

**Latvijā biežāk sastopamo audzēju
primārā un metastāžu terapija**

**Plaušu vēzis (C34)
ALGORITMI**

Autori: Asoc. prof. Dace Baltiņa,
Dr. Viktors Kozirovskis,
Doc. Artjoms Špaks,
Asoc. prof. Haralds Plaudis,
Dr. Viktors Vestermanis,
Dr. Jūlija Frolova

Ievads

Plaušu ļaundabīgie audzēji Latvijā ir ne tikai visizplatītākie, bet arī biežākais nāves cēlonis vēža dēļ. 2017. gadā Latvijā no jauna reģistrēti pavisam 1 124 gadījumi, tai skaitā 29, kas ņemti uzskaitē pēc nāves, bet 368 gadījumos diagnoze nav tikusi apstiprināta morfoloģiskiⁱ. Līdz 2017. gada beigām valstī pavisam uzskaitē bija 2 384 pacienti, no kuriem ilgāk par 5 gadiem kopš diagnozes uzstādīšanas brīža dzīvoja 1 015 pacientu. Diemžēl valstī joprojām ir augsts novēloti diagnosticēto gadījumu īpatsvars, kad būtiski sarūk izārstēšanas un vērā ņemamas dzīvildzes pagarināšanas iespējas. 2017. gadā no jauna reģistrētajiem 1 095 plaušu vēža gadījumiem, 163 gadījumos audzējs atklāts I stadijā (15%), 116 gadījumos II stadijā (10%), 218 gadījumos III stadijā (20%), 436 gadījumos IV stadijā (40%) un 162 gadījumos stadija nav tikusi uzrādīta (15%). Tādējādi kopumā tikai ceturtdaļā gadījumu audzējs uzskatāms par agrīni jeb laikus diagnosticētu, ar nosacījumu, ja tas tiešām veikts korekti. Pieskaitot pacientus bez precizētas stadijas, sanāk, ka Latvijā 2017. gadā turpat 75% gadījumu plaušu vēzis jau sākotnēji diagnosticēts novēloti. Latvijā pārliecinošā vairākumā ar plaušu vēzi slimo vīrieši (n=849), kamēr saslimstība sievietēm, lai arī pakāpeniski pieaug pēdējo gadu laikā, pagaidām vēl neierindo šīs lokalizācijas audzēju starp biežāk sastopamo audzēju sievietēm (275). Lai arī plaušu vēža izplatība būtiski pieaug pēc 50 gadu vecuma, Latvijā 2017. gadā 23 gadījumos (2,7%) plaušu vēzis tika diagnosticēts pacientiem vecumā līdz 50 gadiem, un jaunākie pacienti reģistrēti vecuma grupā līdz 29 gadiem. Sievietēm būtisks saslimstības kāpums vērojams no 55 gadu vecuma. Visjaunākā paciente ar plaušu vēzi reģistrēta 18-19 gadu vecumgrupā. Absolūtie skaitļi ir būtiski, lai saprastu šīs slimības slogu un prognozētu aprūpes izdevumus, kas atšķirsies agrīnas un novēloti diagnosticētas slimības gadījumā, turklāt apzinoties to, ka vēlīnās stadijās šī slimība nav izārstējama un arī agrīnās stadijās plaušu vēzi ne vienmēr izdodas uzveikt. Rēķinot uz 100 000 attiecīgā dzimuma iedzīvotājiem vīriešiem saslimstība ar plaušu vēzi 2017. gadā bija 95,1/100 000, bet sievietēm – 26,2/100 000. Kopumā (pa visām stadijām) piecgadu dzīvildze 2010. gadā saslimušajiem pacientiem bija 10.9% vīriešiem un 25,9% sievietēm. 2014. gadā pirmā gada letalitāte bija 67% vīriešiem un 57% sievietēmⁱⁱ.

Algoritmi ļaus labāk saprast iespējas un pacienta ceļu visā aprūpes posmā. Tā kā Latvijā līdz šim nebija izstrādātas un VM/NVD apstiprinātas klīniskās vadlīnijas pacientiem ar plaušu ļaundabīgiem audzējiem, tad šo algoritmu pamatā izmantotas rekomendācijas no ESMO^{iii,iv,v} NCCN^{vi,vii} un NICE^{viii} attiecīgajām vadlīnijām.

Tekstā izmantotie saīsinājumi

ESMO = Eiropas Medicīniskās onkoloģijas asociācija

NCCN = Nacionālais visaptverošais vēža tīmeklis (ASV)

NICE = nacionālais klīniskās ekselences centrs (Lielbritānija)

NSŠPV = nesīkšūnu plaušu vēzis

SŠPV = sīkšūnu plaušu vēzis

CT = datortomogrāfija

EBUS = endobronhiāla ultrasonoskopija

PET/CT = pozitronu emisijas tomogrāfija ar datortomogrāfiju

ALK = anaplastiskās limfomas kināze

EGFR-TK = epidermālā augšanas faktora receptora tirozīnkināzes

FEV₁ = plaušu funkcionālās pārbaudes tests – gaisa tilpums, ko cilvēks var izelpot vienas sekundes laikā

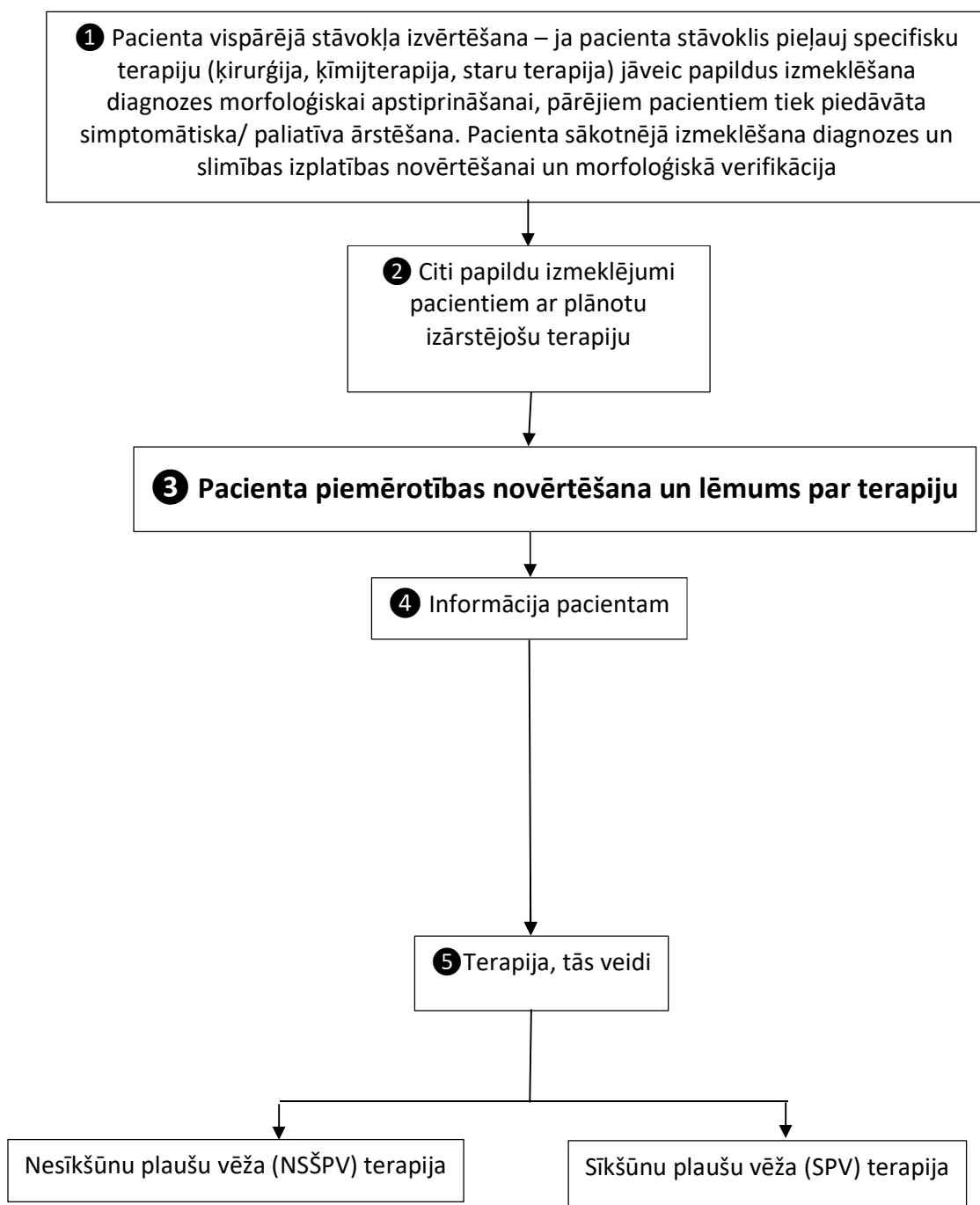
TLco = gāzu transfēra tests – jeb plaušu difūzijas kapacitāte

