.
 - 2) Stebėjimas ir antros eilės gydymas nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą.
- Palaikomasis antinavikinis gydymas atitolina ligos progresavimą ir pailgina plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę.
- Tęstiniam palaikomajam antinavikiniam gydymui rekomenduojamas pemetrekседas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), keistiniame palaikomajame – pemetrekседas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys) arba erlotinibas (esant aktyvinančiai EGFR geno mutacijai).
- Remiantis trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IUNO rezultatais, erlotinibas neberekomenduojamas keistiniame palaikomajame gydymui nesant aktyvinančių EGFR geno mutacijų.
- Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikuose tyrimuose bevacizumabas ar necitumumabas, skiriami kartu su chemoterapija, o vėliau kaip monoterapija, lėmė ilgesnę ligonių gyvenimo trukmę, tačiau šių klinikinių tyrimų dizainas nebuvo pritaikytas palaikomojo gydymo efektyvumui įvertinti.

19 lentelė. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminiams gydymui skiriamų vaistų schemos

Adjuvantinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

- Cisplatina 75–80 mg/m² 1 d. ir vinorelbinas 25–30 mg/m² 1, 8 d. kas 3 sav., 4 kursai.
- Cisplatina 100 mg/m² 1 d. ir etopozidas 100 mg/m² 1–3 d. kas 4 sav., 4 kursai.
- Osimertinibas 80 mg per dieną suaugusiems pacientams IB–IIIA stadijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, turinčio EGFR 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniams gydymui po visiškos naviko rezekcijos iki 3 metų arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.
- Atezolizumabas 840 mg kas 2 sav. arba 1200 mg kas 3 sav. arba 1680 mg kas 4 sav. iki 1 metų arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo suaugusių II–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adjuvantiniams gydymui po radikališkos naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė.

Alternatyvios chemoterapijos schemos, rekomenduojamos ESMO ir NCCN

- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1250 mg/m² 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4 kursai
 - Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir docetakselis 75 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4 kursai
 - Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4 kursai
 - Karboplatina 6 AUC ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4 kursai
-

Lokaliai išplitusio ar metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminis gydymas

Pirmos eilės sisteminis gydymas

EGFR tirozino kinazės inhibitoriai (nustačius aktyvinančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Osimertinibas 80 mg per dieną.
 - Gefitinibas 250 mg per dieną.
 - Erlotinibas 150 mg per dieną.
 - Afatinibas 40 mg per dieną.
 - Dakomitinibas 45 mg per dieną.
-

EGFR tirozino kinazės inhibitoriaus ir angiogenezės inhibitoriaus derinys (nustačius aktyvinančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Erlotinibas 150 mg per dieną ir bevacizumabas 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav.
 - Erlotinibas 150 mg per dieną ir ramucirumabas 10 mg/kg 1 d. kas 2 sav.
-

ALK inhibitoriai (nustačius ALK geno translokaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Alektinibas 600 mg du kartus per dieną.
 - Krizotinibas 250 mg du kartus per dieną.
 - Ceritinibas 750 mg per dieną nevalgius arba 450 mg per dieną valgio metu.
 - Brigatinibas 90 mg per dieną pirmas 7 dienas, paskui 180 mg per dieną.
 - Lorlatinibas 100 mg per dieną.
-

ROS1 kinazės inhibitorius (nustačius ROS1 geno translokaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Krizotinibas 250 mg du kartus per dieną.
 - Entrektinibas 600 mg kartą per parą.
-

BRAF kinazės inhibitorius su MEK inhibitoriumi (nustačius BRAF geno V600E mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Dabrafenibas 150 mg du kartus per dieną ir trametinibo 2 mg vieną kartą per dieną.
-

NTRK inhibitoriai (nustačius NTRK geno translokaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Entrektinibas 600 mg kartą per parą.
 - Larotrektinibas 100 mg du kartus per parą.
-

Lentelės tęsinys

RET inhibitorius (nustačius RET translokaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Pralsetinibas 400 mg vieną kartą per dieną.

Imunoterapija:

- Pembrolizumabas 200 mg kas 3 sav. arba 400 mg kas 6 sav. (nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Atezolizumabas 840 mg kas 2 sav. arba 1200 mg kas 3 sav., arba 1680 mg kas 4 sav. (nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, ar naviką infiltruojančiuose ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 10 proc. ar didesnę) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cemiplimabas 350 mg kas 3 sav. (nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Imunoterapija ir chemoterapija su angiogenezės inhibitoriais ar be jų:

- Atezolizumabas 1200 mg 1 d. ir bevacizumabas 15 mg/kg 1 d., ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d., ir karboplatina 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant atezolizumabą 1200 mg 1 d. ir bevacizumabą 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Atezolizumabas 1200 mg 1 d., nab-paklitakselis 100 mg/m² 1, 8, 15 d. ir karboplatina 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant atezolizumabą 1200 mg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Pembrolizumabas 200 mg 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d., ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 AUC 1 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant pembrolizumabą 200 mg 1 d. ir pemetreksedą 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Pembrolizumabas 200 mg 1 d., karboplatina 6 AUC 1 d. ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d. arba nab-paklitakselis 100 mg/m² 1, 8, 15 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant pembrolizumabą 200 mg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Nivolumabas 360 mg 1d. kas 3 sav. ir ipilimumabas 1mg/kg 1d. kas 6 sav. kartu su chemoterapija platinos pagrindu kas 3 sav. Po dviejų chemoterapijos kursų toliau gydymas tęsiamas nivolumabu 360 mg 1d. kas 3 sav. ir ipilimumabu 1mg/kg 1d. kas 6 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo ar 24 mėnesių nesant ligos progresu.

Chemoterapija ir angiogenezės inhibitoriai:

- Karboplatina 6 AUC, paklitakselis 200 mg/m² 1 d. ir bevacizumabas 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant bevacizumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 80 mg/m² 1 d., gemcitabinas 1250 mg/m² 1, 8 d. ir bevacizumabas 7,5 ar 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant bevacizumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 6 AUC 1 d., pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir bevacizumabas 7,5 ar 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant bevacizumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Chemoterapija ir EGFR receptorių inhibitorius:

- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1250 mg/m² 1, 8 d. ir necitumumabas 800 mg 1, 8 d. kas 3 sav., iki 6 kursų, tęsiant necitumumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Chemoterapija:

- Cisplatina 75–80 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 AUC 1 d. ir gemcitabinas 1250 mg/m² 1, 8 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 100 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1000 mg/m² 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 6 AUC 1 d. ir docetakselis 75 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 80 mg/m² 1 d. arba karboplatina 6 AUC 1 d. ir paklitakselis 175 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Karboplatina 6 AUC 1 d. ir nab-paklitakselis 100 mg/m² 1, 8, 15 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 75–80 mg/m² 1 d. arba karboplatina 4–5 AUC 1 d. ir vinorelbinas 25–30 mg/m² 1, 8 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 60–120 mg/m² 1 d. (dozė galima išdalyti per 3 dienas) arba karboplatina 5–6 AUC 1 d. ir etopozidas 100–120 mg/m² 1–3 d. kas 3–4 sav., 4–6 kursai.
- Vinorelbinas 25–30 mg/m² 1, 8 d. kas 3 sav. arba 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Gemcitabinas 1000 mg/m² 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.

Lentelės tęsinys

Tęstinis ar keistinis palaikomasis antinavikinis gydymas

- Pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
 - Erlotinibas 150 mg per dieną (nustačius aktyvinančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
-

Antros ir vėlesnės eilės sisteminis gydymas

Imunoterapija (PD-1 ar PD-L1 inhibitoriai) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Nivolumabas 240 mg 1 d. kas 2 sav.
- Pembrolizumabas 200 mg 1 d. kas 3 sav., arba 400 mg kas 6 sav. (nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 1 proc. ar didesnę).
- Atezolizumabas 840 mg kas 2 sav., arba 1200 mg kas 3 sav., arba 1680 mg kas 4 sav.

Chemoterapija ir angiogenezės inhibitoriai:

- Nintedanibas 200 mg du kartus per dieną 2–21 d. ir docetakselis 75 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Ramucirumabas 10 mg/kg 1 d. ir docetakselis 75 mg/m² 1 d. kas 3 sav., iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Chemoterapija:

- Docetakselis 75 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai ar ilgiau, atsižvelgiant į atsaką bei gydymo toleravimą.
- Pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai ar ilgiau, atsižvelgiant į atsaką bei gydymo toleravimą.
- Pirmos eilės chemoterapijos schemos, nustačius ligos progresavimą gydant arba po gydymo taikinių terapija ar imunoterapija.

Imunoterapija ir chemoterapija su angiogenezės inhibitoriais:

- Atezolizumabas 1200 mg 1 d. ir bevacizumabas 15 mg/kg 1 d., ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d. ir karbo-platina 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant atezolizumabą 1200 mg 1 d. ir bevacizumabą 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, nustačius ligos progresavimą gydant arba po gydymo EGFR ar ALK inhibitoriais.

EGFR tirozino kinazės inhibitoriai iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Osimertinibas 80 mg per dieną (nustačius atsparią EGFR geno mutaciją T790M).
- Amivantamabas 1050 mg kas 1 sav. pirmas 4 sav., vėliau kas 2 sav. (jei paciento svoris < 80 kg) ir 1400 mg kas 1 sav. pirmas 4 sav., vėliau kas 2 sav. (jei paciento svoris ≥ 80 kg) (nustačius atsparią EGFR geno mutaciją inserciją 20 egzone).
- Erlotinibas 150 mg per dieną.
- Afatinibas 40 mg per dieną.
- Gefitinibas 250 mg per dieną (nustačius aktyvinančią EGFR geno mutaciją).

ALK inhibitoriai iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Krizotinibas 250 mg du kartus per dieną (nustačius ALK ar ROS1 geno translokaciją).
 - Alektinibas 600 mg du kartus per dieną (nustačius ALK geno translokaciją ir ligos progresavimą skyrus gydymą krizotinibu).
 - Ceritinibas 750 mg per dieną (nustačius ALK geno translokaciją ir ligos progresavimą gydant krizotinibu).
 - Brigatinibas 90 mg per dieną pirmas 7 dienas, paskui 180 mg per dieną (nustačius ALK geno translokaciją ir ligos progresavimą gydant krizotinibu).
 - Lorlatinibas 100 mg per dieną (nustačius ALK geno translokaciją ir ligos progresavimą gydant krizotinibu ir dar kitu ALK inhibitoriumi arba skyrus gydymą alektinibu arba ceritinibu).
-

Lentelės tęsinys

RET inhibitorius iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Selperkatinibas 120 mg du kartus per dieną (jei paciento svoris mažesnis nei 50 kg) ir 160 mg du kartus per dieną (jei paciento svoris 50 kg ar didesnis), progresuojant ligai po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu.

MET inhibitorius iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Tepotinibas 500 mg per dieną (nustačius MET geno 14 egzono mutaciją ir progresuojant ligai po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu).

Sutaptinis chemospindulinis gydymas

- Cisplatina 50 mg/m² 1, 8, 29, 36 d. ir etopozidas 50 mg/m² 1–5 ir 29–33 d., ir spindulinis gydymas (žr. *Plaučių vėžio spindulinis gydymas*).
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 3 kursai (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys) ir spindulinis gydymas (žr. *Plaučių vėžio spindulinis gydymas*).
- Durvalumabas 10 mg/kg 1 d. kas 2 savaites iki 12 mėnesių po chemospindulinio gydymo, kai liga neprogresuoja, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminio gydymo principai

- Neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti rekomenduojamas cisplatinos ir etopozido derinys yra veiksmingesnis už ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino derinį. Cisplatiną pakeisti karboplatina galima tik tuo atveju, jei yra kontraindikacijų vartoti cisplatiną ar ji netoleruojama. Cisplatinos ir etopozido derinį galima skirti kartu su spinduliniu gydymu.
- Esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, keletą dešimtmečių buvo rekomenduojama skirti cisplatiną ir etopozidą, nes, metaanalizių duomenimis, ši schema yra efektyvesnė už chemoterapijos schemas be cisplatinos. Karboplatina buvo rekomenduojama kaip alternatyva cisplatinai siekiant paliatyvių tikslų gydant metastazavusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius. Tačiau pradžioje nesmulkiųjų ląstelių, o netrukus ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminis gydymas radikaliai pasikeitė į klinikinę praktiką atėjus imunoterapijai. Neseniai publikuoti trečios fazės atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai parodė, kad tiek atezolizumabo, tiek durvalumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu reikšmingai pailgino ligonių, sergančių metastazavusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę be ligos progresavimo bei bendrą gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos pagrindu. Todėl imunoterapijos atezolizumabu ar durvalumabu derinys su chemoterapija platina ir etopozidu yra rekomenduojamas gydymo standartas esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal ECOG) ligoniams.
- Esant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atkryčiui ar progresavimui, kai ligonio funkcinė būklė gera, tolesnė chemoterapija priklauso nuo atsako į pirmos eilės chemoterapiją, ligonio funkcinės būklės bei laiko iki atkryčio ar progresavimo. Jei taikant pirmos eilės chemoterapiją atsako nebuvo, o atkrytis ar progresavimas nustatytas skiriant pirmos eilės chemoterapiją ar per 3 mėnesius pabaigus chemoterapiją, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas atspariu (atitinkamai refrakterišku arba rezistentišku): numatomo atsako į gydymą dažnumas neviršija 10 proc. Jei laikas nuo chemoterapijos pabaigos iki atkryčio ar progresavimo

20 lentelė. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminiam gydymui skiriamų vaistų schemos

Pirmos eilės sisteminis gydymas

- Atezolizumabas 1200 mg 1 d., karboplatina 5 AUC 1 d. ir etopozidas 100 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant atezolizumabą 1200 mg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Durvalumabas 1500 mg 1 d. ir karboplatina 5–6 AUC 1 d. arba cisplatina 75–80 mg/m² 1 d. ir etopozidas 80–100 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant durvalumabą 1500 mg 1 d. kas 4 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 60–100 mg/m² 1 d. (dozę galima išdalyti per tris dienas) ir etopozidas 100–120 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Karboplatina 5–6 AUC 1 d. ir etopozidas 100 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Ciklofosfamidais 1000 mg/m² 1 d. ir doksorubicinas 40–50 mg/m² 1 d. ir vinkristinas, dozę apskaičiuojant pagal santykį 1 mg/m², tačiau ne daugiau kaip 2 mg vienu leidimu 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Vinkristinas 1 mg/m² (maks. – 2 mg) 1 d. ir etopozidas 100–120 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai. (Kai paciento funkcinė būklė yra daugiau kaip 2 balai pagal PSO funkcinės būklės skalę, vyresniems kaip 60 metų ligoniams skiriama vinkristino dozė – 1 mg).

Subtaptinis chemospindulinis gydymas

- Cisplatina 60 mg/m² 1 d. ir etopozidas 120 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Spindulinis gydymas (žr. *Plaučių vėžio spindulinis gydymas*).

Antros eilės chemoterapija

Jei liga progresuoja taikant I eilės gydymą:

- Lurbinectedinas 3,2 mg/m² į veną kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Jei laikotarpis nuo chemoterapinio gydymo pabaigos iki ligos atkryčio ar progresavimo nesiekia 3 mėn., rekomenduojama:
- Topotekanas 1,5 mg/m² į veną 1–5 d. kas 3 sav., 6 kursai (teiktina pirmenybė).
 - Topotekanas 2,3 mg/m² geriamasis 1–5 d. kas 3 sav., 6 kursai (teiktina pirmenybė).
 - CAV: ciklofosfamidais, doksorubicinas, vinkristinas.
 - Lurbinectedinas 3,2 mg/m² į veną kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
 - Schema, kuri nebuvo skirta I eilės chemoterapijai.

