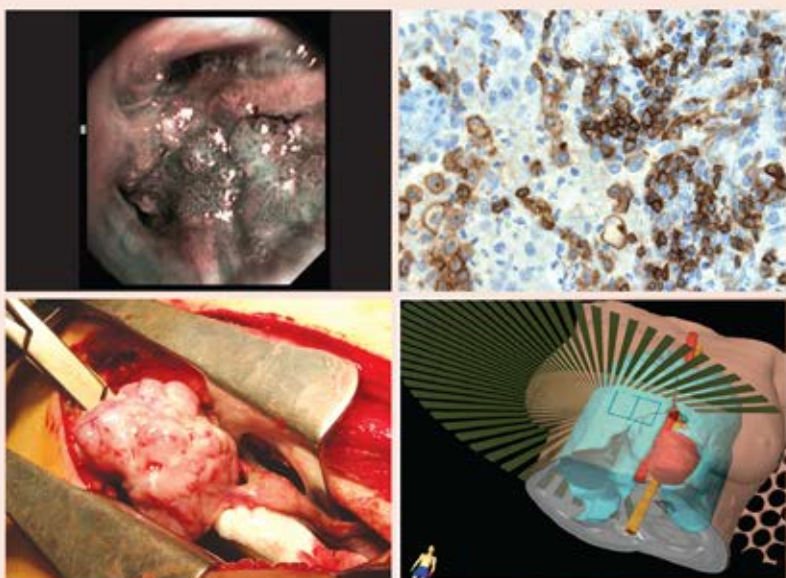


Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos



Kaunas
2016

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

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Ketvirtasis leidimas

Marius Žemaitis (redaktorius), Algidas Basevičius, Alvydas Česas, Laima Dobrovolskienė,
Laimonas Jaruševičius, Inga Gudiniavičienė, Elona Juozaitytė, Nemira Jurkienė, Leonas Valius,
Kęstutis Malakauskas, Skaidrius Miliauskas, Diana Samiatina Morkūnienė,
Romaldas Rubikas, Raimundas Sakalauskas, Dalia Skorupskienė,
Valdas Šarauškas, Arūnas Ščiupokas, Jurgita Zaveckienė

Kaunas
2016

UDK 616.2-006
PI-33

Recenzavo:

Prof. A. Inčiūra

Doc. D. Barkauskienė

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.

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

ISBN 978-9955-9940-9-1

TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
IŽANGA.....	5
PLAUČIŲ VĖŽIO EPIDEMIOLOGIJA.....	5
GYVENTOJŲ PATIKRA IR PLAUČIŲ VĖŽIO PROFILAKTIKA.....	6
PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGINĖ IR MOLEKULINĖ KLASIFIKACIJA BEI DIAGNOSTIKA.....	6
KLINIKINĖ PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA IR IŠPLITIMO VERTINIMAS.....	11
RADIOLOGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO DINAMIKOS IR GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS.....	25
BENDRIEJI PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI.....	30
CHIRURGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	35
SPINDULINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	39
PLAUČIŲ VĖŽIO SISTEMINIS GYDYMAS (CHEMOTERAPIJA, TAIKINIŲ IRIMUNOTERAPIJA).....	46
KOMBINUOTAS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS.....	55
GERIAUSIA PALAIKOMOJI PRIEŽIŪRA IR PALIATYVUSIS GYDYMAS.....	57
VĖŽIO SUKELTO SKAUSMO MALŠINIMAS.....	58
PLAUČIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ LIGONIŲ STEBĖJIMAS.....	67
LITERATŪRA.....	68

SANTRUMPOS

- AUC (angl. *Area under curve*) – plotas po kreive
- ALK (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) – anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė
- CALRT – kalretininas, mezotelio ir iš jo kilusių navikų imunohistocheminis žymuo
- CD-56 – neuroendokrininės kilmės bei kai kurių limfominių navikų imunohistocheminis žymuo
- CEA-P – karcinoembrioninis antigenas, polikloninis
- CHR-A – chromograninas A, neuroendokrininių navikų imunohistocheminis žymuo
- CYFRA 21-1 – citokeratino 19 fragmentas
- CK – citokeratinas, epitelinių navikų imunohistocheminis žymuo
- EANM (angl. *European Association of Nuclear Medicine*) – Europos branduolinės medicinos asociacija
- EBUS (angl. *endobronchial ultrasound*) – endobronchinis ultragarsinis tyrimas
- ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – 1) Rytų kooperatinė onkologijos grupė; 2) šios grupės pasiūlyta pacientų funkcinės būklės vertinimo schema
- EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) – epidermio augimo veiksnio receptoriaus
- EMA – epitelinis membranos antigenas, imunohistocheminis žymuo
- ESMO (angl. *European Society of Medical Oncology*) – Europos medicinos onkologų sąjunga
- EUS (angl. *endoscopic ultrasonography*) – endoskopinis ultragarsinis tyrimas
- HMB-45 – melanocitinės kilmės navikų imunohistocheminis žymuo
- IMRT – kintamo intensyvumo spindulinė terapija (angl. *intensity modulated radiotherapy*, IMRT)
- KT – kompiuterinė tomografija
- LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
- MRT – magnetinio rezonanso tomografija
- PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija
- PSA – prostatos specifinis antigenas, imunohistocheminis žymuo
- PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
- RECIST (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) – solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijai
- RCRI (angl. *revised cardiac risk index*) – širdies rizikos indeksas
- RKT-KT – radionuklidinė kompiuterinė tomografija su kompiuterine tomografija
- SINAPT – sinaptofizinas, neuroendokrininės kilmės navikų imunohistocheminis žymuo
- SBRT – stereotaksinė spindulinė terapija (angl. *stereotactic body radiotherapy*)
- SPECT-CT (angl. *single photon emission tomography with computed tomography*) – radionuklidinė kompiuterinė tomografija su kompiuterine tomografija
- SUV (angl. *standardised uptake value*) – standartizuota kaupimo vertė
- TENS – transkutaninė elektrinė neurostimuliacija
- TTF-1 – skydliaukės transkripcijos faktorius, imunohistocheminis žymuo, būdingas pirminiams skydliaukės ir plaučių navikams

IŽANGA

Plaučių vėžys vis dar tebėra didžiulė grėsmė ne tik pasaulio, Europos Sąjungos, bet ir Lietuvos gyventojams. Siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų iniciatyva bei bendru darbu nuo 2007 metų kas keleri metai išleidžiamos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Per praėjusį laikotarpį įvyko nemažai svarbių permainų suvokiant šią ligą, priimta nauja Pasaulio sveikatos organizacijos Plaučių navikų klasifikacija, atnaujintos darinių plaučiuose diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, įdiegtos naujos modernios molekulinės diagnostikos technologijos, patobulinta gydymo taktika, apčiuota ir įteisinta imunoterapija bei kt. Taigi ankstesnes rekomendacijas buvo būtina atnaujinti atspindint svarbiausias ir prigijusias naujoves.

Autoriai tiki, kad atnaujintas leidinys bus naudingas plačiam ratui mūsų šalies gydytojų, kuriems tenka panaudoti savo profesines žinias ir sugebėjimus teikiant pagalbą sergantiesiems šia grėsminga liga.

PLAUČIŲ VĖŽIO EPIDEMIOLOGIJA

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų, lemianti didžiausią mirtingumą 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.

Mirtingumas nuo plaučių vėžio taip pat yra didžiausias. 2008 m. nuo šios ligos mirė 1,375 mln. žmonių: 0,948 mln. vyrų ir 0,427 mln. moterų. Pastaraisiais metais vyrų sergamumo ir mirtingumo nuo plaučių vėžio rodikliai daugelyje šalių, išskyrus Azijos, mažėja, tuo tarpu moterų mirtingumas – didėja.

Europos Sąjungoje 2008 m. registruoti 289 406 nauji plaučių vėžio atvejai, iš jų 206 874 – vyrams, 82 533 – moterims. Standartizuotas bendrasis sergamumo rodiklis buvo 30,2 atv. 100 tūkst. gyv., vyrų – 47,4 atv. 100 tūkst. gyv.

Europos Sąjungoje 2008 m. nuo plaučių vėžio mirė 182 932 vyrai. Bendroje onkologinių ligų mirčių struktūroje plaučių vėžys sudaro 26,4 proc. Plaučių vėžio mirtingumo rodiklis – 40,5 atv. 100 tūkst. gyv. Moterų mirė 71 099, jų mirtingumo rodiklis (12,8 atv. 100 tūkst. gyv.) pakilo į antrąją vietą po krūties vėžio.

Lietuvos vyrų pagal amžių standartizuoti 2008 m. rodikliai yra prastesni negu Europos Sąjungos vidurkis: sergamumas – 55,6 atv. 100 tūkst. gyv. (registruoti 1265 nauji atvejai), mirtingumas – 49,8 atv. 100 tūkst. gyv. (1156 mirtys). Tačiau geresni moterų rodikliai (sergamumas – 6,5 atv. 100 tūkst. gyv., mirtingumas – 5,7 atv. 100 tūkst. gyv.) atsvėrė ir bendrusius mūsų šalies rodiklius (atitinkamai 25,9 atv. ir 22,8 atv. 100 tūkst. gyv.).

Lietuvos vyrų plaučių vėžio epidemiologiniai rodikliai verčia skirti daugiau dėmesio šios ligos diagnostikai ir gydymui.

GYVENTOJŲ PATIKRA IR PLAUČIŲ VĖŽIO PROFILAKTIKA

Daugiau nei 90 proc. plaučių vėžio atvejų nulemia rūkymas, todėl metimas rūkyti – vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Kol kas nerasta kitų efektyvių priemonių, padedančių sumažinti tikimybę susirgti plaučių vėžiu ar jo išvengti.

Pagrindinis plaučių vėžio profilaktinės patikros tikslas – sumažinti mirtingumą nuo plaučių vėžio. Atliktų tyrimų duomenimis, krūtinės ąstos 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 m. amžiaus asmenims, rūkantiems pastaruosius 15 metų (≥ 30 pakmečių), reikšmingai sumažino mirtingumą nuo plaučių vėžio 20 proc., ir dabar pagrindinės plaučių vėžio, krūtinės ąstos specialistų, onkologų draugijos rekomenduoja atlikti plaučių vėžio patikrą taikant mažų dozių KT didelės rizikos asmenų grupėje. Siekiant teigiamo patikros naudos ir žalos santykio, nustatyti tokie pagrindiniai plaučių vėžio patikros taikant mažų dozių KT principai: 1) patikra turi būti vykdoma kviečiant ir įtraukiant visus tikslinės grupės žmones su aiškiai apibrėžtais didelės rizikos kriterijais; 2) patikra turi būti vykdoma užtikrinant kokybės kontrolę visuose patikros proceso etapuose; 3) žmonėms, kuriems patikros metu nustatyti patologiniai pakitimai, turi būti sudarytos sąlygos gauti tolesnę 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 procesą siekiant nustatyti programos problemas ir jas išspręsti; 6) nacionalinės plaučių vėžio patikros programos turi būti įgyvendinamos pagal kiekvienos šalies lokalią praktiką, atsižvelgiant į tarptautines įrodymais grįstos praktikos rekomendacijas.

Europos Sąjungoje (ES) vykdomi ilgamečiai klinikiniai atsitiktinių imčių eksperimentiniai tyrimai nėra apibendrinti – kol kas nėra pateikta vienareikšmiškų epidemiologinę programos naudą apibrėžiančių išvadų bei ES plaučių vėžio patikros gairių. Kol kas nėra vieningai priimtų didelės rizikos (rūkymo intensyvumas, amžius, papildomi rizikos veiksniai) asmenų kriterijų, radiologinių (iš jų darinių dydžių, tūrių ir dinamikos) bei kokybės kontrolės ir tolesnės ankstyvosios diagnostikos standartų, leidžiančių užtikrinti kokybišką programos procesą.

Tikėtina, kad netrukus bus apibendrinti Europos Sąjungoje (ES) vykdomi ilgamečiai klinikiniai atsitiktinių imčių eksperimentiniai tyrimai, galutinai įrodyta plaučių vėžio patikros taikant mažų dozių kompiuterinę tomografiją didelės rizikos asmenų grupėje nauda, susijusi su mirštamumo nuo šios ligos sumažėjimu bei pavirtinti plaučių vėžio patikros standartai. Tuomet, tinkamai pasirengus, bus galima planuoti plaučių vėžio patikros programos įdiegimą žvalgomajame Lietuvos regione.

PLAUČIŲ VĖŽIO MORFOLOGINĖ IR MOLEKULINĖ KLASIFIKACIJA BEI DIAGNOSTIKA

Patologinio tyrimo uždaviniai, reikalingi naviko gydymui parinkti, paciento prognozei patikslinti:

- patvirtinti plaučių vėžio diagnozę;
- nustatyti naviko histologinį tipą bei diferenciacijos laipsnį (1 lentelė);

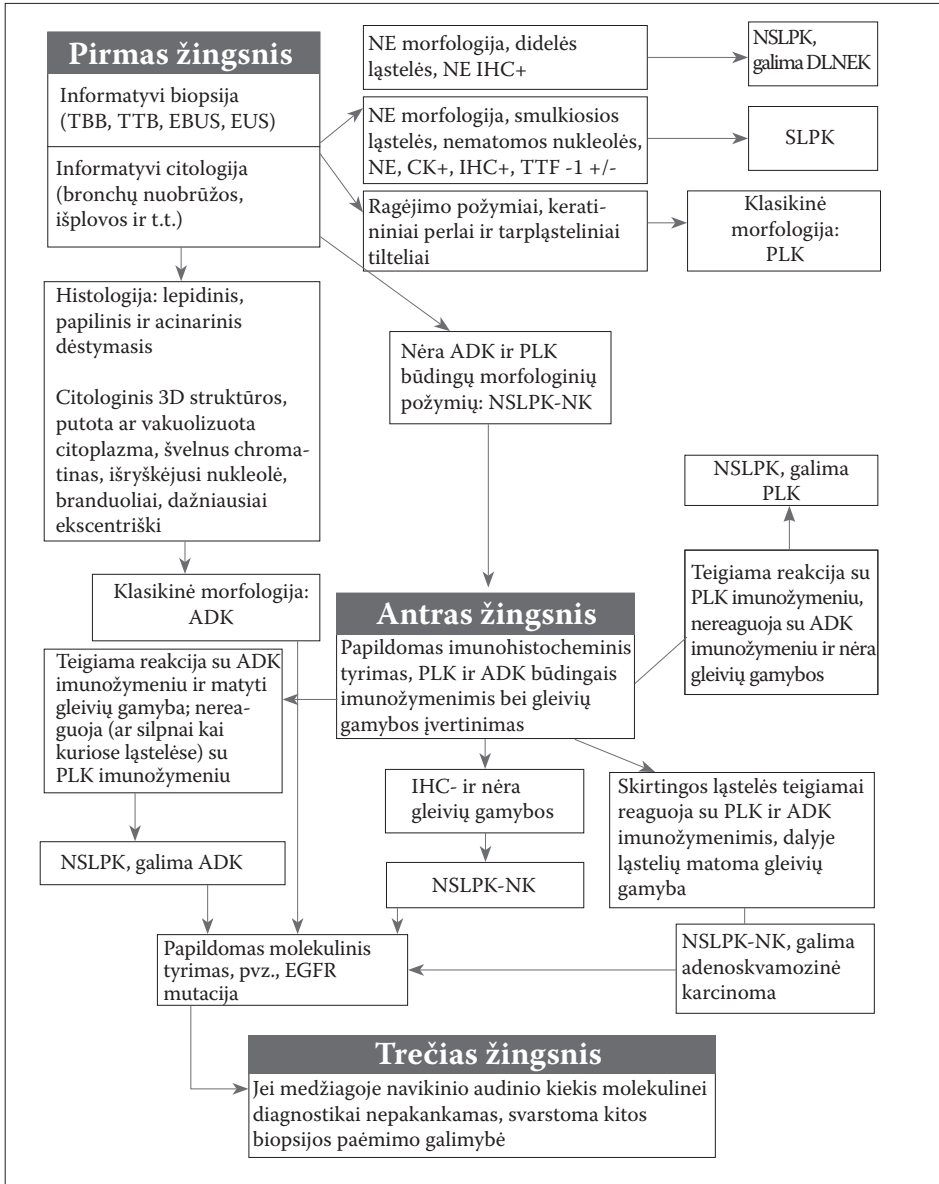
1 lentelė. Naviko diferenciacijos laipsnis (G)

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

- įvertinti išplitimą (pooperacinę stadiją) bei atliktos operacijos radikalumą;
- esant galimybei imunohistocheminiu tyrimu patikslinti navikinių ląstelių imunofenotipą. Plaučių vėžio morfologinė diagnostika grindžiama 2015 metų PSO patvirtinta plaučių navikų klasifikacija ir 2011 metų Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų, Amerikos krūtinės ląstos bei Europos respiratologų draugijų siūloma adenokarcinomų klasifikacija. Morfologiškai plaučių vėžys skiriamas į keturis pagrindinius histologinius tipus (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma), kurie klinikinėje praktikoje atsižvelgiant į plaučių vėžio biologiją, prognozę ir gydymo taktiką grupuojami į nesmulkiųjų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (2 lentelė).

2 lentelė. Histologinė epitelinio plaučių vėžio klasifikacija, PSO 2015

1. Plokščiųjų ląstelių karcinoma: ragėjanti, neragėjanti, bazalioidinė, *in situ*.
2. Adenokarcinoma:
 - *in situ* (navikas iki 3 cm skersmens, invazinio augimo nėra, navikinės ląstelės plinta alveolių spindžiais (lepidinis augimo pobūdis);
 - minimaliai invazinė adenokarcinoma (navikas iki 3 cm skersmens, invazinis komponentas iki 5 mm skersmens);
 - invazinė adenokarcinoma (navikas didesnis nei 3 cm skersmens, arba invazyviai auganti dalis didesnė nei 5 mm):
 - ◇ su vyraujančiu lepidiniu piešiniu,
 - ◇ su vyraujančiu acinariniu piešiniu,
 - ◇ su vyraujančiu solidiniu piešiniu,
 - ◇ su vyraujančiu papiliniu piešiniu,
 - ◇ su vyraujančiu mikropapiliniu piešiniu,
 - ◇ fetalinė,
 - ◇ mucinozinė (koloidinė),
 - ◇ šviesiųjų ląstelių tipo,
 - ◇ žiedinių ląstelių tipo,
 - ◇ žarninio tipo.
3. Neuroendokrininiai navikai:
 - smulkiųjų ląstelių karcinoma;
 - didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma;
 - tipinis karcinoidas;
 - atipinis karcinoidas.
4. Adenoskvamozinė karcinoma.
5. Didelių ląstelių karcinoma.
6. Pleomorfinė karcinoma.
7. Pailgų (šėvinių) ląstelių karcinoma.
8. Gigantinių ląstelių karcinoma.
9. Karcinosarkoma.
10. Pulmonarinė blastoma.
11. Seilių liaukų tipo karcinomos.
12. Kitos ir neklasifikuojamos karcinomos.



1 schema. Diagnostikos 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.

Atlikus smulkiausias biopsijas (transbronchinė biopsija, transtorakalinė biopsija, adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant 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 ir acinarinis ląstelių išsidėstymas). Neradus specifinių navikinio audinio morfologinių požymių, būtina jį iširti imunohistocheminiu būdu naudojant neuroendokrininės kilmės ląstelių navikų, plokščiųjų ląstelių karcinomai ir adenokarcinomai būdingus imunohistocheminius žymenis bei įvertinti gleivių gamybą jame. Atsižvelgiantį gautus rezultatus, nustatomos šios pagrindinės diagnozės (1 schema):

- Plokščiųjų ląstelių karcinoma.
- Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma, galimai plokščiųjų ląstelių karcinoma (jei navikinės ląstelės teigiamai reaguoja su plokščiųjų ląstelių epiteliui būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Adenokarcinoma.
- 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, galimai adenoskvamozinė karcinoma (jei skirtinguose navikinių ląstelių židiniuose vyksta gleivių gamyba ir liaukinis bei plokščiųjų ląstelių epitelis reaguoja su būdingais imunohistocheminiais žymenimis).
- Neuroendokrininės kilmės navikai (smulkųjų ląstelių karcinoma, tipinis/atipinis karcinoidas (jei matoma smulkųjų ar didelių ląstelių neuroendokrininės kilmės navikams būdingų morfologinių požymių, diagnozei patvirtinti būtinas bent vienas teigiamas neuroendokrininės kilmės navikams būdingas imunohistocheminis žymuo).

Vertinant operacines medžiagas remiamasi 2011 metų Tarptautinės plaučių vėžio tyrimų, Amerikos krūtinės ląstos bei Europos respiratologų draugijų siūloma adenokarcinomų klasifikacija bei 2015 metų PSO patvirtinta plaučių navikų klasifikacija, kuriose daug dėmesio kreipiamas į navikinių ląstelių kilmę ir vyraujančią architektūros piešinį. Neradus specifinių morfologinių naviko požymių, atliekami imunohistocheminiai tyrimai, ir navikai gali būti klasifikuojami pagal smulkųjų biopsijų medžiagos vertinimo algoritmą.

Aprašant mikroskopinį tyrimą, nurodomi šie požymiai: navikinio audinio (jei toks yra) ląstelių sudėtis bei struktūra, pagrindžiančios naviko histologinį tipą bei diferenciacijos laipsnį; mitozų, nekrozės, invazijos į kraujagysles, limfagysles bei limfmazgius buvimas; imuninių ląstelių sudėtis, infiltracijos pobūdis, intensyvumas. Jei medžiaga neinformatyvi, nurodoma neinformatyvumo priežastis. Kartu turi būti nurodytas operacinėje medžiagoje vyraujantis navikinių ląstelių architektūros piešinys, aplinkinio plaučių audinio būklė ir jo pokyčiai, rezekcijos kraštų būklė ir kiti radiniai. Diferencinės diagnostikos tikslu papildomai gali būti atliekami histocheminiai ar imunohistocheminiai tyrimai. Žymėjimui dažniausiai naudojami įvairūs citokeratinai (įvairiems epiteliniais navikams atskirti), TTF-1 (atskirti plaučių navikus ir mezoteliomas, metastazes iš kitų organų), kalretininas (adenokarcinomai ir mezoteliomai atskirti), limfoproliferacinių navikų žymenis, neuroendokrininės bei mezenchiminės kilmės navikų žymenis, specifiniai tam tikrų organų navikams būdingi žymenis (tiroglobulinas, PSA, HMB-45 ir kt.).

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

Vien citologinio tyrimo išvados paremta plaučių vėžio diagnozė patvirtinama tik multidisciplininio konsiliumo metu.