WHO/ECOG skala = vispārējā veselības stāvokļa novērtējuma skala

BRAF = gēns, kas kodē protoonkogēnu B-Raf

PD-L1 = programmētās nāves ligands 1

Plaušu vēža terapijas vispārīgie principi



1 Pacienta vispārējā stāvokļa izvērtēšana – ja pacienta stāvoklis pieļauj specifisku terapiju (ķirurģija, ķīmijterapija, staru terapija) jāveic papildus izmeklēšana diagnozes morfoloģiskai apstiprināšanai, pārējiem pacientiem tiek piedāvāta simptomātiska/ paliatīva ārstēšana. Pacienta sākotnējā izmeklēšana diagnozes un slimības izplatības novērtēšanai un morfoloģiskā verifikācija

Pacientam ar aizdomām uz plaušu vēzi vispirms veicama krūškurvja datortomogrāfija (CT) ar kontrastvielas ievadīšanu, attēlā iekļaujot arī aknas un virsnieres. Šāds izmeklējums ļaus sākotnēji precizēt slimības diagnozi un tās lokālo izplatību, vienlaikus izslēdzot vai norādot uz metastāzēm aknās un virsnierēs. CT vajadzētu veikt vēl pirms bronhoskopijas vai citām biopsijas procedūrām. Šo izmeklējumu (CT) iespējams veikt primārās aprūpes līmenī un uz to var nosūtīt ģimenes ārsts, pneimonologs, torakālais ķirurgs vai onkologs ķīmijterapeits.

Biopsijas materiālu pacientiem ar perifērisku audzēju ņem CT/US vai endobronhiālas ultrasonoskopijas (EBUS) kontrolē, vai transbronhiāli. Par limfmezglu biopsijas nepieciešamību tiek izlemts onkologu konsīlijā, jo biopsija nepieciešama gadījumos, kad tiek apsvērta radikāla operācija. Citos gadījumos tas nav mērķtiecīgi.

Pacientiem ar CT atrastu centrālu veidojumu veicama bronhoskopija un transbronhiāla biopsija (TBB).

Gadījumos, kad nav iespējams paņemt biopsiju mazinvazīvi, bet patients ir kandidāts specifiskai ārstēšanai, indicēta ķirurģiska biopsija (mediastinoskopija, videoasistēta torakoskopija u.c.).

Šiem pacientiem tāpat papildus var veikt PET/CT, kas Latvijā pirmreizējiem pacientiem ir apmaksāts pakalpojums.

2 Citi papildu izmeklējumi pacientiem ar plānotu izārstējošu terapiju

Pacientiem ar prognozējamu izārstēšanu (agrīna I-II stadija, reti IIIA stadija) kā izvēles izmeklējumu papildus veic PET/CT, lai pārliecinātos, ka audzējs tiešām ir ar zemu videnes iesaistes varbūtību (CT videnes limfmezgli < 10 mm) un bez attālām metastāzēm citviet. Latvijā PET/CT ir kompensēts pacientiem ar I-III stadijas plaušu audzējiem. Ja PET/CT uzrāda pozitīvus limfmezglus videnē, veic to morfoloģisku pārbaudi, izņemot, ja tie intensīvi iezīmējas kā limfmezglu ķēdīte vai pacientam vēl ir arī metaboliskas aktivitātes perēkļi citviet, kas rada jau pamatotas aizdomas uz izplatītu audzēju. Viena attāla PET/CT metaboliski aktīva perēkļa gadījumā, veikt tā morfoloģisko pārbaudi. Tāpat pacientiem, kam plānota izārstējoša terapija apsvērt CT vai MR veikšanu galvai ar kontrastvielas ievadīšanu, jo īpaši pacientiem ar III stadiju.

Lai izvēlētos optimālo terapijas taktiku izplatītās slimības pacientiem ir nepieciešams noteikt EGFR (epidermālā augšanas faktora receptora) un ALK (anaplastiskās limfomas kināzes) gēnu mutācijas, kā arī PD-L1 (programmētās nāves ligands 1) ekspresiju audzējā.

Pacientiem ar lokalizētām klīniskām sūdzībām vai pazīmēm, kas varētu norādīt uz kaulu metastāzēm (sāpes, stīvums, kustību ierobežojumi, izmainīts sārmains fosfatāzes rādītājs), sākotnēji veic attiecīgo apvidu rentgenizmeklēšanu. Ja rezultāti nav pārliecinoši, bet joprojām pastāv klīniskas aizdomas, veic kaulu scintigrāfiju. Pacientiem, kuriem iepriekš jau ir veikts PET/CT un kaulos patoloģija nav atrasta, kaulu scintigrāfiju var neveikt.

Pacientiem ar klīniskām aizdomām uz intrakraniālu procesu (galvassāpes, reiboņi, šķebcināšana, vemšana, līdzsvara traucējumi, neiroloģiski simptomi) veic galvas CT. Ja tā patoloģiju neuzrāda, bet joprojām pastāv klīniskas aizdomas par metastāzēm smadzenēs, veic papildu galvas MRI ar kontrastvielas ievadīšanu vai arī galvas MRI veic jau kā sākotnēju izmeklējumu. Uz šo izmeklējumu pacientu var nosūtīt (ja pastāv klīniskas aizdomas) pneimonologs, torakālais ķirurgs vai onkologs ķīmijterapeits.

