

Plaučių vėžio epidemiologija, diagnostikos ir gydymo aktualijos

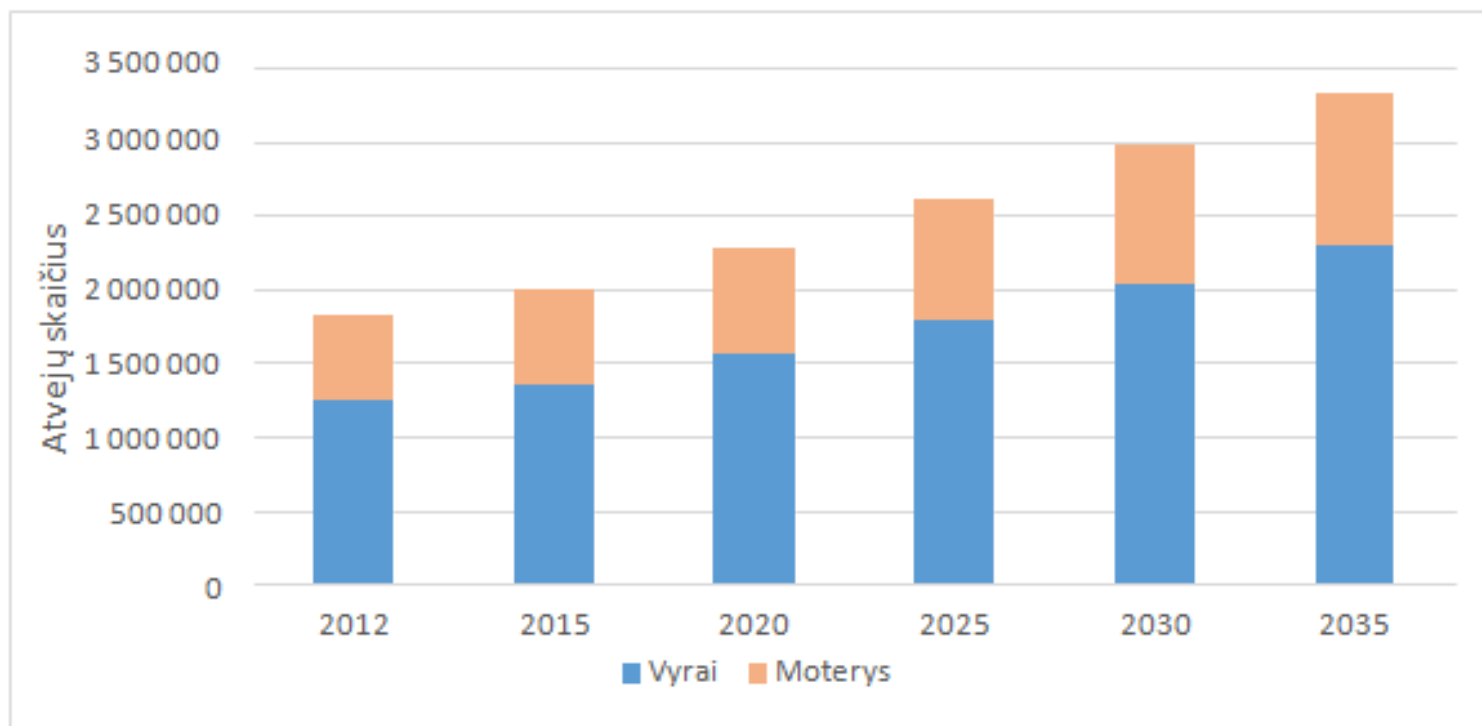
Saulius Cicėnas
Nacionalinis vėžio institutas

Mokslinė – praktinė konferencija
“Onkologijos aktualijos skirtos šeimos gydytojui”
Viešbučio “Karolina” Konferencijų centras, Sausio 13-osios g. 2,
Vilnius, 2018-02-08

Plaučių vėžio epidemiologija



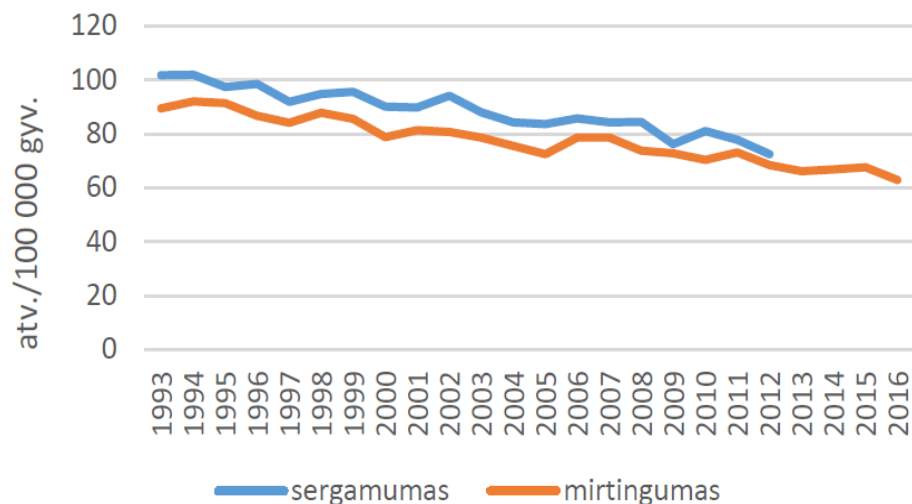
Plaučių vėžiu susirgusiųjų skaičiaus pokyčių prognozės pasaulyje.



