

Šiomet atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausių mirtingumą sukeliančių onkologinių ligų pasaulyje. 2008 m. nustatyta 1,607 mln. naujų plaučių vėžio atvejų (1,092 mln. vyrų ir 0,515 mln. moterų), tai sudaro 12,8 proc. visų piktybinių navikų atvejų (vyrų grupėje – 16,5 proc.). 55 proc. visų naujų šios ligos atvejų pastaruoju metu diagnozuojama besivystančiose šalyse. Didžiausias vyrų sergamumas šia liga registruojamas Centrinės Rytų bei Pietų Europos šalyse, Šiaurės Amerikoje bei Rytų Azijoje, moterų – Šiaurės Amerikoje.

2007 m., siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos iniciatyva buvo sudarytos, o 2011 m atnaujintos ir išleistos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Per praėjusį laikotarpį įvyko nemažai svarbių permainų suvokiant šią ligą, priimta naujos redakcijos plaučių vėžio TNM klasifikacija, patobulinta gydymo taktika, aprobuota ir įteisinta taikinių terapija, pristatytas naujas diagnostikos tyrimas – pozitronų emisijos tomografija (PET) ir kt. Taigi ankstesnes rekomendacijas ir vėl būtina atnaujinti atspindint svarbiausias ir prigyjusias naujoves. Todėl 2013 m. atnaujintos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“, kurias plačiau galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS NAUJIENOS

Atnaujintose „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijose“ plačiai aptariamas LSMUL Kauno klinikose įdiegtas naujas diagnostikos metodas – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija (PET-KT).

Šis tyrimas atliekamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išplitimui įvertinti prieš planuojamą radikalų gydymą, ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai kompiuterinė tomografija nepakankamai informatyvi, ar pavieniam (solitariniam) 1–3 cm dydžio dariniui plautyje įvertinti esant vidutinei (5–60 proc.) piktybiškumo tikimybei.

PET-KT tyrimas atliekamas Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka. Siuntime turi

būti įrašyta diagnozė, PET-KT tyrimo tikslas, nurodoma gliukozės koncentracija plazmoje ir jos nustatymo data, paskutinių 2 savaičių laikotarpiu atliktos intervencinės procedūros, biopsijos ir kt., chirurginės operacijos, paciento kūne esantys protezai ir kiti svetimkūniai, alergija, gretutinės ligos (inkstų funkcijos nepakankamumas, širdies funkcijos nepakankamumas, miokardo infarktas, insultas, kepenų funkcijos nepakankamumas, uždegimo ligos, pvz.: tuberkulozė, sarkoidozė, reumatoidinis poliartritas, ūminės kvėpavimo takų infekcijos ir kt., cukrinis diabetas, įgimtos ligos, psichikos ligos), uždarų patalpų baime (klastrofofija), paciento vartojami vaistai, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiamus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

Plačiai pradėta kalbėti ir apie molekulinį tyrimų svarbą parenkant gydymo taktiką. Nustatyta, kad molekulinės pažaidos tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinikinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor, EGFR*) geno aktyvuojančiosios mutacijos (baltosios rasės žmonių grupėje šių mutacijų pasireiškimo dažnumas siekia 10 proc.) susijusios su klinikiu EGFR tirozino kinazių inhibitorių veiksmingumu, o anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK*) geno translokacija (pažaidos dažnumas – 5 proc.) – su klinikiu ALK tirozino kinazės inhibitoriaus veiksmingumu. Dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų rekomenduojama ištirti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kai negalimas lokalus radikalus gydymas) ar metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazių inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu ir afatinibu, kai šis bus registruotas) ar ALK tirozino kinazės inhibitoriumi (krizotinibu). Pacientų atranka molekuliniam tyrimams priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo ir atliktos procedūros. Radikaliai rezekavus plaučių naviką operacijos metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą (pvz., adenoskvamozine karcinoma), sergančius ligonius bei nerekomenduojama tirti plokščiųjų ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma ar didelių ląstelių karcinoma sergančius ligonius. Smulkiųjų biopsijų metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą, sergančius ligonius. Jei smulkiųjų biopsijų metu nustatoma plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama tirti ligonius dėl EGFR mutacijų ar ALK translokacijų tais atvejais, kai papildomi imunohistocheminiai tyrimai nustato adenokarcinomos komponentui būdingus imunohistocheminius požymius ar lieka nesmulkiųjų ląstelių karcinomos, nepatiksintos kitaip, diagnozė.