3 Pacienta piemērotības novērtēšana un lēmums par terapiju

Lēmumu par terapijas sākšanu pacientiem, kuri ir piemēroti radikālai ķirurģiskai terapijai vai ķīmijterapijai, kuriem ir indicēta apstarošana vai paliatīva terapija pieņem multidisciplinārs ārstu konsīlijs kādā no specializētajām ārstniecības iestādēm, kurā piedalās torakālais ķirurgs, onkologs ķīmijterapeits un radiologs terapeits (papildu var piesaistīt arī paliatīvās aprūpes speciālistu, algologu, imunologu). Šo lēmumu un arī terapijas sākšanu nevajadzētu vilcināt ilgāk par 4 nedēļām, jo plaušu audzēji mēdz augt un izplatīties samērā strauji.

Pirms jebkuras ķirurģiskās iejaukšanas pacients godīgi brīdināms (to veic torakālais ķirurgs) par sagaidāmiem riskiem un komplikācijām. Jo labākā vispārējā veselības stāvoklī un bez būtiskām blakusslimībām ir pacients, jo lielāka varbūtība uz sekmīgu un labāk panesamu terapiju.

Plaušu ķirurģiju nevajadzētu veikt mēnesi pēc pārciesta miokarda infarkta. Pacientam tāpat pirms operācijas obligāti stabilizējama nepieciešamā sirds un asinsrites sistēmas slimības terapija un jāuzsāk koronārās sirds slimības profilakse. Pacientiem ar labām kardiālām funkcijām vai tikai 1-2 riska faktoriem papildu izmeklējumus var neveikt, lai neievilktu laiku līdz operācijai. Pacientiem ar konkrētām kardiālām problēmām vai vairāk nekā 2 riska faktoriem, organizēt kardiologa konsultāciju. Pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju vai indikācijām revaskularizācijai rekomendēt stentēšanu vai koronāro šuntēšanu vēl pirms plaušu

operācijas. Perioperatīvajā periodā nodrošināt terapiju ar aspirīnu, statīniem un bēta blokatoriem. Savukārt pacientiem ar jau iepriekš ievietotiem stentiem, konsultēties ar kardiologu par antitrombotiskās terapijas nepieciešamību.

Ļoti būtiska ir plaušu funkcionālās kapacitātes novērtēšana. Visiem pacientiem ar plānotu izārstējošo terapiju noteikti veicama spirometrija. Pacientiem ar kādu jau esošu plaušu patoloģiju (piemēram, plaušu fibrozi, HOPS) vai klīniski izteiktu aizdusu noteikt gan FEV₁, gan gāzu difūzijas kapacitāti (DLCO). Vēlama ir pēcoperācijas atlieku plaušu tilpuma funkcionālās kapacitātes novērtēšana. Plaušu ķirurģiju droši var piedāvāt pacientiem ar normālu FEV₁ un labu slodzes toleranci. Savukārt pacienti, kam paredzams, ka FEV₁ un/vai DLCO samazināsies zem 30%, jāoptimizē terapija, jāapsver mazāks plaušu rezekcijas apjoms vai jāpiedāvā cita ārstēšanas iespēja.

Radiologam terapeitam jānovērtē pacienta spējas panest apstarošanu, bet onkologam ķīmijterapeitam pacients godīgi jābrīdina par iespējamām blaknēm, toksicitāti un sliktu panesamību.

4 Informācija pacientam

Plaušu vēzis diemžēl vēl joprojām ir viena no visgrūtāk agrīni diagnosticējamām un ārstējamām slimībām. Turklāt slimība mēdz strauji progresēt. Terapijas iespējas ir vairākas – operācija, staru terapija, medikamentoza terapija, kā arī šo dažādo metožu kombinācija. Lai novērtētu slimības sākotnējo izplatību, veic dažādus izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai veidojums atrodas tikai un vienīgi plaušās un tieši kurā vietā, vai arī ir redzamas izmaiņas citviet (videnē, kaklā, citos audos un orgānos. To ir svarīgi zināt, lai lemtu par optimālo terapijas stratēģiju. Tā kā pati terapija ir smaga, toksiska un var radīt paliekošas veselības problēmas, tad ārstam jālemj par tādu scenāriju, kas būs gana efektīvs ar iespējami minimālu ietekmi uz veselību. Noteikti izrunājieties ar savu ārstējošo ārstu (torakālo ķirurgu, radiologu terapeitu, onkologu ķīmijterapeitu) par iespējamiem ārstēšanas ceļiem, sagaidāmo rezultātu un arī blaknēm.

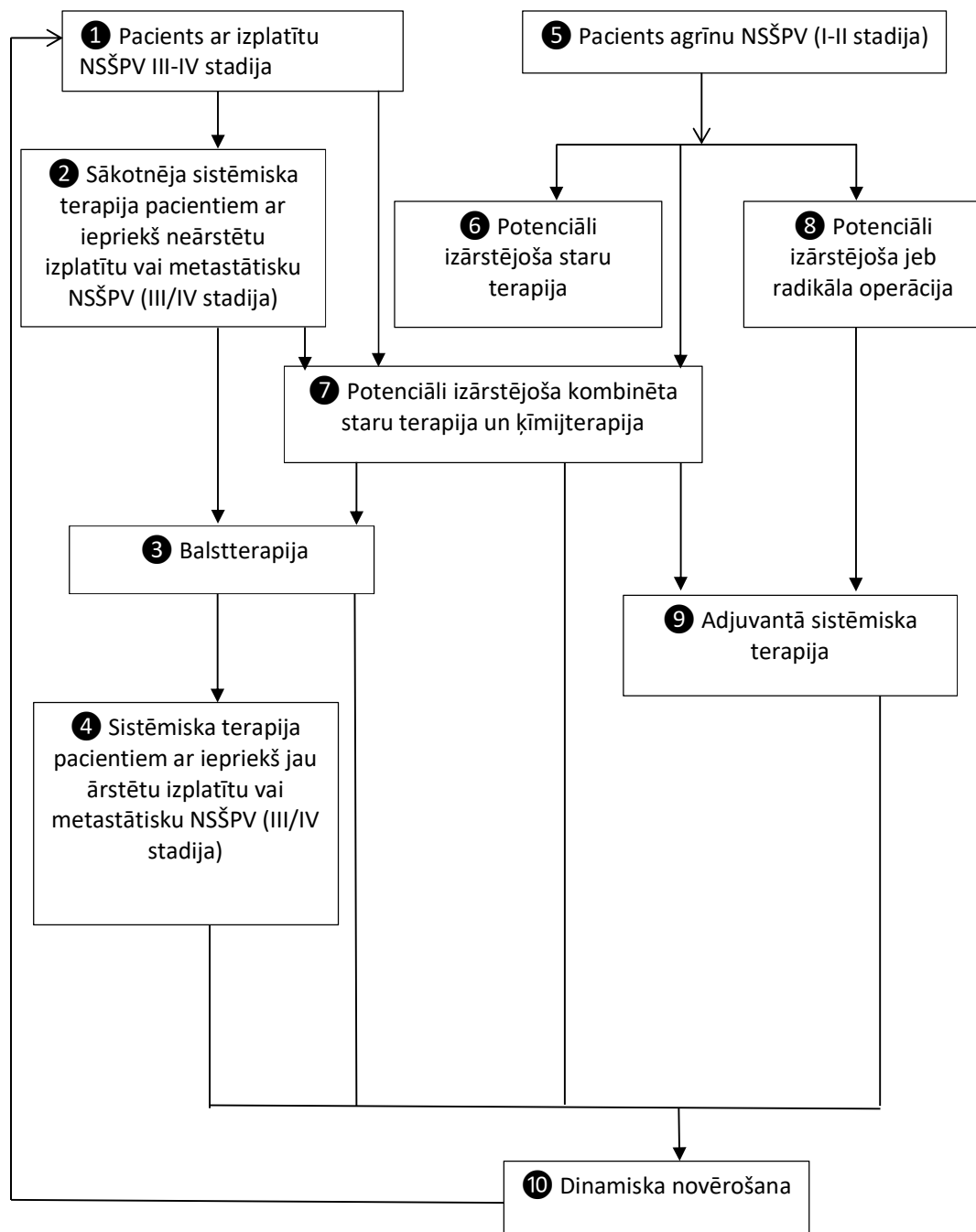
Būtiski ir saprast savas terapijas mērķi – izārstēšana, dzīves pagarināšana vai tikai mokošu sūdzību un simptomu atvieglošana. Noteikti pārrunājiet ar savu ārstējošo onkologu ķīmijterapeitu medikamentozās terapijas iespējas, īpaši, ja tas attiecas uz medikamentiem, kuri nav iekļauti valsts kompensējamo medikamentu sarakstā un jums var nākties piemaksāt visnotaļ lielas summas. Jums ir tiesības zināt kāda varētu būt šādas terapijas efektivitāte, blaknes vai citi riski. Tāpat noskaidrojiet, cik ārstaprāt pamatota ir to analīžu veikšana, ko valsts neapmaksā un, vai jums tiešām tā ir absolūti nepieciešama.

