

Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos



Kaunas
2026

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

Aštuntasis atnaujintas ir papildytas leidimas

Kaunas
2026

Aprabavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos
Medicinos fakulteto taryba ir LSMU leidybos komisija 2026-04-02
Protokolas Nr. 4/2026

Autoriai:

Marius Žemaitis (redaktorius), Vytautas Ankudavičius, Vytis Bajoriūnas, Algidas Basevičius, Alvydas Česas, Laima Dobrovolskienė, Povilas Jakuška, Laimonas Jaruševičius, Elona Juozaitytė, Erika Korobeinikova, Sigita Liutkauskienė, Saulius Lukoševičius, Kęstutis Malakauskas, Jurgita Matulionė, Skaidrius Miliauskas, Lina Poškienė, Aurimas Rapalavičius, Dalia Skorupskienė, Valdas Šarauškas, Arūnas Ščiupokas, Donatas Vajauskas, Neringa Vagulienė, Leonas Valius, Jurgita Zaveckienė.

Recenzentai:

Arturas Inčiūra
Kristina Biekšienė

Viršelyje – L. Poškienės, L. Jaruševičiaus, V. Bajoriūno ir V. Ankudavičiaus nuotraukos.

Rekomendacijos skirtos:

gydytojams pulmonologams, gydytojams krūtinės chirurgams, gydytojams onkologams radioterapeutams, gydytojams onkologams chemoterapeutams, gydytojams radiologams, gydytojams patologams, vidaus ligų gydytojams, šeimos gydytojams, šių specialybių rezidentams bei medicinos studentams.

Bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos
integralios bibliotekų informacinės sistemos (LIBIS)
portale ibiblioteka.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	1
IŽANGA.....	6
PLAUČIŲ VĖŽIO EPIDEMIOLOGIJA	7
PLAUČIŲ VĖŽIO RIZIKOS VEIKSNIAI, PROFILAKTIKA IR GYVENTOJŲ PATIKRA.....	7
PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGINĖ IR MOLEKULINĖ KLASIFIKACIJA BEI DIAGNOSTIKA.....	9
KLINIKINĖ PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA.....	16
PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI: PACIENTO KELIAS.....	19
PAVIENIŲ (SOLITARINIŲ) IR DAUGINIŲ DARINIŲ PLAUČIUOSE DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS.....	35
PLAUČIŲ VĖŽIO IŠPLITIMO VERTINIMAS.....	40
RADIOLOGINIAI TYRIMAI	46
RADIOLOGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO DINAMIKOS IR GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS.....	53
BENDRIEJI PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI.....	55
CHIRURGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	64
SPINDULINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	70
PLAUČIŲ VĖŽIO SISTEMINIS GYDYMAS (CHEMOTERAPIJA, TAIKINIŲ IR IMUNOTERAPIJA).....	77
KOMBINUOTASIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	106
MEDIKAMENTINIO PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI IR JŲ GYDYMO TAKTIKA.....	113
GERIAUSIA PALAIKOMOJI PAGALBA IR PALIATYVUSIS GYDYMAS.....	121
VĖŽIO SUKELTO SKAUSMO MALŠINIMAS.....	122
PLAUČIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ LIGONIŲ STEBĖJIMAS.....	132
LITERATŪRA.....	134

SANTRUMPOS

- AUC – plotas po kreive (angl. *area under curve*)
- ALK – anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*)
- ASPĮ – asmens sveikatos priežiūros įstaiga
- BRAF – onkogenas B-RAF, serino / treonino baltymo kinazė B-RAF(angl. *proto-oncogene B-RAF, serine / treonine-protein kinase*)
- 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 21-1
- CK – citokeratinas, epitelinių navikų imunohistocheminis žymuo
- CNS – centrinė nervų sistema
- CTV – klinikinis taikinio tūris (angl. *clinical target volume*)
- DGSK – daugiadalykė gydytojų specialistų komanda
- EANM – Europos branduolinės medicinos asociacija (angl. *European Association of Nuclear Medicine*)
- EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endobronchial ultrasound*)
- ECOG – 1) Rytų kooperatinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
2) šios grupės pasiūlyta pacientų funkcinės būklės vertinimo schema
- EGFR – epidermio augimo veiksnio receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*)
- EORTC – Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)
- ESMO – Europos medicinos onkologų draugija (angl. *European Society of Medical Oncology*)
- ERS – Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*)
- ES – Europos Sąjunga
- ESR – Europos radiologų draugija (angl. *European Society of Radiology*)
- EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endoscopic ultrasonography*)
- FDA – Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and drug administration*)
- ¹⁸F-FDG – radioaktyviuoju fluoru žymėta fluorodeoksigliukozė
- ⁶⁸Ga-DOTATOC – radioaktyviuoju galiu žymėti somatostatino analogai
- GTV – naviko švitinimo tūris (angl. *gross tumor volume*)
- HMB-45 – melanocitinės kilmės navikų imunohistocheminis žymuo
- IASLC – Tarptautinė plaučių vėžio tyrimų draugija (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*)
- IMRT – kintamo intensyvumo spindulinė terapija (angl. *intensity modulated radiotherapy*)
- ITV – vidinis taikinio tūris (angl. *internal target volume*)

KT – kompiuterinė tomografija
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
MDKT – mažų dozių kompiuterinė tomografija
MET – MET onkogenas, tirozino receptoriaus kinazė (angl. *MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*)
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
NCCN – Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinis išsamus vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*)
NTRK – neurotrofinė tirozino receptoriaus kinazė (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*)
PD-1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis baltymas (angl. *programmed death 1*)
PD-L1 – savalaikės ląstelių žūties 1-asis ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*)
PET – pozitronų emisijos tomografija
PSA – prostatos specifinis antigenas, imunohistocheminis žymuo
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
PTV – planuojamas apšvitinti taikinio tūris (angl. *planning target volume*)
RCRI – rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai indeksas (angl. *revised cardiac risk index*)
RECIST – solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijai (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*)
RET – tirozino receptoriaus kinazė (angl. *rearranged during transfection*)
ROS1 – ROS 1 onkogenas, tirozino receptoriaus kinazė (angl. *c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase*)
SINAPT – sinaptofizinas, neuroendokrininės kilmės navikų imunohistocheminis žymuo
SBRT – stereotaksinė spindulinė terapija (angl. *stereotactic body radiotherapy*)
SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *single photon emission tomography with computed tomography*)
SPOPT SPI – specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikianti sveikatos priežiūros įstaiga
STS – Krūtinės chirurgų draugija (angl. *Society of Thoracic Surgeons*)
SUV – standartizuota kaupimo vertė (angl. *standardised uptake value*)
TBB – transbronchinė biopsija
TENS – transkutaninė elektrinė neurostimuliacija
TTB – transtorakalinė biopsija
TTF-1 – skydliaukės transkripcijos faktorius 1, imunohistocheminis žymuo, būdingas pirmi-
niam 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, suvienodinti 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 aštuntąsias 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 vėžio gydymas išlieka viena dinamiškiausių onkologijos sričių, todėl ankstesnes rekomendacijas buvo būtina atnaujinti apžvelgiant svarbiausias prigijusias naujoves.

Plaučių vėžio profilaktika, ankstyva diagnostika ir atrankinė patikra yra viena iš prioritetinių sričių naujame Europos Sąjungos kovos su vėžiu plane. Kai kuriose Europos Sąjungos šalyse jau yra įdiegtos nacionalinės plaučių vėžio patikros programos, kitose, taip pat ir Lietuvoje, vykdomos ar jau atliktos bandomosios programos. Tačiau, kol nėra patvirtinta nacionalinė plaučių vėžio patikros programa Lietuvoje, šiose rekomendacijose paliekame tikslinės plaučių vėžio atrankinės patikros gaires, kurios sėkmingai pritaikytos daugelyje Europos Sąjungos šalių ir yra patvirtintos Lietuvoje Plaučių vėžio metodiniame dokumente. Tikimės, kad netolimoje ateityje galėsime pristatyti ir nacionalinę plaučių vėžio atrankinės patikros programą.

Atrandant vis daugiau molekulinį plaučių vėžio taikinių, išsiaiškinant gydymo veiksmingumą ar atsparumą lemiančius mechanizmus, tobulėja patologijos ir molekulinės biologijos technologijos, vis didesnis dėmesys skiriamas naujos kartos sekoskaitos tyrimams, jie tampa standartine praktika ir mūsų klinikiniam darbe.

Siekdami suvienodinti plaučių vėžio išplitimo vertinimą, šiose plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijose pirmą kartą pristatome atnaujintą 9-ąją TNM klasifikaciją.

Plaučių vėžio rezektabilumas, ypač lokaliai išplitusios ligos, išlieka vienas iš labiausiai diskusijų keliančių klausimų, todėl atliepdami tarptautines tendencijas, ypač imunoterapijos eroje, pateikiame naujas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezektabilumo kriterijų gaires. Imunoterapija plačiai pradėta taikyti gydant ne tik išplitusį, bet ir ankstyvą rezektabilų plaučių vėžį perioperaciniu laikotarpiu, prasiplėtė plaučių vėžio rezektabilumo ribos, todėl iš esmės atnaujinome plaučių vėžio kombinuotojo gydymo gaires.

Nauji vaistų klinikiniai tyrimai plečia taikinių terapijos ir imunoterapijos arsenalą bei pritaikymo sritį, pastaraisiais metais buvo publikuota daug atnaujintų ir naujų plaučių vėžio tarptautinių rekomendacijų, todėl ir mes iš esmės atnaujinome daugumą diagnostikos ir gydymo algoritmų.

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 ir lemia didžiausią mirtinumą. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) projekto GLOBOCAN duomenimis, 2022 m. nustatyta 2,5 mln. naujų plaučių vėžio atvejų (12,4 proc. visų naujų vėžio atvejų). Plaučių vėžys – dažna vyrų sergamumo ir mirštamumo nuo vėžio priežastis. Didžiausias vyrų sergamumas registruojamas Rytų Azijoje (51,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Mikronezijoje ir Polinezijoje (50,6 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Rytų Europoje (49,8 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Pietų Europoje (40,8 atvejo 100 tūkst. gyventojų), o mažiausias sergamumas – Vakarų, Centrinėje ir Rytų Afrikoje (2,5, 2,9 ir 3,9 atvejo 100 tūkst. gyventojų). Didžiausias moterų sergamumas plaučių vėžiu registruojamas Šiaurės Amerikoje (30,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Rytų Azijoje (28,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų), Šiaurės ir Vakarų Europoje (25,9 ir 24,0 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 (1,5 ir 1,5 atvejo 100 tūkst. gyventojų). 2022 m. GLOBOCAN duomenimis, tarp plaučių vėžiu sergančių vyrų 45,6 proc. atvejų nustatyta adenokarcinoma, 29,4 proc. – plokščiųjų ląstelių karcinoma, 11,5 proc. – smulkialąstelinė karcinoma, 6,5 proc. – didelių ląstelių karcinoma, o tarp moterų 59,7 proc. atvejų nustatyta adenokarcinoma, 17,1 proc. – plokščiųjų ląstelių karcinoma, 9,7 proc. – smulkialąstelinė karcinoma, 6,5 proc. – didelių ląstelių karcinoma.

2022 m. nuo plaučių vėžio mirė 1,8 mln. žmonių (18,7 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų). Plaučių vėžys 89 šalyse yra pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis tarp vyrų ir 23 šalyse tarp moterų. Europos Sąjungoje 2022 m. nustatyta 319 tūkst. naujų plaučių vėžio atvejų, iš jų 203 000 vyrams ir 116 000 moterims, pagal amžių standartinis sergamumo rodiklis 2022 m. tarp vyrų buvo 94,5 atvejo 100 000 gyventojų, tarp moterų 44,1 atvejo 100 000 gyventojų.

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 moterys. 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. Elektroninė cigaretė – tai elektroninis inhaliatorius, pripildytas nikotino kartu su propileno gliukoliu arba augaliniu glicerinu. Elektroninėse cigaretėse nėra tabako, tačiau Jungtinių Amerikos Valstijų 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 (ES) dviejose valstybėse, Nyderlanduose ir Belgijoje, vykdyto didžiausios apimties ilgamečio atsitiktinių imčių tyrimo NELSON (*NEderlands Leuvens Screening ONderzoek*) duomenimis, patikra taikant mažų dozių KT reikšmingai sumažino mirtingumą nuo plaučių vėžio tarp tikslinės grupės žmonių, atitinkančių aiškiai apibrėžtus didelės rizikos kriterijus (50–75 metų asmenys, rūkantys ≥ 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. 2025 metų Europos medicinos onkologų draugijos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) gairėse plaučių vėžio patikra rekomenduojama 55–74 metų rūkantiems (> 30 pakmečių) ar metusiems rūkyti paskutinių 15 metų laikotarpiu asmenims.

2022 m. gruodžio 9 d. ES Taryba pateikė bendras plaučių vėžio patikros rekomendacijas. Šios rekomendacijos siūlo ES valstybėms narėms apsvarstyti galimybę įdiegti plaučių vėžio patikros programas, skirtas didelės rizikos grupei priskiriamiems asmenims. Plaučių vėžio patikra rekomenduojama 50–75 m. amžiaus asmenims, rūkantiems ar metusiems rūkyti per paskutinius 15 metų, kurių rūkymo stažas yra 30 pakmečių (tai atitinka rūkymą po 20 cigarečių per dieną 30 metų). Plaučių vėžio patikrai kaip pagrindinį metodą rekomenduojama naudoti

mažų dozių KT. Siekiant įgyvendinti plaučių vėžio patikrą, ES valstybės narės yra raginamos ištirti plaučių vėžio patikros įgyvendinimo galimybes ir efektyvumą ir susieti patikrą su pirminės bei antrinės prevencijos priemonėmis. Rekomenduojama plaučių vėžio patikros programą įgyvendinti laipsniškai, kad būtų užtikrinta kokybė ir lygiateisis prieinamumas prie patikros. Šios ES rekomendacijos yra svarbus žingsnis siekiant ankstyvos plaučių vėžio diagnostikos ir geresnių gydymo rezultatų. ES skatina valstybes nares įgyvendinti šias gaires nacionaliniu lygiu, atsižvelgiant į savo sveikatos priežiūros sistemas ir turimus išteklius.

Kai kuriose ES šalyse (Kroatijoje, Lenkijoje, Čekijoje, Vokietijoje) jau yra įdiegtos nacionalinės plaučių vėžio patikros programos. Kitos ES valstybės šiuo metu dalyvauja SOLACE arba *EUCanScreen* projektuose, kurių tikslas – parengti gaires nacionaliniam diegimui; taip pat daugelyje šalių, taip pat ir Lietuvoje, vykdomos ar jau atliktos bandomosios programos.

Lietuvoje į bandomąją programą įtraukta 1 014 50–70 metų asmenų, neatsižvelgiant į rūkymą. 1,4 proc. tiriamųjų nustatyti įtartini ar labai įtartini židiniai plaučiuose.

Tačiau iki to laiko, kol Lietuvoje bus priimtos bendros plaučių vėžio patikros gairės, rekomenduojame toliau (pereinamuoju laikotarpiu) taikyti daugelyje ES 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“. Tikimės, kad netolimoje ateityje galėsime pristatyti ir nacionalinę plaučių vėžio atrankinės patikros programą.

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, molekulinius 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

Morfologinė klasifikacija ir diagnostika

Plaučių vėžio morfologinė diagnostika grindžiama 2021 metų PSO patvirtinta plaučių navikų klasifikacija (2 lentelė). 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

Atlikus smulkiasias biopsijas (transbronchinė biopsija, transtorakalinė biopsija, adatinė aspiracinė biopsija, atlikta stebint endobronchiniu 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,

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

1. Plokščiųjų ląstelių karcinoma:

- plokščiųjų ląstelių karcinoma;
- limfoepitelinė karcinoma.

2. Adenokarcinoma:

- minimaliai invazyvi adenokarcinoma (navikas iki 3 cm skersmens, invazyvus komponentas iki 5 mm skersmens);
- invazyvi nemucininė adenokarcinoma;
- invazyvi mucininė adenokarcinoma;
- koloidinė adenokarcinoma;
- fetalinė adenokarcinoma;
- žarninio tipo adenokarcinoma.

3. Neuroendokriniai navikai:

- smulkiųjų ląstelių karcinoma;
- didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma;
- tipinis karcinoidas;
- atipinis karcinoidas.

4. Adenoplokščialąstelinė (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;
 - hialinizuojanti šviesių ląstelių karcinoma;
 - mioepitelinė karcinoma.
-

smulkiosios biopsijos leidžia nustatyti šias pagrindines diagnozes (1 pav.):

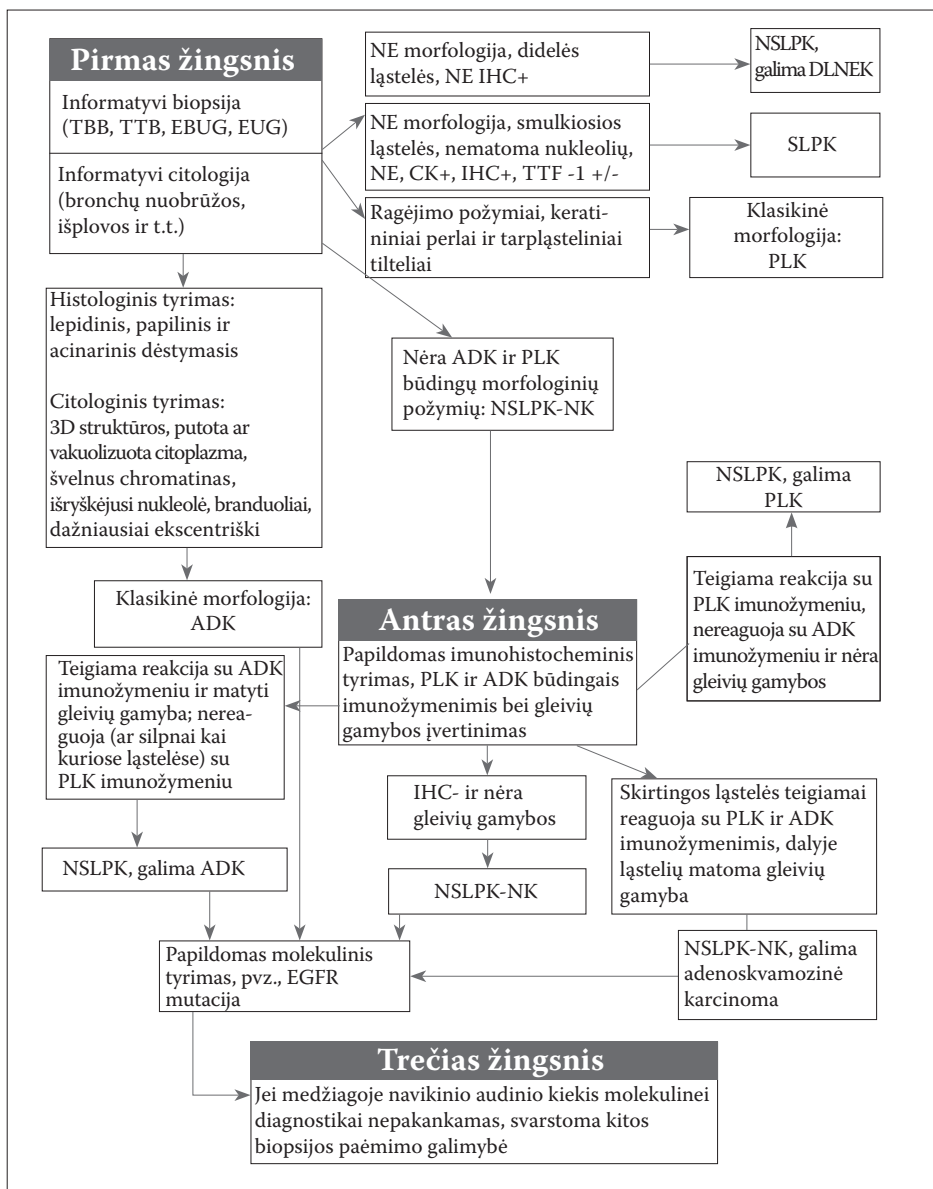
- Plokščiųjų ląstelių karcinoma – aiškūs plokščiųjų ląstelių karcinomos morfologiniai požymiai.
- Adenokarcinoma – aiškūs adenokarcinomos morfologiniai požymiai. Išvadoje taip pat pateikiamas vyraujantis histologinis tipas: mucininė, koloidinė, fetalinė ar žarninio tipo.
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, galimai plokščiųjų ląstelių karcinoma (jei navikinės ląstelės teigiamai reaguoja su plokščiųjų ląstelių epiteliui būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, galimai adenokarcinoma (jei navikinės ląstelės gamina gleives ir teigiamai reaguoja su liaukiniam epiteliui būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, neklasifikuojama kitaip (jei navikinės ląstelės negamina gleivių ir nereaguoja su liaukiniam bei plokščiųjų ląstelių epiteliui būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, kai nustatoma neuroendokriniam navikui būdinga morfologija ir teigiami neuroendokriniiniai žymenys – tikėtina didelių ląstelių neuroendokriniinė karcinoma.
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma kuriai būdingi plokščiųjų ląstelių karcinomos ir adenokarcinomos požymiai, 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 šėvinių 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 kreipiami 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.

Aprašant naviko morfologiją, nurodomi šie požymiai: navikinio audinio ląstelių sudėtis bei struktūra, pagrindžiančios naviko histologinį tipą bei diferenciacijos laipsnį; ar yra mitozų, nekrozė, įsiskverbimas į kraujagysles, limfagysles bei limfmazgius; 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 epiteliniais navikams atskirti), TTF-1 (plaučių navikams ir mezoteliomoms, metastazėms iš kitų organų atskirti), kalretininas (adenokarcinomai ir mezoteliomai atskirti), limfoproliferacinių navikų žymenys, neuroendokriniinės 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 išvadosis paremta plaučių vėžio diagnozė patvirtinama tik daugia-dalykio konsiliumo metu.



1 pav. Diagnozės nustatymo atliekant smulkiasias biopsijas algoritmas

NE – neuroendokrininės kilmės; IHC – imunohistochemija; ADK – adenokarcinoma; PLK – plokščiųjų ląstelių karcinoma; NSLPK – nesmulkųjų 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.

Molekulinių ir imuninių žymenų tyrimas

Molekulinių pažeidimų nustatymas, klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti prieš daugiau nei 20 m., šiandien yra įprastinė plaučių vėžio diagnostikos dalis. Nustatyta, kad molekulinės pažeidos yra tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinicinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą, pavyzdžiui, epidermio augimo veiksnio receptoriaus – EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) geno aktyvinančios mutacijos (tarp baltųjų rasės žmonių šių mutacijų pasireiškimo dažnumas siekia 10 proc.) susijusios su klinikiu EGFR tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumu, o anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės – ALK (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) geno translokacija (pažeidos dažnumas 5 proc.) ar ROS1 (angl. *c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase*) geno translokacija (pažeidos dažnumas 2–3 proc.) yra susijusios su klinikiu ALK inhibitorių veiksmingumu.

2018 metais Amerikos patologų kolegijos, Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų draugijos (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*, IASLC) ir Molekulinės patologijos draugijos atnaujintose plaučių vėžio molekulinio genetinio tyrimo gairėse buvo rekomenduojama ištirti EGFR geno mutacijas, ALK geno translokacijas ir ROS1 geno translokacijas visiems ligoniams. Kiti tyrimai – BRAF, MET, RET, ERBB2 (HER2), KRAS – buvo įvardijami kaip išplėstiniai galimi tyrimai, likę genų tyrimai priskirti prie mokslinių mažai tirtų sričių tyrimų.

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

Tirti smulkiųjų biopsijų medžiagą dėl EGFR geno mutacijų ir ALK translokacijų rekomenduojama adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą, sergantiems ligoniams. Jei ištyrus smulkiųjų biopsijų medžiagą nustatoma plokščiųjų ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, neklasifikuojama kitaip, ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama daugiadalykio konsiliumo sprendimu molekulinius tyrimus atlikti tais atvejais, kai negalima ekskliuduoti adenokarcinomos komponento ir yra klinikiniai predikciniai tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumo veiksniai (jaunas amžius, nerūkę ar buvę nedidelį rūkaliai – per metus surūkydavę mažiau nei 15 cigarečių pakelių ir kt.). Radikaliam pašalinus plaučių naviką operacijos metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą (pvz., adenoskvamozinę karcinoma), sergančius ligonius ir nerekomenduojama tirti plokščiųjų ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma ar didelių ląstelių karcinoma sergančių ligonių.

Nors molekulinio genetinio tyrimo gairėse dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno ar ROS1 geno translokacijų buvo rekomenduojama ištirti 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, šiandien rekomenduojama tirti ir ankstyvų stadijų rezektabiliu ar lokaliai išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius pacientus, kuriems numatoma taikyti adjuvantinę ar konsoliduojamąją (įtvirtinamąją) taikinių terapiją.

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

Atliekant morfologinį tyrimą rekomenduojama taikyti audinius tausojančius metodus, siekiant išsaugoti navikinį audinį detalies 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. Laisvosios DNR kraujyje tyrimas yra alternatyva audinio tyrimui. Tačiau, jei laisvosios DNR kraujo plazmoje tyrimas neigiamas, rekomenduojama ištirti navikinį audinį, nes laisvosios DNR kraujo plazmoje tyrimas pasižymi dideliu specifiskumu, bet mažesniu jautrumu (60–70 proc.). Laisvosios DNR kraujo plazmoje tyrimas nerekomenduojamas nustatant plaučių vėžio diagnozę. Rekomenduojama ištirti *EGFR* geno mutacijas, jos nustatomos ≥ 1 proc. dažnumu. 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 metodais, abu jie yra lygiaverčiai. Imunohistocheminio tyrimo metu svarbu užtikrinti kokybišką reakcijų atlikimą, pradedant reakcijos raiškos vertinimą pirmiausia testuojamos teigiama ir neigiama kontrolės. Navikinėse ląstelėse vertinama stipri grūdėta citoplazminė reakcija, procentinis teigiamų ląstelių kiekis nesvarbus. Vertinant svarbu identifikuoti navikines ląsteles, nevertinama švelni citoplazminė makrofagų reakcija, nervinių pluoštų ir ganglinių ląstelių reakcija, liaukinio epitelio reakcija, nekrozė, fonavimas. FISH tyrimo metu svarbu identifikuoti navikines ląsteles, vertinami nepersidengiantys branduoliai, kurių geras signalo intensyvumas.

Kadangi tyrimų kokybei būtinas navikinių ląstelių kiekis priklauso nuo 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.

2020 metų Europos medicinos onkologų draugijos (ESMO) naujos kartos sekoskaitos rekomendacijose nurodoma, kad išplitusiu neplokščijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų navikinį audinį ar kraujo plazmą rekomenduojama ištirti naujos kartos sekoskaitos tyrimu dėl pirmos klasės molekulinį pažaidų: *EGFR*, *MET* 14 egzono, *BRAF* V600E mutacijų bei *ALK*, *ROS1*, *NTRK* ir *RET* translokacijų. 2025 metų ESMO rekomendacijose nurodoma, kad turi būti ištirtos šios molekulinės pažaidos – *EGFR*, *MET* 14 egzono, *BRAF* V600E, *KRAS* G12C ir *HER2* mutacijas bei *ALK*, *ROS1*, *NTRK* ir *RET* translokacijos atliekant DNR ir RNR naujos kartos sekoskaitos tyrimą.

Lietuvoje nuo 2025 m. vasario 1 d. patvirtintas ir Valstybinės ligonių kasos kompensuojamas DNR naujos kartos sekoskaitos tyrimas, nuo 2026 m. jis papildytas RNR naujos kartos sekoskaitos tyrimais. Šiais tyrimais šiandien galima nustatyti platų molekulinį pažaidų spektrą, įskaitant taškines mutacijas, kopijų skaičiaus pokyčius, genų susiliejimus bei transkriptominius pokyčius, todėl jie tampa pagrindine personalizuotos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo planavimo dalimi. Šie tyrimai yra labai jautrūs ir reikalauja kokybinius standartus atitinkančio mėginio paruošimo. Tyrimas gali būti atliekamas iš parafine įlieto audinio ar plazmos. Parafine

įlieto audinio navikinių ląstelių kiekis turėtų sudaryti daugiau nei 10 procentų. Tyrimų rezultatai būna išsamūs, apima kliniškai aktualias molekulinės pažaidas ir atitinka šiuolaikinius molekulinės diagnostikos standartus. Platesnės apimties naujos kartos sekoskaitos tyrimas leidžia identifikuoti papildomus potencialiai kliniškai reikšmingus molekulinis pokyčius, todėl toks metodas laikomas perspektyviu, atsižvelgiant į nuolat didėjančią terapinių molekulių taikinių skaičių.

Predikcinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų savalaikės (programuotos) ląstelių žūties 1-ojo ligando (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) tyrimas 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 (gydymą pembrolizumabu, durvalumabu, nivolumabu ir kt.), nors ne visus imunoterapinius vaistus skiriant jį būtina tirti. PD-L1 (CD274) – I tipo membraninis baltymas, sudarytas iš 268 aminorūgščių, jo raiška būdinga sveikoms ląstelėms, o savalaikės ląstelių žūties baltymas (*programmed-death 1*, PD-1; CD279) pasižymi raiška citotoksiniuose T limfocituose ir kitose imuninės sistemos ląstelėse. Dalies navikų ląstelių paviršiuje taip pat vyksta PD-L1 baltymo, kuris prisijungdamas prie citotoksinių limfocitų blokuoja imuninės sistemos atsaką į navikinės ląstelės, ekspresija. Imunohistocheminių reakcijų metu nustatoma PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse. Tiriamas III–IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų navikinis audinys, kuriame nenustatyta *EGFR* ir *ALK* genų pakitimų. 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 klonu SP142 – mažesnis, todėl rekomenduojama naudoti 22C3 ir SP263 klonus. Histologiniame preparate turi būti 100 ar daugiau navikinių ląstelių. Jei ląstelių kiekis nepakankamas, rekomenduojama atlikti kelis papildomus pjūvius ir dažyti. Prieš tiriant mėginį būtina įvertinti teigiamą ir neigiamą kontrolines reakcijas mikroskopuojant kontrolinį audinį. Įvertinus kontrolę, tiriamas mėginys. Reikėtų prisiminti, kad teigiama PD-L1 raiška gali būti limfocituose, makrofaguose, normaliaje epitelyje. Vertinama teigiama membrininė raiška tik navikinėse ląstelėse, skaičiuojant naviko proporcijos balą (angl. *Tumor proportion score*, TPS). Pagal šią vertinimo sistemą nurodoma teigiamų navikinių ląstelių procentinė dalis (TPS < 1 proc. – neigiama raiška; 1–49 proc. – teigiama raiška; > 50 proc. – didelė raiška). Citoplazminė raiška nėra vertinama kaip teigiama. Vertinamos visos gyvybingos (struktūrą išlaikiusios) navikinės ląstelės, teigiamos raiškos procentinė dalis skirtinguose naviko plotuose gali skirtis, tad rekomenduojama atskirus regėjimo laukus įvertinti atskirai ir apskaičiuoti procentinį jų vidurkį. Esant didelei imuninių ląstelių infiltracijai navikiniame audinyje, vertinant patartina sugretinti imunohistocheminius ir hematoksilinu bei eozinu dažytus vaizdus, siekiant ekskliuduoti teigiamas imunines ląsteles.

Klinikinėje praktikoje vis dažniau pasitaiko atvejų, kai pacientai operuojami jau po chemoterapijos, imunoterapijos, radioterapijos ar jų kombinacijų (neoadjuvantinės terapijos). Tiriant tokią operacinę medžiagą viena iš svarbiausių patologo užduočių yra įvertinti neoadjuvantinės terapijos efektyvumą, atsako į ją laipsnį.

1997 metais K. Junker, M. Thomas ir kt. suformulavo plaučių vėžio atsako po neoadjuvantinės terapijos laipsnius:

- I. Atsako nėra ar tik minimalus, galimai spontaniškas.
- II. Morfologiškai nustatomas atsakas į naviko gydymą:
 - Ia. gyvybingų navikinių ląstelių išlikę daugiau nei 10 proc.;
 - Iib. gyvybingų navikinių ląstelių išlikę mažiau nei 10 proc.
- III. Visiška naviko regresija – gyvybingų navikinių ląstelių neaptinkama.

Pagal Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų draugijos (angl. *International association for the study of lung cancer*, IASLC) 2020 metų rekomendacijas, vertinant atsaką į neoadjuvantinį gydymą, svarbu nustatyti, ar yra visiškai patologinis atsakas (*complete pathologic response*, pCR) – naviko ložėje ir patologiškai pakitusiuose limfmazgiuose neaptinkama gyvybingų navikinių ląstelių, ar pasiektas didysis patologinis atsakas (*major pathologic response*, MPR) – gyvybingos navikinės ląstelės sudaro 10 proc. ar mažiau buvusio pirminio naviko ar metastazių). Siekiant įvertinti atsaką, reikia kruopščiai ištirti pirminį naviką ir limfmazgius su metastazėmis.

Iki 3 cm skersmens navikas ištiriamas visas. Didesni navikai makroskopiškai separuojami kas 0,5 cm, fotografuojami ir iš kiekvieno pjūvio tiriamas minimaliai vienas (ar daugiau) histologinis preparatas. Naviko periferinė dalis tirama su 1 cm aplinkinio plaučių audinio. Ištiriami visi patologiškai pakitę limfmazgiai.

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

Rūkymo prevencija

Tabako rūkymas yra pagrindinė plaučių vėžio priežastis. Siekis sumažinti rūkančių žmonių skaičių yra pagrindinis ir svarbiausias prevencinis darbas, norint sumažinti mirtingumą 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 intensyvumo rodiklį, apskaičiuotą pakmečiais (angl. *pack-year*), t. y. surūkytų per dieną cigarečių skaičius pada-lytas iš 20 ir padaugintas iš rūkymo trukmės metais.

- Aptarti rūkymo problemą, pasiūlyti mesti rūkyti ir suteikti pagalbą, kad bandymas mesti rūkyti būtų veiksmingas:
 - ◊ konsultacijos metu galima pasiūlyti pakartotinai apsilankyti pas jus arba kitą specialistą dėl metimo rūkyti;
 - ◊ aptarti turimą 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, kaip mesti rūkyti.
 - Individualios sveikatos specialistų konsultacijos.
 - Pakaitinė nikotino terapija ir kiti medikamentiniai preparatai:
 - ◊ nikotino preparatai: guma, pleistras, pastilės, aerozolis į nosį, inhaliatorius, poliežuvinės tabletės.
 - ◊ kiti medikamentiniai preparatai: vareniklinas, bupropionas, nortriptilinas; ramina-mieji, stimuliuojamieji ir kiti simptominiai vaistai.
 - Psichoterapiniai metodai.
 - Draugų, artimųjų parama.
 - Kiti būdai (speciali literatūra, akupunktūra, aversinė terapija ir t. t.).

Veiksmingiausias yra elgesio terapijos ir medikamentinio gydymo derinys. Todėl gydymas vaistais turėtų būti derinamas su konsultavimu ir palaikymu. Metimas rūkyti gali sulėtinti medžiagų apykaitą. Metus rūkyti dažnai pasireiškia vidurių užkietėjimas, svorio priaugis, depresija, nuotaikos pokyčiai.

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.) pasireiškia sisteminio pobūdžio simptomai (pvz., anoreksija, svorio mažėjimas, nuovargis), bet jie 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 vėžio išplitimo (4 lentelė).

Dažniausiai plaučių vėžio metastazių atsiranda kepenyse, kauluose, antinksčiuose, smegenyse, kaklo limfmazgiuose (5 lentelė). Dauguma pacientų (90 proc.) nurodo klinikinius metastazių simptomus.