Jei trukmė viršija 3 mėn.:

- Grįžtama prie pirminės schemos (teiktina pirmenybė).
- Topotekanas 1,5 mg/m² į veną 1–5 d. kas 3 sav., 6 kursai.
- Topotekanas 2,3 mg/m² geriamasis 1–5 d. kas 3 sav., 6 kursai.
- CAV.

viršija 3 mėn., toks smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas jautriu, nes numatomas atsako dažnumas siekia iki 25 procentų. Kai kurie tyrėjai nurodo, kad laiko riba, skirianti jautrų ir atsparų smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, turėtų būti 6 mėnesiai. Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos medicinos onkologų draugijų rekomendacijos dėl pakartotinio pradinės chemoterapijos skyrimo esant atkryčiui ar progresavimui skiriasi. JAV nacionalinio vėžio tinklo draugija siūlo kartoti pradinę schemą po 6 mėnesių, Europos medicinos onkologų draugija – po 3 mėnesių. Mes rekomenduojame laikytis europinių rekomendacijų: jei laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo – daugiau kaip 3 mėnesiai, kartoti pradinę chemoterapiją. Jei galimybių skirti pradinę chemoterapiją nėra, rekomenduojamas topotekanas. Nustačius, kad į veną švirkščiamas topotekanas yra toks pat veiksmingas kaip CAV (ciklofosfamidais, doksorubicinas, vinkristinas) schema, o geriamasis topotekanas reikšmingai pailgina smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomoja priežiūra, jis buvo patvirtintas atsinaujinusio, progresuojančio smulkiųjų ląstelių plaučių

vėžio gydymo standartu, kai laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo baigus pradinę chemoterapiją trumpesnis nei 3 mėnesiai. Nesant galimybių skirti topotekano, rekomenduojama CAV schema. Kaip gydyti atsparų (pradinės chemoterapijos metu progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį) ar ankstyvą atsparų (laikotarpis trumpesnis nei 6 savaitės) atsinaujinantį, progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, ilgą laiką nebuvo vieningo sutarimo. II fazės klinikinio tyrimo duomenimis, lurbinektedinas, selektyvus RNR polimerazės II inhibitorius, buvo efektyvus gydant progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (atsako dažnis 45 proc. jautraus ir 22,2 proc. rezistentiško plaučių vėžio atveju). Todėl lurbinektedinas yra rekomenduojamas refrakteriškam ir gali būti svarstomas rezistentiškam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti (20 lentelė).

Antinavikinio (chemoterapijos, taikinių terapijos, imunoterapijos) veiksmingumo vertinimo metodika

- Rekomenduojama vertinti chemoterapijos, taikinių terapijos ar imunoterapijos veiksmingumą kas antrą–trečią chemoterapijos kursą (kas 6–9 savaites) tuo pačiu radiologiniu metodu, kuriuo buvo nustatyta liga, pirmenybę teikiant kompiuterinės tomografijos tyrimui.
- Rekomenduojama chemoterapijos, taikinių terapijos ar imunoterapijos toleravimą ir toksiškumą vertinti nuolat.
- PET-KT su ¹⁸F-FDG pasižymi dideliu jautrumu, bet mažu specifiskumu, todėl neturėtų būti standartiškai naudojama antinavikiniam veiksmingumui vertinti.
- Rekomenduojama atsaką į chemoterapiją, taikinių terapiją ar imunoterapiją vertinti remiantis RECIST kriterijais, nors šių kriterijų taikymas taikinių ar imunoterapijos veiksmingumui vertinti gydant plaučių vėžį išlieka diskutuotinas, ypač vertinant pseudoprogresą (kuris gali pasitaikyti iki 5 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju) taikant imunoterapiją. Yra pasiūlyta ir publikuota keletas specialių imuninių atsako kriterijų (imuniniai atsako kriterijai, imuniškai susiję RECIST kriterijai, imuniniai RECIST kriterijai, imuniniai modifikuoti RECIST kriterijai), tačiau jie nėra validuoti klinikinėje praktikoje. Todėl klinikinėje praktikoje neaiškiais atvejais (pvz., įtariant pseudoprogresą ar kt.) rekomenduojama kartu su RECIST kriterijais taikinių ar imunoterapijos veiksmingumą vertinti daugiadalykio konsiliumo metu.
- Jei yra atsakas ir chemoterapija toleruojama gerai, rekomenduojami 6 pirmos eilės chemoterapijos kursai.
- Jei liga stabili ir (ar) chemoterapija blogai toleruojama dėl toksiškumo – 4 pirmos eilės chemoterapijos kursai.
- Jei yra atsakas ar liga stabili, chemoterapija toleruojama gerai ir numatant palaikomąjį antinavikinį gydymą – 4 pirmos eilės chemoterapijos kursai.
- Jei liga progresuoja, gydymas keičiamas į antros ar vėlesnės eilės antinavikinį arba skiriama geriausia palaikomoji priežiūra.
- Taikinių terapija, imunoterapija ir palaikomasis antinavikinis gydymas taikomas iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Gydant lokaliai išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, derinant su spinduliniu ar operaciniu gydymu skiriami 2–4 chemoterapijos kursai: 2 chemoterapijos kursai – jei liga progresuoja ar chemoterapija blogai toleruojama dėl toksiškumo; iki 4 chemoterapijos kursų – jei nustatomas atsakas ar liga stabili ir chemoterapija toleruojama gerai.
- Gydymo efektyvumo vertinimas:
 - ◊ plaučių naviko dinamikai įvertinti rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT, ypač vertinant atsaką pagal RECIST 1.1 kriterijus;
 - ◊ metastazių dinamikai įvertinti tyrimo metodai parenkami pagal metastazių lokalizaciją.

KOMBINUOTASIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Plaučių vėžiui gydyti taikomi keli būdai: chirurginis, spindulinis, sisteminis gydymas (chemoterapija, taikinių terapija, imunoterapija), tačiau šiuolaikinis plaučių vėžio gydymas dažniausiai grindžiamas kombinuotuoju gydymu derinant kelis būdus. Imunoterapija durvalumabu (kai PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė), skiriama po chemospindulinio (tiek sutartinio, tiek nuosekliojo) gydymo nesant ligos progresavimo, tapo nauju nerezektabilaus plaučių vėžio gydymo standartu, reikšmingai pailginančiu ligonių gyvenimo trukmę ir atitolinančiu ligos progresavimą. Durvalumą rekomenduojama skirti per 1–42 dienas baigus chemospindulinį gydymą, tačiau geriausių rezultatų pasiekžiama pradėjus gydymą per dvi savaites. Taigi labai svarbų vaidmenį atlieka daugiadalykis konkretaus atskiro ligos atvejo aptarimas.

Adjuvantinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Operacija yra ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, tačiau operuojama tik nedidelė dalis ligonių. Prieš operaciją nustačius pirmos stadijos vėžį per penkerius metus trečdalis operuotų ligonių miršta. Pagrindinė mirštamumo priežastis – plaučių vėžio atkrytis su atokiosiomis metastazėmis. Taigi adjuvantinio gydymo tikslas – sunaikinti mikro-metastazes ir pagerinti ligos prognozę.

Ilgą laiką adjuvantinė chemoterapija po radikalios operacijos nebuvo rekomenduojama, nes nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingos įtakos ligonių gyvenimo trukmei. Situacija pasikeitė, kai klinikiniais atsitiktinių imčių tyrimais ir metaanalizėmis įrodyta, kad adjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu statistiškai reikšmingai pailgina ligonių gyvenimo trukmę po radikalios ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio operacijos, palyginti vien su chirurginiu gydymu. Šiandien adjuvantiniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui po radikalios operacijos gydyti šalia adjuvantinės chemoterapijos atsirado taikinių terapija ir imunoterapija. III fazės klinikinio tyrimo metu išgyvenamumas be ligos (plaučių vėžio) buvo reikšmingai ilgesnis tų IB–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių, kuriems po radikalios operacijos nustačius EGFR 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui skirtas osimertinibas, palyginti su gydymu vien tik adjuvantine chemoterapija. Ligos atsinaujinimo rizika sumažėjo 83 procentais ir osimertinibas buvo efektyvus tiek po adjuvantinės chemoterapijos, tiek ir adjuvantinės chemoterapijos papildomai neskyrus. Adjuvantinė imunoterapija atezolizumabu, skirta po radikalios IB–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezekcijos ir adjuvantinės chemoterapijos, reikšmingai pailgino išgyvenamumą be ligos (plaučių vėžio) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu ligoniams, palyginti vien tik su adjuvantine chemoterapija.

- Adjuvantinė chemoterapija rekomenduojama II B ir III stadijos (pagal 8-ąją TNM klasifikacijos versiją) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems geros funkcinės būklės (0 ar 1 balas pagal ECOG) ligoniams praėjus 4–6 savaitėms po radikalios operacijos, jei ligonis visiškai atsitaísė po operacijos ir neturi reikšmingų gretutinių ligų. Adjuvantinė chemoterapija svarstyti na daugiadalykės komandos pasitarime ir IIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio ligoniams esant rizikos veiksnių (naviko dydis daugiau nei 4 cm ar kiti rizikos veiksniai, blogai diferencijuotas navikas, išplitimas į kraujagysles, kylinė rezekcija, visceralinės pleuros pažeidimas, nevertinami sritiniai limfmazgiai).
- Adjuvantinei chemoterapijai rekomenduojama dviejų vaistų derinys cisplatinos pagrindu.
- Siektina cisplatinos dozė iki 300 mg/m² skiriant per 3–4 kursus.

- Negalint skirti cisplatinos, karboplatina yra galima alternatyva.
- Rekomenduojamas adjuvantinės chemoterapijos režimas – cisplatinos derinys su vinorelbinu, tačiau etopozidas, gemcitabinas, pemetreksedas ar docetakselis yra alternatyvūs vaistai deriniami su cisplatinu. Karboplatina ir paklitakselis yra alternatyvus derinys IIA stadijos (navikas > 4 cm) naviko atveju. Būtina pažymėti, kad daugelio chemoterapinių vaistų adjuvantinio gydymo indikacijos buvo patvirtintos vėliau nei vaistų registracijos, tad jų aprašuose šios adjuvantinės indikacijos neatsispindi.
- Osimertinibas rekomenduojamas suaugusiems pacientams IB–IIIA stadijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, turinčio EGFR 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui po visiškos naviko rezekcijos.
- Atezolizumabas rekomenduojamas suaugusiems pacientams II–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adjuvantiniam gydymui po radikalių naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė.

Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Lokaliai išplitusiam (III stadijos) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui pagal TNM klasifikaciją priskiriama nevienalytė grupė navikų – nuo rezektabilaus T3 N1 iki nerezektabilaus T4 N3 plaučių vėžio, kai taikoma tik chemoterapija. Taigi vieno gydymo metodo šios grupės pacientams nėra. Siekiant lokaliai ir sisteminės kontrolės, pirmenybė teikiama daugiadalykei pagalbai ir kombinuotajam gydymui. Labai svarbu tiksliai nustatyti navikinio proceso išplitimą, ypač tarpuplaučyje (taip pat ir invaziniais tyrimo metodais), prieš planuojamą kombinuotąjį gydymą. Sutartinio chemospindulinio gydymo metu rekomenduojama skirti cisplatinos ir etopozido bei cisplatinos ir vinorelbino schemas.

III stadijos plaučių vėžio klasifikacija ir rezektabilumo kriterijai šioje stadijoje yra vieni labiausiai besikeičiančių, tai atspindi šios plaučių vėžio stadijos kompleksiskumą ir nevienalytiškumą. Naujojoje TNM klasifikacijoje šalia IIIA ir IIIB stadijų atsirado IIIC stadija. Istoriskai IIIAN2 stadija dar buvo skiriama į keturis pogrupius, vadinamąją Robinsono klasifikaciją (14 lentelė). Kiek vėliau, atsižvelgiant į klinikinėje praktikoje pradėtus plačiai naudoti PET-KT su ¹⁸F-FDG tyrimus, tobulėjant chirurginiam, spinduliniam ir sisteminiam gydymui, Europos medicinos onkologų draugijos rekomenduota vadovautis nauja klasifikacija, III stadiją skiriant į rezektabilią, potencialiai rezektabilią, potencialiai rezektabilią su neradikalią rezekcijos tikimybe ir nerezektabilią (14 lentelė). Naujausiose Europos medicinos onkologų rekomendacijose III stadiją rekomenduojama skirstyti į rezektabilią, potencialiai rezektabilią ir nerezektabilią, nebeurodant griežtai apibrėžtų kriterijų. Mes savo rekomendacijose paliekame anksčiau nurodytus rezektabilumą apibrėžiančius kriterijus.

Išplitimas į tarpuplaučio limfmazgius (N2), nustatytas operacijos ar pataloginio tyrimo metu

Jei N2 nustatomas tik operacijos metu, rekomenduojama tęsti operaciją ir tolesnė gydymo taktika priklauso nuo rezekcijos kraštų būklės. Jei N2 nustatytas operacijos metu ir rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija. Sutartinis chemospindulinis gydymas nerekomenduojamas. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas nuoseklusis (R1, R2) ar sutartinis chemospindulinis gydymas (R2).

Potencialiai rezektabili IIIA stadija

Dėl potencialiai rezektabilus IIIAN2 stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo nėra bendros nuomonės. Galimi gydymo būdai: neoadjuvantinė chemoterapija ir chirurginis gydymas, neoadjuvantinis chemospindulinis gydymas ir chirurginis gydymas, chemospindulinis gydymas. Jei chirurginis gydymas negalimas po chemospindulinio gydymo, ligai neprogresuojant rekomenduojama skirti durvalumą. Kombinuotasis gydymas geriau nei vien tik chirurginis. Trečios fazės klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų duomenys prieštaringi, rezultatai vertinant gyvenimo trukmę panašūs, todėl nėra aiškiai apibrėžtų bendrų gydymo rekomendacijų. Europos medicinos onkologų draugijos rekomendacijose siūloma gydymo taktiką parinkti daugia-dalykio aptarimo metu iš galimų variantų: operacija ir adjuvantinė chemoterapija, neoadjuvan-tinė chemoterapija ar chemospindulinis gydymas ir operacija, o Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) draugijos rekomendacijose teiktina pirmenybė chemospinduliniam gydymui. Mes šiose rekomendacijose paliekame abi gydymo galimybes – pasirinkimą turėtų lemti daugiadalykė komanda: a) che-mospindulinis gydymas (teiktina pirmenybė) ir neprogresuojant ligai skirti durvalumą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė, arba b) neoadjuvantinė chemoterapija arba chemospindu-linis gydymas ir operacija, jei liga neprogresuoja, arba spindulinis gydymas, jei liga progresuoja.

Potencialiai rezektabili IIIA stadija su neradikalios rezekcijos tikimybe

Šiai grupei daugiausia priskiriami Pankosto navikai bei centrinės lokalizacijos (T3/T4) navikai. Reko-menduojama spręsti dėl sutartinio chemospindulinio gydymo ir operacijos arba vien tik chemospin-dulinio gydymo ir neprogresuojant ligai skirti durvalumą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.

Nerezektabili IIIA, IIIB ir IIIC stadija

Geros funkcinės būklės (0 ar 1 balas pagal ECOG) IIIB stadijos (nesant piktybinio pleurito) ligo-niams rekomenduojamas chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti durvaluma-bą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė. Chemospindulinis gydymas veiksmingesnis nei vien spindulinis gydymas. Sutartinis chemospindulinis gydymas (teiktina pirmenybė) veiksmingesnis nei nuoseklusis chemospindulinis gydymas, bet ir toksiškesnis nei nuoseklusis. Kai liginio funk-cinė būklė blogesnė (2 balai pagal ECOG), galima apsiriboti tik spinduliniu gydymu.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio kombinuotasis gydymas

Chemospindulinis gydymas sumažina lokalių atkryčių dažnumą ir pailgina neišplitusiu smul-kiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti vien su chemoterapija. Ankstyvas sutartinis chemospindulinis gydymas statistiškai reikšmingai pailgina neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su vėlyvu sutap-tiniu ar nuosekluoju chemospinduliniu gydymu, tačiau sutartinis chemospindulinis gydymas yra toksiškesnis. Taigi spindulinį gydymą geros funkcinės būklės ligoniams rekomenduojama pradėti kartu su pirmu arba antru chemoterapijos kursu. Profilaktinis galvos smegenų spin-dulinis gydymas rekomenduojamas neišplitusiu ar išplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams esant visiškam arba daliniam atsakui, nes sumažėja metastazių galvos smegenyse dažnumas ir pailgėja gyvenimo trukmė. Nustačius smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po operacijos, skiriama chemoterapija (kai yra N0) arba sutartinis chemospindulinis gydymas, apimant tarpuplaužį (kai vėžys pažeidęs limfmazgius).

