

Plaučių vėžys: kaip pailginti pacientų gyvenimo trukmę

Margarita Lapėnaitė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, spindulinė terapija, chemoterapija, taikinių terapija, imunoterapija, chirurginis gydymas.

Santrauka. Plaučių vėžys – viena iš didžiausių mirtinumą lemiančių onkologinių ligų Lietuvoje ir pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2012 m. nuo plaučių vėžio mirė 1,59 mln. žmonių, o tai sudaro 19 proc. visų mirčių dėl onkologinių ligų. Lietuvoje 2011 m. naujai diagnozuoti 17862 susirgimai onkologine liga, iš jų net 9 proc. plaučių vėžiu, o nuo šios ligos tais pačiais metais mirė 17 proc. visų ligonių. Įrodyta, kad plaučių vėžio išsivystymui didžiausią įtaką turi rūkymas. Didesnis per dieną surūkomų cigarečių skaičius bei ilgesnė bendra rūkymo trukmė smarkiai didina riziką susirgti plaučių vėžiu. Rūkančiųjų rizika susirgti plaučių vėžiu, lyginant su nerūkančiais, išauga 30 proc. [1]. Plaučių vėžiu paprastai susergera vyresnio amžiaus žmonės. Jaunesni nei 45 m. amžiaus asmenys sudaro tik 2 proc. plaučių vėžio ligonių. Manoma, jog sergamumas šia liga ateinančiais dešimtmečiais gali išaugti 3 kartus. Išgyvenamumą sergant plaučių vėžiu lemia daugybė aspektų: ankstyva diagnostika, naujos plaučių vėžio gydymo ir diagnostikos galimybės, geresnė gydymo komplikacijų bei ligos simptomų kontrolė, geriausia palaikomoji priežiūra.

PLAUČIŲ VĖŽIO PATOGENEZĖ

Plaučių vėžio patogenėzė nėra visiškai aiški. Žinoma, jog onkologinių ligų atsiradimą lemia organizmo ląstelių transformacija į vėžines ląsteles. Tam įtakos turi genetiniai, išorės veiksniai: fiziniai kancerogenai (UV ir jonizuojančioji spinduliuotė), cheminiai kancerogenai (asbestas, tabako dūmai, arsenas), biologiniai kancerogenai (virusai, bakterijos, parazitai). Imuninė sistema labai svarbi plaučių vėžio patogenėzėje, nes imuninės ląstelės neatpažįsta pakitusių vėžinių ląstelių. Tokiomis sąlygomis nulemiamas vėžio augimas ir metastazavimas.

Dabarties medicinoje itin daug dėmesio skiriama pacientų gyvenimo trukmės ilginimui ir gyvenimo kokybės gerinimui. Išgyvenamumui didelę įtaką turi efektyvus ligos gydymas, šiomis dienomis teikiantis nemažai galimybių ir pasirinkimų.

Pagrindiniai plaučių vėžio gydymo būdai yra operacinis gydymas, spindulinis gydymas ir (arba) chemoterapija, taikinių terapija. Plaučių vėžio gydymo taktika parenkama daugiadisciplinio aptarimo metu, kai įvertinama paciento būklė, vėžio histologinis tipas, stadija. Taikant standartinius gydymo metodus, vėžio registro duomenimis, vyrų pacientų, sergančių plaučių vėžiu, 5 metų išgyvenamumas Lietuvoje siekia 6,4 proc., moterų – 9,9 proc. [2].

PLAUČIŲ VĖŽIO ANKSTYVOJI DIAGNOSTIKA

Pacientų, sergančių plaučių vėžiu, išgyvenamumą pailgina ankstyva plaučių vėžio diagnostika. 2011 metais atliktų tyrimų duomenimis (angl. *The National Lung Screening Trial*), didelę riziką susirgti plaučių vėžiu turinčių pacientų patikra mažų dozių krūtinės ląstos kompiuterine tomografija sumažino mirštamumą 20 proc. 75 proc. pacientų nustatoma jau pažengusi ar išplitusi liga, todėl 5 metų išgyvenamumas siekia vos 5 proc.

OPERACINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS IR ADJUVANTINĖ CHEMOTERAPIJA

Operacinis gydymas taikomas pacientams, kurie serga I, II, retai IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), po kurio dar gali būti skiriama chemoterapija ir spindulinis gydymas. Kokia taktika bus taikoma, priklauso nuo naviko lokalizacijos (gali būti atliekama lobektomija, segmentektomija, polisegmentektomija, pulmonektomija). Atsižvelgiant į nustatytą vėžio stadiją, prieš operaciją gali būti taikomas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas, po kurio, pakartotinai įvertinus naviko tinkamumą operuoti, taikomas operacinis gydymas ir pooperacinė chemoterapija. Svarbiausias plaučių vėžio

operacinio gydymo tikslas – radikalumas. Po operacijos įvertinami rezekcijos kraštai, jei yra navikinė infiltracija, rekomenduojama pakartotinė rezekcija be chemoterapijos ar su ja arba spindulinis gydymas be chemoterapijos ar su ja. Operacija yra radikali, kai rezekcijos kraštuose ir sritiniuose limfmazgiuose nerandama navikinės infiltracijos. Pacientui parenkamas individualus, optimalus gydymas bei tikimasi geriausių rezultatų.

Adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu, klinikių tyrimų duomenimis (angl. *the International Adjuvant Lung Cancer Trial, European Big Lung, the Adjuvant Lung Project Italy*), sumažino 5 metų mirtingumą 5,4 proc. Adjuvantinė chemoterapija daugiausia reikšmės turėjo gydant II ir IIIA stadijos NSLPV. Adjuvantinės chemoterapijos nauda IB stadijos NSLPV nebuvo statistiškai reikšminga, o pacientams, sergantiems IA stadijos NSLPV, adjuvantinė chemoterapija sumažino išgyvenamumo vidurkį [3–6]. Tarptautiniame klinikiame tyrime (IALT) tirtas adjuvantinės chemoterapijos efektyvumas gydant I, II, III stadijos NSLPV, lyginant su pacientų stebėjimu. Tirti 1867 pacientai, kurie sirgo I, II, III stadijos NSLPV bei buvo gydyti chirurginiu būdu. Nustatyta, kad 5 metų išgyvenamumas, skiriant adjuvantinę chemoterapiją, buvo ilgesnis (44,5 proc.) nei pacientų, kuriems adjuvantinis gydymas nebuvo skirtas (40,4 proc.) [3, 7].

Po chirurginio gydymo adjuvantinis spindulinis gydymas skiriamas esant navikinei infiltracijai rezekcijos kraštuose ir (ar) pažeistiems sritiniams limfmazgiams (N2). Analizuoti duomenys pacientų, sirgusių IIIA stadijos NSLPV, kuriems buvo taikytas chirurginis gydymas 2006–2010 metais JAV (angl. *the National Cancer Data Base*) ir pooperacinis spindulinis gydymas. Išgyvenamumo trukmės mediana skiriant pooperacinį spindulinį gydymą buvo 45,2 mėn., o neskiriant – 40,7 mėn. 5 metų išgyvenamumas skiriant adjuvantinį spindulinį gydymą buvo 39,3 proc., neskiriant – 34,8 proc. [8].

Kuo labiau pažengusi liga, tuo pacientų išgyvenamumas prastesnis. NSLPV sergančių pacientų 5 metų išgyvenamumas (angl. *the Surveillance, Epidemiology and End Results*) pagal plaučių vėžio stadiją: IA – 73 proc., IB – 58 proc., IIA – 46 proc., IIB – 36 proc., IIIA – 24 proc. [9].

SPINDULINIS PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Spindulinis plaučių vėžio gydymas pirmą kartą buvo panaudotas daugiau nei prieš šimtmetį. Spindulinio gydymo esmė – jonizuojančiąja spinduliuote suardant DNR grandinę, siekiama pažeisti vėžinės ląstelės DNR. Taip gydant pažeidžiami ir sveikieji audiniai, tačiau jie geba greičiau regeneruoti dėl tam tikrų molekulinio mechanizmo, atkuriančių pažeistas DNR jungtis, kurių stokoja vėžinės ląstelės [10]. Spindulinis gydymas gali būti radikalus, skiriamas kartu su chemoterapija, adjuvantinis ir paliatyvusis. Spindulinio gydymo skyrimą, dozę bei jo trukmę lemia ligonio bendra būklė, vėžio stadija bei lokalizacija. Taikant radikalų spindulinį gydymą išgyvenamumas 5 metus siekia 20 proc. Pagal plaučių vėžio

diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, adjuvantinis spindulinis gydymas turėtų būti pradėtas praėjus ne daugiau kaip 4–6 savaitėms po chirurginio gydymo. Paliatyvusis spindulinis gydymas skirtas paciento gyvenimo kokybei pagerinti lengvinant tam tikrus simptomus.