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
Simptomų 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

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
Hematologiniai	Optinės neuropatijos	Smulkiųjų
	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
	Igyta delnų ir pėdų (palmoplantarinė) keratozė	Smulkiųjų
	<i>Erythema gyratum repens</i>	Smulkiųjų
	<i>Acanthosis nigricans</i>	Adenokarcinoma
Inkstų	Bazekso sindromas (paraneoplazinė akrokeratozė)	Plokščiųjų
	Nefrozinis sindromas	Bet kuris
	Glomerulonefritas	Bet kuris

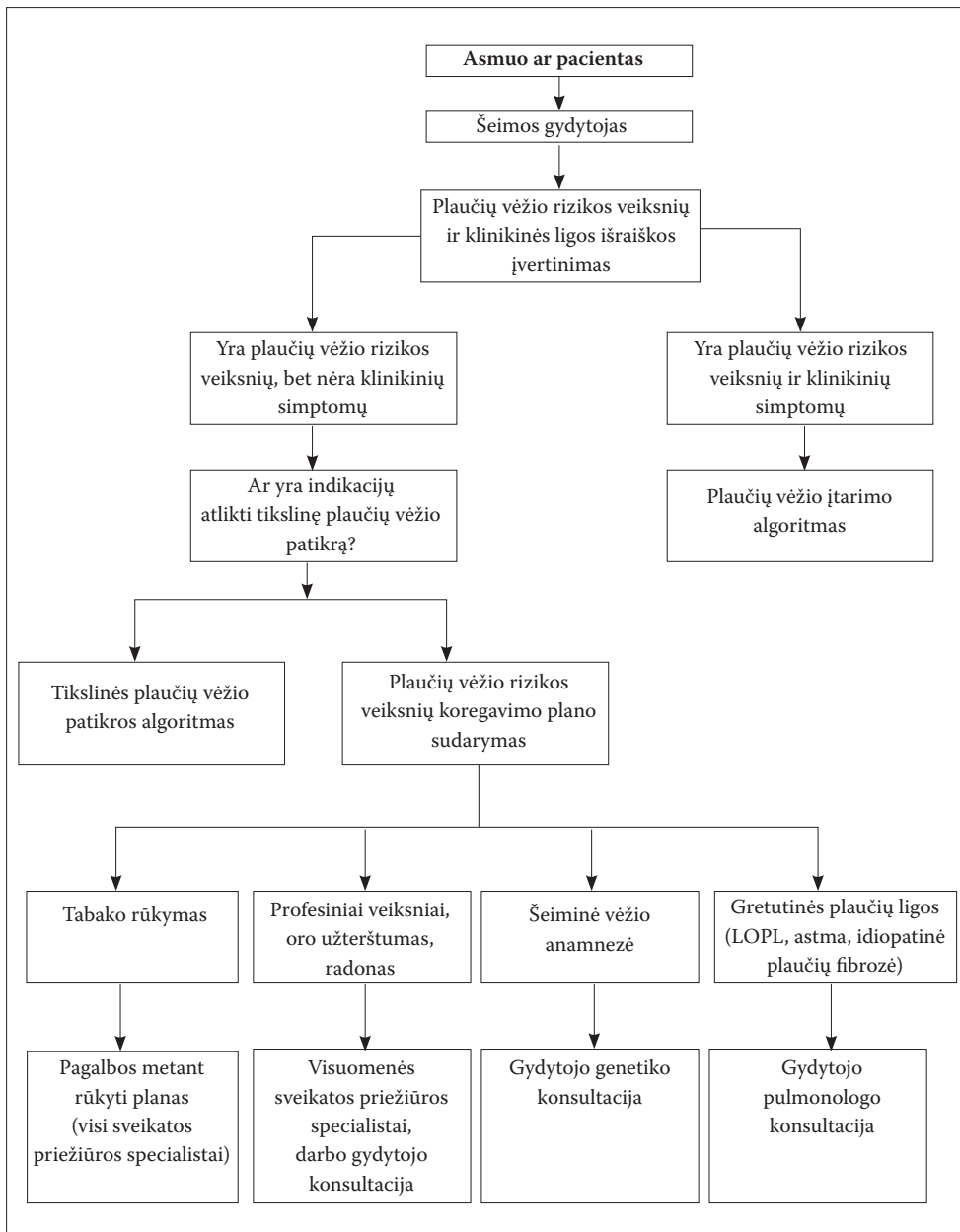
5 lentelė. Plaučių vėžio tolimosios (ekstrapulmoninės) metastazės

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

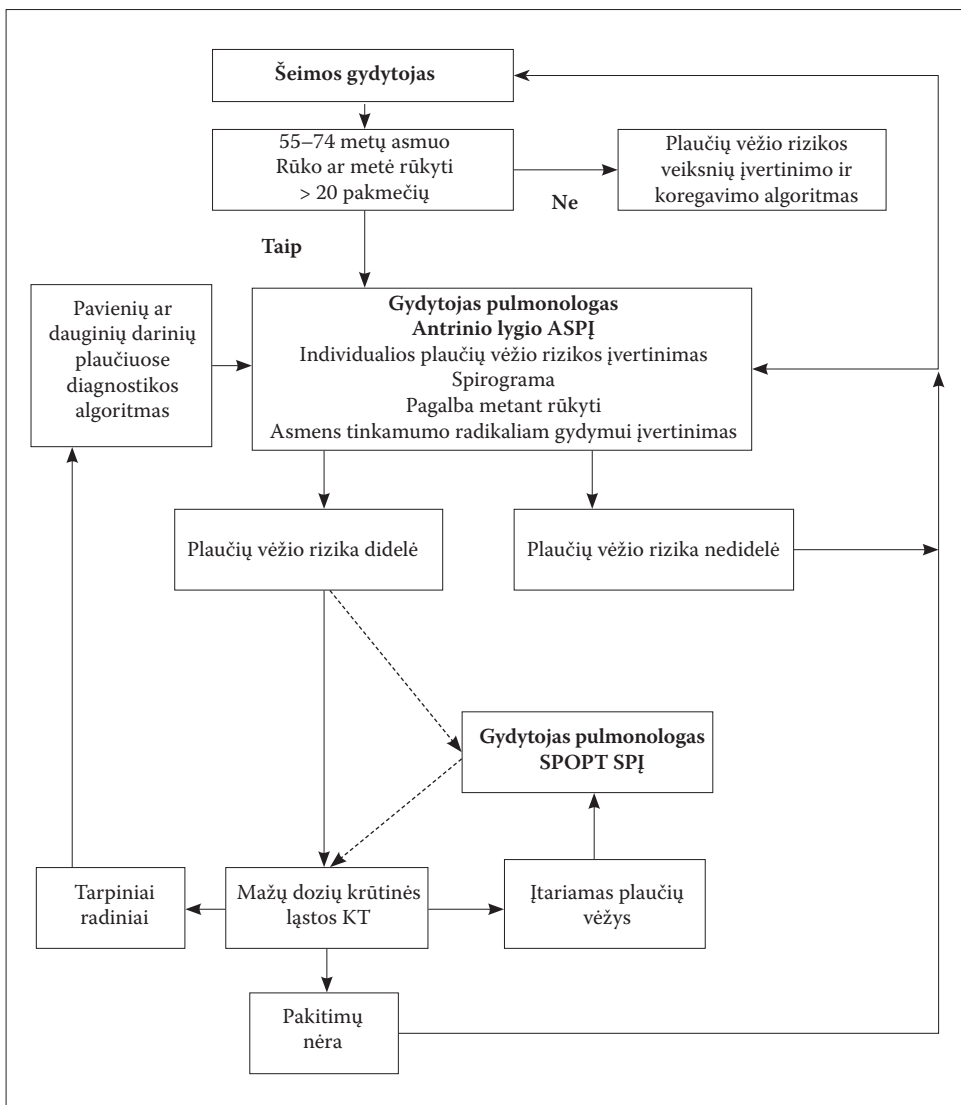
* Besimptomės, autopsijos duomenimis.

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI: PACIENTO KELIAS

1. Šeimos gydytojas ar kitos profesinės kvalifikacijos gydytojas įvertina plaučių vėžio rizikos veiksnius ir toliau tiria pacientą, atsižvelgdamas, ar yra klinikinė ligos išraiška, ar nėra (2 pav.).
2. Šeimos gydytojui ar kitos profesinės kvalifikacijos gydytojui rekomenduojama įvertinti 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 asmens sveikatos priežiūros įstaigą (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 atitinkamai <https://brocku.ca/lung-cancer-screening-and-risk-prediction/risk-calculators/> arba <https://secure2.utlnet.co.uk/mylungrisk/welcome.aspx>.
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 pacientą, kuriam galima būtų taikyti radikalių 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*).



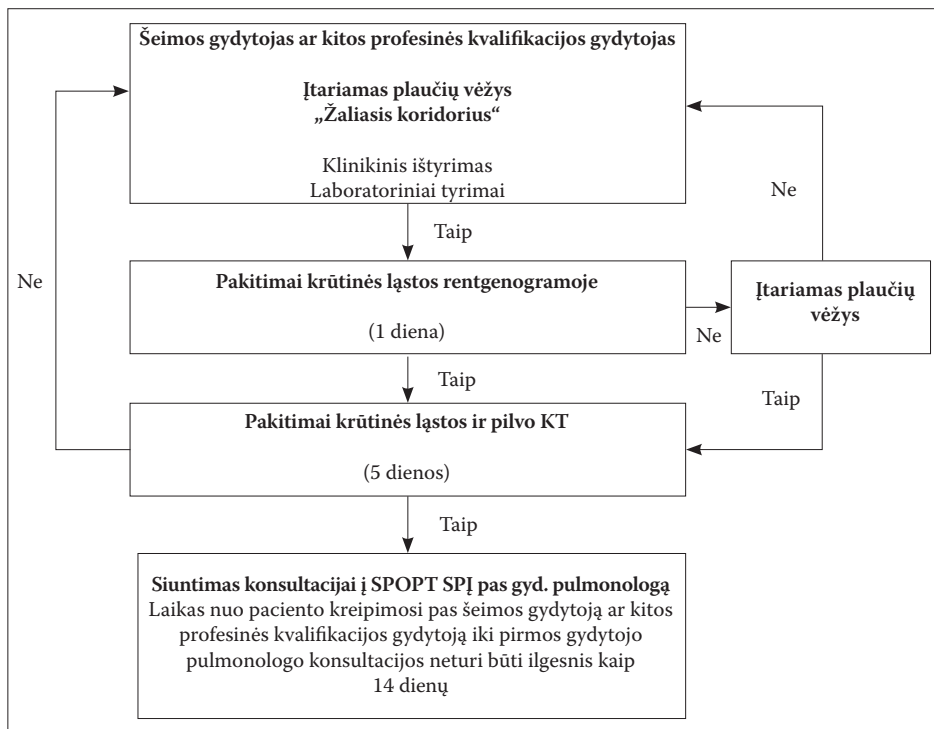
2 pav. Plaučių vėžio rizikos veiksnių ir klinikinės išraiškos įvertinimo bei koregavimo algoritmas



3 pav. Plaučių vėžio tikslinės atrankinės patikros algoritmas

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

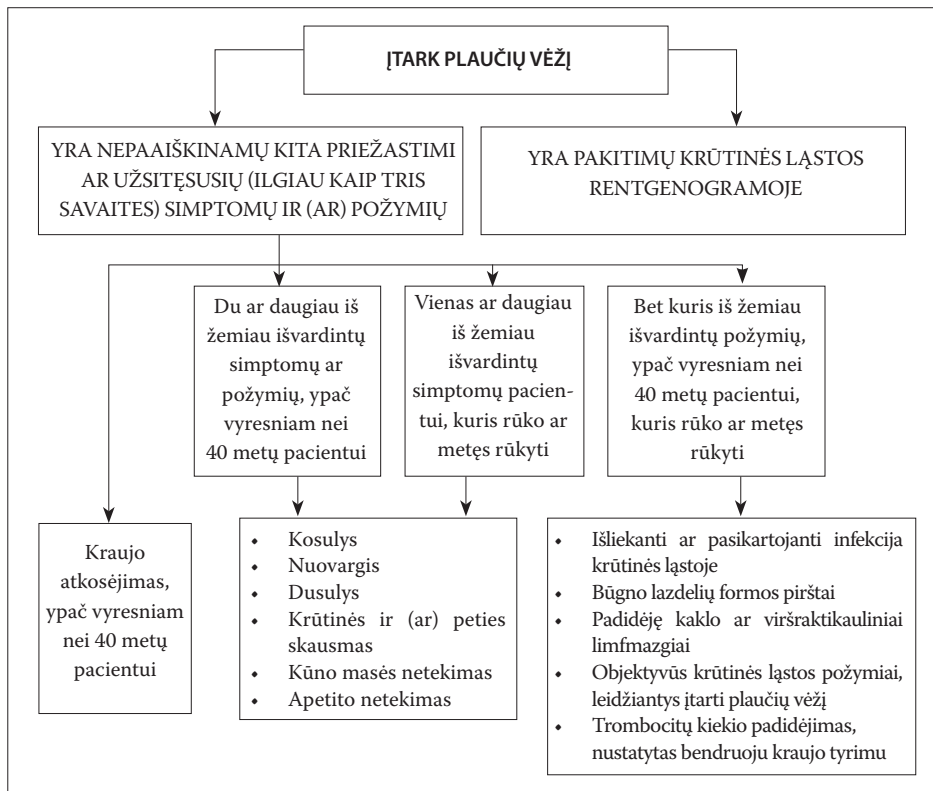
8. Jei antrinio lygio ASPĮ gydytojas pulmonologas negali įvertinti, ar pacientui galima taikyti radikalų gydymą, siunčia jį planine tvarka pas gydytoją pulmonologą konsultuoti ir nustatyti mažų dozių krūtinės ląstos KT indikacijas į tretinę specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikiančią sveikatos priežiūros įstaigą (SPOPT SPĮ).
9. Nustačius nedidelę individualią plaučių vėžio riziką, asmuo, kuriam randama kvėpavimo sistemos arba kita patologija, 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 ≥ 8 mm arba > 300 mm² darinį, 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 ar mažesnę nei 80 cm²), asmuo siunčiamas atgal pas šeimos gydytoją ir, išliekant tikslinės plaučių vėžio patikros indikacijų, 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 nusiskundimais ir simptomais kiekvieną kartą visiems vyresniems nei 18 metų pacientams.
17. Nustačius 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 kito sveikatos sutrikimo), pagal savo kompetenciją įvertinęs:
 - paciento subjektyvius skundus;
 - paciento ligos, gyvenimo, darbo anamnezę;
 - rizikos veiksnius;
 - objektyvius klinikinius požymius;
 - atliktų bendrojo ir biocheminių kraujo tyrimų (elektrolitų kiekio, šlapalo, kreatinino koncentracijos, kepenų fermentų aktyvumo, krešumo tyrimo (ADTL, SPA, TNS (INR) rezultatus);
 - krūtinės ląstos rentgenogramos (dvių krypčių) rezultatus;
 - kitų atliktų tyrimų duomenis.



4 pav. Pagalbos organizavimo algoritmas įtariant plaučių vėžį

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

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 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.



5 pav. Plaučių vėžio įtarimas remiantis klinicine išraiška

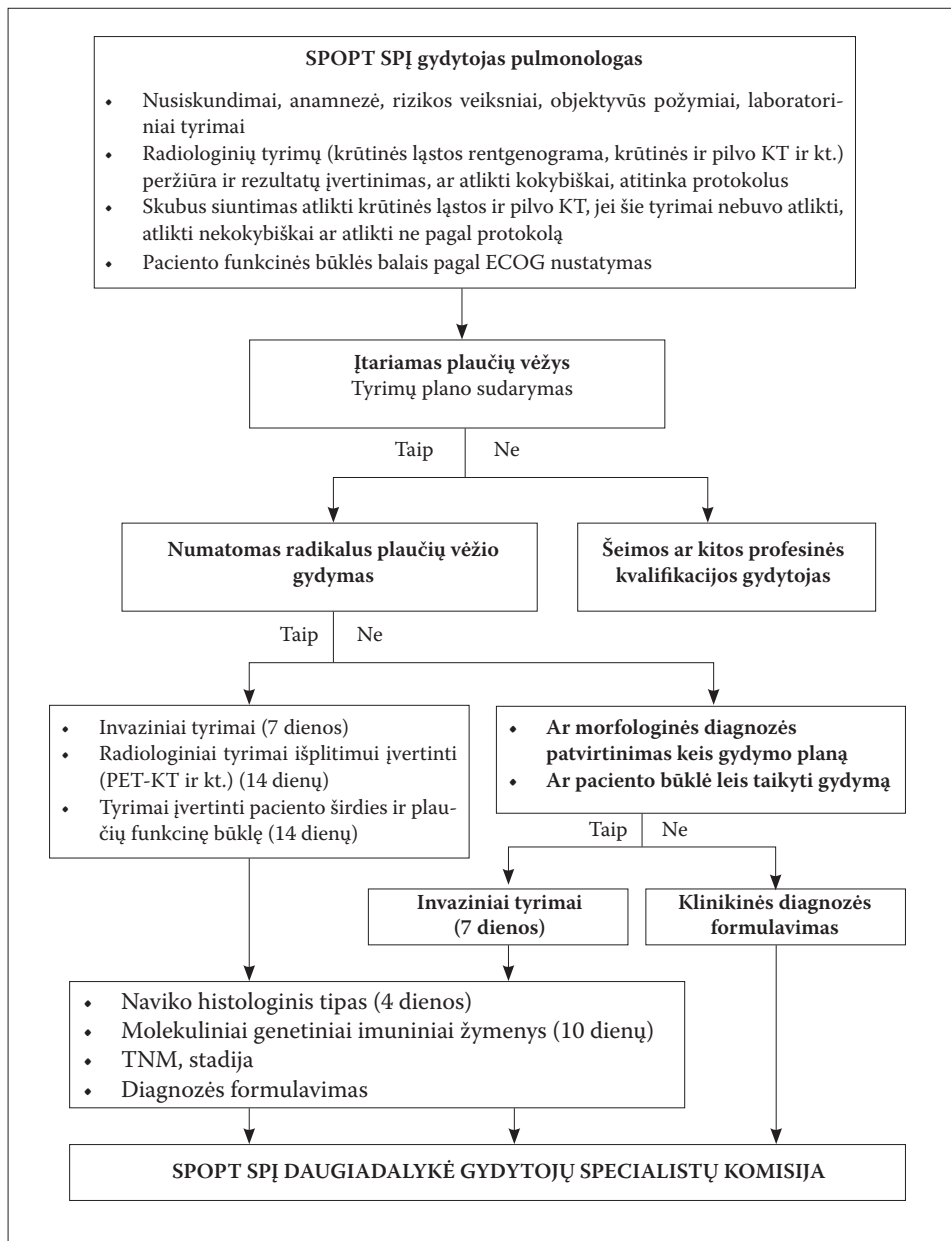
- Bet kuris iš žemiau išvardytų požymių, ypač vyresniam nei 40 metų pacientui:
 - ◊ išliekanti arba pasikartojanti infekcija krūtinės laštoje;
 - ◊ būgno lazdelių formos pirštai;
 - ◊ padidėję kaklo arba viršraktikauliniai limfmazgiai;
 - ◊ objektyvūs krūtinės laštos požymiai, leidžiantys įtarti plaučių vėžį;
 - ◊ trombocitų kiekio padidėjimas, nustatytas bendruoju kraujo tyrimu.
21. Įtariant plaučių vėžį remiantis simptomais ir (arba) klinikiniais požymiais, pacientas siunčiamas atlikti krūtinės laštos rentgenogramos pas gydytoją radiologą tik jį kliniškai visiškai ištyrus ir sulaukus visų laboratorinių tyrimų rezultatų. Siuntime pateikiami klinikiniai duomenys ir nurodomas siuntimo tikslas – įtariamas plaučių vėžys.
 22. Krūtinės laštos 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 laštos rentgenogramoje gali būti nustatomi tiesioginiai (darinys, masė, tarpuplaučio išsiplėtimas) ir (arba) netiesioginiai (atektazė, pleuritas) plaučių vėžio požymiai.

23. Krūtinės ląstos rentgenogramoje nustatčius 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 nerandama kitos kraujo atkosėjimo priežasties), 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 invazinius 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 tolesnį stebėsenos planą, numatant reguliarius vizitus arba kad pacientas kreipsis atsiradus naujų simptomų, išliekant esamiems arba pablogėjus būklei.
28. Krūtinės ląstos ir pilvo KT nustatčius pokyčių, kurie galimai būdingi plaučių vėžiui, pacientas šeimos gydytojo arba kitos profesinės kvalifikacijos gydytojo turi būti skubiai siunčiamas žaliuoju koridoriumi pas gydytoją pulmonologą tik į SPOPT SPĮ. SPOPT SPĮ – sveikatos priežiūros įstaiga, kurioje nustatoma plaučių vėžio diagnozė ir plaučių vėžiu sergantiems pacientams atliekamos PSDF biudžeto apmokamos diagnostinės ir gydomosios intervencinės pulmonologinės procedūros (endobronchinis ultragarsas; endoskopinis ultragarsas; transbronchinė biopsija kontroliuojant rentgenu, endobronchinio 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 kliniškius požymius, atliktų laboratorinių tyrimų rezultatus.
 - Nustato paciento funkcinę būklę balais pagal ECOG (13 lentelė).
 - 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 neko-kybiškai arba atlikti ne pagal protokolą.
 - Organizuoja tolesnį paciento tyrimą, jei vis dar įtariamas plaučių vėžys.
 - 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 komandos (DGSK) aptarimui.

31. Visas tyrimas neturi trukti ilgiau kaip 28 kalendorines dienas, skaičiuojant nuo pirmos gydytojo pulmonologo SPOPT SPI konsultacijos iki DGSK aptarimo (6 lentelė).
32. SPOPT SPI 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 funkicinei 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 SPI 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 molekuliniais genetiniams ir imuniniams 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 intervencines procedūras.

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

Paciento kelias	Atliekami veiksmai ir jų maksimali trukmė	Maksimali laiko trukmė
Įtariamas plaučių vėžys 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)	
Diagnostika Išplitimo įvertinimas Paciento būklės įvertinimas Gydymo planavimas	Pirmoji gydytojo specialisto konsultacija	28 kalendorinės dienos
	Invaziniai tyrimai (7 dienos)	
	Radiologiniai tyrimai (14 dienų)	
	Funkciniai tyrimai (14 dienų)	
	Naviko histologinio tipo nustatymas (4 dienos)	
	Molekulinį žymenų nustatymas (10 dienų)	
Gydymas	Daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimas ir gydymo plano sudarymas	14 kalendorinių dienų
	Pirmoji gydytojo, kuris taikys gydymą, konsultacija (3 dienos)	
	Gydymo pradžia	

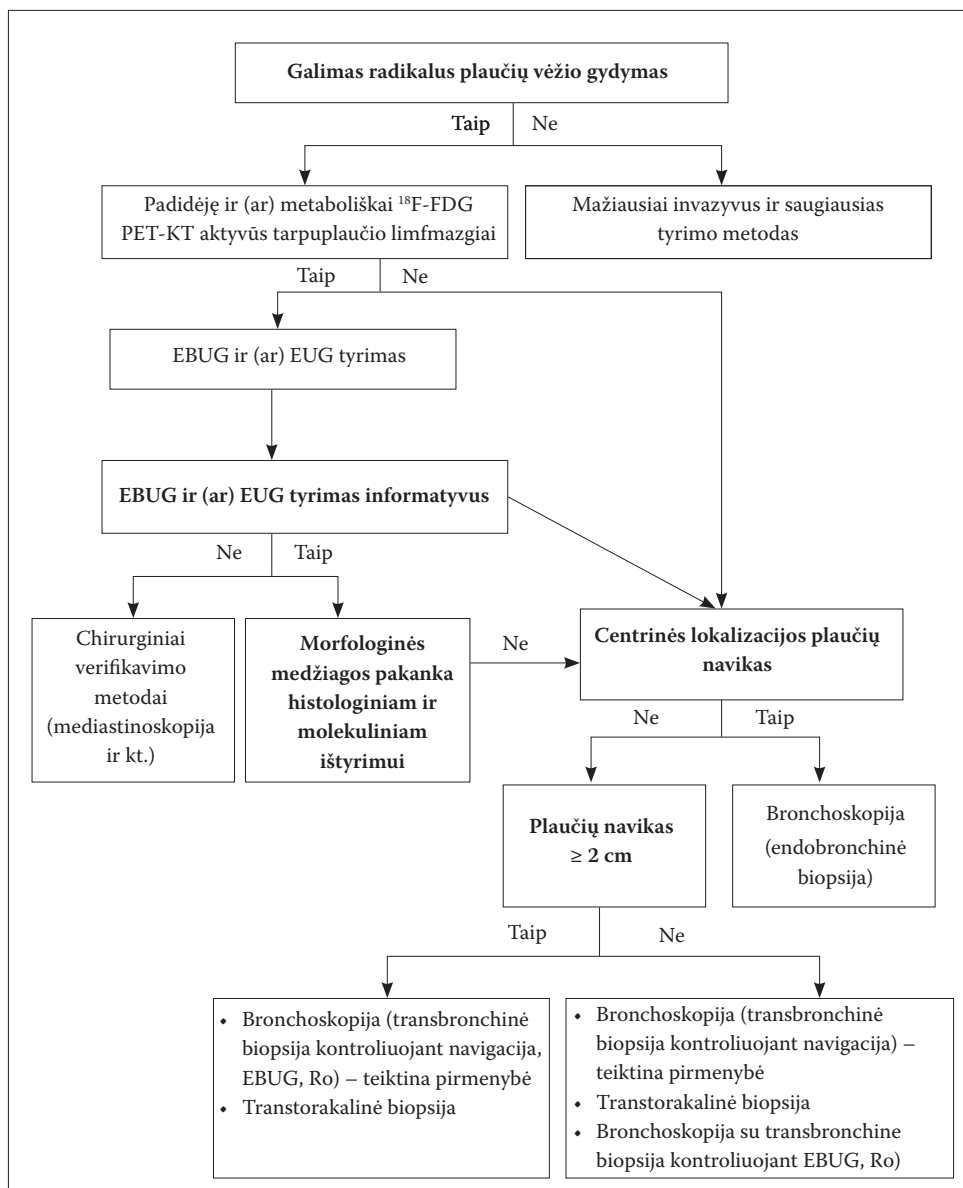


6 pav. Pagalbos organizavimo algoritmas įtariant ar nustačius plaučių vėžį specializuotą pulmonologinę ir onkologinę pagalbą teikiančioje sveikatos priežiūros įstaigoje (SPOPT SPI)

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 navigacija, ultragarsiniu davikliu su rentgenu ar be rentgeno (teiktina pirmenybė dėl mažesnio galimų komplikacijų dažnumo) arba transtorakalinė plaučių audinio biopsija kontroliuojant ultragarsu ar KT. Periferinio plaučių naviko, kuris yra mažesnis nei 2 cm, atveju atliekama transbronchinė biopsija kontroliuojant navigacija (teiktina pirmenybė) arba transtorakalinė plaučių audinio biopsija kontroliuojant ultragarsu ar KT, arba bronchoskopija su transbronchine biopsija kontroliuojant ultragarsiniu davikliu ir (arba) rentgenu.
39. Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu transbronchinės biopsijos kontroliuojant navigacijos būdu diagnostinė vertė nesiskyrė nuo transtorakalinės plaučių audinio biopsijos (atitinkamai 79 proc. ir 74 proc.), tačiau lėmė reikšmingai mažiau komplikacijų (pneumotorakso atitinkamai 3 proc. ir 28 proc.).
40. Invazinių tyrimų diagnostinio jautrumo rezultatai pateikiami 7 lentelėje. Invazinių tyrimų derinys lemia didesnę tyrimo jautrumą, palyginti su atskirais tyrimais.

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)
◊ endobronchiniu ultragarsu	–	73 (49–88)
◊ virtualia bronchoskopine navigacija	–	74 (63–84)
◊ elektromagnetine navigacija	–	82 (50–99)
Transtorakalinė biopsija	–	92 (76–99)



7 pav. Invazinių tyrimų įtariant plaučių vėžį atlikimo algoritmas

EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas; ¹⁸F-FDG PET-KT – pozitronų tomografija su kompiuterine tomografija naudojant fluorodeoksigliuozę; Ro – rentgenas.

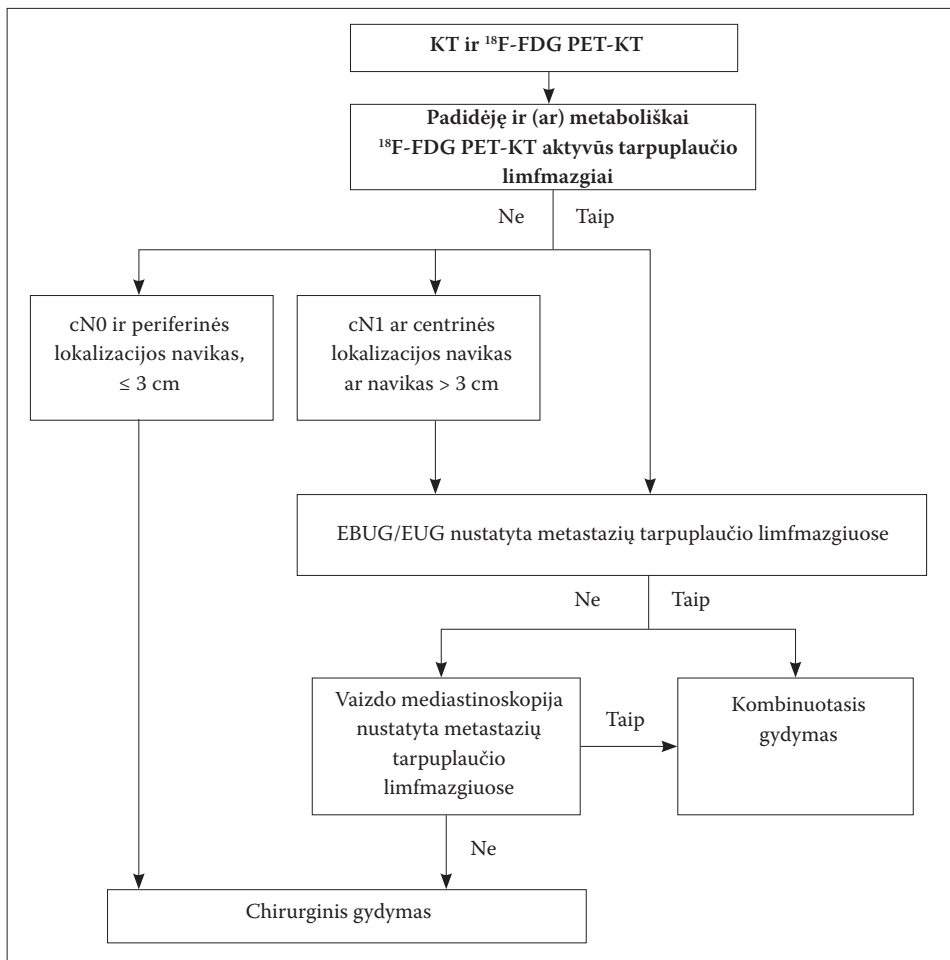
8 lentelė. Diagnostinių tyrimų vertė nustatant plaučių vėžio išplitimą į tarpuplauį

Tyrimo metodas	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)	Teigiama predikcinė vertė (proc.)	Neigiama predikcinė vertė (proc.)
KT	55	81	58	83
¹⁸ F-FDG PET-KT	62	90	63	90
Transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija, atlikta akilai	78	100	100	91
Transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant 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;

¹⁸F-FDG PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija.

41. Esant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atkryčiui arba progresavimui po taikyto gydymo taikinių terapija, 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:
 - ◊ ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimu nustatoma, kad tarpuplaučio limfmazgiai padidėję ir (arba) metaboliškai aktyvūs ir numatomas radikalus gydymas;
 - ◊ ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimu nustatoma, kad tarpuplaučio limfmazgiai metaboliškai neaktyvūs ir (arba) nepadidėję KT, tačiau navikas centrinės lokalizacijos arba nustatomi padidėję šaknies limfmazgiai bei numatomas radikalus gydymas;
 - ◊ ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimu nustatoma, kad tarpuplaučio limfmazgiai 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 endobronchiniu arba endoskopiniu ultragarsu, neinformatyvi ir išlieka metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose tikimybė ir numatomas radikalus chirurginis gydymas. Naujais tyrimais rodo, kad atlikus išsamų reprezentatyvų sisteminių limfmazgių vertinimą endobronchiniu ar endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu ir neradus navikinių ląstelių, mediastinoskopijos galima neatlikti.



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

EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas; ¹⁸F-FDG PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija

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.
- 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 įvai-

ruoja nuo 42 iki 97 proc., specifiškumas – 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.

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:

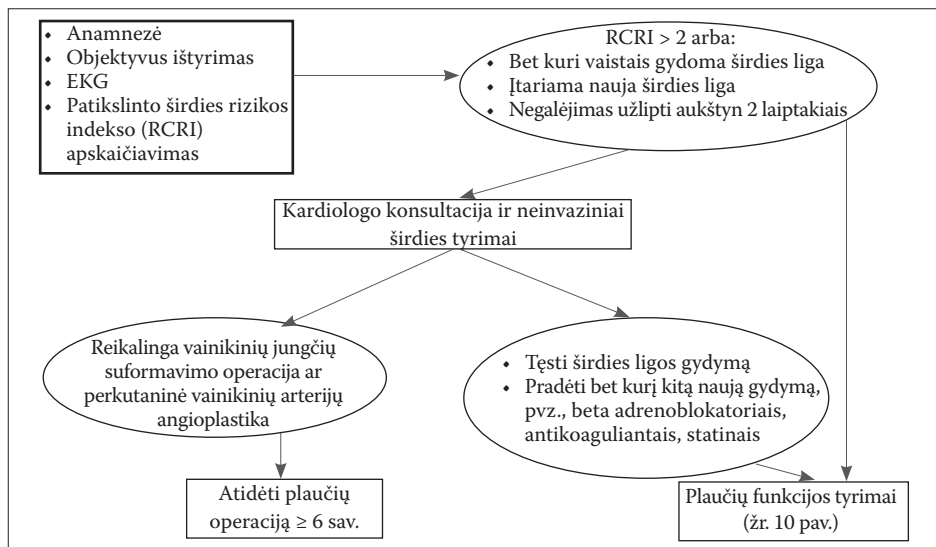
- ^{18}F -FDG PET-KT siekiant nustatyti, ar plaučių vėžys metaboliškai aktyvus, įvertinti išplitimą, stebėti dėl galimo atkryčio (pagal LR SAM patvirtintas indikacijas).
- Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – esant alergijai jodo kontrastinei medžiagai, nustatyti ar patikslinti plaučių vėžio peraugimą į aplinkines struktūras, diferencijuojant naviką esant atelektazei ar fibrozei po spindulinio gydymo, kai nepakankamai informatyvi KT.
- Galvos MRT (teiktina pirmenybė) ar KT (nesant galimybės ar esant kontraindikacijų atlikti MRT) – įtariant metastazes galvos smegenyse arba planuojant radikalus II–III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą.
- *Ultragarsiniu tyrimu* vertinami pleuriniai pakitimai ir jų dinamika, nustatomos tolimosios 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 atsaką į gydymą.
- *Kaulų scintigrafija* atliekama įtariant metastazes kauluose ir metastazių kauluose dinamiškai vertinti, kai taikoma chemoterapija ar spindulinis gydymas. Scintigrafijos tyrimo metu atliekama viso kūno vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) su kompiuterine tomografija (SPECT-KT) – vertinama tyrimui skiriamo radiofarmacinio preparato pasiskirstymas kauliniame audinyje ir kaulų scintigrafijos tyrimo metu nustatytų radiofarmacinio preparato kaupimosi židinių ar kaupimosi defektų struktūriniai kaulinio audinio pokyčiai KT vaizduose.
- ^{68}Ga -DOTATOC PET-KT atliekama tik geros diferenciacijos (G1, G2) neuroendokrininės kilmės plaučių navikų išplitimui, recidyvui, atsakui į gydymą įvertinti. ^{68}Ga -DOTATOC PET-KT taip pat atliekama pacientams, kuriems yra išplitęs neuroendokrininės kilmės plaučių navikas, planuojant sisteminį gydymą somatostatino analogais, taikant radiopeptidų terapiją beta dalelėmis.

45. Tyrimai paciento širdies ir plaučių funkcinėi 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 kraujo 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 pa-veiksle pateiktą algoritmą.



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

46. Kiti tyrimai prieš numatomą sisteminį gydymą:

- Skydliaukės ir antinksčių funkcijos tyrimai numatant skirti imunoterapiją.
- EKG ir širdies funkcijos tyrimai numatant skirti osimertinibą.

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

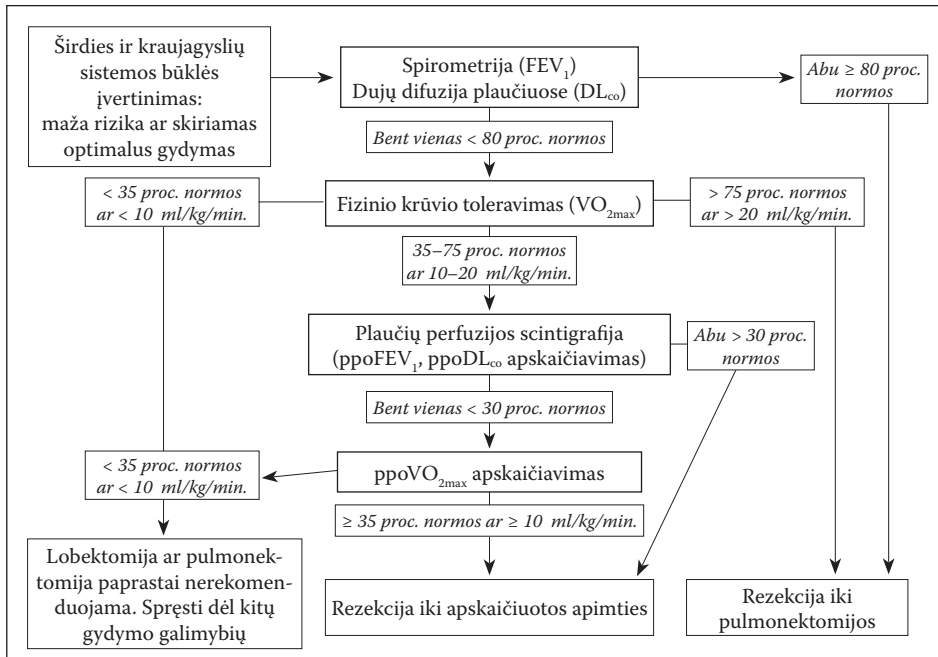
- Naviko žymenys – karcinoembrioninis antigenas (CEA), neuroono specifinė enolazė (NSE) ir plaučių vėžio žymuo CYFRA 21–1.
- Citologinis skreplių tyrimas visiems pacientams.
- Autofluorescencinė bronchoskopija.
- Akloji tarpuplaučio limfmazgių adatinė aspiracinė biopsija.
- Galvos smegenų MRT arba KT tyrimas prieš radikalų gydymą I stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nėra neurologinių simptomų.
- Kaulų scintigrafija, jei atlikus ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimą nenustatyta metastazių kauluose.