5 Terapija, tās veidi

Pacientu ar iespējamu operatīvu terapiju vai specifisku terapiju (staru terapija, sistēmiska terapija) konsultē un terapiju izlemj multidisciplinārs konsīlijs, kurā piedalās torakālais ķirurgs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits RAKUS vai P. Stradiņa KUS. Savukārt pacientiem, kam netiek plānota specifiska terapija, lēmumu par simptomātisko terapiju tāpat pieņem konsīlijs, tālāk novirzot slimnieku pie paliatīvās aprūpes speciālista.

Nesīkšūnu plaušu vēža terapija

Nesīkšūnu plaušu vēža terapiju nosacīti var dalīt pēc stadijām, taču pastāv ļoti daudz individuālu no pacienta atkarīgu faktoru kā dēļ neatkarīgi no stadijas, konsīlijs lemj kāda būtu optimālā stratēģija un taktika katrā konkrētā gadījumā. Nesīkšūnu plaušu vēža stadiju noteikšanas principi sniegti 2. Tabulā^{ix}.



1 Pacients ar izplatītu NSŠPV

Tas ir pacients ar pierādītu (morfoloģiski vai attēldiagnostiski) lokāli un/vai reģionāli izplatītu vai metastātisku slimību (skat. Nesīkšūnu plaušu vēža TNM klasifikāciju 2. tabulā).

2 Sākotnēja sistēmiska terapija pacientiem ar iepriekš neārstētu izplatītu vai metastātisku NSŠPV (III/IV stadija)

Lai uzlabotu dzīves kvalitāti, ierobežotu slimību un pagarinātu dzīvildzi pacientiem ar iepriekš neārstētu III un IV stadijas NSŠPV un labu vispārējo stāvokli (WHO/ECOG skala 0-1 vai Karnofska indekss >70%) piedāvājama sistēmiska terapija.

No citotoksiskās terapijas vispiemērotākā ir ķīmijterapija ar docetakselu, gemcitabīnu, paklitakselu, etopozīdu, pemetreksedu vai vinorelbīnu kombinācijā ar platīna preparātiem (cisplatīns vai karboplatīns).

Imūno kontrolpunktu inhibitori ir jauna medikamentu klase, kas pielietojama atsevišķi vai kombinācijā ar ķīmijterapiju PD-L1 ekspresējošā NSŠPV gadījumā. Pembrolizumabs (*Pembrolizumab*) indicēts pirmajā līnijā kā monoterapija pacientiem ar PD-L1 augsti pozitīvu ($\geq 50\%$ no audzēja šūnām) metastātisku NSŠPV bez EGFR vai ALK mutācijām.

Pacientiem ar aktivējošām EGFR un ALK mutācijām audzēja audos efektīvu slimības kontroli var panākt ar atbilstoša tirozīnkināzes inhibitora lietošanu, kā piemēram Gefitinibs (*Gefitinib*), Erlotinibs (*Erlotinib*), Afatinibs (*Afatinib*), Osimertinibs (*Osimertinib*), Alektinibs (*Alectinib*), Krizotinibs (*Crizotinib*), Ceritinibs (*Ceritinib*). Retāk sastopamo aktivējošo mutāciju atklāšanas gadījumā arī ir apsverama atbilstošas mērķterapijas nozīmēšana.

Kombinācijā ar iepriekš minētām zālēm NSŠPV pacientiem var izmantot asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF) inhibitoru Bevacizumabs (*Bevacizumab*) vai VEGF receptora inhibitoru Ramucirumabs (*Ramucirumab*).

Jāņem vērā visu šo medikamentu toksiskās izpausmes un blaknes, par kurām onkologs ķīmijterapeits brīdina pacientu vēl pirms terapijas sākšanas. Lēmumu par ķīmijterapijas piemērošanu, medikamentiem, to kombinācijām un devām pieņem onkologs ķīmijterapeits vai onkologu ķīmijterapeitu konsīlijs. Savukārt pacients godīgi jāinformē gan par terapijas mērķi (izārstēšana, daļēja īslaicīga slimības ierobežošana vai simptomu atvieglošana), gan terapijas blaknēm.

3 Balstterapija

Balstterapija ir medikamentozā slimības terapijas turpināšana pēc indukcijas (sākusī terapijas) terapijas. To varētu vēl saukt arī par uzturošo terapiju. Pacientiem, kuri

terapiju sākuši ar pemetreksedu, medikaments turpināms kā balstterapija, ja slimība nav progresējusi pēc 4 indukcijas ķīmijterapijas kursiem ar pemetreksedu un cisplatīnu, un pacients ir labā vispārīgā stāvoklī (PVO/ECOG skala 0-1).

Uzturošai terapijai piemēroti arī imūno kontrolpunktu inhibitori (Atezolizumabs, Pembrolizumabs) un VEGF inhibitori (Bevacizumabs).

4 Sistēmiska terapija pacientiem ar iepriekš jau ārstētu izplatītu vai metastātisku NSŠPV (III/IV stadija)

Pacientiem ar iepriekš jau ārstētu izplatītu vai metastātisku NSŠPV jāreķinās ar ierobežotu sistēmiskas terapijas efektivitāti, taču iespējas ārstēt ir. Pacientiem pēc slimības progresēšanas iepriekšējās ķīmijterapijas fonā var mēģināt terapiju turpināt ar citiem citotoksiskiem medikamentiem vai imūno kontrolpunktu inhibitoriem.