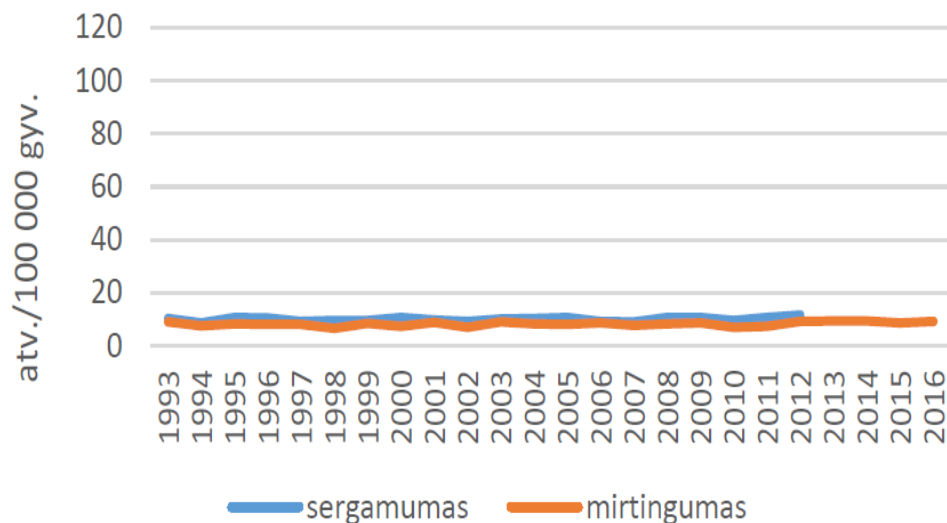
Pagal GLOBOCAN projektą 2012 metais buvo diagnozuota 1,8 mln naujų plaučių vėžio atvejų ir 1,59 mln mirė nuo šios ligos. Prognozuojama, kad pasaulyje pl. vėžio atvejų skaičius didės ir 2035 m. viršys 3,3 mln atvejų.

Sergamumo plaučių vėžiu ir mirtingumo nuo jo pokyčiai Lietuvoje 1993-2016 m.*

Vyrai



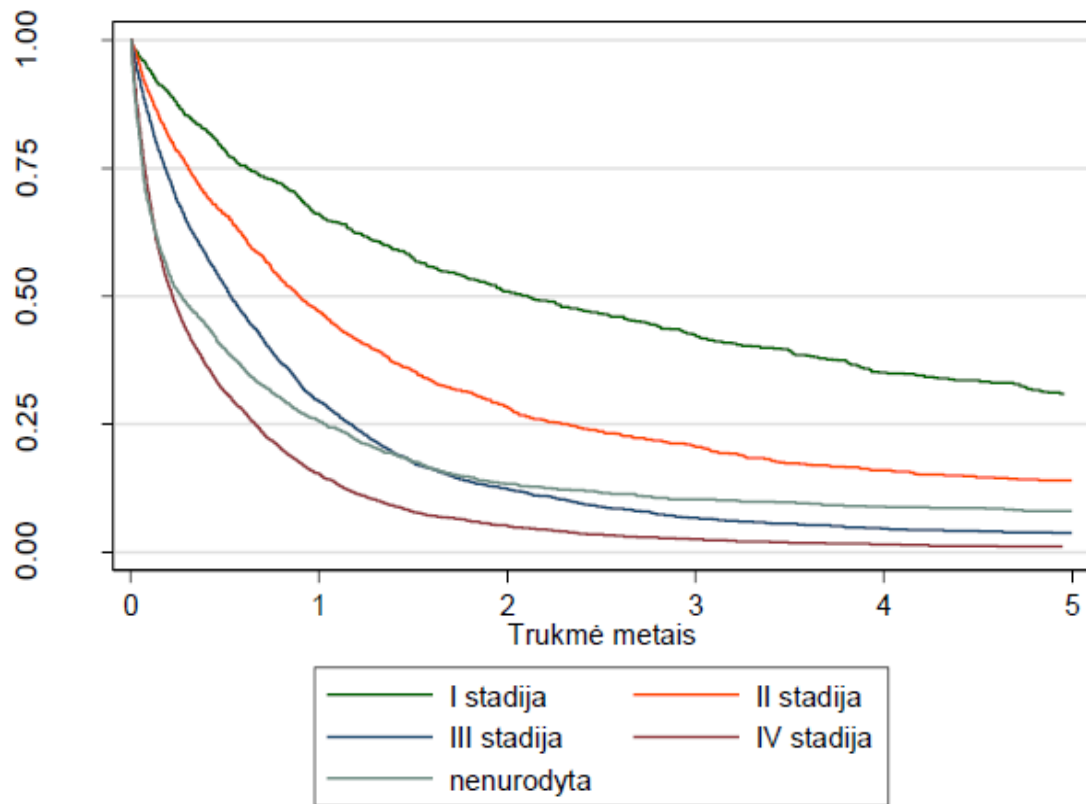
Moterys



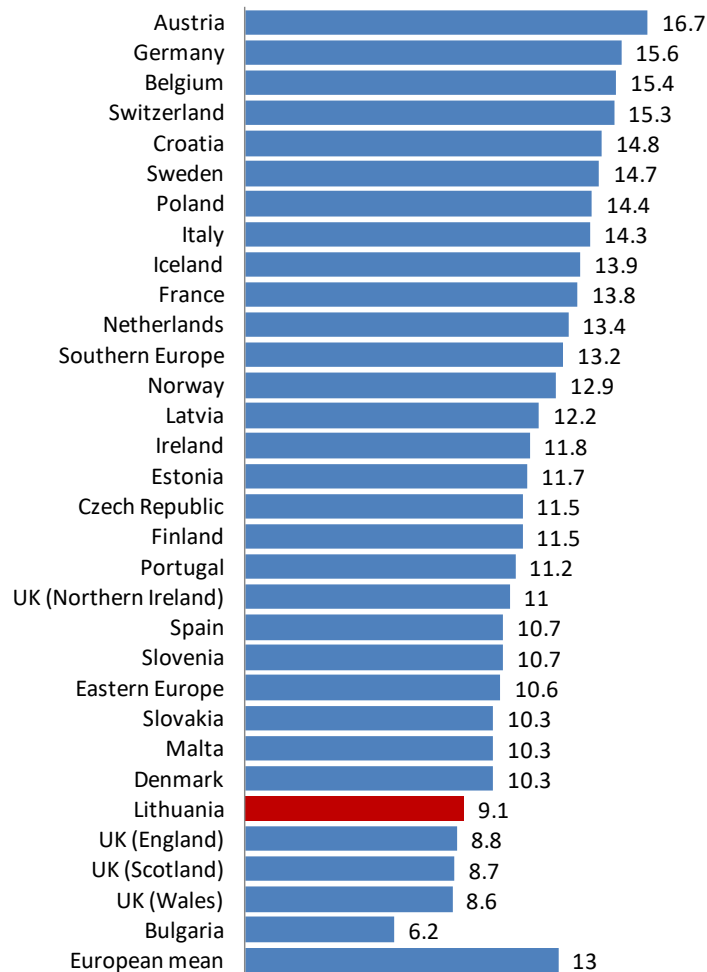
*Standartizuota Europos standartui (pagal Vėžio registro ir Mirties atvejų ir jų priežasčių valstybės registro duomenis).