NEPAGEIDAUJAMI PLAUČIŲ VĖŽIO MEDIKAMENTINIO GYDYMO POVEIKIAI IR JŲ GYDYMO TAKTIKA

I. Chemoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai ir jų gydymo taktika

Pykinimas ir vėmimas

Chemoterapijos sukeltas vėmimas pagal atsiradimo laiką skirstomas į ankstyvą – atsiranda per 24 valandas po chemoterapijos, vėlyvą – atsiranda praėjus daugiau nei 24 valandoms po chemoterapijos, ir išankstinį – atsiranda dar prieš chemoterapinį gydymą.

Intraveniniai chemoterapiniai vaistai pagal emetogeniškumą skirstomi į 4 grupes:

1. Didelio emetogeniškumo (≥ 90 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): cisplatina, ciklofosfamidas (≥ 1500 mg/m²).
2. Vidutinio emetogeniškumo (30–90 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): karboplatina, ciklofosfamidas (< 1500 mg/m²), doksorubicinas.
3. Mažo emetogeniškumo (10–30 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): docetakselis, etopozidas, paklitakselis, pemetreksedas, gemcitabinas, topotekanas.
4. Minimalaus emetogeniškumo (< 10 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): bevacizumabas, vinkristinas, vinorelbinas.

Pacientams, kuriems bus taikoma didelio emetogeniškumo chemoterapija, rekomenduojama skirti tris antiemetinius vaistus: serotoninino (5-HT₃) receptorių antagonistą, deksametazoną ir neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistą prieš chemoterapiją. Skiriant vidutinio emetogeniškumo chemoterapiją, pykinimo ir vėmimo profilaktikai rekomenduojami 5-HT₃ receptorių antagonistas ir deksametazonas; vėlyvo pykinimo ir vėmimo prevencijai antiemetiniai vaistai nerekomenduojami. Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo pykinimo ir vėmimo, skiriant mažo emetogeniškumo chemoterapiją antiemetiniai vaistai nerekomenduojami; jei taikant mažo emetogeniškumo chemoterapiją atsiranda pykinimas arba vėmimas, galima skirti vieną antiemetinį vaistą – deksametazoną, 5-HT₃ receptorių antagonistą arba dopamino receptorių antagonistą (21 ir 22 lentelės).

21 lentelė. Pykinimą ir vėmimą slopinantys vaistai

Vaistų grupė	Vaistai	Dozės
5-HT ₃ receptorių antagonistas	Ondansetronas	8 mg ar 0,15 mg/kg (i/v)
	Palonsetronas	16 mg (p/os) 0,5 mg (p/os)
NK ₁ receptorių antagonistas	Aprepitantas	125 mg (p/os) chemoterapijos dieną; 80 mg (p/os) 2 ir 3 dieną
	Fozaprepitantas	115 mg (i/v) chemoterapijos dieną
	Netupitantas	300 mg (p/os) chemoterapijos dieną
Dopamino antagonistai	Metoklopramidai	10 mg (p/os ar i/v)
Gliukokortikoidai	Deksametazonas	12 mg (p/os ar i/v) skiriant didelio emetogeniškumo chemoterapiją
		8 mg (p/os ar i/v) skiriant vidutinio emetogeniškumo chemoterapiją
Benzodiazepinai	Lorazepamas	0,5–1 mg (p/os)

22 lentelė. Pykinimo ir vėmimo gydymo rekomendacijos

Emetogeniškumas	Ankstyvas vėmimas (< 24 val.)	Vėlyvas vėmimas (> 24 val.)
Didelis > 90 proc.	5-HT ₃ receptorių antagonistas + deksametazonas 12 mg + NK ₁ receptorių antagonistas (aprepitantas 125 mg)	Deksametazonas 8 mg + aprepitantas 80 mg
Vidutinis (30–90proc.)	5-HT ₃ receptorių antagonistas + deksametazonas 8 mg	Negydoma Deksametazonas 8 mg (skiriant ciklofosamidą, doksorubiciną)
Mažas (10–30 proc.)	Monoterapija: deksametazonas 8 mg arba 5-HT ₃ receptorių antagonistas	Negydoma
Minimalus (< 10 proc.)	Negydoma	Negydoma

5-HT₃ receptorių antagonistas – serotonininio receptorių antagonistas; NK₁ receptorių antagonistas – neurokinino 1 receptorių antagonistas.

23 lentelė. Febrilios neutropenijos rizikos vertinimas (MASCC indekso kriterijai)

Simptomai ar požymiai	Balai
Nėra arba nežymūs febrilios neutropenijos simptomai	5
Nėra hipotenzijos (sistolinis kraujo spaudimas > 90 mm Hg)	5
Nėra lėtinės obstrukcinės plaučių ligos	4
Solidinis navikas be anksčiau nustatytos grybelinės infekcijos	3
Nėra dehidratacijos	3
Pacientas ne gydymo įstaigoje	3
Vidutinio sunkumo febrilios neutropenijos simptomai	3
Amžius < 60 m.	2

Skaičiuojama balų suma. Jei MASCC indeksas ≥ 21 balas, febrilios neutropenijos komplikacijų rizika yra maža, jei < 21 balas – didelė.

Išankstinis pykinimas ir vėmimas dažniausiai atsiranda, kai yra buvęs ankstyvas arba vėlyvas pykinimas po anksčiau skirtų chemoterapijos kursų. Jo metu antiemetiniai vaistai būna mažai efektyvūs. Išankstinį pykinimą ir vėmimą gali sumažinti benzodiazepinai. Galima rekomenduoti elgesio terapiją, hipnozę. Geriausia išankstinio pykinimo ir vėmimo prevencija – adekvatus ankstyvo bei vėlyvo pykinimo ir vėmimo gydymas.

Skiriant 5-HT₃ receptorių antagonistus reikia parinkti mažiausią veiksmingą dozę. Pakanka vaistą vartoti vieną kartą per dieną (vienkartinė dozė yra tokia pat efektyvi kaip ir daugkartinių dozių režimas); geriamieji vaistai yra tokie pat veiksmingi kaip ir intraveniniai (jų biologinis prieinamumas yra nuo 50 iki 80 proc.).

Antiemetinius vaistus reikėtų skirti, kol pykinimas ir vėmimas dar neprasidėję, nes atsiradusius simptomus nuslopinti sunkiau.

Febrili neutropenija

Febrili neutropenija – viena dažniausių ir sunkiausių chemoterapijos komplikacijų, pasireiškia apie 1 proc. pacientų. Stacionarinis gydymas reikalingas apie 20–30 proc. atvejų. Febrili neutropenija nustatoma, kai kūno temperatūra pakyla $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ arba $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūra išlieka ilgiau nei 1 valandą ir kraujo neutrofilų kiekis $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$. Febrilios neutropenijos rizikos veiksniai:

- vyresnis amžius (≥ 65 m.);
- pažengusi onkologinė liga;
- odos ar gleivinių apsauginės funkcijos praradimas (žaiždos, buvusi operacija);
- bloga funkcinė būklė;
- kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas;
- širdies ir kraujagyslių ligos;
- buvusi febrili neutropenija;
- infekcija.

Febrilios neutropenijos atsiradimo rizika didesnė esant keliems rizikos veiksniams. Taip pat ji priklauso ir nuo skiriamų chemoterapinių vaistų, kurie gali būti skirstomi į didelę (> 20 proc.), vidutinę (10–20 proc.) ir mažą (< 10 proc.) febrilios neutropenijos išsivystymo rizikos grupes. Chemoterapija, kurią skiriant yra didelė rizika (> 20 proc.), kad pasireiškė febrili neutropenija: topotekanas; docetakselis / karboplatina; etopozidas / cisplatiną. Vidutinė febrilios neutropenijos atsiradimo rizika yra skiriant etopozidą / karboplatiną, ciklofosamidą / doksorubiciną / vinkristiną; docetakselį / cisplatiną; vinorelbiną / cisplatiną.

Pirminė profilaktika skiriant granulocitų kolonijas stimuliuojančius faktorius (GKSF) išskart po pirmojo chemoterapijos kurso apie 50 proc. sumažina febrilios neutropenijos pasireiškimo riziką. GKSF rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra didelė (> 20 proc.) febrilios neutropenijos išsivystymo rizika, sergantiems sunkiomis gretutinėmis ligomis ir (arba) vyresniems nei 60 metų pacientams. Antrinė profilaktika rekomenduojama pacientams, kuriems pasireiškė febrili neutropenija po ankstesnio chemoterapijos kurso ir dėl to buvo sumažintos chemoterapinių vaistų dozės ar atidėtas gydymas.

GKSF nerekomenduojama skirti rutiniškai esant nekomplikuotai febriliai neutropenijai, bet reikėtų skirti pacientams, kuriems yra didelė infekcinių komplikacijų rizika, esant blogos prognozės požymių: užsitęsusi (> 10 dienų) ir sunki ($< 0,1 \times 10^9/\text{l}$) neutropenija, vyresnis nei 65 metų amžius, sepsis, grybelinė infekcija, pneumonija, karščiavimas, atsiradęs stacionarinio gydymo metu ar nesant atsako į skiriamą antibakterinį gydymą.

Diagnozavus febrilią neutropeniją, rekomenduojama įvertinti jos komplikacijų riziką naudojant MASCC (angl. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) indeksą (23 lentelė). Pacientai, kurių febrilios neutropenijos komplikacijų rizika yra maža (MASCC indeksas > 21 balas, gali būti gydomi ambulatoriškai geriamaisiais antibiotikais, jei yra tinkamos sąlygos jų priežiūrai. Esant didelei komplikacijų rizikai, pacientus reikia gydyti stacionare, nedelsiant (per valandą nuo atvykimo į stacionarą) skiriant į veną plataus veikimo spektro antibiotikus. Šie pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimo būklės blogėjimo.

Karščiavimui užsitęsęs ilgiau kaip 4–6 dienas, gali pririekti empirinio grybelio gydymo. Antibakterinį gydymą galima nutraukti, kai neutrofilų kiekis $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$, pacientas 48 valandas nekarščiuoja ir neturi simptomų, o kraujo pasėlyje neišaugo bakterijos. Jei neutrofilų kiekis yra $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$, bet pacientas jaučiasi gerai, nekarščiuoja 5–7 dienas, antibakterinį gydymą galima nutraukti. Jei neutrofilų kiekis atsisato, tačiau išlieka karščiavimas, reikėtų apsparstyti antibakterinio gydymo keitimą ir (ar) vaistų nuo grybelio skyrimą.

Viduriavimas

Skiriant chemoterapiją gali atsirasti viduriavimas ir sukelti dehidrataciją arba hipovolemiją. Esant 1 arba 2 laipsnio viduriavimui be komplikacijų požymių, galima gydyti konservatyviai – geriamaisiais K⁺ ir Na⁺ turinčiais tirpalais ir loperamidu. Rekomenduojama nevertoti laktozės turinčių produktų ir daug skaidulų turinčio maisto). Pacientai turėtų stebėti ir pranešti apie gyvybei pavojingus simptomus (karščiavimą arba galvos svaigimą). Loperamidą pradėti skirti nuo 4 mg dozės, po to – 2 mg kas 4 valandas arba po kiekvieno pasituštinimo nesuformuotomis išmatomis (neviršyti 16 mg per parą).

Pacientai, kurių lengvo arba vidutinio sunkumo viduriavimas komplikuojasi pykinimu ir vėmimu, karščiavimu, sepsiu, neutropenija, kraujavimu arba dehidratacija, taip pat pacientai, kuriems pasireiškia sunkus viduriavimas, turi būti gydomi stacionare. Gydymui skiriami intraveniniai skysčiai, koreguojama elektrolitų pusiausvyrą. Šiems pacientams turėtų būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, išmatų tyrimas.

Inkstų pažeidimas

Plaučių vėžio gydymui skiriami cisplatina, gemcitabinas, pemetreksedas, bevacizumabas, ciklofosfamidą turi nefrotoksinį poveikį. Dėl inkstų pažeidimo sulėtėja vaistų išsiskyrimas ir metabolizmas, padidėja jų koncentracija kraujo serume bei toksiškumas. Vaistų sukeltas inkstų pažeidimas dažniausiai būna grįžtamas, ypač jei nustatomas anksti ir nutraukiamas nefrotoksinio vaisto vartojimas.

Didesnė inkstų pažeidimo rizika yra vyresnio amžiaus pacientams (> 60 metų), sergantiems cukriniu diabetu, širdies nepakankamumu, arterine hipertenzija. Prieš pradėdant chemoterapiją ir jos metu reikia reguliariai tirti inkstų funkcijos rodiklius.

Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas

Chemoterapiniai vaistai gali sukelti kardiotoksinį poveikį. Prieš skiriant chemoterapiją, reikia atlikti širdies echoskopiją, įvertinti širdies ir kraujagyslių pažeidimo rizikos veiksnius, gretutines ligas, ypač išeminę širdies ligą, arterinę hipertenziją, ir jas tinkamai gydyti prieš pradėdant chemoterapiją bei jos metu.

Skiriant citotoksinius vaistus (doksorubiciną, paklitakselį) gali pasireikšti aritmijos ar išsivystyti kardiomiopatija. Chemoterapinių preparatų infuzijos metu, ypač vartojant paklitakselį, rekomenduojama dažnai stebėti paciento gyvybines funkcijas.

Kepenų pažeidimas

Chemoterapiniai vaistai (gemcitabinas, paklitakselis, etopozidas, vinkristinas) gali pažeisti kepenis, todėl prieš skiriamą gydymą ir jo metu turi būti vertinama kepenų funkcija. Specifinio gydymo chemoterapijos sukeltam kepenų pažeidimui nėra. Rekomenduojamas simptominis gydymas sprendžiant dėl chemoterapinių vaistų dozių mažinimo arba net gydymo nutraukimo (esant sunkiam kepenų pažeidimui).

II. Taikinių terapijos sukelti nepageidaujami poveikiai ir jų gydymo taktika

Viduriavimas

Dažniausiai viduriavimą sukelia tirozino kinazės inhibitoriai (TKI), bet gali sukelti ir monokloniniai antikūnai, kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptoriaus (VEGFR) inhibitoriai.

Sunkus viduriavimas gali sukelti skysčių ir elektrolitų disbalansą ir inkstų funkcijos nepakankumą. Specifinių taikinių terapijos sukeltam viduriavimo gydymo gairių nėra. Pacientams, kaip ir esant chemoterapijos sukeltam viduriavimui, rekomenduojama dieta, skysčių korekcija. Skiriamas medikamentinis gydymas loperamidu: pradinė dozė – 4 mg, vėliau 2 mg po kiekvieno pasituštino neformuotomis išmatomis (iki 16 mg per parą). Gydymas TKI nutraukiamas pasireiškus 3 ar 4 laipsnio viduriavimui ir gali būti atnaujinamas simptomams išnykus ar sumažėjus iki 1 laipsnio. Esant sunkiam viduriavimui, kai reikalinga intraveninė skysčių terapija, pacientai turi būti gydomi stacionare.

Odos pažeidimas

Gali pasireikšti įvairių tipų odos bėrimas, sausumas, niežulys. Norint sumažinti odos pažeidimo riziką, reikia intensyviai drėkinti odą (naudoti emolientus keletą kartų per dieną, tepti jais visą kūną), saugoti ją nuo saulės spindulių poveikio (sustiprina odos niežulį).

Esant 1 laipsnio odos pažeidimui, TKI terapiją galima tęsti, naudoti emolientus. Papildomai galima skirti tepalą su kortikosteroidu. Esant infekcijos požymių, skirti vietiskai veikiančių antibiotikų tepalą ar geriamųjų antibiotikų kursą.