Stereotaktinė spindulinė terapija (SST) – tai technika, kai navikas švitinamas didelėmis spinduliuotės dozėmis, minimaliai sumažinant jos kiekį, tenkantį gretimiems audiniams. SST gydymas trumpas, nes skiriama nuo 1 iki 5 frakcijų po 1–34 Gy. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (LSMUL KK) SST taikoma 4–5 metus. Šis gydymas skiriamas I ar II plaučių vėžio stadija sergantiems pacientams, kuriems negalimas operacinis gydymas arba jie dėl tam tikrų priežasčių jo atsisako. Šio gydymo indikacijos: neoperuojamas, periferinis navikinis darinys iki 5 cm skersmens be limfmazgių pažeidimo. Lietuvoje šis gydymas taikomas tik histologiškai verifikuoto plaučių vėžio atvejais, o kai kuriose šalyse skiriamas ir histologiškai neverifikuotam plaučių vėžiui gydyti. Dviem trečios fazės klinikiniais tyrimais (STARS ir ROSEL), kuriuose lygintas I stadijos NSLPV operacinis ir stereotaktinės spindulinis gydymas, vertinant 58 tyrimo dalyvių išgyvenamumą (31 gydytas SST, 28 operuoti), nustatyta, kad SST gydytų tiriamųjų 3 metų išgyvenamumas siekė 95 proc., o operuotų – 79 proc. [11].

PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMAS TAIKINIŲ TERAPIJOS IR IMUNOTERAPIJOS PREPARATAIS

Chemoterapija platinos pagrindu (cisplatina ar karboplatina) ir vienu iš trečios kartos antinavikinių vaistų (docetakseliu, paklitakseliu, gemcitabinu, vinorelbinu) lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, lyginant su chemoterapija platinos preparatu ir antros eilės antinavikiniu vaistu (pvz., etapozidu) [12]. Chemoterapiniai vaistai veikia greitai besidauginančias ląsteles skirtinguose jos dalijimosi cikluose. Jie nėra selektyvūs vėžinėms ląstelėms, dėl to veikia ir kitas, greitai besidalijančias kaulų čiulpų, odos, žarnyno ląsteles. Tai lemia šalutinius chemoterapijos reiškinius: plaukų slinkimą, kraujo ląstelių sumažėjimą.

Taikinių terapija – vienas iš naujausių ir pažangiausių plaučių vėžio gydymo metodų, pailginančių NSLPV sergančių pacientų gyvenimo trukmę. Gydymo esmė – esant EGFR geno mutacijai ir ALK geno translokacijai, skiriant tirozino kinazės inhibitorius ar monokloninius antikūnus, sustabdomas vėžinių ląstelių augimas. Šis gydymas skiriamas pacientams, kurių liga jau yra pažengusi. EGFR – ląstelės baltymas, atsakingas už jos augimą. Esant EGFR mutacijai (kai yra histologiškai patvirtinta adenokarcinoma ir didelių ląstelių karcinoma), skiriamas tirozino kinazės inhibitorius erlotinibas, gefitinibas arba afatinibas. Tirozino kinazės – fermentai, atsakingi už daugelio baltymų aktyvaciją per kinazių kaskadas (signalo perdavimo kelius). Tirozino kinazės inhibitoriai, blokuodami specifinius vėžinių ląstelių receptorius, blokuoja signalo perdavimą vėžinei ląstelei – taip stabdo jos gebą daugintis ir ląstelė žūva. Gydant tirozino kinazės

inhibitoriais, pacientų išgyvenamumo mediana geresnė – ji siekia 27 mėnesius. Sergant pažengusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, taip pat tiriamą ALK geno translokacija. ALK – anaplastinės limfomos kinazė, priklausanti tirozino kinazės baltymų šeimai. Esant ALK geno mutacijai, ląstelės greičiau auga ir metastazuoja. Nustačius ALK translokaciją, efektyvus yra ALK inhibitorius krizotinibas. Krizotinibas, slopindamas ALK receptorių, slopina vėžinės ląstelės augimą ir sukelia jos žūtį. Jis skirtas išplitusiam, anksčiau gydytam, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti. Ceritinibas yra antros kartos ALK inhibitorius, skirtas gydyti pacientus, kuriems liga progresuoja gydant krizotinibu, taip pat tiems, kurie jo netoleruoja.

Vienas iš inotyviausių pažengusio vėžio gydymo būdų yra imunoterapija. Imunoterapijos tikslai: padėti organizmo imuninei sistemai atpažinti vėžinę ląstelę, stimuliuoti imuninę atsaką bei sumažinti imuninės sistemos toleranciją pakitusioms ląstelėms. Sėkmingas imuninės sistemos pakitusių ląstelių likvidavimas susideda iš kelių pakopų. Imuninės sistemos pagrindinė funkcija – atpažinti organizmui svetimas ar pakitusias ląsteles. Sergant onkologine liga slopinamas imuninės sistemos atsakas, dėl to išsivysto imuninė tolerancija navikinėms ląstelėms ir susidaro palankios sąlygos šių ląstelių proliferacijai. Įprastai antigeną pateikianti ląstelė pristato naviko antigeną T limfocitams per specifinius T ląstelės receptorių. Taip suaktyvėjusios T ląstelės atpalaiduoja citolizinius fermentus bei citokinus ir sunaikina navikines ląsteles. Navikinės ląstelės, siekdamos išvengti imuninės sistemos atsako, tam tikrais ligandais (PDL1, CTLA-4) jungiasi prie T limfocitų paviršiuje esančių receptorių ir inaktyvuoja T limfocitus, inaktyvuojant ir slopinant imuninę atsaką. Imunoterapijai vartojami antikūnai jungiasi prie T limfocitų esančių receptorių, juos blokuoja ir neleidžia navikinių ląstelių ligandams prisijungti prie T limfocitų ir slopinti imuninio atsako. Jau yra sukurti vaistai, blokuojantys navikinių ląstelių paviršiuje esančius

ligandus, tačiau vaistas, kurį galima taikyti klinikinėje praktikoje dar nesukurtas.