Sirgusiųjų plaučių vėžiu išgyvenamumas pagal ligos stadiją*

LIETUVA



EUROPA

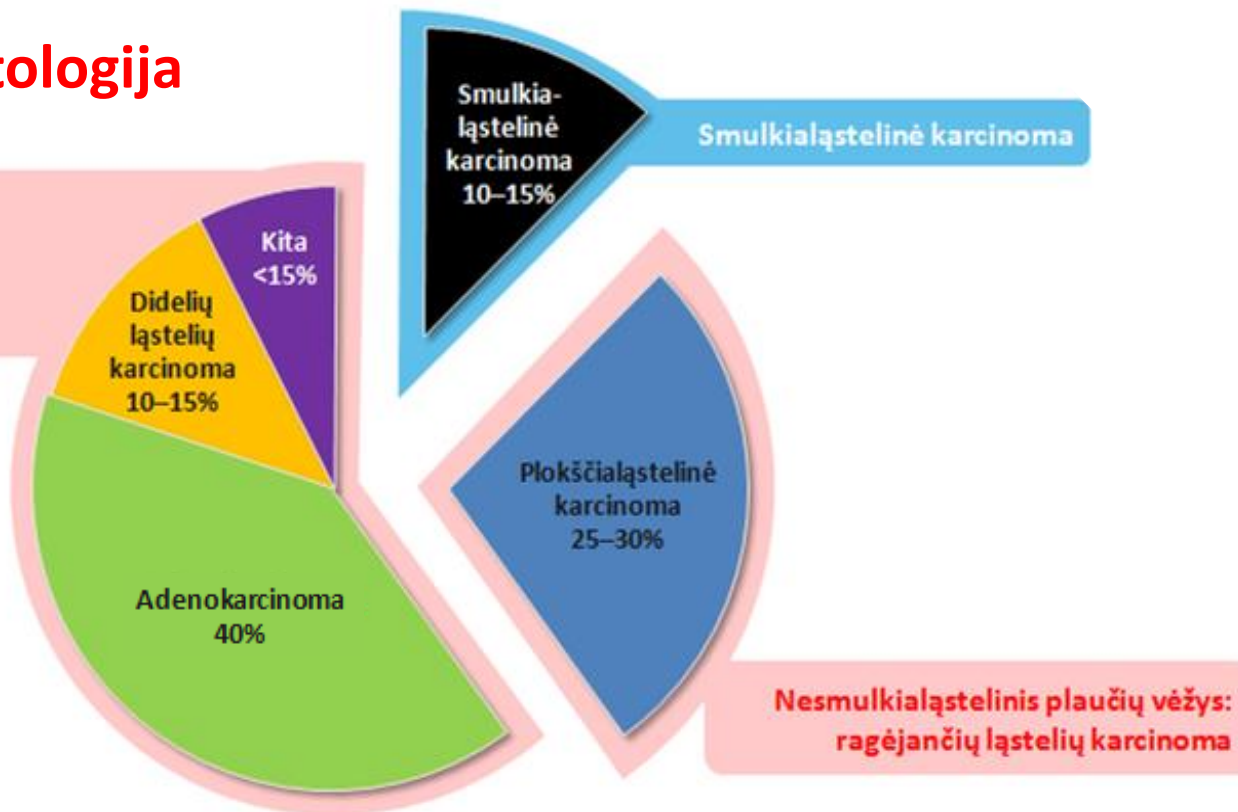


*Kaplan-Meierio kreivės ($p, 0,0001$)