Išsivysčius 2 laipsnio odos pažeidimui, TKI galima tęsti tomis pačiomis dozėmis. Spręsti dėl dozės mažinimo arba laikino vaisto nutraukimo, jei 2 laipsnio bėrimas užsitęsęs ilgiau nei 3–4 savaites. Esant lėtiniam 2 laipsnio odos pažeidimui siūsti konsultacijos pas dermatologą. Reikėtų intensyviai drėkinti odą – trumpai (2–3 savaites) skirti tepalą su kortikosteroidu vietiskai. Galima vietiskai skirti antibiotikus ir (arba) geriamųjų antibiotikų kursą (7–14 dienų ar ilgesnį kursą). Esant stipriam niežuliui, skiriami geriamieji antihistamininiai vaistai.

Pasireiškus 3 laipsnio odos pažeidimui, gydymas TKI turi būti laikinai nutrauktas. Odos pažeidimui sumažėjus iki ≤ 2 laipsnio, gydymą TKI rekomenduojama atnaujinti. Esant 4 laipsnio odos pažeidimui, gydymas TKI nutraukimas visam laikui.

Paronichija

Esant 1 laipsnio paronichijai, rekomenduojamos baltojo acto ir vandens vonelės (santykiu 1:1), kuriose pažeistus pirštus reikėtų mirkyti kasdien apie 15 minučių. TKI dozės mažinti nereikia. 1–2 laipsnio paronichijos gydymui rekomenduojamas gliukokortikoidų su antibiotiku tepalas arba (ir) tepalas nuo grybelio. Atsiradus 2 laipsnio paronichijai, apsvaistyti dozės mažinimą ir (arba) laikiną TKI nutraukimą, gydymui skirti sidabro nitrato aplikacijas, kol pažeistoje vietoje atsiras granuliacijos.

Gydymą TKI reikia nutraukti pasireiškus 3 laipsnio paronichijai. Gydymą galima atnaujinti simptomams išnykus ar sumažėjus iki 1 laipsnio. Gydymui skirti vietines priemones (antibiotiko ir gliukokortikoido tepalą, sidabro nitrata) ar sisteminis antibiotikus. Jei simptomai išlieka arba progresuoja skiriant gydymą, rekomenduojamas chirurginis gydymas.

Stomatitas / mukozitas

Esant 1 laipsnio stomatitui / mukozitui, pacientai gali tęsti gydymą TKI ankstesnėmis dozėmis. Rekomenduojama skalauti burną druskos ir sodos tirpalu, naudoti tik nealkoholinius burnos skalavimo skysčius. Galima skirti vaistų nuo grybelio ir (arba) antibiotikų.

Pasireiškus 2 laipsnio stomatitui / mukozitui, gali tekti nutraukti gydymą TKI arba sumažinti vaistų dozę. Simptomams išnykus ar sumažėjus iki 1 laipsnio, gydymą TKI galima atnaujinti. Skausmui malšinti skiriami vietiniai anestetikai, gleivinę padengiantys ir apsaugantys vaistai. Infekcija gydoma vietiniais arba sisteminiais antibiotikais.

Pasireiškus 3 laipsnio stomatitui / mukozitui, gydymą TKI reikia nutraukti. Pacientai dažniausiai gydomi stacionare, skiriant antibiotikų, skausmą malšinančių vaistų, skysčių infuzijas. Simptomams sumažėjus iki 1 laipsnio ar visai išnykus, gydymą TKI galima atnaujinti, tik skirti mažesnes dozes.

Esant 4 laipsnio stomatitui / mukozitui, gydymą TKI reikia nutraukti, pacientą siųsti pas dermatologą konsultacijos dėl galimo Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromo.

III. Imunoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai ir jų gydymo taktika

Šalutiniai reiškiniai pasireiškia gana anksti, dažniausiai per kelias savaites arba per 3 mėnesius nuo imunoterapijos pradžios.

Odos pažeidimas

Pasireiškus 1 laipsnio odos pažeidimui, imunoterapiją galima tęsti. Gydymui galima skirti emolientus, geriamuosius antihistamininius vaistus ir (arba) vietinio poveikio gliukokortikoidus.

Esant 2 laipsnio odos pažeidimui, imunoterapiją galima tęsti stebint pacientą kas savaitę. Odos pažeidimui išliekant, imunoterapiją reikia nutraukti tol, kol simptomai sumažės iki 1 laipsnio. Gydymui skirti emolientus, geriamuosius antihistamininius vaistus ir vietinius gliukokortikoidus.

Dėl 3 laipsnio odos pažeidimo imunoterapiją reikia nutraukti, gydymui skirti emolientus, geriamuosius antihistamininius vaistus ir vietinius gliukokortikoidus.

Esant 4 laipsnio odos pažeidimui, nutraukti imunoterapiją visam laikui, siųsti pas dermatologą, skirti intraveninius gliukokortikoidus (metilprednizolonas 1–2 mg/kg).

Endokrininės sistemos pažeidimas

Hipotirozės atveju (retai pasireiškia > 2 laipsnio) rekomenduojama pradėti pakaitinę hormonų terapiją, atsižvelgiant į simptomų sunkumą. Esant hipertirozei, gydymui skirti beta adrenoblokatoriai (propranololį arba atenololį), retais atvejais gydymui reikalingi gliukokortikoidai. Tokiais atvejais gydymas imunoterapija turėtų būti nutrauktas, kol išnyks simptomai. Hormonų pakaitinė terapija įprastai būna ilgalaikė.

Hipofizito (retai pasireiškia > 2 laipsnio) atveju, atsiradus galvos skausmui, diplopijai arba kitiems neurologiniams simptomams, skirti geriamus gliukokortikoidus ir pakaitinę hormonų terapiją (levotiroksiną, hidrokortizolį, testosteroną).

Imunoterapijos sukeltas cukrinis diabetas pasireiškia retai (< 1proc.). Skiriant imunoterapiją, rekomenduojama reguliariai tirti gliukozės kiekį kraujyje. Išsivysčius 3–4 laipsnio cukriniam diabetui su ketoacidoze, pacientą reikia gydyti stacionare. Pasiiekus cukrinio diabeto kontrolę skiriant insuliną, spręsti dėl imunoterapijos atnaujinimo. Gliukokortikoidai nerekomenduojami.

Kepenų pažeidimas

Esant 1 laipsnio hepatitui, imunoterapiją galima tęsti, kartojant kepenų fermentų tyrimą kartą per savaitę. Pasireiškus 2 laipsnio hepatitui, imunoterapiją reikia laikinai nutraukti, atidžiai stebėti AST, ALT kieki (1–2 kartus per savaitę). Jei per 1–2 savaites kepenų fermentų rodikliai nepagerėja, reikia skirti gliukokortikoidus (metilprednizoloną 0,5–1 mg/kg) dozę palaipsniui mažinant per kelias savaites, kartojant AST, ALT ir bilirubino tyrimus.

Esant 3 laipsnio hepatitui, reikia nutraukti imunoterapiją ir skirti metilprednizoloną 1–2 mg/kg. Nesant atsako į gydymą gliukokortikoidais per 2–3 dienas, gydymui pridėti mikofenolato mofetilį.

Dėl 4 laipsnio hepatito reikia visam laikui nutraukti imunoterapiją. Pacientai turi būti gydomi stacionare, skiriant 2 mg/kg metilprednizolono. Nesant atsako į gydymą gliukokortikoidais per 2–3 dienas, skirti mikofenolato mofetilį.

Pneumonitas

Pneumonitas dažniausiai pasireiškia vėliau nei kiti imunoterapijos šalutiniai poveikiai, įprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo pradžios.

Esant 1 ir 2 laipsnio pneumonitui, reikia laikinai nutraukti imunoterapiją ir skirti 1–2 mg/kg geriamojo prednizolono. Gliukokortikoidų dozę mažinti per 4–6 savaites po pagerėjimo. Imunoterapiją galima atnaujinti, kai gliukokortikoidų paros dozė \leq 10 mg geriamojo prednizolono per parą. Esant infekcijos požymių, skirti antibiotikus.

Pasireiškus 3–4 laipsnio pneumonitui, imunoterapiją reikia nutraukti visam laikui, pacientą stacionarizuoti ir pradėti gydymą didelėmis metilprednizolono dozėmis (2–4 mg/kg į veną). Jei būklė pablogėja skiriant gliukokortikoidus, papildomai skirti kitus imunosupresinius vaistus (infliksimabą, ciklofosfamidą).

Virškinimo trakto pažeidimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus viduriavimas (1 laipsnio), imunoterapiją galima tęsti, skiriant vaistus nuo viduriavimo (loperamidą).

Esant 2 laipsnio viduriavimui, imunoterapiją reikia nutraukti, skirti geriamuosius gliukokortikoidus (1 mg/kg prednizolono). Jei būklė per 3–5 dienas nepagerėja, reikia atlikti kolonoskopiją. Nustačius kolitą, skirti 5 mg/kg infliksimabo.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus viduriavimas (3–4 laipsnio), visam laikui nutraukti imunoterapiją, skirti intraveninius gliukokortikoidus (1–2 mg/kg per parą). Nesant atsako į gydymą per 3–5 dienas, skirti infliksimabą.

Nervų sistemos pažeidimas

Visais nervų sistemos pažeidimo atvejais, išskyrus 1 laipsnio, imunoterapiją reikia nutraukti, kol bus patikslinta simptomų priežastis (MRT, juosmeninė punkcija). Vidutinio sunkumo simptomų metu galima skirti geriamąjį prednizoloną (0,5–1 mg/kg).

Esant reikšmingų neurologinių simptomų, skirti didelės dozės gliukokortikoidų (1–2 mg/kg). Esant Gijeno-Barè (*Guillain-Barre*) sindromui arba miastenijai, apsvarstyti galimybę skirti plazmaferezę arba intraveninę imunoglobuliną.

Širdies pažeidimas

Įtariant širdies pažeidimą, reikia siųsti pacientą pas kardiologą, nedelsiant skirti gliukokortikoidus (1–2 mg/kg). Nesant atsako į gydymą, gali reikėti kitų imunosupresinių vaistų, tokių kaip infliksimabas, mikofenolato mofetilis.

Sąnarių pažeidimas

Esant lengvai artralgijai skirti NVNU, būklei negerėjant, apsvarstyti mažos gliukokortikoidų dozės skyrimą (10–20 mg prednizolono). Esant sunkiam poliartritui, siųsti pacientą pas reumatologą konsultacijos, skirti gliukokortikoidus (prednizoloną 1 mg/kg). Kartais gydymui reikalingas infliksimabas arba kiti vaistai.

Inkstų pažeidimas

Laikina arba visam laikui nutraukiama imunoterapija, atsižvelgiant į inkstų pažeidimo sunkumą. Esant sunkiam inkstų pažeidimui, skirti gliukokortikoidų (metilprednizoloną 1–2 mg/kg).

GERIAUSIA PALAIKOMOJI PRIEŽIŪRA IR PALIATYVUSIS GYDYMAS

Geriausia palaikomoji priežiūra (angl. *best supportive care*) – tai progresuojančiu ir išplitusiu vėžiu sergančių ligonių gydymas ir slauga, kurios tikslas – sumažinti kančias ir užtikrinti geriausią įmanomą gyvenimo kokybę ligoniui ir jo šeimos nariams. Paliatyvusis gydymas ir priežiūra (angl. *palliative treatment, palliative care*) – tai aktyvus išplitusio vėžio simptomų gydymas, kai nesitikima visiško išgyjimo, o tik siekiama palengvinti ligonio būklę. Paliatyvus gali būti ir specifinis vėžio gydymas (spindulinis gydymas, operacija ir pan.). Geriausia palaikomoji priežiūra orientuota į asmenį, o ne į jo ligą; nėra tiesiogiai susijusi su gyvenimo trukmės pailginimu; apima visų paciento problemų, tiek fizinių, tiek psichosocialinių, sprendimą; atliekama daugiaprofilinės ir tarpdisciplinės komandos (gydytojų, slaugytojų, psichologų, kt. specialistų); skirta pagerinti tą gyvenimo laikotarpį, kuris dar liko pacientui; gali ir turi būti taikoma ir tiems pacientams, kurie dar gauna specifinį gydymą nuo vėžio; neturi būti atidėliojama iki tol, kai visos gydymo galimybės jau bus išsemtos. Palaikomosios priežiūros esmė – kad ir kiek būtų išplitusi liga, kad ir koks būtų taikytas kompleksinis gydymas, visada dar galima ką nors padaryti, kad ligoniui būtų pagerinta likusio gyvenimo kokybė.

Visas plaučių vėžio gydymas turi būti grindžiamas ligos stadija ir prognoze, nes per daug radikalus gydymas gali pabloginti ligonio gyvenimo kokybę. Reikalinga pusiausvyra tarp galimo specifinio gydymo ir aktyvaus simptominio gydymo, ypač tinkamo skausmo malšinimo. Aktyvus simptominis gydymas ir slauga turi būti derinami visos palaikomosios priežiūros laikotarpiu koordinuojant su ligoniu dirbančių specialistų veiksmus ir kartu užkertant kelią galimoms krizinėms situacijoms, dirbant su ligonio šeimos nariais, peržiūrint gydymo ir slaugos planą, jei liga progresuoja, atsiranda naujų simptomų.

Medicininis geriausios palaikomosios priežiūros aspektas: vėžinio skausmo malšinimas, kvėpavimo organų funkcijų reguliavimas, virškinimo trakto organų sutrikimų sukeltamų problemų sprendimas, kacheksijos ir anoreksijos gydymas, limfedemos gydymas, urologinių problemų sprendimas, odos, burnos, gleivinių priežiūra, neuropsichologinė pagalba.

Geriausia paliatyvioji priežiūra onkologijoje – tai paliatyvusis spindulinis gydymas (esant metastazių kauluose, galvos smegenyse), paliatyviosios operacijos ir invazinės procedūros (stomos, ascito nuleidimas, pleuros drenažas), vėžio sukulto skausmo malšinimas, ligonių, sergančių išplitusiu vėžiu, simptominis gydymas ir slauga, psichoterapija, pagalba (psichologo) ligonio šeimai ligos ir netekties laikotarpiu.

Paliatyvusis spindulinis gydymas veiksmingiausiai malšina skausmą, esant infiltraciam plaučių naviko augimui į audinius. Kiekvieno paciento gydymo nauda turi būti įvertinta atsižvelgiant į galimus šalutinius reiškinius ir būtinybę hospitalizuoti ligonį ir (ar) vežioti jį (ją) į spindulinės terapijos skyrių. Jei navikas atsparus spinduliuotei, nereiškia, kad tokios bus ir jo metastazės, metastazių sukeltą lokalų skausmą paprastai spindulinis gydymas malšina gerai, nesvarbu, koks naviko histologinis tipas (nesmulkiųjų ląstelių ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys). Paliatyviojo spindulinio gydymo suminė dozė mažesnė nei radikalojo, didžiausio skausmą malšinančio poveikio siekiama, skiriant minimalų frakcijų skaičių (1–5). Paliatyvusis spindulinis gydymas itin efektyvus šiais atvejais: kai navikas sukelia viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromą, kai jo metastazės / metastaziniai limfmazgiai spaudžia tarpuplaučio organus ir audinius, kai yra metastazinė destrukcija šonkauliuose arba dėl metastazių lūžė stuburo slanksteliai spaudžia nugaros smegenis. Dideliu jautrumu spinduliuotei pasižymi smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio metastazės galvos smegenyse.

Paliatyviosios chirurginės procedūros. Pleuros drenažas esant nuolatiniam piktybiniam pleuritui. Šonkaulių rezekcija dėl skausmo, keliamo jų metastazių ar naviko peraugimo. Ilgųjų kaulų metastazių fiksavimas esant patologiniam lūžiui, nuolatiniam skausmui po spindulinio gydymo, kaulų čiulpų pažeidimui, didesniai nei 50 proc. kaulo skersmens, žievinio sluoksnio pažeidimui, didesniai nei 50 proc. jo storio. Kai navikas perauga stemplę ar ją spaudžia, – stemplės lazerinė rezekcija, stentai. Apeinamosios anastomozės, stomos dėl žarnyno nepraeinamumo (metastazės kepenyse, pilvaplėvėje), tulžies takų stentavimas, apeinamoji operacija, šlapimtakų stentavimas, perkutaninės nefrostomos.