Molekuliniai tyrimai. Molekulinių pažeidimų tyrimai vis plačiau taikomi molekulinei plaučių vėžio diagnostikai. Nustatyta, kad molekulinės pažeidimo yra tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinikinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus – EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) geno aktyvuojančiosios mutacijos (tarp baltųjų rasės žmonių šių mutacijų pasireiškimo dažnis siekia 10 proc.) susijusios su klinikiniu EGFR tirozino kinazių inhibitorių veiksmingumu, o anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės – ALK (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) geno translokacija (pažeidimo dažnis 5 proc.) susijusi su klinikiniu ALK tirozino kinazės inhibitoriaus veiksmingumu. Dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų rekomenduojama ištirti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kuomet negalimas lokalus radikalus gydymas), metastazavusiu ar recidyvavusiu ir progresuojančiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazių inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu, afatinibu) ar ALK tirozino kinazės inhibitoriais (krizotinibu, ceritinibu, alektinibu). Rekomenduojama sprendimą dėl I–III stadijos ligonių, kuriems numatomas radikalus gydymas, EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų ištyrimo priimti kiekvienoje gydymo įstaigoje individualiai bendru multidisciplininės komandos aptarimo metu. Pacientų atranka molekuliniais 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, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma neklasifikuojama kitaip ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama tirti ligonius multidisciplininio konsultavimo sprendimu dėl EGFR mutacijų ar ALK translokacijų tais atvejais, jei negalima ekskliuduoti adenokarcinomos komponento ir yra klinikiniai predikciniai tirozino kinazių inhibitorių veiksmingumo veiksniai (jaunas amžius, nerūkė ar buvę lengvi rūkoriai – per metus surūkydavę mažiau nei 15 cigarečių pakelių ir kt.). Jei liga progresuoja gydant ligonius, kuriems nustatytos aktyvuojančios EGFR geno mutacijos, EGFR geno tirozino kinazių inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu, afatinibu), rekomenduojama atlikti pakartotinę plaučių naviko biopsiją arba ištirti laisvą DNR kraujo plazmoje (jei negalima pakartotinę biopsija) dėl įgytos rezistentiškos EGFR geno mutacijos T790M, jei numatomas gydymas trečios kartos EGFR geno tirozino kinazių inhibitoriumi (osimertinibu). Jei laisvos DNR kraujo plazmoje tyrimas neigiamas, rekomenduojama ištirti navikinį audinį. 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 ištyrimo laikas 5 darbo dienas, maksimalus – 10 darbo dienų. Rekomenduojama taikyti audinius tolesniems molekuliniais tyrimams tausojančias tyrimo metodikas. Jei navikinio audinio molekuliniais tyrimams nepakanka ir pakartotinę biopsija negalima, galimas laisvos DNR kraujo plazmoje ištyrimas dėl EGFR geno mutacijų. Rekomenduojama tirti formaliniu fiksuotus į parafiną įlietus audinius, šviežiai šaldytus audinius ar alkoholiu fiksuotus audinius, citologiniai ląstelių blokai taip pat gali būti tiriami dėl EGFR genų mutacijų ar ALK geno translokacijų. Rekomenduojama taikyti patvirtintus EGFR geno mutacijų nustatymo metodus, leidžiančius nustatyti mutacijas, jei navikinių ląstelių audinyje ne mažiau kaip 50 proc., tačiau siektina mažesnio reikiamo navikinių ląstelių kiekio (10–20 proc.). Kadangi būtinas navikinių ląstelių kiekis priklauso nuo taikomų diagnostikos metodų, rekomenduojama kiekvienai laboratorijai, atsižvelgiant į naudojamus diagnostinius metodus, patvirtinti savo būtiną navikinių ląstelių kiekį navikiniame audinyje EGFR geno mutacijos nustatymui. Rekomenduojama ištirti EGFR geno mutacijas, kurios nustatomos ≥ 1 proc. dažniu.

3 lentelė. Plaučių vėžio klinikinių simptomų dažnumas diagnozės nustatymo metu

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio simptomai	Dažnumas (proc.)
Kosulys	45–75
Dusulys	40–60
Svorio mažėjimas	20–70
Krūtinės ląstos skausmas	30–45
Kraujo atkosėjimas	25–35
Kaulų skausmas	6–25
Silpnumas	0–20
Rijimo sutrikimas	0–2
Stridoras	0–2
Nėra	2–5

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

KLINIKINĖ PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA IR IŠPLITIMO VERTINIMAS

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

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

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

Dažniausiai plaučių vėžys metastazuoja į kepenis, kaulus, antinksčius, smegenis, kaklo limfmazgius (5 lentelė). Dauguma pacientų (90 proc.) nurodo klinikinius metastazių simptomus.

4 lentelė. Su plaučių vėžiu susiję dažnesni paraneoplaziniai sindromai

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

Tyrimai

Krūtinės ląstos rentgenografija. Sergant plaučių vėžiu, krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčių nebūna labai retai (tik 2 proc. visų atvejų). Todėl **visiems pacientams, kuriems įtariamas plaučių vėžys, turi būti atlikta krūtinės ląstos rentgenografija.** Gana dažnai matoma netiesioginių rentgeninių plaučių vėžio požymių, pavyzdžiui, obturacinių (iki 37 proc.) ar pleuros pažeidimas (iki 22 proc.).

Kompiuterinė tomografija. Krūtinės ląstos KT pasižymi dideliu jautrumu (89–100 proc.), bet santykinai mažu specifiskumu (56–63 proc.) bei maža neigiama predikcine verte (60–100 proc.). Nepriklausomai nuo požymių krūtinės ląstos rentgenogramoje (-ose) pobūdžio, visiems pacientams, kuriems įtariamas plaučių vėžys, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT su intravenine kontrastine medžiaga, apimant viršutinio pilvo aukšto organus. Krūtinės ląstos KT gali būti atliekama prieš plaučių vėžio intervencinius diagnostinius tyrimus (pvz., bronchoskopiją ar transtorakalinę plaučių audinio biopsiją). Galvos smegenų KT atliekama įtariant naviko metastazes galvos smegenyse.

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) nėra rekomenduojama kaip rutininis tyrimas, išskyrus Pancoasto vėžio (*superior sulcus*) atvejus lokaliai naviko išplitimui (į nervinius rezginius, stuburą) įvertinti.

5 lentelė. Plaučių vėžio atokiosios (ekstrapulmoninės) metastazės

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

* Besimptomės, autopsijos duomenimis.

6 lentelė. Tarpuplaučių limfmazgių medžiagos paėmimo metodų diagnostinis jautrumas ir specifiskumas

Medžiagos paėmimo būdai	Jautrumas (proc.)	Specifiškumas (proc.)
Transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija, atlikta akilai	78	99
Transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant endobronchinio ultragarsu	79–95	99–100
Adatinė aspiracinė biopsija, atlikta kontroliuojant endoskopiniu ultragarsu	78–87	96–98
Mediastinoskopija	86	100

Pozitronų emisijos tomografija naudojant fluorodeoksigliukozę su kompiuterine tomografija (FDG PET-KT) atliekama pagal LR SAM patvirtintas indikacijas šiais atvejais: 1) planuojant radikalų gydymą; 2) ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai KT tyrimas nepakankamai informatyvus; 3) pavienis (solitarinis) plautyje nuo 1 cm iki 3 cm dydžio esant vidutinei (5–60 proc.) piktybiškumo tikimybei ir nesant morfologinio darinio patvirtinimo prieš numatomus invazinius tyrimus ir (ar) radikalų chirurginį gydymą; 4) prieš numatomą radikalų pirminio ar lokaliai recidyvusio plaučių vėžio spindulinį gydymą švitinimo tūriui optimizuoti.

Kaulų scintigrafija atliekama tik esant metastazių kauluose klinikinių simptomų bei metastazių kauluose dinamiškai vertinti, kai taikoma chemoterapija ar spindulinis gydymas.

Kaulų radionuklidinė kompiuterinė tomografija su kompiuterine tomografija (RKT-KT) atliekama norint išvengti kaulų scintigrame matomų pokyčių klaidingai teigiamos (30–60 proc.) interpretacijos ir kai tikslinga įvertinti kaulinės struktūros rentgeninius pokyčius patologinio židinio srityje.

Viso kūno scintigrafija ir RKT-KT (angl. SPECT-CT) naudojant somatostatino receptorių analogus atliekama tik neuroendokrininės kilmės plaučių navikų išplitimui įvertinti.

Perfuzinė plaučių scintigrafija atliekama tik tuo atveju, kai numatoma pulmonektomija ir dėl gretutinės plaučių patologijos, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), reikia įvertinti, ar pakaks vieno funkcionuojančio plaučio gyvybinėms organizmo funkcijoms užtikrinti.

Pilvo viršutinio aukšto echoskopija atliekama atokiosioms plaučių vėžio metastazėms (kepenyse, antinksčiuose, inkstuose ir kitur) nustatyti, tačiau nėra pasirinkimo metodas vertinant atsaką į gydymą.

Spirometrija atliekama prieš invazinius tyrimus: bronchoskopiją, transbronchinę, transtorakalinę biopsijas, torakoskopiją ir kitus; įtarus kitas gretutines kvėpavimo sistemos ligas, pvz., astmą ir kt.

Bronchoskopija. Bronchoskopinio tyrimo vertė priklauso nuo darinio lokalizacijos. Pavyzdžiui, esant centrinės lokalizacijos vėžiui, šio tyrimo diagnostinis jautrumas siekia 88 proc. Diagnostinis jautrumas didžiausias, kai tiriamosios medžiagos gaunama keliais būdais: kartu su endobronchine ar transbronchine biopsine medžiaga paimama ir bronchų išplovų, o esant matomų pokyčių, medžiagos šepetėliu.

Endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endobronchial ultrasound, EBUS*) taikomas broncho sienelėi ir struktūroms šalia trachėjos bei pagrindiniams bronchams vizualizuoti ir transbronchinei adatinei aspiracinei biopsijai iš galimai patologinių darinių atlikti. Šis tyrimo metodas taikomas plaučių vėžio diagnostikai ir išplitimui į tarpuplaučio limfmazgius įvertinti.

Endoskopinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endoscopic ultrasonography, EUS*) naudojamas užpakalinio tarpuplaučio per stemplės sienelę ir viršutinio retroperitoneumo organų (kairiojo antinksčio, kairiosios kepenų skilties, pilvo ertmės limfmazgių) per skrandžio sienelę vizualizacijai ir adatinei aspiracinei biopsijai atlikti. Šis tyrimo metodas taikomas plaučių vėžio išplitimui į tarpuplaučio limfmazgius ir (ar) atokiosioms metastazėms įvertinti.

Autofluorescencinė bronchoskopija pagerina ankstyvųjų stadijų plaučių vėžio diagnostiką, tačiau kol kas ji dar nėra standartinis diagnostinis tyrimas.

Transtorakalinė plaučių audinio biopsija, esant periferiniam plaučių pažeidimui, atliekama kontroliuojant ultragarsu, rentgenu ar KT. Transtorakalinės plaučių audinio biopsijos diagnostinis jautrumas didesnis nei transbronchinės biopsijos – siekia net 92 proc., tačiau galimi ir klaidingai neigiami rezultatai (25 proc.).

Pleuros ertmės punkcija, skirta paimti pleuros punktato citologiniam tyrimui, ar pleuros biopsija (jei citologiniu pleuros punktato tyrimu piktybinių ląstelių nerandama) padeda patikslinti piktybinio proceso išplitimą.

Vaizdo torakoskopija, kurios metu paimama medžiagos histologiniam ar citologiniam tyrimams, atliekama tais atvejais, kai negalima diagnozės patikslinti kitais, lengvesniais metodais. Vaizdo torakoskopija pasižymi dideliu diagnostiniu jautrumu (97–100 proc.).

Mediastinoskopija atliekama plaučių vėžio diagnozei nustatyti bei išplitimui įvertinti, kai to negalima padaryti kitais metodais. Mediastinoskopijos metu paėmus biopsinės medžiagos galima įvertinti tarpuplaučio paratrachėjinius, pretrachėjinius ir priekinius subkarininius limfmazgius. Kiti limfmazgiai (aortopulmoniniai, preaortiniai, paraezofaginiai, apatiniai plaučių raiščio, užpakaliniai subkarininiai) gali būti įvertinami torakoskopijos, endoskopinio ar endobronchinio ultragarsinio tyrimo, perkutaninės biopsijos, kontroliuojamos KT, ar kaklinės mediastinoskopijos metodais. 7 lentelėje pateikti įvairių tarpuplaučio limfmazgių medžiagos paėmimo metodų diagnostinis jautrumas ir specifškumas.

Citologinio skreplių tyrimo diagnostinis jautrumas labai įvairuoja: nuo 10 iki 97 proc. Jautrumas didelis tik tada, jei laikomasi griežtų bandinio paėmimo reikalavimų, o kasdienėje praktikoje tai sunkiai įgyvendinama. Todėl šis tyrimas taikytinas esant centrinės lokalizacijos navikui, kai yra kontraindikacijų atlikti invazinius tyrimus.

Seruminiai naviko žymenys, kaip antai: citokeratino 19 fragmentas (CYFRA 21-1), karcinoembrioninis antigenas (CEA), neuronui specifinė enolazė (NSE) ir kiti, buvo tiriami kaip plaučių vėžio diagnostiniai, predikciniai ir prognoziniai rodikliai, tačiau dėl nepakankamo specifškumo bei jautrumo klinikinėje praktikoje dabar nebenaudojami.

7 lentelė. Plaučių vėžio grupavimas pagal stadijas

Stadija	T kategorija	N kategorija	M kategorija
Slapta	TX	N0	M0
O	Tis	N0	M0
IA	T1a,b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a,b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Bet kuris T	N3	M0
IV	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a,b

Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostikos rekomendacijos

Darinys plautyje apibrėžiamas taip: tai sferinis, gerai apribotas, apsuptas normalaus plaučių audinio ar besiribojantis su pleura židinis, kurio dydis – 3 cm ar mažiau, nesukeliantis atelektazės, šaknų limfadenopatijos ar pleurito. Dariniai gali būti pavieniai (solitariniai) ar dauginiai. Dariniai skiriami į solidinius bei subsolidinius. Subsolidiniai dariniai skirstomi į iš dalies solidinius (dariniai su solidiniu komponentu ir „matinio stiklo“ požymiu, kurio dydis – 3 cm ar mažiau) bei darinius vien tik su „matinio stiklo“ požymiu. Darinio dydis matuojamas KT ašiniuose vaizduose plaučių parenchimos lange. Darinio dydžiu laikomas darinio didžiausias matmuo. Darinio tūris apskaičiuojamas plaučių parenchimos lange naudojantis standartizuotais darbastotėse įdiegtos programinės įrangos paketais.

Jei yra dauginiai dariniai, piktybiškumo tikimybė apskaičiuojama pagal didžiausią darinį. Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostika, kad pacientas būtų optimaliai ir standartizuotai ištirtas, vykdoma daugiadisciplininės komandos, į kurią įeina gydytojas pulmonologas, gydytojas radiologas, esant reikalui, gydytojas krūtinės ląstos chirurgas.

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 ir daugiau metų, įvertinus darinio skersmens matavimus, ir vienerius ar daugiau metų, įvertinus darinio tūrio matavimus.

Nustačius solidinių darinių, kurių dydis nuo 5 mm iki 8 mm ar tūris nuo 80 mm³ iki 300 mm³, plaučiuose rekomenduojamas stebėjimas atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją.

Solidinių darinių plaučiuose stebėjimo rekomendacijos

Jei turima ankstesnių radiologinių tyrimų vaizdus ar pradinio tyrimo metu solidinis darinys yra nuo 5 mm iki 8 mm dydžio ar nuo 80 mm³ iki 300 mm³ tūrio, rekomenduojamas atitinkamai įvertinimas dinamikoje arba stebėjimas atliekant krūtinės ląstos KT. Rekomenduojama dinamikoje vertinti darinio tūrio (teiktina pirmenybė) ar skersmens pokyčius. Jei darinio dydis yra nuo 5 mm iki 6 mm, rekomenduojama apskaičiuoti tūrio padvigubėjimo laiką, atliekant krūtinės ląstos KT po 1 metų. Jei darinio dydis 6 mm ir daugiau ar tūris 80 mm³ ir daugiau, rekomenduojama apskaičiuoti tūrio padvigubėjimo laiką, atliekant krūtinės ląstos KT po 3 mėnesių ir 1 metų. 25 ir daugiau proc. laikomi reikšmingu darinio tūrio pokyčiu. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 3 mėnesių ar 1 metų yra 400 dienų ar mažiau arba yra reikšmingas darinio augimas, tikslingas tolesnis ištyrimas. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 1 metų yra nuo 400 iki 600 dienų, rekomenduojamas stebėjimas kasmet atliekant krūtinės ląstos KT arba tolesnis ištyrimas priklausomai nuo paciento pasirinkimo. Jei darinio tūrio padvigubėjimo laikas atlikus krūtinės ląstos KT po 1 metų yra daugiau nei 600 dienų, stebėjimas nutraukiamas arba paliekamas kasmet atliekant krūtinės ląstos KT priklausomai nuo paciento pasirinkimo. Jei darinio dydis nekinta (tūrio pokytis <25 proc.), stebėjimas nutraukiamas. Jei darinio, kurio dinamika atliekama vertinant tik skersmens pokyčius, dydis išlieka stabilus po 1 metų, rekomenduojamas bendras stebėjimo laikas 2 metai. Jei darinys išlieka stabilus, tolesnis stebėjimas nerekomenduojamas.

Solidinių darinių, kurių dydis daugiau kaip 8 mm ar tūris daugiau kaip 300 mm³, plaučiuose rekomendacijos

Krūtinės KT nustatčius didesnį kaip 8 mm ar 300 mm³ darinį plaučiuose, pirmiausia, kaip minėta, įvertinama kalcifikacijos pobūdis. Jei darinio kalcifikacija nepiktybinio pobūdžio tolesni tyrimai nerekomenduojami. Jei nėra darinio nepiktybinės kalcifikacijos ir duomenų apie darinio dydžio pokyčius, rekomenduojama su pacientu aptarti galimų invazinių bei chirurginių procedūrų riziką ir naudą bei 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 – Mayo klinikos, Brock universiteto, Herder ir kitas. Solidinio darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Mayo klinikos formulę buvo viena pirmųjų formulių, pasiūlytų Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegijos bei naudojama šiuo metu Lietuvoje atrenkant pacientus PET/KT tyrimui.

Darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Mayo klinikos formulę:

$$p = e^x / (1 + e^x), \text{ kur } x = -6,8272 + (0,0391 \times \text{amžius}) + (0,7917 \times \text{rūkymas}) + (1,3388 \times \text{vėžys}) + (0,1274 \times \text{skersmuo}) + (1,0407 \times \text{spikulės}) + (0,7838 \times \text{lokalizacija})$$

Amžius (metais); rūkymas (0 – nerūkantis, 1 – rūkantis ar metęs rūkyti); vėžys (0 – nebuvo nustatytas ekstratorakalinis vėžys daugiau nei prieš 5 metus; 1 – buvo nustatytas ekstratorakalinis vėžys daugiau nei prieš 5 metus); skersmuo (milimetrais); spikulės (0 – jei darinio krašte nėra spikulių; 1 – jei darinio krašte yra spikulių); lokalizacija (0 – jei darinys ne viršutinėje skiltyje; 1 – jei darinys viršutinėje skiltyje).

Solidinio darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Mayo klinikos formulę turi keletą trūkumų: piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas rėmėsi krūtinės ląstos rentgeniniu, o ne kompiuterinės tomografijos, tyrimu, tai buvo vieno klinikinio centro analizė atlikta prieš keliasdešimt metų su ribotu kiekiu duomenų. Remiantis Mayo 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 remiantis Didžiosios Britanijos krūtinės ląstos ligų draugija peržiūrėjo solidinių darinių diagnostikos rekomendacijas ir pasiūlė taikyti naujas solidinių darinių piktybiškumo tikimybės apskaičiavimo pagal Brock universiteto ir Herder formules, kurių informatyvumas, įvertinant piktybiškumo tikimybę, yra didesnis nei Mayo klinikos formulės.

Darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Brock klinikos 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 – darinys su „matinio stiklo“ požymiu, 0,377 – iš dalies solidinis, 0 – solidinis); lokalizacija (0 – jei darinys ne viršutinėje skiltyje; 0,6581 – jei darinys viršutinėje skiltyje); darinių kiekis (skaičius); spikulės (0 – jei darinio krašte nėra spikulių; 0,7729 – jei darinio krašte yra spikulių).

Darinio piktybiškumo tikimybės apskaičiavimas pagal Herder formulę:

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

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

Jei piktybiškumo tikimybė, apskaičiuota pagal Herder formulę, yra mažesnė nei 10 proc., rekomenduojamas stebėjimas 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 ar radiodažnuminė abliacija).

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 ir daugiau metų.

Jei subsolidinis darinys yra didesnis nei 5 mm dydžio, vertinami dinamikoje ankstesni radiologiniai vaizdai. 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 dinamikoje po 3 mėnesių. Jei subsolidinis darinys išnyko, tolesnis stebėjimas nereikalingas. Jei stebimi reikšmingi subsolidinio darinio dydžio ir/ar morfologijos pokyčiai, rekomenduojama to-

lesnė chirurginė darinio ekscizija ir gydymas ar nechirurginiai gydymo metodai (stereotaksinis spindulinis gydymas ar radiodažnuminė abliacija).

2 mm ir daugiau bendro subsolidinio darinio ar jo solidinės dalies ilgiausios ašies padidėjimas 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 daugiau.

Jei subsolidinis darinys išlieka stabilus po 3 mėnesių, rekomenduojama įvertinti piktybiškumo tikimybę, apskaičiuotą pagal Brock universiteto formulę, kartu vertinant ir kitus piktybiškumo rizikos veiksnius.

Jei piktybiškumo tikimybė, apskaičiuota pagal Brock universiteto formulę, yra mažesnė nei 10 proc., rekomenduojamas stebėjimas atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją po 1, 2 ir 4 metų. Jei piktybiškumo tikimybė didesnė nei 10 proc. arba nustatomi kiti piktybiškumo rizikos veiksniai (solidinio komponento dydis iš dalies solidiniame darinyje, pleuros pažeidimas (angl. *pleural indentation*), pūselės 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, procesui stebėti taikoma ta pati KT tyrimo metodika. Atliekant morfologinę diagnostiką pirmenybė teikiama chirurginiams metodams, nes transtorakalinės ar transbronchinės biopsijos diagnostinė vertė maža, ypač kai dariniai nedideli.

Satelitinių, dauginių pirminių plaučių navikų ir metastazių plaučiuose diagnostikos kriterijai (rodo didesnę tikimybę)

Darinys, tikėtina, satelitinis, jei jis yra to paties histologinio tipo ir toje pačioje plaučio skiltyje kaip ir pirminis plaučių vėžys, nesant atokiųjų metastazių.