Melanomos ir plaučių vėžio ląstelės skiriasi nuo kitų organų labai dideliu mutacijų skaičiumi jose. Navikai, turintys daug somatinių mutacijų, pasižymi geresniu atsaku į gydymą [13, 14]. Vieno klinikinio tyrimo duomenimis, NSLPV sergantys pacientai, kuriems buvo skirtas anti-PD1, klinikinis atsakas koreliavo su mutacijų skaičiumi [15].

Kadangi imunoterapija šiuo metu laikoma daug žadančia plaučių vėžio gydymo kryptimi, atliekami įvairūs klinikiniai tyrimai, kuriuose tiriamas imunoterapinių vaistų grupės – monokloninių antikūnų – veiksmingumas. Monokloniniai antikūnai – tai žmogaus sukurtos molekulės, kurios sąveikauja su specifiniais vėžio ląstelės antigenais. Ši sąveika inaktyvina vėžio augimo receptorių ir skatina ląstelių apoptozę. Plaučių vėžio gydymas imunoterapija šiuo metu nėra patvirtintas. Lietuvoje ir visame pasaulyje atliekami šio naujo plaučių vėžio gydymo metodo klinikiniai tyrimai. Intensyviai tyrinėjami programuotos ląstelių žūties 1 (angl. *Programmed cell Death-1*, PD1) signalinis kelias ir programuotos ląstelių žūties ligandas 1 (angl. *Programmed cell death Ligand-1*, PDL-1).

GERIAUSIA PALAIKOMOJI PRIEŽIŪRA

Tai pacientų, sergančių progresuojančiu ar išplitusiu plaučių vėžiu, gydymas ir slauga. Geriausia palaikomoji priežiūra yra orientuota į konkretų asmenį, jo ligos sukeltų problemų sprendimus ir ligonio būklės palengvinimą bei dar likusio gyvenimo sąlygų gerinimą. Stengiamasi mažinti ilgalaikio gydymo padarinius, ypač skausmą, laiku teikti visą įmanomą specialistų pagalbą. Taikomas paliatyvusis spindulinis, operacinis gydymas, paliatyviosios invazinės procedūros.

Tokia priežiūra tiesiogiai nelemia ilgesnės gyvenimo trukmės, bet gydytojų, slaugytojų, psichologų teikiamos pagalbos sergančiam asmeniui tikslas – užtikrinti geriausią įmanomą gyvenimo kokybę.

LUNG CANCER: HOW TO EXTEND THE LIVES OF PATIENTS

MARGARITA LAPĖNAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF
HEALTH SCIENCES

Keywords: lung cancer, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, surgical treatment.

Summary. Lung cancer – one of the highest mortality rate of oncological diseases determining illness in Lithuania and all over the world. According to The World Health Organization, of lung cancer died 1.59 million people in 2012, accounting for 19 % of all deaths due to onco-logical diseases. In 2011, 17862 people were diagnosed with cancer in Lithuania, of which 9 % were lung cancer cases. It has been shown that the greatest impact on lung cancer development has smoking. The risk of developing lung cancer increases with the number of cigarettes smoked per day and duration of smoking. Smokers' risk of developing lung cancer increases by 30proc. when compared to non-smokers. Generally, older people are suffering from lung cancer. Only 2 % of lung cancer cases consists of younger people than 45 years old. It is estimated that the incidence of this disease in the coming decades can be increased by 3 times. Many aspects lead to lung cancer survival: early diagnosis, new lung cancer diagnostic and treatment options, better control of complications and symptoms and the best supportive care.

LITERATŪRA

1. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1110.
2. Smalytė G, Aleknavičienė B. Vėžys Lietuvoje 2011 metais; 2011.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351.
4. Waller D, Gower N, Milroy MD, et AL.. The Big Lung Trial: determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:639.
5. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552.
7. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:35.
8. Cliff G, Robinson A, Alok P, Patel, Jeffrey D, Bradley, Todd DeWees, Saiama N, Waqar, Daniel Morgensztern, Maria Q. Bagstrom et al. Post-operative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base; *Journal of Clinical Oncology*; 2015.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 15) redakcijoje.