VĖŽIO SUKELTO SKAUSMO MALŠINIMAS

Plaučių vėžio diagnozės nustatymo metu skausmą kenčia 20–40 proc. ligonių, o ligai išplitus – iki 75–80 proc. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos 2019 m. patvirtintą Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos vienuoliktąjį leidimą (TLK-11) lėtiniu vėžio sukeltu skausmu laikomas ilgiau nei 3 mėnesius besitęsiantis skausmas, kurį sukėlė navikas (įskaitant ir jo metastazes) ar naviko gydymas (chirurginis, spindulinis, chemoterapija). Valdant vėžio sukeltą skausmą, Lietuvoje siūloma remtis Amerikos skausmo draugijos (angl. *American Pain Society*, 2004) ir Lietuvos skausmo draugijos (LSD) 2011 m. išleistose (ir 2018 m. atnaujintose bei 2019 m. papildytose) „Vėžio sukulto skausmo diagnostikos ir gydymo rekomendacijose“ patvirtinta šia onkologinių ligų sukulto skausmo gydymo eiga:

1. Skausmo priežasties, tipo ir intensyvumo nustatymas.
2. Medikamentinis skausmo gydymas: pagrindinio skausmo malšinimas, proveržio skausmo malšinimas ir pagalbiniai vaistai (adjuvantai).
3. Nemedikamentinis skausmo gydymas.
4. Rezultatų įvertinimas ir gydymo plano keitimas.
5. Nuolatinio skausmo malšinimo ir paliatyviosios ligonio priežiūros užtikrinimas.

Skausmas pagal eigą gali būti ūminis (pvz., dėl pataloginio kaulo lūžio) arba lėtinis (tęsiasi ilgiau kaip 2 mėn.), pagal kilmę – nocicepcinis (uždegiminės kilmės), kai dėl pažeistuose audiniuose prasidėjusio uždegimo stimuliuojami specifiniai sensoriniai receptoriai (nociceptoriai), arba neuropatinis – sukeliamas periferinio ar centrinio nervinio audinio pažeidimo; pagal pobūdį – skausmas gali būti deginantis, šaudantis (elektros šoko pobūdžio), maudžiantis, geliantis ir kt. Kai pažeidžiamos simpatinės skaidulos, patiriamo skausmo srityje gali būti eritema, edema, odos spalvos pokyčių; prakaitavimo sutrikimų, odos išplonėjimas. Psichologiniai veiksniai (nėrimas, nemiga, depresija ir kt.) smarkiai veikia skausmą, todėl vėžio sukeltas skausmas dažnai būna mišraus pobūdžio. Be to, kartu veikia kelios jį sukeliančios priežastys.

Skausmą lemiančios priežastys yra šios: aplinkinių struktūrų ir audinių spaudimas, sukeliamas paties naviko ar jo metastazių; specifinis gydymas nuo vėžio (pvz., spindulinis odos nudegimas (vėliau uždegimas – dermatitas), spindulinis ezofagitas, chemoterapijos sukeltas flebitas, neuropatijos, pooperacinių randų skausmas – pvz., potarakotominis krūtinės skausmo sindromas); neįgalumas dėl ligos (pragulos dėl priverstinės gulimos padėties, lėtinės obstipacijos ir kt.); kitos gretutinės ligos (osteoartrito, diabetinės neuropatijos, migrenos paūmėjimas). Nustačius skausmo priežastį, lengviau parinkti gydymo metodą, reikiamus vaistus bei skausmo profilaktikos priemones.

Norint sėkmingai gydyti skausmą, būtina įvertinti ir matuoti skausmo intensyvumą. Skausmas (jo intensyvumas ir pobūdis) turėtų būti vertinamas tuo pačiu laiku tris kartus per dieną naudojant skausmo skalę ir pildant skausmo dienyną, anketas ir kitas priemones. Lietuvoje skausmo intensyvumas turi būti vertinamas pagal LR Sveikatos apsaugos ministerijos 2004 m. patvirtintas skausmo skalę.

Lietuvių kalba išleistas kelios vaizdo analogijos skalės skausmui vertinti (VAS), skaičių analogijos skalės (SAS), taip pat žodžių analogijos skalės bei A. Pakuldo skausmažodžių klausimynas.

Skausmo matavimo vaizdo analogijos skalė (VAS):

Skausmo nejaučiu | _____ 10 cm _____ | Stipriausias skausmas, kokį galiu įsivaizduoti

Skaičių analogijos skalė (SAS)

Skausmo nejaučiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Stipriausias skausmas, kurį galiu įsivaizduoti

Žodžių analogijos skalė

Nėra skausmo | _____ | _____ | _____ | Nepakeliamas skausmas
 Silpnas vidutinis stiprus

Veido išraiškų skalė	 1 veidukas	 2 veidukas	 3 veidukas	 4 veidukas	 5 veidukas
Skaičių analogijos skalė	0	1 2 3	4 5	6 7 8	9 10
Žodžių analogijos skalė	Nėra skausmo	Silpnas skausmas	Vidutinis skausmas	Stiprus skausmas	Nepakeliamas skausmas

Veido išraiškų skalė (VIS) – penkių nuotaiką atspindinčių „veidukų“ seka. Skaičių analogijos skalė (SAS) – skaitmenys nuo 0 iki 10. Žodžių analogijos skalė (ŽAS) – penkių žodinių frazių seka: „nėra skausmo, silpnas skausmas, vidutinis skausmas, stiprus skausmas, nepakeliamas skausmas“.

Skaičių analogijos skalė (SAS) – skausmo intensyvumas matuojamas paprašant pacientą pasirinkti skaičių nuo 0 iki 10, apibūdinantį jo jaučiamo skausmo intensyvumą. 0 reiškia „skausmo nėra“, o 10 – „skausmas nepakeliamas“. *Žodžių analogijos skalė (ŽAS)* – pacientai prašomi pasirinkti žodį, geriausiai tinkantį apibūdinti jų jaučiamą skausmą: nėra skausmo, silpnas skausmas, vidutinis skausmas, stiprus skausmas, nepakeliamas skausmas. *Veido išraiškų skalė (VIS)* sudaro penki veidukai, pradedant nuo plačiai besišypsancio kairėje („nėra skausmo“) iki nuliūdusio verkšmingo dešinėje („nepakeliamas skausmas“). Pacientas pažymi veiduką, labiausiai atspindintį jo patiriamą skausmą. Tyrėjas palygina pasirinktą veiduką su paciento veido išraiška. Taip pat gali būti naudojama *vaizdo analogijos skalė (VAS)* – pacientai paprašomi kuo tiksliau pažymėti savo patiriamą skausmą 10 cm atkarpoje (tiesioje linijoje). Kairysis linijos galas – „skausmo nėra“, dešinysis – „nepakeliamas skausmas“.

Bendrieji vėžio sukulto skausmo gydymo principai

Lietuvos Respublikos SAM 2004 m. rugpjūčio 26 d. įsakymas Nr. V-608 „Dėl būtinosios medicinės pagalbos ir būtinosios medicinos pagalbos paslaugų teikimo tvarkos bei masto patvirtinimo pakeitimo“ nurodo, kad: a) skausmo intensyvumo vertinimas taikomas pacientams nuo 3 metų, pasirinktinai naudojant veido išraiškų ir / ar skaičių, ir / ar žodžių analogijos skales; b) įvertintas skausmo intensyvumas pažymimas paciento medicinos dokumentuose ir yra laikomas pagrindu skirti atitinkamą skausmą malšinantį vaistą. Todėl, nustačius vėžio sukulto skausmo priežastį ir pobūdį, reikėtų pradėti nuolatinę analgeziją (skausmo malšinimą), pirmiausia, jei įmanoma, ligoniui priimtinausiu būdu: geriamaisiais vaistais arba vaistiniais pleistrais individualia doze, kartu gydant ir kitais simptomus lengvinančiais vaistais. Vaistą reikėtų parinkti pagal skausmo pobūdį, intensyvumą, pakopinio gydymo analgetikais principus (PSO, 1986 m.), vartoti vaistų derinius (24 lentelė).

24 lentelė. Pakopinio skausmo malšinimo schema

I pakopa	II pakopa	III pakopa
Ne opioidai ± adjuvantai (skausmas silpnas VAS 1–3)	Silpni opioidai arba mažomis dozėmis „stiprūs“ opioidai ± neopioindai ± adjuvantai (skausmas vidutinis VAS 4–5)	Stiprūs opioidai ± neopioindai ± adjuvantai (skausmas stiprus ir / ar nepakeliamas VAS 6–10)

Pagrindiniai vaistai vėžio sukeltam skausmui gydyti yra neopioindiniai analgetikai (I pakopa), silpni opioidai (II pakopa), stiprūs opioidai (III pakopa), kartu gali būti skiriama ir pagalbinių vaistų (adjuvantų), sustiprinančių analgetikų poveikį ir palengvinančių šalutines reakcijas, sukeltas šių vaistų. Neopioindiniai analgetikai gali būti vartojami kaip pagalbiniai vaistai II ir III pakopose. I pakopos vaistai (aspirinas, paracetamolis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), – itin veiksmingi gydant silpno intensyvumo (1–3 balai pagal SAS) skausmą, sukeltą metastazių kauluose, minkštųjų audinių ir raumenų sudirginimo. Silpnų opioidų grupei priklauso kodeinas, dihidrokodeinas ir tramadolis, jie skirti vidutinio intensyvumo (4–6 balai pagal SAS) skausmui malšinti. Jei negalima skirti geriamųjų vaistų ar injekcijų, esant vidutinio intensyvumo skausmui, galima gydyti ir stipriais opioidais mažomis dozėmis, pavyzdžiui, fentanilio pleistrais. Pagrindiniai III pakopos vaistai: morfinas, fentanilis, buprenorfinas ir kt. – skirti stipriam ir nepakeliamam (6–10 balų pagal SAS) skausmui malšinti. Jie gali būti vartojami neinvaziniu būdu (geriami, dedami į tiesiąją žarną, vartojami per odą, į nosį, po liežuviu) arba injekcijomis (į raumenis, į veną, po oda ir pan.), įskaitant ir ilgalaikes daugkartinio naudojimo sistemas – švirkštus („morfino pompas“) – su poodiniais ar epiduriniais kateteriais, leidžiančiais pačiam ligoniui nusistatyti reikiamą paros dozę (PKA – paciento kontroliuojama analgezija).

Vėžio sukeltas proveržio skausmas (PS) (angl. *breakthrough pain*) – tai laikinai paūmėjęs skausmas pagrindinio (bazinio) skausmo fone, pajuntamas pacientų, kuriems pagrindinis (ba-

zinis) stiprus vėžio sukeltas skausmas santykinai adekvačiai buvo gydomas opioidais. PS tipai: 1) atsitiktinis skausmas (angl. *incidental*) – jį galima numatyti arba ne, paprastai priežastis aiški – koks nors veiksmas, menkai padeda opioidai; 2) spontaninis skausmas – nenumatomas, be aiškios priežasties arba gali būti sukeltas, pvz., sauso kosulio; 3) dozės pabaigos skausmas – per didelis intervalas tarp vaistų vartojimo, per maža bazinio vaisto dozė; 4) mišrus; 5) nesusijęs su vėžiu: neurologinės ligos, širdies nepakankamumas, priepuolis ir kt.

PS pobūdis: pradžia staigi, sunkiai nuspėjama, trukmė – nuo kelių sekundžių iki 30 min., aštrus, šaudantis, plintantis (iradijuojantis). Būna sergant bet kurios stadijos vėžiu, dažniau vėžiui išplitus, pablogėjus funkicinei būklei, netinkamai gydant pagrindinį skausmą. PS blogina gyvenimo kokybę (nepasitenkinimas analgezija), funkciją, judrumą, turi ir psichosocialinį poveikį (nerimas / depresija) (25 lentelė).

Proveržio skausmui gydyti, kai vartojant ilgesnio poveikio vaistą skausmas staiga sustiprėja ir siekia iki 6 balų pagal SAS, gali ir turi būti vartojami trumpo poveikio opioidai (tramadolio 50 mg kapsulės, švirškčiamasis (injekcinis) tramadolis ir morfinas, specialiai PS malšinti sukurti greito ir trumpo poveikio narkotiniai analgetikai – poliežuvinės, žandinės (bukalinės) fentanilio citrato tabletės, nosies purškalai ir kt.). Šie vaistai gali būti skiriami tik tiems pacientams, kurie toleruoja gydymą opioidais dėl nuolatinio vėžio sukulto skausmo. Opioidų terapiją toleruojantys pacientai yra pacientai, kuriems skiriama ne mažiau kaip 60 mg per burną vartojamo morfino per parą, mažiausiai 25 mikrogramai transderminio fentanilio per valandą, arba tokį pat analgezinį poveikį sukianti kitų opioidų dozė, skiriama savaite ar ilgiau. Optimali nuolatinė opioidų dozė skausmo proveržiui gydyti turi būti nustatoma individualiai, palaipsniui didinant dozę kiekvienam pacientui, kad užtikrintume adekvatų analgezinį poveikį su priimtinais nepageidaujamos reakcijomis. Greitai veikiančių fentanilio preparatų pradinė dozė yra 100 mikrogramų. Jei analgezinis poveikis per 15–30 minučių po pirmos poliežuvinės tabletės pavartojimo būtų nepakankamas, naujo skausmo priepuolio metu rekomenduojama skirti kitą įmanomą stipresnę dozę (26 lentelė).

Viršutinės stipriųjų opioidų dozės ribos nėra, ją galima didinti tiek, kiek reikia, kol pacientas vaistą toleruoja ir galima kontroliuoti jo šalutinį poveikį. Silpnieji opioidai, pvz., tramadolis, turi viršutinę dozės ribą – 400 mg tramadolio per parą. Jos nedera viršyti, nes tada didėja šalutinis vaisto poveikis, o analgezinis efektyvumas nedidėja. Opioidų vartojimo negalima nutraukti staiga, per vieną dieną, nes pasireišk nutraukimo simptomai – natūrali fizinės (ne psichologinės, kuri rodytų narkomaniją) priklausomybės reakcija – abstinencijos reiškiniai. Laipsniškai mažinant dozę, tokios reakcijos galima išvengti. Vartojant opioidus, pasireiškia ir šalutinio jų poveikio sukelti sutrikimai: vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, kvėpavimo centro slopinimas, rečiau – neurotoksiniai reiškiniai (traukuliai, klaidės, haliucinacijos, hiperalgezija). Siekiant jų išvengti arba sumažinti, skiriama pagalbinių vaistų (antiemetikų, laisvinamųjų). Be to, opioidai gali būti keičiami (rotacija) – vietoj vieno stipraus analgetiko skiriamas kitas kartu perskaičiuojant dozes (27 lentelė). Opioidai keičiami remiantis vaistų santykine potencija, kartais leidžiama vartoti 2 opioidus vienu metu. Jei narkotinių analgetikų perdozuojama (staiga suvartojama labai didelė dozė ir pan.), skiriama antagonistų naloksono injekcijomis po oda, į raumenis ar į veną.

