

Šiuolaikinės plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo galimybės

Dr. Kristina Stravinskaitė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, rūkymas, gydymas.

Santrauka. Plaučių vėžys – viena dažniausių piktybinių ligų pasaulyje. Plaučių vėžio diagnozė dažniausiai nustatoma pavėluotai, esant IV ar III stadijai, kai radikalus gydymas negalimas. Straipsnyje aptariamos šiuolaikinės plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo galimybės, padėsiančios pagerinti šia liga sergančių pacientų prognozę.

Kasmet nustatoma apie 1,35 mln. naujų plaučių vėžio atvejų, ir tai sudaro apie 12,4 proc. visų piktybinių navikų. Sergamumas plaučių vėžiu kiekvienais metais padidėja 3 proc., o miršta beveik 1,2 mln. žmonių. Vyrų mirštamumas nuo plaučių vėžio Europos Sąjungos šalyse 2004 m. buvo apie 178,4 atvejų 100 tūkst. gyventojų, o moterų – 55,9 atvejų 100 tūkst. gyventojų. Tai dažniausia vyrų ir trečia pagal dažnumą moterų mirtį lemianti onkologinė liga (1 ir 2 lentelės).

Plaučių vėžys dažniausia vyrų onkologinė liga ir Lietuvoje (19,7 proc. visų navikų). Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2005 metais vyrų sergamumas buvo apytikriai 81,1 atvejų 100 tūkst. gyventojų, moterų – 15,2 atvejų 100 tūkst. gyventojų; vyrų mirtingumas – 73,5 atvejų 100 tūkst. gyventojų, moterų – 11,8 atvejų 100 tūkst. gyventojų. Paskutinius penkerius metus naujų vyrų plaučių vėžio atvejų skaičius Lietuvoje mažėja.

PLAUČIŲ VĖŽIO ETIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Svarbiausias ir pagrindinis plaučių vėžio etiologinis veiksnys yra tabako rūkymas. Net 90 proc. plaučių vėžio atvejų yra siejami su tabako rūkymu. Cigarečių dūmuose yra daugiau kaip 40 žinomų kancerogenų. Rizika susirgti plaučių vėžiu tiesiogiai priklauso nuo

per dieną surūkomų cigarečių skaičiaus ir rūkymo trukmės. Pasyvus rūkymas taip pat padidina riziką susirgti plaučių vėžiu. Metus rūkyti plaučių vėžio rizika mažėja.

Neabejotiną reikšmę vėžio etiologijoje turi ir genetiniai veiksniai, kadangi tik 10–15 proc. rūkančiųjų suseraga plaučių vėžiu. Be to, nustatyta, kad santykinė rizika susirgti plaučių vėžiu sergančiojo plaučių vėžiu giminaičiams yra apie 2,4, o jei plaučių vėžiu sirgo vienas iš tėvų – santykinė rizika vaikams apie 5.

Prie profesinių plaučių vėžio etiologinių veiksnių priskiriami šie kancerogenai: arsenas, asbestas, chromas, formaldehidas ir kt.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra nepriklausomas plaučių vėžio rizikos veiksnys. Sergant LOPL, tikimybė susirgti plaučių vėžiu padidėja 2 kartus. Plaučių fibrozė – pneumokoniozė riziką didina 1,33 k., o tuberkuliozė – 100 proc. (jei tuberkulioze sergama daugiau nei 20 m.).

PLAUČIŲ VĖŽIO PROFILAKTIKA IR PATIKRA

Metimas rūkyti – vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Krūtinės ląstos organų kompiuterinė tomografija (KT) plaučių vėžio patikrai nerekomenduojama.