48. Invazinių tyrimų metu paimta biopsinė arba operacinė medžiaga siunčiama tirti gydytojui patologui. Rekomenduojami terminai: morfologinis atsakymas naviko histologiniam tipui nustatyti – per keturias kalendorines dienas, molekulinis genetinis imuninių žymenų atsakymas – per 10 kalendorinių dienų.

49. 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 9-ąją versiją (9.1 ir 9.2 lentelės).

50. Jei dėl sunkios paciento būklės negalima atlikti tyrimo (tyrimų) arba po visų tyrimų nepavyksta morfologiškai patvirtinti naviko, galutinę diagnozę nustato SPOPT SPI DGSK.

51. Tyrimui siunčiantis gydytojas supažindina pacientą su planuojamu tyrimu, pacientas pasirašo atitinkamo tyrimo informuoto paciento sutikimo formą.



10 pav. Plaučių vėžiu sergančio ligoonio 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 ppoFEV₁, ppoDL_{co} ar ppoVO_{2max} = ikioperacinis rodmenis dydis x (1 – dalis visos plaučių perfuzijos, kurią sudaro planuojamo pašalinti plaučio perfuzija);

2) planuojant lobektomiją – bronchoskopija ar krūtinės ląstos KT įvertinamas neobturuotų segmentų skaičius ir apskaičiuojama ppoFEV₁, ppoDL_{co} ar ppoVO_{2max} = ikioperacinis rodmenis dydis x (1 – a/b); a – neobturuotų planuojamų pašalinti segmentų skaičius, b – bendras neobturuotų segmentų skaičius.

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

Plaučių vėžio diagnostinės 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*), adenoskvamosinė (*adenoplancellulare*).
2. TNM klasifikacija (jei atlikta operacija – patloginė TNM) ir stadija.
3. Nurodoma tolimųjų 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, IIIC stadija. *Carcinoma parvicellulare pulmonis dextri, T3N3M0, stadium IIIC.*

Kairiojo plaučio nesmulkiųjų ląstelių (plokščiųjų ląstelių) vėžys, T3N1M1c2, IVB stadija, metastazės kaklo limfmazgiuose, kairėje pleuroje, kairiajame antinkstyje, kepenyse, kauluose, dešiniajame plautyje, smegenyse. *Carcinoma non parvicellulare (planocellulare) pulmonis sinistri, T3N1M1c2, stadium IVB. 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.

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 tūrio (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 daugiadalykio ištyrimo gaires, ir siūlome vadovautis Britų krūtinės ląstos draugijos 2015 metais išleistomis plaučių darinių rekomendacijomis. Jei tūrinis darinių įvertinimas konkrečioje įstaigoje nėra įdiegtas į klinikinę praktiką, Britų krūtinės ląstos draugijos darinių rekomendacijose nurodoma taikyti skersmens matavimą kaip alternatyvą tūrio matavimui.

Darinyms plautyje apibrėžiamas taip: tai sferinis, gerai apribotas, apsuptas normalaus plaučių audinio ar besiribojantis su pleura židiny, 3 cm dydžio ar mažesnis, 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 vaiz-

duose 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, didesnių kaip 8 mm ar kaip 300 mm³ tūrio darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijos

Krūtinės KT nustačius didesnę kaip 8 mm ar kaip 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, Herderio 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:
 $p = e^x / (1 + e^x)$, 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 Herderio 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 Herderio formulę:
 $p = 1/(1 + e^{-x})$, kur $x = -4,739 + 3,691$ (piktybiškumo tikimybė procentais apskaičiuota pagal Majo klinikos formulę) + 2,322 (nedidelis kaupimas PET tyrime) + 4,617 (vidutinis kaupimas PET tyrime) + 4,771 (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 ^{18}F -FDG PET-KT tyrimą ir po jo piktybiškumo tikimybę apskaičiuoti pagal Herderio formulę.

Jei piktybiškumo tikimybė, apskaičiuota pagal Herderio 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 pirmenybė) 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 5 mm, 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.

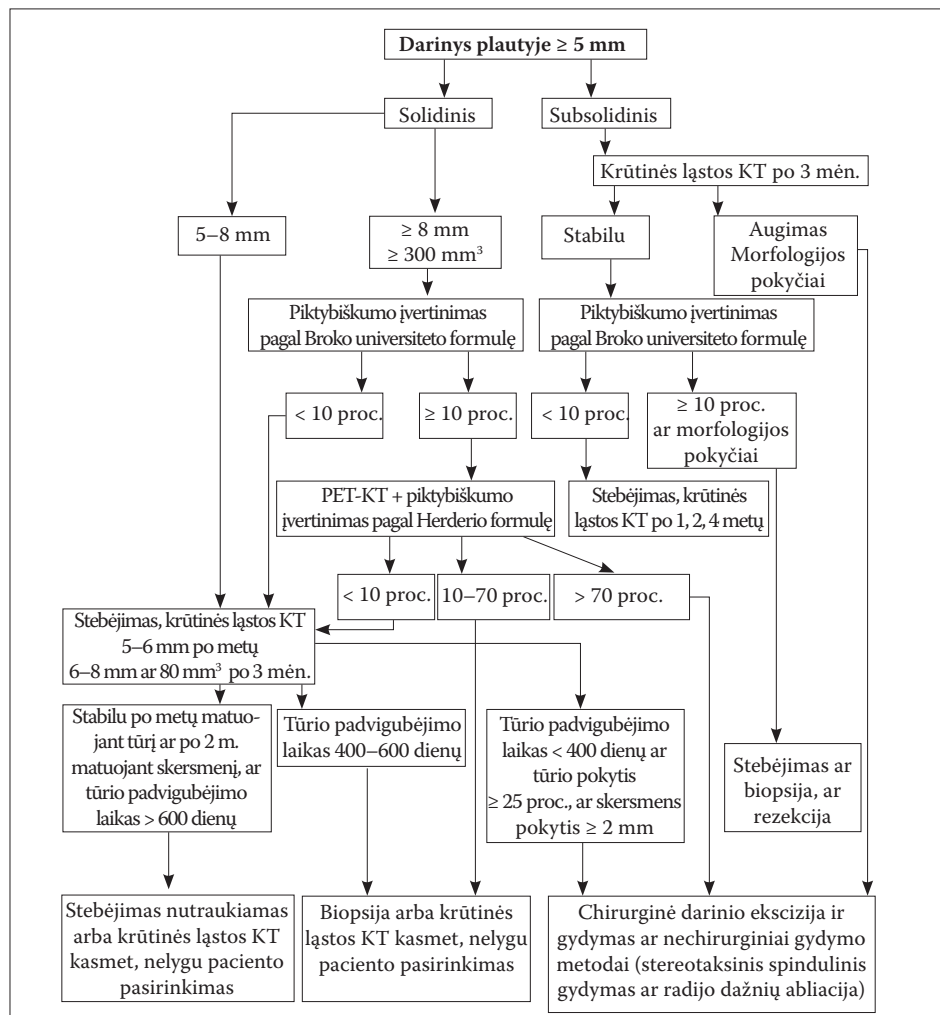
Jei subsolidinis darinys išlieka nepakitęs po 3 mėnesių, rekomenduojama apskaičiuoti piktybiškumo tikimybę pagal Broko universiteto formulę, kartu vertinant ir kitus piktybiškumo rizikos veiksnius.

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*), pūslėlės 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 morfolginę 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

Bendrieji principai

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 tolimąsias metastazes (M – *metastasis*) – tai TNM klasifikacijos komponentai. Kiekvienas T, N ir M komponentas yra skirstomas į kategorijas (pvz.: T1, T2 ir t. t.) bei subkategorijas (pvz.: T1a, T1b, T1c ir t. t.). Įvairios charakteristikos, t. y. požymiai ar rodikliai, apibūdina kiekvieną T, N ir M kategoriją ir subkategoriją. Ši TNM klasifikacija nėra taikoma plaučių sarkomoms, limfomoms ir kitiems retiems plaučių navikams. Ši TNM klasifikacija turi būti taikoma tik morfologiškai įrodytam plaučių vėžiui ir netaikoma, kai diagnozė neaiški. Jei T kategorijai tinka kelios charakteristikos, pasirenkama aukščiausia T kategorija. Pirminio naviko tiesioginis išplitimas į limfmazgius yra laikomas limfmazgių pažeidimu (N kategorija), tačiau tiesioginis išplitimas į kitus organus – T kategorija. Naviko dydis yra nustatomas pagal didžiausią matmenį: a) tiriant patologinę medžiagą matuojamas invazyvus komponentas; b) tiriant kliniškai matuojamas solidinis komponentas plautiniame lange ir nevertinamas matinio stiklo vaizdas. Jei abejojama, kurią T, N ar M kategoriją ar stadiją nustatyti, pasirenkama mažesnė. Nustatytos TNM kategorijos bei ligos stadija vėliau nekeičiamos.

Plaučių vėžio 9-oji TNM klasifikacija (2025)

T – pirminis navikas:

T_x – pirminio naviko negalima įvertinti^a

T0 – pirminio naviko nėra

T_{is} – karcinoma *in situ*^b

T1 – navikas, apsuptas plaučių ar plautinės pleuros arba esantis skiltiniame ar labiau periferiniame bronche^c

T1_{mi} – minimaliai invazyvi adenokarcinoma^d

T1_a – didžiausias naviko matmuo ≤ 1 cm

T1_b – didžiausias naviko matmuo > 1 cm, bet ≤ 2 cm

T1_c – didžiausias naviko matmuo > 2 cm, bet ≤ 3 cm

T2 – navikas, turintis bet kurį iš šių požymių:

T2_a – • didžiausias naviko matmuo > 3 cm, bet ≤ 4 cm

• plinta į plautinę pleurą

• plinta į gretimą skiltį

• apima pagrindinį bronchą (iki keteros, bet jos neperauga) arba yra susijęs su atelektaze ar obstrukciniu pneumonitu, plintančiu į plaučių vartų sritį ir apimančiu dalį plaučio arba visą plautį

T2_b – didžiausias naviko matmuo > 4 cm, bet ≤ 5 cm

T3 – navikas, turintis bet kurį iš šių požymių:

• didžiausias naviko matmuo > 5 cm, bet ≤ 7 cm

• pažeidžia pasieninę pleurą ar krūtinės sieną

• pažeidžia perikardą, diafragminį nervą arba lykinę veną (*vena azygos*)^e

• pažeidžia krūtinės ląstos nervų šakneles (t. y. T1, T2) arba žvaigždinį mazgą

• atskiras (-i) naviko mazgelis (-iai) toje pačioje skiltyje kaip ir pirminis navikas

T4 – navikas, turintis bet kurį iš šių požymių:

- naviko didžiausias matmuo > 7 cm
- pažeidžia tarpuplautį, užkrūčio liauką, trachėją, keterą, grįžtamąjį gerklų nervą, klajoklį nervą, stemplę arba diafragmą
- pažeidžia širdį, didžiąsias kraujagysles (aortą, viršutinę / apatinę tuščiąją veną, intraperikardines plaučių arterijas / venas), supraaortines arterijas arba žastinę galvos veną
- pažeidžia poraktikaulines kraujagysles, slankstelio kūną, plokštelę, stuburo kanalą, kaklo nervų šakneles arba peties rezginį
- atskiras (-i) naviko mazgelis (-iai) kitoje tos pačios pusės skiltyje nei pirminis navikas

N – metastazės sritiniuose limfmazgiuose:

NX – sritinių limfmazgių negalima įvertinti

NO – metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra

N1 – yra metastazių toje pačioje pusėje kaip navikas peribronchiniuose ir (arba) vartų limfmazgiuose ir (arba) plautiniuose limfmazgiuose, taip pat tiesioginis naviko plitimas į limfmazgius

N2 – yra metastazių toje pačioje pusėje kaip navikas viename ar keliuose tarpuplaučio ir (arba) keteriniuose (pobifurkaciniuose) limfmazgiuose

N2a – yra metastazių vienoje N2 srityje

N2b – yra metastazių keliuose N2 srityse.

N3 – yra metastazių kitos pusės nei navikas tarpuplaučio, kitos pusės vartų, tos pačios ar kitos pusės skaleniniame (-iuose) ar viršraktikauliniame (-iuose) limfmazgyje (-iuose)

M – tolimosios metastazės:

MO – nėra tolimųjų metastazių

M1 – yra tolimųjų metastazių:

M1a – navikas su pleuros ar perikardo mazgeliais arba piktybinis pleuritas ar perikarditas⁴, atskiras (-i) naviko mazgelis (-iai) kitoje skiltyje

M1b – tolimoji metastazė už krūtinės ribų viename organe⁵

M1c – dauginės metastazės už krūtinės ribų

M1c1 – dauginės tolimosios metastazės viename organe^h

M1c2 – dauginės tolimosios metastazės keliuose organuose

^a Tai apima navikus, kurie nustatyti radus piktybinių ląstelių skrepliuose ar bronchų išplovose, bet nevizualizuoti vaizdiniais tyrimais ar bronchoskopija.

^b Tai adenokarcinoma *in situ* ir plokščiųjų ląstelių karcinomą *in situ*.

^c Retas paviršutiniškai išplitęs bet kokio dydžio navikas, kurio invazinis komponentas apsiriboja bronchų sienoje ir gali plisti proksimaliai iki pagrindinio broncho, taip pat klasifikuojamas kaip T1a.

^d Pavienė ne didesnė kaip 3 cm adenokarcinoma, kuriai būdingas lepidinis (paviršinis) augimas ir ne didesnis kaip 5 mm (pagal didžiausią matmenį) invazinis komponentas.

^e Nors šios struktūros yra tarpuplautyje, naviko infiltracija į jas nėra klasifikuojama kaip T4.

^f Daugeliu atvejų sergant plaučių vėžiui skystis pleuros ar perikardo ertmėje esti piktybinis. Retais atvejais pakartotiniai mikroskopiniai pleuros ar perikardo punkto tyrimai dėl piktybinių ląstelių būna neigiami, punktato skystis nekruvinas ir nėra eksudatui būdingų požymių. Jei priimamas klinikinis sprendimas, kad skystis nėra piktybinis, tai jis klasifikuojamas kaip M0. Jei pleuritas ar perikarditas laikomas piktybiniu, jis priskiriamas M1a, nepriklausomai nuo to, ar mikroskopiškai įrodytas piktybiškumas, ar ne.

^g Apima vieną tolimąjį (nesritinį) mazgą.

^h Pavyzdžiui, griaučiai laikomi viena organų sistema. Kelios metastazės keliuose kauluose klasifikuojamos kaip M1c1. Kelios metastazės kepenyse klasifikuojamos kaip M1c1. Metastazės, apimančios kepenis ir kaulus, būtų laikomos M1c2.

Įvertinus T, N ir M kategorijas, nustatoma plaučių vėžio stadija (9.1 ir 9.2 lentelės). Mažoji raidė prieš TNM žymenį, vadinamasis priešdėlis, nurodo, kokiam etape ir kokiais metodais remiantis nustatyta vėžio stadija (10 lentelė). Klinikinė stadija (žymima TNM arba cTNM) nustatoma prieš pradedant gydyti, o pataloginė stadija (pTNM) – remiantis papildomais duomenimis, gautais operacijos metu, ištyrus operacinę medžiagą. Patologinės (pTNM) klasifikacijos principai tokie pat kaip ir klinikinės. Klinikinė stadija yra svarbi parenkant pradinį gydymą ir vertinant jo veiksmingumą, pataloginė tiksliau numato ligos prognozę.

Nors naujausioje 9-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 atsirado 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, kai yra dauginių pažeidimų (darinių) plaučiuose

Naujausioje 9-ojoje TNM klasifikacijoje pasiūlytas plaučių vėžio, kai yra dauginių pažeidimų (darinių) plaučiuose, terminas, kuris apibūdina keturias kategorijas:

- 1) antras pirminis plaučių vėžys;
- 2) plaučių vėžys, kai yra atskirų to paties histologinio tipo naviko mazgų (satelitinių, intrapulmoninių metastazių);
- 3) dauginiai dariniai plaučiuose su matinio stiklo vaizdu, matomu radiologiškai, (subsolidiniai dariniai) ar lepidiniu piešiniu, matymu histologiškai (be invazinio komponento ar su juo);
- 4) pneumoninio tipo plaučių vėžys.

9.1 lentelė. Plaučių vėžio stadijų nustatymas

T/M	Aprašas	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 cm, bet ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2 cm, bet ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a pažeidžia plautinę pleurą / centrinis išplitimas	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3 cm, bet ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4 cm, bet ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5 cm, bet ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 išplitimas	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 naviko mazgeliai toje pačioje skiltyje	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 išplitimas	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 naviko mazgeliai toje pačioje pusėje kitoje skiltyje	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a naviko mazgeliai kitoje pusėje	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a išplitimas į pleurą, perikardą	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b viena metastazė už krūtinės ribų	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 dauginės metastazės vienoje organų sistemoje	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 dauginės metastazės keliose organų sistemose	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

9.2 lentelė. Plaučių vėžio stadijų nustatymas

Stadija	T kategorija	N kategorija	M kategorija
Slapta karcinoma	TX	N0	M0
O	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T1	N2a	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2b	M0
	T2	N2a	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2a	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1	N3	M0
	T2	N2b	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a-b	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a, M1b
IVB	Bet kuris T	Bet kuris N	M1c1, M1c2

10 lentelė. TNM klasifikacijos priešdėlių reikšmės

Priešdėlis	Reikšmė	Apibūdinimas
c	Klinikinė	Nustatoma iki bet kokie gydymo pradžios, remiantis fizine apžiūra vaizdiniais tyrimais, biopsijų rezultatais
p	Patologinė	Nustatoma po rezekcijos, remiantis patologijos tyrimų duomenimis
y	Pakartotinai įvertinta po gydymo	Vertinamas plaučių vėžio išplitimas po taikyto gydymo. Neatlikus rezekcijos – ycTNM, atlikus rezekciją – pyTNM
r	Atkryčio	Išplitimo įvertinimas plaučių vėžio atkryčio metu
a	Autopsijos	Išplitimo įvertinimas autopsijos metu, kai plaučių vėžys nebuvo įtartas iki mirties

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

Pirmieji kriterijai, kaip atskirti antrą pirminį plaučių vėžį nuo metastazių, buvo pasiūlyti Martino ir Melamedo (MM kriterijai) 1975 metais, vėliau nežymiai koreguoti. 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 (klinikinių, radiologinių, molekulinų, pataloginių ir kt. tyrimų duomenis). Šiuos kriterijus siūloma taikyti sinchroniniams, taip pat metachroniniams pirminiams dariniams (pastariesiems papildomai įvertinant laiko intervalą (metachroniniam dariniui > 4 metai) ir pirmo naviko išplitimą). Skiriami klinikiniai ir pataloginiai kriterijai, galimi ir santykiniai:

- 1) Klinikiniai kriterijai, kaip 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 (lemiančiosios genų mutacijos); skirtingas augimo greitis (turint ankstesnius radiologinius vaizdus); nėra tarpuplaučio limfmazgių pažeidimo ar tolimųjų metastazių.
 - Dariniai gali būti laikomi metastazėmis (t. y. susijusiais, kilusiais iš vieno naviko), jeigu nustatyti identiški pakitimai lyginamosios genominės hibridizacijos metodu. Santykiniai kriterijai: toks pat radiologinis vaizdas; panašus augimo greitis (turint ankstesnius radiologinius vaizdus); yra reikšmingas tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas ar tolimųjų metastazių, nustatyti tokie pat biožymenys (ir toks pat histologinis tipas).
- 2) Pataloginiai (po rezekcijos) kriterijai, kaip 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); jeigu išplėstinis histologinis įvertinimas parodo, kad jie yra aiškiai skirtingi; 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 tolimųjų 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 atitinkami pakitimai atlikus išplėstinį histologinį įvertinimą; nustatyti tokie patys biožymenys; yra reikšmingas tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas ar tolimųjų metastazių.

Išplėstinis histologinis įvertinimas gali būti atliekamas tik tiriant rezekcinę medžiagą, jį sudaro dominuojančio pagrindinio histologinio potipio įvertinimas, kitų histologinių potipių procentinės dalies nustatymas, citologinių ir stromos požymių įvertinimas (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 įtariamai 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, kurių panaši solidinė struktūra ir toks pat (ar numanomas) histologinis tipas ir 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 to, ar yra tolimųjų metastazių ne krūtinės ląstoje, ar nėra.
- 2) Patologiniai kriterijai: yra vienas ar daugiau atskirų naviko mazgų plaučiuose tokio pat kaip ir pirminis plaučių vėžys histologinio tipo ir 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) kitos 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 įtariamai (ar patvirtintas) kaip vėžys. Šie kriterijai taikomi:
 - nepriklausomai, ar buvo atlikta biopsija, ar ne;
 - jei įtariama, kad kitų darinių histologinis tipas gali būti adenokarcinoma *in situ*, minimaliai invazyvi 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, šiai kategorijai nepriskiriami.

- 2) Patologiniai kriterijai: nustatyti dauginiai dariniai su adenokarcinomomis *in situ*, minimaliai invazyvios adenokarcinomos ar adenokarcinomos su lepidiniu piešiniu histologiškai. Šie kriterijai taikomi:
 - nepriklausomai, ar detalus histologinis vaizdas (pvz., histologinių potipių procentinės dalys ir kt.) sutampa, ar ne;
 - jei vienas darinys yra adenokarcinoma *in situ*, minimaliai invazyvi 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 priskiriamas T kategorijai, 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 sritisinis vėžio pasiskirstymas (angl. *regional distribution*), panašus į pneumonijos infiltratą ar konsolidaciją:
 - taikomi nepriklausomai, ar yra viena susiliejanči, ar dauginės pažeidimo sritys. Pažeidimas gali būti vienoje skiltyje, keliose skiltyse ar abipus plaučiuose, tačiau turi išlaikyti sritinį pasiskirstymą;
 - pažeidimas gali būti matinio stiklo vaizdo, solidinė konsolidacija ar jų derinys;
 - gali būti taikomi, jei neabejotinai įtariama, kad darinys piktybinis, nepriklausomai, ar biopsija buvo atlikta, ar ne;
 - neturėtų būti taikomi atskiriems dariniams (pvz., nustačius matinio stiklo vaizdą radiologiškai ar lepidinį piešinį histologiškai);
 - neturėtų 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 adenokarcinomos derinys 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 darinys vienoje plaučių skiltyje; T4 – jei dariniai 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.

Kas naujo 9-ojoje TNM klasifikacijoje:

- 1) T komponento vertinimas nepasikeitė.
- 2) N komponento N2 kategorija padalinta į dvi N2a ir N2b subkategorijas.
- 3) M komponento M1c subkategorija padalinta į dvi M1c1 ir M1c2 subsubkategorijas.
- 4) Stadijų nustatymo pokyčiai: T1N2a priskirta IIB stadijai; T1N1 perkelta iš IIB į IIA stadiją; T2N2b priskirta IIIB stadijai; T3N2a priskirta IIIA stadijai.

RADIOLOGINIAI TYRIMAI

Krūtinės ąstos 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 tikslų ar techninių sąlygų gali būti informatyvios tik

tiesinė ar taikomoji rentgenogramos. Vertinami plaučių parenchimos ir pleuros pokyčiai bei jų dinamika, plaučių šaknų, tarpuplaučio būklė, įtartinai kaulų struktūros pokyčiai.

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

Krūtinės ąstos ir pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) atlikimo ir vertinimo metodika Krūtinės ąstos 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: ar pacientas alergiškas, 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 pasirenkamo protokolo (priklausomai nuo tyrimo tikslo) ir techninių aparatūros parametru. 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 ąstos 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 sek., 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 ASPĮ, kuriose įprastai atliekama ≥ 500 įvairių metodikų krūtinės ląstos KT tyrimų per metus. Atrankinius MDKT tyrimus turi vertinti gydytojo radiologo licencija 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 ilgosios 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 plaučių vėžio tolimąjį 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 (dinamiškai, 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: ar pacientas alergiškas, 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: ašiniais, koronariniais ir šoniniais pjūviais, ne didesniu nei 4 mm sluoksniu su iki 20 proc. tarpais tarp sluoksnių, skenuojant nuo plaučių viršūnių iki diafragmos kupolų. Taikomos ultragreitos gradientinės nuskaitymo sekos su kvėpavimo sulaikymu (SSFP, TRUFI, T1_VIBE, T2_HASTE ir DWI ir papildomos) atsižvelgiant į įrangos gamintojų rekomendacijas ir tyrimo tikslą. Tyrimas atliekamas naudojant specialų diržą su kvėpavimo jutikliu ir EKG sinchronizavimą, kad būtų išvengta kvėpavimo bei kraujagyslių pulsacijos artefaktų. Vertinant Pankosto (Pancoast) naviko išplitimą į aplinkines struktūras, nervinius rezginius, taikytini specifiniai MRT protokolai, keičiama tyrimo apimtis ir naudojamos papildomos projekcijos skenuojant taikomosiose 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 pataloginio 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 (^{18}F -FDG PET-KT) atliekama pagal LR SAM patvirtintas indikacijas šiais atvejais:

1. Planuojant radikalų gydymą.
 2. Smulkialąstelinio plaučio vėžio išplitimui nustatyti, kai KT tyrimo metu nustatomas neišplitęs plaučio vėžys, planuojant radikalų gydymą.
 3. Ligos atkryčiui nustatyti po gydymo, kai KT tyrimas neinformatyvus.
 4. Prieš numatomą radikalų pirminio ar lokaliai recidyvusio plaučių vėžio spindulinį gydymą švitinimo tūriui optimizuoti.
 5. Atsakui į chemoterapinį ir (ar) spindulinį gydymą įvertinti planuojant chirurginį gydymą.
- ^{18}F -FDG PET-KT tyrimas atliekamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka. Siuntime turi būti įrašyta diagnozė, ^{18}F -FDG 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 uždarytą patalpų baimės (klaustrofobijos), kokius vaistus vartoja, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiamus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

¹⁸F-FDG PET-KT atlikimo metodika

1. 24–48 val. iki PET-KT tyrimo pacientas turi vengti didelio fizinio aktyvumo, nesušalti, laikytis mažai angliavandenių ir riebalų turinčios dietos. Atlikti ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimo atvykęs pacientas tą dieną privalo būti nevalgęs ne mažiau kaip 6 val., išgėręs ne mažiau kaip 500 ml vandens. Prieš ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG PET-KT vertės. Jei paciento glikemija < 11 mmol/l, PET tyrimas gali būti atliekamas. Cukriniu diabetu sergantys pacientai turi atvykti likus ne mažiau kaip 6 val. iki tyrimo, nevartoję glikemiją reguliuojančių vaistų.
2. Pagal paciento svorį apskaičiuojamas ¹⁸F-FDG kiekis (3,5–5,5 MBq/kg). ¹⁸F-FDG paruošiama ir dozuojama laboratorijoje, įrengtoje pagal radiacinės saugos reikalavimus. ¹⁸F-FDG švirkščiamą specialioje palatoje automatiškai arba rankiniu dozuojamuoju švirkščiamuoju prietaisu, ekranuotu nuo jonizuojančiosios spinduliuotės. Po ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG injekcijos pacientas turi būti atsipalaidavęs (nervingiems, jautriems pacientams gali būti skiriama raminamųjų vaistų), rekomenduojama nekalbėti, gerti vandenį, prieš skenavimą būtina pasišlapinti.
3. PET-KT tyrimas atliekamas aparatu, susidedančiu iš PET detektorių ir daugiasluoksnio (ne mažiau kaip 16 sluoksnių) kompiuterinio tomografo. Standartiškai skenuojama nuo antakių iki šlaunų vidurio, pacientas turi laikyti iškėlus rankas, nesulaikyti kvėpavimo (negiliai kvėpuoti). Jei pagal ¹⁸F-FDG PET-KT numatoma planuoti spindulinį gydymą, skenavimas gali būti atliekamas ant specialaus stalo taikant specialų kvėpavimo sinchronizavimo jutiklį. Navikiniais ir uždegimams pokyčiams diferencijuoti papildomai gali būti atliekamas ribotos apimties (tik reikalingos srities) pakartotinis, vadinamasis vėlyvasis skenavimas, kuris atliekamas 120–180 min. po ¹⁸F-FDG injekcijos.
4. Tyrimas įrašomas į skaitmenines laikmenas.

¹⁸F-FDG PET-KT įvertinimo metodika

PET-KT 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 $SUV_{max} > 2,5$, 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.
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. Ieškoma metaboliškai aktyvių židinių, t. y. galimų tolimųjų plaučių vėžio metastazių 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., uždegiminiai 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.

Pozitronų emisijos tomografija naudojant radioaktyviuoju galiu žymėtus somatostatino analogus (^{68}Ga -DOTATOC PET-KT) atliekama pagal LR SAM patvirtintas indikacijas šiais atvejais:

1. Naviko išplitimui patikslinti, planuojant radikalų gydymą.
2. Esant nenurodytų lokalizacijų piktybiniam navikui (nepatikslintos lokalizacijos, pirminiam ar metastaziniam).
3. Pirminiam neuroendokrininiam navikui identifikuoti parenkant gydymo taktiką.
4. Naviko galimai neuroendokrininei kilmei patikslinti, kai neįmanoma saugiai atlikti perkutaninės ar endoskopinės biopsijos.
5. Galimam neuroendokrininiam navikui nustatyti:
 - ◇ kai yra biocheminių ar simptominių neuroendokrininio naviko požymių;
 - ◇ kiti radiologiniai tyrimai – KT ir (ar) MRT – neinformatyvūs (ši nuostata netaikoma vaikams);
 - ◇ neuroendokrininis navikas nepatvirtintas histologiškai.
6. Pacientų atranka peptidinių receptorių radionuklidinei terapijai.
7. Somatostatino receptorių (STR) ekspresijos lygiui naviko židiniuose nustatyti prieš skiriant gydymą šaltisiais STR analogais.
8. Atsakai į gydymą įvertinti (PET ir KT tyrimai atliekami ne dažniau kaip kas 12 mėn., išskyrus atvejus, kai yra greito ligos progresavimo požymių).

^{68}Ga -DOTATOC PET-KT tyrimas atliekamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka. Siuntime turi būti įrašyta diagnozė, ^{68}Ga -DOTATOC PET-KT tyrimo tikslas, per paskutines 2 savaites atliktos intervencinės procedūros, chirurginės operacijos, ar pacientas yra alergiškas, serga gretutinėmis ligomis, būtina nurodyti, ar neturi uždarytų patalpų baimės (klaustrofobijos), kokius vaistus vartoja, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiamus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

⁶⁸Ga-DOTATOC PET-KT atlikimo metodika

1. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET-KT tyrimui specialaus pasiruošimo nereikia.
2. Pagal paciento svorį apskaičiuojamas ⁶⁸Ga-DOTATOC kiekis (1,4–2,8 MBq/kg). ⁶⁸Ga-DOTATOC paruošiamas ir dozuojamas laboratorijoje, įrengtoje pagal radiacinės saugos reikalavimus. ⁶⁸Ga-DOTATOC švirkščiamas specialioje palatoje automatinu arba rankiniu dozuojamuoju švirkščiamuoju prietaisu, ekranuotu nuo jonizuojančiosios spinduliuotės. Po ⁶⁸Ga-DOTATOC injekcijos pacientas nuo 55 iki 70 min. (optimalus laikas 60 min.) laukia specialioje palatoje, stebimas nuotoline stebėjimo sistema, kol radiofarmacinis preparatas pasiskirstys organizme. Po ⁶⁸Ga-DOTATOC injekcijos rekomenduojama nekalbėti, gerti vandenį, prieš skenavimą būtina pasišlapinti.
3. PET-KT tyrimas atliekamas aparatu, susidedančiu iš PET detektorių ir daugiasluoksnio (ne mažiau kaip 16 sluoksnių) kompiuterinio tomografo. Standartiškai skenuojama nuo viršugalvio iki šlaunų vidurio, pacientas turi laikyti iškėlęs rankas, nesulaikyti kvėpavimo (negiliai kvėpuoti).
4. Tyrimas įrašomas į skaitmenines laikmenas.

⁶⁸Ga-DOTATOC PET-KT įvertinimo metodika

PET-KT vaizduose vertinami židiniai / dariniai, kuriems būdinga somatostatino receptorių ekspresija, kokybiškai (kaupimosi intensyvumas, kuris gali būti mažesnis ar didesnis už fiziologinių kaupimąsi kepenyse ar blužnyje) ir kiekybiškai, t. y. skaičiuojama SUV_{max} SUV_{vid} .

Atliekant kokybinį vertinimą pakitimai vertinami Kreningo balais (angl. *Krenning score*):

0 balų – nėra ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimosi.

1 balas – ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimasis kur kas menkesnis nei fiziologinis kaupimasis kepenyse.

2 balai – ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimasis menkesnis ar lygus fiziologiniam kaupimuisi kepenyse.

3 balai – ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimasis didesnis nei fiziologinis kaupimasis kepenyse.

4 balai – ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimasis didesnis nei fiziologinis kaupimasis blužnyje.

KT vaizduose vertinami struktūriniai ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupiančių darinių pokyčiai, matuojamas darinių dydis, kai darinius galima išmatuoti, aprašoma pakitimų anatomicinė lokalizacija, santykis su aplinkinėmis anatomicinėmis struktūromis. KT taip pat vertinami kiti pakitimai, be ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimosi, susiję ir nesusiję su pagrindine liga.

1. Vertinamas pirminio naviko ir kitų darinių plaučiuose ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupimasis, nustatomi Kreningo balai, išmatuojamas pakitimų dydis, nurodoma lokalizacija ir esant galimybei atliekama diferenciacija.
2. Vertinami nespecifiniai pakitimai (pvz., atelektazės, skysčio pleuros ertmėje) ir atliekama jų interpretacija.
3. Nurodoma ⁶⁸Ga-DOTATOC kaupiančių limfmazgių lokalizacija, nustatomi Kreningo balai, jeigu KT skiriama geba pakankama, rekomenduojama išmatuoti limfmazgių dydį bent vienoje ašyje. Sritinių pataloginių limfmazgių lokalizaciją rekomenduojama nurodyti pagal sritinių limfmazgių lokalizacijos klasifikaciją (11 lentelė).

11 lentelė. Sritinių limfmazgių klasifikacija

Viršraktikauliniai limfmazgiai	1 tarpuplaučio srities limfmazgiai
Viršutiniai tarpuplaučio limfmazgiai	2–4 tarpuplaučio srities limfmazgiai
Apatiniai aortiniai (subaortiniai ir paraortiniai) limfmazgiai	5–6 tarpuplaučio srities limfmazgiai
Pobifurkaciniai limfmazgiai	7 tarpuplaučio srities limfmazgiai
Apatiniai tarpuplaučio limfmazgiai	8–9 tarpuplaučio srities limfmazgiai
Plaučio šaknies limfmazgiai	10 tarpuplaučio srities limfmazgiai
Periferiniai plaučio šaknies limfmazgiai	11–14 tarpuplaučio srities limfmazgiai

4. Atliekama ^{68}Ga -DOTATOC kaupiančių židinių, t. y. galimų tolimųjų neuroendokrininio plaučių vėžio metastazių paieška antinksčiuose, kauluose, minkštuosiuose audiniuose, galvos ir kaklo organuose, kepenyse, blužnyje, virškinimo trakte, pilvo limfmazgiuose.
5. Nurodomi kiti nesusiję su plaučių vėžiu ^{68}Ga -DOTATOC kaupiantys židiniai (pvz., uždegiminiai pokyčiai, kitos lokalizacijos navikai, vaskulitas ir kt.), pateikiama šių pokyčių interpretacija arba galima diferenciacija.
6. Nurodomi ^{68}Ga -DOTATOC nekaupiantys dariniai ar procesai, nustatyti nekontrastiniuose mažų dozių KT vaizduose.

RADIOLOGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO DINAMIKOS IR GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS

Radiologiniai atsako į plaučių vėžio gydymą ir vėžio dinamikos vertinimo kriterijai

Vertinant plaučių vėžio dinamiką, esant galimybei, rekomenduojama vadovautis solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijais RECIST 1.1 (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*; 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 – visiškasis atsakas, dalinis atsakas, stabili liga, progresuojanti liga, 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 uždegiminės ligos, odos ir (ar) plaučių limfangitas, masės pilve, kurių negalima patvirtinti ir stebėti naudojant diagnostines priemones, cistiniai pažeidimai).

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

Kaulų scintigrafija, ^{18}F -FDG 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 tikslinis 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 tiksliniai pažeidimai (angl. *target lesion*). Skersmenų suma (SS) laikoma visų navikinių darinių ilgiausių ir (ar) padidėjusių (patologinių) limfmazgių trumpiausių skersmenų suma. Tai atskaitos taškas vertinant naviko atsaką. Visi kiti dariniai laikomi netiksliniais (angl. *non-target*) pažeidimais.

Tikslinių pažeidimų atsako vertinimas

- Visiškas atsakas (angl. *complete response*) – išnyksta visi tiksliniai pažeidimai. Padidėjusio (patologinio) limfmazgio skersmuo pjuvio trumpiausioje ašyje mažesnis nei 10 mm.
- Dalinis atsakas (angl. *partial response*) – SS 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 absoliutūs padidėjimas, 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.

Netikslinių pažeidimų atsako vertinimas

- Visiškas atsakas – išnyksta visi netiksliniai pažeidimai ir naviko žymenys tampa normalūs. Visų limfmazgių dydis trumpojoje ašyje turi būti mažesnis nei 10 mm.
- Nei visiškas atsakas / nei progresuojanti liga (angl. *non complete response / non progressive disease*) – išlieka vienas ar keli netiksliniai pažeidimai ir (ar) naviko žymenų koncentracija yra padidėjusi, palyginti su pamatinėmis vertėmis.
- Progresuojanti liga – atsiranda vienas ar keli nauji pažeidimai ir (ar) aiškiai progresuoja buvęs netikslinis pažeidimas.