25 lentelė. Pagrindinio skausmo ir proveržio skausmo charakteristikos

Pagrindinis skausmas	Proveržio skausmas
Pradžia – dažniau laipsniškas stiprėjimas	Pradžia – staigi, sunkiai nuspėjama
Trukmė – ne mažiau kaip 12 val.	Trukmė – nuo kelių sekundžių iki 30 min.
Pobūdis – bukas, maudžiantis	Pobūdis – aštrus, šaudantis, plintantis
Gydymas – ilgo poveikio opioidai, fiksuota schema	Gydymas – trumpo poveikio opioidai, pagal poreikį

26 lentelė. Greitai veikiančio fentanilio tablečių skyrimas gydant proveržio skausmą

Pirmosios poliežuvinės ar žandinės tabletės stiprumas (mikrogramais) skausmo priepuoliui malšinti	Papildomos (antrosios) poliežuvinės ar žandinės tabletės, kuri skiriama, jei reikia, praėjus 15–30 min. po pirmosios tabletės vartojimo, stiprumas (mikrogramais)
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	–

27 lentelė. Opioidų dozės perskaičiavimas (rotacija)

Švirkščiamasis	Geriamasis		Vartojamas per odą
Morfinas (mg) 6 k./d., į r., į v.	Trumpai veikiantis morfino sulfatas (mg) 6 k./d.	Ilgai veikiantis morfinas (<i>Doltard, Vendal</i>) (mg) 2 k./d.	Fentanilio pleistras (mkg/val.) kas 3 paras
1,5	5	15	12
3	10	30	
5	15	45	25
7	20	60	
9	25	75	50
12	35	100	
15	45	135	75
20	60	180	100

Kartu su šiais vaistais vartojami pagalbiniai vaistai (adjuvantai), kurie skiriami į kelias grupes: vaistai padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui, nugaros smegenų spaudimui gydyti (gliukokortikoidai, diuretikai); vaistai neuropatiniam skausmui gydyti (antidepresantai, vaistai nuo traukulių, vietinio poveikio anestetikai); vaistai kaulų pažeidimo sukeltam skausmui gydyti (radioaktyvusis stroncis (Sr89), bisfosfonatai); šalutinį opioidų poveikį slopinantys vaistai (antiemetiniai, laisvinamieji).

Gydant vyresnio amžiaus ligonius, opioidų perdozuoti lengviau, todėl jiems negalima staiga padvigubinti dozės, būtina žinoti pagrindinių, vaistų šalinimo iš organizmo procese

dalyvaujančių sistemų, organų (inkstų, kepenų) būklę, skirti jų nepakankamumą koreguojančių vaistų. Jei ligois vartoja labai daug vaistų nuo gretutinių ligų, ypač geriamųjų, geriau, nustatius reikalingą paros dozę, opioidus skirti vartoti kitu būdu – per odą (pleistrus) arba į tiesiąją žarną (žvakutes).

Be vaistų, gali ir turi būti skiriamos nemedikamentinės procedūros: paliatyvusis spindulinis gydymas, kuris itin efektyviai padeda esant kaulų ir galvos smegenų metastazių sukeltam skausmui, odos išopėjimams; paliatyvioji chemoterapija; invazinės procedūros: nervų blokados, akupunktūra; fizinė skausmo terapija; transkutaninė elektroneurostimuliacija (TENS); neurolizė, neurochirurginės procedūros; taip pat psichoterapija.

Nepavykus numalšinti vėžio sukulto skausmo konservatyviomis priemonėmis, tikslinga ligonį siųsti pas skausmo specialistą į Lietuvoje veikiančias skausmo klinikas ir skausmo gydymo kabinetus. Ten gali būti pritaikytos invazinės procedūros.

Invazinės procedūros

Dėl invazinio gydymo kiekvienu atveju sprendžia skausmo gydytojas su gydytoju onkologu individualiai, atsižvelgdami į paciento būklę bei sveikatos įstaigos galimybes.

Prieš pradėdant invazines procedūras, pasveriami tikėtina nauda ir galima rizika, derinama su skausmo farmakologinio valdymo tąsa. Invazinis valdymas gali pagerinti skausmo kontrolę ir sumažinti sisteminiu būdu skiriamų vaistų kiekį bei šalutinių jų poveikį. Taip pat invazinės procedūros yra išeitis, jei nėra galimybės vaistų skirti per burną arba parenteraliai. Invazinės procedūros skiriamos į: a) nedestrukcines; b) destruktines.

Nedestrukcines procedūras yra tokios, kai skausmo signalas susilpninamas (moduliuojamas) arba nutraukiamas (blokuojamas) farmakologiniam preparatui paveikiant skausmo šaltinį. Farmakologinis preparatas gali būti skiriamas: a) smūgine doze vienkartinai; b) per kateterį, skirtą ilgalaikiam preparato vartojimui. Paprastai kateteris įkišamas neuroaksialiai (spinaliai) arba šalia nervinių rezginių. Gali būti skiriamos ir atskirų periferinių nervų blokados, bet jos veikia trumpai ir paprastai skiriamos pacientams, kurių tikėtina gyvenimo trukmė ribota.

Neuroaksialinės blokados skiriamos į: a) epidurines; b) intratekalines. Gydant plaučių vėžį epidurinės blokados su steroidu ir anestetiku taikomos esant patologiniam slankstelio lūžimui, kuris sukelia nervų struktūrų (nugaros smegenų šaknelių) suspaudimą. Sudėtingais atvejais, kai vietinis skausmas nepakeliamas, neuroaksialiai gali būti leidžiamas ir opioidinis analgetikas. Ilgalaikiam vartojimui naudojamos neuroaksialinės sistemos, kurios varijuoja nuo paprastų perkutaninių iki implantuojamųjų programuojamų sistemų (pompų). Implantuojamosios sistemos yra brangios, bet saugios (dėl infekcijos), todėl jų taikymas pasiteisina visada, jei reikia gydyti ilgiau nei 3 mėn.

Intraleurinė analgezija gali būti taikoma, kai dėl išplitusio vėžio neįmanoma nuskausminti įvedant preparatus lokalizuotai šalia nervinių struktūrų. Tokios intraleurinės infuzijos taikomos smūginėmis dozėmis ar nepertraukiamai per kateterį.

Destrukcines procedūras taikomos tais atvejais, kai farmakologiniais preparatais skausmo signalo moduliuoti nepavyksta. Esant smulkialąsčiam plaučių vėžiui ir mezoteliomai krūtinės skausmas yra blogai lokalizuotas, stiprus ir nepakeliamas, nes interkostaliniai nervai

ir jų šakos yra infiltruotos vėžinių ląstelių, todėl skausmo šaltinį valdyti sunku. Tada gali būti taikoma kordotomija – neurochirurginė procedūra, kurios metu nugaros smegenyse, priešingoje skausmui pusėje, atliekama spinotalaminio trakto abliacija, išnyksta skausminė impulsacija, bet kartu buvusio skausmo pusėje išsivysto temperatūrinė ir skausmo nejautra. Kita destruktinė procedūra, esant krūtinės ląstos sienos skausmui, – rizotomija, nugaros smegenų šaknelių segmentinė ar kelių segmentų apimties destrukcija. Ji gali būti atliekama keliais būdais: a) chirurgiškai; b) chemine neurolize (fenolis); c) radijo dažnių destrukcija (specialiu aparatu).

Cementuojanti vertebroplastika – tai procedūra, kai visomis taikytomis priemonėmis nepavyksta nuslopinti skausmo, kilusio dėl slankstelio patologinio lūžimo. Šios procedūros metu perkutaniškai į vėžio metastazės pažeistą slankstelį įleidžiama kaulą stiprinanti medžiaga – akrilinis cementas.

Kitų išplitusio plaučių vėžio simptomų gydymas

Dusulys – visada susijęs su nerimu, subjektyvus, reakcija priklauso nuo ligonio psichikos ir fizinės būklės. Gali būti dėl kvėpavimo takų obstrukcijos (navikas trachėjoje, bronchuose, tracheozofaginė fistulė, bronchitas, bronchospazmai), piktybinio pleurito, funkcionuojančio plaučių audinio sumažėjimo (dėl operacijos, pospindulinės fibrozės, kraujavimo, atelektažės, plaučių arterijos embolijos, LOPL; nepakankamos ventilacijos (bendras silpnumas, skausmas krūtinės ląstoje, pakilusi diafragma dėl ascito, hepatomegalijos, *n. phrenicus* parėzės); širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo, kardiomiopatijos, eksudacinio ar sauso perikardito, šoko, sepsio, anemijos; psichologinių veiksnių (baimės, nerimo).

Būtina ligonį ištirti, įvertinti ankstesnes ligas, ypač susijusias su kvėpavimo sistemos organais. Jei įmanoma, šalinama dusulio priežastis. Bendrosios priemonės: ramybė, patogi ligoniui padėtis, laisvi drabužiai, kvėpavimo kontrolės pratimų apmokymas. Gydymas deguonimi gali būti skiriamas visiems plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurie patiria dusulį, neatsižvelgiant į kraujo dujų tyrimo rezultatus; rekomenduojama kontrolė pulsoksimetru; esant bronchospazmui ar gretutinei LOPL – bronchus plečiantys vaistai (β_2 agonistai, anticholinerginiai vaistai), gliukokortikoidai (ypač esant limfangitui, LOPL, spindulinio gydymo ar chemoterapijos sukeliama toksikiškumui) – prednizolono 40–60 mg per parą gerti arba deksametazono injekcijomis 8–12 mg per parą, opioidai mažomis dozėmis (morfino 5–10 mg gerti kas 4 val.), būtina informavus ligonį ir artimuosius, kad galimas slopinimo, hipoventiliacijos ir hiperkapninio kvėpavimo nepakankamumo pavojus, mukolitikai atkosėjimui lengvinti (acetilcisteino 10 proc. tirpalas 6–10 ml inhaliatoriumi kas 6–8 val. arba gerti, garų inhaliacijos), anksiolitikai, fizioterapija. Galutinėje ligos stadijoje gydoma deguonimi; vengti papildomų tyrimų; antibiotikai nepageidaujami dėl šalutinio poveikio (ypač disbakteriozės). Nesąmoningiems pacientams, kurie dūsta, galima leisti morfino po oda.

Kosulys – fiziologinis refleksas, susijęs su kvėpavimo takų dirginimu. Priežastys: naviko sukeliama kvėpavimo takų dirginimas, oro užterštumas dūmais, garais; aspiracija dėl balso stygų paralyžiaus, sutrikęs rijimo refleksas, tracheozofaginės fistulės; gastroezofaginis refluksas; infekcija (laringitas, bronchitas, tracheitas, rinitas); bronchų hiperreaktyvumas; astma; skreplių susilaikymas ir bronchorėja; infiltracija dėl vėžio, piktybinio limfangito,

pneumonitas, plaučių fibrozė, plaučių edema, LOPL; kitų struktūrų (pleuros, diafragmos, perikardo), susijusių su kosulio refleksu, dirginimas.

Tyrimai: anamnezė, fizinė apžiūra, krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas. Tyrimų intensyvumas priklauso nuo ligonio būklės.

Gydymas. Rekomenduojama šalinti kosulį sukiančią priežastį; bendrosios priemonės (vengti dūmų, garų, patogi padėtis), padėti kvėpuoti ir atkosėti (acetilcisteinas, oro drėkinimas, fizioterapija), bronchus plečiantys vaistai (esant bronchospazmui), antibiotikai (infekcijos atveju), sauso, neproduktyvaus kosulio slopinimas (opiodais, (pvz., kodeino preparatai), anestetikų inhaliacijos, gliukokortikoidai esant limfangitui, migdomieji (ypač naktį). Galutinėje ligos stadijoje – tik simptominis gydymas, vengti nebūtinų tyrimų ir aktyvaus gydymo, kosulį slopinti opiodais, haloperidoliu. Jei ligonis be sąmonės – morfino injekcijos po oda, deguonies terapija.

Virškinimo trakto sistema. Dažniausiai tenka gydyti pykinimą ir vėmimą, vidurių užkietėjimą ar viduriavimą, žarnyno nepraeinamumą. Pykinimą ir vėmimą sukelia virškinimo trakto dirginimas, obstrukcija, vaistai (antinavikiniai vaistai, aspirinas), medžiagų apykaitos sutrikimai ir pan. Stengiamasi gydant šalinti priežastį. Rekomenduojama dieta (valgyti dažnai, mažai, lėtai, skysčiai, minkštas, mėgstamas maistas estetiškai pateiktas), vengti stiprių kvapų. Antiemetiniai vaistai skiriami atsižvelgiant į vėmimą sukiančią priežastį, vėmimui slopinti tinkamomis dozėmis vartojami antiemetinių vaistų deriniai: metoklopramidai ir ondasetronas su gliukokortikoidais. Jei būtina, maitinimui įvedamas nazogastrinis zondas bei pradedama lašinti skysčių į veną.

Žarnyno nepraeinamumas, kai įmanoma, gydomas operacija (rezekcija ar apeinamoji anastomozė, kolostoma, ileostoma, perkutaninė gastrostoma (PEG) – esant stemplės stenozėi, kitokiems (pvz., neurologinės kilmės, dėl galvos smegenų metastazių) rijimo sutrikimams). Gydant konservatyviai naudojamas nazogastrinis zondas ir intraveniniai skysčiai. Simptomiam gydymui skiriama vaistų: antiemetikų, analgetikų, prokinetikų, gliukokortikoidų, somatostatino analogas oktreetidas bei dieta.

Dažnai pasitaikančio vidurių užkietėjimo priežastys labai įvairios: nejudrumas, raumenų silpnumas, pakitusi mityba (per mažai skysčių, badavimas), metabolizmo sutrikimai, neurologinė patologija, psichologinės priežastys, skausmai išangėje. Vidurių užkietėjimą gali lemti ir opiodų bei vaistų nuo viduriavimo vartojimas. Gydant stengiamasi atsižvelgti į priežastį. Dažniausiai gydoma glicerino žvakutėmis, riebalinėmis mikroklyzmomis, klizmomis. Jeigu žarnyno nepraeinamumo požymių nėra, skiriama geriamųjų laisvinamųjų vaistų (dualako, bisekodilio ir kt.). Dėl nugaros smegenų spaudimo atsiradęs neurogeninis vidurių užkietėjimas gydomas žvakutėmis į tiesiąją žarną bei dieta su daug skysčių ir skaidulų. Galutinėje ligos stadijoje reikėtų planuoti sukelti tuštinimąsi 1 ar 2 kartus per savaitę žvakutėmis ir klizmomis, riboti geriamuosius laisvinamuosius vaistus ir peristaltiką skatinantį maistą.

Anoreksija ir kacheksija. Sergant plaučių vėžiu, kacheksija būna daugiau kaip pusė ligonių, anoreksija – iki 90 proc. Kacheksija – simptomų kompleksas, nulemtas nepakankamo maisto medžiagų virškinimo ir pasisavinimo, apetito praradimo – anoreksijos ir svorio kritimo. Kacheksija diagnozuojama, kai nuo ligos pradžios kūno svoris sumažėja daugiau kaip 5 proc., ligonis praranda apetitą (anoreksija), vargina lėtinis pykinimas, astenija, nyksta raumenys, riebalinis audinys (lipolizė). Visa tai keičia ligonio išvaizdą ir sukelia psichologinį

diskomfortą. Kacheksijos priežastys gali būti vėžinė intoksikacija, skausmas, skonio, uoslės pokyčiai, virškinimo trakto uždegimai, obstrukcija, sutrikusi medžiagų apykaita dėl naviko išskiriamų metabolitų, psichologinės priežastys, nepakankama mityba dėl kitų priežasčių (neskanus, netinkamai pateiktas maistas, negalėjimas pačiam pavalyti ir kt.). Kacheksijos ir anoreksijos gydymo principai: psichologinės įtampos mažinimas (psichologo, gydančiojo gydytojo, šeimos narių pagalba); naviko gydymas (chirurginis, spindulinis, chemoterapija); tinkamas mitybos sutvarkymas; medikamentinis gydymas, jei reikia skiriamas peroralinis ir enterinis bei parenterinis maitinimas. Pagrindinės kacheksijai ir anoreksijai gydyti vartojamų vaistų grupės – gliukokortikoidai ir progestagenai. Deksametazono skiriama vartoti po 3–6 mg per dieną, prednizolono – iki 15 mg per dieną. Dėl gliukokortikoidų poveikio apetitas trumpam pagerėja, svoris neauga, bet būna daug šalutinių poveikių (opos, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, miopatija, edema), taigi juos rekomenduojama vartoti trumpai – vieną dvi savaites. Progestagenas – megestrolio acetato suspensija (40 mg/ml 240 ml flakonais) – labiausiai ištirtas vaistas kacheksijai ir anoreksijai gydyti. Dažniausiai skiriama dozė – 800 mg (20 ml) per dieną. Šis vaistas gerai toleruojamas, sukelia mažai šalutinių poveikių. Kartais ligoniai pradeda viduriuoti, labai retai pasitaiko hipertenzija, tromboflebitas, hiperplikemija, gali progresuoti jau esantis ascitas ar eksudacinis pleuritas. Gydomas poveikis pasireiškia ne iš karto, todėl rekomenduojama vartoti ne trumpiau kaip 2 mėnesius.