Dariniai, tikėtina, sinchroniniai pirminiai, jei yra skirtingos morfologijos (skirtingo histologinio tipo ar skirtingos molekulinės genetinės charakteristikos, ar susiformavę iš atskirų *carcinoma in situ* židinių) arba to paties histologinio tipo, bet atskirti anatomiškai (navikai skirtingose plaučių skiltyse ir nėra tarpuplaučio limfmazgių pažeidimo, nėra atokiųjų metastazių).

Dariniai, tikėtina, metachroniniai pirminiai, jei yra skirtingos morfologijos (skirtingo histologinio tipo ar skirtingos molekulinės genetinės charakteristikos ar susiformavę iš atskirų *carcinoma in situ* židinių) arba to paties histologinio tipo, bet atskirti laiko (4 ar daugiau metų laikotarpis ir nėra atokiųjų metastazių).

Darinys, tikėtina, – hematogeninė metastazė, jei jis to paties histologinio tipo esant dauginių atokiųjų metastazių arba yra skirtingose plaučių skiltyse esant tarpuplaučio limfmazgių pažeidimui, arba praėję mažiau kaip 2 metai.

Plaučių vėžio išplitimo vertinimas

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

Plaučių vėžio 7-oji TNM klasifikacija (2009)**T – pirminis navikas:**

Tx – pirminio naviko neįmanoma įvertinti arba naviko diagnozė patvirtinta piktybinių ląs-telių buvimu skrepliuose ar bronchų išplovose, tačiau ne radiologiniu tyrimu ar bronchoskopija.

T0 – pirminio naviko nėra.

Tis – *carcinoma in situ*.

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

T1a – naviko didžiausias matmuo ≤ 2 cm¹.

T1b – naviko didžiausias matmuo > 2 cm, bet ≤ 3 cm.

T2 – navikas > 3 cm, bet ≤ 7 cm; arba navikui būdingas bet kuris iš šių požymių²:

- išplitęs į pagrindinį bronchą ≥ 2 cm keteros;
- infiltravęs į plautinę pleurą;
- susijęs su atelektaze ar obstrukcine pneumonija, plintančia į vartų sritį, bet neapėmusia viso plaučio.

T2a – naviko didžiausias matmuo > 3 cm, bet ≤ 5 cm.

T2b – naviko didžiausias matmuo > 5 cm, bet ≤ 7 cm.

T3 – navikas > 7 cm arba tiesiogiai infiltravęs į bet kurią iš šių struktūrų:

- krūtinės sieną (taip pat ir *superior sulcus* navikus), diafragmą, *n. phrenicus*, tarpuplaučio pleurą, pasieninį perikardą;
- pagrindinio broncho navikas, nutolęs nuo trachėjos keteros (carina) < 2 cm¹, bet jos neapėmęs;
- susijęs su viso plaučio atelektaze ar obstrukcine pneumonija;
- atskiri (-as) naviko mazgai (-as) toje pačioje skiltyje;

T4 – bet kokio dydžio navikas, infiltravęs į bet kurią iš šių struktūrų:

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

N – metastazės sritiniuose limfmazgiuose:

NX – metastazių sritiniuose limfmazgiuose neįmanoma įvertinti.

NO – metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra.

N1 – yra metastazių tos pačios pusės peribronchiniuose ir (ar) vartų limfmazgiuose bei plaučio (tarpuskiltiniuose, skiltiniuose, segmentiniuose, subsegmentiniuose) limfmazgiuose, taip pat tiesioginė naviko invazija į limfmazgius.

N2 – yra metastazių tos pačios pusės viršutinio tarpuplaučio (aukščiausiam (-iuose) tarpuplaučio, viršutiniame (-iuose) paratrachėjiniame (-iuose), pre- ir retrotrachėjiniame (-iuose), apatiniame (-iuose) paratrachėjiniame (-iuose), subaortiniame (-iuose), paraaortiniame (-iuose) (kylančiosios aortos) limfmazgyje (-iuose) ir (ar) apatinio tarpuplaučio (subkariniame (-iuose), paraezofaginiame (-iuose) (žemiau trachėjos keteros), plaučių raiščio) limfmazgiuose.

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

M – atokiosios metastazės:

MX – atokiųjų metastazių neįmanoma įvertinti.

MO – atokiųjų metastazių nėra.

M1 – yra atokiųjų metastazių:

M1a – atskiri (-as) naviko mazgai (-as) kitame plautyje;

– naviko mazgai pleuroje, piktybinis pleuritas ar perikarditas³;

M1b – yra atokiųjų metastazių

¹ Retai pasitaikantis bet kurio dydžio navikas, plintantis tik bronchų siena, kuris gali nusitęsti proksimaliai į pagrindinį bronchą, taip pat klasifikuojamas kaip T1a; ² T2 navikai, turintys šiuos požymius, klasifikuojami kaip T2a, jei naviko dydis ≤ 5 cm ar dydžio negalima įvertinti, ir kaip T2b, jei naviko dydis > 5 cm, bet ≤ 7 cm; ³ daugeliu atveju esant plaučių vėžiui skystis pleuros ar perikardo ertmėje esti piktybinis. Retais atvejais kartotiniai citologiniai pleuros ar perikardo punktato tyrimai dėl piktybinių ląstelių būna neigiami, punktato skystis nekruvinas ir nėra eksudatui būdingų požymių. Jei priimamas klinikinis sprendimas, kad skystis nėra piktybinis, jis klasifikuojamas kaip M0.

Įvertinus T, N ir M ir (ar) pT, pN ir pM, nustatoma plaučių vėžio stadija (8 lentelė). Klinikinė stadija yra svarbi parenkant pradinį gydymą ir vertinant jo veiksmingumą, patologinė – tiksliau numato ligos prognozę (9 lentelė). Jei abejojama, kurią T, N ar M kategoriją nustatyti, pasirenkama mažesnė.

Nustatytos TNM kategorijos bei ligos stadija vėliau nekeičiamos.

Klinikinėje praktikoje vertinant galimybę taikyti radikalų spindulinį gydymą pagal Europos medicinos onkologų sąjungos (ESMO) klasifikacinius kriterijus smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys skiriamas į:

- 1) neišplitusį (angl. *limited*, lot. *non generalisatum*) – vėžys yra viename plautyje, apimantis tarpuplaučio, tos pačios pusės viršraktikaulinius, tos pačios ar priešingos pusės plaučių šaknies limfmazgius;
- 2) išplitusį (angl. *extensive*, lot. *generalisatum*) – visi kiti atvejai, taip pat esant metastazėms tame pačiame plautyje ir piktybiniam pleuritui.

Plaučių vėžio diagnostikos principai

1. Gydytojas, įtaręs plaučių vėžį ir atlikęs tyrimus pagal savo kompetenciją, siūnčia pacientą nustatyti plaučių vėžio diagnozės pas gydytoją pulmonologą į tas sveikatos priežiūros paslaugas teikiančias asmens sveikatos priežiūros įstaigas, kuriose vykdoma plaučių vėžio diagnostika ir kompleksinis gydymas, yra patyrusių ir kvalifikuotų gydytojų specialistų (gydytojo pulmonologo, gydytojo radiologo, gydytojo patologo, gydytojo krūtinės chirurgo, gydytojo onkologo chemoterapeuto, gydytojo onkologo radioterapeuto ir kitų) daugiadisciplinė komanda.
2. Gydytojas pulmonologas organizuoja paciento tyrimą, nustato plaučių vėžį ir jo išplitimą pagal TNM klasifikaciją ir stadijas.
3. Vėžio diagnozė patvirtinama histologiniu tyrimu.
4. Reikia paimti pakankamai diagnostinės medžiagos, kad užtektų morfologiniam (konkrečiam histologiniam tipui) bei molekuliniam genetiniam tyrimui.
5. Vien pagal citologinio tyrimo duomenis vėžio diagnozė gali būti nustatyta tik gydytojų konsiliumo sprendimu, kai taikant visus galimus diagnostikos metodus nepavyksta nustatyti histologinės diagnozės ar šių metodų negalima taikyti dėl sunkios ligonio būklės.
6. Esant sunkiai ligonio būklei, kai neįmanoma atlikti reikalingų tyrimų ir planuojamas tik simptomus lengvinantis gydymas, plaučių vėžio diagnozė nustatoma gydytojų konsiliumo sprendimu netvirtinant diagnozės morfologiniais (histologiniais ar citologiniais) duomenimis.

8 lentelė. Plaučių vėžiu sergančių ligonių 5 metų išgyvenamumas (pagal klinikinę 7-ą TNM klasifikaciją)

Stadija	5 metų išgyvenamumas (proc.)	
	Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys	Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys
IA	50	38
IB	43	21
IIA	36	38
IIB	25	18
IIIA	19	13
IIIB	7	9
IV	2	1

9 lentelė. Sritinių limfmazgių klasifikacija

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

Plaučių vėžio diagnozei nustatyti ir išplitimui įvertinti atliekama daug tyrimų.

I. Tyrimai plaučių vėžiui diagnozuoti:

1. Klinikinis tyrimas.
2. Klinikiniai ir biocheminiai kraujo tyrimai (bendrasis kraujo tyrimas, kalis, šlapalas, kreatininas, alanintransferazė, asparagintransferazė, šarminė fosfatazė, kalcis).
3. Skreplių citologinis tyrimas, jei yra sekreto ir jei dėl sunkios paciento būklės negalima atlikti invazinių tyrimų.
4. Krūtinės ląstos rentgenografija – tiesinė ir šoninė (rentgenogramos atliktinos, jei simptomai be aiškios priežasties yra užsitęšę ilgiau kaip tris savaites, atkosėjus kraujo – tuoj pat).
5. Krūtinės ląstos KT – kai kliniškai įtariamas vėžys ir nėra rentgenologinių pakitimų ar rentgenograma nepakankamai informatyvi.
6. Bronchoskopija paimti medžiagos citologiniam (bronchų išplovos, nuobružos, aspiracinė medžiaga) ir histologiniam (endobronchinė, transbronchinė biopsija) tyrimui.

7. Transtorakalinė plaučių audinio biopsija.
8. Plaučių audinio biopsija vaizdo torakoskopijos ar torakotomijos metu, jei anksčiau minėtais tyrimo metodais nepavyksta nustatyti diagnozės.
9. Esant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atkryčiui ar progresavimui, svarstyti naviko biopsijos pakartojimo klausimą, ypač jei prieš tai buvo taikyta taikinių terapija (pvz., EGFR tirozino kinazių inhibitoriais) galimam atsparumui nustatyti ir tolesniam gydymui parinkti.

II. Tyrimai intratorakaliniams plaučių vėžio išplitimui įvertinti:

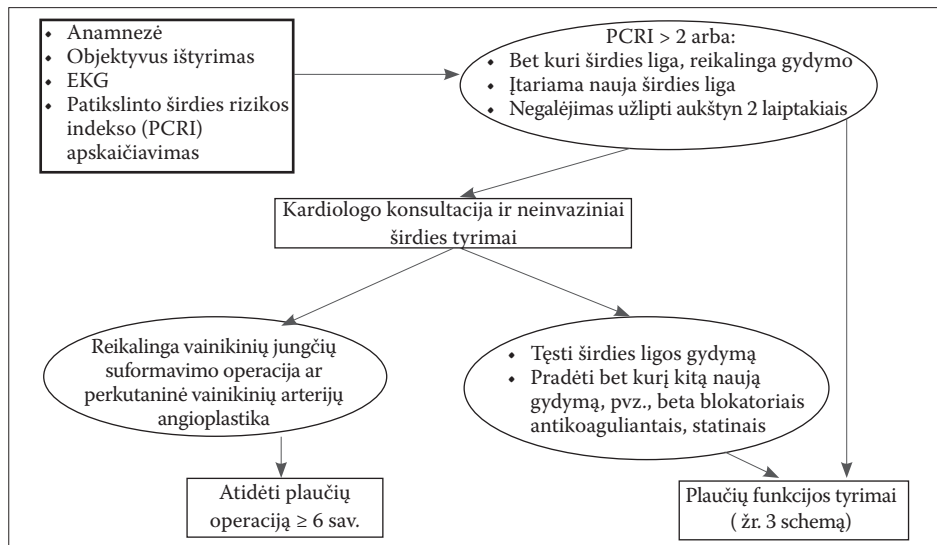
1. Krūtinės ląstos KT.
2. Krūtinės ląstos MRT (Pancoasto vėžio atveju, kai numatomas radikalus chirurginis gydymas).
3. PET-KT (kai numatomas radikalus gydymas).
4. Tarpuplaučio limfmazgių adatinė aspiracinė biopsija (atlikta aklai arba kontroliuojant endobronchiniu ar endoskopiniu ultragarsu), teiktina pirmenybė), jei padidėję ir (ar) metaboliškai PET/KT aktyvūs tarpuplaučio limfmazgiai bei numatomas radikalus gydymas. Jei tarpuplaučio limfmazgiai PET/KT tyrimo metu metaboliškai neaktyvūs, rekomenduojama atlikti tarpuplaučio limfmazgių adatinę aspiracinę biopsiją (atlikta aklai arba kontroliuojant endobronchiniu ar endoskopiniu ultragarsu (teiktina pirmenybė)), jei navikas yra didesnis nei 3 cm ilgojoje ašyje, centrinis navikas, kliniškai nustatomi padidėję šaknies limfmazgiai, KT nustatomi limfmazgiai didesni nei 1 cm trumpojoje ašyje bei numatomas radikalus gydymas.
5. Mediastinoskopija ar mediastinotomija, jei padidėję tarpuplaučio limfmazgiai ir numatomas radikalus chirurginis gydymas ir neinformatyvi tarpuplaučių limfmazgių adatinė aspiracinė biopsija, atlikta aklai ar kontroliuojant endobronchiniu ar endoskopiniu ultragarsu.
6. Pleuros ertmės punkcija ir punktato citologinis ištyrimas, jei reikia, atliekama ir pleuros biopsija.
7. Vaizdo torakoskopija, jei kartotinės pleuros ertmės punkcijos nepatvirtina pleurito piktybinės kilmės, arba vėžio išplitimui patikslinti, kai tai gali turėti įtakos gydymo taktikai.

III. Tyrimai plaučių vėžio atokiosioms metastazėms nustatyti:

1. Pilvo viršutinio aukšto echoskopija.
2. Pilvo viršutinio aukšto KT, jei echoskopija neinformatyvi.
3. Padidėjusių limfmazgių ar pavienės atokiosios metastazės punkcinė biopsija, kai tai gali turėti įtakos gydymo taktikai.
4. Galvos KT ir (ar) MRT (teiktina pirmenybė) – įtariant metastazes galvos smegenyse ar planuojant radikalų lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą.
5. Kaulų scintigrafija ir RKT-KT (esant galimybei) arba rentgenogramos (įtariant metastazes kauluose).
6. Kaulų čiulpų punkcija ar trepanobiopsija (įtariant metastazės kaulų čiulpuose).
7. Viso kūno scintigrafija ir RKT-KT naudojant somatostatino receptorių analogus neuroendokrininės kilmės plaučių navikų išplitimui vertinti.

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

1. EKG, dvimatė ehokardiografija 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*



2 schema. Plaučių vėžiu sergančio ligonio širdies ir kraujagyslių sistemos būklės įvertinimas prieš plaučių rezekciją

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;
- priešoperacinis kreatinino kiekis kraujo serume $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 2,0 \text{ mg/dl}$).

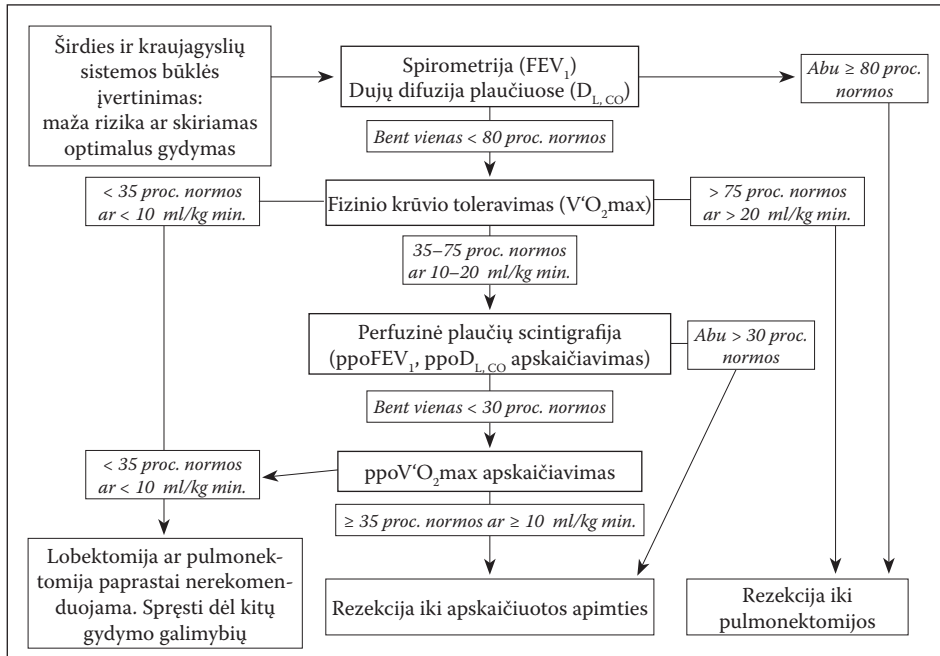
Kai šis indeksas didesnis nei 2, pacientas nuolat vartoja vaistus nuo širdies ligos, įtariama nauja širdies liga ar pacientas nepajėgia užlipti be sustojimo dviem laiptakiais, reikalinga gydytojo kardiologo konsultacija (2 schema). Jei reikia, atliekami kiti tyrimai širdies būklei vertinti, kaip antai: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

2. Kvėpavimo sistemos funkcijos įvertinimas, jei numatomas chirurginis gydymas, vykdomas pagal algoritmą (3 schema).

Plaučių vėžio diagnozės formulavimas

Rašant plaučių vėžio diagnozę nurodoma:

1. Plaučių vėžio grupė: nesmulkiųjų ar smulkiųjų ląstelių. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nurodomas histologinis naviko tipas: adenokarcinoma (*adenocarcinoma*), plokščiųjų ląstelių (*planocellulare*), didelių ląstelių (*macrocellulare*), adenoskvamozinė (*adenoplanocellulare*).



3 schema. Plaučių vėžiu sergančio ligoonio kardiopulmoninės būklės įvertinimas prieš plaučių rezekciją

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; D_{L,CO} – difuzinis plaučių pajėgumas; V'O_{2max} – maksimalus deguonies sunaudojimas; ppo – prognozuojamas pooperacinis.

ppoFEV₁, ppoD_{L,CO}, ppoV'O_{2max} rodikliai apskaičiuojami pagal formules:

1) planuojant pulmonektomiją – perfuzine scintigrafija ar kiekybine krūtinės łaštos KT įvertinama plaučių kraujotaka ir apskaičiuojama $ppoFEV_1$, $ppoD_{L,CO}$ ar $ppoV'O_{2max}$ = priešoperacinis rodmenis dydis $x (1 - \text{dalis visos plaučių perfuzijos, kurią sudaro planuojamo pašalinti plaučio perfuzija})$;

2) planuojant lobektomiją – bronchoskopija ar krūtinės łaštos KT įvertinamas neobtuotų segmentų skaičius ir apskaičiuojama $ppoFEV_1$, $ppoD_{L,CO}$ ar $ppoV'O_{2max}$ = priešoperacinis rodmenis dydis $x (1 - a/b)$; a – neobtuotų planuojamų pašalinti segmentų skaičius, b – bendras neobtuotų segmentų skaičius.

ppoFEV₁ ir ppoD_{L,CO} dydis išreiškiamas normos procentais, ppoV'O_{2max} – absoliučiais skaičiais ir normos procentais.

2. TNM klasifikacija (jei atlikta operacija – patloginė TNM) ir stadija (smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju dar nurodoma, vėžys neišplitęs ar išplitęs).

3. Nurodoma atokiųjų metastazių lokalizacija.

Plaučių vėžio diagnostika pavyzdžiai

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

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

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

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

RADIOLOGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO DINAMIKOS IR GYDYMO POVEIKIO VERTINIMAS

Krūtinės ląstos rentgenografijos atlikimo ir įvertinimo protokolas

Krūtinės ląstos rentgenogramos atliekamos:

1. Įtarus plaučių vėžį – tyrimas atliekamas būtinai tiesine ir šonine projekcijomis.
2. Vertinant atsaką į gydymą (pirmenybė teiktina KT tyrimui).
3. Vertinant plaučių vėžio dinamiką ir komplikacijas.

Siuntime atlikti krūtinės ląstos rentgenografijos būtina nurodyti tyrimo tikslą; siunčiant tirti pakartotinai (dinamikos įvertinti), būtina pateikti ankstesnių radiologinių tyrimų vaizdus.

Krūtinės ląstos rentgenografijos metodika

1. Atliekamos dviejų krypčių (tiesinės ir šoninės) rentgenogramos stovimoje padėtyje, sėdint, gilaus įkvėpimo fazėje, naudojant vidutiniškai 120 kV įtampą.
2. Pakartotinė krūtinės ląstos rentgenografija plaučių vėžio dinamikai įvertinti atliekama tokiu pačiu režimu bei projekcija, kaip ir palyginti pateiktos nuotraukos.

Krūtinės ląstos rentgenografijos įvertinimo metodika. Vertinama:

1. Navikinių darinių lokalizacija, dydis, struktūra (pvz.: darinio intensyvumas, kalcinatai, kontūro nelygumai).
2. Plaučių parenchimos ir pleuros pokyčiai.
3. Plaučių šaknų ir tarpuplaučio būklė.
4. Kaulų struktūros pokyčiai.

Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos atlikimo ir įvertinimo protokolas

Krūtinės ląstos KT atliekama:

1. Įtarus plaučių vėžį, esant neinformatyviam rentgeniniam tyrimui.
2. Nustatant plaučių vėžio išplitimą.
3. Vertinant atsaką į gydymą ir (ar) stebint ligos eigą.
4. Diagnozuojant chemoterapijos ar spindulinio gydymo komplikacijas.

Siuntime atlikti krūtinės ląstos KT būtina nurodyti tyrimo tikslą. Siunčiant atlikti pakartotinio tyrimo (dinamikos įvertinti), būtini ankstesnių radiologinių tyrimų vaizdai. Gydantis gydytojas, siunčiantis pacientą tirti krūtinės ląstos KT, siuntime privalo nurodyti esamas gretutines ligas ir būkles:

- alergiją;
- inkstų funkcijos rodiklius (urea, kreatininas, glomerulų filtracijos greitis);
- buvusias operacijas ir buvusią onkologinę ligą;
- gretutines ligas.

Siunčiant gydymo atsakui įvertinti būtina nurodyti, kada pradėtas šiuo metu taikomas gydymas.