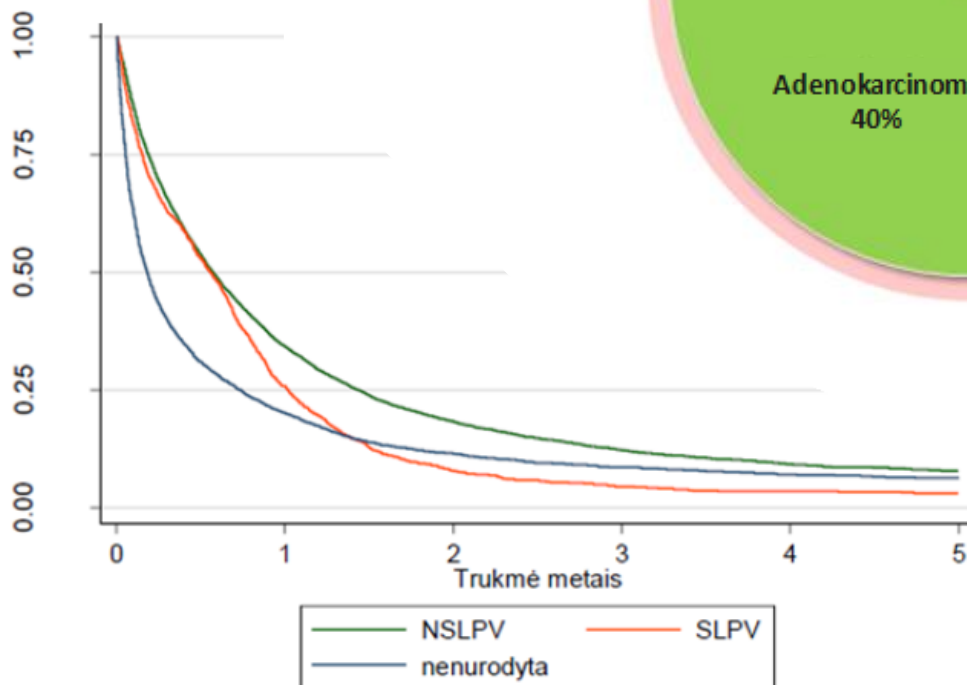
Plaučių vėžys Lietuvoje

Histologija

Nesmulkialąstelinis
plaučių vėžys:
neragėjančių ląstelių
karcinoma



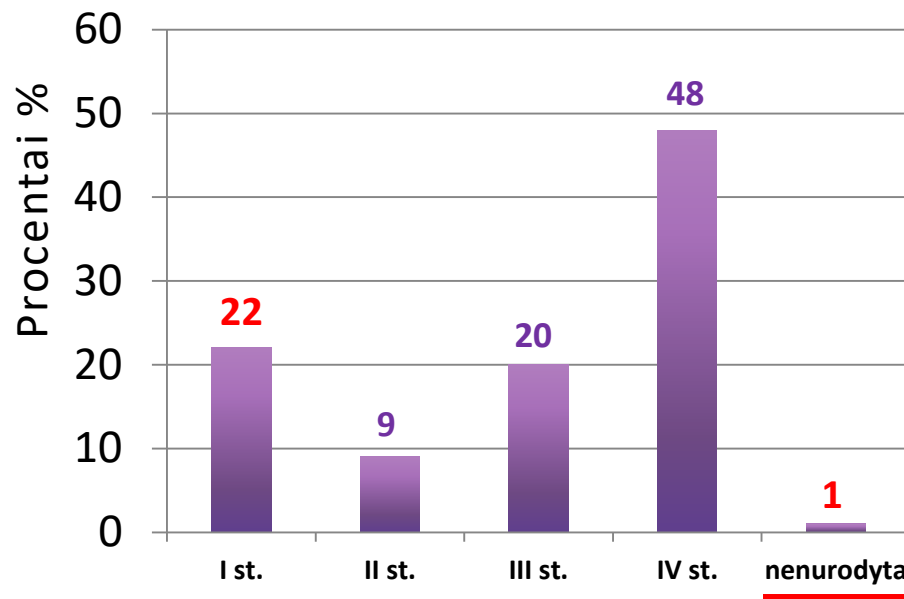
Išgyvenamumas



*Kaplan-Mejerio kreivės (p,0,0001)

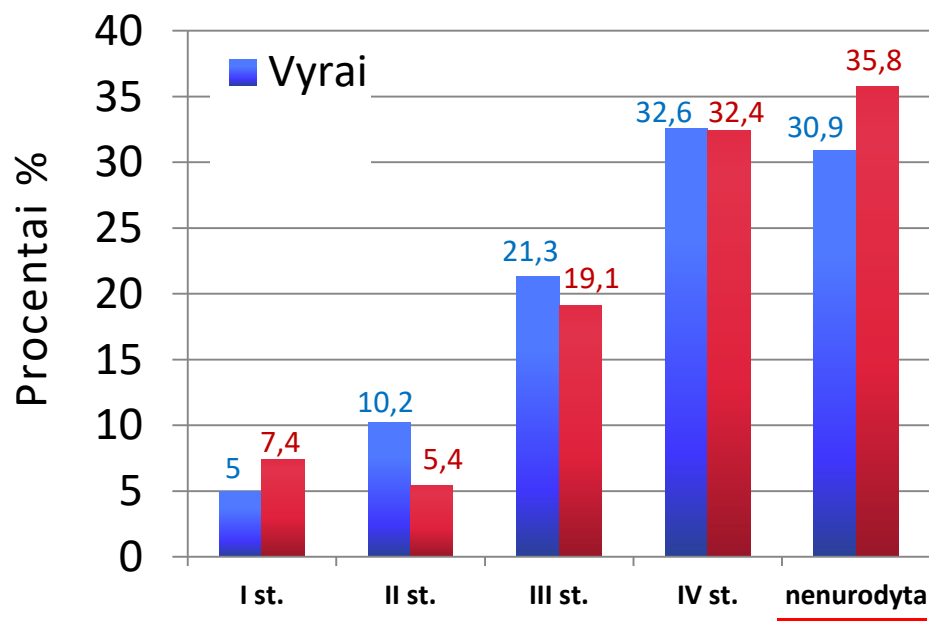
Plaučių vėžio stadijos

Europoje 2015 m.



Central European Initiative against Lung Cancer - 5th Workshop/Expert Forum, March 31 - April 1, 2017 Prague

Lietuvoje 2015 m.



Plaučių vėžio diagnostika



Citologinė plaučių vėžio diagnostika

- **Skreplių citologinis tyrimas** – jautrumas 0,66%, specifiškumas 0,99% : esant centriniam navikui jautrumas 0,88%, periferiniam 0,34 - 0,63%.
- **Citologinis šepetėlinis biopsijos atspaudų tyrimas** – jautrumas 70 -77%, BAL – jautrumas 37%, plonos adatos biopsija 89%, skreplių 27 – 41%, bronchoaspirato 61-66%.
- **Pleuros skysčio punktatas** (30% atvejų aptinkamas skystis) – jautrumas 71%, o pleuros biopsija 45%. Pleuros citologinio skysčio jautrumas kinta nuo 40-87% priklausomai nuo laboratorinės įrangos.

Patologijos diagnostikos metodai

- Histologinei plaučių vėžio diagnostikai naudojami įvairūs tyrimo metodai, tačiau dažniausiai plaučių vėžio navikai diagnozuojami bronchoskopijos metu tiriant bioptatus.
- Histologinei plaučių vėžio tipo diferencinė diagnostikai kartais gali būti naudojami ir ultrastruktūriniai bei molekuliniai metodai (KRAS, EGFR, ALK mutacijos).
- Paėmus bioptatus, juose aptinkamas palyginus nedidelis medžiagos kiekis, dažnai yra audinių traiškymo artefaktai ir mažas invazyvaus naviko kiekis. Tokioje medžiagoje naviko tipas nėra akivaizdus, todėl yra panaudojami papildomi specialūs tyrimo metodai.

Kraujo žymenys

- **Naviko žymenimis vadinamos medžiagos, kurias gamina navikinė ląstelė ar normali ląstelė reaguodama į neoplaziją.** Jų galima aptikti organizmo skysčiuose.
- **Naviko žymenis skirti vėžiui įtarti, ligos prognozei ir gydymo veiksmingumui įvertinti.** Jų randama ląstelių citoplazmoje, branduolyje, membranos paviršiuje, kraujyje. Jų koncentracijos kitimas ir atsiradimas susijęs su naviko atsiradimu ir augimu.
- **Kraujo žymenys dėl nepakankamo jautrumo ir specifiškumo klinikinėje praktikoje taikomi retai, tačiau:**
 - citokeratino 19 fragmentas 21 – 1 (**CYFRA 21-1**),
 - karcino-embrioninis antigenas (**CEA**),
 - neuronui specifinė enolazė (**NSE**),
 - progastriną išlaisvinantis peptidas (**ProGPR**) ir
 - plokščialąstelinės karcinomos antigenas (**SCCA**)**gali suteikti papildomos informacijos apie gydymo efektyvumą ir ligos eigą.**
- Atskirų žymenų diagnostinis specifiškumas svyruoja nuo **15-90%**.