Odos, burnos, gleivinių priežiūra būtina, nes gresia stomatitas, grybelinės ligos, ypač po gydymo antibiotikais. Rekomenduojama burną skalauti sodos ir kitais tirpalais (ramunėlių, vietinių anestetikų), tirpalu su vitaminu C. Gydoma grybelinė infekcija (pvz., iki 400 mg flukonazolo per parą). Oda, kad neatsirastų pragulų, turi būti rūpestingai prižiūrima, plaunama ir valoma vartojant ir vietinius antiseptinius vaistus, ligonis guldomas ant čiužinio nuo pragulų, nejudantys ligoniai turi būti vartomi kelis kartus per dieną. Atsiradus pragulų, klijuojami specialūs hidrokolidiniai tvarščiai, kartais būtina ir chirurgo konsultacija (pragulų plovimas, valymas – nekrektozija). Limfinė edema gydoma masažuojant, tvarstant, įtveriant, pakeliant sutinusias galūnes ir pan.

Šlapimą išskirianti sistema. Susilaikius šlapimui, šlapimo pūslė kateterizuojama. Galutiniai išnykus šlapinimosi refleksai, suformuojama epicistostoma. Jeigu ligonis nelaiko šlapimo, turi būti nuolat apiplaunamas. Būtina apsaugoti nuo šlapimo takų infekcijos, odos dirginimo. Tam tikslui naudojami vienkartiniai įklotai, paklodėlės ir panašiai.

Neuropsichologinė pagalba – tai astenijos, depresijos, nerimo, kliesdesio (delyro), t. y. organinio smegenų pažeidimo sindromo, susijusio su ūminiu sąmonės aptemimu, dėmesio, suvokimo, elgesio sutrikimu, ūminės psichozės gydymas. Šie sutrikimai gana dažni išplitusiu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriuos vargina nuolatinė hipoksija, CNS pažeidimai (metastazės, encefalopatija). Reikalinga psichiatro ir psichologo konsultacija.

Depresija išsivysto iki 25 proc. onkologinių pacientų, ypač dažna esant išplitusiam vėžiui. Stiprina skausmo pojūtį, fizinį silpnumą. Klinikiniai požymiai: bloga nuotaika, apatija, svorio mažėjimas, nemiga ar mieguistumas, energijos stoka, kaltės ir beprasmybės jausmas, psichomotorinis sujaudinimas ar vangumas, blogas dėmesio koncentravimas, mintys apie savizudybę. Priežastys: psichologinis stresas dėl ligos progresavimo, bloga bendroji savijauta, organinė CNS patologija (dėl naviko metastazių, galvos smegenų edemos, encefalopatijos). *Gydymas.* Jei įmanoma, gydoma priežastinė liga (organų pažeidimas, CNS patologija), šalina

mi šalutinio vaistų poveikio sukelti reiškiniai; kontroliuojami skausmą ir depresiją sunkinantys veiksniai; skiriama psichoterapija, antidepresantai, kiti vaistai: migdomieji, neuroleptikai ir pan.

Nerimas – normali reakcija į ligą, bet gali pereiti į pataloginį psichikos sutrikimą. Nenormalus (neadaptacinis) nerimas tęsiasi ilgiau kaip 2 savaites, neadekvati reakcija į aplinką, ryškūs fiziniai simptomai, būna panikos priepuolių, atsiranda fobijų. Galimos organinės priežastys: negydomas skausmas, hipoksija, hipoglikemija, kliedesys, sąmonės aptemimas, šalutinis vaistų (gliukokortikoidų, bronchodilatatorių, metoklopramido) poveikis, vaistų (opioidų, benzodiazepinų), alkoholio ar nikotino nutraukimo sindromas. *Gydymas*. Jei yra, šalinama organinė nerimo priežastis, atmetama šalutinio vaistų poveikio ar jų sąveikos tikimybė; gydomi nerimą keliantys fiziniai simptomai, pvz., skausmas ir kt.; koreguojami psichosocialiniai nerimą skatinantys veiksniai; gydoma depresija; skiriama psichoterapija, hipnozė, muzikos, meno terapija, psichotropiniai vaistai.

Ūmus sąmonės aptemimas, kliedesys (delyras). Organinis smegenų pažeidimo sindromas, susijęs su ūmiu sąmonės aptemimu, dėmesio, suvokimo, elgesio sutrikimu. Priežastys: intrakranijinė patologija (navikas, kraujavimas, encefalopatija, sukelta spindulinio gydymo ar chemoterapijos, infekcinė patologija: abscesas, meningitas, encefalitas, insultas, būklė po traukulių); metaboliniai sutrikimai (hipoksija, hiperkapnija, kepenų, inkstų nepakankamumas, acidozė, alkalozė, hiper- ar hipoglikemija, Na, K apykaitos sutrikimai, endokrininių liaukų disfunkcija); infekcija, karščiavimas; kraujotakos sutrikimai (dehidratacija, hipovolemija, širdies nepakankamumas, šokas); anemija; mitybos sutrikimai (badavimas, vitaminų B₁, B₆, B₁₂ stoka); vaistų, alkoholio nutraukimo sindromas; vaistai: antidepresantai, antiepilepsiniai, antiemetiniai, psichotropiniai vaistai ir kt.); kiti veiksniai, galintys predisponuoti ar sustiprinti šią būklę: nemiga, skausmas, diskomforto jausmas, pakitusi aplinka, nerimas, depresija, buvusi CNS liga, demencija. *Gydymas*. Šalinama priežastis (keisti vaistus ar nutraukti jų vartojimą, nikotino pleistrai, ribotas alkoholio kiekis esant nutraukimo sindromui); užtikrinama rami pažįstama aplinka, minimalūs kontaktai, šeimos narys ar patikimas draugas; stengiamasi nevaržyti fiziškai (neriši prie lovos ir pan.); skiriama vaistų: geriamojo haloperidolio 1–5 mg, ūmiu periodu 2–5 mg į veną ar po oda kas 30–60 min.; benzodiazepinų, levomepromazino, chlorpromazino.

Terminalinis nerimas – aktyvus delyras, kylantis kai kuriems pacientams paskutinėmis gyvenimo dienomis. Pasireiškia susijaudinimu, nerimu, sutrikusia sąmone, raumenų trūkčiojimu, traukuliais, vaitojimu. *Gydymas*. Gydomas nenuslopintas skausmas, šlapimo susilaikymas, vidurių užkietėjimas, nerimas, baimė; atmetama nutraukimo sindromo tikimybė; peržiūrimas gydymas opioidais; skiriama benzodiazepinų: klonazepamo 1–2 mg/d., diazepamą 5–10 mg į veną ar 10–20 mg per tiesiąją žarną kas 6–8 val., lorazepamo, midazolamo; jei neveikia – haloperidolio, fenobarbitalio 100–200 mg po oda kas 4–8 val., titruojant dozę.

Informacijos ligoniui teikimas. Dėl ilgėjančios išplitusiu vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmės, lemiančios ilgalaikę ligonių priežiūrą, gydymą namuose bei bendrosios terapijos, slaugos, onkologijos skyriuose, visus medikus būtina mokyti bendravimo su išplitusiu vėžiu sergančiais ligoniais įgūdžių.

Nors tiesiogiai bendrauti su ligoniu labai svarbu, pacientui reikalingi ir kiti informavimo būdai. Tyrimai rodo, kad pacientas prisimena ir perpranta tik dešimtadalį konsultacijos metu gautos informacijos, taigi jam turi būti pateikta ir rašytinė, internetinė informacija, prie kurios pacientas gali sugrįžti kelis kartus.

Pagalba ligonio šeimai – tai geros palaikomosios (paliatyviosios) priežiūros požymis. Artimiesiems reikia suteikti informacijos apie ligą, skiriamą gydymą bei prognozę: išaiškinti ligos pobūdį (užkrečiama, infekcinė ar ne); paaiškinti, kaip jie galės ir pajėgs slaugyti ligonį namuose; kaip maitinti ligonį; kur kreiptis, kilus krizei, kada kviešti gydytoją; kaip duoti ligoniui vaistus; kaip kalbėti su ligoniu, šeimos nariais, vaikais, šeimos draugais apie galimą mirtį, paciento ligą ir būklę. Šeimos nariai patys baiminasi dėl savo sveikatos, bet to nepasako, graužiasi dėl neišspręstų tarpusavio santykių su ligoniu problemų, nežino, kaip gyvens po jo mirties, turi finansinių sunkumų. Svarbi ir aplinkos įtaka: jie abejoja, ar gerai daro, kad slaugo ligonį namuose, nerimauja, ką žmonės pagalvos apie ligonio priežiūrą, nežino, ar reikia priimti draugų ir kaimynų pagalbą, patarimus, ką kviešti į laidotuves. Visais palaikomosios priežiūros (paliatyviosios pagalbos) etapais komandos nariai turėtų užtikrinti, kad tiek ligonis, tiek jo šeimos nariai sulauks tiek dėmesio ir laiko, kiek jo jiems reikia.

PLAUČIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ LIGONIŲ STEBĖJIMAS

Po radikalaus gydymo plaučių vėžio atkryčio dažnis pirmus ketverius metus yra 6–10 proc. per metus, vėliau sumažėja iki 2 proc. Antro pirminio plaučių vėžio dažnis šiems ligoniams sudaro 1–6 proc. per metus. 12,8 proc. ligonių po plaučių vėžio operacinio gydymo reikia pakartotinai stacionarizuoti 1 mėnesio laikotarpiu dėl komplikacijų (kvėpavimo nepakankamumo, pneumonijos, pneumotorakso ar širdies ir kraujagyslių komplikacijų). Ligoniams, kuriems taikytas sisteminis gydymas (chemoterapija, taikinių terapija ir kt.), liga dažniausiai progresuoja po kelių ar keliolikos mėnesių. Todėl ilgalaikis individualus plaučių vėžio sergančio ligonio stebėjimo planas po taikyto gydymo, ypač radikalaus, turi būti sudarytas kiekvienam ligoniui, jei tikimasi, kad jis išgyvens ilgiau nei 3 mėnesius.

- Rekomenduojama, kad ligonį gydęs gydytojas būtų atsakingas už tolesnį jo stebėjimą ir, esant reikalui, papildomo tyrimo ir gydymo organizavimą.
- Rekomenduojama skatinti ligonį mesti rūkyti.
- Stebinti ligonius, kuriems buvo taikytas radikalus plaučių vėžio gydymas, siekiama kelių tikslų:
 - ◊ nustatyti taikyto radikalaus gydymo komplikacijas (ypač 3–6 mėn. laikotarpiu);
 - ◊ nustatyti naviko atkrytį;
 - ◊ nustatyti antrą pirminį naviką (angl. *second primary*).
- Dėl taikyto radikalaus gydymo komplikacijų rekomenduojamas dažnesnis ankstyvas ligonių tikrinimas. Nors literatūroje nenurodoma intervalų, mes rekomenduojame ligonius tikrinti po 1, 3 ir 6 mėnesių.
- Siekiant nustatyti naviko atkrytį ar antrą pirminį naviką po radikalaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo rekomenduojama ligonius tikrinti kas 6 mėn. pirmuosius dvejus metus, atliekant klinikinį ištyrimą ir krūtinės ląstos ir pilvo KT bent 12 ir 24 stebėjimo mėnesį, vėliau kartą per metus atliekant klinikinį ištyrimą ir krūtinės ląstos bei pilvo KT.
- Siekiant nustatyti naviko atkrytį ar antrą pirminį naviką po radikalaus smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo rekomenduojama ligonius tikrinti kas 3–6 mėnesius pirmuosius dvejus metus, vėliau kartą per metus atliekant klinikinį ištyrimą ir krūtinės ląstos ir pilvo KT.
- KT yra reikšmingai jautresnis tyrimo metodas, palyginti su krūtinės ląstos rentgenograma.

Per pirmus dvejus metus rekomenduojama atlikti įprastinių dozių KT su kontrastine medžiaga, vėliau galima atlikti ir mažų dozių KT.

- Nėra bendro sutarimo, kaip stebėti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius po neradikalaus plaučių vėžio gydymo. Mūsų rekomendacija – tikrinti kas 1,5–3 mėnesius, dažniau stebėti rekomenduotina geros funkcinės būklės ligonius, kuriems buvo atsakas į pirmos eilės antinavikinį gydymą ir galimas antros ir vėlesnės eilės gydymas.
- Išplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius, kuriems nebuvo taikytas radikalus gydymas, rekomenduojama tikrinti kas 2–3 mėnesius.
- Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kuriems nebuvo taikytas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas, rekomenduojama galvos smegenų rezonanso tomografija kas 3 mėnesius pirmus šešis mėnesius ir kas 6 mėnesius po to.
- Naujus vėžinio proceso progresavimo simptomus nustatęs gydytojas turėtų kuo skubiau siųsti ligonį pas stebėjamą vykdantį gydytoją.
- Citologinis skreplių tyrimas, kraujo ir biocheminiai tyrimai, naviko žymenų tyrimas, PET-KT su ^{18}F -FDG, bronchoskopija stebėjimo metu nėra standartiniai tyrimai ir rutiniškai atlikti nerekomenduojami.

LITERATŪRA

1. Aizenas M. Piktybinių navikų išplitimo įvertinimas (TNM sistema). Vilnius, 2001, 160 p.
2. Antonelli G, Priolo D, Vitale F, Ferrau F. Locally advanced non-small cell lung cancer: different strategies for different diseases. *Ann Oncol* 2006; 17: 24-27.
3. Armstrong P, Wilson AG, Dee P (ed.). *Imaging of diseases of the chest*. Mosby, St. Louis, 2002. p. 358-79.
4. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 351-360.
5. Auchincloss SS, Baile WF, et al. Quick reference for Oncology clinicians: The psychiatric and psychological Dimensions of cancer symptom management. American Psychosocial Oncology Society (APOS). IPOS Press. ISBN-10-0-9785319-0-6. ISBN-13 978-0-9785319-0-4. 2006.
6. Azzoli CG, Baker SH, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
7. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer. A systemic review. *JAMA* 2012; 307(22): 2418-2429.
8. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, et al. UK lung screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011; 66: 308-313.
9. Beamis JF, Mathur PN, Metha AC. *Interventional pulmonary medicine*. Marcel Dekker, 2004.
10. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25: 1475-1484.
11. Bolliger CT, Mathur PN. *Interventional bronchoscopy*. Karger, 2000.
12. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998; 11: 198-212.
13. Bria E, Cerbelli A, Trovo MG, et al. Non-small cell lung cancer: early stages. *Ann Oncol* 2006; 17: 17-21.
14. Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of the non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1223-1229.
15. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
16. 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.
17. Chao KSC, Perez CA, Brady LW, editors. *Radiation Oncology. Management decisions*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
18. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
19. Choi NC. Cancer of intrathorax. In: Wang CC, editor. *Clinical Radiation Oncology. Indications, Techniques, and results*. 2nd ed. New York: Wiley – Liss; 2000. p 295-333.
20. Cieszanowski et al. MR Imaging of Pulmonary Nodules: Detection Rate and Accuracy of Size Estimation in Comparison to Computed Tomography. *PLoS ONE* 11(6): e0156272. doi:10.1371/journal.pone.0156272.
21. Crino L, Weder W, Meerbeek 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.
22. 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.
23. Dail DH, Hammar SP, Thomas V. *Pulmonary Pathology Tumors*; Colby, 1994.
24. De Petris L, Crino L, Scagliotti GV, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 36-41.
25. Decker RH, Tanque LT, Colasanto JM, et al. Evaluation and definitive management of medically inoperable early stage non-small cell lung cancer. *Oncology* 2006; 20: 899-905.
26. Del Fabbro E, Inui A, Strasser F. *Cancer Cachexia*. Springer Healthcare. ISBN 978-1-908517-72-2. 2012.
27. Detection of lung nodules on Digital chest radiographs. *Radiology*, 2002; 223: 199-203.
28. Deterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung cancer staging project: summary of proposals for revisions of the classification of lung cancer with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (5): 639-650.
29. Deterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung cancer staging project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (5): 651-665.
30. Deterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC Lung cancer staging project: background data and proposals for the classifications of lung cancer with separate tumor nodules in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (5): 681-692.
31. Deterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (5): 7s-37s.
32. Deterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, et al. The IASLC Lung cancer staging project: background data and