Bendrasis atsakas nustatomas įvertinus tikslinius, netikslinius ir naujus navikinius pažeidimus (12 lentelė).

12 lentelė. Bendrojo atsako įvertinimas

Tiksliniai pažeidimai	Netiksliniai pažeidimai	Nauji pažeidimai	Bendrasis atsakas
VA	VA	Ne	VA
VA	Nei visiškas atsakas / nei progresuojanti liga ar neįvertinta	Ne	DA
DA	Ne PL ar nevisiškai įvertinta	Ne	DA
SL	Ne PL ar nevisiškai įvertinta	Ne	SL
PL	Bet koks	Taip / ne	PL
Bet koks	PL	Taip / ne	PL
Bet koks	Bet koks	Taip	PL

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

BENDRIEJI PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI

- Nustaćius plaučių vėžio diagnozė, ištyrus predikcinius bei prognozinius molekulinis genetiniais imuninius žymenis (*EGFR* geno mutacija, *ALK* geno translokacija, *PDL-1* raiška ir kt.), įvertinus vėžio išplitimą bei ligonio būklę, nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas.
- Rekomenduojama, kad nuo pirminės morfologinės smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio 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 ligonių ištyrimas (įskaitant ir predikcinių bei prognozinių molekulinis genetiniais imuninių žymenų nustatymo ir naujausių diagnostinių invazinių pulmonologinių procedūrų galimybę) bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, taikinių ir imunoterapija, invazinių gydomųjų 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:
 - ◊ Naviko histologinio tipo (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma) (2 lentelė).
 - ◊ Predikcinių ir prognozinių molekulinis genetiniais imuninių veiksmų (*EGFR* geno aktyvinančios mutacijos, *ALK* geno translokacijos, *PDL-1* raiškos, *ROS1* translokacijos, *BRAF* mutacijos, *NTRK* translokacijos ir kt.).
 - ◊ Naviko išplitimo (TNM klasifikacija, stadija) (9.1 ir 9.2 lentelės).
 - ◊ Ligonio funkcinės būklės (13 lentelė), kardiopulmoninės sistemos funkcijos (9, 10 pav.), ypač planuojant chirurginį ar radikalią spindulinį (chemospindulinį) gydymą, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozinių veiksmų.
- 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 pagalba (angl. *best supportive care*). Tačiau kai kuriais nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais galima taikinių terapija ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais – chemoterapija net esant blogai paciento funkcinėi būklei.

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

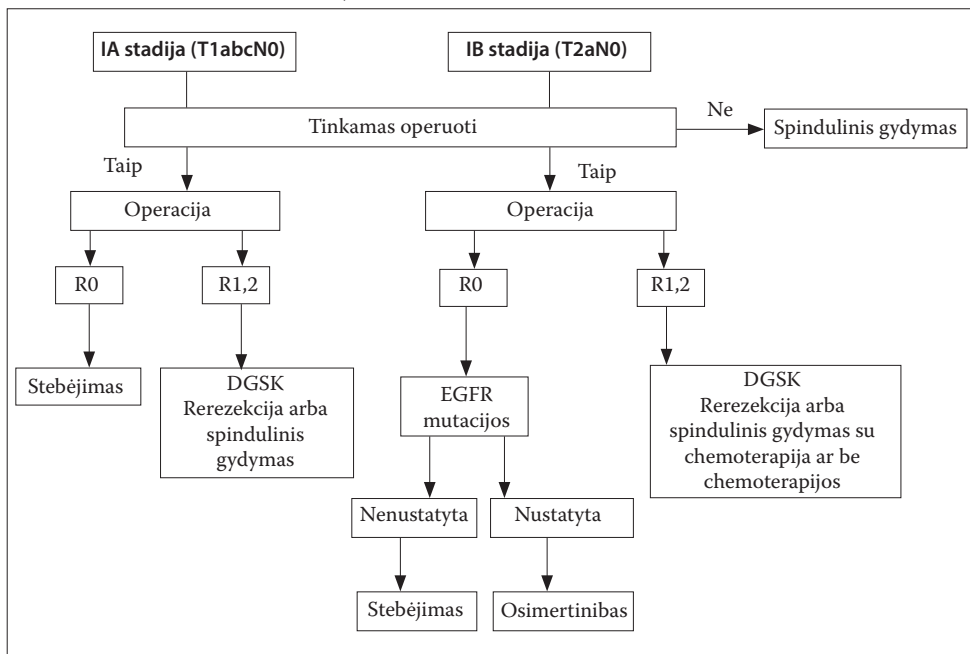
Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

I stadija (12 pav.)

- Jei pacientas tinkamas operuoti, rekomenduojama operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0):
 - ◊ IA stadija – rekomenduojama stebėti.
 - ◊ IB stadija, nenustačius *EGFR* delecijos 19-ame egzone ar L858R mutacijos 21-ame egzone – rekomenduojama stebėti.
 - ◊ IB stadija, nustačius *EGFR* deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone – rekomenduojama skirti osimertinibą.
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimas, sprendžiama dėl pakartotinės rezekcijos (teiktina pirmenybė) arba spindulinio gydymo be sisteminio gydymo ar su juo.
- Jei ligonis netinkamas operuoti (9, 10 pav.) rekomenduojama stereotaksinė spindulinė terapija (SBRT) (teiktina pirmenybė) arba radikalus spindulinis gydymas.

II–III stadija, rezektabilus plaučių vėžys (13 pav.)

- Nustačius *EGFR* mutaciją (deleciją 19-ame egzone ar L858R mutacija 21-ame egzone) ar *ALK* translokaciją – rekomenduojama operacija.
- Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0):
 - ◊ Nustačius *EGFR* mutaciją:
 - ◊ nesant kontraindikacijų taikyti chemoterapiją, skirti adjuvantinę chemoterapiją ir osimertinibą;
 - ◊ nustačius kontraindikacijų taikyti chemoterapiją, skirti osimertinibą.
 - ◊ Nustačius *ALK* translokaciją skirti alektinibą.



12 pav. I stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

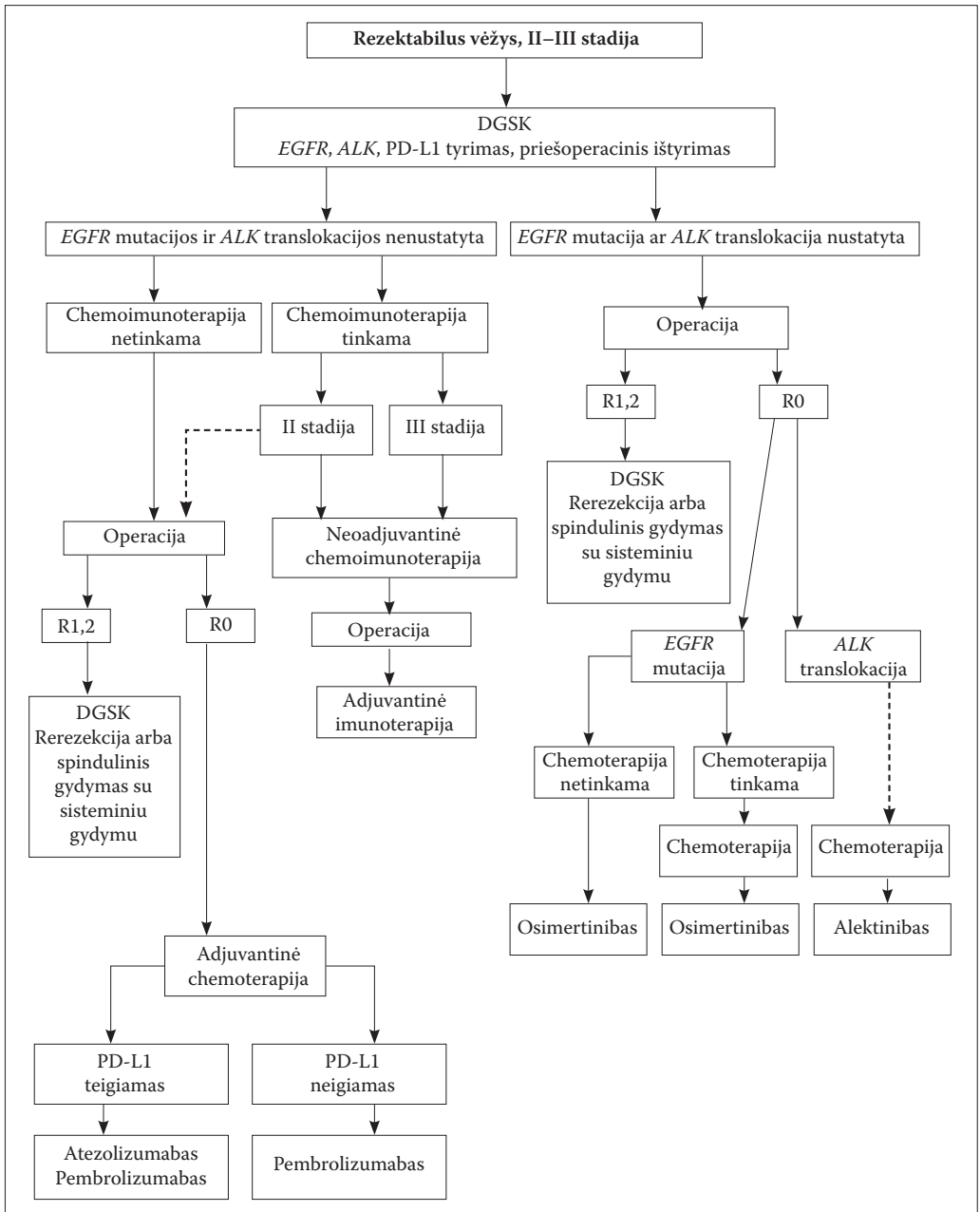
- Nenustačius *EGFR* mutacijų ar *ALK* translokacijų, jei prieinamas imunoterapijos bei chemoterapijos derinys, rekomenduojama operacija su neoadjuvantiniu imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu su adjuvantine imunoterapija ar be jos.
- Nenustačius *EGFR* mutacijų ar *ALK* translokacijų, jei imunoterapijos bei chemoterapijos derinys neprieinamas, kaip alternatyva, ypač esant II stadijai, rekomenduojama operacija:
 - ◊ Nenustačius kontraindikacijų taikyti adjuvantinę chemoterapiją, rekomenduojama skirti adjuvantinę chemoterapiją ir atezolizumabą (kai PD-L1 raiška 50 proc. ir didesnė) arba pembrolizumabą (esant bet kokiai PD-L1 raiškai).
- Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimas, sprendžiama dėl pakartotinės rezekcijos arba spindulinio gydymo bei sisteminio gydymo.
- Jei ligois netinkamas operuoti (9, 10 pav.) rekomenduojamas spindulinis arba chemospindulinis gydymas.

III stadija, nerezektabilus plaučių vėžys (14 pav.)

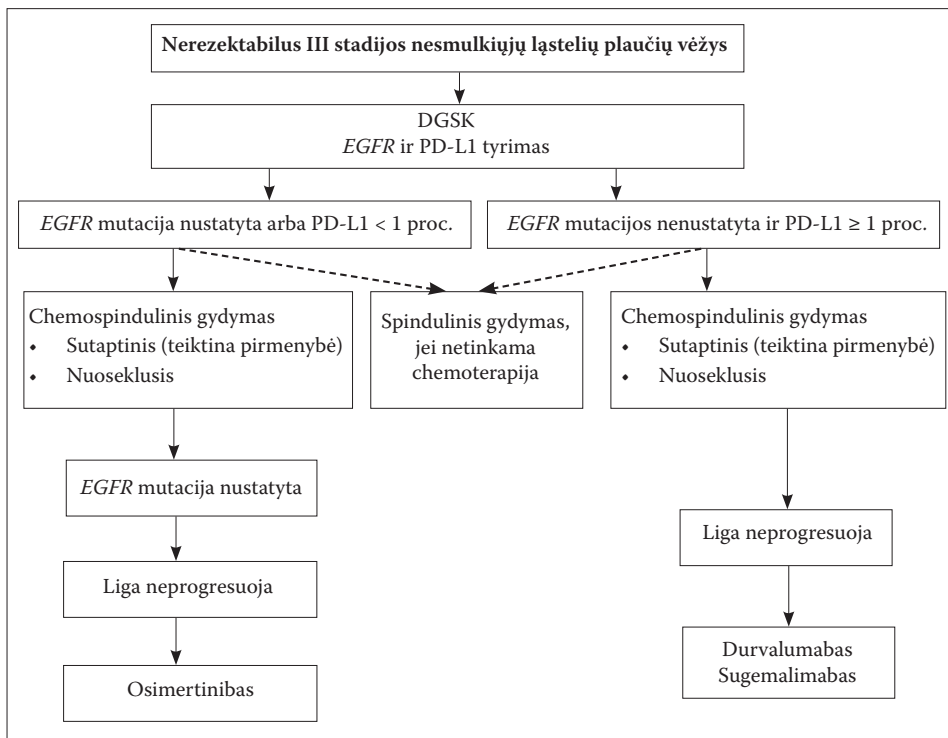
- Rekomenduojamas sutaptinis (teiktina pirmenybė) arba nuoseklusis chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti osimertinibą, jei nustatyta *EGFR* mutacija (delecija 19-ame egzone ar L858R mutacija 21-ame egzone).
- Rekomenduojamas sutaptinis (teiktina pirmenybė) arba nuoseklusis chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumabą arba sugemalimabą, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė, o *EGFR* mutacijų nenustatyta.
- Rekomenduojamas sutaptinis (teiktina pirmenybė) arba nuoseklusis chemospindulinis gydymas, jei PD-L1 raiškos ir *EGFR* mutacijų nenustatyta.

Pankosto navikas (T3-4 N0-1)

- Jei navikas tinkamas operuoti, rekomenduojamas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas, operacija bei adjuvantinė chemoterapija ir atezolizumabas (jei PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė) ar pembrolizumabas (bet kokia PD-L1 raiška) 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 galimybė operuoti įvertinama po neoadjuvantinio gydymo.
 - ◊ Jei navikas po chemospindulinio gydymo pasidaro tinkamas operuoti, rekomenduojama operacija ir adjuvantinė chemoterapija bei atezolizumabas (jei PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė) ar pembrolizumabas (bet kokia PD-L1 raiška), 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 radikalus spindulinį gydymą ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumabą arba sugemalimabą (jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė), arba osimertinibą (nustačius *EGFR* geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).
- Jei navikas operuoti netinkamas, rekomenduojamas radikalus sutaptinis (teiktina pirmenybė) ar nuoseklusis chemospindulinis gydymas ir, neprogresuojant ligai, skirti durvalumabą arba sugemalimabą (jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė), arba osimertinibą (nustačius *EGFR* geno mutacijas – deleciją 19-ame egzone ar L858R mutaciją 21-ame egzone).



13 pav. II–III stadijos rezektabilus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas



14 pav. III stadijos nerezektabilus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

IV stadija (M1)

IV stadijos metu metastazės gali būti pavienės (oligometastazinė liga) ar dauginės. Oligometastazine liga laikoma tada, kai paciento organizme nustatomos ne daugiau kaip 3–5 metastazės (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 pagalba.

- ◇ 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 lokalų piktybinio pleurito ar perikardito gydymą.

M1a (pavienis naviko židinis 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.
- 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 ląstoje T1–3 N0, spręsti dėl pirminio naviko rezekcijos arba stereotaksinės spindulinės terapijos (SBRT), arba radikalaus spindulinio gydymo;
 - ◇ jei išplitimas krūtinės ląstoje T1-3 N1, spręsti dėl pirminio naviko rezekcijos arba spindulinio ar chemospindulinio gydymo;
 - ◇ jei išplitimas krūtinės ląstoje 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 tolimosios 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 tolimųjų metastazių) chemoterapija.
- Lokalus 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 tolimųjų metastazių

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

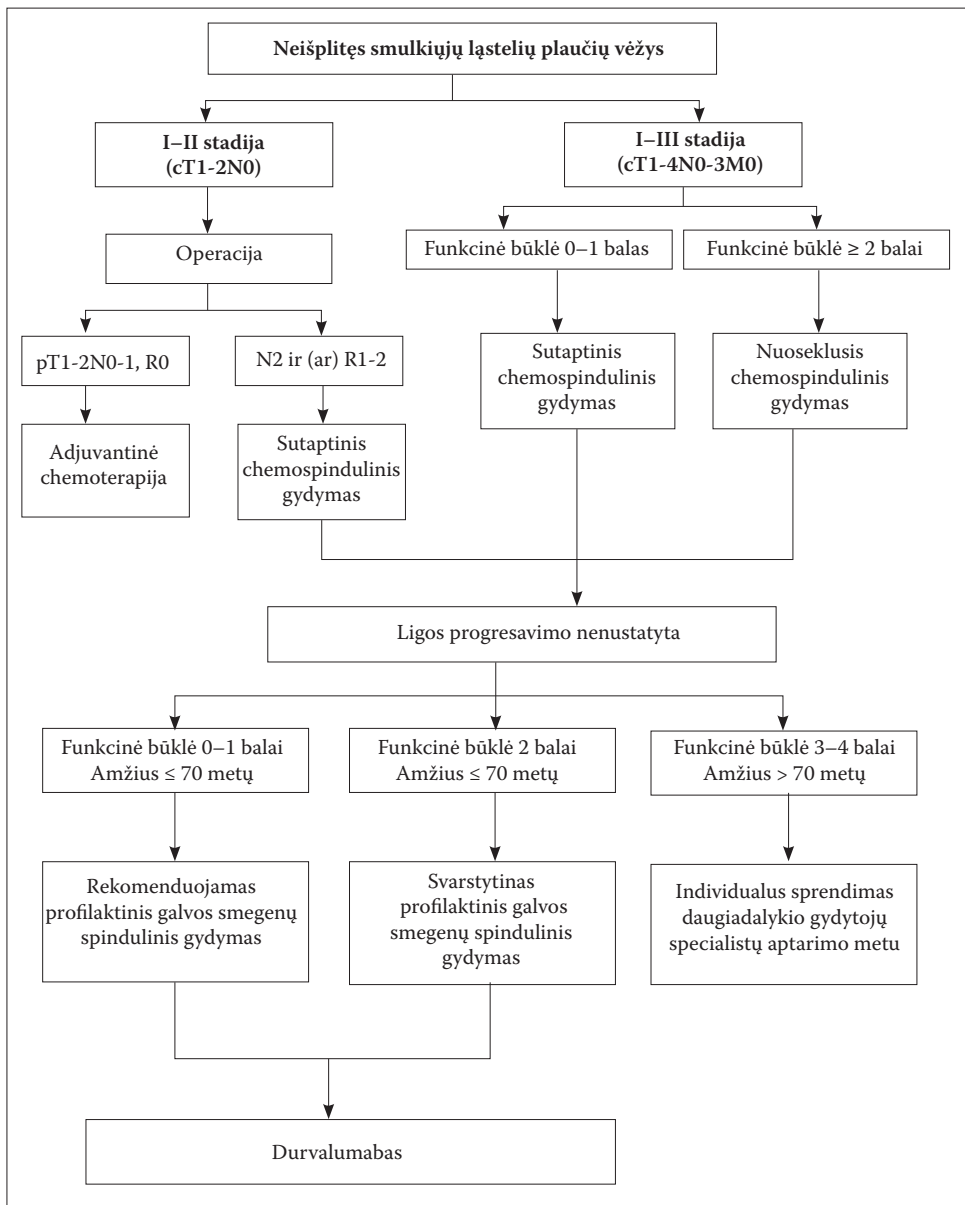
Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

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

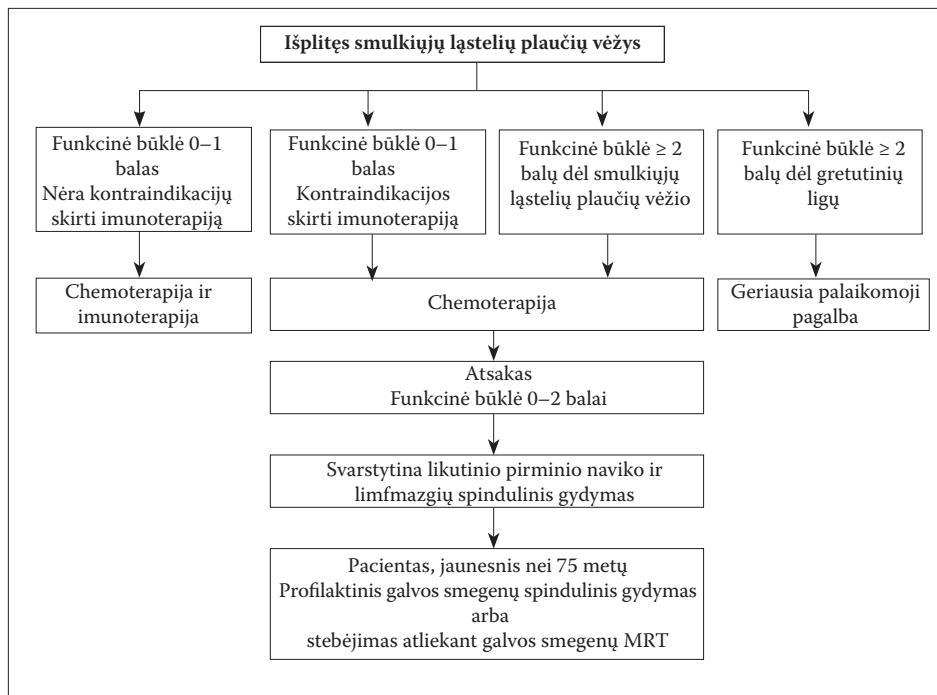
- T1–2 N0 M0 (patvirtinta invaziniais tyrimais vertinant išplitimą į tarpuplautį ir aptarus daugiadalykėje gydytojų specialistų komandoje).
- Rekomenduojama operacija, siekiant rezekcijos be navikinės infiltracijos rezekcijos kraštuose (R0) su sisteminiu limfmazgių pašalinimu.
- Nerekomenduojama operacija, mažesnės apimties nei lobektomija.
- Po operacijos rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija, 4 kursai. Jei po operacijos tarpuplaučio limfmazgiuose (N2) randama navikinių ląstelių ar rezekcijos kraštuose randama navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama adjuvantinę chemoterapija derinti su spinduliniu gydymu, geriausia sutaptiniu būdu.
- Jei operacinis gydymas negalimas, rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas ir, jei liga neprogresuoja, skirti durvalumą.

Kitais neišplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais (T1-4N0-3M0) gydymas priklauso nuo ligonio funkcinės būklės.

- Esant gerai funkcinėi būklei (0–1 balas pagal ECOG) rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas ir, jei liga neprogresuoja, skirti durvalumą.
- Esant blogai funkcinėi būklei (2 ir daugiau balų pagal ECOG), gretutinių ligų ar dideliame naviko tūriui, rekomenduojamas nuoseklus chemospindulinis gydymas ir, jei liga neprogresuoja, spręsti dėl durvalumabo skyrimo pagerėjus ligonio funkcinėi būklei.
- Taikant chemospindulinį gydymą rekomenduojama spindulinį gydymą pradėti kuo anksčiau – su pirmu ar antru chemoterapijos kursu. Jei dėl paciento funkcinės būklės ar toksiškumo negalimas ankstyvas spindulinis gydymas, jį rekomenduojama pradėti nuo trečio chemoterapijos kurso.



15 pav. Neišplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas



16 pav. Išplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

- 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 daugiadalykio 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).
- Esant neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas turi būti skirtas prieš gydymą durvalumabu.

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 balų pagal ECOG), kurią lemia smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, pacientams rekomenduojama chemoterapija.

- Blogos funkcinės būklės (≥ 2 balų pagal ECOG), kurią lemia gretutinės ligos, pacientams rekomenduojama geriausia palaikomoji pagalba.
- Pacientams, kuriems po chemoterapijos nustatytas atsakas, funkcinė būklė išlieka 0–2 balai pagal ECOG, svarstytinas spindulinio gydymo į 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 kliniškinis 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 tolimoji metastazė, morfologiškai nepatvirtinta.** Morfologiškai verifikuoti pavienę (solitarinę) tolimąją metastazę gali būti sunku ir tai gali atitolinti gydymo pradžią, todėl ligos išplitimui nustatyti gali būti priimtinesnis 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, rekomenduojamas sisteminis gydymas arba geriausia palaikomoji pagalba.

CHIRURGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Chirurginio gydymo indikacijas ir kontraindikacijas lemia paciento tinkamumas operuoti (9, 10 pav.), naviko histologinis tipas (2 lentelė), stadija (9.1 ir 9.2 lentelės) ir naviko rezektabilityumas (15 ir 16 lentelės). Klinikinėje praktikoje nustatant indikacijas arba, priešingai, kontraindikacijas operuoti plaučių vėžį, šie veiksniai dažniausiai vertinami ne atskirai vienas nuo kito, bet kompleksiskai.

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

Anatominėmis, arba tipinėmis, vadinamos plaučių operacijos, kai chirurgiškai sutvarkomi bronchai, arterijos bei venos. Tokios operacijos yra pulmonektomija (viso plaučio pašalinimas), 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 pleištinė arba cirkuliaria rezekcija. Operacija užbaigiama ne skiltinio broncho bigės

siūle, kaip daroma po anatominės 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 aukso 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 anatominių 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 radiokalo vertinimo kriterijai ir reikalavimai kaip anatominėms.

Neanatominėmis, arba netipinėmis, vadinamos tos operacijos, kai rezekuojamos plaučių dalies pagrindiniai anatominiai 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 destruktija – 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. Neanatominės operacijos atliekamos šalinant metastazes ar periferijoje esantį plaučių vėžį blogos funkcinės būklės pacientams, kada didesnės apimties operacija negalima.

Radikalumas – pagrindinis plaučių vėžio operacijų tikslas. Radikalusis chirurginis gydymas yra planuojamas, jei galima visiškai pašalinti naviką bei limfmazgius, kuriuose gali būti plaučių vėžio metastazių, nepalikant likutinio vėžinio audinio. Operacijas rekomenduojama atlikti vadovaujantis pagrindiniais onkologijos principais. Patologinis darinys (plaučių vėžys) turi būti šalinamas su sritiniais limfmazgiais, nepažeidžiant patologinio darinio kapsulės vientisumo ir nepaskleidžiant navikinio turinio operacinėje žaizdoje. Operacijos pradžioje rekomenduojama perrišti plaučių vėžį ir aplinkinius audinius maitinančias kraujagysles. Labai svarbu, kad

šalia plaučių vėžio esantys audiniai ir (ar) limfmazgiai būtų pašalinami kaip vientisas darinys (*en bloc*) – limfmazgių nesuardant ir neatskiriant vienas nuo kito, kartu su aplinkiniu tarpuplaučio riebaliniu audiniu. Operacinėje skubos tvarka tiriamas rezekcinis kraštas (esant naviko išplitimui iš esmės gali keistis operacijos apimtis) ir 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 limfmazgių sritis (trys iš jų turi būti tarpuplaučio, įskaitant ir pobifurkacinius). 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, tai yra kiek naviko lieka po rezekcijos, apibūdinamas pagal likutinio naviko R (angl. *Residual tumour*) klasifikaciją. Istoriskai pagal R klasifikaciją buvo išskiriamos šios kategorijos: R0 – radikali rezekcija; R1 – navikinė infiltracija nustatyta tik tiriant rezekcinius kraštus mikroskopu; R2 – navikinė infiltracija matoma makroskopiškai. Šalia šių tradicinių kategorijų IASLC pasiūlė ir neaiškios likutinio naviko būklės kategoriją. Neaiški (angl. *Uncertain*) R (un) kategorija laikoma tada, kai rezekcija mikroskopiškai ir makroskopiškai yra radikali, tačiau 1) limfmazgiai nėra nuodugniai ištirti; 2) labiausiai nutolusioje limfmazgių srityje randama vėžio metastazių; 3) broncho rezekciniame krašte randama *carcinoma in situ*; 4) pleuros lavažo skystyje citologiškai randama navikinių ląstelių.

Jei pacientui tinka keletas R kategorijų, pasirenkama didžiausia R kategorija. R klasifikacija rekomenduojama tik po naviko rezekcijos. Limfmazgiai laikomi visiškai ištirtais, kai atliktas priešoperacinis invazinis ir intraoperacinis limfmazgių ištyrimas. Faktinis limfmazgių srities ištyrimas, kai dokumentuojama, kad joje nerandama limfmazgių, laikomas tos limfmazgių srities įvertinimu. Jei atsiųstuose limfmazgių srities audiniuose nerandama limfmazgių audinio arba audinio nepakanka diagnozei nustatyti, laikoma, kad ta limfmazgių sritis yra įvertinta. Labiausiai nutolusi limfmazgio sritis – tai labiausiai galvos kryptimi nutolusi limfmazgio sritis.

Likutinio naviko po rezekcijos R klasifikacija pateikta 14 lentelėje.

Jeigu operuojant paaiškėja, kad operacija nepakankamai radikali (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. Kai pacientą nuodugnai ištyrus nustatoma, kad radikali operacijos galimybės nėra, navikas pripažįstamas nerezektabiliu, ir chirurginis gydymas, išskyrus gyvybei pavojingų komplikacijų (naviko destrukcija, kraujavimas ir kt.) atvejus, neplanuojamas.

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, kitos pusės pneumotoraksas, diafragminio nervo pažeidimas ir diafragmos kupolo atsipalaidavimas, plaučių edema, postpulgmonektominis sindromas, limfinių 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.

14 lentelė. Likutinio naviko po rezekcijos R klasifikacija

Žymėjimas	Reikšmė	Apibūdinimas
R0	Nėra likutinio naviko	Navikas visiškai pašalintas, rezekciniuose kraštuose navikinės infiltracijos nerandama, limfmazgiai visiškai ištirti ¹ ir labiausiai nutolusioje limfmazgio srityje nerandama vėžio metastazių
R0(un)	Neaišku dėl likutinio naviko	Limfmazgiai nevisiškai ištirti ¹ . Labiausiai nutolusioje limfmazgio srityje randama vėžio metastazių
R1(un)	Neaišku dėl likutinio naviko	R1(is) broncho rezekciniame krašte randama <i>carcinoma in situ</i> . R1(cy+) pleuros lavažo skystyje citologiškai randama navikinių ląstelių
R1	Likutinis navikas nustatytas mikroskopiškai	Mikroskopiškai nustatyta navikinė infiltracija rezekciniuose kraštuose ² . Pažeisto tarpuplaučio ar šaknies limfmazgio naviko ekstrakapsulinis plitimas ³ . Piktybinis skystis ar mazgeliai pleuroje ar perikarde ⁴
R2	Likutinis navikas nustatytas makroskopiškai	Didelis (matomas ir palpuojamas) likutinis navikas ² . Pažeisti limfmazgiai nebuvo pašalinti
RX	Nežinoma	Rezekciniai kraštai negali būti įvertinti

¹Rekomenduojama ištirti ne mažiau kaip 6 limfmazgių sritis (įskaitant pobifurkacinę ir dar dvi tarpuplaučio).

²Taikoma bet kokiai naviko rezekcijos vietai (pvz., pirminis navikas, limfmazgiai, rezekuotos pleuros metastazės, rezekuotos metastazės už krūtinės ribų).

³Taikoma, kai nustatyta mikroskopiškai, nepriklausomai nuo to, kaip limfmazgis buvo pašalintas (kaip atskiras limfmazgis, fragmentais ar visa limfmazgio sritis).

⁴ Ši (R1) klasifikacija taikoma, jei buvo atlikta rezekcija, atitinkanti R0 kriterijus, pacientui, kuriam aptikta piktybinio skysčio ar mazgelių pleuroje arba perikarde.

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

Navikinis pleuritas gydomas atliekant kartotines pleuros ertmės aspiracines punkcijas, drenavimą, cheminę bei mechaninę pleurodezę. Pastarasis metodas yra veiksmingiausias, tačiau tinka tik tais atvejais, kai savaime besiventiliuojantis plautis dar gali išsiplėsti ir užpildyti pleuros ertmę. Dažniausiai operacija atliekama naudojant vaizdo torakoskopą, pacientui sukėlus bendrąją nejautrą. Darant cheminę pleurodezę, į pleuros ertmę išpurškama nuo 5 iki 10 gramų sterilaus talko, o mechaninę – nutrinamas paviršinis pasieninės pleuros sluoksnis. 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, 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 sušvirkščijama 3–5 g sterilaus talko (talkas praskiedžiamas NaCl 0,9 proc. tirpalu). Cheminė ir mechaninė pleurodezė 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).

Rekomendacijos

- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chirurginis gydymas turi būti taikomas visiems tinkamiems operuoti I ir II stadijos pacientams.
- Segmentektomija (teiktina pirmenybė) arba kraštinė plaučio rezekcija rekomenduojama nustačius rezektabilų periferinį 2 cm ar mažesnę nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį ir neradus metastazių sritiniuose limfmazgiuose tiriant KT ar PET-KT.
- Anatominei rezekcijai teiktina pirmenybė prieš kraštinę plaučių rezekciją.
- Segmentektomija (teiktina pirmenybė) arba kraštinė plaučio rezekcija gali būti rekomenduojama nustačius navikus su matinio stiklo vaizdu.
- Lobektomija yra pirmaeilis gydymas nustačius solidinį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, didesnę nei 2 cm.
- Būtina pašalinti tris tarpuplaučio (įskaitant pobifurkacinę) ir tris šaknų limfmazgių sritis.
- Naviko rezektabilumas suprantamas kaip galimybė pašalinti jį visą kartu su sritiniais limfmazgiais ir priklauso nuo naviko išplitimo, tačiau šiuo metu dar nėra visuotinai priimtų lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezektabilumo kriterijų. Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezektabilumo kriterijai turi būti aptariamai daugiadalykės gydytojų specialistų komandos, atsižvelgiant į Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos bei Krūtinės chirurgų draugijos pasiūlytus rezektabilumo kriterijus (15 ir 16 lentelės).
- Naviko rezektabilumas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimo metu turi būti įvertintas iš anksto prieš pradėdant bet kokią plaučių vėžio gydymą (taip pat ir neoadjuvantinį). Neoadjuvantinis gydymas nerekomenduojamas ligoniams, kurių navikas pradinio vertinimo metu yra nerezektabilus, siekiant nerezektabilų naviką paversti rezektabilu.
- Kombinuotasis gydymas, įskaitant operaciją, rekomenduojamas IIIA ir kai kuriais IIIB stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais, tačiau nėra bendro sutarimo dėl kelių limfmazgių sričių ar masyvaus N2 pažeidimo. Šiuo atveju svarbus vaidmuo tenka daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimui renkant tarp perioperacinės chemoterapijos ir operacijos arba chemospindulinio gydymo ir konsolidacinės imunoterapijos.
- 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.

15 lentelė. Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (EORTC) rezektabilumo kriterijai

	N0	N1	N2 vienos srities nedidelis (angl. <i>non-bulky</i>) ir neinvazyvus	N2 kelių sričių nedidelis (angl. <i>non-bulky</i>) ir neinvazyvus	N2 masyvus ¹ (angl. <i>bulky</i>)	N2 invazyvus ⁴	N3
T1–2	–	–	Rezektabilu	Potencialiai rezektabilu ²	Nesutarta	Nerezektabilu	Nerezektabilu
T3 dydis/ naviko mazgeliai/ išplitimas	–	Rezektabilu	Rezektabilu	Potencialiai rezektabilu ²	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu
T4 dydis/ naviko mazgeliai	Rezektabilu	Rezektabilu	Rezektabilu	Potencialiai rezektabilu ²	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu
T4 išplitimas	Potencialiai rezektabilu ²	Potencialiai rezektabilu ²	Potencialiai rezektabilu ²	Potencialiai rezektabilu ^{2,3}	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu

¹ N2 masyvus (angl. *bulky*) – limfmazgis didesnis nei 2,5–3 cm matuojant trumpojoje ašyje.

² Rekomenduojamas individualus kiekvieno paciento aptarimas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos pasitarime.

³ Kai kurie T4 navikai yra potencialiai rezektabilūs.

⁴ Išplitimas į gretimus audinius.

16 lentelė. Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio Krūtinės chirurgų draugijos (STS) rezektabilumo kriterijai

	N0	N1	N2 vienos srities nedidelis (angl. <i>non-bulky</i>)	N2 kelių sričių nedidelis (angl. <i>non-bulky</i>)	N2 vienos srities masyvus ¹ (angl. <i>bulky</i>)	N2 kelių sričių masyvus ¹ (angl. <i>bulky</i>)
T1–2	Rezektabilu	Rezektabilu	Rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Nerezektabilu
T3	Rezektabilu	Rezektabilu	Rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Nerezektabilu
T3 Pankosto navikas	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu
T4 dydis	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu
T4 naviko mazgeliai	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu
T4 išplitimas	Potencialiai rezektabilu	Potencialiai rezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu	Nerezektabilu

¹N2 masyvus (angl. *bulky*) – limfmazgis didesnis nei 2,5 cm matuojant KT trumpojoje ašyje arba ekstrakapsulinis naviko išplitimas limfmazgyje, arba kelių mažesnių limfmazgių susitelkimas, arba radiologiškai matoma infiltracija į tarpuplautį kartu ir kraujagysles bei kvėpavimo takus, neleidžianti tiksliai atskirti ar išmatuoti limfmazgio.

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 17 ir 18 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.