Krūtinės ląstos KT metodika

1. Įprastai taikomas intraveninis kontrastavimas. Tyrimas atliekamas daugiapjūviu kompiuteriniu tomografu. Į veną švirkščiami nejoninės kontrastinės medžiagos. Nejoninės kontrastinės medžiagos kiekis – iki 100 ml (arba 1 ml 1 kg kūno svorio), o švirkštimo greitis – 2–4 ml/s, nuskaitymo uždelimo laikas – 40–60 s.
2. KT atliekama nuskaitant nuo plaučių viršūnių, apimant kepenis „galvos-kojų“ kryptimi, įkvėpimo fazėje, 5 mm sluoksniu ir žingsniu, pjūviai perskaičiuojami 1,25 mm didelės skiriamosios gebos vaizdais (kernel 90) ir minkštųjų audinių langų.
3. Visas tyrimas įrašomas į skaitmenines laikmenas.
4. Esant galimybei visi matavimai turi likti krūtinės ląstos KT vaizduose.
5. Pakartotinė krūtinės ląstos KT navikinio proceso dinamikai įvertinti atliekama tokiu pačiu režimu, kaip ankstesnis tyrimas.

Krūtinės ląstos KT tyrimo įvertinimo metodika

Vertinama:

1. Pirminio naviko ir kitų navikinių darinių (pvz.: satelitinių darinių, metastazinių židinių) lokalizacija, išplitimas į gretimas struktūras bei dydis (ilgiausioje ašyje).
2. Kiekvieno padidėjusio (limfmazgio skersmuo pjūvio trumpiausioje ašyje ≥ 1 cm) sritinio limfmazgio lokalizacija ir dydis (ilgiausioje ir jai statmenoje ašyje) – kai atliktas intraveninis kontrastavimas. Be intraveninio KT kontrastavimo įvertinti plaučių vėžio išplitimo negalima. Nekontrastiniuose KT vaizduose vertinamas tik pirminio naviko ir kitų navikinių darinių preliminarus dydis. Negalint naudoti kontrastinės medžiagos taikomas alternatyvus tyrimas MRT. Sritinių limfmazgių lokalizaciją rekomenduojama vertinti pagal sritinių limfmazgių lokalizacijos klasifikaciją (9 lentelė).
3. Plaučių kraujagyslių prisipildymas kontrastine medžiaga.
4. Pokyčiai kepenyse.
5. Pokyčiai antinksčiuose.
6. Pokyčiai krūtinės ląstos kauluose.

Pastaba. Jei krūtinės ląstos KT tyrimas atliktas ne pagal protokolą, būtina nurodyti priežastį.

Krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografijos atlikimo ir įvertinimo protokolas

Krūtinės ląstos MRT atlikimo tikslai:

1. Nustatyti Pancoasto vėžio išplitimą – tyrimas atliekamas būtinai sustiprinus intravenine paramagnetine kontrastine medžiaga.
 2. Jei reikalinga, bet negalima ar nepakankamai informatyvi kontrastinė KT.
- Siuntime atlikti krūtinės ląstos MRT būtina nurodyti tyrimo tikslą. Siunčiant atlikti pakartotinio tyrimo dinamikai įvertinti būtini ankstesnių radiologinių tyrimų vaizdai.

Krūtinės ląstos MRT atlikimo metodika:

1. Krūtinės ląstos MRT atliekama ne mažesnio kaip 1,5 T galingumo MRT aparatu.
2. Krūtinės ląstos MRT atliekama trimis projekcijomis: ašiniais, tiesiniais ir šoniniais pjūviais, ne didesniu nei 4 mm sluoksniu iki 20 proc. distancijos faktoriumi nuo plaučių viršūnių

iki diafragmos kupolų. Taikomos ultragreitos gradientinės nuskaitymo sekos su kvėpavimo sulaukymu: SSFP (balto kraujo seka), T1_VIBE, T2_HASTE ir DWI, o esant reikalui – ir papildomų. Tyrimą būtina atlikti naudojant specialų diržą jutiklį, kad būtų išvengta kvėpavimo artefaktų, esant galimybei taikyti EKG derinimą. Vertinant Pancoasto naviko išplitimą į aplinkines struktūras, nervinius rezginius, taikytini specifiniai MRT protokolai, keičiant tyrimo apimtį ir naudojant papildomas projekcijas skenuojant pritaikomose plokštumose. Tyrimo duomenys įrašomi į skaitmeninę laikmeną.

3. Esant galimybei visi matavimai turi likti fiksuoti krūtinės ląstos MRT vaizduose.

Pastaba. Jei krūtinės ląstos MRT atlikta ne pagal protokolą, būtina nurodyti priežastį.

Krūtinės ląstos MRT įvertinimo metodika

Vertinama:

1. Navikinių darinių (pvz.: satelitinių darinių) lokalizacija, dydis, struktūra, MR signalo intensyvumas ir jo kitimai skirtingose sekose (pvz.: darinio intensyvumas palyginamas su atskaitos tašku – raumeninio audinio signalo intensyvumu (T2_HASTE), k/m kaupimas ir iššiplovimas natyvinėje ir pokontrastinėje T1_VIBE sekoje, difuzijos sekoje DWI restrikcijos požymių įvertinimas bei ADC koeficientas).
2. Kiekvieno padidėjusio (limfmazgio skersmuo pjūvio trumpiausioje ašyje ≥ 1 cm) sritinio limfmazgio lokalizacija (nurodant kurios pusės) ir dydis.
3. Navikinio darinio/masių išplitimas į ląstos sienos audinius, stuburo struktūras ir paravertebrinius audinius, nervinius pluoštus ir rezginius.

Pozitronų emisinės tomografijos su kompiuterine tomografija atlikimo ir vertinimo protokolas

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

- 1) planuojant radikalų gydymą;
- 2) ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai KT tyrimas nepakankamai informatyvus;
- 3) pavienis (solitarinis) plautyje nuo 1 cm iki 3 cm dydžio esant vidutinei (5–60 proc.) piktybiškumo tikimybei ir nesant morfologinio darinio patvirtinimo prieš numatomus invazinius tyrimus ir (ar) radikalų chirurginį gydymą;
- 4) prieš numatomą radikalų pirminio ar lokaliai recidyvusio plaučių vėžio spindulinį gydymą švitinimo tūriui optimizuoti.

FDG 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 savaitių 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.: tuberkuliozė, sarkoidozė, reumatoidinis poliartritas, ūminės kvėpavimo takų infekcijos ir kt., cukrinis diabetas, įgimtos ligos, psichikos ligos), uždaru patalpų baime (klaustrofobija), paciento vartojami vaistai, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiumus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

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. PET-KT tyrimo atvykęs pacientas tą dieną privalo būti nevalgęs ne mažiau kaip 6 val., gerai hidratuotas (išgėręs ne mažiau kaip 500 ml vandens). Prieš ^{18}F -FDG injekciją patikrinama gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje (jei paciento glikemija ≥ 7 mmol/l, PET tyrimas gali būti neatliekamas, jei paciento glikemija ≥ 11 mmol/l FDG injekcija kontraindikuotina), pacientas pasveriamas, pamatuojamas ūgis, į periferinę veną įstatomas kateteris.
2. Pagal paciento svorį apskaičiuojamas ^{18}F FDG kiekis (3,5–5,5 MBq/kg). ^{18}F -FDG paruošiamas ir dozuojamas laboratorijoje, įrengtoje pagal radiacinės saugos reikalavimus. ^{18}F -FDG švirkščiamas specialioje palatoje automatinio arba rankiniu nuo jonizuojančiosios spinduliuotės specialiu ekranuotu dozuojamuoju švirkščiamuoju prietaisu. Po ^{18}F -FDG injekcijos pacientas nuo 55 iki 70 min. (optimalus laikas 60 min.) laukia specialioje palatoje stebimas nuotoline stebėjimo sistema, kol preparatas pasiskirstys organizme. Po ^{18}F -FDG injekcijos pacientas turi būti atspalaidavęs (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 daugiasluoksniu (ne mažiau kaip 6 sluoksnių) kompiuterinio tomografo. Standartinis skenavimas atliekamas nuo akiduobių apatinio krašto iki šlaunų vidurio, pacientas turi laikyti iškėlęs rankas, nesulaikyti kvėpavimo (negiliai kvėpuoti). Jei pagal PET-KT numatoma planuoti spindulinį gydymą, skenavimas atliekamas ant specialaus stalo bei gali būti taikomas kvėpavimo sinchronizavimas naudojant specialų jutiklį. Jei reikia, papildomai gali būti atliekamas galvos ir kaklo srities skenavimas pacientui rankas laikant nuleistas ar viso kūno skenavimas. Navikiniams ir uždegimo pokyčiams diferencijuoti papildomai gali būti atliekamas ribotos apimties (tik reikalingos srities) pakartotinis, vadinamasis vėlyvasis, skenavimas, kuris atliekamas 120–180 min. po ^{18}F -FDG injekcijos.
4. Tyrimas įrašomas į skaitmenines laikmenas.

PET-KT įvertinimo metodika

PET vertinami metaboliškai aktyvūs 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*, *SUVmax.*, *SUVvid.*).

Jei $\text{SUV} > 2,5$, pakitimai gali būti laikomi navikiniais, tačiau pastaruoju metu nurodoma, kad griežtai remtis SUV reikšmėmis nereikia, nes paklaidos priklauso nuo paciento masės, gliukozės koncentracijos kraujyje, inkstų funkcijos pakitimų, skaičiavimo laiko ir metodikos, analizuojamos anatominės srities, pakitimų dydžio ir t. t. Taigi visada interpretuojant tyrimą apskaičiuotąjį SUV reikia derinti su kokybinio vaizdo vertinimo duomenimis.

KT matuojamas metaboliškai aktyvių darinių dydis, kai darinius galima išmatuoti, aprašoma metaboliškai aktyvių pakitimų anatominė lokalizacija, santykis su aplinkinėmis anatomicinėmis struktūromis.

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

- 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 patologiinių limfmazgių lokalizaciją rekomenduojama nurodyti pagal sritinių limfmazgių lokalizacijos klasifikaciją (10 lentelė).
- Atliekama metaboliškai aktyvių židinių, t. y. galimų atokiųjų plaučių vėžio metastazių paieška antinksčiuose, kauluose, minkštuosiuose audiniuose, pagal galimybes galvos kaklo organuose, kepenyse, blužnyje, virškinimo trakte, pilvo limfmazgiuose. Metaboliniai pakitimai smegenyse, inkstuose ir šlapimo pūslėje dėl fiziologinio ¹⁸F-FDG kaupimo gali būti neišdiferencijuojami.
- Nurodomi kiti nesusiję su plaučių vėžiu metaboliškai aktyvus procesai (pvz.: uždegimo pokyčiai, kitos lokalizacijos navikai, vaskulitas ir kt.), pateikiama šių pokyčių interpretacija arba galima diferenciacija pagal metabolinį aktyvumą.

Radiologiniai atsako į plaučių vėžio gydymą ir proceso dinamikos vertinimo kriterijai

Vertinant plaučių vėžio dinamiką, rekomenduojama vadovautis solidinių navikų atsako į gydymą RECIST 1.1 (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) rekomendacijų kriterijais (2009). Pradinis matavimas turi būti atliktas ne daugiau kaip 1 mėnuo iki gydymo pradžios. Atsakas turi būti vertinamas tais pačiais metodais ir technika. Atsakas į gydymą įvertinamas 4 kategorijomis, nurodytomis bendrojo atsako lentelėje – PA, DA, SL, PL (10 lentelė). Šiose rekomendacijose navikiniai dariniai ir padidėję (patologiniai) limfmazgiai skiriami į tris grupes:

- Išmatuojami (angl. *measurable*) navikiniai dariniai (galima tiksliai išmatuoti bent viename matmenyje (matuojamas ilgiausias skersmuo)), 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 jo skersmuo pjūvio trumpiausioje ašyje yra 15 mm ar daugiau taikant spiralinę KT.
- Neišmatuojami (angl. *non-measurable*) navikiniai dariniai – visi kiti dariniai, įskaitant mažus, kai ilgiausias skersmuo nesiekia 20 mm taikant įprastinę techniką ar nesiekia 10 mm

10 lentelė. Bendrojo atsako įvertinimas

Taikininiai pažeidimai	Netaikininiai pažeidimai	Nauji pažeidimai	Bendrasis atsakas
PA	PA	Ne	PA
PA	Nepilnutinis atsakas/neprogresuojanti 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

PA – pilnutinis atsakas; DA – dalinis atsakas; SL – stabili liga; PL – progresuojanti liga.

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

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

Kaulų scintigrafija, kaulų RKT-KT, PET-KT ar rentgeniniai tyrimai gali patvirtinti metastazių kauluose atsiradimą ar išnykimą. 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 yra neišmatuojami.

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

Visi išmatuojami navikiniai dariniai ir (ar) padidėję (patologiniai) limfmazgiai, iki 2 viename organe ir iki 5 visuose pažeistuose organuose, turi būti apibrėžiami kaip taikininiai pažeidimai (angl. *target lesion*). Diametrų suma (DS) laikoma visų taikininčių navikinių darinių ilgiausiu ir (ar) padidėjusiu (patologiniu) limfmazgių trumpiausių diametrų suma. Tai atskaitos taškas vertinant naviko atsaką. Visi kiti dariniai laikomi netaikininiais (angl. *nontarget*) pažeidimais.

Taikininčių pažeidimų atsako klasifikavimas:

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

Netaikininčių pažeidimų atsako klasifikavimas:

- Pilnutinis atsakas – visų netaikininčių pažeidimų išnykimas ir naviko žymenų normalizavimas. Visų limfmazgių dydis trumpojoje ašyje turi būti mažesnis nei 10 mm.
- Nepilnutinis atsakas/neprogresuojanti liga (angl. *noncomplete response/nonprogressive disease*) – vieno ar kelių netaikininčių pažeidimų ir (ar) naviko žymenų kiekio, didesnio nei norma, persistencija.
- Progresuojanti liga – vieno ar kelių naujų pažeidimų atsiradimas ir (ar) aiškus buvusio netaikininčio pažeidimo progresavimas.

Bendrasis atsakas nustatomas įvertinus taikininčius, netaikininčius ir naujus navikinius pažeidimus (11 lentelė).

BENDRIEJI PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI

Nustaćius plaučių vėžio diagnozė, ištyrus predikcinius bei prognozinius molekulinis genetinis žymenis (EGFR geno mutacija, ALK geno translokacija), įvertinus navikinio proceso išplitimą bei lignonio būklę nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas. Rekomenduojama, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo

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

Balai	Kriterijai
0	Visiškai aktyvus, galintis 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

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 vėžiu sergančių ligonių ištyrimas (įskaitant ir predikcinių bei prognozinių molekulinį genetinį žymenų nustatymo galimybę) bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, invazinių pulmonologinių procedūrų galimybė). Komandos sudėtis: gydytojas pulmonologas ar (gydymo klausimais) gydytojas onkologas chemoterapeutas, gydytojas krūtinės chirurgas, gydytojas onkologas radioterapeutas. Esant reikalui, papildomai įtraukiami gydytojas radiologas, gydytojas patologas, molekulinis biologas ar genetikas, palaikomosios pagalbos specialistas (skausmo klinikos gydytojas), farmakologas, dietologas, socialinis darbuotojas, psichologas ar kiti specialistai.

Plaučių vėžio gydymas priklauso nuo:

1. Naviko histologinio tipo (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma) (2 lentelė).
2. Naviko išplitimo (TNM klasifikacija, stadija) (7 lentelė).
3. Ligonio funkcinės būklės (11 lentelė), kardiopulmoninės sistemos funkcijos (2 schema, 3 schema), ypač planuojant chirurginį ar radikalų spindulinį (chemospindulinį) gydymą, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozinių veiksnių.
4. Predikcinių ir prognozinių molekulinį genetinį veiksnių (EGFR geno aktyvuojančios mutacijos, ALK geno translokacijos).

Esant blogai ligonio funkcinėi 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 funkcinėi būklei.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

IA stadija (T1ab N0)

Operacija. Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojamas stebėjimas.

Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija arba spindulinis gydymas.

Jei ligonis netinkamas operuoti (2 schema, 3 schema), rekomenduojama stereotaksinė spindulinė terapija (SBRT) arba radikalus spindulinis gydymas.

IB stadija (T2a N0), IIA stadija (T2b N0)

Operacija. Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojamas stebėjimas (teiktina pirmenybė) arba konsiliumo sprendimu esant rizikos veiksniams (blogai diferencijuotas navikas, išplitimas į kraujagysles, kylinė rezekcija, visceralinės pleuros pažeidimas, naviko dydis daugiau nei 4 cm, nevertinami sritiniai limfmazgiai) adjuvantinė chemoterapija. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija be chemoterapijos ar su ja arba spindulinis gydymas be chemoterapijos ar su ja.

Jei ligonis netinkamas operuoti (2 schema, 3 schema), rekomenduojama stereotaksinė spindulinė terapija (SBRT) arba radikalus spindulinis gydymas.

IIA stadija (T1ab–T2a N1), IIB stadija (T3 (> 7 cm) N0, T2b N1)

Operacija. Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0) rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija ir chemoterapija arba chemospindulinis gydymas ir chemoterapija.

Jei ligonis netinkamas operuoti (2 schema, 3 schema), rekomenduojamas radikalus spindulinis gydymas.

IIB stadija (T3 (išplitimas, atskiras židinyse toje pačioje skiltyje) N0), IIIA stadija (T3 (išplitimas, atskiras židinyse toje pačioje skiltyje) N1, T4 (išplitimas, atskiras židinyse toje pačioje skiltyje) N0–1) Pancoasto navikas (T3 (išplitimas) N0–1, T4 (išplitimas) N0–1).

Jei navikas tinkamas operuoti, rekomenduojamas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas ir operacija su pooperacine chemoterapija. Jei navikas potencialiai tinkamas operuoti, rekomenduojamas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas ir galimybės operuoti įvertinimas po neoadjuvantinio gydymo. Jei navikas po chemospindulinio gydymo pasidaro tinkamas operuoti, rekomenduojama operacija ir pooperacinė chemoterapija, jei ne – baigti radikalią spindulinį gydymą ir skirti chemoterapiją. Jei chemoterapija prieš operaciją negalima taikytinas neoadjuvantinis spindulinis gydymas. Jei navikas operuoti netinkamas, rekomenduojamas radikalus sutaptinis (teiktina pirmenybė) ar nuoseklus chemospindulinis gydymas.

Krūtinės ąsta, pagrindinis bronchas ar tarpuplautis (T3 (išplitimas) N0–1, T4 (išplitimas) N0–1). Rekomenduojamos šios gydymo taktikos: operacija (teiktina pirmenybė) arba neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas ir operacija arba neoadjuvantinė chemoterapija ir operacija. Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija (jei nebuvo skirta visa chemoterapijos dozė neoadjuvantu būdu). Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojama pakartotinė rezekcija su chemoterapija arba chemospindulinis gydymas ir chemoterapija (jei nebuvo skirta visa chemoterapijos dozė neoadjuvantu būdu). Jei operacija negalima, rekomenduojamas chemospindulinis gydymas ir chemoterapija.

Atskiri naviko židiniai plaučio toje pačioje skiltyje (T3 N0–1) ar kitoje skiltyje (T4, N0–1). Operacija. Jei rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas chemospindulinis gydymas ir chemoterapija.

IIIA stadija (T1–3, N2)

T1–2, T3 (> 7 cm) N2. Rekomenduojamos gydymo taktikos:

- Radikalus sutaptinis ar nuoseklus chemospindulinis gydymas (teiktina pirmenybė).
- Neoadjuvantinė chemoterapija su spinduliniu gydymu ar be jo. Nesant progresavimo po

neoadjuvantinio gydymo, rekomenduojama operacija su adjuvantine chemoterapija ar be jos bei su spinduliniu gydymu (jei nebuvo taikytas prieš tai) ar be jo. Jei nustatomas progresavimas po neoadjuvantinio gydymo, rekomenduojamas spindulinis gydymas (jei nebuvo taikytas prieš tai) su chemoterapija ar be jos.

T3 (išplitimas) N2. Rekomenduojamas radikalus sutaptinis (teiktina pirmenybė) ar nuoseklus chemospindulinis gydymas.

Jei N2 nustatyta operacijos metu ir rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama chemoterapija ir spindulinis gydymas. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas pooperacinis spindulinis gydymas ir chemoterapija arba chemospindulinis gydymas ir chemoterapija.

IIIB stadija

T1–3 N3, T4 (išplitimas) N2–3. Rekomenduojamas sutaptinis ar nuoseklus chemospindulinis gydymas ir chemoterapija.

IV stadija (M1)

IV stadijos metu metastazės gali būti pavienės (oligometastazinė liga) ar dauginės. Oligometastazinė liga laikoma tada, kai nustatomos ne daugiau kaip 5 metastazės paciento organizme. Oligometastazės gali būti sinchroninės, kai nustatomos 1 mėn. prieš ar po pirminio darinio nustatymo, ir metachroninės, kai jos 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 prognozinius veiksnius 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 70 proc. pagal Karnovskį), II klasė (visi kiti pacientai). III klasės pacientams rekomenduojama geriausia palaikomoji priežiūra. I ir II klasės pacientus gydoma 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*. Spindulinis gydymas gali būti atidėtas iki ligos progreso nustačius asimptomines metastazes galvos smegenyse. Sisteminis gydymas rekomenduojamas kaip gydymo alternatyva nustačius asimptomines metastazes 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.

Pavienė (solitarinė) metastazė (M1b)

- **Pavienė metastazė galvos smegenyse.** Metastazės galvos smegenyse rezekcija su galvos smegenų spinduliniu gydymu arba stereotaktinis radiochirurginis gydymas su galvos smegenų spinduliniu gydymu ar be jo. Jei išplitimas krūtinės ląstoje T1–2 N0–1 ar T3 N0, spręsti dėl pirminio naviko rezekcijos ir pooperacinės chemoterapijos arba neoadjuvantinės chemoterapijos ir pirminio naviko rezekcijos arba stereotaksinio spindulinio gydymo. Kitais atvejais rekomenduojama chemoterapija ir (ar) taikinių terapija.
- **Pavienė metastazė antinksyje.** Chemoterapijair (ar) taikinių terapija. Jei pirminis plaučių navikas rezektabilus, galima metastazės antinksyje rezekcija. Jei išplitimas krūtinės ląstoje T1–2 N0–1 ar T3 N0, spręsti dėl pirminio naviko rezekcijos ir pooperacinės chemoterapijos arba neoadjuvantinės chemoterapijos ir pirminio naviko rezekcijos arba stereotaksinio spindulinio gydymo. Kitais atvejais rekomenduojama chemoterapija ir (ar) taikinių terapija.