- proposals for the application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (5): 666-680.
33. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 3 suppl, 1S-422S.
 34. Dingemans A-M C, Fruh M, Ardizzoni A. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(7): 839-853.
 35. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7 (9): 719-727.
 36. Driver LC. Case studies in breakthrough pain. *Pain Med* 2007; 8(suppl 1): S14-S18.
 37. EANM Principles and Practice of PET/CT A technologist's Guide Part 1 2010: 37-51; 81-86.
 38. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO consensus conference in lung cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 1573-1588.
 39. Establishing a Chest MRI Practice and its Clinical Applications: Our Insight and Protocols. Lee CU, White DB, Sykes AM. *J Clin Imaging Sci.* 2014 Mar 21; 4:17. doi: 10.4103/2156-7514.129288. eCollection 2014.
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-247.
 41. Ernst A, Herth FJF. Endobronchial ultrasound. An atlas and practical guide. Springer, 2009.
 42. eUpdate – early ad locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treatment recommendation. <http://www.esmo.org/guidelines>.
 43. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version1.0 Eur J Nucl Med Mol Imaging DOI 10.1007/s00259-009-1297-4.
 44. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor imaging: version 2.0 Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 328-354.
 45. Ferrara R, Mezquita L, Besse B. Progress in the management of advanced thoracic malignancies in 2017. *J Thorac Oncol* 2018, doi: 10.1016/j.tho.2018.01.002.
 46. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
 47. Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International association for the study of lung cancer computed tomography screening workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 10-19.65.
 48. Fischer JR, Ohnmacht U, Rieger N, Zemaitis M, Stoffregen C, Manegold C, Lahm H. Prognostic significance of RASSF1A promoter methylation on survival of non-small cell lung cancer patients treated with gemcitabine. *Lung Cancer* 2007; 56 (1): 115-23.
 49. Fisher B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361: 32-9.
 50. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49: 480-508.
 51. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (16): 3016-3024.
 52. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
 53. Gebbia V, Galetta D, De Marinis F. Non-small cell lung cancer patients with ECOG PS2: unsolved questions and lessons from clinical trias. *Ann Oncol* 2005; 16: 123-131.
 54. Gervais R, Rosell R, Vergnenegre A, et al. The EURTAC (European Tarceva* vs Chemotherapy) study: interim results of a phase III randomized trial of erlotinib vs chemotherapy (CT) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations. *J Thorac Oncol* 2011; 6: S314.
 55. Rami-Porta R. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology, 2nd ed. 2016, 262 p.
 56. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078-2092.
 57. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-smallcell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2518-2527.
 58. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, 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(1): 39-51.
 59. Govindan R (ed). American Society of Clinical Oncology. 2011 Educational book. 2011.
 60. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an International Expert Panel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3125-3137.
 61. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1608-1632.
 62. Hana N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1589-1597.
 63. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. The International early lung cancer action program investigators.

- Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-1771.
64. Hirsch FR, Janne PA, Eberhardt WE, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer. *Status* 2012. *J Thorac Oncol* 2013; 8(3): 373-384.
 65. Horeweg N. et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* (2014) 15(12): 1332-41.
 66. Hoop B. et al. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* (2012) 265(2): 611-6.
 67. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2220-2229.
 68. Hotta K, Matsuo K, Kiura K, et al. Advances in our understanding of postoperative adjuvant chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 144-150.
 69. Implementing a timed lung cancer diagnostic pathway. A handbook for local health and care systems. NHS England. April 2018.
 70. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB, Stewart DJ, Kurzrock R. Novel Therapeutic Targets in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1601–1612.
 71. Joseph K. Lee (ed.) Computed body tomography with MRI correlation Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.p129-54.
 72. Juozaitytė E, Inčiūra A, Norkus D. Piktybinių navikų spindulinė terapija. Vilnius: „Vaisių žinios“; 2003.
 73. Juozaitytė E, Skorupskienė D. Onkologinio skausmo malšinimo principai ir metodai. *Skausmo medicina*. Kaunas 1998; p.124-131.
 74. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007; 214(1): 73-80.
 75. Komaki R, Travis EL, Cox JD. The Lung and Thymus. In: Cox JD, Ang KK, editors. *Radiation Oncology Rationale, Technique, Results*. 8th ed. Mosby; 2003. p. 399-426.
 76. Kurihara Y. et al. MRI of Pulmonary Nodules. *AJR* 2014; 202: W210–W216. DOI:10.2214/AJR.13.11618.
 77. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Posoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 2998-3006.
 78. Lam B, Wong MP, Fung SL, Lam DCL, Wong PC, Mok TYW, Lam FM, Ip MSP, Ooi CGC, Lam WK. The clinical value of autofluorescence bronchoscopy for the diagnosis of lung cancer. *Eur Respir J* 2006; 28: 915–919.
 79. Lantuejout S, Sound-Tsao M, Cooper WA, et al. PD-L1 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC pathology committee. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (4): 499-519.
 80. Lardinis D, Suter H, Hakki H, et al. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systemic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80 (1): 268-274.
 81. Lietuvos vėžio registras. www.is.lt/cancer_reg/.
 82. Lin EC, Alavi A. PETand PET/CT a clinical guide. Thieme 2008; 143-154.
 83. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Guideline from the College of American pathologist, International association for the study of lung cancer, and Association for molecular pathology. *J Torac Oncol* 2013. Published Ahead-of-Print. Pasiecta www.iascl.org.
 84. Lindeman NI, Philip T, Cagle PT, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors. Guideline from the College of American pathologist, International association for the study of lung cancer, and Association for molecular pathology. *J Torac Oncol* 2018. Published Ahead-of-Print. Pasiecta www.iascl.org.
 85. Looking forward to cancer pain relief to all. International Consensus on the management of cancer pain. WHO Collaborating Centre for Palliative Cancer Care, Oxford, UK, 1997.
 86. Lung cancer: Diagnosis and management. *American Family Physician*, 2007; 75: 56-63.
 87. Lung cancer in adults. Quality standart. Published 26 March 2012. Available from: www.nice.org.uk/guidance/qs17.
 88. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
 89. Management of Cancer pain. Clinical practice guideline No.9/U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication No.94-0592, March 1994.
 90. Marchetti A, Ardizzoni A, Papotti M, et al. Recommendations for the analysis of ALK gene rearrangements in non-small-cell lung cancer. A consensus of the Italian association of medical oncology and the Italian society of pathology and cytopathology. *J Thorac Oncol* 2013, 8: 352-358.
 91. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
 92. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2019; 393: 1819-1830.
 93. Mountain CF. Revision in the International staging system for staging lung cancer. *Chest* 1997, 111(6): 1710-1717.
 94. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002; 23 (1): 103-121.

95. MRI of the lung (2/3). Why... when... how? J. Biederer & M. Beer & W. Hirsch & J. Wild & M. Fabe. *Insights Imaging* (2012) 3:355–371 DOI 10.1007/s13244-011-0146-8.
96. Naidich DP. (ed.). *Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Thorax*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999. p. 294-341.
97. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: A statement from the Fleischner society. *Radiology* 2013; 266: 304-317.
98. National Cancer Institute. Treatment statement for Health professionals. Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. Pasiecta www.cancer.gov.
99. National Health and Medical Council. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer. Pasiecta www.nhmrc.gov.au/publications.
100. National Institute for Clinical Excellence. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer. London Pasiecta www.nice.org.uk.
101. National optimal lung cancer pathway for suspected and confirmed lung cancer: referral to treatment. Update 2020 version 3.0. NHS England.
102. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer – 2022. Pasiecta www.nccn.org.
103. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. – 2022. Pasiecta www.nccn.org.
104. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung cancer screening - 2022. Pasiecta www.nccn.org.
105. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Nat Cancer Inst.* 2000; 93 (3): 205-16.
106. Novello S, Barlesi F, Califano R, 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.
107. Onkologija ir hematologija. LSMU MA MF Onkologijos institutas. Vadovėlis. Vitae Litera. Kaunas. ISBN 978-609-454-126-1. 2014. p. 252-269.
108. Optimal care pathway for people with lung cancer. Endorsed by Australian Government Cancer Australia Cancer Council 2016. Available from: www.cancer.org.au/ocp.
109. Opioids in cancer pain. (Ed. by Caren Forbes). Oxford Pain Management Library. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-921880-6. 2007
110. Paice JA, Bell RF, et al. Cancer pain. IASP Press. ISBN 978-0-931092-81-7.2012.
111. Pain 2005. An updated review. Refresher course syllabus. Pain and palliative care in cancer patients. International Association for the Study of Pain. IASP Press, Sydney, Australia, 2005.
112. Palliative medicine advanced course. Abstracts. Puszczzykowo, May 24-29, 1998.
113. Palliative practices. An interdisciplinary Approach. Elsevier Mosby./K.K.Kuebler. M.P.Davis. C.D.Moore/. USA. 2005.175-176. 247-268.
114. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC elderly task force, lung cancer group and international society for geriatric oncology. *Ann Oncol* 2014; 25: 1270-1283.
115. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, editors. *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
116. Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT (ed.). *Lung cancer: Principles and practice*. 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006.
117. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7): vii56-vii64.
118. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1628-1624.
119. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2040-2051.
120. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018, updated 2019; 29 (4): iv192-iv237.
121. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Sakalauskas R (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gailys R, Janilionis R, Juozaityte E, Malakauskas K, Miliauskas S, Rubikas R, Skorupskienė D, Šaraukas V, Žemaitis M. Kaunas, 2007.
122. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Basevičius A, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Juozaitytė E, Malakauskas K, Miliauskas S, Pangonyte D, Rubikas R, Sakalauskas R, Skorupskienė D, Šaraukas V, Žemaitis M (redaktorius). Kaunas, 2011.
123. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gudiniavičienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Mačinskas Š, Malakauskas K, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Sakalauskas R, Skorupskienė D, Šaraukas V, Ščiupokas A. Kaunas, 2013.
124. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė

- L, Jaruševičius L., Gudinavičienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Valius L., Malakauskas K, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Sakalauskas R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A., Zaveckienė J. Kaunas, 2016.
125. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Jaruševičius L., Gudinavičienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Valius L, Malakauskas K, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Sakalauskas R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A, Vagulienė N, Zaveckienė J. Kaunas, 2018.
 126. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gradauskas P, Jaruševičius L., Gudinavičienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Valius L, Malakauskas K, Matulionė J, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Poškienė L, Pranas D, R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A, Vajauskas D, Vagulienė N, Valius L, Zaveckienė J. Kaunas, 2020.
 127. Polo V, Besse B. Maintenance strategies in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): which patients, with which drugs? *Ann Oncol* 2014; 25: 1283-1293.
 128. Portenoy RK et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81(1-2):129
 129. 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.
 130. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialist Group. *Lancet* 1998; 352 (9124): 257-263.
 131. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64, Suppl 2:e1-e164.
 132. Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computer Tomography of the body. Georg Thieme Verlag, Thieme, New York 2003. p. 243-69.
 133. Reck M, Pawel J, Zatlouk P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
 134. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 00: 1-13.
 135. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 537-546.
 136. Regionala cancercentrum i samverkan. Regionala cancercentrum i samverkan. Sveriges kommuner och Landsting, 2018. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-ochlungsack/vardprogram/gallande-vardprogram/14.-behandling-sammanfattanderekommendationer/>.
 137. Remon J, Passiglia F, Ahn MJ, et al. Immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: review of the existing evidence by an IASLC expert panel and recommendations. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (6): 914-947.
 138. Remon J, Soria J-C, Peters S. 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 (12): 1637-1642.
 139. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (3): 153-158.
 140. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361.
 141. Rosti G, Bevilacqua G, Bidol P, et al. Small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:5-10.
 142. Rudin CM, Ismaila N, Hann C, et al. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American College of Chest Physicians Guidelines. *J Clin Oncol* 2015.
 143. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
 144. Savelli G, Maffioli L, De Deckere E. Et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001; 45 (1): 27-37.
 145. Šeškėvičius A. Paliatyviosios pagalbos teikimo namuose rekomendacijos. Vitae Litera. Kaunas. ISBN 978-609-454-185-8. 2015. p. 12-21.
 146. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 319-323.
 147. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem*. 2006; 42: 1-41.
 148. Schneider JB, Ismaila N, Aerts J, et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38 (7): 753-766.
 149. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. Pasiakta www.sign.ac.uk
 150. Shepherd FA, Fdancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2095-2103.
 151. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (2): 123-132.
 152. Symptom relief in terminal illness. WHO. Geneva, 1998.

153. Skorupskienė D. Onkologinių ligų sukeltos skausmo konservatyvaus gydymo gairės. *Medicina* 2004; 40 (9): 917-923.
154. Skorupskienė D. Skausmas onkologijoje. *Profilaktinė medicina ir sveikata* 2004; 3: 25-26.
155. Skorupskienė D. Išplitusio vėžio paliatyvaus gydymo ir priežiūros (slaugos) galimybės. *Methodological guidelines. CD.KMU.VU ME. Nuotolinių tobulinimosi kursų programos internų vadovams. Kaunas. ISBN 978-9955-686-56-9. 2007.*
156. Skorupskienė D. Opioidų išrašymo atmintinė. ISBN 978-9955-608-41-7. 2007.
157. Skorupskienė D. Skausmo malšinimas ir paliatyvus gydymas. *Textbook. Onkoginekologija. ISBN 978-9955-686-48-4. 2007, p. 133-142.*
158. Skorupskienė D, Buterlevičiūtė J ir kt. Vėžio sukeltas skausmas. *Diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Lietuvos gydytojo žurnalas. 2011; 43(9):76-81.*
159. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med. 2018; 378: 2288–2301.*
160. Sorensen M, Pijs-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.
161. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-392.
162. Spiro SG (ed.). *Lung cancer. Eur Respir Mon* 2001, p. 329.
163. Spiro SG (ed.). *Thoracic malignancies. Eur Respir Mon* 2009, vol 44 p. 434.
164. Stahel R, Thatcher N, Fruh M, et al. 1st ESMO consensus conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1973-1980.
165. Suspected cancer: recognition and referral. Published 23 June 2015. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng12.
166. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Berlin: The Association of the Scientific Medical Societies in Germany, German Cancer Society and German Cancer Aid; 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
167. The IAHPIC Manual of Palliative Care. 2nd edition. 2004 www.hospicecare.com/manual
168. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
169. TNM classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002.
170. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart* 2015. Pasiekta www.pathologyoutlines.com.
171. Trodella L, D'Angelillo RM, Granone P. Multimodality treatment in locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 32-33.
172. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; WHO classification of Tumours, 2005.*
173. Twycross R. *Symptom management in advanced cancer. 2nd edition. Radcliffe Press, Oxford. 1997.*
174. Twycross R, Wilcock A, Thorp S. *Palliative care formulary. PCF1. Radcliffe Medical Press. Oxford. 1999.*
175. Vaguliene N, Zemaitytis M, Sarauskas V, et al. The role of mutation status of the epidermal growth factor receptor gene in advanced non-small cell lung cancer. *Medicina* 2012; 48(4): 175-181.
176. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25: 1462-1474.
177. Wang et al. Lung cancer screening using MRI. *J Thorac Dis* 2014; 6(9):1340-1348.
178. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous nonsmall-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol. 2019; 20: 924–937.*
179. Wozniak AJ, Schiller JH. *Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: improving cure rates with chemotherapy and other innovative therapies. 42nd annual meeting of American Society of Clinical Oncology. 2006 Educational book. Alexandria, VA, 2006.*
180. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Efficacy results from the randomized phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8): viii6.

Įšleido UAB „Medicinos spaudos namai“,
 Karaliaus Mindaugo pr. 7, 44033 Kaunas
 Tiražas 300 vnt.