Kraujo žymenys

- Histologinis tyrimas kaip žinome yra labai svarbus diagnostikai, gydymui ir prognozei, todėl yra labai svarbu derinti naviko žymenų (SCCA, ProGPR, NSE) su histologinio naviko tipu. Kitų naviko žymenų (CEA, CE, CYFRA) ryšis su histologiniu tipu nepakankamas.

Kelių žymenų naudojimas padidina diagnostinį jautrumą. Jei pirmą kartą atlikus tyrimus randamas padidėjusi tik vieno žymens koncentracija, tolesnę stebėseną pakanka atlikti tik matuojant šį vieną rodiklį.

Rekomenduojami kraujo žymenys plaučių vėžio eigai vertinti

Histologinis tipas	Prieš gydymą	Stebėseną po gydymo
Adenokarcinoma Didelių ląstelių karcinoma	CYFRA 21–1 ir CEA	CYFRA 21–1 ir (ar) CEA
Plokščialąstelinė karcinoma	CYFRA 21–1, SCCA ir CEA	CYFRA 21–1 ir (ar) CEA arba CYFRA 21–1 ir (ar) SCCA
Smulkių ląstelių karcinoma	NSE ir ProGRP	NSE ir (ar) ProGRP

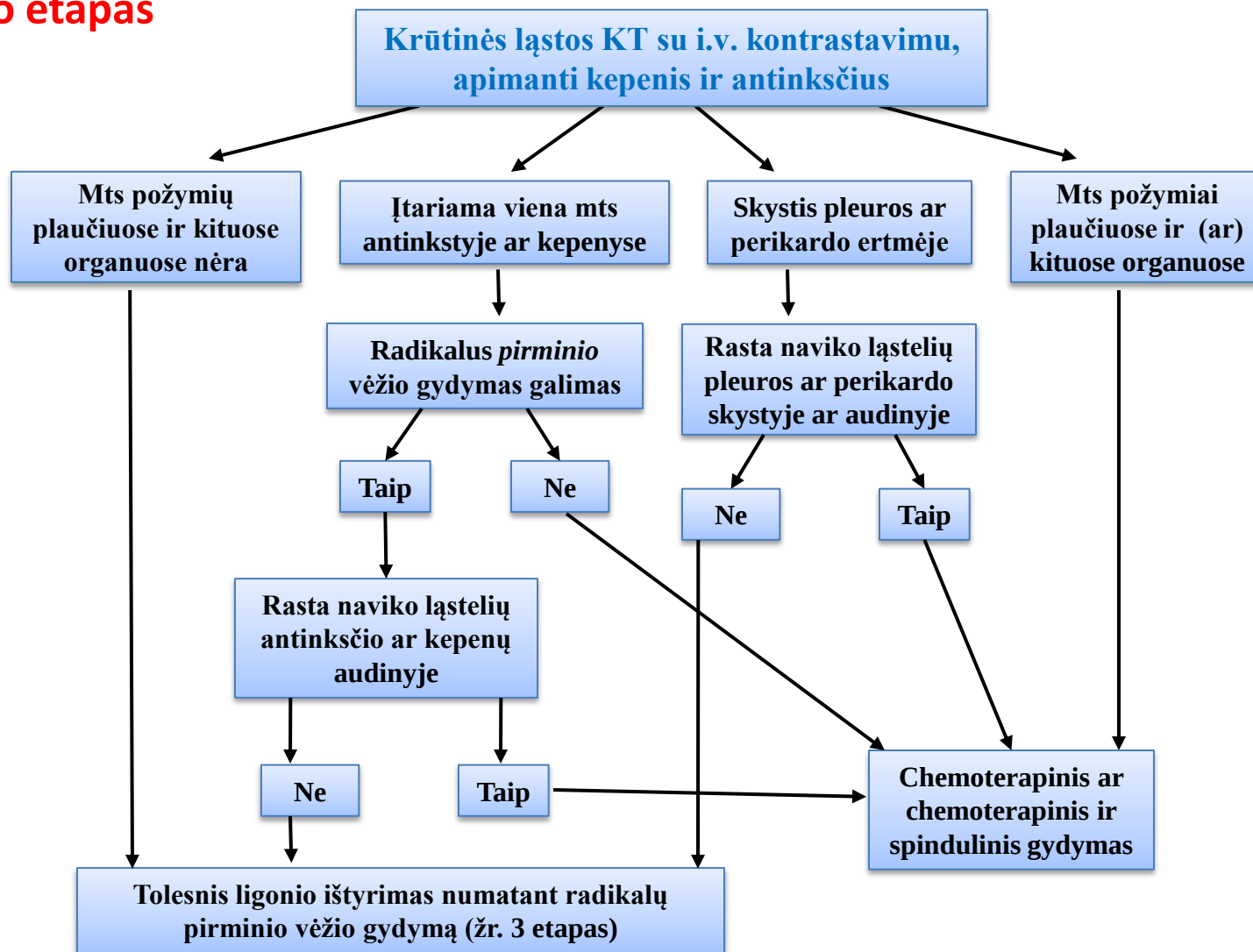
Navikų žymenų naudojimo rekomendacijos plaučių vėžio atvejais

Žymuo	Siūloma naudoti
NSE	- Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Jei randama didelė koncentracija, labai specifiška smulkialąstelinei karcinomai. - Progresavimui vertinti. Bloga prognozė, jei randama didelė koncentracija sergant smulkialąsteline ar nesmulkialąstelines karcinoma. - Smulkialąstelinės karcinomos gydymo veiksmingumui vertinti.
CEA	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Jei randama didelė koncentracija, labai specifiška adenokarcinomai.
CYFRA 21-1	- Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Jei randama didelė koncentracija, labai specifiška plokščialąstelinei karcinomai. Geriausias nesmulkialąstelinės karcinomos žymuo. Prognozei vertinti. Jei randama didelė koncentracija, nepalanki nesmulkialąstelinės karcinomos prognozė. - Nesmulkialąstelinės karcinomos gydymo veiksmingumui vertinti - Nesmulkialąstelinės karcinomos recidyvui nustatyti sparčiai didėjant koncentracijai.
ProGRP	- Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Jei randama didelė koncentracija, didelis specifiskumas smulkialąstelinei karcinomai. Geriausias smulkialąstelinės karcinomos žymuo. - Smulkialąstelinės karcinomos gydymo veiksmingumui vertinti. - Smulkialąstelinės karcinomos recidyvui nustatyti sparčiai didėjant koncentracijai.
SCCA	Diferencinei diagnostikai, kai biopsija negalima. Jei randama didelė koncentracija, labai specifiška plokščialąstelinei karcinomai.