17 lentelė. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio spindulinio gydymo indikacijos

Stadija	Spindulinio gydymo indikacijos
IA–IIB	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adjuvantinis spindulinis gydymas skiriamas tik neradikalios naviko rezekcijos atveju ir (ar) esant pažeistiems N2 kategorijos limfmazgiams. 2. Jei navikas nerezektabilus, esant gerai ligonio funkinei būklei, rekomenduojamas nuoseklusis arba sutaptinis chemospindulinis gydymas. Sutaptinis chemospindulinis gydymas pranašesnis už nuoseklųjį tiek vertinant atsaką, tiek išgyvenamumą, bet yra toksiškesnis. 3. Blogos funkcinės būklės pacientams taikomas paliatyvusis spindulinis gydymas.
IIIB	<ol style="list-style-type: none"> 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.

18 lentelė. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio spindulinio gydymo indikacijos

Stadija	Spindulinio gydymo indikacijos
Neišplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (M0)	<ol style="list-style-type: none"> 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 visiškai ar dalinis, skirtinas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas. Jis nerekomenduojamas esant blogai paciento funkinei ar psichikos būklei.

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 procentų. Trečios fazės klinikinių tyrimų, skirtų chirurginio ir radikalaus spindulinio gydymo rezultatams palyginti, 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 kuriuos plaučių funkcijos parametrus. Esant prastiems plaučių funkcijos rodikliams ($FEV_1 < 1$ l), turėtų būti įvertintas radikalus spindulinio gydymo naudos ir rizikos santykis. Griežtos ribos, kada spindulinio gydymo šiemis 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 tolimosiomis mikrometastazėmis.

Gydant mažus periferinius plaučių navikus, kai nepažeisti sritiniai limfmazgiai, jonizuojančiosios spinduliuotės dozę galima didinti, 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 bendrasis išgyvenamumas siekia 42 proc.), palyginti su įprastiniu trimačiu spinduliniu gydymu (5 metų bendrasis 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 protokolas) kiek veiksmingesnis už klasikiniu frakcionavimu realizuotą radikalų spindulinį gydymą.

Plaučių vėžiui būdingos metastazės centrinėje nervų sistemoje, ypač esant lokaliai pažengusiam navikui. Profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas, kurio nauda buvo vertinta atliekant trečios fazės klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą 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 kategorijos 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 apsvarstyta 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 navikas

Dėl 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, tolimųjų 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 neplanuojama, 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 rezginys) rekomenduojamos hiperfrakcionuotos dozės. Didelį konforminį dozes pasiskirstymą audiniuose galima pasiekti taikant kintamo (moduliuoto) intensyvumo spindulinį gydymą (angl. *intensity modulated radiotherapy* – IMRT).

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Jonizuojančiosios spinduliuotės dozę galima saugiai realizuoti tos pačios pusės krūtinės ląstos srityje, bet atskirais atvejais į švitinimo tūrį gali būti įtraukti ir kitos 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 – ilgesnio bendrojo išgyvenamumo ir lokalaus ligos – 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. Nuosekliojo 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 lemia ilgesnį atsaką į gydymą, tačiau jį tik nedaug pranoksta vertinant išgyvenamumą, 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 procentų.

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 aukštiekninkas, 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*), greitasis KT skenavimas inspiracinės ir ekspiracinės fazių pabaigoje ar keturmačiai KT vaizdai (rodantys naviko lokalizaciją skirtingose kvėpavimo ciklo fazėse) leidžia tiksliau įvertinti naviko padėties pokyčius kvėpavimo 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 kaip naviko švitinimo tūris (angl. *gross tumor volume* – GTV), įvertinimas ir apibrėžimas turėtų būti atliekamas esant standartiniams radiologiniams plaučių ir tarpuplaučio lango parametrams. Nustatyti pažeistus tarpuplaučio limfmazgius ar apibrėžti naviko apimtį atelektazės apimto plaučio fone 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 patologiniai). Klinikinis taikinio tūris (angl. *clinical target volume* – CTV), atspindintis makroskopinę ligą kartu su mikroinvazija į aplinkinius audinius, gaunamas prie

GTV pridėdant 6–8 mm ribą pirminiam navikui ir 5 mm ribą patologiniams limfmazgiams. CTV turėtų būti koreguojamas, jeigu peržengia natūralias ligos plitimo ribas (nepažeistus kaukus, stambiausias kraujagysles, kvėpavimo takus, išplinta už tarpuplaučio ribų).

Taikant anksčiau aprašytus metodus naviko judrumui įvertinti CTV-ITV (angl. *internal target volume* – vidinis taikinio tūris) kraštas parenkamas individualiai. ITV-PTV (angl. *planning target volume* – planuojamas apšvitinti taikinio tūris) kraštas, reikalingas sisteminiams ir atsitiktiniams padėties 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: 60–70 Gy, 30–35 frakcijos per 6–7 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 savaitės 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 savaitės į pirminį naviką bei pažeistus limfmazgius.

Taikant sutaptinį chemospindulinį gydymą, numatomas 3 laipsnio ezofagitas ir hematinis toksiskumas. Nutraukti gydymą ar sumažinti dozių nerekomenduojama, taigi aktyvi paciento stebėseną ir palaikomoji pagalba yra svarbios gydymo sudedamosios dalys. Prognozuojamus šalutinius reiškinius derėtų aptarti su pacientu prieš pradėdant 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);
- 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 nustatyta metastazių limfmazgiuose su išplitimu už jų ribų 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 savaitės;
- 45 Gy, 15 frakcijų per 3 savaites (jei į švitinimo tūrį nepatenka stuburo smegenys).

Spindulinės terapijos planavimas, dozės ir tūrio apribojimai

IMRT (VMAT) arba 3D planavimas (paliatyviai spindulinei terapijai), įvertinant kvėpavimo judesius 4D formatu. Ne mažiau nei 95 proc. PTV turi gauti paskirtąją dozę. 99 proc. PTV turi gauti ne mažiau kaip 90 proc. paskirtosios dozės. Didžiausia dozė PTV srityje (PTV D_{max} , 0,03 cm³) turi būti mažesnė nei 120 procentų.

Siekiant, kad spindulinis gydymas būtų saugus, būtina laikytis tam tikrų dozės ir tūrio parametų apribojimų. Svarbiausi jų pateikti 19 ir 20 lentelėse.

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 asmenims spindulinis pneumonitas pasitaiko rečiau), kai kurių citokinų 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.

19 lentelė. Dozės ir tūrio parametrai taikant radikalų spindulinį gydymą

Kritinės struktūros	Dozės ir tūrio apribojimai
Nugaros smegenys	$D_{\max}(0,5 \text{ cm}^3) < 50 \text{ Gy}$
Plaučiai (GTV)	$V20^* \leq 35 \text{ proc. tūrio}$ $V5^* \leq 65 \text{ proc. tūrio}$ Vidutinė dozė $< 20 \text{ Gy}$
Širdis	$V50^* \leq 25 \text{ proc.}$ $V25 \leq 10 \text{ proc.}$ Vidutinė dozė $\leq 20 \text{ Gy}$
Stemplė	Vidutinė dozė $\leq 34 \text{ Gy}$ $V70\text{Gy} \leq 20 \text{ proc.}$
Peties rezginyš	$D_{\max}(0,5 \text{ cm}^3) < 66 \text{ Gy}$

*Vxx – organo tūris, kuriam tenka xx dozė, pvz., V20 – organo tūris, kuriam tenka $\geq 20 \text{ Gy}$ dozė.

20 lentelė. Dozės ir tūrio parametrai kritiniams organams taikant stereotaksinį spindulinį gydymą

	Parametras	1	1	3	3	5	5	8	8
		frakcija Opti- malu	frakcija Privalo- ma	frakcijos Opti- malu	frakcijos Privalo- ma	frakcijos Opti- malu	frakcijos Privalo- ma	frakcijos Opti- malu	frakcijos Privalo- ma
Peties rezginyš	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		15 Gy		24 Gy	30,5 Gy	32 Gy	35 Gy	39 Gy
Stambieji bronchai	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		20,2 Gy		30 Gy	35 Gy	38 Gy		40 Gy
Krūtinės ląstos siena	$D(0,1 \text{ cm}^3)$	30 Gy		36,9 Gy		43 Gy			
	$D(30 \text{ cm}^3)$			30 Gy					
Stemplė	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		15,4 Gy		25,2 Gy		35 Gy		40 Gy
Didžio- sios krauja- gyslės	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		30 Gy		45Gy		53Gy	60 Gy	65 Gy
Širdis + plautinė arterija	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		22 Gy	26 Gy	30 Gy	29 Gy	38 Gy	40 Gy	46 Gy*
Plaučiai (neplau- tiniai taikiniai) ir plaučiai (ITV)	V20 Gy	10 %	15 %	10 %	15 %	10 %	1 %	10 %	15 %
	$D_{\text{vid.}}$	8 Gy		8 Gy		8 Gy		8 Gy	
Oda	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		26 Gy	33 Gy		39,5 Gy		48 Gy	
	$D(10 \text{ cm}^3)$		23 Gy	30 Gy		36,5Gy		44 Gy	
Trachėja	$D(0,1 \text{ cm}^3)$		20,2 Gy		30 Gy	35 Gy	38 Gy		40 Gy

D – didžiausia dozė tam tikram tūriui; Gy – grėjus.

PLAUČIŲ VĖŽIO SISTEMINIS GYDYMAS (CHEMOTERAPIJA, TAIKINIŲ IR IMUNOTERAPIJA)

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

Chemoterapija, istoriškai pirmasis sisteminis plaučių vėžio gydymas, pailgina geros funkcinės būklės pacientų, sergančių plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę, garantuoja simptomų kontrolę ir geresnę gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja pagalba. 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, gerokai pailgina pacientų gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas.

Prognoziniai ir predikciniai veiksniai

Planuojant skirti sisteminį gydymą reikia atsižvelgti į prognozinis ir predikcinis veiksnius. 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.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio predikciniai ir prognoziniai 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 pagalba, 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 karboplatinis pagrindu (teiktina pirmenybė) arba chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija). Klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizės duomenimis, chemoterapija karboplatinis pagrindu lemia stipresnį radiologinį atsaką ir ilgesnį išgyvenamumą, bet yra toksiškesnė. Jei ligonio prastą funkcinę būklę lemia naviko išplitimas, rekomenduotina chemoterapija karboplatinis pagrindu, jei gretutinės ligos – chemoterapija vienu antinavikiniu vaistu (monoterapija).
- Ligoniams, kurių funkcinė būklė 2 balai pagal ECOG, vien imunoterapija gali būti skiriama, kai PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė daugiau kaip 2 balai pagal ECOG, chemoterapija nerekomenduojama, išskyrus taikinių terapiją esant indikacijų.
- Ligoniams, kurių funkcinė būklė 2 balai pagal ECOG ar daugiau, imunoterapija atezolizumabu gali būti skiriama, kai negalima skirti chemoterapijos platinis pagrindu, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

- Histologinis tipas ir molekuliniai genetiniai žymenys (*EGFR*, *BRAF*, *MET 14*, *KRAS G12C* ar *HER2* genų mutacijos, *ALK*, *ROS1*, *NTRK* ar *RET* genų translokacijos) yra svarbūs predikciniai veiksniai parenkant sisteminį (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 skiriant kai kuriuos imunoterapinius vaistus (pembrolizumabas, atezolizumabas ar cemiplimabas skiriamas pirmaeiliam gydymui, kai PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė, ir pembrolizumabas 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; cemiplimabas kartu su chemoterapija pirmaeiliam gydymui, kai PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė), tačiau ne visus imunoterapinius vaistus (atezolizumabas ar nivolumabas antraeiliam gydymui, imunoterapinių vaistų deriniai su chemoterapija). Dauguma, tačiau ne visi imunoterapijos esant skirtingai navikų PD-L1 raiškai klinikiniai tyrimai pasiekė užsibrėžtų tikslų. Dauguma klininių tyrimų parodė, kad 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. Nustačius oligometastazinę arba oligoprogresuojančią ligą rekomenduojamas lokalaus radikalaus (chirurginio, spindulinio) ir sisteminio gydymo derinys.
- Kiti veiksniai (lytis, amžius, kūno masės netekimas) nėra pastovūs prognoziniai veiksniai. Chemoterapija karboplatinu pagrindu rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas geros funkcinės būklės (0–2 balai pagal ECOG) vyresniems ligoniams, kurių organų funkcija pakankamai gera. Vyresniems ligoniams, kuriems chemoterapija karboplatinu pagrindu kontraindikuotina (pvz., sergantiems gretutinėmis ligomis, kuriems sutrikusi organų funkcija) rekomenduojama chemoterapija vienu trečios kartos antinavikinio vaistu (monoterapija). Taikinių terapija rekomenduojama ir vyresniems pacientams. Imunoterapija gali būti skiriama geros funkcinės būklės vyresniems pacientams, nes efektyvumas ir nepageidaujami poveikiai yra panašūs kaip ir gydant jaunesnius pacientus. Vyresniems nei 70 metų, gretutinėmis ligomis sergantiems ligoniams, kuriems negalima skirti chemoterapijos platinu pagrindu, imunoterapija atezolizumabu gali būti skiriama nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.
- Rekomenduojama mesti rūkyti, nes tai pagerina gydymo rezultatus.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio predikciniai ir 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 apsvarstyti 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 pagalba arba konsiliumo sprendimu chemoterapija.
- Rekomenduojama mesti rūkyti, nes tai pagerina gydymo rezultatus.

Plaučių vėžio sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių ir imunoterapijos) eilės, trukmės ir vaistų derinių taikymo 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 priimtinam toksiškumui, svarstyti galimybę chemoterapiją pratęsti. Taikinių terapijos vaistai (bevacizumabas, nintetanibas, ramucirumabas, necitumumabas, erlotinibas, gefitinibas, afatinibas, osimertinibas, lazertinibas, amivantamabas, krizotinibas, alektinibas, ceritinibas, brigatinibas, lorlatinibas ir kt.) ar preparatai palaikomajam antinavikiniam gydymui (pemetreksedas) išplitusios ligos atveju vartojami iki ligos progresavimo ar netoleravimo. Osimertinibą adjuvantiniam pooperaciniam gydymui rekomenduojama skirti iki trejų metų, alektinibą – iki dvejų metų. Dauguma imunoterapijų vaistų išplitusio plaučių vėžio atveju, remiantis registracijos dokumentais, gali būti vartojami iki ligos progresavimo ar netoleravimo. Tačiau naujausiose ESMO rekomendacijose nurodoma, kad imunoterapijos trukmė priklauso nuo gydymo efektyvumo ir toleravimo. Remiantis tuo, kad daugelyje registracinių klinikinių tyrimų imunoterapijos skyrimo trukmė apsiribojo dvejų metų laikotarpiu, imunoterapija gali būti nutraukta po dvejų metų gydymo laikotarpio. Tuo tarpu palaikomasis gydymas nivolumabu ir ipilimumabu dėl galimų nepageidaujamų poveikių turi būti nutrauktas po dvejų metų. Kai kuriems imunoterapiniams vaistams yra nustatyta ribota gydymo trukmė. Atezolizumabą ar pembrolizumabą adjuvantiniam pooperaciniam gydymui skiriama iki vieno metų. Durvalumabas gali būti vartojamas metus po chemospindulinio gydymo. Rekomenduojami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos kursai prieš chirurginį ar spindulinį gydymą lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju. Neoadjuvantinės ar perioperacinės imunoterapijos atveju taip pat yra numatytas ribotas kursų skaičius.

Vaistų skaičius ir deriniai. Istoriskai gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį pirmos eilės chemoterapijai buvo rekomenduojamas dvejų chemoterapinių vaistų derinys. Gydant trimis chemoterapiniais vaistais gyvenimo trukmė akivaizdžiau nepailgėjo, o nepageidaujamų poveikių smarkiai padaugėjo. Tačiau nauji antinavikiniai vaistai (nauji angiogenezės inhibitoriai, imunoterapija, taikinių terapija) sudarė galimybę efektyviai ir saugiai gydyti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius pacientus trijų ir net keturių antinavikininių vaistų deriniais

(imunoterapijos ir chemoterapijos su angiogenezės inhibitoriais ar be, taikinių terapijos ir chemoterapijos deriniai). Iki imunoterapijos eros smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chemoterapijos schemose taip pat buvo nerekomenduojama didinti antinavikinių vaistų skaičiaus ir dozės ar keisti chemoterapijos schemų, nelemiančių 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 pagalba, 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 skyrimo principai

Gydymo schemas parinkimas priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo, predikcinių molekulinę genetinę imuninę veiksmų (*EGFR*, *BRAF*, *MET 14*, *KRAS G12C* ar *HER2* genų mutacijų, *ALK*, *ROS1*, *NTRK* ar *RET* genų translokacijų, PD-L1 raiškos ir kt.), numatomo nepageidaujamo poveikio (17–22 pav. ir 21 lentelė).

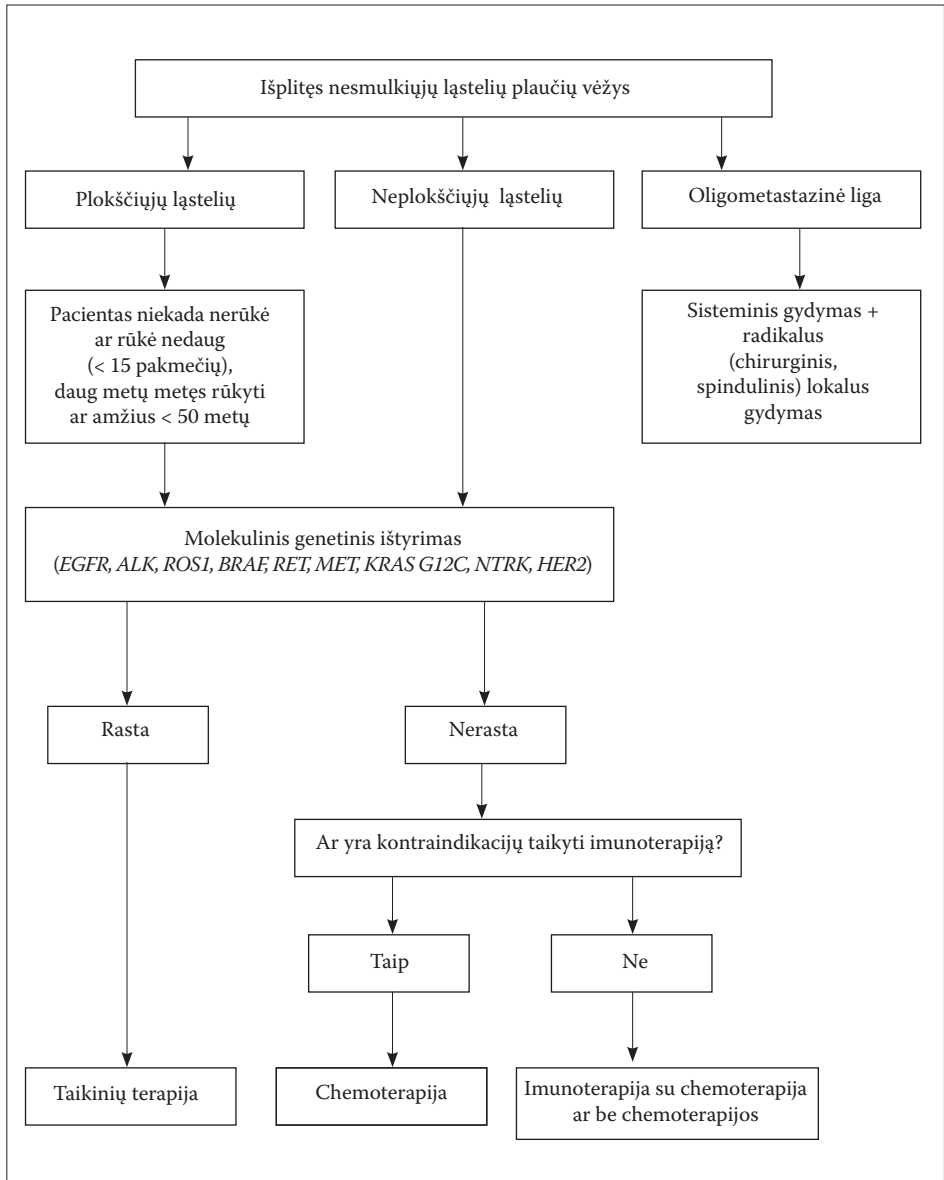
Pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Pradinį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą galima išskirti į kelias grupes, priklausomai nuo predikcinių molekulinę genetinę imuninę veiksmų tyrimų rezultatų. Pirmiausia rekomenduojama įvertinti molekulinę genetinę pažaidas (genų mutacijas, translokacijas) ir jas nustatčius skirti taikinių terapiją ar jos derinius su chemoterapija ar monokloniniais antikūnais. Nustačius tipines aktyvinančias *EGFR* geno mutacijas imunoterapijos (monoterapijos) skirti nerekomenduojama. Nenustačius genetinę 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 (17 pav.) Nustačius oligometastazinę ligą arba jei gydant pirmos eilės taikinių terapija ar imunoterapija nustatomas oligoprogresavimas, rekomenduojama taikyti lokalų radikalių gydymą (chirurginį ar spindulinį) ir skirti ar tęsti sisteminį gydymą.

1. Taikinių terapija (18–20 pav.).

A. *EGFR* geno mutacijos (19 pav.)

- Nustačius tipinę aktyvinančią *EGFR* geno mutaciją (delecija 19-tame egzone ar 21-o egzono mutacija L858R), rekomenduojamas pirmos eilės gydymas *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriais kartu su chemoterapija platinos pagrindu ar be chemoterapijos, arba kartu su monokloniniais antikūnais.
- Trečios kartos *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriai kaip monoterapija (osimertinibas) ar jų derinys su chemoterapija (osimertinibas ir chemoterapija platinos pagrindu) arba amivantamabu (lazertinibas ir amivantamabas) yra pirmaeilis gydymas pacientams, kuriems nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos.



17 pav. Išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo algoritmas

- Atsižvelgiant į tai kad, trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių deriniai su chemoterapija ar amivantamabu dažniau lemia daugiau nepageidaujamų poveikių, didesnę kainą ir papildomų intraveninių vaistų vartojimo nepatogumą pacientams, trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių monoterapija ESMO rekomenduojama kaip standartinis pirmaeilis gydymas pacientams, kuriems nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos. Klinikinių tyrimų MARIPOSA ir FLAURA2 pogrūpių analizė parodė, kad kombinuotasis gydymas gali būti veiksmingesnis didelės rizikos pacientams, o nedidelės rizikos pacientams galimai neprideda papildomos naudos, palyginti su gydymu vien tik osimertinibu. Naujausiais III fazės atsitiktinių imčių tyrimais įrodytas trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių kombinuotojo gydymo veiksmingumas, palyginti su monoterapija, pailginant bendrąją gyvenimo trukmę, todėl naujausiose ASCO rekomendacijose kombinuotajam gydymui yra teikiama pirmenybė prieš monoterapiją osimertinibu.
- Pirmos ar antros kartos EGFR tirozino kinazių inhibitoriai (afatinibas, erlotinibas, gefitinibas ar dakomitinibas) ar jų deriniai su angiogenezės inhibitoriais (erlotinibu ir bevacizumabu, erlotinibu ir ramucirumabu) yra ne pirmo pasirinkimo alternatyvūs pirmos eilės gydymo variantai pacientams, kuriems nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos.
- Nustačius netipines aktyvinančias (ne 20-ojo egzono insercijos) *EGFR* geno mutacijas (S768I, L861Q, G719X) rekomenduojama skirti afatinibą (teiktina pirmenybė) arba osimertinibą.
- Nustačius atsparią *EGFR* geno mutaciją T790M, rekomenduojamas gydymas osimertinibu (trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriumi).
- Nustačius *EGFR* geno 20-ojo egzono inserciją rekomenduojamas amivantamabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinys, nesant galimybės skirti amivantamabo rekomenduojama chemoterapija platinos pagrindu.

Klinikinių tyrimų įrodymai

- Pirmųjų trečios fazės klinikinių tyrimų (IPASS, EURTAC) duomenimis, gydant pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriais (gefitinibu, erlotinibu) nustatytas reikšmingai didesnis atsako dažnumas ir pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija.
- Dviejų trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų (LUX-Lung 3 ir 6) jungtinių rezultatų analizės duomenimis, nustačius aktyvinančią *EGFR* geno mutaciją 19 egzone, antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius afatinibas labiau pailgina gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija.
- IIB fazės klinikinio tyrimo LUX-Lung 7 duomenimis, afatinibas lėmė statistiškai reikšmingą, tačiau kliniškai saikiai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, palyginti su gefitinibu, nustačius tipines aktyvinančias *EGFR* mutacijas (gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana afatinibo grupėje 11 mėn., gefitinibo grupėje – 10,9 mėn.).
- Trečios fazės klinikinio tyrimo ARCHER 1050 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 bendrąją gyvenimo trukmę, palyginti su gefitinibu, tačiau buvo susijęs su didesniu trečio laipsnio nepageidajamu poveikiu odai bei virškinimo traktui ir dozės redukcija. Pacientai, kuriems nustatyta metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS), nebuvo įtraukti į šį tyrimą.

- Kitame trečios fazės klinikiniam tyrime FLAURA palygintas pirmos eilės vaistų osimertinibo (trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius) ir gefitinibo ar erlotinibo (pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriai) efektyvumas gydant plaučių vėžį, kai nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos. Osimertinibas, palyginti su gefitinibu ar erlotinibu, lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 18,9 mėn. ir 10,2 mėn.) bei reikšmingai pailgino bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 38,6 mėn. ir 31,8 mėn.), taip pat patvirtintas efektyvumas CNS metastazėms.
- Naujausi trečios fazės klinikiniai tyrimai įrodė trečios kartos EGFR tirozino kinazių inhibitorių derinio su chemoterapija platinos pagrindu ar amivantamabu efektyvumą, palyginti su EGFR tirozino kinazių inhibitorių monoterapija. Klinikiniame tyrime MARIPOSA trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriaus lazertinibo derinys su amivantamabu buvo palygintas su osimertinibu gydant plaučių vėžį esant tipinėms aktyvinančioms *EGFR* geno mutacijoms. Lazertinibo ir amivantamabo derinys, palyginti su osimertinibu, lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 23,7 mėn. ir 16,6 mėn.) bei reikšmingai pailgino bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai mediana nepasiekta ir 36,7 mėn.). Klinikiniame tyrime FLAURA2 palygintas pirmos eilės gydymo osimertinibo (trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius) deriniu su chemoterapija platinos pagrindu ir osimertinibo monoterapijos efektyvumas plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kai nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos. Osimertinibo ir chemoterapijos derinys, palyginti su osimertinibo monoterapija, reikšmingai pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 29,4 mėn. ir 19,9 mėn.), taip pat gyvenimo trukmę be ligos progresavimo esant metastazių CNS (atitinkamai 24,9 mėn. ir 13,8 mėn.) bei bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 47,5 mėn. ir 37,6 mėn.). Tačiau, kaip minėta, kadangi EGFR tirozino kinazės inhibitorių deriniai su chemoterapija ar amivantamabu dažniau lemia daugiau nepageidaujamų poveikių, didesnę kainą ir papildomų intraveninių vaistų vartojimo nepatogumą, taip pat atsižvelgiant į tik neseniai publikuotus bendrosios gyvenimo trukmės rezultatus, kombinuotasis gydymas, palyginti su monoterapija, kol kas nėra rekomenduojamas Europos medicinos onkologų draugijos (ESMO) kaip standartinis pirmo pasirinkimo gydymas pacientams, kuriems nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos. Klinikinių tyrimų MARIPOSA ir FLAURA2 pogrupių analizė parodė, kad kombinuotasis gydymas gali būti veiksmingesnis, palyginti su trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriumi osimertinibu, didelės rizikos pacientams (išplitimas trijose ar daugiau metastazinių vietų, nustatytos metastazės CNS ar kepenyse, TP53 mutacijos ar laisvai cirkuliuojanti naviko DNR, *EGFR* mutacija L858R). Tačiau naujausiose Amerikos klinikinių onkologų (ASCO) draugijos rekomendacijose, atsižvelgiant į išgyvenamumo rezultatus tyrimuose MARIPOSA ir FLAURA2, pirmaeilis gydymas pacientams, kuriems nustatytos tipinės aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos, yra osimertinibo ir chemoterapijos arba lazertinibo ir amivantamabo deriniai.
- Erlotinibo ir bevacizumabo bei erlotinibo ir ramucirumabo deriniai klinikiniuose tyrimuose RELAY, ARTEMIS-CTONG1509 ir BEVERLY pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (ligos progresavimo riziką sumažino apie 40 proc.), bet nepailgino bendrosios gyvenimo trukmės, palyginti su vien erlotinibu, gydant sergančiuosius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai nustatytos aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos. Be to, išgyvenamumo be ligos progresavimo medianos gydant šiais vaistų deriniais ir vienu trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriumi osimertinibu yra panašios, todėl pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriaus ir angiogenezės inhibitoriaus deriniai nebebuvo plačiau taikomi klinikinėje praktikoje atsiradus trečios kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriams.

B. *ALK* geno translokacijos (20 pav.)

- Nustačius *ALK* geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas antros kartos *ALK* inhibitoriais alektinibu ar brigatinibu arba trečios kartos *ALK* inhibitoriumi lorlatinibu (šiems vaistams teiktina pirmenybė prieš krizotinibą ar ceritinibą).
- Pirmos ir antros kartos *ALK* inhibitoriai (krizotinibas, ceritinibas) klinikiniuose tyrimuose PROFILE 1014 ir ASCEND-4 lėmė reikšmingai geresnį atsaką bei reikšmingai pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija.
- Trečios fazės klinikinių tyrimų ALEX, ALESIA, J-ALEX ir ALTA-1L duomenimis, pirmos eilės gydymas antros kartos *ALK* inhibitoriais alektinibu ir brigatinibu lėmė reikšmingai didesnę bendrą bei CNS atsaką ir ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos (atitinkamai 34,8 mėn. ir 10,9 mėn. bei 24,0 ir 11,1 mėn.), be CNS metastazių progresavimo, alektinibas lėmė ilgesnę bendrą gyvenimo trukmę (mediana nepasiekta ir 57,7 mėn. atitinkamai) palyginti su krizotinibu.
- Antros kartos *ALK* inhibitoriai pasižymi didesniu veiksmingumu CNS metastazėms.
- Trečios kartos *ALK* inhibitorius lorlatinibas klinikiniame tyrime CROWN lėmė reikšmingai didesnę intrakranijinį atsaką CNS metastazėms bei reikšmingai pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (mediana nepasiekta ir 9,3 mėn. atitinkamai), palyginti su krizotinibu taikant pirmos eilės gydymą.
- Šiuo metu nėra tiesioginių palyginamųjų naujų *ALK* inhibitorių klinikinių tyrimų. Vaisto pasirinkimas priklauso nuo CNS pažeidimo, paciento pasirinkimo ir šių vaistų nepageidaujamo poveikio profilio.

C. *ROS1* geno translokacija

- Nustačius *ROS1* geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas pirmos kartos *ALK* inhibitoriumi krizotinibu arba *ROS1* ir *NTRK* tirozino kinazės inhibitoriumi entrektinibu (teiktina pirmenybė nustačius metastazes CNS) arba *ROS1* kinazės inhibitoriumi repotrektinibu. Pirmos fazės klinikinio tyrimo PROFILE 1001 krizotinibo veiksmingumo rezultatai: bendrojo atsako dažnumas 72 proc., 19,3 mėn. gyvenimo trukmės be ligos ir 51,4 mėn. bendrosios gyvenimo trukmės pailgėjimas. Pirmos ir antros fazės klinikiniuose tyrimuose ALKA-372-001, STARTRK-1 IR STARTRK-2 entrektinibo veiksmingumas atitinkamai buvo 67 proc., 15,7 mėn., o bendrojo gyvenimo trukmės pailgėjimo mediana nepasiekta. Entrektinibas pacientams, kuriems buvo nustatyta metastazių CNS, lėmė 79proc. intrakranijinio atsako dažnumą, 12 mėn. gyvenimo trukmės be ligos progresavimo ir 28,3 mėn. bendrojo gyvenimo trukmės pailgėjimą.

D. *BRAF* geno mutacija V600E

- Nustačius *BRAF* geno mutaciją V600E, rekomenduojamas gydymas *BRAF* inhibitoriaus ir *MEK* kinazės inhibitorių dabrafenibo ir trametinibo arba enkorafenibo ir binimetinibo deriniu. Antros fazės klinikinis tyrimas parodė, kad šių vaistų derinys lėmė 64 proc. bendrojo atsako dažnumą, 10,8 mėn. pailgino gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir 17,3 mėn. bendrąją gyvenimo trukmę.

E. *NTRK* (neurotrofinės tirozino kinazės) geno translokacija

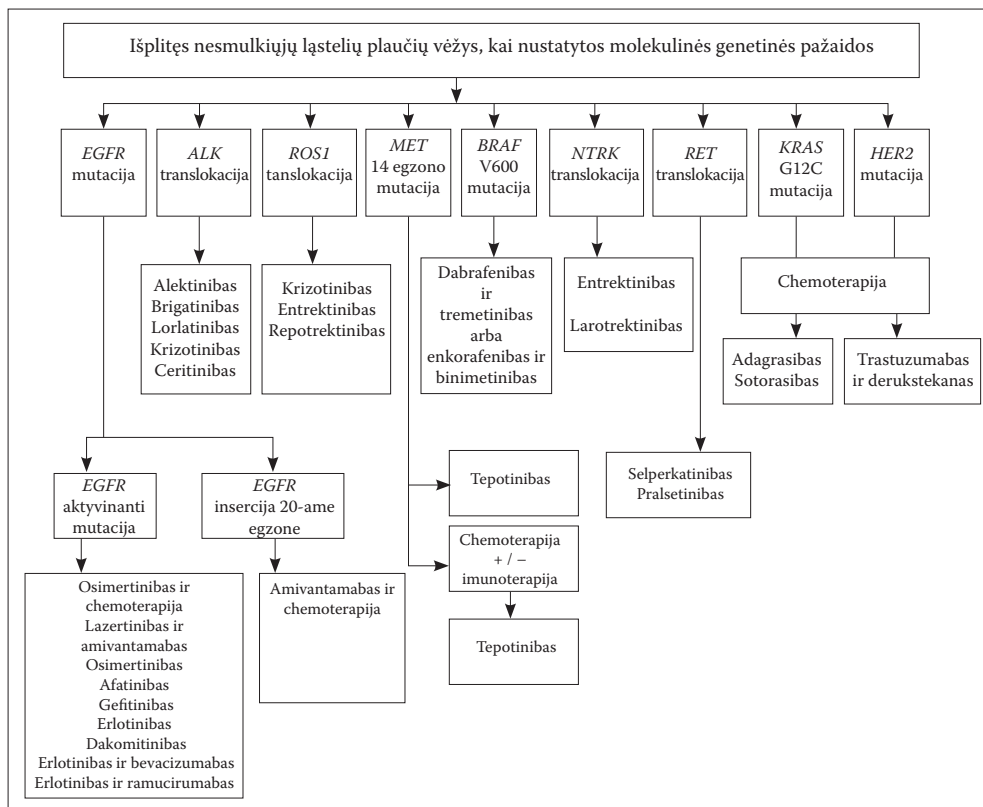
- Nustačius *NTRK* geno translokaciją, nesant alternatyvių gydymo būdų, rekomenduojamas gydymas *ROS1* ir *NTRK* tirozino kinazės inhibitoriumi entrektinibu arba tropomiozino kinazės receptorių inhibitoriumi larotrektinibu. Jei entrektinibas ar larotrektinibas nėra prieinami, rekomenduojama pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu su imunoterapija ar be imunoterapijos.