Dauginės metastazės (M1b). Geros funkcinės būklės ligoniams rekomenduojamas sisteminis gydymas (chemoterapija ir (ar) taikinių terapija).

Atkryčio ar progresuojančio naviko gydymo taktika

Lokalus atkrytis ar progresavimas. Atsižvelgiant į atkryčio ar progresavimo pobūdį, taikomas lokalus gydymo metodas ir stebėjimas arba chemoterapija.

Lokalūs gydymo metodai taikomi lokaliai atkryčiui ar progresavimui gydyti:

- Atkrytis, kai naviką galima operuoti, – pakartotinė rezekcija, spindulinis gydymas.
- Endobronchinė obstrukcija – gydymas lazeriu, stentavimas, brachiterapija, spindulinis gydymas, fotodinaminė terapija.
- Atkrytis ar progresavimas tarpuplaučio limfmazgiuose – sutaptinis chemospindulinis ar spindulinis gydymas.
- Viršutinės tuščiosios venos sindromas – sutaptinis chemospindulinis ar spindulinis gydymas, stentavimas.
- Kraujo atkosėjimas – spindulinis gydymas, brachiterapija, gydymas lazeriu, fotodinaminė terapija, embolizavimas, operacija.

Atkrytis ar progresavimas, kai atsiranda atokiųjų metastazių. Rekomenduojama chemoterapija ir (ar) taikinių terapija ir (ar) imunoterapija, esant reikalui – paliatyvusis spindulinis gydymas.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Neišplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

T1–4 N2–3 M0. Neišplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas priklauso nuo ligonio funkcinės būklės. Esant gerai funkciniai būklei (0–2 balai pagal ECOG) rekomenduojamas sutaptinis (teiktina pirmenybė) ar nuoseklus chemospindulinis gydymas. Esant blogai funkciniai būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG), sąlygotai smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, galima chemoterapija su spinduliniu gydymu ar be jo. Jei bloga funkcinė būklė (3 ar 4 balai pagal ECOG) nėra sąlygota plaučių vėžio, rekomenduojamas individualus gydymas, taip pat ir geriausia palaikomoji priežiūra.

T1–2 N0–1 M0 (patvirtinta krūtinės ląstos ir pilvo KT, kaulų scintigrafija, galvos smegenų KT ar MRT, mediastinoskopija ar kitu invaziniu tyrimu vertinant tarpuplaučio limfmaz-

gių būklę bei, esant galimybei, PET-KT). Galima operacija (pirmenybė teiktina lobektomijai). Jei po operacijos tarpuplaučio limfmazgiuose navikinių ląstelių nerandama, rekomenduojama chemoterapija. Jei po operacijos tarpuplaučio limfmazgiuose randama navikinių ląstelių, rekomenduojamas sutaptinis gydymas – chemoterapija ir tarpuplaučio spindulinis gydymas.

Išplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

T1–4 N2–3 M1a, b (atokiosios metastazės, dauginės ar morfologiškai patvirtintos). Kai funkcinė būklė 0–2 balai pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija. Esant blogai funkciniai būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG), rekomenduojamas individualus gydymas, taip pat geriausia palaikomoji priežiūra arba konsiliumo sprendimu chemoterapija. Nustačius besimptomų metastazių galvos smegenyse, rekomenduojama pirmiau skirti chemoterapiją ir po to spindulinį gydymą. Jei metastazės galvos smegenyse sukelia klinišnius 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, metastazes kauluose), rekomenduojama chemoterapija su spinduliniu gydymu į metastazės vietą ar be spindulinio gydymo.

T1–4 N2–3 M1a, b (pavienė atokioji metastazė ir morfologiškai nepatvirtinta). Morfologiškai verifikuoti pavienę (solitarinę) atokiąją metastazę gali būti sunku ir atitolinti gydymo pradžią, todėl ligos išplitimui nustatyti priimtinesnis gali būti ankstyvas radiologinio atsako į chemoterapiją įvertinimas. Rekomenduojama pradėti nuo chemoterapijos ir nepatvirtinus ligos išplitimo papildomi skirti spindulinį gydymą.

Jei gydant neišplitusį ar išplitusį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį pasireiškia pilnutinis ar dalinis atsakas (10 lentelė), esant galimybei patvirtintas krūtinės ląstos KT 3–4 savaitės nuo gydymo pabaigos, jaunesniems nei 65 metų ligoniams rekomenduojamas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas. Vyresniems ligoniams rekomenduojama įvertinti profilaktinio galvos smegenų spindulinio gydymo naudos ir rizikos (neurokognityvinių funkcijų pažeidimo) santykį. Jei nustatoma, kad liga stabili – stebima, jei progresuoja – sprendžiama dėl tolesnio gydymo.

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

CHIRURGINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Chirurginio gydymo indikacijas ir kontraindikacijas lemia **paciento tinkamumas operuoti** (2 schema, 3 schema), **naviko histologinis tipas** (2 lentelė), **stadija** (8 lentelė) ir **naviko rezektabilumas** (13 lentelė). Klinikinėje praktikoje nustatant indikacijas arba, priešingai, kontraindikacijas operuoti nuo plaučių vėžio, šie veiksniai dažniausiai vertinami ne atskirai vienas nuo kito, bet kompleksiai.

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

Naviko rezektabilumas suprantamas kaip galimybė pašalinti jį visą kartu su sritiniais limfmazgiais. Kai pacientą nuodugnai ištyrus nustatoma, kad tokios galimybės nėra, navikas pri-

pažįstamas nerezektabiliu ir chirurginis gydymas, išskyrus gyvybei pavojingų komplikacijų (naviko destrucija, kraujavimas ir kt.) atvejus, neplanuojamas.

Dažniausi plaučių naviko nerezektabilumo klinikiniai požymiai yra šie: viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromas, balso klostės paralyžius, peties nervinio rezginio pažeidimas. Jie turi būti patvirtinti bent vieno instrumentinio tyrimo duomenimis: 1) laringoskopijos (nejudri tos pačios pusės balso klostė dėl grįžtamojo gerklų nervo paralyžiaus); 2) bronchoskopijos (trachėjos navikinė infiltracija); 3) rentgeno ir KT (tarpuplaučio organų navikinė infiltracija). Šie ir kiti plaučių piktybinių navikų nerezektabilumo požymiai turi būti įvertinti kiekvienam pacientui individualiai. Tobulėjant krūtinės chirurgijai galimybės išoperuoti piktybinį naviką nuolat didėja (žr. **išplėstinės operacijos**).

Kai naviko rezektabilumas atlikus visus neinvazinius ir invazinius tyrimus kelia abejonių, geros prognozės tinkamiems operuoti pacientams atliekama bandomoji (eksploratyvinė, probatorinė) torakotomija ir chirurginio gydymo galimybės įvertinamos jau atvėrus krūtinės ląstą. Tokius pacientus reikia operuoti tik tose sveikatos priežiūros paslaugas teikiančiose asmens sveikatos priežiūros įstaigose, kuriose chirurgai yra pasirengę atlikti ne tik tipines ar netipines, bet ir išplėstines krūtinės operacijas. Kadangi rezektabilumas priklauso nuo navikinio proceso išplitimo, svarstant galimybę taikyti plaučių vėžio chirurginį gydymą rekomenduojame atsižvelgti į 13 lentelėje pateiktus plaučių vėžio rezektabilumo kriterijus.

Pagal plaučių ir kitų krūtinės organų rezekcijos apimtį plaučių vėžio operacijos skiriamos į **tipines, netipines ir išplėstines**, kurios gali būti **radikalios ir paliatyviosios**.

Tipinėmis, arba anatomicinėmis, 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 kyline arba cirkuliaria rezekcija. Operacija užbaigiama ne skiltinio broncho bigės siūle, kaip daroma po tipinės lobektomijos ar bilobektomijos, bet pagrindinio ir tarpinio bronchų (dešinėje pusėje) arba pagrindinio ir vieno iš skiltinių bronchų (kairėje pusėje) jungtimi (anastomoze). Funkciniu požiūriu tai gera alternatyva pulmonektomijai, nes išsaugoma viena ar dvi operuojamo plaučio skiltys. Kartu su plaučio šaknies ir tarpuplaučio limfmazgių pašalinimu, bronchoplastinė lobektomija arba bilobektomija operacijos radikalumu prilygsta pulmonektomijai.

Visos plaučių vėžio operacijos gali būti atliekamos klasikiniu atviru būdu, atliekant torakotomiją, retais atvejais sternotomiją. Vis plačiau taikomos mažai invazinės operacijos – vaizdoasistuojamos (trijų, dviejų, vieno porto) torakoskopinės ir robotinės (hibridinės) operacijos.

Svarbiausias minimaliai invazinių operacijų pranašumas yra mažas komplikacijų skaičius, trumpa gydymo stacionare trukmė, sumažėjęs pacientų mirštamumas. Kontraindikacijos atlikti minimaliai invazines – vaizdoasistuojamas torakoskopines operacijas yra Pancoasto 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

12 lentelė. PLAUČIŲ VĖŽIO REZEKTABILUMO KRITERIJAI

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

išplėstinės rezekcinės operacijos. Atskirais atvejais daromos plaučių viršūnės (Pancoasto tipo) navikų išplėstinės operacijos. Dėl anatominių sąlygų sunkiau atlikti, todėl jos ir daromos rečiau, plaučių ir trachėjos/stemplės/stuburo slankstelių rezekcinę operaciją. Labai retai pavyksta atlikti išplėstinę plaučių ir viršutinės tuščiosios venos rezekciją bei ją rekonstruoti vietiniais audiniais arba naudojant kraujagyslių protezus. Išplėstinėms operacijoms taikomi tie patys radikalo vertinimo kriterijai ir reikalavimai kaip tipinėms.

Netipinėmis, arba neanatominėmis, vadinamos tos operacijos, kai rezekuojamos plaučių dalies pagrindiniai anatomiciniai elementai (arterijos, venos bei broncho) atskirai chirurgiškai nesutvarkomi. Tokios operacijos yra kraštinė (kylinė) plaučio rezekcija, pataloginių darinių išpjovimas (ekscizija) ir išgliudymas (enukleacija), intraoperacinė ar perkutaninė plaučių vėžio destrukcija – termoabliacija, radiodažnuminė abliacija, mikrobanginė abliacija, krioabliacija. Jų metu per krūtinės sieną ar tiesiogiai operacijos metu įvesta adata pataloginis darinys veikiamas įvairiais energijos šaltiniais (lazeriu, didelio intensyvumo ultragarsu, šalčiu, radiobangomis, mikrobangomis), kad būtų sunaikintos navikinės ląstelės.

Radikalumas – pagrindinis plaučių vėžio operacijų tikslas. Radikalus chirurginis gydymas yra planuojamas, jei galima visiškai pašalinti naviką bei limfmazgius, kuriuose gali būti plaučių vėžio metastazių. Operacijas rekomenduojama atlikti vadovaujantis pagrindiniais onkologijos principais. Pataloginis darinys (plaučių vėžys) turi būti šalinamas su sritiniais limfmazgiais, nepažeidžiant pataloginio darinio kapsulės vientisumo ir nepaskleidžiant navikinio turinio operacinėje žaizdoje. Atliekant vaizdoasistuojamas torakoskopines operacijas, šalinamas pataloginis darinys su aplinkiniais audiniais talpinamas į specialų maišelį, siekiant išvengti navikinių

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

Jo galima atsisakyti tik naviko sukeltų komplikacijų atvejais, kai operuojant siekiama išgelbėti paciento gyvybę. Radikalios gali būti tik tokios apimties operacijos (lobektomija, bilobektomija, pulmonektomija), kurias darant pašalinami visi naviko apimti plaučio audiniai bei sritiniai limfmazgiai. Operacijos radikalumas įvertinamas makroskopiškai, t. y. apžiūrint rezekuotų bronchų kraštus, o po to patologui ištyrus mikroskopu. Organų rezekcijos kraštų būklė žymima simboliais **R** (angl. *radicality*): R_2 – navikinė infiltracija matoma makroskopiškai; R_1 – navikinė infiltracija nustatoma tik tiriant mikroskopu; R_0 – navikinės infiltracijos visai nerandama. Jeigu per operaciją paaiškėja, jog jos radikalumas nepakankamas (R_2 arba R_1), 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.

Operuojant plaučių navikus, būtinai šalinami ir sritiniai limfmazgiai, kuriuose gali būti metastazių. Radikalia laikoma tokia tipinė ar išplėstinė operacija, kai broncho ir kitų anatominių darinių rezekcijos kraštuose bei sritiniuose (N_1 ir N_2) limfmazgiuose, pateikus ištirti ir ištyrus ne mažiau kaip šešis, nerandama navikinės infiltracijos. Mažesnė negu lobektomija (netipinė rezekcija, segmentektomija) plaučio rezekcija negali būti radikali, nes intrapulmoniniuose limfmazgiuose bei limfagyslėse lieka naviko metastazių. Paliatyvioji plaučių rezekcija atliekama pacientams, kuriems dėl sveikatos būklės radikali operacija keltų per didelę riziką. Intraoperaciniu ir pooperaciniu laikotarpiu pasitaiko šios komplikacijos: kraujavimas, pooperacinė pneumonija, bronchopleurinė fistulė ir liekamoji ertmė, priešingos pusės pneumotoraksas, diafragminio nervo pažeidimas ir diafragmos kupolo relaksacija, plaučių edema, postpulmonektominis sindromas, limfinio latako ir stemplės pažeidimas, skilties užsikimimas, širdies įstrigimas ir kitos. Plaučių rezekcinių operacijų rizika tiesiogiai priklauso nuo funkcinės paciento būklės prieš operaciją, gretutinių ligų, plaučių funkcinės būklės iki operacijos ir operacijos apimties.

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

Navikinis pleuritas gydomas kartotinėmis pleuros ertmės aspiracinėmis punkcijomis, drenavimu, chemine bei mechanine pleurodeze. Pastarasis metodas yra veiksmingiausias, tačiau tinka tik tais atvejais, kai savaime besiventiliuojantis plautis dar gali išsiplėsti ir užpildyti pleu-

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

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

SPINDULINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Spindulinio gydymo tikslas – sunaikinti naviką panaudojant jonizuojančiąją spinduliuotę, nepažeisti sveikų audinių ir išsaugoti paciento gyvenimo kokybę. Spindulinis gydymas užima reikšmingą vietą plaučių vėžio gydymo komplekse. Tobulėjant spindulinio gydymo technologijoms, optimizuojama dozė navikui ir išvengiama sveikų audinių ir organų pažeidimų. Spindulinio gydymo indikacijos pateikiamos 14 ir 15 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 Pancoasto vėžiui;
5. Esant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui;
6. Paliatyviajam gydymui.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

I/II stadijos vėžio radikalus spindulinis gydymas

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

13 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 lygmenims limfmazgiams. 2. Jei navikas nerezektabilus, esant gerai ligonio funkcinei būklei, rekomenduojamas nuoseklus arba sutaptinis chemospindulinis gydymas. Sutaptinis chemospindulinis gydymas pranašesnis už nuoseklų tiek atsako, tiek išgyvenamumo atžvilgiu, bet toksiškesnis. 3. Blogos funkcinės būklės pacientams taikomas paliatyvus 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 nuoseklų chemospindulinį gydymą. Taikant chemospindulinį gydymą siekiama sumažinti naviko masę, nes į mažesnę turį saugiau realizuoti radikalią spindulių dozę. 2. Blogos funkcinės būklės pacientams taikytinas paliatyvus spindulinis gydymas.

14 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. Nuoseklus 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 pilnutinis ar dalinis, skirtinas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas. Jis nerekomenduojamas esant blogai paciento funkcinei ar psichikos būklei.

Prieš skiriant gydymą radikaliomis jonizuojančiosios spinduliuotės dozėmis, rekomenduojama įvertinti paciento funkcinę būklę ir kai kuriuos plaučių funkcijos parametrus. Esant prastiems plaučių funkcijos rodikliams ($FEV_1 < 1,0$ l), turėtų būti įvertintas radikalaus spindulinio gydymo naudos ir rizikos santykis. Griežtos ribos, kada spindulinio gydymo šioms pacientams taikyti negalima, nėra, tačiau kai $FEV_1 < 0,6$ l ar dusulys 4 laipsnio (pagal *Medical Research Council* skalę), radikalus spindulinis gydymas reikšmingai pablogina plaučių funkciją. ECOG > 1 ir > 10 proc. kūno masės netekimas – blogos prognozės ženklai, siejami su slaptomis atokiosiomis mikrometastazėmis.

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

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

IIIa/IIIB stadijos vėžio radikalus spindulinis gydymas

III 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 $FEV_1 < 1,0$ 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 III 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 vėžys turi polinkį metastazuoti į centrinę nervų sistemą, ypač esant lokaliai pažengusiam navikui. Profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas, kurio nauda buvo vertinta III fazės klinikiniame atsitiktinių imčių tyrime RTOG 0214, sumažino metastazių susiformavimą galvos smegenyse dažnumą, tačiau neturėjo įtakos bendrajam išgyvenamumui.

Adjuvantinis spindulinis gydymas

Po chirurginio gydymo adjuvantinis spindulinis gydymas skiriamas esant navikinei infiltracijai rezekcijos kraštuose (R1) ir (ar) pažeistiems N2 lygmens sritiniams limfmazgiams (pN2). Po ankstyvos stadijos plaučių vėžio (pT1/T2 N0 M0) chirurginio gydymo, kai sritiniai limfmazgiai nepažeisti, o rezekcijos kraštuose nustatyta navikinė infiltracija (pN0, R1), prieš skiriant adjuvantinį spindulinį gydymą pirmiausia turėtų būti 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 sav. po spindulinio gydymo.

Pancoasto vėžys

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

Pacientams, kurių chirurgiškai gydyti nenumatoma, rekomenduojamas sutaptinis chemospindulinis gydymas. Didesnės suminės židininės dozės (> 66 Gy) lemia ženkliai geresnius gydymo rezultatus. Siekiant realizuoti dideles jonizuojančiosios spinduliuotės dozes ir sumažinti vėlyvųjų komplikacijų dažnumą, greta esančioms kritinėms struktūroms (peties rezginsys) rekomenduojamos hiperfrakcionuotos dozės. Didelį konforminį dozę pasiskirstymą audiniuose galima pasiekti taikant moduluoto 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 priešingos pusės tarpuplaučio limfmazgiai, tos pačios pusės viršraktikauliniai limfmazgiai, o geros funkcinės būklės pacientams (ECOG 0–2) skiriamas chemospindulinis gydymas.

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

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

Paliatyvusis spindulinis gydymas

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

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

Viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromo atveju, esant dekompenсуotai paciento būklei, 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 aukštieilninkas, rankos tvirtinamos virš galvos specialiu prietaisu. Kad pacientui būtų patogiau gulėti ir lengviau atsikelti, papildomai gali būti padedama kelių atrama. Planuojant spindulinį gydymą, atliekama krūtinės ląstos KT švitinimo taikiniui lokalizuoti, gali būti atliekama KT su intravenine kontrastine medžiaga. Lėtasis KT skenavimas (angl. slow CT scan), greitis KT skenavimas inspiracinės ir ekspiracinės fazijų pabaigoje ar keturmačiai KT vaizdai (atspindintys naviko lokalizaciją skirtingose respiracinio ciklo fazėse) leidžia tiksliau įvertinti naviko padėties pokyčius respiracinio ciklo metu.

Švitinamo tūrio apibrėžimas

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

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

Dozė ir frakcionavimas

Nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Radikalus įprastinis spindulinis gydymas

66–70 Gy, 33–35 frakcijos per 6,5–7 savaites į pirminį naviką;
50 Gy, 25 frakcijos per 5 savaites į sritinius limfmazgius.

Radikalus hiperfrakcionuotas spindulinis gydymas

69,6 Gy, 58 frakcijos per 5,5 savaites į pirminį naviką;
54 Gy, 42 frakcijos per 4,1 savaites į sritinius limfmazgius;
2 frakcijos po 1,2 Gy per dieną, 5 dienas per savaitę. Tarpas tarp frakcijų ne trumpesnis kaip 6 valandos.

Radikalus pagreitintas spindulinis gydymas

54 Gy, 36 frakcijos per 12 dienų į pirminį naviką;
37,5 Gy, 25 frakcijos per 9 dienas į sritinius limfmazgius;
3 frakcijos po 1,5 Gy per dieną, 7 dienas per savaitę. Tarpas tarp frakcijų ne trumpesnis kaip 6 valandos.

Nuoseklus chemospindulinis gydymas

Prieš radikalus įprastinį ar hiperfrakcionuotą gydymą skiriami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos (žr. „Plaučių vėžio chemoterapija“).

Sutaptinis chemospindulinis gydymas

Įprastinis ar hiperfrakcionuotas radikalus spindulinis gydymas kartu su chemoterapija (žr. „Plaučių vėžio chemoterapija“).

Taikant sutaptinį chemospindulinį gydymą, numatomas 3 laipsnio ezofagitas ir hematologinis toksiškumas. Nutraukti gydymą ar sumažinti dozes nerekomenduojama, taigi aktyvi paciento stebėseną ir palaikomoji priežiūra 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 diametro navikams, esantiems > 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);

15–20 Gy 3 frakcijos (periferiniams < 5 cm diametro navikams, esantiems > 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);

12–12,5 Gy 4 frakcijos (periferiniams navikams, esantiems < 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);

10–11 Gy 5 frakcijos (periferiniams navikams, esantiems < 1 cm atstumu nuo krūtinės sienos);

7,5 Gy 8 frakcijos (periferiniams > 5 cm skersmens navikams, centrinio tipo navikams).

Pooperacinis spindulinis gydymas

50 Gy, 25 frakcijos per 5 savaites (jei rezekcijos kraštuose nėra navikinės infiltracijos);

54–60 Gy, 27–30 frakcijų per 5,3–6 savaites (jei pozityvūs limfmazgiai su ekstranodaliniu ligos plitimu ar mikroskopiškai rezekcijos kraštuose nenustatoma navikinė 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 ST gali būti skiriama tiek klasikiniu, tiek hiperfrakcionuotu režimu, ST pradedama kartu su pirmu ar antru chemoterapijos kursu (žr. „Plaučių vėžio chemoterapija“).

Nuoseklusis chemospindulinis gydymas

Nuoseklus chemospindulinis gydymas – spindulinis gydymas skiriama po 4 chemoterapijos kursų (žr. „Plaučių vėžio chemoterapija“).

Profilaktinis galvos smegenų apšvitinimas

25 Gy, 10 frakcijų per 2 savaites.

Paliatyvusis spindulinis gydymas

10 Gy, viena frakcija;

16 Gy, 2 frakcijos per 8 dienas.

20 Gy, 5 frakcijos per 1 savaitę;

30 Gy, 10 frakcijų per 2 savaites;

36 Gy, 12 frakcijų per 2,3 savaites;

45 Gy, 15 frakcijų per 3 savaites (jei į švitinimo turį nepatenka stuburo smegenys).

Kritiniai organai

Siekiant, kad spindulinis gydymas būtų saugus, būtina laikytis tam tikrų dozės ir tūrio parametru apribojimų. Svarbiausi jų pateikti 15 ir 16 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 proc.