5 Pacients ar agrīnu NSŠPV (I-II stadija)

To pacientu īpatsvars, kam diagnozi izdodas atklāt agrīni ir samērā neliels. Turklāt, ņemot vērā audzēja agresivitāti un straujo augšanu slimības izplatības novērtējums ir esenciāli svarīgs, lai lemtu par radikālu ārstēšanu. NSŠPV audzēju stadiju novērtējums sniegts 2. tabulā.

6 Potenciāli izārstējoša staru terapija

Radikāla jeb potenciāli izārstējoša staru terapija kā viena no izvēlēm, ja kaut kādu iemeslu dēļ nav iespējama operācija, ir indicēta pacientiem ar I, II un atsevišķos gadījumos - III stadijas NSŠPV, kuri ir labā vispārējā veselības stāvoklī (PVO/ECOG skala 0-1) un kuru audzējs iekļaujams tādā starojuma zonā, kas būtiski neapdraud apkārtesošos veselos kritiskos audus (sirds). Staru terapijas dozas un režīmu nosaka radiologs terapeits. Apstarošanu veic tajās ārstniecības iestādēs, kurās ir staru terapiju nodrošinoša aparatūra un sagatavots personāls. Staru terapija iespējama gan ambulatoriski, gan stacionārā.

Pacientus ar I, II un III stadijas NSŠPV, kuri kaut kādu iemeslu dēļ nav operējami, jākonsultē ar radiologu terapeitu par apstarošanas iespējām. Pirms radikālas apstarošanas pacientiem veicama plaušu funkcionālā pārbaude. Pacientiem ar sliktiem plaušu funkcionāliem rādītājiem arī ir apsverama radikālas apstarošanas iespēja. Torakālam ķirurgam pacientam ir jāpaskaidro, kāpēc operācija viņam nav tā labākā terapijas metode, izskaidrojot visus ar operāciju saistītos riskus un sagaidāmās komplikācijas.

Radiologs terapeits lemj par optimālo starošanas režīmu pacientiem ar I un II stadijas NSŠPV, ja medicīnisku indikāciju dēļ nav iespējama operācija. Tāpat radiologs terapeits lemj

par starošanas režīmu pacientiem ar IIIA un IIIB stadijas NSŠPV, ja kaut kādu iemeslu dēļ nav iespējama vai pacients atsakās no kombinētas staru un ķīmijterapijas.

7 Kombinēta staru terapija un ķīmijterapija

Kombinēta staru un ķīmijterapija var tapt piedāvāta pacientiem ar II vai III stadijas NSŠPV, kuriem kaut kādu iemeslu dēļ nav iespējama operācija. Šādās situācijās to lemj multidisciplinārs konsīlijs, kurā piedalās torakālais ķirurgs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits. Onkologa ķīmijterapeita pienākums ir brīdināt pacientu par papildu toksiskām izpausmēm, ko var radīt ķīmijterapija un izsvērt pozitīvā guvuma un riska attiecības, tās kopīgi pārrunājot ar pacientu. Staru terapijas režīmu, devas un apjomu lemj radiologs terapeits. Savukārt onkologs ķīmijterapeits lemj par medikamentiem, to devām, kombinācijām un režīmu.

8 Potenciāli izārstējoša jeb radikāla operācija

Pacientiem labā vispārīgā stāvoklī, kuriem būtu iespējama izārstējoša ķirurģiska ārstēšana, kā izvēles metodi piedāvāt lobektomiju (vaļēju vai torakoskopisku). Pacientiem ar šaubīgu vispārējo veselības stāvokli un maziem perifēriskiem audzējiem ($T_{1a}N_0M_0$) piedāvāt parenhimatozos audus saudzējošāku operāciju (segmentektomiju vai ķīļveida rezekciju). Plašāku operāciju (bilobektomiju, pneimonektomiju) veikt tikai situācijās, kad mazāka apjoma ķirurģiska iejaukšanās negarantē radikalitāti un rezekcijas malu tīrību (R0).

Pacientiem, kuriem veic radikālu operāciju ar izārstēšanas mērķi, veicama arī videnes un plaušu sakņu limfmezglu izņemšana vai *en bloc* rezekcija. Pacientiem ar T_3 NSŠPV un krūškurvja sienas iesaisti nodrošināma arī *en bloc* sienas rezekcija. Pacientiem, kuriem ir iespējama radikāla ķirurģiska ārstēšana, nenožīmēt neoadjuvantu ķīmijterapiju, ja vien tas netiek darīts klīniska pētījuma ietvaros.

Ķirurģiskās ārstēšanas jeb operācijas metodi, tās indikācijas un kontrindikācijas nosaka torakālais ķirurgs, kurš arī informē par to pacientu, kā arī paskaidro iespējamās komplikācijas un sagaidāmās vēlīnās blaknes.

9 Adjuvantā sistēmiska terapija

Onkologam ķīmijterapeitam pacientam jāpaskaidro adjuvantās sistēmiskas terapijas mērķi un sagaidāmās komplikācijas, un kopīgi jāapsver pozitīvā guvuma un riska attiecības.

Pacientiem labā vispārīgā stāvoklī (PVO/ECOG skala 0-1) un $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ NSŠPV var piedāvāt pēcoperācijas ķīmijterapiju. To var piedāvāt arī pacientiem ar lielākiem (> 4 cm)

audzējiem. Adjuvantai ķīmijterapijai izmanto cisplatīnu saturošu shēmu. Pēcoperācijas terapijai nav vairāku kārtu, kā tas ir paliatīvai terapijai.

Līdz 1 gadam ilga adjuvanta imūno kontrolpunktu inhibitora Durvalumaba (Durvalumabum) terapija indicēta lokāli izplatītā, neoperējama NSŠPV pacientiem, kuru audzējs ekspresē PD-L1 $\geq 1\%$ no audzēja šūnām un kuriem slimība nav progresējusi pēc saņemtas kombinētas platīna bāzes ķīmijterapijas un staru terapijas.

10 Dinamiskā novērošana

Pacientu dinamisko novērošanu gan pēc radikālas, gan pēc paliatīvas terapijas 5 gadus veic torakālais ķirurgs vai onkologs ķīmijterapeits specializētā iestādē, kurā ir saņemta ārstēšana (skatīt Dinamiskās novērošanas algoritmus), vadoties pēc klīniskās situācijas, kas šiem pacientiem var strauji mainīties, īpaši pie plaši izplatītiem vai metastātiskiem audzējiem.

Sīkšņu plaušu vēža terapija

Atšķirībā no nesīkšņu plaušu vēža, sīkšņu plaušu vēzis retāk ir primāri operējams, taču labāk padodas apstarošanai un medikamentozai terapijai. Terapijas izvēli nosaka SŠPV izplatība un citi ar pacientu saistīti blakusfaktori. Sīkšņu plaušu vēža stadiju noteikšanas principi sniegti 3. Tabulā^x.