F. *RET* geno translokacija

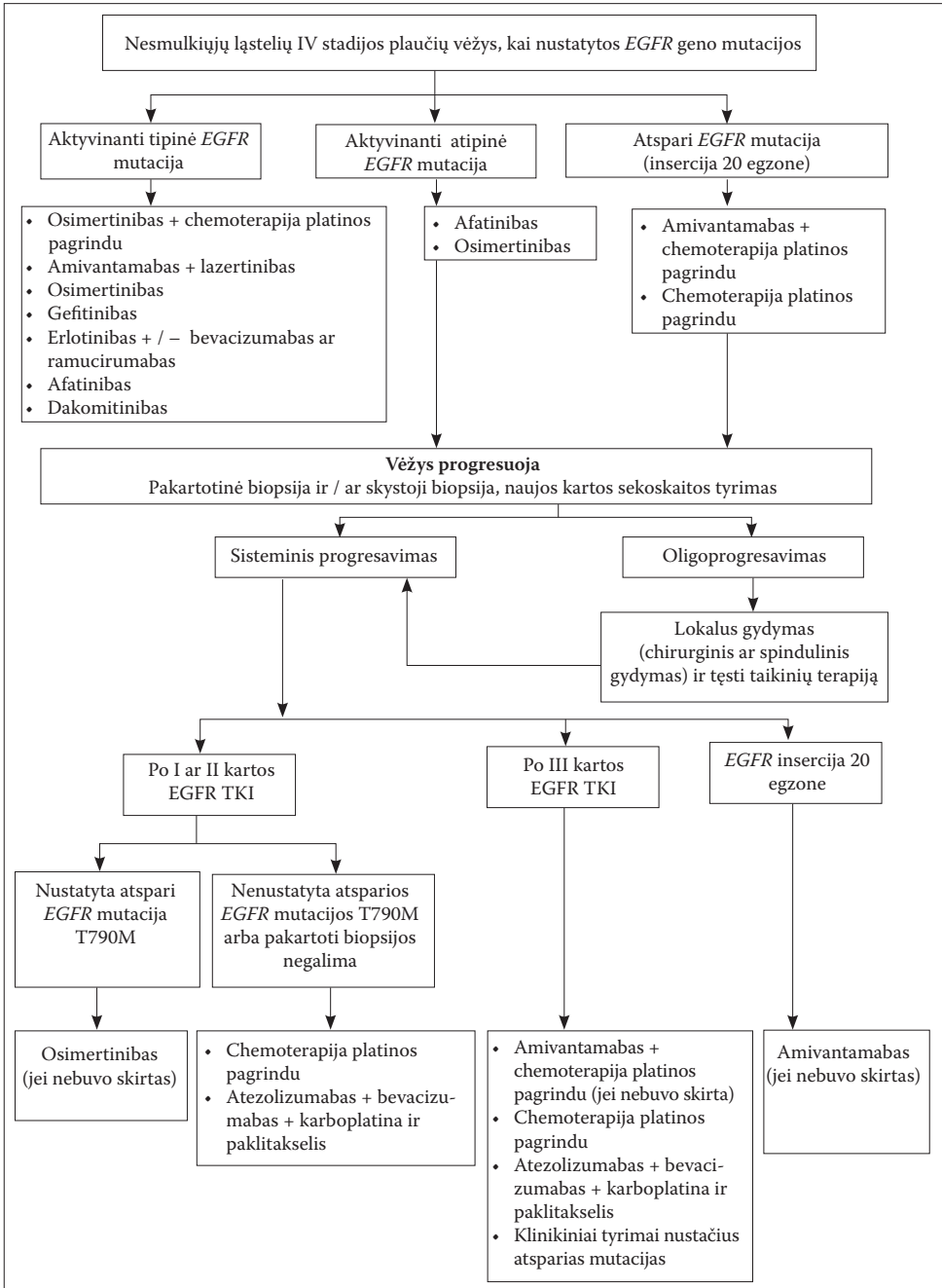
- Nustačius *RET* geno translokaciją, rekomenduojamas gydymas *RET* inhibitoriais selperkatinibu (teiktina pirmenybė) arba pralsetinibu.

G. *MET* geno 14 egzono mutacija

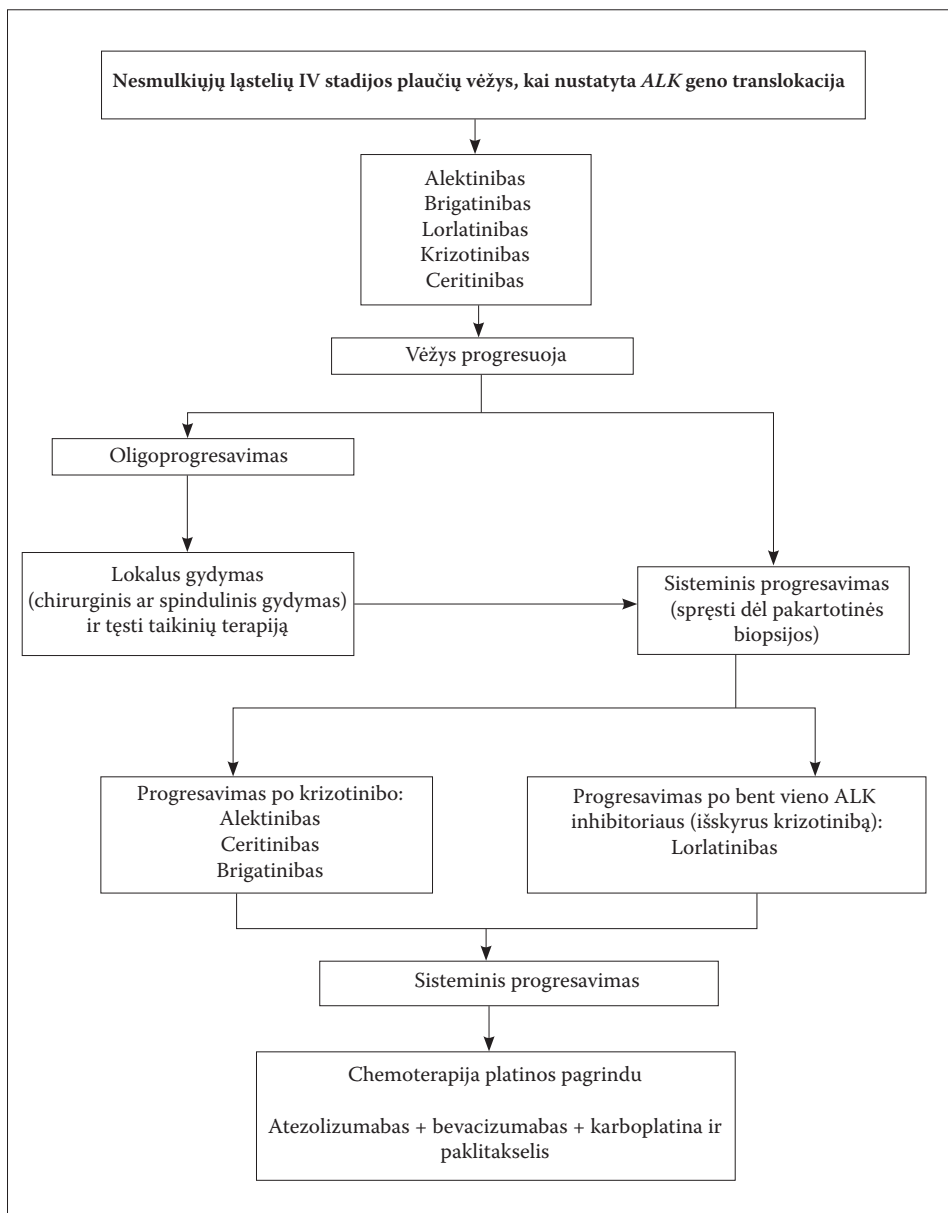
- Nustačius *MET* geno 14 egzono mutaciją, rekomenduojamas gydymas *MET* inhibitoriumi tepotinibu.



18 pav. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio taikinių terapijos algoritmas



19 pav. Taikinių terapijos nustačius EGFR mutacijas algoritmas

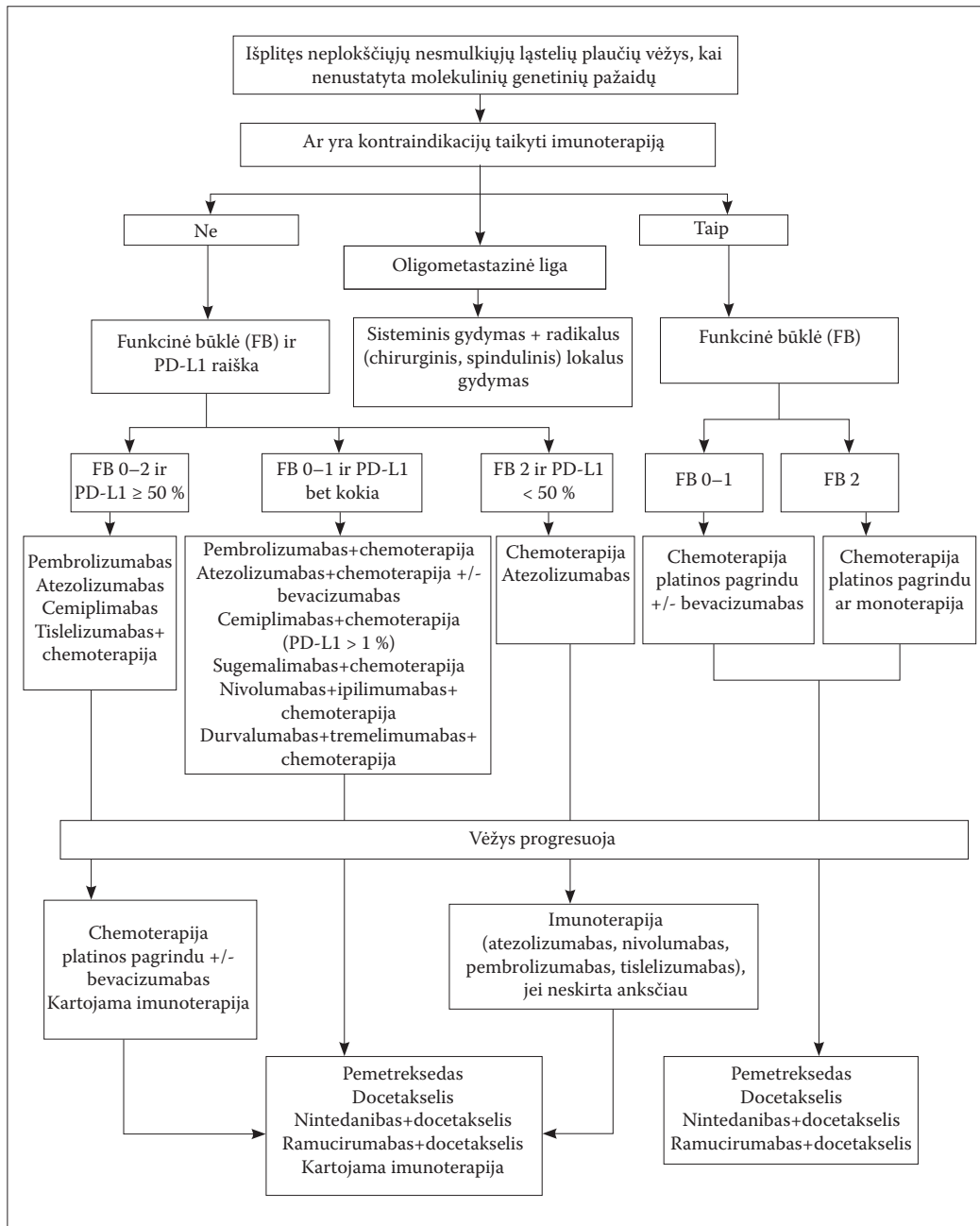


20 pav. Taikinių terapijos nustačius ALK geno translokacijas algoritmas

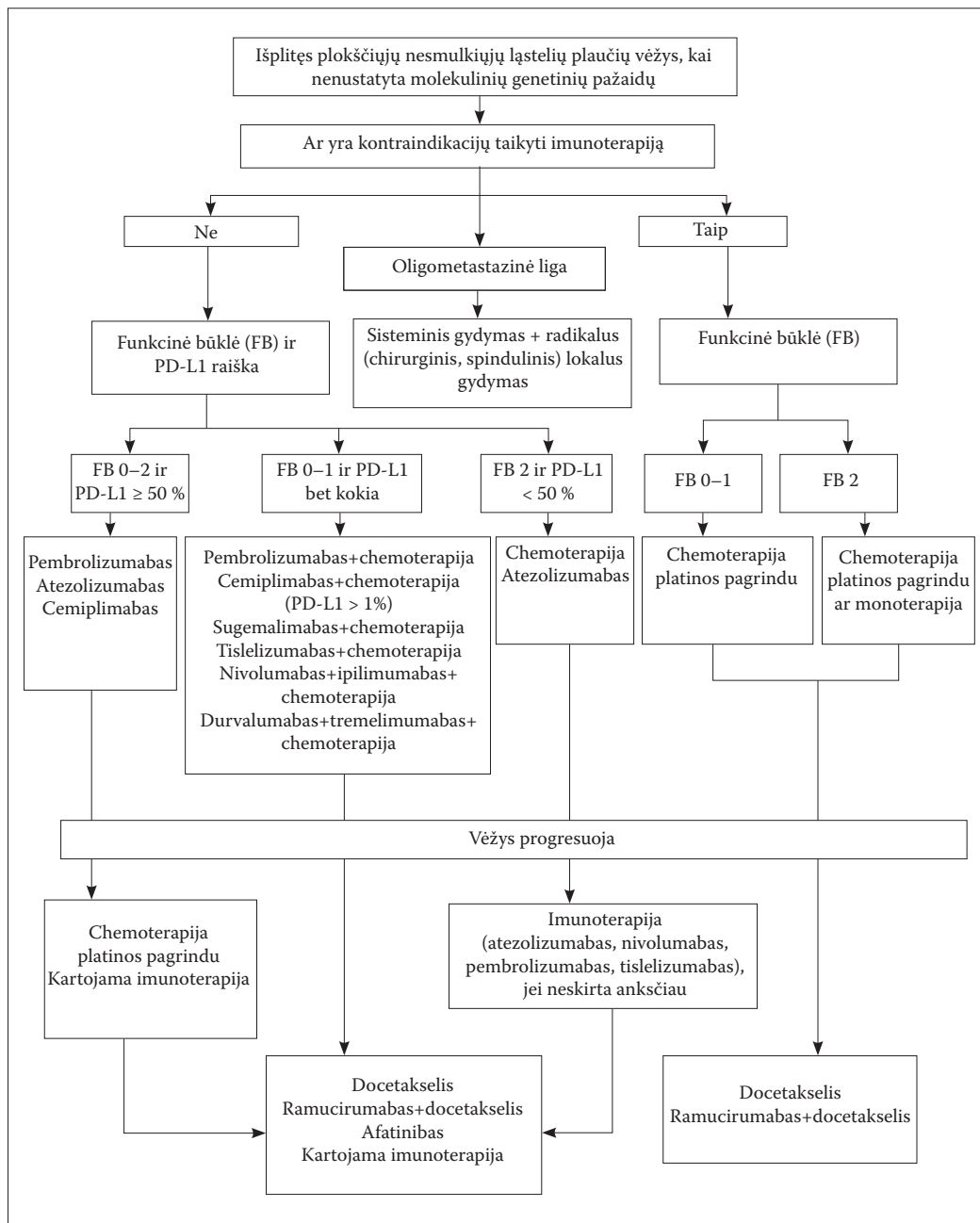
2. Imunoterapija (21–22 pav.)

- 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.
- Nesant kontraindikacijų skirti imunoterapiją ar nustatčius konkrečią PD-L1 raišką navikinėse ląstelėse, rekomenduojami imunoterapijos arba imunoterapijos ir chemoterapijos deriniai:
 - ◇ Nustatčius metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapinis vaistas PD-1 inhibitorius pembrolizumabas. Trečios fazės klinikiniame tyrime KEYNOTE-024 pembrolizumabas, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai geresnį atsaką (atitinkamai 46 proc. ir 28 proc.), ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 7,7 mėn. ir 5,5 mėn.) ir bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 30 mėn. ir 14 mėn.), didesnę penkerius metus išgyvenusiujų procentą (atitinkamai 32 proc. ir 16 proc.), taip pat buvo geriau toleruojamas.
 - ◇ Nustatčius metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, arba naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 10 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapinis vaistas PD-L1 inhibitorius atezolizumabas. Trečios fazės klinikiniame tyrime IMpower110 atezolizumabas, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 20,2 mėn. ir 14,7 mėn.) ir buvo geriau toleruojamas.
 - ◇ Nustatčius 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. Trečios fazės klinikiniame tyrime EMPOWER-Lung 1 cemiplimabas, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai geresnį atsaką (atitinkamai 46,5 proc. ir 20,6 proc.), ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 8,1 mėn. ir 5,3 mėn.) ir bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 26,1 mėn. ir 13,3 mėn.), didesnę penkerius metus išgyvenusiujų procentą (atitinkamai 29 proc. ir 15 proc.), taip pat buvo geriau toleruojamas.
 - ◇ Nustatčius lokaliai išplitusio (kai negalimas operacinis ar chemospindulinis gydymas) metastazavusio neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapinio vaisto tislelizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu. Trečios fazės klinikiniame tyrime RATIONALE-304 tislelizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo.
 - ◇ Nustatčius lokaliai išplitusio ar metastazavusio plokščiųjų arba neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 1 proc. ar didesnę, rekomenduojamas imunoterapinio vaisto cemiplimabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu. Trečios fazės klinikiniame tyrime EMPOWER-Lung 3, cemiplimabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai geresnį atsaką (atitinkamai 43,6 proc. ir 22,1 proc.), ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (atitinkamai 8,2 mėn. ir 5,5 mėn.) ir bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 21,1 mėn. ir 12,9 mėn.).

- Kai nėra kontraindikacijų skirti imunoterapiją, esant bet kokiai PD-L1 raiškai navikinėse ląstelėse (išskyrus vaistų derinius su cemiplimabu, kuriuos galima skirti nustačius plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 1 proc. ar didesnę, bei neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju vaistų derinius su tislelizumabu, kuriuos galima skirti nustačius plaučių vėžio pacientų navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę), rekomenduojami imunoterapijos ir chemoterapijos su bevacizumabu ar be bevacizumabo deriniai:
 - ◇ Pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio ar nab-paklitakselio derinys trečios fazės klinikiniame tyrime KEYNOTE-407, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 17,1 mėn. ir 11,6 mėn.) gydant metastazavusį plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Pembrolizumabo, pemetreksedo ir platinos derinys trečios fazės klinikiniame tyrime KEYNOTE-189, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 22,0 mėn. ir 10,6 mėn.) gydant metastazavusį neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Atezolizumabo, bevacizumabo, karboplatinės ir paklitakselio derinys trečios fazės klinikiniame tyrime IMpower150, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 19,5 mėn. ir 14,7 mėn.) gydant metastazavusį neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Atezolizumabo, karboplatinės ir nab-paklitakselio derinys skiriamas gydant metastazavusį neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Nivolumabo, ipilimumabo ir dviejų chemoterapijos platinos pagrindu kursų derinys trečios fazės klinikiniame tyrime CheckMate-9LA, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 15,8 mėn. ir 11,0 mėn.) gydant metastazavusį plokščiųjų arba neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Durvalumabo, tremelimumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinys trečios fazės klinikiniame tyrime POSEIDON, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę (atitinkamai 14,0 mėn. ir 11,7 mėn.) gydant metastazavusį plokščiųjų arba neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Tislelizumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinys trečios fazės klinikiniame tyrime RATIONALE-307, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo gydant lokaliai išplitusį arba metastazavusį plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.
 - ◇ Sugemalimabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinys trečios fazės klinikiniame tyrime GEMSTONE-302, palyginti su chemoterapija, lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo gydant metastazavusį plokščiųjų arba neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, nenustačius aktyvinančių *EGFR* geno mutacijų ar *ALK*, *ROS1* ar *RET* translokacijų.
- Nerekomenduojama skirti vien imunoterapijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems navikinėse ląstelėse nustatyta PD-L1 raiška, mažesnė nei 50 proc., arba kurie niekada nerūkė.
- Nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 50 proc. ar didesnę, tarptautinėse rekomendacijose monoterapija pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas, tačiau galima alternatyva – gydymas imunoterapijos ir



21 pav. Išplitusio neplokščiąjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio nesant molekulinė genetinė pažeidimas gydymo algoritmas



22 pav. Išplitusio plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio nesant molekulinė genetinių pažeidimų gydymo algoritmas

chemoterapijos su bevacizumabu ar be jo deriniais. Kol kas nėra atlikta klinikinių tyrimų, kurie tiesiogiai palygintų šių gydymo schemų efektyvumą (imunoterapiją su imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu). Netiesioginiai duomenys rodo, kad bendrojo išgyvenamumo rezultatai yra panašūs, tačiau imunoterapijos deriniai su chemoterapija dažniau sukelia nepageidaujamų poveikių. 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 svarstyтина skirti imunoterapijos derinį su chemoterapija, kai PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse lygi 50 proc. ar didesnė, tačiau tai nėra ištirta klinikiniuose tyrimuose. Atkreiptinas dėmesys, kad naujausiuose klinikiniuose tyrimuose RATIONALE-304 ir EMPOWER-Lung 3 tislelizumabo ar cemiplimabo deriniai su chemoterapija platinos pagrindu yra patvirtinti ir rekomenduojami nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, atitinkamai, lygią 50 proc. ar didesnę ir lygią 1 proc. ar didesnę.

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:
 - ◊ bevacizumabas ir chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu (nesant kontraindikacijų gydyti bevacizumabu), pirmenybė teiktina karboplatinai, paklitakselio ir bevacizumabo deriniui;
 - ◊ cisplatina ir pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys);
 - ◊ chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu.
- Necitumumabo su cisplatina ir gemcitabinu derinys yra registruotas nesmulkiųjų ir plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui esant EGFR receptorių raiškai gydyti. Trečios fazės klinikiniame tyrime necitumumabo su cisplatina ir gemcitabinu derinys lėmė statistškai reikšmingą, tačiau kliniškai tik saikiai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrąją 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* geno 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, vinorelbenu) 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 antinavikinio vaisto deriniu nėra pranašesnė už kitą bendrojoje sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu populiacijoje.
- Rekomenduojama pasirinkti chemoterapijos schemas atsižvelgiant į numatomą tų schemų toksiškumo profilį (pvz., chemoterapija cisplatinos pagrindu pasižymi didesniu toksiškumu

virškinimo traktui, inkstams, nervų sistemai, o chemoterapija karboplatinu pagrindu – hematotoksiškumu) bei šiuos kriterijus:

- ◇ Chemoterapija cisplatinu pagrindu, palyginti su chemoterapija karboplatinu pagrindu, lemia stipresnę radiologinį atsaką, o gydant neplokščiąjį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį derinama su trečios kartos antinavikiniais vaistais – ilgesnę gyvenimo trukmę.
- ◇ Chemoterapijos schemas su bevacizumabu lemia ilgesnę sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (ypač adenokarcinoma) gyvenimo trukmę, palyginti su standartinė chemoterapija.
- ◇ Cisplatinos ir pemetreksedo derinys yra efektyvesnis (pailgina gyvenimo trukmę) ir saugesnis gydant neplokščiąjį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius.
- ◇ Chemoterapijos schemas, į kurias neįtraukta platinos preparatų, galėtų būti gydymo alternatyva, kai negalima skirti platinos preparatų, tačiau radiologinis atsakas ir galimai išgyvenamumas yra mažesni.
- ◇ Nab-paklitakselio ir karboplatinos derinys lemia stipresnę radiologinį atsaką (ypač plokščiąjį ląstelių plaučių vėžio atveju) ir mažesnę neurotoksiškumą, palyginti su įprastinio paklitakselio ir karboplatinos deriniu. Nab-paklitakselio derinys yra svarstyta 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 pagalba. Tačiau atsiradus naujų vaistų (imunoterapijai, naujiems angiogenozės 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 standartinė chemoterapija.

1. Imunoterapija

- Imunoterapija (PD-1 inhibitoriai nivolumabas, pembrolizumabas, tislelizumabas 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 standartinė chemoterapija docetakseliu (mirties rizika mažėja nuo 27 iki 41 proc.).
- Nors norint skirti kai kuriuos imunoterapinius vaistus (pvz., pembrolizumabą) būtina PD-L1 raiška, skiriant kitus imunoterapinius vaistus (nivolumabą, atezolizumabą, tislelizumabą) PD-L1 tyrimas nereikalingas, tačiau visi klinikiniai tyrimai rodo tendenciją, 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).
- 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, agresyvaus, 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 imunoterapijos ar taikinių terapijos.

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 pailgina nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų, kuriems *EGFR* geno mutacijų nerasta arba jos netirtos, gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja pagalba. 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 bendrąją 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 vėžiui po gydymo pirmos ar antros kartos *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriais, rekomenduojama pakartoti biopsiją ar iširti kraują dėl atsparios *EGFR* geno mutacijos T790M, kuri nustatoma 50–60 proc. visų atsparumo atvejų. Jei pirmiau tiriamas kraujas ir atsparios *EGFR* mutacijos T790M nenustatoma, rekomenduojama pakartoti biopsiją ir iširti navikinį audinį. Nustačius atsparią *EGFR* geno mutaciją T790M, rekomenduojamas trečios kartos *EGFR* tirozino kinazės inhibitorius osimertinibas. Atliekant klinikinį tyrimą AURA osimertinibas lėmė reikšmingai didesnę atsako dažnumą, reikšmingai 70 proc. sumažino ligos progresavimo riziką (gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana 10,1 mėn. ir 4,4 mėn. atitinkamai) ir buvo efektyvesnis esant metastazių CNS, palyginti su chemoterapija. Jei po gydymo pirmos ar antros kartos *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriumi atsparios *EGFR* geno mutacijos T790M nenustatyta ar tyrimas negalimas, rekomenduojama chemoterapija platinos pagrindu arba atezolizumabo, bevacizumabo, karboplatinos ir paklitakselio deriniu. Kitais atvejais nustačius *EGFR* geno mutacijas taip pat rekomenduojama skirti *EGFR* tirozino kinazės inhibitorius, jei jie nebuvo skirti anksčiau.
- Jei liga progresuoja po gydymo trečios kartos *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriumi osimertinibu ir atsparumo priežastis nenustatyta, rekomenduojamas amivantamabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinys (teiktina pirmenybė) arba chemoterapija platinos pagrindu, arba atezolizumabo, bevacizumabo, karboplatinos ir paklitakselio derinys.
- Jei liga progresuoja po gydymo *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriais, imunoterapija, tiek viena, tiek derinys su chemoterapija, nerekomenduojama.
- Amivantamabas rekomenduojamas ligai progresuojant po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, nustačius atsparią *EGFR* mutaciją (inerciją 20 egzone).
- Jei *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriais pasiekus gydymo poveikį ligos progresavimas nustatomas tik radiologiškai, 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 progresavimas, esant sisteminei ligos kontrolei, rekomenduojama toliau tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais ir taikyti lokalų gydymą.
- Ligai progresuojant 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 dažnumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija.
- Jei liga progresuoja po gydymo krizotinibu arba pacientas krizotinibo netoleruoja, rekomenduojama skirti antros kartos *ALK* inhibitorių alektinibą. Alternatyvūs variantai – ceritinibas ir brigatinibas. Antros kartos *ALK* inhibitoriai yra efektyvesni vertinant atsako dažnumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo ir metastazių CNS.
- Trečios kartos *ALK* inhibitorius lorlatinibas rekomenduojamas, kai liga progresuoja skyrus gydymą bent vienu *ALK* inhibitoriumi, išskyrus krizotinibą.
- Jei liga progresuoja po gydymo trečios kartos *ALK* inhibitoriumi lorlatinibu, rekomenduojama chemoterapija platinos pagrindu arba atezolizumabo, bevacizumabo, karboplatinos ir paklitakselio derinys.

- Jei nustačius *ROS1* geno translokaciją liga progresuoja po gydymo krizotinibu, rekomenduojamas repotrektinibas (teiktina pirmenybė) arba chemoterapija platinos pagrindu.
- Jei liga progresuoja po gydymo larotrektinibu ar entrektinibu, nustačius *NTRK* geno translokaciją, rekomenduojamas gydymas repotrektinibu.
- Jei liga progresuoja po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, tiek kartu taikius imunoterapiją, tiek netaikius, nustačius *HER2* geno mutaciją rekomenduojamas gydymas trastuzumabu ir derukstekanu.
- Jei liga progresuoja po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, tiek kartu taikius imunoterapiją, tiek netaikius, nustačius *MET* geno 14 egzono mutaciją rekomenduojamas gydymas tepotinibu arba kapmatinibu.
- Jei liga progresuoja po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, tiek kartu taikius imunoterapiją, tiek netaikius, nustačius *KRAS* geno G12C mutaciją rekomenduojamas gydymas sotorasibu arba adagrasibu.

Tęstinis ir keistinis palaikomasis antinavikinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

- Priimant sprendimą dėl gydymo rekomenduojama atsižvelgti į naviko histologinį tipą, atsaką į pirmos eilės chemoterapiją ir liekamuosius toksiškumo požymius, paciento funkcinę būklę bei jo pasirinkimą.
- Jei po pirmos eilės gydymo nustatomas atsakas ar liga stabili, galimi du variantai:
 - ◊ Tęstinis palaikomasis (angl. *continuation maintenance*), kai po 4 chemoterapijos kursų tęsiamas gydymas antinavikiniu vaistu, kuris buvo paskirtas pradiniam chemoterapijos derinyje, arba keistinis palaikomasis (angl. *switch maintenance*) antinavikinis gydymas, kai po 4 chemoterapijos kursų skiriamas naujas antinavikinis vaistas, kurio nebuvo pradiniam chemoterapijos derinyje.
 - ◊ 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 pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), keistiniam palaikomajam – pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys) arba erlotinibas (esant aktyvinančiai *EGFR* geno mutacijai).
- Remiantis trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IUNO rezultatais, erlotinibas neberekomenduojamas keistiniam palaikomajam gydymui nesant aktyvinančių *EGFR* geno mutacijų.
- Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikiniuose 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.

21 lentelė. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminiams gydymui skiriamų vaistų schemas

*Adjuvantinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas***Chemoterapija:**

- 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.

Alternatyvios chemoterapijos schemas, 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.

Taikinių terapija:

- Osimertinibas 80 mg per dieną suaugusiems pacientams IB–IIIA stadijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, kai yra *EGFR* geno 19 egzono delecijos arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijos, adjuvantiniam gydymui po visiškos naviko rezekcijos iki 3 metų arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.
- Alektinibas 600 mg du kartus per dieną iki 2 metų arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.

Imunoterapija:

- 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 suaugusiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adjuvantiniam gydymui esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė.
- Pembrolizumabas 200 mg kas 3 sav. arba 400 mg kas 6 sav. iki 1 metų arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo suaugusiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio adjuvantiniam gydymui esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais.

Neoadjuvantinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

- Nivolumabas 360 mg 1 d. ir chemoterapija platinos pagrindu kas 3 sav. 3 kursai. Rekomenduojamos chemoterapijos schemas derinys su nivolumabu: paklitakselis 175 mg/m² ar 200 mg/m² 1 d. ir karboplatina AUC 5 ar AUC 6 1 d.; arba pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. (neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžys); arba gemcitabinas 1000 mg/m² ar 1250 mg/m² 1 ir 8 d. ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. (plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys), kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė suaugusių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos.

Perioperacinis (neoadjuvantinis ir adjuvantinis) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

- Neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu 200 mg 1 d. kas 3 sav. 4 kursai ar 400 mg 1 d. kas 6 sav. 2 kursai ir chemoterapija platinos pagrindu (cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. arba cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1000 mg/m² 1 d. ir 8 d. kas 3 sav. 4 kursai) bei adjuvantinis gydymas pembrolizumabu 200 mg 1 d. kas 3 sav. 13 kursų ar 400 mg 1 d. kas 6 sav. 7 kursai skiriamas gydant suaugusiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos. Gydymas tęsiamas iki numatyto kursų skaičiaus arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.
- Neoadjuvantinis gydymas nivolumabu 360 mg 1 d. kas 3 sav. 4 kursai ir chemoterapija platinos pagrindu (paklitakselis 175 mg/m² ar 200 mg/m² 1 d. ir karboplatina AUC 5 ar AUC 6 1 d. (neplokščiųjų ir plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys); arba pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. ar karboplatina AUC 5 ar AUC 6 1 d. (neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžys); arba docetakselis 75 mg/m² 1 d. ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. (plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys) kas 3 sav. 4 kursai) bei adjuvantinis nivolumabas 480 mg 1 d. kas 4 sav. 13 kursų, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė, skiriamas gydant suaugusiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos. Gydymas tęsiamas iki numatyto kursų skaičiaus arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.

Lentelės tęsinys

- Neoadjuvantinis gydymas durvalumabu 1500 mg 1 d. kas 3 sav. 4 kursai ir chemoterapija platinos pagrindu (cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina AUC 5 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. 4 kursai (neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžys) arba karboplatina AUC 6 1 d. ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d. kas 3 sav. 4 kursai arba cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1250 mg/m² 1 d. ir 8 d. kas 3 sav. 4 kursai (plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys)) bei adjuvantinis gydymas durvalumabu 1500 mg 1 d. kas 3 sav. 12 kursų skiriamas gydant suaugusiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos. Gydymas tęsiamas iki numatyto kursų skaičiaus arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.
- Neoadjuvantinis tislelizumabas 200 mg 1 d. kas 3 sav. 3–4 kursai ir chemoterapija platinos pagrindu (cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina AUC 5 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. 3–4 kursai (neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžys) arba cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina AUC 5 1 d. ir paklitakselis 175 mg/m² 1 d. kas 3 sav. 3–4 kursai (plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys)) bei adjuvantinis tislelizumabas 400 mg 1 d. kas 6 sav. 8 kursus skiriama gydant suaugusiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį esant didelei recidyvo rizikai po radiklios naviko rezekcijos. Gydymas tęsiamas iki numatyto kursų skaičiaus arba iki ligos progresavimo, ar gydymo netoleravimo.

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 chemoterapijos derinys:

- Osimertinibas 80 mg per dieną 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 osimertinibą 80 mg per dieną ir pemetrekseda 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

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

- Lazertinibas 240 mg per dieną ir 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).

EGFR tirozino kinazės inhibitoriaus ir angiogenazės 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.

Amivantamabo ir chemoterapijos derinys (nustačius *EGFR* geno 20-ojo egzono inserciją):

- Pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir karboplatina 5 AUC 1 d. kas 3 sav., 4 kursai, ir amivantamabas 1400 mg kas 1 sav. pirmas 4 sav., vėliau 1750 mg kas 3 sav. (jei paciento svoris < 80 kg) ir 1750 mg kas 1 sav. pirmas 4 sav., vėliau 2100 mg kas 3 sav. (jei paciento svoris ≥ 80 kg) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

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

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

Lentelės tęsinys

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 dieną.
- Repotrektinibas 160 mg kartą per dieną 14 dienų, po to 160 mg du kartus per dieną.

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 trametinibas 2 mg vieną kartą per dieną.
- Enkorafenibas 450 mg kartą per dieną ir binimetinibas 45 mg du kartus per dieną.

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

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

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

- Selperkatinibas 120 mg du kartus per dieną (jei paciento svoris < 50 kg) ir 160 mg du kartus per dieną (jei paciento svoris > 50 kg).
- Pralsetinibas 400 mg vieną kartą per dieną.

MET inhibitorius (nustačius *MET* geno 14 egzono mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Tepotinibas 450 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 infiltruojančiose 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, ar iki 24 mėnesių (kompensavimo sąlygos Lietuvoje) nesant ligos progresavimo ar netoleravimo.

Imunoterapija ir chemoterapija su angiogenezės inhibitoriais ar be jų:

- 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.
- 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.
- Cemiplimabas 350 mg 1 d. kas 3 sav. (nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 1 proc. ar didesnę) ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d., ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 ar 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant cemiplimabą 350 mg 1 d. ir pemetreksedą 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, ar iki 24 mėnesių (kompensavimo sąlygos Lietuvoje) nesant ligos progresavimo ar netoleravimo.
- Cemiplimabas 350 mg 1 d. kas 3 sav. (nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką, lygią 1 proc. ar didesnę) ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d., ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 ar 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant cemiplimabą 350 mg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, ar iki 24 mėnesių (kompensavimo sąlygos Lietuvoje) nesant ligos progresavimo ar netoleravimo.

Lentelės tęsinys

- Nivolumabas 360 mg 1 d. kas 3 sav. ir ipilimumabas 1 mg/kg 1 d. kas 6 sav. kartu su chemoterapija platinos pagrindu kas 3 savaites. Po dviejų chemoterapijos kursų toliau gydymas tęsiamas nivolumabu 360 mg 1 d. kas 3 sav. ir ipilimumabu 1mg/kg 1 d. kas 6 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, ar iki 24 mėnesių nesant ligos progresavimo.
- Durvalumabas 1500 mg 1 d. , tremelimumabas 75 mg 1 d., pemetreksedas 500 mg/m² 1 d., ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 ar 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant durvalumą 1500 mg 1 d. ir pemetreksedą 500 mg/m² 1 d. kas 4 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo. Tremelimumabo 75 mg 5 kursas skiriamas 16 savaitę kartu su durvalumabu. Durvalumabo skiriama 20 mg/kg – jei paciento svoris 30 kg ar mažesnis, kol svoris tampa didesnis nei 30 kg. Tremelimumabo skiriama 1 mg/kg – jei paciento svoris 34 kg ar mažiau, kol svoris tampa didesnis nei 34 kg.
- Durvalumabas 1500 mg 1 d., tremelimumabas 75 mg 1 d., nab-paklitakselis 100 mg/m² 1, 8, 15 d., ir karboplatina 5 ar 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant durvalumą 1500 mg 1 d. kas 4 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo. Tremelimumabo 75 mg 5 kursas skiriamas 16 savaitę kartu su durvalumabu. Durvalumabo skiriama 20 mg/kg – jei paciento svoris 30 kg ar mažesnis, kol svoris tampa didesnis nei 30 kg. Tremelimumabo skiriama 1 mg/kg – jei paciento svoris 34 kg ar mažiau, kol svoris tampa didesnis nei 34 kg.
- Durvalumabas 1500 mg 1 d. , tremelimumabas 75 mg 1 d., gemcitabinas 1000 mg/m² ar 1250 mg/m² 1, 8 d., ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 ar 6 AUC 1 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant durvalumą 1500 mg 1 d. kas 4 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo. Tremelimumabo 75 mg 5 kursas skiriamas 16 savaitę kartu su durvalumabu. Durvalumabo skiriama 20 mg/kg – jei paciento svoris 30 kg ar mažesnis, kol svoris tampa didesnis nei 30 kg. Tremelimumabo skiriama 1 mg/kg – jei paciento svoris 34 kg ar mažesnis, kol svoris tampa didesnis nei 34 kg.
- Tislelizumabas 200 mg 1 d., pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 5 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant tislelizumą 200 mg 1 d. ir pemetreksedą 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Tislelizumabas 200 mg 1 d., paklitakselis 175 mg/m² 1 d. arba nab-paklitakselis 100 mg/m² 1, 8, 15 d. ir karboplatina 5 AUC 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant tislelizumą 200 mg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Sugemalimumabas 1200 mg 1 d. (jei paciento svoris < 115 kg) ar 1500 mg 1 d. (jei paciento svoris ≥ 115 kg), karboplatina 5 AUC 1 d. ir paklitakselis 175 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant sugemalimumabą 1200 mg 1 d. (jei paciento svoris < 115 kg) ir 1500 mg 1 d. (jei paciento svoris ≥ 115 kg) kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Sugemalimumabas 1200 mg 1 d. (jei paciento svoris < 115 kg) ir 1500 mg 1 d. (jei paciento svoris ≥ 115 kg), karboplatina 5 AUC 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant sugemalimumabą 1200 mg 1 d. (jei paciento svoris < 115 kg) ar 1500 mg 1 d. (jei paciento svoris ≥ 115 kg) ir pemetreksedą 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

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 bevacizumą 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 bevacizumą 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 bevacizumą 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 necitumumą 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.