PLAUČIŲ VĖŽIO PAGRINDINĖS GRUPĖS

Klinikinėje praktikoje išskiriamos dvi plaučių vėžio grupės:

- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (NLPV), kuriai priklauso:
 - Plokščiųjų ląstelių karcinoma;
 - Adenokarcinoma;
 - Adeno plokščiųjų ląstelių karcinoma;
 - Didelių ląstelių karcinoma.
- Smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (SLPV)

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA

Plaučių vėžio diagnozė dažniausiai nustatoma pavėluotai, esant IV (60 proc.) arba III stadijai (21 proc.), kai radikalus gydymas negalimas. Ir tik 19 proc. atvejų plaučių vėžys nustatomas I arba II stadijos. Todėl įtarti ir aktyviai tirti ieškant plaučių vėžio rekomenduojama pacientus, kurie priklauso didelės rizikos susirgti plaučių vėžiu grupei, t. y. vyresnius nei 40 m., intensyviai rūkčius (> 40 pakmečių) žmones, kuriems naujai atsirado ar pasikeitė kosulys arba skreplių kiekis ir pobūdis. Taip pat atkosėjus kraujo bei visus, kuriems dažnai kartojasi plaučių uždegimas ar nesirezorbuoja infiltracija po antibakterinio gydymo.

PLAUČIŲ VĖŽIO KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Apie 6 proc. pacientų nepasireiškia jokių klinikinių simptomų. Plaučių vėžio simptomai nėra specifiški. Jie priklauso nuo pačio vėžio lokalizacijos, intratorakalinio plitimo, paraneoplazinių sindromų bei esamų metastazių. Nustatyta, kad nesant klinikinių simptomų 5 metų išgyvenamumas siekia 18 proc., esant intratorakalinio plitimo simptomams – 6 proc., o esant metastazių sukeltai klinikai – nesiekia metų.

Plaučių vėžys dažniausiai sukelia šiuos simptomus: kosulį, svorio mažėjimą, dusulį, krūtinės skausmą, kraujo atkosėjimą, kaulų skausmą, karščiavimą, silpnumą.

Vėžiui išplitus į tarpuplautį, pasireiškia tokie intratorakalinio plitimo simptomai: krūtinės ląstos skausmas, pleuritas, perikarditas, *vena cava superior* sindromas (veido, kaklo, rankų edema), rijimo sutrikimas (dėl stemplės spaudimo), *n. laryngeus* pažeidimas (užkimimas, švokštimas, stridoras), esant Pankosto navikui – Hornerio sindromas (ptozė, miozė, *n. facialis* pažeidimas), dėl *n. phrenicus* pažeidimo – diafragmos parezė.

Plaučių vėžys gali metastazuoti į bet kurį organą, tačiau dažniausiai – į centrinę nervų sistemą (~ 20 proc.), kaklo limfmazgius (~ 15–60 proc.), kaulus (25 proc.), širdį ir perikardą (20 proc.), plaučius ir pleurą (8–15 proc.), antinksčius (2–22 proc.), kepenis (1–35 proc.), odą ir minkštuosius audinius (1–3 proc.).

Plaučių vėžio klinika gali pasireikšti ir paraneoplaziniais sindromais, t. y. simptomais, kuriuos sukelia paties naviko išskiriamos sisteminės biologiskai aktyvios

1 lentelė. VYRŲ MIRŠTAMUMAS NUO VĖŽIO (EUROPOS SAJUNGA, 2004)

Lokalizacija	Atvejai 100 tūkst. gyv.
Plaučiai	178,4
Gaubtinė ir tiesioji žarna	72,3
Prostata	68,2
Skrandis	39,2
Kasa	29,6
Šlapimo pūslė	26,9
Limfomos	27,4
Kepenys	26,6
Stemplė	21,0
Burnos ertmė ir ryklė	20,6

2 lentelė. MOTERŲ MIRŠTAMUMAS NUO VĖŽIO (EUROPOS SAJUNGA, 2004)

Lokalizacija	Atvejai 100 tūkst. gyv.
Krūtys	88,4
Gaubtinė ir tiesioji žarna	67,0
Plaučiai	55,9
Kasa	29,9
Kiaušidės	28,3
Skrandis	27,5
Limfomos	26,1
Gimda	25,4
Kraujo ligos	17,1
Ne Hodžkino limfoma	15,1

medžiagos, antikūnai, imuniniai kompleksai, citokinai. Dažniausiai pasitaikantys paraneoplaziniai sindromai nurodyti 3 lentelėje.