1 Pacienta novērtēšana

Pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēzi (SŠPV) pirms terapijas sākšanas vēlama pneimonologa un onkologa ķīmijterapeita konsultāciju par pacienta piemērotību konkrētām terapijas metodēm.

Pacientam ir jāizskaidro slimības izplatība, morfoloģiskās īpatnības un sagaidāmie rezultāti, kā arī jāizskaidro, kādēļ netiek piedāvāta tā vai cita metode (blakusslimību, citu veselības problēmu vai iemeslu dēļ). Šo skaidrojošo darbu veic speciālists (torakālais ķirurgs, radiologs terapeits vai onkologs ķīmijterapeits) veicot ierakstu medicīniskajos dokumentos. Ģimenes ārsts mudina pacientu ieklausīties speciālistu viedoklī.

Sīkšūnu plaušu vēzi nosacīti dala lokalizētā jeb ierobežotā un izplatītā stadijā. Saskaņā ar TNM klasifikācijas 8. redakciju pie lokalizēta sīkšūnu plaušu vēža pieskaitāmi visi I-III stadijas audzēji, izņemot multipli T3-T4 audzēji, kurus droši var ārstēt ar staru terapiju. Pie izplatītas stadijas pieskaitāmi visi IV stadijas audzēji un T3-T4 ar multipliem perēkļiem. Lai arī palaikam lieto veco klīnisko klasifikāciju, šodien daudzi tomēr rosina pāriet uz TNM klasifikāciju arī sīkšūnu plaušu vēža gadījumos, kad jāizšķiras par papildu ķirurģisko ārstēšanu un/vai staru terapiju (skat, 3. tabulu). Visiem pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēzi (gan lokalizētu, gan izplatītu) indicēta sistēmiska terapija. Tā kā sīkšūnu plaušu vēzis ir augsti metabolisks audzējs, tad izvēles metodes slimības izplatības novērtēšanai ir PET/CT^{xi}.

2 Pirmās kārtas terapija

Pacientiem ar agrīnu stadiju (T1-2aN0M0) apsvērt terapijas sākšanu ar operāciju. Lēmumu par operāciju pieņem torakālais ķirurgs.

Pacientiem ar ierobežotu (lokāli izplatītu) slimību (T1-4N0-3M0) terapiju vēlams sākt ar 4-6 kursiem cisplatīnu saturošas kombinētas ķīmijterapijas. Pacientiem ar sliktu vispārīgo veselības stāvokli (PVO skala > 2) vai samazinātām nieru funkcijām, apsvērt cisplatīna nomaiņu ar karboplatīnu.

Pacientiem ar T1-4N0-3M0 audzējiem un labā vispārējā stāvoklī (PVO/ECOG skala 0-1), kuriem visu audzēju varētu iekļaut starojuma zonā, piedāvāt kombinēto staru un ķīmijterapiju, apstarošanu sākot jau I vai II ķīmijterapijas cikla laikā.

Pacienti, kuri nav piemēroti vienlaikus staru un ķīmijterapijai, bet, kuru audzējs labi reaģēja uz ķīmijterapiju, piedāvāt apstarošanu pēc ķīmijterapijas.

Pacientiem ar izplatītu slimību (T1-4N0-3M1a-1b, ieskaitot metastāzes smadzenēs), ja vien viņu veselības stāvoklis to atļauj, piedāvāt kombinētu ķīmijterapiju ar platīna preparātiem.

Pirms katra kursa rūpīgi novērtēt pacienta stāvokli un atkarībā no terapijas panesamības, ordinēt ne vairāk kā 6 kombinētās ķīmijterapijas kursus. Ja pacienta vispārējais stāvoklis ir labs un audzējs ir labi reaģējis uz ķīmijterapiju (pilnīga remisija distāli un vismaz daļēja remisija lokāli), tad piedāvāt krūškurvja apstarošanu. Ķīmijterapijas shēmu un medikamentus nosaka onkologs ķīmijterapeits (nepieciešamības gadījumā sasaucot onkologu ķīmijterapeitu konsīliju), ņemot vērā ar pacientu saistītos apstākļus.

Speciālists izskaidro pacientam, kādēļ tiek piedāvāta tā vai cita ārstēšanas metode, kādas ir tās priekšrocības un sagaidāmie rezultāti.

3 Ablācijas procedūras

Pacientiem iespējamās endobronhiālas audzēju krioablācijas un elektrokoagulācijas, ko veic torakālie ķirurģi.

Cita veida audu ablācijas procedūras iespējamās pagaidām vien tikai klīnisku pētījumu ietvaros. Te pieskaitāmas tādas metodes kā fotodinamiskā terapija, kas nav operācija, ko veic ar skalpeli klasiskā izpildījumā. Latvijā tādas neveic valsts kompensācijas ietvaros.

4 Balstterapija

Uzturoša medikamentoza terapija pacientiem ar SŠPV veicama tikai un vienīgi klīnisku pētījumu ietvaros. To ir svarīgi zināt arī pacientiem.

5 Profilaktiska smadzeņu staru terapija

Pacientiem ar T1-4N0-3M0 audzēju vai izplatītu procesu T1-4N0-3M1a-1b, kuru slimība nav progresējusi sākotnējās terapijas laikā un kuri ir labā vispārīgā stāvoklī (PVO/ECOG skala < 2) piedāvāt profilaktisku smadzeņu apstarošanu. Devas un režīmu nosaka radiologs terapeits.

Pacientam jāpaskaidro, kādēļ šāda profilaktiska terapija tiek piedāvāta un kādas var būt tās komplikācijas. Šo skaidrojošo darbu veic onkologs ķīmijterapeits vai radiologs terapeits.

6 Otrās kārtas terapija

Pacients ir godīgi jāinformē, ka, ja slimība nereaģēja uz pirmās kārtas terapiju, tad maz ticams, ka otrās kārtas terapija būs efektīva. Pacientus, kuru slimība progresē pēc pirmās kārtas terapijas, jākonsultē ar onkologu ķīmijterapeitu. Ja pacienta vispārējais stāvoklis atļauj un viņš pats piekrīt, piedāvāt ķīmijterapiju ar antraciklīniem vai platīniem līdz maksimāli 6 kursiem vai perorālu terapiju ar topotekānu. Lokālo simptomu kontrolei var piedāvāt arī paliatīvu apstarošanu.