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 sunku dėl kitų, dažnai susijusių su pacientu, veiksnių. Šios komplikacijos išsivystymo dažnumui įtakos turi kitos plaučių ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga), kartu skiriama chemoterapija, naviko lokalizacija (esant apatinių skilčių navikams spindulinio pneumonito rizika didesnė), rūkymas (rūkantiems spindulinis pneumonitas pasitaiko rečiau), kai kurių 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 proc.

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

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

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

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

Kritinis organas	1 frakcija	3 frakcijos	4 frakcijos	5 frakcijos
Nugaros smegenys	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fr)	26 Gy (6,5 Gy/fr)	30 Gy (6 Gy/fr)
Stemplė	15,4 Gy	27 Gy (9 Gy/fr)	30 Gy (7,5 Gy/fr)	105 proc. PTV dozės
Peties rezginys	17,5 Gy	24 Gy (8 Gy/fr)	27,2 Gy (6,8 Gy/fr)	32 Gy (6,4 Gy/fr)
Širdis/perikardas	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	34 Gy (8,5 Gy/fr)	105 proc. PTV dozės
Didžiosios kraujagyslės	37 Gy		49 Gy (12,25 Gy/fr)	105 proc. PTV dozės
Trachėja/pagrindiniai bronchai	20,2 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	34,8 Gy (8,7 Gy/fr)	105 proc. PTV dozės
Šonkauliai	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	40 Gy (10 Gy/fr)	
Oda	26 Gy	24 Gy (8 Gy/fr)	36 Gy (9 Gy/fr)	32 Gy (6,4 Gy/fr)
Skrandis	12,4 Gy		27,2 Gy (6,8 Gy/fr)	

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

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

PLAUČIŲ VĖŽIO SISTEMINIS GYDYMAS (CHEMOTERAPIJA, TAIKINIŲ IR IMUNOTERAPIJA)

Chemoterapija pailgina geros funkcinės būklės pacientų, sergančių plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę, garantuoja simptomų kontrolę ir geresnę gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Taikinių terapija atrinktiems pacientams pailgina gyvenimo trukmę, atitolina ligos progresavimą, geriau toleruojama, palyginti su standartinė chemoterapija.

Imunoterapija – naujas plaučių vėžio gydymo metodas, prailginantis pacientų gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą.

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

Prognoziniai ir predikciniai veiksniai

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

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

Prognoziniai ir predikciniai veiksniai:

- Ligoniams, kurių funkcinė būklė yra 0 ar 1 balas pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė 2 balai pagal ECOG, rutininė chemoterapija nerekomenduojama, tikslinga spręsti individualiai. Jiems chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija) rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas. Chemoterapija karboplatinis pagrindu ar redukuota cisplatinis doze rekomenduojama kaip gydymo alternatyva.
- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių funkcinė būklė daugiau kaip 2 balai pagal ECOG, chemoterapija nerekomenduojama, išskyrus tirozino kinazės inhibitorius esant aktyvuojančiai EGFR geno mutacijai.
- Histologinis tipas ir molekuliniai genetiniai žymenys (aktyvuojanti EGFR geno mutacija, EGFR raiška, ALK geno translokacija) yra svarbūs predikciniai veiksniai parenkant sisteminį (chemoterapija ir (ar) taikinių terapija) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą.
- Stadija. Mažesnė stadija lemia geresnę prognozę.
- Metastazių skaičius. Esant pavieniui metastazei (galvos smegenyse, antinkstyje ar plautyje) rekomenduojamas oligometastazinio darinio morfologinis patvirtinimas ir kai kuriais atvejais galima skirti agresyvesnį gydymą.

- Kiti veiksniai (lytis, amžius, kūno masės netekimas) nėra pastovūs prognoziniai veiksniai. Chemoterapija karboplatinos pagrindu rekomenduojama kaip pirmaeilis gydymas geros funkcinės būklės (0–1 balai pagal ECOG) vyresniems ligoniams, kurių organų funkcija pakankamai gera. Chemoterapija vienu trečios kartos antinavikiniu vaistu (monoterapija) rekomenduojama blogesnės funkcinės būklės vyresniems ligoniams, kurių funkcinė būklė prastė (2 balai pagal ECOG) ar turintiems gretutinių ligų.
- Rekomenduojama mesti rūkyti, nes tai pagerina gydymo rezultatus.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Prognoziniai veiksniai:

- Ligoniams, kurių funkcinė būklė 0–2 balai pagal ECOG, rekomenduojama chemoterapija.
- Neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kurių blogą funkcinę būklę (3 ar 4 balai pagal ECOG) lemia plaučių vėžys, rekomenduojama apsvarstyti chemoterapijos klausimą.
- 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 funkcinėi būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG) – rekomenduojamas individualus gydymas, taip pat geriausia palaikomoji priežiūra arba konsiliumo sprendimu chemoterapija.
- Rekomenduojama mesti rūkyti, nes tai pagerina gydymo rezultatus.

Sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių ir imunoterapijos) schemas

Istoriškai nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chemoterapija buvo skiriama kaip pirmos ir antros eilės gydymas, nes tik vienas chemoterapinis vaistas buvo patvirtintas antros eilės chemoterapijai. Šiai dienai klinikinėje praktikoje atsiradus taikinių terapijos, imunoterapijos vaistams, gydymo skirstymas į eiles tapo sąlyginis, nes, pvz., standartinė chemoterapija gali būti skiriama po EGFR tirozino kinazių inhibitorių esant plaučių vėžio progresui.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Gydymo schemas parinkimas priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo ir predikcinių molekulinę genetinę veiksmų, numatomo nepageidaujamo poveikio.

Pirmos eilės gydymas

Nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją, rekomenduojamas **pirmos eilės gydymas** EGFR tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, erlotinibu ir bevacizumabu, gefitinibu ar afatinibu). Nustačius rezistentinę EGFR geno mutaciją T790M, rekomenduojamas gydymas osimertinibu (trečios kartos EGFR tirozino kinazių inhibitoriumi).

Šiai dienai nėra skirtingų EGFR tirozino kinazių inhibitorių palyginamųjų III fazės klinikinių tyrimų. Dviejų III fazės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų jungtinių rezultatų analizės duomenimis, nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją 19 egzone, afatinibas lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, lyginant su chemoterapija. Jei aktyvuojanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos

eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu, afatinibu).

Nustačius ALK geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK tirozino kinazės inhibitoriumi (krizotinibu).

Jei aktyvuojančios EGFR geno mutacijos ar ALK translokacijos nenustatoma, nesmulkiųjų ir neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui rekomenduojama pasirinkti vieną iš variantų:

- 1) bevacizumabas ir chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu (nesant kontraindikacijų gydyti bevacizumabu), pirmenybė teiktina karboplatinai, paklitakselio ir bevacizumabo deriniui;
- 2) cisplatina ir pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys);
- 3) chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu.

Nustačius plokščiųjų ląstelių plaučių vėžį su EGFR raiška rekomenduojama skirti necitumumą deriniję su cisplatina ir gemcitabinu. Jei EGFR raiškos nenustatoma, 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). Nė viena pirmos eilės chemoterapijos schema su platinos preparato ir trečios kartos antinavikiniu vaisto deriniu nėra pranašesnė už kitą bendroje sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio populiacijoje. Rekomenduojama pasirinkti chemoterapijos schemas atsižvelgiant į numatomą tų schemų toksiškumo profilį (pvz.: chemoterapija cisplatinos pagrindu pasižymi didesniu virškinamojo trakto, neurologiniu ir inkstų toksiškumu, tuo tarpu chemoterapija karboplatinai pagrindu – hematotoksiškumu) bei žemiau išvardytus kriterijus:

- 1) Chemoterapija cisplatinos pagrindu lyginant su chemoterapija karboplatinai pagrindu lemia dažnesnį radiologinį atsaką, o sergantiems neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui taikoma kartu su trečios kartos antinavikiniais vaistais – ilgesnę gyvenimo trukmę.
- 2) Chemoterapijos schemas su bevacizumabu lemia ilgesnę sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (ypač adenokarcinoma) gyvenimo trukmę, palyginti su standartine chemoterapija.
- 3) Cisplatinos ir pemetreksedo derinys yra efektyvesnis (prailgina gyvenimo trukmę) ir saugesnis gydant neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui sergančius ligonius.
- 4) Chemoterapijos schemas, neturinčios platinos preparatų, galėtų būti gydymo alternatyva, kai negalima skirti platinos preparatų, tačiau radiologinis atsakas ir galimai išgyvenamumas yra mažesni.

Antros eilės gydymas

Nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą taikant pirmos eilės gydymą, rekomenduojama skirti **antros eilės gydymą**. Atsiradus naujiems vaistams, antros eilės gydymas pasižymi ženkliu. Antros eilės gydymui rekomenduojama skirti vieną iš šių chemoterapijos, taikinių ar imunoterapijos schemų:

- 1) Nivolumabas (ilgesnę gyvenimo trukmę lyginant su docetakseliu).
- 2) Pembrolizumabas (tik nustačius PD-L1 ekspresiją; ilgesnę gyvenimo trukmę lyginant su docetakseliu).
- 3) Nintedanibas + docetakselis (tik adenokarcinomai; ilgesnę gyvenimo trukmę lyginant vien tik su docetakseliu).

- 4) Ramucirumabas + docetakselis (ilgesnė gyvenimo trukmė lyginant vien tik su docetakseliu).
- 5) Docetakselis.
- 6) Pemetksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys).
- 7) Gefitinibas (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją).
- 8) Erlotinibas (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją, jei aktyvuojančios EGFR geno mutacijos nenustatyta, erlotinibas lieka kaip antros eilės gydymo alternatyva).
- 9) Afatinibas (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją arba esant plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio progresui po gydymo chemoterapija platinos preparatų pagrindu ir nesant EGFR geno mutacijos).
- 10) Krizotinibas (nustačius ALK geno translokaciją).
- 11) Osimertinibas (jei nustatyta rezistentiška EGFR geno mutacija T790M).
- 12) Chemoterapija platinos preparatų pagrindu (jei pirmos eilės gydymui skirta EGFR ar ALK tirozino kinazės inhibitorių).
- 13) Nors kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis bei draugijų rekomendacijomis tirozino kinazių inhibitorių tęsimas ar atnaujinimas nustačius plaučių vėžio progresą ir pridėdamas lokalių ar sisteminių gydymą gali būti naudingas, šiai dienai šis klausimas išlieka svarstytinas ir nėra visuotinai priimtos rekomendacijos. Nustačius oligometastazinį progresą gali būti tęsiami tirozino kinazių inhibitoriai ir lokalus radikalus oligometastazinės ligos gydymas.

Tęstinis ir keistinis palaikomasis antinavikinis gydymas

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.**
- 2) stebėjimas ir antros eilės gydymas nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą. Palaikomasis antinavikinis gydymas atitolina ligos progresavimą ir pailgina plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę. Tęstiniam palaikomajam antinavikiniam gydymui rekomenduojamas bevacizumabas ar pemetksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), keistiniam palaikomajam – pemetksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys) ar erlotinibas (nustačius stabilią ligą po pirmos eilės gydymo). Priimant sprendimą rekomenduojama atsižvelgti į histologinį tipą, atsaką į pirmos eilės chemoterapiją ir liekamuosius toksiškumo požymius, paciento funkcinę būklę bei paciento pasirinkimą.

Vėlesnės eilės sisteminis gydymas

Vienintelis erlotinibas, remiantis III fazės atsitiktinių imčių klinikiniu tyrimu, yra patvirtintas trečios eilės gydymui. Taip pat rekomenduojama skirti EGFR ar ALK tirozino kinazių inhibitorius, nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją ar ALK translokaciją, jei jie nebuvo skirti anksčiau. Retrospektyviojo tyrimo duomenys rodo, kad vėlesnės eilės sisteminis gydymas atrinktiems pacientams ženkliai pagerina funkcinę būklę ir palengvina simptomus.

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

Adjuvantinė chemoterapija

Adjuvantinei chemoterapijai rekomenduojamas cisplatinos derinys su etopozidu ar vinorelbinu.

- Cisplatiną 100 mg/m² 1 d. ir etopozidas 100 mg/m² 1–3 d. kas 4 sav., 4 kursai.
- Cisplatiną 75–80 mg/m² 1 d. ir vinorelbiną 25–30 mg/m² 1, 8 d. kas 3 sav., 4 kursai.

Lokaliai išplitusio ar metastazavusio plaučių vėžio sisteminis gydymas

Pirmos eilės sisteminis gydymas vykdomas pagal vieną iš pateiktų schemų:

- Erlotinibas 150 mg per dieną (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Erlotinibas 150 mg per dieną ir bevacizumabas 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Gefitinibas 250 mg per dieną (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Afatinibas 40 mg per dieną (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Krizotinibas 250 mg du kartus per dieną (nustačius ALK geno translokaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Karboplatina 6 AUC ir paklitakselis 200 mg/m² 1 d. ir bevacizumabas 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant bevacizumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 80 mg/m² 1 d., gemcitabinas 1250 mg/m² 1, 8 d. ir bevacizumabas 7,5 ar 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant bevacizumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 6 AUC 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. ir bevacizumabas 7,5 ar 15 mg/kg 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai, tęsiant bevacizumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- 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 75 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1250 mg/m² 1, 8 d. ir necitumumabas 800 mg 1, 8 d. kas 3 sav. iki 6 kursų, tęsiant necitumumabą iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Cisplatina 100 mg/m² 1 d. ir gemcitabinas 1000 mg/m² 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. ir pemetreksedas 500 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 75 mg/m² 1 d. arba karboplatina 6 AUC 1 d. ir docetakselis 75 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Cisplatina 80 mg/m² 1 d. arba karboplatina 6 AUC 1 d. ir paklitakselis 175 mg/m² 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- 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.
- Osimertinibas 80 mg per dieną (nustačius rezistentinę EGFR geno mutaciją T790M) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Sutaptinis chemospindulinis gydymas

- Cisplatina 50 mg/m² 1, 8, 29, 36 d. ir etopozidas 50 mg/m² 1–5 ir 29–33 d.
- Spindulinis gydymas (žr. „Plaučių vėžio spindulinis gydymas“).

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 iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Antros eilės antinavikinis gydymas vykdomas pagal vieną iš šių schemų:

- Nivolumabas 3 mg/kg 1 d. kas 2 sav. iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Pembrolizumabas 2 mg/kg 1 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar netoleravimo.
- 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.
- 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.
- Erlotinibas 150 mg per dieną iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Afatinibas 40 mg per dieną iki ligos progresavimo ar netoleravimo.
- Gefitinibas 250 mg per dieną (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Krizotinibas 250 mg du kartus per dieną (nustačius ALK geno translokaciją) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Osimertinibas 80 mg per dieną (nustačius rezistentinę EGFR geno mutaciją T790M) iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.

Trečios ir vėlesnės eilės chemoterapija

- Erlotinibas 150 mg per dieną iki ligos progresavimo ar gydymo netoleravimo.
- Kitas sisteminis antinavikinis gydymas.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

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. Karboplatina rekomenduojama kaip alternatyva cisplatinai siekiant paliatyvių tikslų gydant išplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius. 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. Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinės vėžio draugijos (angl.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ir ESMO rekomendacijos dėl pakartotinio pradinės chemoterapijos skyrimo esant atkryčiui ar progresavimui skiriasi. Nacionalinė vėžio draugija siūlo kartoti pradinę schema po 6 mėnesių, ESMO – po 3 mėnesių. Mūsų siūlymas 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, dokсорubicinas, vinkristinas) schema, o geriamasis topotekanas reikšmingai pailgina smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra, jis buvo patvirtintas atsinaujusio, progresuojančio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartu, kai laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo baigus pradinę chemoterapiją trumpesnis nei 3 mėnesiai. Nesant galimybių skirti topotekano, rekomenduojama CAV schema ar geriamasis etopozidas (pastarasis ne toks veiksmingas kaip CAV derinys). Kaip gydyti refrakterišką (progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys pradinės chemoterapijos metu) ar ankstyvą rezistentišką (laikotarpis trumpesnis nei 6 savaitės) atsinaujančią, progresuojantį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, nėra sutarta. Rekomenduojama chemoterapijos schema, kuri nebuvo taikyta iki tol.

Pirmos eilės chemoterapija

- Cisplatina 60–100 mg/m² 1 d. (dozę galima išdalyti per tris dienas) ir etopozidas 100–120 mg/ m² 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Karboplatina 5–6 AUC 1 d. ir etopozidas 100 mg/ m² 1–3 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Ciklofosfamidas 1000 mg/m² 1 d. ir dokсорubicinas 40–50 mg/m² 1 d. ir vinkristinas, dozę apskaičiuojant pagal santykį 1 mg/m², tačiau ne daugiau kaip 2,0 mg vienu leidimu 1 d. kas 3 sav., 4–6 kursai.
- Geriamasis etopozidas 50 mg/m² iki 21 dienos kas 4 sav., 4–6 kursai.
- Vinkristinas 1 mg/m² (maks. – 2,0 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 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“).

Antros eilės chemoterapija

Jei liga progresuoja pradinės chemoterapijos metu arba laikotarpis nuo chemoterapinio gydymo pabaigos iki ligos atkryčio ar progresavimo nesiekia 6 sav., rekomenduojama:

- Schema, kuri nebuvo skirta pirmos eilės chemoterapijai (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;

Jei trukmė – nuo 6 sav. iki 3 mėn.:

- Topotekanas 1,5 mg/m² į veną 1–5 d. kas 3 sav., 6 kursai (teiktina pirmenybė);
- Topotekanas 2,3 mg/m² geriamasis 1–5 d. kas 3 sav., 6 kursai (teiktina pirmenybė);
- CAV;
- Schema, kuri nebuvo skirta kaip I eilės chemoterapijai.

Jei trukmė viršija 3 mėn.:

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

Sisteminio gydymo trukmė

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. Rekomenduojama skirti ne daugiau kaip 4–6 pirmos eilės chemoterapijos kursus. Dėl antros eilės chemoterapijos trukmės rekomenduojama apsispręsti individualiai. Mūsų siūlymas taikyti 4–6 chemoterapijos kursus, tačiau esant atsakui bei priimtinau toksiškumui, svarstyti galimybę chemoterapiją pratęsti. Taikinių terapijos vaistai (bevacizumabas, nintetanibas, ramucirumabas, necitumumabas, erlotinibas, gefitinibas, krizotinibas, afatinibas, osimertinibas), imunoterapijos vaistai (nivolumabas, pembrolizumabas) ar preparatai palaikomajam antinavikiniam gydymui (pemetreksedas, erlotinibas) vartojami iki ligos progresavimo ar netoleravimo. Rekomenduojami 2–4 neoadjuvantinės chemoterapijos kursai prieš chirurginį ar spindulinį gydymą lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. Rekomenduojami 4–6 chemoterapijos kursai.

Antinavikinių vaistų skaičius, gydymo intensyvėjimas

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. Pirmos eilės chemoterapijai rekomenduojamas dviejų antinavikinių vaistų derinys. Gydant trimis antinavikiniais vaistais (išimtis – bevacizumabo derinys su chemoterapija) gyvenimo trukmė akivaizdžiau nepailgėja, o nepageidaujamų reiškinių smarkiai padaugėja.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. Chemoterapijos schemose nerekomenduojama didinti antinavikinių vaistų skaičiaus ir dozės ar keisti chemoterapijos schemas, nelemiančias kryžminio atsparumo, nes tai nepailgina gyvenimo trukmės, palyginti su standartiniu gydymu.

Monoterapija. Pirmos eilės chemoterapija trečios kartos antinavikiniais vaistais (monoterapija) pailgina nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ar pagerina gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra. Monoterapija rekomenduojama nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems vyresniems ar blogesnės funkcinės būklės (2 balai pagal ECOG) ligoniams. Geriamasis etopozidas yra mažiau veiksmingas už chemoterapiją vaistų deriniais gydant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius.

Sisteminio gydymo veiksmingumo vertinimo metodika

- Gydymo veiksmingumas (radiologinis atsakas pagal RECIST kriterijus) vertinamas kas antrą kursą, toleravimas ir toksiškumas – nuolat.
- Jei yra atsakas ir chemoterapija toleruojama gerai, rekomenduojami 6 pirmos eilės chemoterapijos kursai.
- Jei liga stabili ir (ar) chemoterapija blogai toleruojama dėl toksiškumo – 4 pirmos eilės chemoterapijos kursai.
- Jei yra atsakas ar stabili liga, chemoterapija toleruojama gerai ir numatant palaikomąjį antinavikinį gydymą – 4 pirmos eilės chemoterapijos kursai.

17 lentelė. Profilaktikos antiemetiniais vaistais rekomendacijos

Chemoterapijos ematogeniškumas	Antiemetiniai vaistai
Didelis (> 90 proc.) Cisplatina, ciklofosfamidą > 1500 mg/m ²	5-HT3 receptorių antagonistas ir deksametazonas su (foz) aprepitantu pirmą dieną Deksametazonas su aprepitantu antrą trečią dienomis Deksametazonas ketvirtą dieną
Vidutinis (30–90 proc.) Karboplatina, ciklofosfamidą < 1500 mg/m ² , doksorubicinas, geriamasis vinorelbinas Ciklofosfamidą su doksorubicinu	5-HT3 receptorių antagonistas su deksametazonu pirmą dieną Deksametazonas ir (ar) 5-HT3 receptorių antagonistas antrą trečią dienomis 5-HT3 receptorių antagonistas ir deksametazonas su (foz) aprepitantu pirmą dieną Aprepitantas ir (ar) deksametazonas antrą trečią dienomis
Mažas (10–30 proc.) Paklitakselis, docetakselis, topotekanas, etopozidas, pemetreksedas, gemcitabinas	Deksametazonas arba 5-HT3 receptorių antagonistas, arba dopamino receptorių antagonistas pirmą dieną Antrą trečią dieną antiemetinė profilaktika nerekomenduojama
Minimalus (< 10 proc.) Vinkristinas, vinorelbinas, bevacizumabas, gefitinibas, erlotinibas	Rutininė antiemetinė profilaktika nerekomenduojama
Kelių dienų chemoterapija cisplatinos pagrindu	5-HT3 receptorių antagonistas su deksametazonu pirmą dieną Deksametazonas antrą trečią dienomis

- Jei liga progresuoja, keičiama į antros ar vėlesnės eilės chemoterapiją arba chemoterapija nutraukiama ir skiriama geriausia palaikomoji priežiūra.
- 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 atliekama krūtinės ląstos rentgenograma, jei ji neinformatyvi – krūtinės ląstos KT;
 - metastazių dinamikai įvertinti tyrimo metodai parenkami pagal metastazių lokalizaciją.
- Baigus visą gydymo kursą rekomenduojama atlikti kontrolinę krūtinės ląstos KT (jei buvo atlikta pradinė KT).