DIAGNOSTIKA

Kalbant apie plaučių vėžio nustatymą, svarbūs du tikslai: plaučių vėžio morfologinis patvirtinimas ir plaučių vėžio išplitimo įvertinimas. Diagnozės nustatymui svarbu pirmiausia įtarti plaučių vėžį. Tai padaryti padeda detalus klinikinis paciento ištyrimas (simptomai, gerai surinkta ligos anamnezė, rizikos veiksnių įvertinimas, šeiminė anamnezė, objektyvūs požymiai). Laboratoriniai žymenys nėra specifiški, tačiau bendrasis ir biocheminiai kraujo tyrimai vertingi vertinat ligos išplitimą, svarbūs prieš planuojamus radiologinius ir intervencinius tyrimus bei gydymo taktikai pasirinkti. Gali būti tiriami šie naviko žymenys: CYFRA 21-1, CEA, NSE, tačiau plaučių vėžiui jie yra nepakankamai specifiški, todėl klinikinėje praktikoje retai naudojami.

Pirmas radiologinis tyrimo metodas – tiesinė ir šoninė krūtinės ląstos rentgenogramos, kuriose gali būti matoma įvairių radiologinių sindromų: navikiniai maz-

3 lentelė. PARANEOPLAZINIAI SINDROMAI

- **Endokrininiai**

(hiperkalcemija, hiponatremija, Kušingo sindromas, ginekomastija, galaktorėja, hipoglikemija, akromegalija, hiperkalцитoninemija, hipertiroidizmas)

- **Neurologiniai**

(Lambert-Eaton miasteninis sindromas, poūmė sensorinė neuropatija, dauginis mononeuritas, encefalomyelitas, nekrozinė mielopatija, retinopatija)

- **Skeleto**

(hipertrofinė osteoartropatija)

- **Odos**

(*hypertrichosis lanuginosa*, paraneoplastinė akrokeratozė, *erytema gyratum*)

- **Inkstu**

(nefritinis ar nefrozinis sindromas)

- **Hematologiniai**

(anemija, autoimuninė hemolizinė anemija, leukocitozė, eozinofilija, monocitozė, trombocitozė, idiopatinė trombocitopeninė purpura)

- **Koaguliopatijos**

(DIK, tromboflebitas, trombozinis nebakterinis endokarditas)

- **Sisteminiai**

(karščiavimas, anoreksija, kacheksija, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija)

- **Jungiamojo audinio**

(dermatomiozitas, polimiozitas, SRV, vaskulitas)

gai, infiltracija, sumažėjęs dalies plaučio oringumas ar atelektazė, tarpuplaučio organų poslinkis ir kt.

Kompiuterinė plaučių tomografija su intravenine kontrastine medžiaga svarbi ne tik įtariant plaučių vėžį jam nustatyti, bet ir įvertinti išplitimą į limfmazgius bei tarpuplaučio organus, nustatyti atokiąsias metastazes.

Plaučių vėžio histologija tiriama naudojant invazinius metodus: bronchoskopiją (atliekant bronchų išplovų ir nuobružų citologinį tyrimą endobronchinę biopsiją, transbronchinę biopsiją, kontroliuojamą rentgenu, ar transbronchinę adatinę aspiracinę biopsiją). Periferinio vėžio atveju gali būti taikoma transtorakalinė plaučių audinio biopsija, kontroliuojama ultragarsu, rentgenu ar KT. Nepavykus nustatyti morfologijos anksčiau išvardytais tyrimo metodais, plaučių audinio biopsija gali būti atlikta vaizduojamosios torakoskopijos ar torakotomijos metu.

Plaučių vėžio išplitimo įvertinimas

Norint įvertinti intratorakalinį plaučių vėžio išplitimą, būtina atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomogramą. Pankosto vėžio atveju rekomenduojamas magnetinio rezonanso tyrimas. Pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija labai svarbi pavienių plaučių darinių piktybinio proceso išplitimui įvertinti planuojant chirurginį gydymą. Vėžio išplitimo įvertinimui ne mažiau svarbūs ir tokie tyrimo metodai kaip endobronchinė sritinių limfmazgių biopsija, kontroliuojama ultragarsu (EBUS procedūra), pleurocentezė, pleuros biopsija, mediastinoskopija, mediastinotomija ir vaizduojamoji torakoskopija.