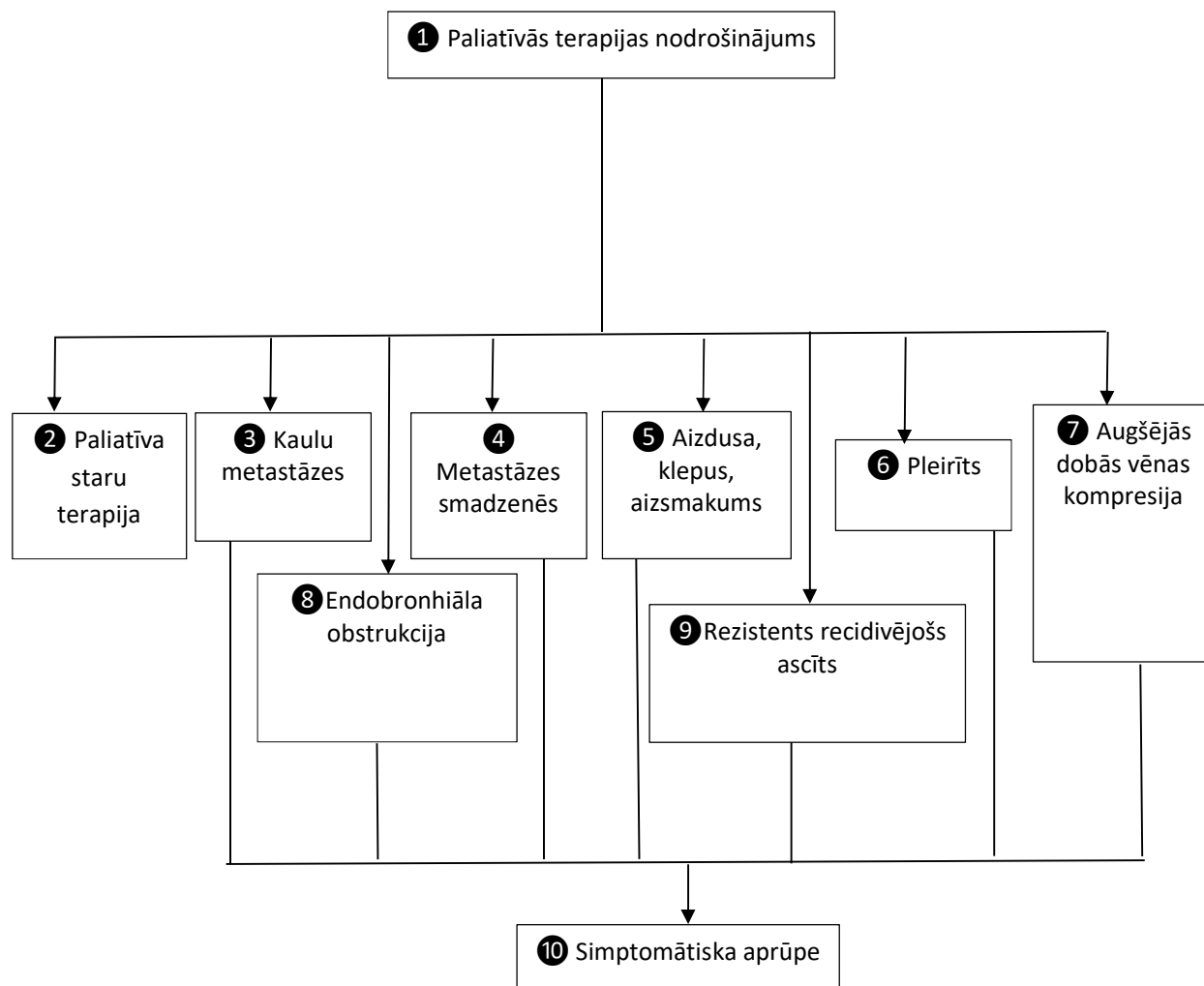
7 Paliatīvā terapija

Paliatīvā terapija galvenokārt ir vērsta uz dzīvībai potenciāli bīstamu komplikāciju (asiņošana, sāpes, pleirīts u.tml.) profilaksi un ārstēšanu. Tikai multidisciplināra konsīlija ietvaros, apsverot visas iespējamās komplikācijas un riskus tiek lemts par, piemēram, papildu apstarošanu, stentēšanu vai citām metodēm.

8 Dinamiskā novērošana

Dinamisko novērošanu veic ģimenes ārsts vadoties pēc Algoritmiem.

Paliatīvā un simptomātiskā terapija pacientiem ar plaušu vēzi



1 Paliatīvās terapijas nodrošinājums

Lēmumu par paliatīvās terapijas sākšanu pieņem ārstu konsīlijs, kurā piedalās torakālais ķirurgs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits un, ja iespējams, paliatīvās aprūpes speciālists. Konsīlija lēmumam jābūt precīzi atspoguļotam izraksta dokumentos ģimenes ārstam.

Paliatīvā terapija ir tāda terapija, kas vairs nav radikāli izārstējoša, bet var mazināt audzēja slogu un simptomus. Paliatīvas terapijas nolūkos var izmantot kādu no specifiskās terapijas metodēm, ja tās lietojums nepasliktina pacienta vispārējo stāvokli. Pacientam ar sliktu vispārējo stāvokli vai diseminētu procesu ķirurģisku vēža ārstēšanu nepiedāvā. Par medikamentozās terapijas iespējām, skatīt pie sistēmiskās terapijas pacientiem ar recidivējušu vai metastātisku audzēju. Savukārt, tā kā medikamentozā terapija ir toksiska un bieži arī slikti panesama, tad vienmēr kopīgi ar pacientu jāizrunā tās potenciālie riski un varbūtējie labumi. Pacientam nedrīkst dot viltus cerības uz iespējamu izārstēšanu. Pacients godīgi informējams par terapijas mērķi – īslaicīga slimības ierobežošana un simptomu atvieglošana.

Paliatīvā terapija pacientam būtu jāpiedāvā jau no paša sākuma, ja viņa veselības stāvoklis ir slikts vai draud pasliktināties terapijas rezultātā. Pacientam ir jāpaskaidro, ka paliatīvās terapijas mērķis nav slimības izārstēšana, bet gan situācijas atvieglošana.

Paliatīvā terapija jāuzsāk pēc iespējas ātrāk, kopš šāda lēmuma pieņemšanas brīža. Savukārt tādas sūdzības kā svarā krišanās, apetītes zudums, depresija, rīšanas grūtības, intoksikācija ārstējamās simptomātiski ģimenes ārsta pārraudzībā.

2 Paliatīva staru terapija

Pacientiem, kuriem radiologs terapeits piedāvā un uzskata par jēgpilnu un iespējamu, nekavējoties uzsākama paliatīva apstarošana, ko veic ārstniecības iestādēs ar atbilstošu tehnisko aprīkojumu un speciālistiem. Lēmumu par paliatīvo apstarošanu, dozām un starošanas režīmu pieņem radiologs terapeits.

3 Kaulu metastāzes

Pacientiem ar kaulu metastāzēm, grūti kupējamu sāpju sindromu, neiroloģiskiem simptomiem vai kustību ierobežojumiem veicama paliatīva apstarošana. Tās mērķis ir iespēju robežās mazināt tādas komplikācijas kā patoloģiski kaulu lūzumi vai muguras smadzeņu kompresija. Paliatīvos nolūkos pacientiem ar kaulu metastāzēm var tapt ordinēti bifosfonāti, vitamīns D3 un kalcija preparāti, kā arī apsvērtas iespējas veikt neiroķirurģiskas manipulācijas.

4 Metastāzes smadzenēs

Pacientiem ar smadzeņu metastāžu simptomiem (galvassāpes, reiboņi, šķebināšana, līdzsvara traucējumi, neiroloģiski simptomi) terapiju sākt ar deksametazonu un iespējami ātrāk nogādāt ārstniecības iestādē, kur pieejamas gan apstarošanas iespējas, gan neiroķirurga konsultācija. Pacientiem ar solitārām (atsevišķām) smadzeņu metastāzēm apsvērt stereotaktisko apstarošanu vai neiroķirurģiju. Pacientiem ar multiplām smadzeņu metastāzēm un labā vispārējā stāvoklī (PVO/ECOG skala 0-1) piedāvāt visu smadzeņu apstarošanu. Par starojuma dozām un režīmu lemj radiologs terapeits.