Antiemetinis gydymas

Atsižvelgiant į chemoterapijos ematogeniškumą, paciento rizikos veiksnius, chemoterapijos sukkelto pykinimo ir vėmimo fazę (ūminė, uždelsta), chemoterapijos trukmę, kartu su chemoterapija profilaktiškai turi būti skiriama antiemetinių vaistų (17 lentelė).

KOMBINUOTAS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Plaučių vėžiui gydyti taikomi keli būdai: chirurginis, spindulinis, sisteminis gydymas (chemoterapija, taikinių terapija, imunoterapija), tačiau šiuolaikinis plaučių vėžio gydymas dažniausiai grindžiamas kombinuotu gydymu derinant kelis būdus. Taigi labai svarbų vaidmenį atlieka daugiadisciplinis konkretaus atskiro ligos atvejo aptarimas.

Adjuvantinė nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio chemoterapija

Operacija yra ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, tačiau operuojama tik nedidelė dalis ligonių. Prieš operaciją nustačius pirmos stadijos vėžį per penkerius metus trečdalis operuotų ligonių miršta. Pagrindinė mirštamumo priežastis – plaučių vėžio atkrytis su atokiosiomis metastazėmis. Taigi adjuvantinės chemoterapijos tikslas – sunaikinti mikrometastazes ir pagerinti ligos prognozę. Ilgą laiką adjuvantinė chemoterapija po radiklios 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 radiklios ankstyvo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio operacijos, palyginti vien tik su chirurginiu gydymu. Todėl adjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu rekomenduojama praėjus 4–6 savaitėms po radiklios nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio operacijos geros funkcinės būklės (0 ar 1 balai pagal ECOG) ligoniams, kurie visiškai atsisaisė po operacijos ir neturi reikšmingų gretutinių ligų. Adjuvantinės chemoterapijos nauda įrodyta gydant II ir III stadijos radikaliai išoperuotą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Po operacijos nustačius IA stadiją, adjuvantinės chemoterapijos skirti nerekomenduojama, o nustačius IB stadiją, rekomenduojamas tolesnis stebėjimas arba skiriama adjuvantinė chemoterapija didelės rizikos ligoniams (blogos diferenciacijos arba neuroendokrininis vėžys, kraujagyslių pažeidimas, netipinė rezekcija, apimta visceralinė pleura, navikas didesnis nei 4 cm, neiški limfmazgių būklė – Nx). Neaiškiais atvejais tolesnę gydymo taktiką reikėtų aptarti daugiadisciplinės komandos pasitarime.

Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Lokaliai išplitusiam (III stadijos) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui pagal TNM klasifikaciją priskiriama nevienalytė grupė navikų – nuo rezektabilus T3 N1 iki nerezektabilus T4 N3 plaučių vėžio, kai taikoma tik chemoterapija. Taigi vieno gydymo metodo šios grupės pacientams nėra. Siekiant lokaliai ir sisteminės kontrolės, pirmenybė teikiama daugiadisciplinei pagalbai ir kombinuotam gydymui. Labai svarbus vaidmuo tenka tiksliam navikinio proceso išplitimo, ypač tarpuplaustyje, nustatymui (taip pat ir invaziniais tyrimo metodais) prieš planuojamą kombinuotą gydymą. Sutampančio chemospindulinio gydymo metu rekomenduojama skirti cisplatinos ir etopozido bei cisplatinos ir vinorelbino schemas.

III stadijos plaučių vėžys skiriamas į IIIA ir IIIB stadijas. IIIAN2 stadija dar buvo skiriama į keturis pogrupius, vadinamąją Robinsono klasifikaciją (12 lentelė). Šiai dienai klinikinėje praktikoje pradėjus plačiai naudoti PET/KT tyrimus, tobulėjant chirurginiam, spinduliniam ir sisteminiam gydymui, rekomenduojama vadovautis nauja klasifikacija, III stadiją skiriant į rezektabilią, potencialiai rezektabilią, potencialiai rezektabilią su neradiklios rezekcijos tikimybe ir nerezektabilią (12 lentelė).

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

Jei N2 nustatomas tik operacijos metu, rekomenduojama tęsti operaciją ir tolesnė gydymo taktika priklauso nuo rezekcijos kraštų būklės. Jei N2 nustatytas operacijos metu ir rezekcijos kraštuose navikinės infiltracijos nerandama (R0), rekomenduojama adjuvantinė chemoterapija. Spindulinis gydymas galimas kaip gydymo variantas po adjuvantinės chemoterapijos įvertinus atkryčio riziką. Sutaptinis chemospindulinis gydymas nerekomenduojamas. Jei rezekcijos kraštuose nustatoma navikinė infiltracija (R1, R2), rekomenduojamas nuoseklus (R1, R2) ar sutaptinis chemospindulinis gydymas (R2).

Potencialiai rezektabili IIIA stadija

Dėl potencialiai rezektabilus IIIAN2 stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo nėra bendros nuomonės. Galimi gydymo būdai: neoadjuvantinė chemoterapija ir chirurginis gydymas, neoadjuvantinis chemospindulinis gydymas ir chirurginis gydymas, chemospindulinis gydymas. Kombinuotas gydymas geriau nei vien tik chirurginis. Trečios fazės klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų duomenys prieštaringi, rezultatai vertinant gyvenimo trukmę panašūs, todėl nėra aiškiai apibrėžtų vieningų gydymo rekomendacijų. Europos chemoterapeutų draugijos rekomendacijose siūloma gydymo taktiką spręsti daugiadisciplininio aptarimo metu, tuo tarpu Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinės vėžio (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) draugijos rekomendacijose teiktina pirmenybė chemospinduliniam gydymui. Mes šiose rekomendacijose palieka-me abi gydymo galimybes – pasirinkimą turėtų lemti daugiadisciplininė komanda: a) chemospindulinis gydymas (teiktina pirmenybė) arba b) neoadjuvantinė chemoterapija arba chemospindulinis gydymas ir operacija nesant ligos progresavimo arba spindulinis gydymas, progresuojant ligai.

Potencialiai rezektabili IIIA stadija su neradikalios rezekcijos tikimybe

Šiai grupei daugiausia priskiriami Pankosto navikai bei centrinės lokalizacijos (T3/T4) navikai. Rekomenduojama spręsti dėl sutampančio chemospindulinio gydymo ir operacijos arba vien tik chemospindulinio gydymo.

Nerezektabili IIIA ir IIIB stadija

Geros funkcinės būklės (0 ar 1 balai pagal ECOG) IIIB stadijos (be piktybinio pleurito) ligoniams rekomenduojamas chemospindulinis gydymas. Chemospindulinis gydymas veiksmingesnis nei vien spindulinis gydymas. Sutaptinis chemospindulinis gydymas (teiktina pirmenybė) veiksmingesnis nei nuoseklus chemospindulinis gydymas, bet ir toksiškesnis nei nuoseklus. Kai ligonio funkcinė būklė blogesnė (2 balai pagal ECOG), galima apsiriboti tik spinduliniu gydymu.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

Chemospindulinis gydymas sumažina lokalių atkryčių dažnumą ir pailgina neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti vien su chemoterapija. Ankstyvas sutaptinis chemospindulinis gydymas statistiškai reikšmingai pailgina neišplitusiu smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su vėlyvu sutaptinis ar nuosekliu chemospinduliniu gydymu, tačiau sutaptinis chemospindulinis gydymas yra toksiškesnis. 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 pilnutiniam arba daliniam atsakui, nes sumažėja metastazių galvos smegenyse dažnumas ir pailgėja gyvenimo trukmė. Nustačius smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po operacijos, skiriama chemoterapija (kai yra N0) arba sutaptinis chemospindulinis gydymas, apimant tarpuplautį (kai vėžys pažeidęs limfmazgius).

GERIAUSIA PALAIKOMOJI PRIEŽIŪRA IR PALIATYVUSIS GYDYMAS

Geriausia palaikomoji priežiūra (angl. *best supportive care*) – tai progresuojančiu ir išplitusiu vėžiu sergančių ligonių gydymas ir slauga, kurios tikslas – sumažinti kančias ir užtikrinti geriausią įmanomą gyvenimo kokybę ligoniui ir jo šeimos nariams. Paliatyvusis gydymas ir priežiūra (angl. *palliative treatment, palliative care*) – tai aktyvus išplitusio vėžio simptomų gydymas, kai nesitikima visiško išgyjimo, o tik siekiama palengvinti ligonio būklę. Paliatyvusis gali būti ir specifinis vėžio gydymas (spindulinis gydymas, operacija ir pan.). Geriausia palaikomoji priežiūra orientuota į asmenį, o ne jo ligą; nėra tiesiogiai susijusi su gyvenimo trukmės pailginimu; apima visų paciento problemų, tiek fizinių, tiek psichosocialinių, sprendimą; atliekama daugiaprofilinės ir interdisciplinės 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 yra išsemtos. Palaikomosios priežiūros esmė – kad ir kiek būtų išplitusi liga, kad ir koks būtų taikytas kompleksinis gydymas, visada dar galima ką nors padaryti, kad būtų pagerinta ligoniui likusio gyvenimo kokybė.

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

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

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

Paliatyvusis spindulinis gydymas veiksmingiausiai malšina skausmą esant infiltraciam plaučių naviko augimui į audinius. Kiekvieno paciento gydymo nauda turi būti įvertinta atsižvelgiant į galimus šalutinius reiškinius ir būtinybę hospitalizuoti ligonį ar vežioti 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 dozė mažesnė nei radikalaus, didžiausio skausmą malšinančio poveikio siekiama skiriant minimalų skaičių frakcijų (1–5). Paliatyvusis spindulinis gydymas itin efektyvus šiais atvejais: kai navikas sukelia viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromą, kai jo metastazės/metastaziniai limfmazgiai spaudžia tarpuplaučio organus ir audinius, kai yra metastazinė destrukcija šonkauliuose arba dėl metastazių lūžė stuburo slanksteliai spaudžia nugaros smegenis. Dideliu jautrumu spinduliuotei pasižymi smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio metastazės galvos smegenyse.

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

VĖŽIO SUKELTO SKAUSMO MALŠINIMAS

Vėžio sukulto skausmo malšinimas. Plaučių vėžio diagnozės nustatymo metu skausmą kenčia 20–40 proc. ligonių, o ligai išplitus, jų padaugėja iki 75–80 proc. Lietuvoje rekomenduojama remtis Amerikos skausmo draugijos (angl. *American Pain Society*, 2004) siūlomu šiuo onkologinių ligų sukulto skausmo gydymo algoritmu:

1. Skausmo priežasties, tipo ir intensyvumo nustatymas.
2. Medikamentinis skausmo gydymas: bazinis 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 palaikomosios ligonio priežiūros užtikrinimas.

Skausmas pagal eigą gali būti ūminis (pvz., dėl pataloginio kaulo lūžio) arba lėtinis (tęsiasi ilgiau kaip 3 mėn.), pagal kilmę – nocicepcinis (uždegimo kilmės), kai dėl pažeistuose audiniuose prasidėjusio uždegimo stimuliuojami specifiniai sensoriniai receptoriai (nociceptoriai) arba neuropatinis – sukeliamas periferinio ar centrinio nervinio audinio pažeidimo; pagal pobūdį – skausmas gali būti deginantis, šaudantis (elektros šoko pobūdžio), maudžiantis, geliantis ir kt. Kai pažeidžiamos simpatinės skaidulos, patiriamo skausmo srityje gali būti eritema, edema, odos spalvos pokyčiai; prakaitavimo sutrikimų, odos išplonėjimas. Psychogeninis skausmas – sukeliamas daugiausia psichologinių veiksnių. Vėžio sukeltas skausmas dažnai būna mišraus pobūdžio. Be to, kartu veikia kelios jį sukeliančios priežastys.

Skausmą lemiančios priežastys yra šios: aplinkinių struktūrų ir audinių spaudimas, sukeliamas paties naviko ar jo metastazių; specifinis gydymas nuo vėžio (pvz.: spindulinis odos nudegimas, spindulinis ezofagitas, chemoterapijos sukeltas flebitas, neuropatijos, pooperacinių randų skausmas – potarakotominis krūtinės skausmo sindromas); neįgalumas dėl ligos (pragulos dėl priverstinės gulimos padėties, lėtinė obstipacija 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 patvirtintas skausmo skales.

Lietuvių kalba išleistos kelios vaizdo analogijos skalės skausmui vertinti (VAS), skausmo skaitmeninio vertinimo skalės (SAS), taip pat žodinės aprašomosios skalės bei A. Pakulos skausmažodžių klausimynas.

Skausmo matavimo vaizdo analogijos skalė (VAS):






Skausmo neįėjū I _____ 10 cm _____ I Stipriausias skausmas, kokiį galiu įsivaizduoti

Skaitmeninė analogijos skalė (SAS)

Skausmo neįėjū 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Stipriausias skausmas, kuriį galiu įsivaizduoti

Paprasta žodinė (verbalinė) skalė

Skausmo neįėjū I _____ I _____ I _____ I _____ I Stipriausias skausmas, kuriį galiu įsivaizduoti
Silpnas vidutinis stiprus

„Veidukų“ skalė	 1 „veidukas“	 2 „veidukas“	 3 „veidukas“	 4 „veidukas“	 5 „veidukas“
Skaitmeninė skalė	0	1 2 3	4 5	6 7 8	9 10
Žodinė skalė	Nėra skausmo	Silpnas skausmas	Vidutinis skausmas	Stiprus skausmas	Nepakeliamas skausmas

„Veidukų“ skalė (VS) – penkių nuotaių atspindinčių „veidukų“ seka. Skaitmeninė analogijos skalė (SAS) – skaitmenys nuo 0 iki 10. Žodinė analogijos skalė (ŽAS) – penkių žodinių frazių seka: „nėra skausmo, silpnas skausmas, vidutinis skausmas, stiprus skausmas, nepakeliamas skausmas“.

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

Bendrieji vėžio sukkelto skausmo gydymo principai

Lietuvos Respublikos SAM 2004 m. rugpjūčio 26 d. įsakymas Nr. V-608 „Dėl būtinosios medi-
cininės pagalbos ir būtinosios medicinos pagalbos paslaugų teikimo tvarkos bei masto patvirtini-
mo“ pakeitimo nurodo, kad: a) skausmo intensyvumo vertinimas taikomas pacientams nuo 3

metų, pasirinktinai naudojant „veidukų“ ir/ar skaitmeninę, ir/ar žodinę skales; b) įvertintas skausmo intensyvumas pažymimas paciento medicinos dokumentuose ir yra laikomas pagrindu skirti atitinkamą skausmą malšinantį vaistą. Todėl, nustačius vėžio sukeltą skausmo priežastį ir pobūdį, reikėtų pradėti nuolatinę analgeziją (skausmo malšinimą), visų pirma, jei įmanoma, ligonii priimtinais būdu: geriamaisiais vaistais arba vaistiniais pleistrais individualia doze, kartu gydant ir kitais simptomus lengvinančiais vaistais. Vaistą reikėtų parinkti pagal skausmo pobūdį, intensyvumą, pakopinio gydymo analgetikais principus (PSO 1986 m.), skirti vartoti vaistų derinius (18 lentelė).

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 injekcijomis 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 labai stipriam (7–10 balų pagal SAS) skausmui malšinti. Jie gali būti vartojami neinvaziniu būdu (geriami, dedami į tiesiąją žarną, vartojami per odą, į nosį, po liežuvio) arba injekcijomis (į raumenis, į veną, po oda ir pan.), įskaitant ir ilgalaikes daugkartinio naudojimo sistemas – švirkštus („morfino pompas“) – su poodiniais ar epiduriniais kateteriais, leidžiančiais pačiam ligoniui nusistatyti reikiamą paros dozę (PKA – paciento kontroliuojama analgezija).

Vėžio sukeltas proveržio skausmas (PS) (angl. *breakthrough pain*) – tai laikinai paūmėjęs skausmas pagrindinio (bazinio) skausmo fone, pajuntamas pacientų, kuriems pagrindinis stiprus vėžio sukeltas skausmas santykinai adekvačiai buvo gydomas opioidais. PS tipai: 1) atsitiktinis skausmas (angl. *incidental*) – jį galima numatyti arba ne, paprastai priežastis aiški – koks nors veiksmas, menkai padeda opioidai; 2) spontaninis skausmas – nenumatomas, be aiškios priežasties arba gali būti sukeltas, pvz., sauso kosulio; 3) dozės pabaigos skausmas – per didelį intervalą tarp vaistų, per mažą bazinio vaisto dozę; 4) mišrus; 5) nesusijęs su vėžiu: neurologinės ligos, širdies nepakankamumas, priepuolis ir kt. PS pobūdis: pradžia staigi, sunkiai nuspėjama, trukmė – nuo kelių sekundžių iki 30 min., aštrus, šaudantis, plintantis (iradijuojantis). Būna sergant bet kurios stadijos vėžiu, dažniau vėžiui išplitus, pablogėjus funkcinei būklei, netinkamai gydant pagrindinį (bazinį) skausmą. PS blogina gyvenimo kokybę (nepasitenkinimas analgezija), blogina funkciją, judrumą, turi ir psichosocialinį poveikį (nerimas/depresija).

18 lentelė. Analgezijos pakopos (PSO 1986, 2000 m.)

Skausmo intensyvumas	Silpnas (1–3 pagal SAS)	Vidutinis (4–6 pagal SAS)	Stiprus (7–10 pagal SAS)
Gydymo pakopa	I	II	III
Vaistai	Neopioidai ± adjuvantai	Silpni opioidai arba mažomis dozėmis stiprūs opioidai ± neopioidai ± adjuvantai	Stiprūs opioidai ± neopioidai ± adjuvantai

PS 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 tramadolis ir morfinas, poliežuvinės fentanilio citrato tabletės, nosies purškalai ir kt.).

Viršutinės stipriųjų opioidų dozės ribos nėra, ją galima didinti tiek, kiek reikia, kol pacientas toleruoja ir galima kontroliuoti šalutinį poveikį. Silpnieji opioidai, pvz., tramadolis, turi viršutinę dozės ribą – 400 mg tramadolio per parą. Jos nedera viršyti, nes tada progresuoja šalutinis vaisto poveikis, o analgezinis efektyvumas nedidėja. Opioidų vartojimo negalima nutraukti staiga, per vieną dieną, nes pasireišk nutraukimo simptomai – natūrali fizinės (ne psichologinės, kuri rodytų narkomaniją) priklausomybės reakcija – abstinencijos reiškiniai. Laipsniškai mažinant dozę, tokios reakcijos galima išvengti. Vartojant opioidus, pasireiškia ir šalutinio jų poveikio sukelti sutrikimai: vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, kvėpavimo centro slopinimas, rečiau – neurotoksiniai reiškiniai (traukuliai, kliesdesys, haliucinacijos, hiperalgezi-ja). Siekiant jų išvengti arba sumažinti, skiriama pagalbinių vaistų (antiemetinių, laisvinamųjų). Be to, opioidai gali būti keičiami (rotacija) – vietoj vieno stipraus analgetiko skiriamas kitas kartu perskaičiuojant dozes (19 lentelė). Opioidai keičiami remiantis vaistų santykine potencija, kartais leidžiama vartoti 2 opioidus vienu metu. Jei narkotinių analgetikų perdozuojama (staiga suvartojama labai didelė dozė ir pan.), skiriama antagonistų naloksono injekcijomis po oda, į raumenis ar į veną.

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 (Sr^{89}), bisfosfonatai); šalutinį opioidų poveikį slopinantys vaistai (antiemetiniai, laisvinamieji).

Gydant vyresnio amžiaus ligonius, opioidus perdozuoti lengviau, todėl jiems negalima staiga padvigubinti dozės, būtina žinoti pagrindinių, vaistų šalinimo iš organizmo procese dalyvaujančių sistemų, organų (inkstų, kepenų) būklę, skirti jų nepakankamumą koreguojančių vaistų. Jei 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 efektyvus kaulų ir galvos smegenų metastazių sukeltam skausmo atveju, esant odos išopėjimams; paliatyvioji chemoterapija; invazinės procedūros: nervų blokados, akupunktūra; fizinis skausmo terapija; transkutaniinė elektroneurostimuliacija (TENS); neuroli- zė, neurochirurginės procedūros; psichoterapija.

19 lentelė. Opioidų dozės perskaičiavimas (rotacija)

Švirkščiamasis	Geriamasis	Vartojamas per odą	
Morfinas (mg) 6 k. į r., į v.	Trumpai veikiantis morfino sulfatas (mg) 6 k.	Ilgai veikiantis morfinas (<i>Doltard, Vendal</i>) (mg) 2 k.	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

Nepavykus numalšinti vėžio sukkelto skausmo konservatyviomis priemonėmis, tikslinga li-
gonį 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 in-
dividualiai atsižvelgiant į paciento būklę bei sveikatos įstaigos galimybes.

Prieš pradėdant invazines procedūras, atsižvelgiama į tikėtiną naudą ir galimą riziką bei
derinama su skausmo farmakologinio valdymo tąsa. Invazinis valdymas gali pagerinti skausmo
kontrolę bei 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) farmakologiniam preparatui paveikiant skausmo šaltinį.
Farmakologinis preparatas gali būti skiriamas: a) boliusu vienkartinai; b) per kateterį, skirtą
ilgalaikiam preparato įvedimui. 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. Esant sudėtingiems
atvejams ir nepakeliamam vietiniam skausmui, neuroaksialiai gali būti įvedamas ir opioidinis
analgetikas. Ilgalaikiam įvedimui naudojamos neuroaksialinės sistemos, kurios varijuoja nuo
paprastų perkutaninių iki implantuojamųjų programuojamųjų sistemų (pompų). Implantuojamosios
sistemos yra brangios, bet saugios (dėl infekcijos), todėl jų taikymas pasiteisina visada,
jei reikia gydyti ilgiau (daugiau nei 3 mėn.).

Intrapleurine analgezija gali būti taikoma, kai dėl išplitusio vėžio neįmanoma nuskausminti
įvedant preparatus lokalizuotai šalia nervinių struktūrų. Tokios intrapleurinės infuzijos taikomos
boliusu ar nepertraukiamai per kateterį.