Nustatant atokiąsias metastazes atliekama pilvo viršutinio aukšto kompiuterinė tomografija, viršutinio pilvo aukšto echoskopija, padidėjusių limfmazgių

punkcinė biopsija, galvos kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tyrimas, kaulų scintigrafija ir rentgenogramos, kaulų čiulpų punkcija ir trepanobiopsija, antinksčių biopsija, kontroliuojama ultragarsu (EUS-NA).

Prieš planuojamą operacinį ar chemoterapinį gydymą būtina įvertinti paciento plaučių ir širdies funkcinę būklę. Plaučių funkcinei būklei įvertinti atliekama spirometrija, o planuojant chirurginį gydymą įvertinama ir kvėpavimo sistemos funkcija. Širdies funkcinei būklei įvertinti užrašoma elektrokardiograma, atliekama dvimatė echokardiografija, o esant širdies patologijai gali būti atliekami ir kiti tyrimai.

PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Plaučių vėžio gydymo metodai: chirurginis, spindulinis ir chemoterapinis. Plaučių vėžio gydymo metodo parinkimą lemia plaučių vėžio histologija (nesmulkiųjų ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), išplitimas (pagal TNM klasifikaciją ir stadiją), ligozės funkcinę būklę (pagal ECOG klasifikaciją), kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, gretutinės ligos.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo principai

Neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti turėtų būti taikomas chemospindulinis gydymas. Retais atvejais operuojama. Pasiėkus pilnutinį atsaką, taikomas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas dėl dažno smulkiųjų ląstelių vėžio metastazavimo į CNS. Išplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys gydomas chemoterapija.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NLPV) gydymo principai

Ankstyvoje stadijoje (I, II, kai kuriais atvejais IIIA st.) taikomas vien tik chirurginis arba chirurginis ir adjuvantinis chemoterapinis gydymas. Jei įvertinus anksčiau minėtus veiksnius pacientas netinkamas operuoti, taikomas radikalus spindulinis gydymas. Esant vietškai išplitusiam NLPV (IIIA–IIIB st.), taikomas chemoterapinis gydymas platinos dupletais ir spindulinis gydymas.

Išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (IIIB/IV st.) gydomas chemoterapija.

Tinkamumas chemoterapijai nustatomas įvertinus paciento funkcinę būklę, amžių, metastazių galvos smegenyse buvimą, gretutines ligas. Tinkantiems chemoterapijai, geros funkcinės būklės pacientams (0–1 balų pagal ECOG funkcinės būklės įvertinimą ir kai kuriems 2 funkcinės klasės) taikoma I eilės chemoterapija platinos dupletais. Vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kurių būklė pagal ECOG – 2 balai, gali būti skiriama monochemoterapija. Vyresnio amžiaus ir blogos funkcinės būklės pacientams (2–3 balai pagal ECOG) taikomas geriausias palaikomasis gydymas (angl. *Best supportive care*). Esant plaučių vėžio atkryčiui, gali būti taikoma II ir III eilės chemoterapija docetakseliu, pemetreksedu, gemcitabinu, vinorelbinu.

2002 m. atliktos metaanalizės duomenys parodė,

kad chemoterapija gydant išplitusį NLPV pasiekė plauto, t. y. įvairūs platinos dupletų deriniai neprailgino gyvenimo trukmės, trijų vaistų deriniai taip pat nedavė laukiamo efekto. Todėl buvo ieškoma ląstelių taikinių, kurias paveikus galima būtų sustabdyti vėžio augimą, ir kuriami nauji vaistai: tai EAFR/HER (epitelio augimo faktoriaus receptoriai) inhibitoriai (*Tarceva*, lapatinibas, matuzumabas, panitumumabas, cetuksimabas), angiogenezės inhibitoriai (bevacizumabas (*Avastin*), vatalanibas, vandetanibas, sunitinibas, motesanibas, sorafenibas) ir kitas molekules taikinius veikiančios vaistų grupės (beksarotenas, celecoksibas ir kt.). Kai kurie iš šių vaistų yra aprobuoti antros ir trečios fazės klinikiniuose tyrimuose.