5 Elpas trūkums, klepus, aizsmakums

Pacientiem ar sūdzībām par elpas trūkumu, klepu un aizsmakumu jāapsver arī visas iespējamās nemedikamentozās palīdzības iespējas (elpošanas vingrinājumi, psiholoģiskais atbalsts, pozicionēšana u.tml.). Klepus mazināšanai var ordinēt kodeīnu vai morfinu. Pacientiem ar mokošu aizsmakumu balsenes nerva parēzes vai paralīzes dēļ vēlama konsultācija ar LOR speciālistu.

6 Pleirīts

Pacientiem ar simptomātisku pleirītu veicama pleiras aspirācija vai drenāža. Pacientiem ar recidivējošu pleirītu, kuru stāvokli uzlabo aspirācija, ilgākam terapeitiskam efektam var piedāvāt pleirotēzi ar talku vai citām substancēm.

7 Augšējās dobās vēnas kompresija

Pacientiem ar simptomātisku augšējās dobās vēnas kompresiju nekavējoši jānodrošina konsultācija stacionārā, kurā pieejama gan staru terapija gan ķīmijterapija, kas uzsākama, vadoties pēc pamatslimības un tās morfoloģijas, slimības stadijas un pacienta vispārējā veselības stāvokļa. Pacientiem ar smagiem simptomiem, vai tiem, kuri nereaģēja uz iepriekšējo terapiju, pastāvot asfiksijas vai smadzeņu tūskas draudiem, veicama dobās vēnas stentēšana.

8 Endobronhiāla obstrukcija

Pacientiem ar klīnisku vai vizuāli diagnosticētu endobronhiālu obstrukciju iespējama apstarošana vai stentēšana/elpceļu rekanalizācija (mehāniska, ar elektrokoagulāciju, krioterapiju u.c.) īpaši rezistentos gadījumos.

9 Rezistents recidivējošs ascīts

Pacientiem, kuriem ir pret sistēmisku terapiju rezistents un recidivējošs ascīts, lai uzlabotu dzīves kvalitāti, piedāvājama ilgtermiņa peritoneāla kateterizācija.

10 Simptomātiskā terapija

Pacientiem, kuriem slimība turpina progresēt un izmēģinātās paliatīvās (neradikālās) terapijas metodes vairs nepalīdz, piemērojama simptomātiskā terapija ģimenes ārsta uzraudzībā. Paliatīva terapija nav aprūpe līdz mūža galam. Paliatīvā terapija ir jebkura, tai skaitā specifiskā (operācija, apstarošana, medikamentozā terapija), terapija, kas vairs nav radikāla un pacientu izārstēt nevar. Līdz mūža galam pacients pēc tam, kad arī paliatīvās terapijas iespējas ir izsmeltas, nodrošināms ar simptomātisko aprūpi. Tā nozīmē simptomu ārstēšanu ar nespecifiskiem līdzekļiem, kas audzēju un slimības gaitu būtiski neietekmē.

Simptomātiskās terapijas mērķis ir ar nespecifiskām metodēm un līdzekļiem atvieglot pacienta ciešanas, praktiski neietekmējot pašu slimību un tās gaitu. Te pieskaitāma pretsāpju terapija, šķebināšanas, vemšanas un intoksikācijas mazināšana, elpošanas atvieglošana, klepus mazināšana un tamlīdzīgi.

Nesīkšūnu plaušu vēža anatomiskā klasifikācija (stadijas)*

<i>Stadija</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
Okulta karcinoma	Tx	N0	M0
0 stadija	Tis	N0	M0
I A1 stadija	T1mi – T1a	N0	M0
I A2 stadija	T1b	N0	M0
I A3 stadija	T1c	N0	M0
I B stadija	T2a	N0	M0
II A stadija	T2b	N0	M0
II B stadija	T1a – T1b – T1c	N1	M0
	T2a – T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III A stadija	T1a – T1b – T1c	N2	M0
	T2a – T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 – N1	M0
III B stadija	T1a – T1b – T1c	N3	M0
	T2a – T2b	N3	M0
	T3 – T4	N2	M0
III C stadija	T3 – T4	N3	M0
IV A stadija	Jebkurš T	Jebkurš N	M1a – M1b
IV B stadija	Jebkurš T	Jebkurš N	M1c

*AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) Springer International Publishing

3. tabula

Sīkšūnu plaušu vēža anatomiskā klasifikācijas (stadijas)*

<i>Stadija</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
Okulta karcinoma	Tx	N0	M0
0 stadija	Tis	N0	M0
I A1 stadija	T1mi – T1a	N0	M0
I A2 stadija	T1b	N0	M0
I A3 stadija	T1c	N0	M0
I B stadija	T2a	N0	M0
II A stadija	T2b	N0	M0
II B stadija	T1a – T1b – T1c	N1	M0
	T2a – T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III A stadija	T1a – T1b – T1c	N2	M0
	T2a – T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 – N1	M0
III B stadija	T1a – T1b – T1c	N3	M0
	T2a – T2b	N3	M0
	T3 – T4	N2	M0
III C stadija	T3 – T4	N3	M0
IV A stadija	Jebkurš T	Jebkurš N	M1a – M1b
IV B stadija	Jebkurš T	Jebkurš N	M1c

*AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) Springer International Publishing

ⁱ www.spkc.gov.lv Onkoloģija, dati atjaunināti 16.08.2018.

ⁱⁱ Neinfekcijas slimības – saslimstība, mirstība, riska faktori. Situācija Latvijā 2006.-2015. gadā. SPKC, Rīga 2016. www.spkc.gov.lv

ⁱⁱⁱ D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, M. Reck, P. E. Van Schil, M. D. Hellmann & S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.// Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237. <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

^{iv} P. E. Postmus, K. M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu and S. Peters. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines//Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv1–iv21. <https://oncologypro.esmo.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Lung-and-other-Thoracic-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

^v M. Früh, D. De Ruysscher, S. Popat, L. Crinò, S. Peters, E. Felip. Small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines//Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi99-vi105. <https://oncologypro.esmo.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Lung-and-other-Thoracic-Tumours/Small-Cell-Lung-Cancer>

^{vi} Non-small cel lung Cancer. NCCN Evidence block. Version 4, 2019 – April 29, 2019.

^{vii} Small cel lung Cancer. NCCN Evidence block. Version 1, 2019 – April 9, 2019.

^{viii} <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>

^{ix} Non-small Cell Lung Cancer NCCN Evidence Blocks. Version 1, 2020 – November 6, 2019 (skatīts 29.12.2019).

^x Small Cell Lung Cancer NCCN Evidence Blocks. Version 2, 2020 – December 10, 2019 (skatīts 29.12.2019).

^{xi} Small Cell Lung Cancer NCCN Evidence Blocks. Version 2, 2020 – December 10, 2019 (skatīts 29.12.2019).