Lentelės tęsinys

- 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. (dozę 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.

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.
- Tislelizumabas 200 mg 1 d., kas 3 sav., arba 400 mg kas 6 sav.

Chemoterapija ir angiogenozės 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 schemas, nustačius ligos progresavimą gydant arba po gydymo taikinių terapija ar imunoterapija.

Imunoterapija ir chemoterapija su angiogenozės inhibitoriais:

- 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, 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).
- Erlotinibas 150 mg per dieną.
- Afatinibas 40 mg per dieną.
- Gefitinibas 250 mg per dieną (nustačius aktyvinančią *EGFR* geno mutaciją).

Lentelės tęsinys

Amivantamabas su chemoterapija ar be chemoterapijos:

- 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, ligai progresuojant po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu.
- Pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir karboplatina 5 AUC 1 d. kas 3 sav., 4 kursai kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, ir amivantamabas 1400 mg kas 1 sav. pirmas 4 sav., vėliau 1750 mg kas 3 sav. (jei paciento svoris < 80 kg) ir 1750 mg kas 1 sav. pirmas 4 sav., vėliau 2100 mg kas 3 sav. (jei paciento svoris ≥ 80 kg) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, nustačius tipinę aktyvinančią *EGFR* geno mutaciją ligai progresuojant po gydymo osimertinibu.

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 ar ceritinibu).

ROS1 inhibitorius iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Repotrektinibas 160 mg kartą per dieną 14 dienų, po to 160 mg du kartus per dieną.

NTRK inhibitorius iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Repotrektinibas 160 mg kartą per dieną 14 dienų, po to 160 mg du kartus per dieną.

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).
- Kapmatinibas 400 mg du kartus per dieną (nustačius *MET* geno 14 egzono mutaciją ir progresuojant ligai po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu).

KRAS inhibitoriai iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo:

- Sotorasibas 960 mg per dieną (nustačius *KRAS* geno G12C mutaciją ir progresuojant ligai po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu).
- Adagrasibas 600 mg du kartus per dieną (nustačius *KRAS* geno G12C mutaciją ir progresuojant ligai po pirmos eilės imunoterapijos ir (ar) chemoterapijos platinos pagrindu).

Sutartinis 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 arba 1500 mg 1 d. kas 4 savaites iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, bet ne ilgiau kaip 12 mėnesių po chemospindulinio gydymo, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.
 - Sugemalimumabas 1200 mg 1 d. (jei paciento svoris < 115 kg) ar 1500 mg 1 d. (jei paciento svoris ≥ 115 kg) kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo po chemospindulinio gydymo, 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. Po chemospindulinio gydymo nesant ligos progresavimo rekomenduojama skirti durvalumabą. III fazės klinikiniame ADRIATIC tyrime durvalumabas po chemospindulinio gydymo reikšmingai pailgino neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių asmenų išgyvenamumą be ligos progresavimo bei bendrąjį išgyvenamumą (atitinkamai 16,6 mėn. ir 9,2 mėn. bei 55,9 mėn. ir 33,4 mėn.).
- 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 atezolizumabo, durvalumabo ar tislelizumabo 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 (bendrasis išgyvenamumas IMpower133 atezolizumabo klinikiniame tyrime atitinkamai 12,3 mėn. ir 10,3 mėn.; CASPIAN durvalumabo klinikiniame tyrime – 13 mėn. ir 10,3 mėn.; BGB-A317-312 tislelizumabo klinikiniame tyrime – 15,5 mėn. ir 13,5 mėn.; serplulimabo klinikiniame tyrime ASTRUM – 15,4 mėn. ir 10,9 mėn.). Todėl imunoterapijos 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 procentų. Jei laikas nuo chemoterapijos pabaigos iki atkryčio ar progresavimo viršija 3 mėn., toks smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas jautriu, nes numatomas atsako dažnumas siekia iki 25 procentų. Įvairių draugijų rekomendacijos dėl pakartotinio pradinės chemoterapijos skyrimo esant atkryčiui ar progresavimui nuolat keitėsi. Šiuo metu Europos medicinos onkologų draugija (ESMO) bei Amerikos klinikinių onkologų draugija (ASCO) siūlo kartoti pradinę schemą po 3 mėnesių. Tuo tarpu Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinis vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) iš viso panaikino laiko apribojimus.
 - ◊ Mes rekomenduojame laikytis europinių rekomendacijų: jei laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo – ilgesnis kaip 3 mėnesiai (jautrus gydymui smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), kartoti pradinę chemoterapiją arba skirti vieną iš šių vaistų – topotekaną, lurbinektidiną ar tarlatamabą.

- ◇ Jei laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo trumpesnis kaip 3 mėnesiai (atsparus gydymui smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), rekomenduojama skirti vieną iš šių vaistų – topotekaną, lurbinektidiną ar tarlatamabą. ESMO išskiria atskirą refrakteriško smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio kategoriją, kurią apibūdina kaip „ligos progresavimas skiriant pirmos eilės gydymą“, tokiu atveju rekomenduojama gydyti lurbinektidinu.
- ◇ Nustačius, kad į veną švirkščiamas topotekanas yra toks pat veiksmingas kaip CAV (ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną) schema, o geriamasis topotekanas reikšmingai pailgina smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja pagalba, jis buvo patvirtintas atsinaujinusio, progresuojančio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartu, kai laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo baigus pradinę chemoterapiją trumpesnis nei 3 mėnesiai.
- ◇ Antros fazės klinikinio tyrimo duomenimis, lurbinektedinas, selektyvus RNR polimerazės II inhibitorius, buvo efektyvus gydant progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (atsako dažnumas 45 proc. jautraus ir 22,2 proc. rezistentiško plaučių vėžio atveju). Todėl lurbinektedinas yra ESMO rekomenduojamas refrakteriškam ir gali būti svarstomas rezistentiškam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti.
- ◇ Antros fazės klinikinio tyrimo *DeLLphi-301* duomenimis, tarlatamabas buvo efektyvus gydant progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (atsako dažnumas 31 proc. jautraus ir 52 proc. atsparaus plaučių vėžio atveju).
- ◇ Lurbinektedinas ir tarlatamabas turi retųjų vaistų statusą Europos Sąjungoje.
- ◇ Nesant galimybių skirti topotekano, lurbinektedino ar tarlatamabo, rekomenduojama CAV schema (22 lentelė).

Vėžio gydymo(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.
- ¹⁸F-FDG PET-KT 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 imuninio atsako kriterijų (imuninio 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 pseudoprogresavimą ar kt.) rekomenduojama kartu su RECIST kriterijais taikinių ar imunoterapijos veiksmingumą vertinti daugiadalykio konsiliumo metu.
- Jei yra atsakas į chemoterapiją toleruojama gerai, rekomenduojami 6 pirmos eilės chemoterapijos kursai.

22 lentelė. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminiam gydymui skiriamų vaistų schemas***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.
- Tiselizumabas 200 mg 1 d. ir karboplatina 5 AUC 1 d. arba cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir etopozidas 100 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant tiselizumabą 200 mg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Serplulimabas 4,5 mg/kg 1 d. ir karboplatina 5 AUC 1 d. ir etopozidas 100 mg/m² 1–3 d. kas 3 sav., 4 kursai, tęsiant serplulimabą 4,5 mg/kg 1 d. kas 3 savaites iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 60–100 mg/m² 1 d. (dozė 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.
- Ciklofosfamidą 1000 mg/m² 1 d. ir doksorubiciną 40–50 mg/m² 1 d. ir vinkristiną, dozę apskaičiuojant pagal santykį 1 mg/m², tačiau ne daugiau kaip 2 mg vienu leidimu 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Vinkristiną 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).

Sutartinis 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*).
- Durvalumabas 1500 mg 1 d. kas 4 savaites iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo, bet ne ilgiau kaip 24 mėnesius po chemospindulinio gydymo.

Antros eilės chemoterapija**Jei liga progresuoja taikant pirmos eilės gydymą:**

- Lurbinektedinas 3,2 mg/m² į veną kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Jei laikotarpis nuo chemoterapijos 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).
- Lurbinektedinas 3,2 mg/m² į veną kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo (teiktina pirmenybė).
- Tarlatamabas 1 mg 1 d., 10 mg 8 d., 10 mg 15 d., vėliau 10 mg kas 2 savaites į veną iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo (teiktina pirmenybė).
- CAV: ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną.
- Schema, kuri nebuvo skirta I eilės chemoterapijai.

Jei laikotarpis nuo chemoterapijos pabaigos iki ligos atkryčio ar progresavimo ilgesnis kaip 3 mėn.:

- Grįžtama prie pirminės schemas platinos pagrindu (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.
- Lurbinektedinas 3,2 mg/m² į veną kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Tarlatamabas 1 mg 1 d., 10 mg 8 d., 10 mg 15 d., vėliau 10 mg kas 2 savaites į veną iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- CAV: ciklofosfamidą, doksorubiciną, vinkristiną.

- 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 pagalba.
- 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 dažniausiai šiais laikais taikomas kombinuotasis gydymas – derinami keli gydymo būdai. Todėl labai svarbų vaidmenį atlieka daugiadalykis konkretaus atskiro ligos atvejo aptarimas, kuris rekomenduojamas kiekvieno paciento atveju.

Istoriškai kombinuotasis gydymas buvo skiriamas III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio ir neišplitusio smulkiųjų plaučių vėžio atvejais. Tačiau, į klinikinę praktiką įdiegus neoadjuvantinius ir (ar) adjuvantinius gydymo metodus, kombinuotasis gydymas plačiai pradėtas taikyti ir kitų stadijų atvejais.

Naujausios neoadjuvantinio ir adjuvantinio ankstyvų stadijų rezektabilus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo rekomendacijos pateiktos 2024 metų Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų draugijos (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*, IASLC) sutarime bei Europos chemoterapeutų draugijos (angl. *European Society of medical Oncology*, ESMO) 2025 metų rekomendacijose.

Adjuvantinis rezektabilus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Operacija yra ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, tačiau operuojama tik dalis ligonių. Prieš operaciją nustačius pirmos stadijos vėžį penkerius metus išgyvena apie 70 procentų operuotų ligonių, nustačius antros stadijos – 60 procentų, IIIA stadijos – 41 proc. ir IIIB stadijos – tik 24 procentai. Pagrindinė mirštamumo priežastis – plaučių vėžio atkrytis su tolimosiomis metastazėmis. Taigi perioperacinio gydymo tikslas – sunaikinti mikrometastazes ir pagerinti ligos prognozę.

Ilgą laiką adjuvantinė chemoterapija po radikali 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 radikalaus ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio operacijos, palyginti vien su chirurginiu gydymu.

Šiandien nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui po radikalaus operacijos gydyti šalia adjuvantinės chemoterapijos skiriama taikinių terapija ir imunoterapija.

Trečios fazės klinikinio tyrimo ADAURA metu išgyvenamumas be ligos (plaučių vėžio) ir bendrasis išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesni tų IB–IIIA stadijos (TNM 7-oji versija) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių, kuriems po radikalaus operacijos nustatčius *EGFR* geno 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui skirtas osimertinibas, palyginti su gydymu vien tik adjuvantine chemoterapija. Ligos atsinaujinimo rizika sumažėjo 73 proc., mirties rizika – 51 proc. ir osimertinibas buvo efektyvus tiek po adjuvantinės chemoterapijos, tiek ir adjuvantinės chemoterapijos papildomai neskyrus.

Trečios fazės klinikinio tyrimo ALINA duomenimis, išgyvenamumas be ligos (plaučių vėžio) buvo reikšmingai ilgesnis (atitinkamai mediana nepasiekta ir 41,3 mėn.) tų IB–IIIA stadijos (TNM 7-oji versija) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių, kuriems po radikalaus operacijos nustatčius *ALK* geno translokaciją, adjuvantiniam gydymui skirtas alektinibas, palyginti su gydymu vien tik adjuvantine chemoterapija. Ligos atsinaujinimo rizika sumažėjo 76 procentais.

Adjuvantinė imunoterapija atezolizumabu, skirta po radikalaus IB–IIIA stadijos (TNM 7-oji versija) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezekcijos ir adjuvantinės chemoterapijos, IMpower010 trečios fazės klinikiniam tyrimo reikšmingai pailgino išgyvenamumą be ligos (plaučių vėžio) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, palyginti vien tik su adjuvantine chemoterapija, esant PD-L1 raiškiai 1 proc. ir didesnei (ligos atsinaujinimo rizika sumažėjo 30 proc. II–IIIA stadijos pacientams). Pacientams, kuriems nustatyta PD-L1 raiška 50 proc. ir didesnė, mirties rizika reikšmingai sumažėjo 53 procentais.

Trečios fazės klinikiniam tyrimo PERLS/KEYNOTE-091 adjuvantinė imunoterapija pembrolizumabu, skirta po radikalaus IB–IIIA stadijos (TNM 7-oji versija) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezekcijos ir adjuvantinės chemoterapijos, reikšmingai pailgino išgyvenamumą be ligos (plaučių vėžio) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, palyginti vien tik su adjuvantine chemoterapija (atitinkamai 53,6 mėn. ir 42,0 mėn.).

Rekomendacijos:

- Vien tik adjuvantinė chemoterapija rekomenduojama II ir III stadijos (pagal 9-ąją TNM klasifikacijos versiją) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems geros funkcinės būklės (0 ar 1 balas pagal ECOG) ligoniams, kuriems nenustatyta *EGFR* mutacijų ar *ALK* translokacijų ir kuriems kontraindikuotinas ar neprieinamas imunoterapijos ir chemoterapijos derinys, praėjus 4–6 savaitėms po radikalaus operacijos, jei ligonis visiškai atsitaís po operacijos ir neturi reikšmingų gretutinių ligų.
- 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, docetakseliu, gemcitabinu, pemetreksedu ar etopozidu. 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* geno 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui po visiškos naviko rezekcijos. Nustačius II ar IIIA stadiją rekomenduojamas osimertinibas su adjuvantine chemoterapija, nustačius IB stadiją rekomenduojama skirti osimertinibą be adjuvantinės chemoterapijos.
- Alektinibas rekomenduojamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams, kai nustatyta *ALK* geno translokacija, adjuvantiniam gydymui esant didelei recidyvo rizikai po radikalių naviko rezekcijos.
- Atezolizumabas rekomenduojamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams adjuvantiniam gydymui esant didelei recidyvo rizikai po radikalių naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 50 proc. ar didesnė.
- Pembrolizumabas rekomenduojamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams adjuvantiniam gydymui esant didelei recidyvo rizikai po radikalių naviko rezekcijos ir chemoterapijos su platinos preparatais.

Perioperacinis (neoadjuvantinis su adjuvantiniu ar be adjuvantinio) rezektabilus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Istoriškai kombinuotasis gydymas buvo taikomas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriam pagal TNM klasifikaciją priskiriama nevienalytė grupė navikų – nuo rezektabilus iki nerezektabilus. Kitas svarbus aspektas yra tai, kad III stadijos plaučių vėžio klasifikacija ir rezektabilumo kriterijai šioje stadijoje yra vieni labiausiai besikeičiančių, tai rodo šios plaučių vėžio stadijos kompleksiskumą ir nevienalytiškumą. Atnaujintose TNM klasifikacijose šalia IIIA ir IIIB stadijų atsirado IIIC stadija, N2 kategorija padalinta į N2a ir N2b subkategorijas. Istoriškai IIIC stadija dar buvo skiriama į keturis pogrupius, vadinamąją Robinsono klasifikaciją. Kiek vėliau, atsižvelgiant į klinikinėje praktikoje pradėtus plačiai naudoti ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimus, tobulėjant chirurginiam, spinduliniam ir sisteminiam gydymui, Europos medicinos onkologų draugijos (ESMO) rekomenduota vadovautis nauja klasifikacija, III stadiją skiriant į rezektabilią, potencialiai rezektabilią, potencialiai rezektabilią su neradikaliu rezekcijos tikimybe ir nerezektabilią. Naujausiais klinikiniais tyrimais įrodžius perioperacinės imunoterapijos ir chemoterapijos efektyvumą gydant ne vien tik III, bet ir II stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, vis didesnei daliai ligonių skiriamas kombinuotasis gydymas. Be to, atsižvelgiant į naujausius klinikinius tyrimus, Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacija (angl. EORTC) bei Krūtinės chirurgų draugija (angl. STS) pasiūlė naujus III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio rezektabilumo kriterijus (15 ir 16 lentelės).

Pastaraisiais metais trečios fazės atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais buvo įrodytas neoadjuvantinio gydymo bei perioperacinio gydymo skiriant imunoterapiją ir chemoterapiją efektyvumas, palyginti su neoadjuvantine chemoterapija. Tačiau kol kas dar nėra tiesioginių palyginamųjų klinikinių tyrimų, kurie įvertintų šių naujų gydymo metodų efektyvumą, palyginti su adjuvantiniu gydymo metodu. Taip pat lyginant klinikinių tyrimų rezultatus reikia

atsižvelgti į veiksnius, kurie gali būti skirtingi skirtinguose klinikiniuose tyrimuose: TNM klasifikacijos versiją, klinikinę (neoadjuvantiniuose ar perioperaciniuose tyrimuose) ar pataloginę (adjuvantiniuose tyrimuose) stadiją, PD-L1 raiškos slenkstį, kokie diagnostiniai antikūnai naudoti, ar buvo įtraukti pacientai, kuriems nustatytos *EGFR* geno mutacijos ar *ALK* geno translokacijos, kokie buvo pirminiai tyrimo tikslai (gyvenimo trukmė be įvykio, gyvenimo trukmė be ligos, visiškas pataloginis atsakas, didysis pataloginis atsakas, bendroji gyvenimo trukmė). Pavyzdžiui, TNM 7-oje versijoje navikas, didesnis nei 4 cm, be metastazių limfmazgiuose (N0), buvo klasifikuojamas kaip IB stadija, o 8-oje TNM versijoje – IIA stadija. Šiuo metu dauguma tarptautinių rekomendacijų ir sutarimų remiasi TNM 8-ąja arba 9-ąja klasifikacija.

Atliekant klinikinį tyrimą CheckMate 816 nivolumabas, skirtas kartu chemoterapija platinos pagrindu kaip neoadjuvantinis gydymas prieš operaciją, lėmė reikšmingai didesnę visišką pataloginį atsaką (atitinkamai 24 proc. ir 2,2 proc.), ilgesnę gyvenimo trukmę be įvykio (atitinkamai 31,6 mėn. ir 20,8 mėn.) ir ilgesnę gyvenimo trukmę, palyginti su neoadjuvantine chemoterapija gydant IB–IIIA stadijos plaučių vėžį (TNM 7-oji versija).

Šiuo metu penkių trečios fazės perioperacinio gydymo klinikinių tyrimų: AEGEN (durvalumabas), Neotorch (toripalimabas), KEYNOTE-671 (pembrolizumabas), CheckMate 77T (nivolumabas) ir RATIONALE 315 (tislezumabas), rezultatai parodė, kad visiškas ar didysis pataloginis atsakas ir gyvenimo trukmė be įvykio ar bendroji gyvenimo trukmė buvo reikšmingai geresni perioperacinės imunoterapijos ir chemoterapijos gydymo grupėje, palyginti su vien tik su chemoterapija. Klinikiniame tyrime KEYNOTE-671 pembrolizumabas kartu chemoterapija platinos pagrindu kaip neoadjuvantinis gydymas prieš operaciją ir adjuvantinis gydymas po operacijos lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be įvykio (atitinkamai 47,2 mėn. ir 18,3 mėn.) ir ilgesnę gyvenimo trukmę (atitinkamai mediana nepasiekta ir 52,4 mėn.), palyginti su neoadjuvantine chemoterapija gydant II–IIIB stadijos plaučių vėžį (TNM 8-oji versija).

Rekomendacijos:

- Gydytojas krūtinės chirurgas daugiadalykio aptarimo metu turi įvertinti tinkamumą operuoti ir rezektabilumą prieš planuojamą neoadjuvantinį gydymą.
- Rekomenduojama vadovautis Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (EORTC) bei Krūtinės chirurgų draugijos (STS) pasiūlytais rezektabilumo kriterijais (15 ir 16 lentelės).
- Neoadjuvantinis gydymas nerekomenduojamas ligoniams, kai navikas pradinio vertinimo metu yra nerezektabilus, siekiant nerezektabilų naviką paversti rezektabiliu.
- Gydytojas krūtinės chirurgas turi mokėti atlikti išplėstines plaučių operacijas pacientams, kuriems buvo taikytas neoadjuvantinis gydymas.
- Rekomenduojama ištirti *EGFR* geno mutacijas, *ALK* geno translokacijas, PD-L1 raišką visiems pacientams, kuriems planuojamas neoadjuvantinis ir (ar) adjuvantinis gydymas. Nustatčius *EGFR* geno mutacijas ar *ALK* geno translokaciją neoadjuvantinė imunoterapija kartu su chemoterapija platinos pagrindu ir (ar) adjuvantinė imunoterapija nerekomenduojama.
- Nivolumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu rekomenduojamas suaugusiems pacientams nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantiniam gydymui prieš planuojamą radikalią naviko rezekciją esant didelei recidyvo rizikai, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.
- Pembrolizumabas rekomenduojamas suaugusiems pacientams nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantiniam gydymui kartu su chemoterapija platinos pagrindu prieš planuojamą radikalią naviko rezekciją, esant didelei recidyvo rizikai, ir adjuvantiniam gydymui kaip monoterapija.
- Nivolumabas rekomenduojamas suaugusiems pacientams nesmulkiųjų ląstelių plaučių

vėžio neoadjuvantiniam gydymui kartu su chemoterapija platinos pagrindu prieš planuojamą radikalią naviko rezekciją, esant didelei recidyvo rizikai, ir adjuvantiniam gydymui kaip monoterapija, kai nustatyta PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė.

- Durvalumas rekomenduojamas suaugusiems pacientams nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantiniam gydymui kartu su chemoterapija platinos pagrindu prieš planuojamą radikalią naviko rezekciją, esant didelei recidyvo rizikai, ir adjuvantiniam gydymui kaip monoterapija.
- Neoadjuvantinė imunoterapija kartu su chemoterapija platinos pagrindu yra pirmaeilis gydymas, palyginti su adjuvantine imunoterapija po operacijos, pacientams, sergantiems operuoti tinkamu ir rezektabiliu IIIA ar IIIB stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos. Rekomendacija pateikta remiantis trečios fazės klinikinių tyrimų rezultatais, kurie parodė, kad neoadjuvantinė imunoterapija kartu su chemoterapija platinos pagrindu statistiškai ir kliniškai reikšmingai pailgino gyvenimo trukmę be įvykio ir bendrąją gyvenimo trukmę. Taip pat nurodoma, kad pacientams, sergantiems III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, vien tik adjuvantinė imunoterapija gali būti efektyvi tik nedidelei daliai pacientų (pacientams, kuriems PD-L1 raiška lygi ar didesnė nei 50 proc., kuriems buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu; klinikiuose tyrimuose adjuvantinė imunoterapija netaikyta pacientams, kurie turėjo pooperacinių komplikacijų ar kuriems atlikta neradikali naviko rezekcija). Metaanalizės duomenimis, neoadjuvantinė ar perioperacinė imunoterapija III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams reikšmingai 33 proc. sumažino mirties riziką.
- Po neoadjuvantinės imunoterapijos kartu su chemoterapija prieš operaciją rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT tyrimą. Nesant ligos progresavimo bei kontraindikacijų atlikti operaciją pacientas po daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimo turi būti siunčiamas atlikti operacinį gydymą, net jei N2 limfmazgiai išlieka padidėję, invaziniai tyrimai tarpuplaučio stadijai patikslinti nerekomenduojami. Esant ligos progresavimui ar dvejonių dėl tinkamumo operuoti, paciento atvejis turi būti aptartas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos pasitarime.
- Sutarimas dėl neoadjuvantinio gydymo pacientams, sergantiems III stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, buvo priimtas vieningai, o štai dėl rezektabilaus II stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantinio gydymo ekspertų nuomonės išsiskyrė – abi gydymo strategijos (neoadjuvantinė imunoterapija kartu su chemoterapija platinos pagrindu ar adjuvantinė imunoterapija po operacijos) rekomenduojamos kaip lygiavertės alternatyvos. Trečios fazės klinikinių tyrimų pogrupių analizė parodė, kad neoadjuvantinis II stadijos vėžio gydymas gali būti mažiau efektyvus, palyginti su III stadija, nors, metaanalizės duomenimis, neoadjuvantinė ar perioperacinė imunoterapija II stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pacientams reikšmingai 29 proc. sumažino mirties riziką. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad daliai pacientų po neoadjuvantinio gydymo liga gali progresuoti ir taip pacientas, sergantis II stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, netektų radikalaus operacijos galimybės.
- Po neoadjuvantinio gydymo operaciją rekomenduojama atlikti per 6 savaites.
- Po operacijos paciento atvejis turi būti aptartas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos pasitarime ir priimtas sprendimas dėl tolesnio adjuvantinio gydymo.
- Adjuvantinė imunoterapija gali būti skiriama po naviko rezekcijos pacientams, kuriems buvo taikyta neoadjuvantinė imunoterapija ir chemoterapija.
- Adjuvantinė chemoterapija turi būti skiriama prieš adjuvantinę imunoterapiją.
- Remiantis trečios fazės klinikinio tyrimo IMpower010 išgyvenamumo be ligos ir bendrojo išgyvenamumo rezultatais, adjuvantinė imunoterapija rekomenduojama, kai PD-L1 raiška 50 proc. ar didesnė, svarstyti – kai PD-L1 raiška nuo 1 proc. iki 49 proc. ir nerekomenduojama, kai PD-L1 raiška mažesnė nei 1 procentas.

Pankosto navikas

- Pankosto navikai yra potencialiai išgydomi taikant kombinuotąjį gydymą, kurio tikslas – pasiekti radikalią rezekciją. Pacientus turėtų įvertinti chirurgas, turintis patirties atliekant sudėtingas operacijas po neoadjuvantinės terapijos. Nors perspektyviųjų atsitiktinių imčių tyrimų duomenų trūksta, rekomenduojama skirti neoadjuvantinį chemospindulinį gydymą ir atlikti operaciją pacientams, sergantiems T3–4 N0-1 stadijos Pankosto naviku. Didžiausiam šios populiacijos perspektyviame tyrime (vienos grupės SWOG 9146) buvo taikomi du cisplatinos ir etopozido kursai kartu su 45 Gy spinduline terapija (po 1,8 Gy per frakciją); tačiau priimtinos ir didesnės spindulinės terapijos dozės (45–60 Gy; 1,8–2,0 Gy per frakciją). Rezektabilumą turėtų aptarti daugiadalykė gydytojų specialistų komanda prieš gydymą ir po gydymo. Išlikusi masė, net jei ji kaupia FDG (tyrimo metu), nebūtinai reiškia, kad navikas yra nerezektabilus. Po operacijos gali būti skiriama adjuvantinė taikinių terapija arba imunoterapija, atsižvelgiant į molekulinį žymenų tyrimų rezultatus.
- Nėra aišku, kiek pacientų, sergančių Pankosto navikais, buvo įtraukta į naujausius neoadjuvantinius ar perioperacinius tyrimus (išskyrus KEYNOTE-671 tyrimą, į kurį jie nebuvo tiesiogiai įtraukti), tačiau jų skaičius, tikėtina, buvo labai mažas dėl ligos retumo. Todėl chemospindulinis gydymas, po kurio eina operacija ir adjuvantinis sisteminis gydymas, išlieka rekomenduojamu metodu. Tokių pacientų įtraukimas į būsimus neoadjuvantinius tyrimus galėtų pagerinti jų gydymo rezultatus.
- Kai po chemospindulinio gydymo pripažįstama, kad navikas nerezektabilus, pacientams rekomenduojamas gydymas durvalumabu, kai PD-L1 raiška 1 proc. ir didesnė. Neoadjuvantinės ar perioperacinės chemoimunoterapijos ir rezekcijos vaidmuo gydant šiuos navikus kol kas nėra aiškus.

Lokaliai išplitusio (III stadija) nerezektabilaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

- Keletas III fazės atsitiktinių imčių tyrimų ir metaanalizė įrodė, kad sutartinis chemospindulinis gydymas pailgino III stadijos nerezektabilium nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių 5 metų išgyvenamumą 4 proc., palyginti su nuosekliuoju chemospindulinio gydymu, tačiau dažniau sukėlė ezofagitą.
- Papildomai paskirtas operacinis gydymas, indukcinė ar konsolidacinė chemoterapija ar spindulinio gydymo dozės didinimas bendrojo išgyvenamumo nepagerino, todėl yra nerekomenduojami.
- Nuoseklus chemospindulinis gydymas gali būti skiriamas kaip sutartinio gydymo alternatyva blogesnės funkcinės būklės pacientams arba sergantiems gretutinėmis ligomis.
- 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. III fazės klinikiniam tyrime PACIFIC durvalumabas po sutartinio chemospindulinio gydymo, palyginti su placebo, reikšmingai pailgino ligonių gyvenimo trukmę (5 metų išgyvenamumas atitinkamai 42,9 proc. ir 33,4 proc.) ir atitolino ligos progresavimą (išgyvenanumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai 16,9 mėn. ir 5,6 mėn.). Pogrupių analizė parodė durvalumabo efektyvumą tik esant PD-L1 raiškai, lygiai 1 proc. ar didesnei. Ligoniams, kuriems buvo nustatytos aktyvinančios *EGFR* geno mutacijos ar *ALK* translokacijos, durvalumabas nebuvo efektyvus. Be to, tirozino kinazių inhibitorių skyrimas po imunoterapijos gali lemti sunkius nepageidaujamus poveikius. Todėl durvalumabo nerekomenduojama skirti nustačius *EGFR* geno mu-

tacijas. Sutartinės imunoterapijos skyrimas kartu su chemospinduliniu gydymu padidino nepageidaujamų poveikių dažnumą, bet ne efektyvumą, todėl nerekomenduojamas.

- Trečios fazės klinikiniame tyrime GEMSTONE-301 sugeramimas po sutartinio ar nuoseklio chemospindulinio gydymo, palyginti su placebo, ligoniams, sergantiems III stadijos nerezektabiliu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nenustatyta *EGFR* geno mutacijos arba *ALK* ar *ROS1* translokacijų, reikšmingai pailgino ligonių gyvenimo trukmę (bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai 47,4 mėn. ir 32,4 mėn.) ir atitolino ligos progresavimą (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai 10,6 mėn. ir 6,2 mėn.).
- Trečios fazės klinikiniame tyrime LAURA osimertinibas, skiriamas po chemospindulinio gydymo, palyginti su placebo, ligoniams, sergantiems III stadijos nerezektabiliu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nustatyta *EGFR* geno mutacija, atitolino ligos progresavimą (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai 39,1 mėn. ir 5,6 mėn.).

Rekomendacijos:

- Sutartinis chemospindulinis gydymas yra rekomenduojamas IIIA-C stadijos nerezektabiliu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti.
- Dėl ligo būklės negalint skirti sutartinio chemospindulinio gydymo, kaip alternatyva rekomenduojamas nuoseklus chemospindulinis arba spindulinis gydymas.
- Taikant sutartinį ar nuoseklų chemospindulinį gydymą rekomenduojama skirti 2–3 kursus chemoterapijos platinos pagrindu (cisplatina ir etopozidas arba karboplatina ir paklitakselis – visiems histologiniams tipams, cisplatina ir pemetreksedas – neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui).
- Osimertinibas rekomenduojamas po sutartinio ar nuoseklio chemospindulinio gydymo. neprogresuojant ligai, jei nustatyta *EGFR* geno mutacija (delecija 19-ame egzone ar L858R mutacija 21-ame egzone).
- Durvalumabas rekomenduojamas po sutartinio (teiktina pirmenybė) ar nuoseklio chemospindulinio gydymo neprogresuojant ligai, jei PD-L1 raiška lygi 1 proc. ar didesnė, o *EGFR* geno mutacijų nenustatyta. Durvalumą rekomenduojama skirti per 1–42 dienas baigus chemospindulinį gydymą, tačiau geriausių rezultatų pasiekama pradėjus gydymą per dvi savaites.
- Pacientai, kuriems negalimas radikalus spindulinis gydymas su sisteminiu gydymu ar be sisteminio, turėtų būti gydomi kaip metastazavusio plaučių vėžio atveju.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio kombinuotasis gydymas

Chemospindulinis gydymas sumažina lokalių atkryčių dažnumą ir pailgina neišplitusiu smulkiųjų 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 sutartinu ar nuosekliau chemospinduliniu gydymu, tačiau sutartinis chemospindulinis gydymas yra toksiškesnis. Nenustačius ligos progresavimo po chemospindulinio gydymo skiriamas durvalumabas. Taigi spindulinį gydymą geros funkcinės būklės ligoniams rekomenduojama pradėti kartu su pirmu arba antru chemoterapijos kursu. Profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas rekomenduojamas neišplitusiu ar išplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams esant visiškam arba daliniam atsakui, nes sumažėja metastazių galvos smege-

nyse dažnumas ir pailgėja gyvenimo trukmė. Esant neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas turi būti skirtas prieš gydymą durvalumabu. Nustatčius smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po operacijos, skiriama chemoterapija (kai yra N0) arba sutartinis chemospindulinis gydymas, apimant tarpuplautį (kai vėžys pažeidęs limfmazgius).

MEDIKAMENTINIO PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO NEPAGEIDAJAMI POVEIKIAI IR JŲ GYDYMO TAKTIKA

I. Chemoterapijos sukelti nepageidajami 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.

Pacientams, gaunantiems didelės arba vidutinės vėmimo rizikos chemoterapiją, pykinimo ir vėmimo rizika išlieka ir po skirto gydymo: ne trumpiau kaip 3 dienas po paskutinės didelės vėmimo rizikos vaistų dozės ir ne trumpiau kaip 2 dienas po paskutinės vidutinės vėmimo rizikos vaistų dozės. Todėl antiemetiniai vaistai turi būti profilaktiškai skiriami visą nustatytą rizikos laikotarpį, ne vien chemoterapijos skyrimo dieną. Renkantis antiemetinius vaistus būtina atsižvelgti į emetogeninę taikomo gydymo riziką, ankstesnę paciento patirtį, susijusią su pykinimo ir vėmimo kontrole, individualius paciento rizikos veiksnius, konkrečių vaistų toksinį poveikį.

Paciento individualūs veiksniai, didinantys vaistų sukeliama pykinimo ir vėmimo riziką:

- jaunesnis amžius;
- moteriškoji lytis;
- anksčiau buvęs vaistų sukeltas pykinimas ir vėmimas;
- mažas alkoholio vartojimas arba visai nevartojimas;
- pykinimas nėštumo metu;
- nerimas ir / ar išankstinis pykinimas ir vėmimas.

Kitos galimos priežastys:

- dalinis arba visiškas žarnyno nepraeinamumas;
- vestibulinė disfunkcija;
- metastazės galvos smegenyse;
- elektrolitų disbalansas (hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija);
- uremija;
- gastroparezė;
- piktybinis ascitas;
- pankreatitas;
- kartu vartojami opioidai;
- kartu taikomas spindulinis gydymas.

Intraveniniai chemoterapiniai vaistai pagal emetogeniškumą skirstomi į 4 grupes:

1. Didelio emetogeniškumo (≥ 90 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): cisplatiną, ciklofosfamidą (≥ 1500 mg/m²).
2. Vidutinio emetogeniškumo (30–90 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): karboplatiną, ciklofosfamidą (< 1500 mg/m²), doksorubiciną.

23 Lentelė. Pykinimą ir vėmimą slopinantys vaistai

Vaistų grupė	Vaistai	Dozės
5-HT ₃ receptorių antagonistas	Ondansetronas Palonosetronas	8 mg ar 0,15 mg/kg (i.v.); 16 mg (p.o.) 0,5 mg (p.o.)
NK ₁ receptorių antagonistas	Aprepitantas Netupitantas	125 mg (p.o.) chemoterapijos dieną; 80 mg (p.o.) 2–4 dieną 300 mg (p.o.) chemoterapijos dieną
Dopamino antagonistai	Metoklopramidai	10 mg (p.o. ar i.v.)
Glukokortikoidai	Deksametazonas	12 mg (p.o. ar i.v.) skiriant didelio emetogeniškumo chemoterapiją 8 mg (p.o. ar i.v.) skiriant vidutinio emetogeniškumo chemoterapiją
Benzodiazepinai	Lorazepamas	0,5–1 mg (p.o.)
Neuroleptikai	Olanzapinas	2,5–10 mg (p.o.)

i.v. – leidžiamas į veną; p.o. – geriamasis.