Destrukcinės procedūros taikomos tais atvejais, kai farmakologiniais preparatais skausmo
signalą moduluoti nepavyksta. Smulkialąščio plaučių vėžio ir mezoteliomos atveju krūtinės
skausmas yra blogai lokalizuotas, stiprus ir nepakeliamas. Taip yra todėl, kad interkostaliniai nervai
ir jų šakos yra infiltruotos vėžinių ląstelių, todėl skausmo šaltinį valdyti sunku. Tada gali būti
taikoma kordotomija – neurochirurginė procedūra, kurios metu nugaros smegenyse, priešingoje
skausmui pusėje, atliekama spinotalaminio trakto abliacija, išnyksta skausminė impulsacija, bet
kartu buvusio skausmo pusėje išsivysto temperatūrinė ir skausmo nejautra. Kita destruktinė procedūra,
esant krūtinės ląstos sienos skausmui, – rizotomija, nugaros smegenų šaknelių segmentinė
ar kelių segmentų apimties destrukcija. Ji gali būti atliekama keliais būdais: a) chirurgiškai;
b) chemine neurolize (fenolis); c) radiodažnumine destrukcija (specialiu aparatu).

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

Kitų išplitusio plaučių vėžio simptomų gydymas

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

Būtina ligonį iširti, įvertinti ankstesnes ligas, ypač susijusias su kvėpavimo sistemos organais. Jei įmanoma, šalinama dusulio priežastis. Bendrosios priemonės: ramybė, patogi ligoniui padėtis, drabužių atpalaidavimas, apmokymas kvėpavimo kontrolės pratimų. 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 toksiskumui) – 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, tracheo-ezofaginė fistulė; gastro-ezofaginis refluksas; infekcija (laringitas, bronchitas, tracheitas, rinitas); bronchų hiperreaktyvumas; astma; skreplių susilaikymas ir bronchorėja; infiltracija dėl vėžio, piktybinio limfangito, pneumonitas, plaučių fibrozė, plaučių edema, LOPL; kitų struktūrų (pleuros, diafragmos, perikardo), susijusių su kosulio refleksu, dirginimas.

Tyrimai: anamnezė, fizinis ištyrimas, krūtinės ąstos rentgeninis tyrimas. Tyrimų intensyvumas priklauso nuo ligonio būklės.

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

Virškinimo trakto sistema. Dažniausiai tenka gydyti pykinimą ir vėmimą, vidurių užkietėjimą ar viduriavimą, žarnyno nepraeinamumą. Pykinimą ir vėmimą sukelia virškinimo trakto dirginimas, obstrukcija, vaistai (antinavikiniai vaistai, aspirinas), medžiagų apykaitos sutrikimai ir pan. Stengiamasi gydant šalinti priežastį. Rekomenduojama dieta (valgyti dažnai, mažai, lėtai, skysčiai, minkštas, mėgstamas maistas), vengti stiprių kvapų. Antiemetiniai vaistai skiriami atsižvelgiant į vėmimą sukeliančią priežastį, vėmimui slopinti tinkamomis dozėmis vartojami antiemetinių vaistų deriniai: metaklopramidai ir ondasetronas su gliukokortikoidais. Jei būtina, įstatomas nazogastrinis zondas bei pradedama lašinti skysčių į veną. Jei įmanoma, žarnyno nepraeinamumas gydomas operacija (rezekcija ar apeinamoji anastomozė, kolostoma, ileostoma, perkutaninė gastrostoma). Gydant konservatyviai naudojamas nazogastrinis zondas ir intraveniniai skysčiai. Simptominiam gydymui skiriama vaistų: antiemetinių, analgetikų, prokinetikų, gliukokortikoidų, somatostatino analogas oktreatidas 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 mikroklizmomis, klizmomis. Jeigu žarnyno nepraeinamumo požymių nėra, skiriama geriamųjų laisvinamųjų vaistų (dualako, bisekodilio ir kt.). Dėl nugaros smegenų spaudimo atsiradęs neurogeninis vidurių užkietėjimas gydomas žvakutėmis į tiesiąją žarną bei dieta su daug skysčių ir skaidulų. Galutinėje ligos stadijoje planuoti sukelti tuštinimąsi 1 ar 2 kartus per savaitę žvakutėmis ir klizmomis, riboti geriamuosius laisvinamuosius vaistus ir peristaltiką skatinantį maistą.

Anoreksija ir kacheksija. Sergant plaučių vėžiu, kacheksija būna daugiau kaip pusė ligonių, anoreksija – iki 90 proc. Kacheksija – simptomų kompleksas, nulemtas nepakankamo maisto medžiagų virškinimo ir pasisavinimo, apetito praradimo – anoreksijos ir svorio kritimo. Kacheksija diagnozuojama, kai nuo ligos pradžios kūno svoris sumažėja daugiau kaip 5 proc., ligonis praranda apetitą (anoreksija), vargina lėtinis pykinimas, astenija, nyksta raumenys, riebalinis audinys (lipolizė). Visa tai keičia ligonio išvaizdą ir sukelia psichologinį diskomfortą. Kacheksijos priežastys gali būti vėžinė intoksikacija, skausmas, skonio, uoslės pokyčiai, virškinamojo 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.). Kacheksijos ir anoreksijos gydymo principai: psichologinės įtampos mažinimas (psichologo, gydančiojo gydytojo, šeimos narių pagalba); naviko gydymas (chirurginis, spindulinis, chemoterapija); tinkamas mitybos sutvarkymas; medikamentinis gydymas, esant reikalui skiriant peroralinį ir enterinį bei parenterinį maitinimą. Pagrindinės kacheksijai ir anoreksijai gydyti vartojamų vaistų grupės – gliukokortikoidai ir progesteragenai. Deksametazono skiriama vartoti po 3–6 mg per dieną, prednizolono – 15 mg per dieną. Dėl gliukokortikoidų poveikio apetitas trumpam pagerėja, svoris neauga, bet būna daug šalutinių reiškinių (opos, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, miopatija, edema), taigi juos rekomenduojama vartoti trumpai – iki vienos dviejų savaitių. Progesteragenas, megestrolio acetato suspensija, labiausiai ištirtas vaistas kacheksijai ir anoreksijai gydyti. Dažniau-

siai skiriama dozė – 800 mg per dieną. Šis vaistas gerai toleruojamas, sukelia mažai šalutinių reiškinių. Kartais liginiai pradeda viduriuoti, labai retai pasitaiko hipertenzija, tromboflebitas, hiperglikemija. Gydomas poveikis pasireiškia ne iš karto, todėl rekomenduojama vartoti ne trumpiau kaip 2 mėn.

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 fluconozolio per parą). Oda, kad neatsirastų pragulų, turi būti rūpestingai prižiūrima, plaunama ir valoma vartojant ir vietinius antiseptinius vaistus, liginis guldomas ant priešpragulinio čiužinio. Atsiradus praguloms, klijuojami specialūs hidrokoloidiniai tvarščiai, kartais būtina ir chirurgo konsultacija (pragulų plovimas, valymas-nekrektomija). Limfinė edema gydoma masažuojant, tvarstant, įtveriant, pakeliant sutinusias galūnes ir pan.

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

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

Depresija išsivysto iki 25 proc. onkologinių pacientų, ypač dažna išplitusio vėžio atveju. Stiprina skausmo pojūtį, fizinį silpnumą. Klinikiniai požymiai: bloga nuotaika, apatija, svorio mažėjimas, nemiga ar mieguistumas, energijos stoka, kaltės ir beprasmybės jausmas, psichomotorinis sujaudinimas ar vangumas, blogas dėmesio koncentravimas, savižudybės idėjos. Priežastys: psichologinis stresas dėl ligos progresavimo, bloga bendroji savijauta, organinė CNS patologija (dėl naviko metastazių, galvos smegenų edemos, encefalopatija). 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 daugiau kaip 2 savaitių, neadekvati reakcija į aplinką, ryškūs fiziniai simptomai, būna panikos priepuolių, atsiranda fobijų. Galimos organinės priežastys: negydomas skausmas, hipoksija, hipoglikemija, kliesedys, sąmonės aptemimas, šalutinis vaistų (gliukokortikoidų, bronchodilatorių, metaklopramido) 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, kliesedys (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 tiesiai 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 priežiūros požymis. Artimiesiems reikia suteikti informacijos apie ligą, skiriamą gydymą bei prognozę: išaiškinti ligos pobūdį (užkrečiama, infekcinė ar ne); paaiškinti, kaip jie galės ir pajėgs slaugyti ligonį namuose; kaip maitinti ligonį; kur kreiptis, kilus krizei, kada kviesti 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 būklės, bet to, nepasako, graužiasi dėl neišspręstų tarpusavio santykių su ligoniu problemų, nežino, kaip gyvens po jo mirties, turi finansinių problemų. 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 kviesti į laidotuves. Visais palaikomosios priežiūros (paliatyviosios pagalbos) etapais komandos nariai turėtų užtikrinti, kad tiek ligonis, tiek jo šeimos nariai sulauks tiek dėmesio ir laiko, kiek jo jiems reikia.

PLAUČIŲ VĖŽIU SERGANČIŲ LIGONIŲ STEBĖJIMAS

Po radikalaus plaučių vėžio gydymo ligos atkryčio dažnis ligoniui pirmus ketverius metus yra 6–7 proc. per metus, vėliau sumažėja iki 2 proc. Antro pirminio plaučių vėžio dažnis šiems ligoniams sudaro 1–3 proc. per metus. Ligoniams, kuriems taikytas sisteminis gydymas (chemoterapija, taikinių terapija ir kt.), liga dažniausiai progresuoja po kelių-keliolikos mėnesių. Todėl ilgalaikis ir individualus plaučių vėžiu sergančio ligonio stebėjimo planas po taikyto gydymo, ypač radikalaus, turi būti sudarytas kiekvienam ligoniui, jei tikimasi, kad jis išgyvens ilgiau nei 3 mėnesius. Rekomenduojama, kad ligonį gydęs gydytojas būtų atsakingas už tolesnį ligonio stebėjimą ir, esant reikalui, papildomo tyrimo ir gydymo organizavimą. Rekomenduojama skatinti ligonį mesti rūkyti.

Stebint ligonius, kuriems buvo taikytas radikalus plaučių vėžio gydymas, siekiama dviejų tikslų:

- nustatyti taikyto radikalaus gydymo komplikacijas (ypač 3–6 mėn. laikotarpiu);
- nustatyti naviko atkrytį arba antrą pirminį naviką (angl. *second primary*).

Po radikalaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo rekomenduojama ligonius tikrinti po 1 mėn. ir 3 mėn., o toliau – kas 6 mėn. pirmuosius dvejus-trejus metus, vėliau kartą per metus. Jei buvo taikyta stereotaksinė spindulinė terapija, rekomenduojama ligonius tikrinti kas 3–6 mėn. pirmuosius dvejus-trejus metus, vėliau – kartą per metus. Nėra bendro sutarimo, kaip stebėti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius po neradikalaus plaučių vėžio gydymo. Mūsų rekomendacija – tikrinti kas 1,5–3 mėnesius, dažnesnis stebėjimas rekomenduotinas geros funkcinės būklės ligoniams, kuriems buvo atsakas į pirmos eilės chemoterapiją ir galimas antros ir vėlesnės eilės gydymas. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius rekomenduojama tikrinti kas 2–3 mėnesius. Apsilankymų metu rekomenduojama atlikti klinikinį ir krūtinės ląstos rentgeninį tyrimus. Naujus vėžinio proceso progresavimo simptomus nustatęs gydytojas turėtų kuo skubiau siųsti ligonį pas stebėjimą vykdantį gydytoją. Citologinis skreplių tyrimas, kraujo ir biocheminiai tyrimai, naviko žymenų tyrimas, PET-KT, MRT, bronchoskopija stebėjimo metu nėra standartiniai tyrimai ir rutiniškai atlikti nerekomenduojami. Krūtinės ląstos KT rekomenduojama atlikti kasmet ligoniams stebėjimo laikotarpiu po radikalaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo, jei buvo taikyta stereotaksinė spindulinė terapija – kas 6 mėn. pirmuosius trejus metus, vėliau kasmet, jei radikaliai gydytas lokaliai išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys – kas 6 mėn. pirmuosius dvejus metus, vėliau kasmet.

LITERATŪRA

1. Aizenas M. Piktybinių navikų išplitimo įvertinimas (TNM sistema). Vilnius, 2001, 160p.
2. Antonelli G, Priolo D, Vitale F, Ferrau F. Locally advanced non-small cell lung cancer: different strategies for different diseases. *Ann Oncol* 2006; 17: 24-27.
3. Armstrong P, Wilson AG, Dee P (ed.). *Imaging of diseases of the chest*. Mosby, St.Louis, 2002.p.358-79.
4. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 351-360.
5. Auchincloss S.S., Baile W.F. et al. Quick reference for Oncology clinicians: The psychiatric and psychological Dimensions of cancer symptom management. American Psychosocial Oncology Society (APOS). IPOS Press. ISBN-10 0-9785319-0-6. ISBN-13 978-0-9785319-0-4. 2006
6. Azzoli cg, Baker sH, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
7. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT sreening for lung cancer. A systemic review. *JAMA* 2012; 307(22): 2418-2429.
8. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, et al. UK lung screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011; 66: 308-313.
9. Beamis JF, Mathur PN, Metha AC. *Interventional pulmonary medicine*. Marcel Dekker, 2004.
10. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and futher lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25: 1475-1484.
11. Bolliger CT, Mathur PN. *Interventional bronchoscopy*. Karger, 2000.
12. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998; 11: 198-212.
13. Bria E, Ceribelli A, Trovo MG, et al. Non-small cell lung cancer: early stages. *Ann Oncol* 2006; 17: 17-21.
14. Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of the non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1223-1229.
15. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41.
16. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70: iii1-iii54.
17. Chao KSC, Perez CA, Brady LW, editors. *Radiation Oncology. Management decisions*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
18. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
19. Choi N.C. Cancer of intrathorax. In: Wang C.C., editor. *Clinical Radiation Oncology. Indications, Techniques, and results*. 2nd ed. New York: Wiley – Liss; 2000.p 295- 333.
20. Cieszanowski et al. MR Imaging of Pulmonary Nodules: Detection Rate and Accuracy of Size Estimation in Comparison to Computed Tomography. *PLoS ONE* 11(6): e0156272. doi:10.1371/journal.pone.0156272.
21. Crino L, Weder W, Meerbeek J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v103-v115.
22. D'Addario G, Fruh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v116-v119.
23. Dail DH, Hammar SP, Thomas V. *Pulmonary Pathology Tumors*; Colby, 1994
24. De Petris L, Crino L, Scagliotti GV, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 36-41.
25. Decker RH, Tanque LT, Colasanto JM, et al. Evaluation and definitive management of medically inoperable early stage non-small cell lung cancer. *Oncology* 2006; 20: 899-905.
26. Del Fabbro E., Inui A., Strasser F. *Cancer Cachexia*. Springer Healthcare. ISBN 978-1-908517-72-2. 2012.
27. Detection of lung nodules on Digital chest radiographs. *Radiology*, 2002; 223: 199-203.
28. *Diagnosis and management of lung cancer: ACCP guidelines (2nd edition)*. *Chest* 2007; 132: 3 suppl, 1S-422S.
29. 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.

30. EANM Principles and Practice of PET/CT A technologist's Guide Part 1 2010:37-51;81-86.
31. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2 nd ESMO consensus conference in lung cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 1573-1588.
32. 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.
33. 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.
34. Ernst A, Herth FJF. Endobronchial ultrasound. An atlas and practical guide. Springer, 2009.
35. 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.
36. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor imaging: version 2.0 *Eur. J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 328-354
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Fisher B, Lassen U, Mortensen J et al. Preoperative staging of lung cancer combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-9.
41. Fletcher J,W, Djulbegovic B, Soares H.P, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49: 480-508.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Goldstraw P. Staging manual in thoracic oncology. International association for the study of lung cancer. Orange Park, 2009, 163 p.
47. Govindan R (ed). American Society of Clinical Oncology. 2011 Educational book. 2011.
48. 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.
49. 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.
50. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. The International early lung cancer action program investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-1771.
51. 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.
52. Horeweg N. et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* (2014) 15(12):1332-41.
53. Hoop B. et al. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* (2012) 265(2):611-6.
54. 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.
55. 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.

56. Joseph K. Lee (ed.) Computed body tomography with MRI correlation Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.p129-54.
57. Juozaitytė E, Inčiūra A, Norkus D. Piktybinių navikų spindulinė terapija. Vilnius: "Vaistų žinios"; 2003.
58. Juozaitytė E, Skorupskienė D. Onkologinio skausmo malšinimo principai ir metodai. Skausmo medicina. Kaunas 1998; p.124-131.
59. 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.
60. 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.
61. Kurihara Y. et al. MRI of Pulmonary Nodules. AJR 2014; 202:W210–W216. DOI:10.2214/AJR.13.11618.
62. 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.
63. 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.
64. Lardinis D, Suter H, Hakki H, et al. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systemic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2005; 80 (1): 268-274.
65. Lietuvos vėžio registras. www.is.lt/cancer_reg/
66. Lin EC, Alavi A. PETand PET/CT a clinical guide. Thieme 2008; 143-154.
67. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Guidline from the College of American pathologist, International association for the study of lung cancer, and Association for molecular pathology. J Torac Oncol 2013. Published Ahead-of-Print. Pasiecta www.iascl.org.
68. 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.
69. Lung cancer: Diagnosis and management. American Family Physician, 2007; 75: 56-63.
70. 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.
71. Management of Cancer pain. Clinical practice guideline No.9/U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication No.94-0592, March 1994.
72. 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.
73. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-57.
74. Mountain CF. Revision in the International staging system for staging lung cancer. Chest 1997, 111(6): 1710-1717.
75. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. Clin Chest Med 2002; 23 (1): 103-121.
76. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how?]. Biederer & M. Beer & W. Hirsch & J. Wild & M. Fabe. Insights Imaging (2012) 3:355–371 DOI 10.1007/s13244-011-0146-8.
77. Naidich DP. (ed.). Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Thorax. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999.p.294-341.
78. 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.
79. National Cancer Institute. Treatment statement for Health professionals. Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. Pasiecta www.cancer.gov.
80. National Health and Medical Council. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer. Sydney 2005. Pasiecta www.nhmrc.gov.au/publications.
81. National Institute for Clinical Excellence. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer. London 2011. Pasiecta www.nice.org.uk.
82. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer – v.4.2016. Pasiecta www.nccn.org.
83. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. – v.1.2016. Pasiecta www.nccn.org.
84. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung cancer screening - v.2.2016. Pasiecta www.nccn.org.
85. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Nat Cancer Inst. 2000; 93 (3): 205-16.

86. Onkologija ir hematologija. LSMU MA MF Onkologijos institutas. Vadovėlis. Vtae Litera. Kaunas. ISBN 978-609-454-126-1. 2014.p.252-269
87. Opioids in cancer pain. (Ed. by Caren Forbes). Oxford Pain Management Library.Oxford University Press. ISBN 978-0-19-921880-6. 2007
88. Paice J.A., Bell R.F.et al.Cancer pain. IASP Press. ISBN 978-0-931092-81-7.2012.
89. 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.
90. Palliative medicine advanced course. Abstracts. Puszczykowo, May 24-29, 1998.
91. Palliative practices. An interdisciplinary Approach. Elsevier Mosby./K.K.Kuebler. M.P.Davis.C.D.Moore/. USA.2005.175-176. 247-268.
92. 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.
93. 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.
94. Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT (ed.). Lung cancer: Principles and practice. 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006.
95. 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.
96. 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.
97. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Sakalauskas R (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gailys R, Janilionis R, Juozaitytė E, Malakauskas K, Miliauskas S, Rubikas R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Žemaitis M. Kaunas, 2007
98. 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.
99. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Žemaitis M (redaktorius), Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Gudiniavičienė I, Juozaitytė E, Jurkienė N, Mačinskas Š, Malakauskas K, Miliauskas S, Samiatina Morkūnienė D, Rubikas R, Sakalauskas R, Skorupskienė D, Šarauskas V, Ščiupokas A. Kaunas, 2013.
100. 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.
101. 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.
102. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gessellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64, Suppl 2:e1-e164.
103. Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computer Tomography of the body. Georg Thieme Verlag, Thieme, New York 2003.p.243-69.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361.
108. Rosti G, Bevilacqua G, Bidol P, et al. Small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:5-10.
109. 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.
110. 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.
111. 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.

112. Šeškevičius A. Paliatyviosios pagalbos teikimo namuose rekomendacijos. Vitae Litera. Kaunas. ISBN 978-609-454-185-8. 2015. P. 12-21
113. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimen for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 319-323.
114. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem*. 2006; 42: 1-41.
115. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh 2005. Pasiecta www.sign.ac.uk
116. 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.
117. 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.
118. Symptom relief in terminal illness. WHO. Geneva, 1998.
119. Skorupskienė D. Onkologinių ligų sukeltos skausmo konservatyvaus gydymo gairės. *Medicina* 2004; 40 (9): 917-923.
120. Skorupskienė D. Skausmas onkologijoje. Profilaktinė medicina ir sveikata 2004; 3: 25-26.
121. Skorupskienė D. Išplitusio vėžio paliatyvus gydymo ir priežiūros (slaugos) galimybės. Methodological guidelines. CD.KMU.VU MF.Nuotolinių tobulinimosi kursų programos internų vadovams. Kaunas. ISBN 978-9955-686-56-9, 2007.
122. Skorupskienė D. Opioidų išrašymo atmintinė. ISBN 978-9955-608-41-7. 2007.
123. Skorupskienė D. Skausmo malšinimas ir paliatyvus gydymas. Textbook. Onkoginekologija. ISBN 978-9955-686-48-4. 2007, p. 133-142.
124. Skorupskienė D, Buterlevičiūtė J., ir kt. Vėžio sukeltas skausmas. Diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Lietuvos Gydytojo žurnalas. 2011; 43(9);76-81.
125. Sorensen M, Pijls-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.
126. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-392.
127. Spiro SG (ed.). Lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001, p.329.
128. Spiro SG (ed.). Thoracic malignancies. *Eur Respir Mon* 2009, vol 44 p.434
129. 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.
130. The IAHPC Manual of Palliative Care. 2nd edition. 2004 www.hospicecare.com/manual
131. 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.
132. TNM classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002.
133. Trodella L, D'Angelillo RM, Granone P. Multimodality treatment in locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 32-33.
134. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; WHO classification of Tumours, 2005.
135. Twycross R. Symptom management in advanced cancer. 2nd edition. Radcliffe Press, Oxford. 1997.
136. Twycross R, Wilcock A, Thorp S. Palliative care formulary. PCF1. Radcliffe Medical Press. Oxford. 1999.
137. 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.
138. 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.
139. Wang et al. Lung cancer screening using MRI. *J Thorac Dis* 2014; 6(9):1340-1348.
140. Wozniak AJ, Schiller JH. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: improving cure rates with chemotherapy and other innovative therapies. 42nd annual meeting of American Society of Clinical Oncology. 2006 Educational book. Alexandria, VA, 2006.
141. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Efficacy results from the randomized phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8): viii6