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

Plačiau atkreipiamas dėmesys ir pavienių ar dauginių darinių plaučiuose diagnostiką. Pavienis (solitarinis) darinys plautyje apibrėžiamas taip: tai pavienis, sferinis, gerai apribotas, apsuptas normalaus plaučių audinio besimptomis radiologinis židinytis, kurio dydis – 3 cm ar mažiau, nesukeliantis atelektazės, šaknų limfadenopatijos ar pleurito. Dariniai skiriami į solidinius bei subsolidinius (dariniai su „matinio stiklo“ požymiu ir dariniai su „matinio stiklo“ po-

žymiu bei solidiniu komponentu). Tikimybė, kad solidinis darinys mažesnis nei 8–10 mm, bus piktybinis yra nedidelė, todėl tokie dariniai išskiriami į atskirą darinių grupę. Darinio dydžiu laikomas darinio ilgosios ir trumposios ašies vidurkis. Darinio didėjimo ar tankėjimo (subsolidinių darinių) atvejais reikia morfologinio patikslinimo. Darinio (išskyrus darinius su „matinio stiklo“ požymiu), kuris yra stabilus du ir daugiau metų arba turi nepiktybinės kalcifikacijos požymius, toliau stebėti nereikia.

Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostika, kad pacientas būtų optimaliai ir standartizuotai ištirtas, vykdoma daugiadisciplinės komandos, į kurią įeina gydytojas pulmonologas, gydytojas radiologas, esant reikalui, gydytojas krūtinės ląstos chirurgas.

GYDYMO NAUJIENOS

Nustačius plaučių vėžio diagnozę, ištyrus predikcinius bei prognozinius molekulinis genetinius žymenis (EGFR geno mutacija, ALK geno translokacija), įvertinus navikinio proceso išplitimą bei ligonio būklę nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas. Rekomenduojama, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo pradžios turi praeiti ne daugiau kaip 2 savaitės, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju – ne daugiau kaip 1 mėnuo.

Kokią plaučių vėžio gydymo taktiką taikyti, turi būti sprendžiama daugiadisciplinio aptarimo metu, o gydymas taikomas tose gydymo įstaigose, kuriose užtikrinamas reikiamas visų daugiadisciplinės komandos narių dalyvavimas, kompleksinis plaučių vėžio sergančių ligonių ištyrimas (įskaitant ir predikcinių bei prognozinių molekulinis genetinių žymenų nustatymo galimybę) bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, invazinių pulmonologinių procedūrų galimybė). Plaučių vėžio gydymas priklauso nuo:

1. Naviko histologinio tipo (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma).
2. Naviko išplitimo (TNM klasifikacija, stadija).
3. Ligonio funkcinės būklės, kardiopulmoninės sistemos funkcijos, ypač planuojant chirurginį ar radikalus spindulinį (chemospindulinį) gydymą, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozinių veiksnių.
4. Predikcinių ir prognozinių molekulinis genetinių veiksnių (EGFR geno aktyvuojančios mutacijos, ALK geno translokacijos).

Esant blogai ligonio funkciniai būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG), sunkioms gretutinėms ligoms, ryškiam kūno masės sumažėjimui, blogiems plaučių funkcijos rodikliams dažniausiai tenka apsiriboti geriausia palaikomąja priežiūra (angl. *best supportive care*). Tačiau kai kuriais nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais galimas gydymas taikinių terapija ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais – chemoterapija net esant blogai paciento funkciniai būklei.

Vis plačiau kalbama apie taikinių terapija sergant plaučių vėžiu. Taikinių terapija atrinktiems pacientams pailgina gyvenimo trukmę, atitolina ligos progresavimą, geriau toleruojama, palyginti su standartine chemoterapija. Priimant sprendimą dėl plaučių vėžio chemoterapijos ir (ar) taikinių terapijos, būtina įvertinti prognozinis ir predikcinius veiksnis.

Nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu ir po registracijos afatinibu). Jei aktyvuojanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu, afatinibu). Jei aktyvuojančios EGFR geno mutacijos nenustatoma ar tyrimas neatliktas, rekomenduojama pasirinkti vieną iš variantų: 1) bevacizumabas ir chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu (nesant kontraindikacijų gydyti bevacizumabu); 2) cisplatina ir pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys); 3) chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu. Nustačius plokščiųjų ląstelių plaučių vėžį rekomenduojama chemoterapija platinos preparatų pagrindu. Chemoterapija platinos preparatu (cisplatina ar karboplatina) ir vienu iš trečios kartos antinavikinių vaistų (gemcitabino, docetakselio, paklitakselio, vinorelbino) lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos preparatu ir antros kartos antinavikiniu vaistu (pvz., etopozidu). Cisplatinos ir pemetreksedo derinys yra efektyvesnis ir saugesnis gydant neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius. Chemoterapijos schemas, neturinčios platinos preparatų, galėtų būti gydymo alternatyva, kai negalima skirti platinos preparatų, tačiau radiologinis atsakas ir galimai išgyvenamumas yra mažesni. Nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą taikant pirmos eilės chemoterapiją, rekomenduojama skirti antros eilės chemoterapiją docetakseliu, pemetreksedu (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), gefitinibu (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją), erlotinibu, krizotinibu (nustačius ALK geno translokaciją) ar chemoterapija platinos preparatų pagrindu (jei pirmos eilės gydymui skirta tirozino kinazės inhibitorių). Jei po pirmos eilės gydymo nustatomas atsakas ar stabili liga, galimi du variantai: 1) tęstinis palaikomasis (angl. *continuation maintenance*) arba keistinis palaikomasis (angl. *switch maintenance*) antinavikinis gydymas arba 2) stebėjimas ir antros eilės gydymas nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą. Tęstiniam palaikomajam antinavikiniam gydymui rekomenduojamas bevacizumabas ar pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), keistiniam palaikomajam – pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys) ar erlotinibas (nustačius stabilią ligą po pirmos eilės gydymo).

Neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti rekomenduojamas cisplatinos ir etopozido derinys yra veiksmingesnis už ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino derinį. Cisplatiną pakeisti karboplatina galima tik tuo atveju, jei yra kontraindikacijų vartoti cisplatiną ar ji netoleruojama. Cisplatinos ir etopozido derinį galima skirti kartu su spinduliniu gydymu. Esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, rekomenduojama skirti cisplatiną ir etopozidą, nes, metaanalizių duomenimis, ši schema yra efektyvesnė už chemoterapijos schemas be cisplatinos. 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 2–3 mėnesių laikotarpiu pabaigus chemoterapiją, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas atspariu (atitinkamai refrakterišku arba rezistentišku): numatomo atsako į gydymą dažnumas neviršija 10 proc. Jei laikas nuo chemoterapijos pabaigos iki atkryčio ar progresavimo viršija 2–3 mėn., toks smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas jautriu, nes numatomas atsako dažnumas siekia iki 25 proc. Kai kurie tyrėjai nurodo, kad laiko riba, skirianti jautrų ir atsparų smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, turėtų būti 6 mėnesiai. Mes rekomenduojame laikytis europinių rekomendacijų: jei laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo – daugiau kaip 3 mėnesiai, kartoti pradinę chemoterapiją. Jei galimybių skirti pradinę chemoterapiją nėra, rekomenduojamas topotekanas. Nustačius, kad į veną švirkščiamas topotekanas yra toks pat veiksmingas kaip CAV (ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas) schema, o geriamasis topotekanas reikšmingai pailgina smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra, jis buvo patvirtintas atsinaujinusio, progresuojančio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartu, kai laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo baigus pradinę chemoterapiją trumpesnis nei 3 mėnesiai.

APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir daugiausia mirčių sukianti onkologinė liga. Šia liga Lietuvoje kasmet suserga apie 1,5 tūkst. gyventojų. Nepaisant taikomų diagnostikos ir gydymo metodų, mūsų šalyje penkerius metus išgyvena tik 9 proc. plaučių vėžiu susirgusių ligonių, o antai JAV – 15 proc.

Todėl, siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, atnaujintos ir išleistos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“, kurias plačiau galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>