3. Mažo emetogeniškumo (10–30 proc. pacientų pasireiškia pykinimas ir vėmimas): docetakselis, etopozidas, paklitakselis, pemetreksedas, gemcitabinas, topotekanas, nab-paklitakselis.
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: serotonino (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 (23 ir 24 lentelės).

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. Kartu su medikamentiniu gydymu kaip papildomą priemonę galima rekomenduoti hipnozę, atsipalaidavimo pratimus, muzikos terapiją, akupunktūrą ir akupresūrą. Pacientams, kuriems pasireiškia stiprus nerimas, smarkus išankstinis pykinimas ir vėmimas arba ankstesnių gydymo ciklų metu nepakankamai kontroliuotas pykinimas, galima svarstyti skirti anksiolitikus:

- lorazepamą 0,5–1 mg per burną, pradėdant vartoti iš vakaro prieš chemoterapiją, ir pakartotinai skiriant kitą dieną, likus 1–2 valandoms iki chemoterapijos pradžios;
- olanzapiną 2,5–5 mg per burną, vienkartinė dozė iš vakaro prieš chemoterapiją.

Geriausia išankstinio pykinimo ir vėmimo prevencija – adekvatus ankstyvo bei vėlyvo pykinimo ir vėmimo gydymas.

24 lentelė. Pykinimo ir vėmimo gydymo rekomendacijos

Emetogeniškumas	Ankstyvas vėmimas (< 24 val.)	Vėlyvas vėmimas (> 24 val.)
Didelis > 90 proc.	<ul style="list-style-type: none"> • 5-HT₃ receptorių antagonistas: <ul style="list-style-type: none"> ◊ ondansetronas 8 mg ar 0,15 mg/kg (i.v.) ar 16–24 mg (p.o.) ◊ palonosetronas 0,25 mg (i.v.) • NK₁ receptorių antagonistas: <ul style="list-style-type: none"> ◊ aprepitantas 125 mg ◊ netupitantas / palonosetronas 300 mg/ 0,5 mg • deksametazonas 12 mg (p.o. ar i.v.) • olanzapinas 2,5–10 mg (prieš miegą) 	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametazonas 8 mg (p.o. ar i.v.) • Aprepitantas 80 mg (jei aprepitantas buvo skirtas pirmą chemoterapijos dieną) • Olanzapinas 2,5–10 mg (prieš miegą) 2–4 diena
Vidutinis (30–90 proc.)	<ul style="list-style-type: none"> • 5-HT₃ receptorių antagonistas • deksametazonas 8 mg (p.o. ar i.v.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Negydoma • Deksametazonas 8 mg (p.o. ar i.v.) (skiriant ciklofosfamidą, doksorubiciną)
Mažas (10–30 proc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapija: deksametazonas 8 mg (p.o. ar i.v.), metoklopramidą 10–20 mg (p.o. ar i.v.) arba 5-HT₃ receptorių antagonistas 	<ul style="list-style-type: none"> • Negydoma
Minimalus (< 10 proc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Negydoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Negydoma

5-HT₃ – serotonino; NK₁ – neurokinino; i.v. – leidžiamas į veną; p.o. – geriamasis.

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 daugkartinės dozės); geriamieji vaistai yra tokie pat veiksmingi kaip ir intraveniniai (jų biologinis įsisavinamumas yra nuo 50 iki 80 proc.).

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

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 °C arba > 38,0 °C temperatūra išlieka ilgiau nei 1 valandą ir kraujo neutrofilų kiekis < 0,5 x 10⁹/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 didelės (> 20 proc.), vidutinės (10–20 proc.) ir mažos (< 10 proc.) febrilios neutropenijos išsivystymo rizikos. Chemoterapija, kurią skiriant yra didelė rizika (> 20 proc.), kad pasireikš febrili neutropenija: topotekanas; docetakselis / karboplatina; etopozidas / cisplatina. Vidutinė febrilios neutropenijos atsiradimo rizika kyla skiriant etopozidą / karboplatiną, ciklofosamidą / doksorubiciną / vinkristiną; docetakselį / cisplatiną; vinorelbiną / cisplatiną.

Pirminė profilaktika skiriant granulocitų kolonijas stimuliuojančius faktorius (GKSF) iškart 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.

Vidutinės febrilios neutropenijos išsivystymo rizikos grupės pacientams reikėtų įvertinti rizikos veiksnius, kurie gali turėti įtakos komplikacijų išsivystymui:

- anksčiau skirta chemoterapija ir (arba) spindulinė terapija;
- naviko pažeisti kaulų čiulpai;
- neseniai atlikta chirurginė intervencija ir (arba) atviros žaizdos;
- kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija > 2,0 mg/dl arba > 34 μmol/l);
- inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.);
- vyresnis nei 65 metų amžius, kai chemoterapijos dozės nemažintos.

Esant 1 ir daugiau rizikos veiksnių, reikėtų svarstyti skirti GKSF. Esant mažai febrilios neutropenijos išsivystymo rizikai, nerekomenduojama rutiniškai skirti GKSF, tačiau jų skyrimą reikėtų apsvarstyti pacientams, turintiems 2 ir daugiau rizikos veiksnių.

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 × 10⁹/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 (25 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) skirti į veną plataus veikimo spektro antibiotikus. Šie pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimo būklės blogėjimo.

Karščiavimui užsitęsęs ilgiau kaip 4–6 dienas, gali prireikti empirinio grybelio gydymo. Antibakterinį gydymą galima nutraukti, kai neutrofilų kiekis ≥ 0,5 × 10⁹/l, pacientas 48 valandas nekarščiuoja ir neturi simptomų, o kraujo pasėlyje neišaugo bakterijos. Jei neutrofilų kiekis yra ≤ 0,5 × 10⁹/l, bet pacientas jaučiasi gerai, nekarščiuoja 5–7 dienas, antibakterinį gydymą galima nutraukti. Jei neutrofilų kiekis sumažėja iki normalaus, tačiau išlieka karščiavimas, reikėtų svarstyti keisti antibakterinį gydymą ir (ar) skirti vaistų nuo grybelio.

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

Simptomai ar požymiai	Balai
Febrilios neutropenijos simptomų nėra arba jie nežymūs	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

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

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 nevartoti 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 nesufurmuotomis išmatomis (neviršyti 16 mg per parą).

Pacientai, kuriems 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 intra-veniniai skysčiai, koreguojama elektrolitų pusiausvyra. 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 nepakankamumą. Specifinių taikinių terapijos sukulto 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 pasituštinimo 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 užsitęsia 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, apsvarstyti 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 sisteminius antibiotikus. Jei gydant simptomai išlieka arba sunkėja, 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 poveikiai 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 adreno-

blokatorius (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, diplozijai arba kitų neurologinių simptomų, skirti geriamus gliukokortikoidus ir pakaitinę hormonų terapiją (levotiroksiną, hidrokortizolį, testosteroną).

Imunoterapijos sukeltas cukrinis diabetas pasireiškia retai (< 1 proc.). Skiriant imunoterapiją, rekomenduojama reguliariai tirti gliukozės kiekį kraujyje. Išsivysčius 3–4 laipsnio cukriniam diabetui su ketoacidoze, pacientą reikia gydyti stacionare. Pasiekus 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 kiekį (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 miko-fenolato 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 ≤ 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 intraveninį imunoglobuliną.

Širdies pažeidimas

Įtariant širdies pažeidimą, reikia siūsti 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 artralgiškai skirti nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, būklei negerėjant, apsvarstyti mažos gliukokortikoidų dozės skyrimą (10–20 mg prednizolono). Esant sunkiam poliartritiui, siūsti pacientą pas reumatologą konsultacijos, skirti gliukokortikoidus (prednizoloną 1 mg/kg). Kartais gydymui reikalingas infliksimabas arba kiti vaistai.

Inkstų pažeidimas

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

GERIAUSIA PALAIKOMOJI PAGALBA IR PALIATYVUSIS GYDYMAS

Geriausia palaikomoji pagalba (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 pagalba, arba slauga (angl. *palliative treatment, palliative care*) – tai aktyvus išplitusio vėžio simptomų gydymas, kai nesitikima visiško išgijimo, o tik siekiama palengvinti ligonio būklę. Paliatyvus gali būti ir specifinis vėžio gydymas (spindulinis gydymas, operacija ir pan.). Geriausia palaikomoji pagalba 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 pagalbos 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 radikalus gydymas gali pabloginti ligonio gyvenimo kokybę. Reikalinga pusiausvyrą tarp galimo specifinio gydymo ir aktyvaus simptominio gydymo, ypač tinkamo skausmo malšinimo. Akty-

vus simptominis gydymas ir slauga turi būti derinami visos palaikomosios pagalbos laikotarpiu koordinuojant su ligonių 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 geriausias palaikomosios pagalbos aspektas: vėžinio skausmo malšinimas, kvėpavimo organų funkcijų reguliavimas, virškinimo trakto organų sutrikimų sukeliama problemų sprendimas, kacheksijos ir anoreksijos gydymas, limfedemos gydymas, urologinių problemų sprendimas, odos, burnos, gleivinių priežiūra, neuropsichologinė pagalba.

Geriausia paliatyvioji pagalba onkologiniams ligoniams – 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 infiltraciniam 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 sukeliama 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 destruktija šonkauliuose arba dėl metastazių lūžę 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, šlapimtakių stentavimas, perkutaninės nefrostomos.

VĖŽIO SUKELTO SKAUSMO MALŠINIMAS

Plaučių vėžio diagnozės nustatymo metu skausmą kenčia 20–40 proc. ligonių, o ligai išplitus – iki 75–80 procentų. 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. atnaujin-

tose 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 pagalbos užtikrinimas.

Skausmas pagal trukmę 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 – sukliamas 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 atsirasti eritema, edema, odos spalvos pokyčių; prakaitavimo sutrikimų, odos išplonėjimas. Psichologiniai veiksniai (nerimas, 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, sukliamas 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 skales ir pildant skausmo dienyną, anketas ir kitas priemones. Lietuvoje skausmo intensyvumas turi būti vertinamas pagal LR Sveikatos apsaugos ministerijos 2004 m. patvirtintas skausmo skales.

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

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 verksmingo 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“.

Skausmo matavimo vaizdo analogijos skalė (VAS):

Skausmo nejaučiu I _____ 10 cm _____ I 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 I I I I I 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“.

Bendrieji vėžio sukkelto skausmo gydymo principai

Lietuvos Respublikos SAM 2004 m. rugpjūčio 26 d. įsakymas Nr. V-608 „Dėl būtiniosios medicininės pagalbos ir būtiniosios 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 nurodomas paciento medicinos dokumentuose ir yra laikomas pagrindu skirti atitinkamą skausmą malšinantį vaistą. Todėl, nustačius vėžio sukkelto skausmo priežastį ir pobūdį, reikėtų pradėti nuolatinę analgeziją (skausmo malšinimą), pirmiausia, jei įmanoma, ligonii priimtinausiu būdu: geriamaisiais vaistais arba vaistiniaiis 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 (26 lentelė).

26 lentelė. Pakopinio skausmo malšinimo schema

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

Pagrindiniai vaistai vėžio sukeltam skausmui gydyti yra neopioidiniai 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, sukeliamas šių vaistų. Neopioidiniai 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, vartojami į tiesiąją žarną, per odą, į nosį, po liežuviu) arba injekcijomis (į raumenis, į veną, po oda ir pan.), įskaitant ir ilgalaikes daugkartinio naudojimo sistemas – švirkštus („morfino pumpas“) – su poodiniais ar epiduriniais kateteriais, leidžiančiais pačiam ligoniui nusistatyti reikiamą paros dozę (PKA – paciento kontroliuojama analgezija).

Vėžio sukeltas skausmo proveržis (angl. *breakthrough pain*) – tai laikinas nuolatinio (pagrindinio) vėžinio skausmo, kuris santykinai adekvačiai buvo gydomas opioidais, staigus paūmėjimas.

Skausmo proveržio 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 pabaigoje kylantis skausmas – per didelis intervalas tarp vaistų vartojimo, per mažą bazinio vaisto dozę;
- 4) mišrus;
- 5) nesusijęs su vėžiu: neurologinės ligos, širdies nepakankamumas, priepuolis ir kt.

Skausmo proveržio 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 funkcinei būklei, netinkamai gydant nuolatinį (pagrindinį) skausmą. Skausmo proveržiai blogina gyvenimo kokybę (nepasitenkinimas analgezija), funkciją, judrumą, turi ir psichosocialinį poveikį (nerimas / depresija) (27 lentelė).

27 lentelė. Nuolatinio vėžio sukeliama skausmo ir skausmo proveržio 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

28 lentelė. Greitai veikiančių fentanilio tablečių skyrimas gydant skausmo proveržį

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	–

Skausmo proveržiui 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, švirkščiamasis (injekcinis) tramadolis ir morfinas, specialiai skausmo proveržiui malšinti sukurti greito ir trumpo poveikio opioidiniai 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 sukiantį kitų opioidų dozė, skiriama savaitę ar ilgiau. Optimali nuolatinė opioidų dozė skausmo proveržiui gydyti turi būti nustatoma individualiai, palaipsniui didinama kiekvienam pacientui, kad užtikrintume adekvatų analgezinį poveikį su priimtinais nepageidaujamosiomis 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 (28 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

29 lentelė. Opioidų dozės perskaičiavimas (rotacija)

Švirkščiamasis	Geriamasis	Vartojamas per odą	
Morfinas (mg) 6 k./d., i.m., i.v.	Trumpai veikiantis morfino sulfatas (mg) 6 k./d.	Ilgai veikiantis morfinas (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

i.m. – į raumenis; i.v. – į veną.

narkomaniją) priklausomybės reakcija – abstinencijos reiškiniai. Laipsniškai mažinant dozę, tokios reakcijos galima išvengti. Vartojant opioidus, pasireiškia ir šalutinio jų poveikio sukeliama sutrikimai: vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, kvėpavimo centro slopinimas, rečiau – neurotoksiniai reiškiniai (traukuliai, kliesdesys, 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 (29 lentelė). Opioidai keičiami remiantis vaistų santykinę potencija, kartais leidžiama vartoti 2 opioidus vienu metu. Jei opioidinių analgetikų perdozuojama (staiga suvartojama labai didelė dozė ir pan.), skiriama antagonistų naloksono injekcijomis po oda, į raumenis ar į veną.

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, vaistus iš organizmo šalinančių sistemų, organų (inkstų, kepenų) būklę, skirti jų nepakankamumą koreguojančių vaistų. Jei ligonis vartoja labai daug vaistų nuo gretutinių ligų, ypač geriamųjų, geriau, nustačius 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 blokadų, akupunktūra; fizinė skausmo terapija; transkutaninė elektroneurostimuliacija (TENS); neurolizė, neurochirginės 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, pasveriama tikėtina nauda ir galima rizika, derinama su skausmo medikamentinio valdymo tąsa. Invazinis valdymas gali pagerinti skausmo kontrolę ir sumažinti sisteminiu būdu skiriamų vaistų kiekį bei šalutinį 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.

Nedestrukcinės procedūros yra tokios, kai skausmo signalas susilpninamas (moduliuojamas) arba nutraukiamas (blokuojamas) vaistiniam preparatui paveikiant skausmo šaltinį. Vaistinis 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 būna nuo paprastų perkutaniinių iki implantuojamųjų programuojamų sistemų (pompų). Implantuojamosios sistemos yra brangios, bet saugios (dėl infekcijos), todėl jų taikymas pasiteisina visada, jei reikia gydyti ilgiau nei 3 mėnesius.

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

Destrukcinės procedūros taikomos tais atvejais, kai vaistiniais preparatais skausmo signalo moduliuoti nepavyksta. Esant smulkialąsčiam plaučių vėžiui ir mezoteliomai krūtinės skausmas yra blogai lokalizuotas, stiprus ir nepakeliamas, nes tarpšonkauliniai 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, nei reiškiasi skausmas, pusėje, atliekama spinotalaminio trakto abliacija, nutraukiamas skausmo impulsų perdavimas, bet kartu toje pusėje, kur reišėsi skausmas, išsivysto temperatūrinė ir skausmo nejautra. Kita destruktinė procedūra, esant krūtinės ląstos sienos skausmui, – rizotomija, nugaros smegenų šaknelių segmentinė ar kelių segmentų apimties destruktija. Ji gali būti atliekama keliais būdais: a) chirurgiškai; b) chemine neolize (fenolis); c) radijo dažnių destruktija (specialiu aparatu).

Cementuojanti vertebroplastika – tai procedūra, atliekama, kai visomis taikytomis priemonėmis nepavyksta nuslopinti skausmo, kilusio dėl slankstelio patologinio lūžimo. Šios procedūros metu perkutaniškai į vėžio metastazės pažeistą slankstelį įleidžiama kaulų stiprinančios medžiagos – akrilinio cemento.

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, atelektazės, plaučių arterijos embolijos, LOPL; nepakankamos ventilacijos (bendras silpnumas, skausmas krūtinės ąštoje, pakilusi diafragma dėl ascito, hepatomegalijos, *n. phrenicus* parėzės); širdies ir kraujagyslių sistemoms nepakankamumo, kardiomiopatijos, eksudacinio ar sauso perikardito, šoko, sepsio, anemijos; psichologinių veiksnių (baimės, nerimo).

Būtina ligonį iširti, įvertinti ankstesnes ligas, ypač susijusias su kvėpavimo sistemos organais. Jei įmanoma, šalinama dusulio priežastis. Bendrosios priemonės: ramybė, patogii 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 toksiškumui) – 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 sukeliamas kvėpavimo takų dirginimas, oro užterštumas dūmais, garais; aspiracija dėl balso stygų paralyžiaus, sutrikęs rijimo refleksas, tracheozofaginės fistulės; gastroezofaginis refliuksas; 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 ąstos rentgeninis tyrimas. Tyrimų poreikis priklauso nuo ligonio būklės.

Gydymas. Rekomenduojama šalinti kosulį sukeliančią priežastį; bendrosios priemonės (vengti dūmų, garų, patogii padėtis), padėti kvėpuoti ir atkosėti (acetilcisteinas, oro drėkinimas, fizioterapija), bronchus plečiantys vaistai (esant bronchospazmui), antibiotikai (infekcijos atveju), sauso, neproduktyvaus kosulio slopinimas (opioidai, (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 opioidais, haloperidoliu. Jei ligonis be sąmonės – morfino injekcijos po oda, deguonies terapija.

Virškinimo sistemos simptomai. Dažniausiai tenka gydyti pykinimą ir vėmimą, vidurių užkietėjimą ar viduriavimą, žarnyno nepraeinamumą. Pykinimą ir vėmimą sukelia virškinimo trakto dirginimas, obstrukcija, vaistai (antiviraliniai, aspirinas), medžiagų apykaitos sutrikimai ir pan. Stengiamasi gydat šalinti priežastį. Rekomenduojama dieta (valgyti dažnai, mažai, lėtai, skysčiai, minkštai, mėgstamas maistas estetiškai pateiktas), vengti stiprių kvapų. Antieinetiniai vaistai skiriami atsižvelgiant į vėmimą sukeliančią priežastį, vėmimui slopinti tinkamomis dozėmis vartojami antiemetinių vaistų deriniai: metoklopramidai ir ondansetronas 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 stenozei, kitoiems (pvz., neurologinės kilmės, dėl galvos smegenų metastazių) rijimo sutrikimams). Gydant konservatyviai naudojamas nazogastrinis zondas ir intraveniniai skysčiai. Simptominiam gydymui skiriama vaistų: antiemetikų, analgetikų, prokinetikų, gliukokortikoidų, somatostatino analogas oktreotidas 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 opioidų 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 (dufalako, bisekodilio ir kt.). Dėl nugaros smegenų spaudimo atsiradęs neurogeninis vidurių užkietėjimas gydomas žvakutėmis į tiesiąją žarną bei dieta su daug skysčių ir skaidulų. Galutinėje vėžio 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 pusei ligonių, anoreksija – iki 90 procentų. 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 pavalgyti ir kt.).

Gydymas. 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 iširtas 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, hiperglikemija, gali progresuoti jau esantis ascitas ar eksudacinis pleuritas. Gydomasis 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 pragu-

lą, nejudantys ligoniai turi būti vartomi kelis kartus per dieną. Atsiradus pragulų, klijuojami specialūs hidrokoloidiniai tvarščiai, kartais būtina ir chirurgo konsultacija (pragulų plovimas, valymas – nekrektomija). Limfinė edema gydoma masažuojant, tvarstant, įtvieriant, pakeliant sutinusias galūnes ir pan.

Šlapimo sistemos sutrikimai. Susilaukčius šlapimui, šlapimo pūslė kateterizuojama. Galutinai išnykus šlapinimosi refleksui, suformuojama epicistostoma. Jeigu ligonis nelaukia 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 sutrikimų, 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 sujudinimas ar vangumas, blogas dėmesio koncentravimas, mintys apie savižudybę. 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), šalinami 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, kliesdesys, 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, kliesdesys (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 (nerišti prie lovos ir pan.); skiriama vaistų: geriamojo haloperidolio 1–5 mg, ūminiu 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., diazepamo 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) pagalbos 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 pagalbos etapais komandos nariai turėtų užtikrinti, kad tiek ligonis, tiek jo šeimos nariai sulauks tiek dėmesio ir gaus tiek laiko, kiek jo jiems reikia.

PLAUČIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ LIGONIŲ STEBĖJIMAS

Po radikalus gydymo plaučių vėžio atkryčio dažnumas pirmus ketverius metus yra 6–10 proc. per metus, vėliau sumažėja iki 2 proc., tačiau didžiausia rizika išlieka pirmuosius dvejus metus. Antro pirminio plaučių vėžio dažnumas šiems ligoniams yra 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). Chemospindulinis gydymas taip pat susijęs su galimomis komplikacijomis – infekcija, ezofagitu, pneumonitu, citopenija, širdies ir kraujagyslių komplikacijomis, toksiškumu kepenims. Taikius imunoterapiją ir taikinių terapiją ankstyvoje plaučių vėžio stadijose taip pat reikia pacientus intensyviau stebėti dėl galimų nepageidauja-

mų poveikių. Ligoniams, kuriems taikytas sisteminis gydymas (chemoterapija, taikinių terapija ir kt.), liga dažniausiai progresuoja po kelių ar keliolikos mėnesių. Todėl ilgalaikis individualus plaučių vėžiu sergančio ligonio stebėjimo planas po gydymo, ypač radikalaus, turi būti sudarytas kiekvienam ligoniui. Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai rodo, kad krūtinės ir pilvo KT, palyginti su krūtinės ląstos rentgenograma, yra reikšmingai jautresnis metodas nustatyti plaučių vėžio atkrytį ir antrą pirminį naviką.

- Rekomenduojama, kad ligonį gydęs gydytojas būtų atsakingas už tolesnį jo stebėjimą ir, esant reikalui, papildomo tyrimo ir gydymo organizavimą.
- Rekomenduojama skatinti ligonį mesti rūkyti.
- Stebint 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*).
- 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.
- Dėl radikalaus gydymo komplikacijų dažniau rekomenduojama ankstyva ligonių patikra. 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, vėliau kartą per metus atliekant klinikinį ištyrimą, kraujo tyrimus ir krūtinės ląstos bei pilvo KT.
- Ligonius, kuriems yra didesnė plaučių vėžio atkryčio tikimybė ir kuriems svarstoma skirti gelbstinčiąją radikalią terapiją (įvertinama daugiadalykės gydytojų specialistų komandos aptarimo metu) po radikalaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo, rekomenduojama tikrinti kas 3–6 mėn. pirmuosius trejus metus, vėliau kartą per metus atliekant klinikinį ištyrimą, kraujo tyrimus ir krūtinės ląstos bei pilvo KT.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius po neradikalaus plaučių vėžio gydymo, kuriems buvo taikyta taikinių terapija ir kuriems yra galimybė toliau taikyti gydymą, rekomenduojama tikrinti kas 2–3 mėnesius.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius po neradikalaus plaučių vėžio gydymo, kuriems buvo taikyta imunoterapija ir (ar) chemoterapija ir kuriems yra galimybė toliau taikyti gydymą, rekomenduojama tikrinti kas 1,5–3 mėnesius.
- 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, kraujo tyrimus ir krūtinės ląstos bei pilvo KT.
- 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 vėliau kas 6 mėnesius.
- Naujus vėžio progresavimo simptomus nustatęs gydytojas turėtų kuo skubiau siųsti ligonį pas stebėjimą atliekantį gydytoją.
- Citologinis skreplių tyrimas, kraujo ir biocheminiai tyrimai, naviko žymenų tyrimas,
- ¹⁸F-FDG PET-KT tyrimas, 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. Asamura H. *IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology*, 3rd ed. 2024, 192 p.
6. ASCO living guidelines. <https://ascopubs.org/doi>.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Beamis JF, Mathur PN, Metha AC. *Interventional pulmonary medicine*. Marcel Dekker, 2004.
12. 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.
13. Bolliger CT, Mathur PN. *Interventional bronchoscopy*. Karger, 2000.
14. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998; 11: 198-212.
15. Bria E, Ceribelli A, Trovo MG, et al. Non-small cell lung cancer: early stages. *Ann Oncol* 2006; 17: 17-21.
16. 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.
17. 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 Ruysscher 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.
18. 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.
19. Chaddha U, Agrawal A, Ghori U, et al. Safety and sample adequacy for comprehensive biomarker testing of bronchoscopic biopsies: an American association of bronchology and interventional pulmonology and International association for the study of lung cancer clinical practice guideline. *J Thorac Oncol* 2025; 20 (9): 1237-1256.
20. Chao KSC, Perez CA, Brady LW, editors. *Radiation Oncology. Management decisions*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Dail DH, Hammar SP, Thomas V. *Pulmonary Pathology Tumors*; Colby, 1994.
27. Danila E, Krynke L, Ciesiuniene A, et al. The Lithuanian lung cancer screening model: results of a pilot study. *Cancers* 2025; 17: 1956.
28. De Petris L, Crino L, Scagliotti GV, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 36-41.
29. 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.
30. Del Fabbro E, Inui A, Strasser F. *Cancer Cachexia*. Springer Healthcare.
31. Detection of lung nodules on Digital chest radiographs. *Radiology*, 2002; 223: 199-203.
32. 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.
33. 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.
34. Dettlerbeck 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.
 35. Dettlerbeck 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.
 36. Dettlerbeck 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.
 37. *Diagnosis and management of lung cancer: ACCP guidelines (2nd edition)*. *Chest* 2007; 132: 3 suppl, 1S-422S.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Driver LC. Case studies in breakthrough pain. *Pain Med* 2007; 8(suppl 1): S14-S18.
 41. EANM Principles and Practice of PET/CT A technologist's Guide Part 1 2010: 37-51; 81-86.
 42. 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.
 43. ESMO living guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines>.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Ernst A, Herth JFJ. *Endobronchial ultrasound. An atlas and practical guide*. Springer, 2009.
 47. eUpdate – early ad locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treatment recommendation. <http://www.esmo.org/guidelines>.
 48. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0 *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-009-1297-4.
 49. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor imaging: version 2.0 *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 328-354.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Fisher B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361: 32-9.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Rami-Porta R. *IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology*, 2nd ed. 2016, 262 p.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.

64. Govindan R (ed). American Society of Clinical Oncology. 2011 Educational book. 2011.
65. 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.
66. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 33 (12): 1217-1238.
67. 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.
68. 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.
69. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 358-376.
70. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339-357.
71. Hendriks LE, Cortiula F, Martins-Branco D, et al. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO oncogene-addicted metastatic NSCLC living guideline. *Ann Oncol* 2025; 36(10): 1227-1231.
72. Henschke CI, Yankelevitz DE, 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.
73. 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.
74. 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. *Lancet Oncol* (2014) 15(12): 1332-41.
75. Hoop B, et al. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* (2012) 265(2): 611-6.
76. 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.
77. 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.
78. Houda I, Bahce I, Dickhoff C, et al. An international and multidisciplinary EORTC survey on resectability of stage III non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2025; 199: 108061.
79. Howington J, Souter LH, Arenberg D, et al. Management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. An American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest* 2025; 168 (3): 810-827.
80. Implementing a timed lung cancer diagnostic pathway. A handbook for local health and care systems. NHS England. April 2018.
81. 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.
82. Joseph K. Lee (ed.) Computed body tomography with MRI correlation Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998. p129-54.
83. Juozaitytė E, Inciūra A, Norkus D. Pikybinių navikų spindulinė terapija. Vilnius: „Vaištų žinios“; 2003.
84. Juozaitytė E, Skorupskienė D. Onkologinio skausmo malšinimo principai ir metodai. *Skausmo medicina*. Kaunas 1998; p.124-131.
85. Kim SK, Cooke DT, Kidane B, et al. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus on the multidisciplinary management and resectability of locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2025; 119: 16-33.
86. 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.
87. 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.
88. Kurihara Y, et al. MRI of Pulmonary Nodules. *AJR* 2014; 202: W210–W216. DOI:10.2214/AJR.13.11618.
89. La Cava G, Cortellini A, Rotow JK, et al. Navigating first-line treatment options for patients with epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer. ascopubs.org/ebook; 2025; 45(3):1-13.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Lardinois D, Suter H, Halki 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.
94. Lee JM, Brunelli A, Cummings AL, et al. Phase 3 trials of neoadjuvant, perioperative, and adjuvant chemoimmunotherapy for resectable, early-stage NSCLC: comprehensive review and detailed analysis. *J Thorac Oncol* 2025; 6(9): 1-16.
95. Lietuvos vėžio registras. www.is.lt/cancer_reg/.
96. Lim SM, Shim JSG, Shim HS, et al. What is on the horizon for the diagnosis and treatment of SCLC and large cell neuroendocrine cancer? 2025; 6 (9): 100871.

97. Lin EC, Alavi A. PET and PET/CT a clinical guide. Thieme 2008; 143-154.
98. 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 Thorac Oncol* 2013.
99. 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 Thorac Oncol* 2018.
100. 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.
101. Lung cancer: Diagnosis and management. *American Family Physician*, 2007; 75: 56-63.
102. Lung cancer in adults. Quality standart. Published 26 March 2012. Available from: www.nice.org.uk/guidance/qs17.
103. 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.
104. Management of Cancer pain. Clinical practice guideline No.9/U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication No.94-0592, March 1994.
105. 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.
106. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
107. 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.
108. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision medicine working group. *Ann Oncol* 2020; 31 (11): 1491-1505.
109. Mountain CF. Revision in the International staging system for staging lung cancer. *Chest* 1997, 111(6): 1710-1717.
110. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002; 23 (1): 103-121.
111. 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.
112. Naidich DP. (ed.). *Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Thorax*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999. p. 294-341.
113. 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.
114. National Cancer Institute. Treatment statement for Health professionals. Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. Pasiecta www.cancer.gov.
115. National Health and Medical Council. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer. Pasiecta www.nhmrc.gov.au/publications.
116. National Institute for Clinical Excellence. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer. London Pasiecta www.nice.org.uk.
117. National optimal lung cancer pathway for suspected and confirmed lung cancer: referral to treatment. Update 2020 version 3.0. NHS England.
118. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer – 2022. Pasiecta www.nccn.org.
119. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. – 2026. Pasiecta www.nccn.org.
120. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung cancer screening - 2026. Pasiecta www.nccn.org.
121. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Nat Cancer Inst.* 2000; 93 (3): 205-16.
122. 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.
123. O'Leary CL, Pierce N, Patel AP, Naidoo J. Immune-related toxicity in NSCLC: current state-of-the-art and emerging clinical challenges. *J Thorac Oncol* 2023; 19 (3): 395-408.
124. Onkologija ir hematologija. LSMU MA MF Onkologijos institutas. Vadovėlis. Vitae Litera. Kaunas.
125. Opalikhin A, Friedland S, madariaga ML, et al. Surgical and perioperative advances for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *ASCO Educational Book* 2025; 45(3): 1-13.
126. Optimal care pathway for people with lung cancer. Endorsed by Australian Government Cancer Australia Cancer Council 2016. Available from: www.cancer.org.au/ocp.
127. Opioids in cancer pain. (Ed. by Caren Forbes). Oxford Pain Management Library. Oxford University Press.
128. Paice JA, Bell RF, et al. Cancer pain. IASP Press.
129. 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.

130. Palliative medicine advanced course. Abstracts. Puszczkoyko, May 24-29, 1998.
131. Palliative practices. An interdisciplinary Approach. Elsevier Mosby./K.K.Kuebler. M.P.Davis.C.D.Moore/. USA.2005.175-176. 247-268.
132. 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.
133. 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.
134. Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT (ed.). Lung cancer: Principles and practice. 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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, Šarauskas V, Žemaitis M. Kaunas, 2007.
140. 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, Šarauskas V, Žemaitis M (redaktorius). Kaunas, 2011.
141. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gudinašienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Mačinskas Š, Malakauskas K, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Sakalauskas R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A. Kaunas, 2013.
142. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Jaruševičius L., Gudinašienė 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.
143. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Jaruševičius L., Gudinašienė 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.
144. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gradauskas P, Jaruševičius L., Gudinašienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Valius L, Malakauskas K, Matulionė J, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Poškienė L, Pranys D, R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A, Vajauskas D, Vagulienė N, Valius L, Zaveckienė J. Kaunas, 2020.
145. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Bajoriūnas V, Basevičius A, Burkauskas P, Česas A, Dobrovolskienė L, Jaruševičius L., Juozaitytė E, Jurkienė N, Korobeinikova E, Malakauskas K, Matulionė J, Miliauskas S, Palipavičius D, Poškienė L, Pranys D, Rapalavičius A, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A, Vajauskas D, Vagulienė N, Valius L, Zaveckienė J. Kaunas, 2022.
146. 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.
147. Portenoy RK et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81(1-2):129
148. 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.
149. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systemic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialist Group. *Lancet* 1998; 352 (9124): 257-263.
150. 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.
151. Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computer Tomography of the body. Georg Thieme Verlag, Thieme, New York 2003. p. 243-69.
152. Reck M, Pawel J, Zatloukal 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.
153. Reck M, Popat S, Reimuth 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.
154. Reck M, Rodriguez-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.
155. Regionala cancercentrum i samverkan. Sveriges kommuner och Landsting, 2018.
156. 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.
157. 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.
 158. 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.
 159. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361.
 160. Rosti G, Bevilacqua G, Bidol P, et al. Small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:5-10.
 161. Rudin CM, Ismaila N, Hann CI, 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.
 162. 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.
 163. 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.
 164. Šeškevičius A. Paliatyviosios pagalbos teikimo namuose rekomendacijos. *Vitae Litera*. Kaunas.
 165. 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.
 166. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem*. 2006; 42: 1-41.
 167. 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.
 168. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline.
 169. 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.
 170. 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.
 171. Symptom relief in terminal illness. WHO. Geneva, 1998.
 172. Skorupskienė D. Onkologinių ligų sukeltos skausmo konservatyvus gydymo gairės. *Medicina* 2004; 40 (9): 917-923.
 173. Skorupskienė D. Skausmas onkologijoje. Profilaktinė medicina ir sveikata 2004; 3: 25-26.
 174. Skorupskienė D. Išplitusio vėžio paliatyvus gydymo ir priežiūros (slaugos) galimybės. Methodological guidelines. Kaunas, 2007.
 175. Skorupskienė D. Opioidų išrašymo atmintinė.
 176. Skorupskienė D. Skausmo malšinimas ir paliatyvus gydymas. Textbook. Onkoginekologija. 2007, p. 133-142.
 177. Skorupskienė D, Buterlevičiūtė J ir kt. Vėžio sukeltas skausmas. Diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Lietuvos gydytojų žurnalas. 2011; 43(9);76-81.
 178. 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.
 179. 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.
 180. Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatments for early stage resectable NSCLC: Consensus recommendations from the International association for the study of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2024; 19 (10): 1373-1414.
 181. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-392.
 182. Spiro SG (ed.). Lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001, p. 329.
 183. Spiro SG (ed.). Thoracic malignancies. *Eur Respir Mon* 2009, vol 44 p. 434.
 184. 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.
 185. Suspected cancer: recognition and referral. Published 23 June 2015. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng12.
 186. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Berlin, 2018.
 187. The IAHPC Manual of Palliative Care. 2nd edition. 2004. www.hospicecare.com/manual.
 188. 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.
 189. Therapy for stage IV Non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO Living Guideline. 2026.
 190. TNM classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002.
 191. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (5): 709-740.
 192. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart 2015.
 193. Trodella L, D'Angelillo RM, Granone P. Multimodality treatment in locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 32-33.

194. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; WHO classification of Tumours, 2005.
195. Twycross R. Symptom management in advanced cancer. 2nd edition. Radcliffe Press, Oxford. 1997.
196. Twycross R. Wilcock A. Thorp S. Palliative care formulary. PCF1. Radcliffe Medical Press. Oxford. 1999.
197. UK 2022 Consensus on Normal Tissue Dose-Volume Constraints for Oligometastatic, Primary Lung and Hepatocellular Carcinoma Stereotactic Ablative Radiotherapy, Clinical Oncology 2022.
198. Vaguliene N, Zemaitis 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.
199. 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.
200. Wang et al. Lung cancer screening using MRI. *J Thorac Dis* 2014; 6(9):1340-1348.
201. 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). *Lancet Oncol.* 2019; 20: 924–937.
202. Wozniak AJ, Schiller JH. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: improving cure rates with chemotherapy and other innovative therapies. ASCO 2006 Educational book.
203. Zer A, Ahn M-J, Barlesi F, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025; 36(11): 1245-1262.
204. 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. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8): viii6.

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

ISBN 978-609-8113-16-7



9 786098 113167