Vieni iš biologinės terapijos vaistų yra angiogenezės inhibitoriai. Jų poveikis navikui pasireiškia dėl sukeliama jau esančių mikrokraujagyslių regresijos, subrendusių kraujagyslių normalizavimo, naujų kraujagyslių atsiradimo slopinimo. Klinikiniuose tyrimuose (E4599) buvo įrodyta, kad kartu su standartine pirmos eilės chemoterapija skiriant angiogenezės inhibitorių bevacizumabą (*Avastin*) pailgėja pacientų, sergančių išplitusiu NSPV, bendroji gyvenimo trukmė, palyginti su standartine chemoterapija. Kita ląsteles taikinius veikiančių vaistų grupė yra EAFR/HER inhibitoriai. Jų veikimo mechanizmas – slopinama naviko proliferacija, invazija, metastazavimas, angiogenezė, skatinama apoptozė. Klinikiniame tyrime įrodyta, kad skiriant EAFR/HER inhibitorių (*Tarceva*) išplitusio NSPV II–III eilės gydymui 27 proc. sumažėjo mirties rizika, palyginti su placebo.

Šių tyrimų pagrindu biologinės terapijos vaistai buvo įtraukti į plaučių vėžio gydymo gaires. Taigi šiuolaikinė išplitusio plaučių vėžio schema yra papildyta taip: jei tinkamas gydymas *Avastin*, I eilės gydymui skirti cisplatinos dupletus kartu su angiogenezės inhibitoriumi. II eilės gydymui rekomenduojama skirti chemoterapiją docetakseliu arba pemetreksedu ar monoterapiją *Tarceva*. III eilės gydymui galima rinktis monoterapiją *Tarceva* arba geriausią palaikomąjį gydymą. Parenkant šiuolaikinį gydymą labai svarbu įvertinti ir NSPV histologiją bei EAFR mutacijų buvimą – tai padeda parinkti tinkamiausią gydymą. Taigi šiuolaikinio išplitusio NPV gydymo pasirinkimą lemia tiek biologinės (histologija, molekuliniai žymenys), tiek ir klinikinės (funkcinė būklė, gretutinės ligos, naviko lokalizacija, anamnezėje kraujo atkosėjimas) charakteristikos.

Geriausio palaikomojo gydymo tikslas – sumažinti kančias ir užtikrinti geriausią įmanomą gyvenimo kokybę ligoniui ir jo šeimos nariams. Geriausias palaikomasis gydymas onkologijoje apima paliatyvųjų spindulinį gydymą, paliatyviąją chemoterapiją, paliatyvias operacijas ir invazines procedūras, vėžio sukulto skausmo malšinimą, simptominių gydymą ir slaugą, psichoterapiją ligonio šeimai. Paliatyvusis gydymas – tai aktyvus išplitusio vėžio simptomų gydymas, kai nebesitikima visiško išgyjimo, o tik siekiama palengvinti ligonio būklę.

Norint pasiekti tinkamus gydymo rezultatus, būtinas onkologinis budrumas, o diagnostika ir gydymo sprendimai turi būti priimami įstaigoje, turinčioje būtinas šiuolaikines technologijas bei visus reikalingus specialistus (gydymo taktika turi būti pasirenkama daugiadisciplinio aptarimo metu). Daugiadisciplinę pulmoonkologinę komandą Kauno medicinos universiteto klinikose sudaro pulmonologas, krūtinės ląstos chirurgas, onkologas chemoterapeutas, onkologas radioterapeutas, radiologas, pataloganatomas, skausmo klinikos gydytojas, gydytojas dietologas. Koordinatorius funkcijos priskirtos gydytojams pulmonologams.

CONTEMPORARY LUNG CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

KRISTINA STRAVINSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: lung cancer, smoking, treatment.

Summary. Lung cancer is the leading malignant disease in the world. Lung cancer is diagnosed in stage III or IV in most cases, when radical treatment is impossible.

The contemporary lung cancer diagnosis and treatment possibilities, which would help to improve these patients prognosis, are discussed in this article.

LITERATŪRA

1. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas 2007.
2. Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002;346:92-8.
3. Sandler A, et al. N Engl J Med 2006;355:2542-50.
4. Shepherd F, et al. N Engl J Med 2005;353:123-32. Mok et al. N Engl J Med 2009;361.