Rekomenduota naudoti klinikinėje praktikoje.

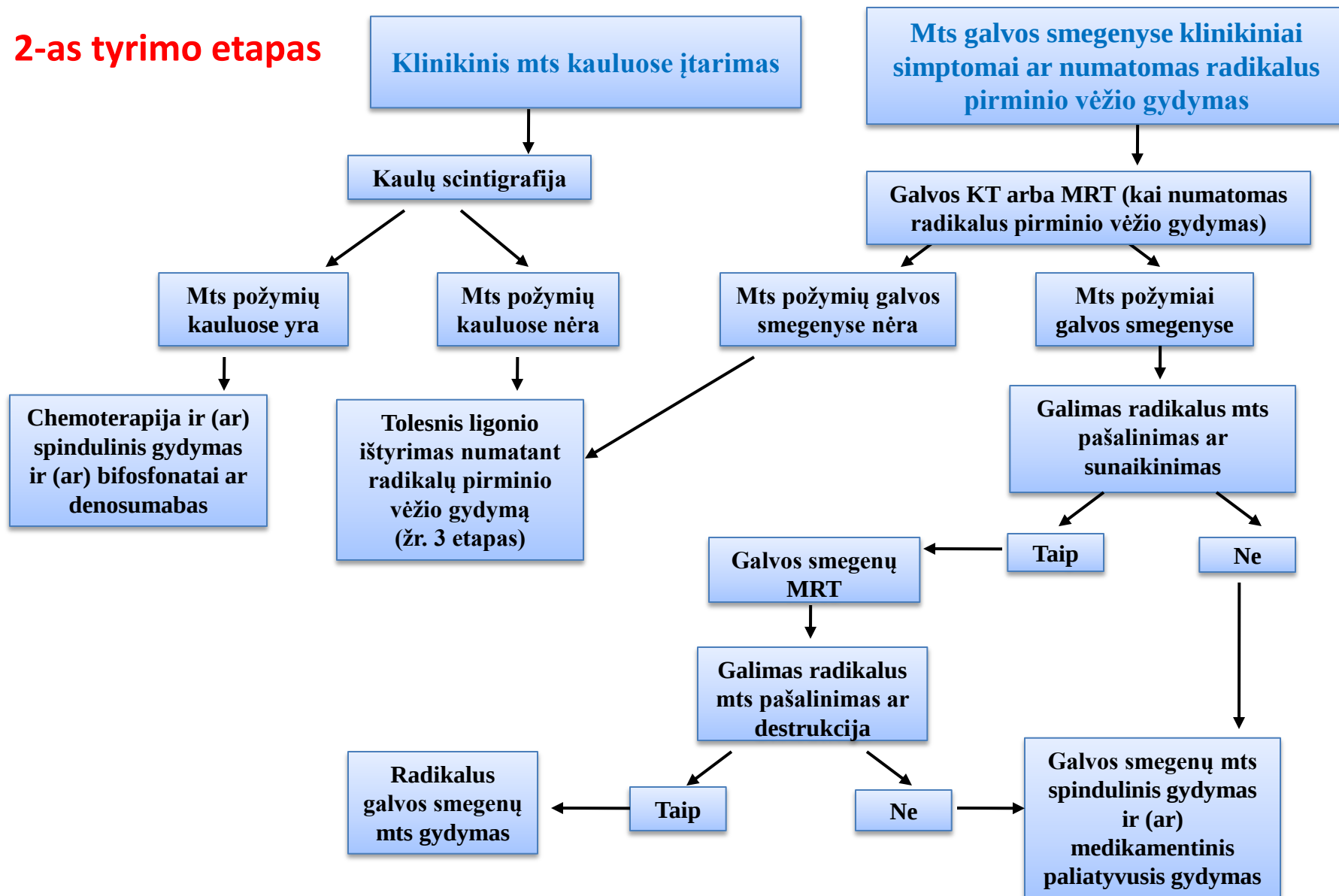
Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapai

1-as tyrimo etapas



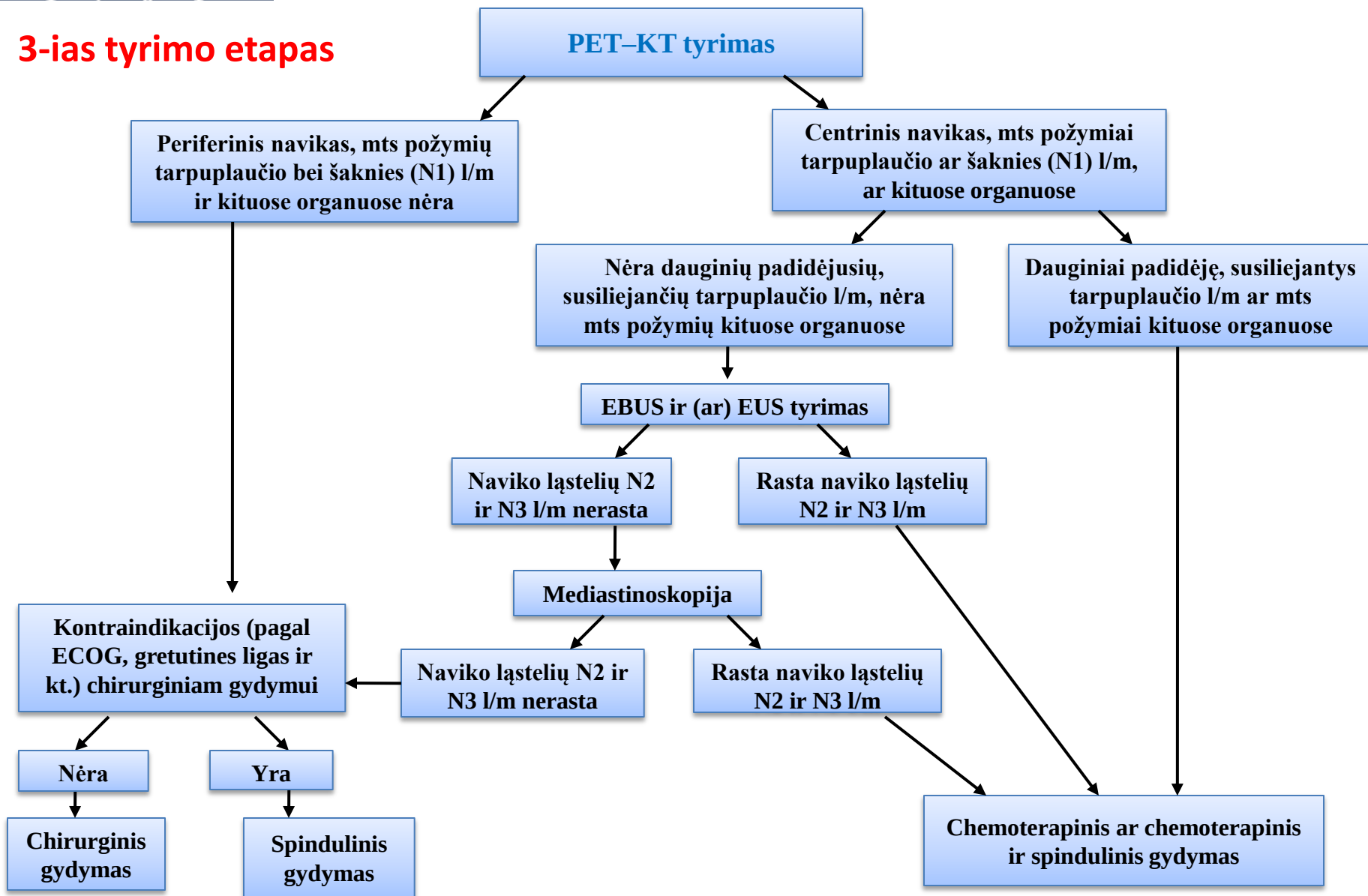
Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapai

2-as tyrimo etapas



Nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapai

3-ias tyrimo etapas



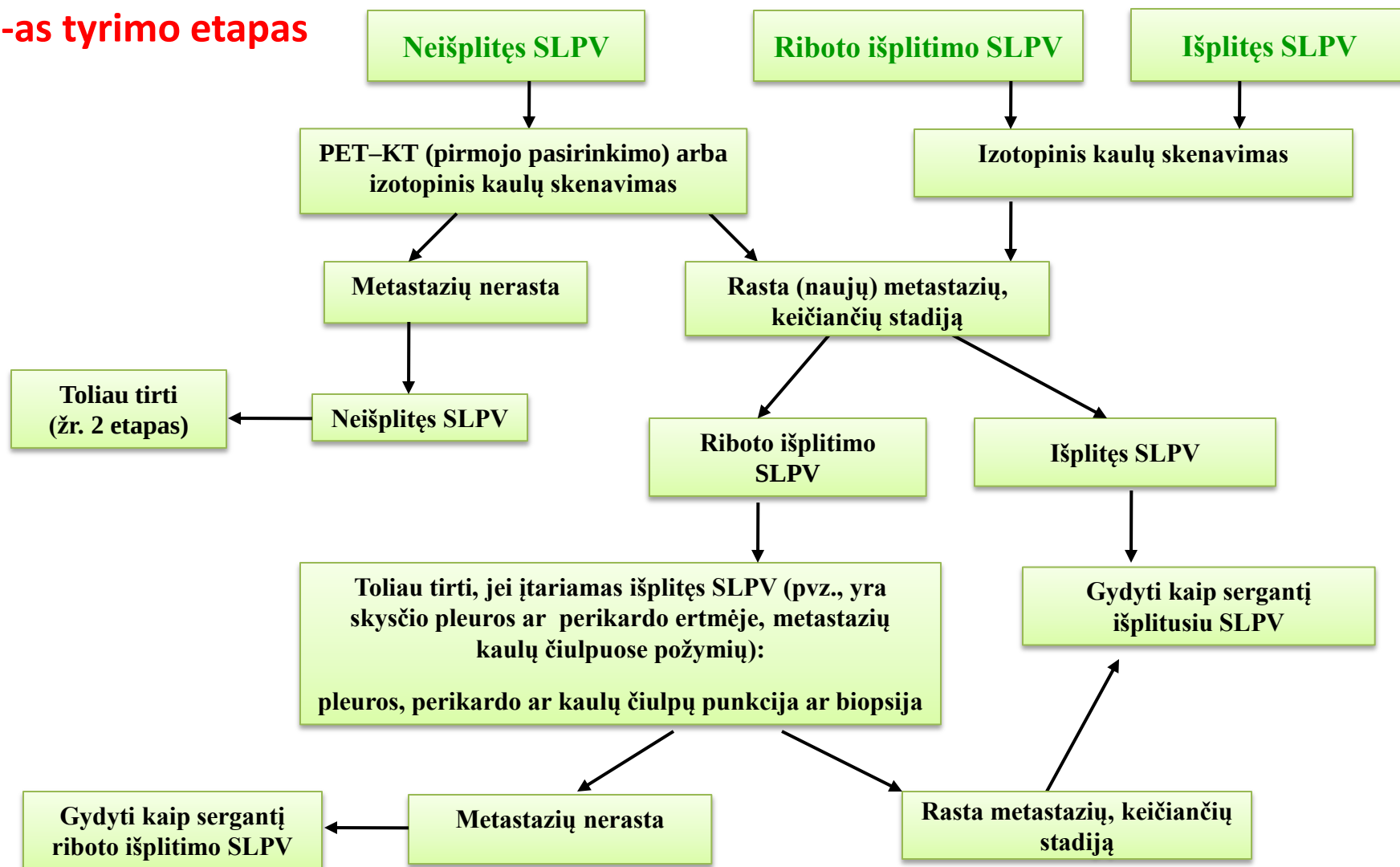
Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapai

1-as tyrimo etapas

Tyrimas	Komentaras
Ligos ir gyvenimo anamnezė, objektyvus ištyrimas	Įvertinti ligonio norą tirtis bei gydytis, jo būklę pagal ECOG, kūno svorio pokyčius, rūkymo stažą, buvusias ir esamas gretutines ligas, biopsinės medžiagos tyrimo rezultatus ir kt.
Kraujo tyrimai	Ištirti hemoglobino koncentraciją, leukocitų, trombocitų skaičių, kraujo dujas ir rūgščių šarmų tyrimą. Esant poreikiui – šarminės fosfazės, kitų kepenų fermentų aktyvumą, elektrolitus, inkstų funkcijos žymenis, albumino koncentraciją.
Krūtinės ląstos ir viršutinės pilvo dalies KT su intraveniniu kontrastavimu	Įvertinti pirminį naviką, galimas metastazes, tarpuplautį, pleurą, limfmazgius, kepenis, antinksčius.
Bronchoskopija	Įvertinti pirminį naviką, endoskopinius plitimo į tarpuplautį požymius, kitų bronchų, trachėjos ir gerklų būklę.
Kaklo limfmazgių ultragarsinis tyrimas	Įvertinti galimas metastazes kaklo limfmazgiuose.
Plaučių funkcijų tyrimas	Jei numatomas chirurginis gydymas arba yra klinikinių indikacijų
Galvos smegenų KT (arba MRT) su intraveniniu kontrastavimu	Nors MRT yra informatyvesnė negu KT, tačiau dėl santykinai riboto prieinamumo skirtina kai yra metastazių galvos smegenyse klinikinis įtarimas.

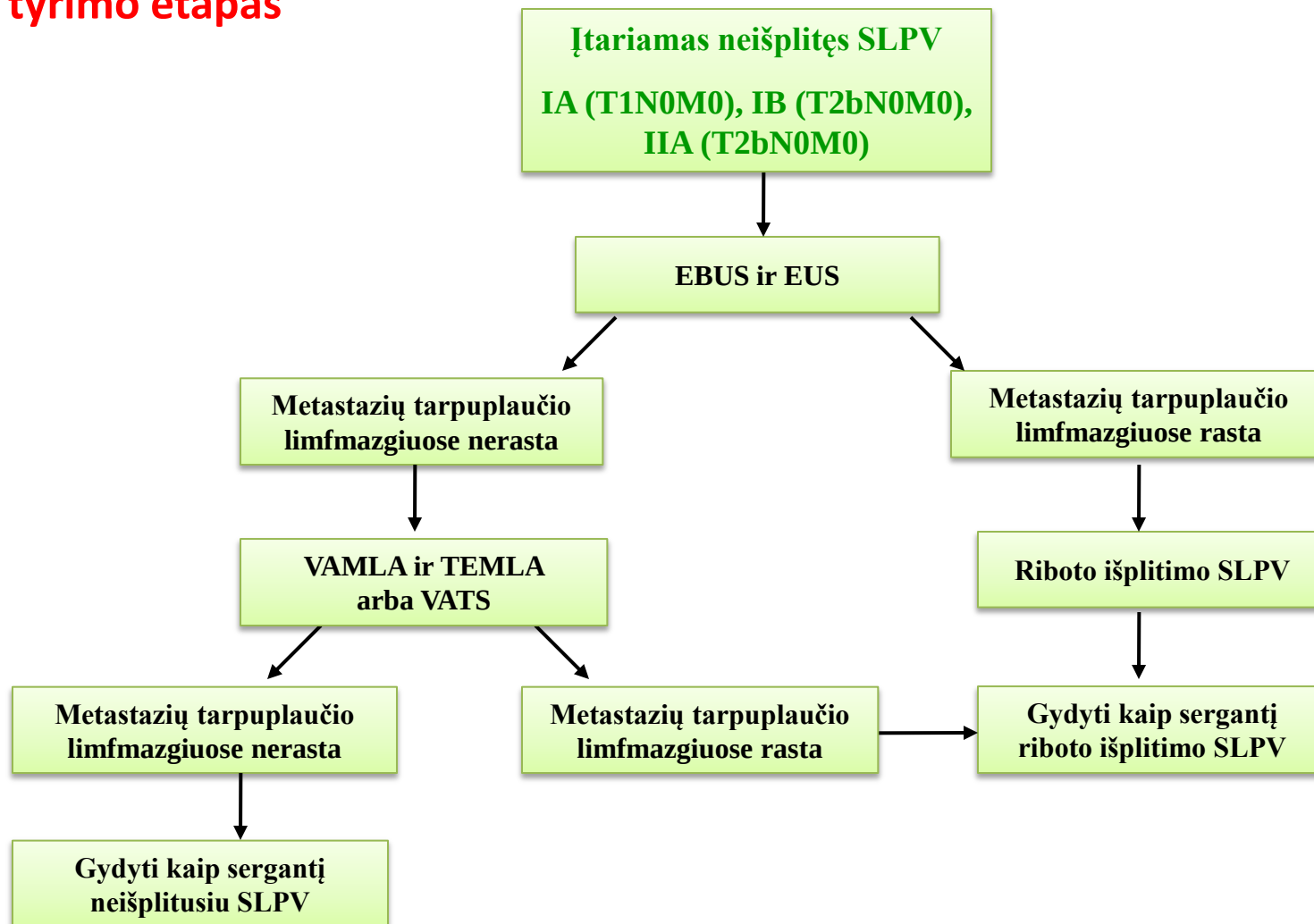
Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapai

2-as tyrimo etapas



Smulkių ląstelių plaučių vėžiu sergančio ligonio tyrimo etapai

3-ias tyrimo etapas



Intervenciniai plaučių vėžio diagnostikos metodai

- Bronchoskopija (fibrobronchoskopija)
- Transbronchinė punkcija (su navigacija arba be)
- Transtorakalinė naviko punkcija
- Vaizdo asistuojanti torakoskopija (**VATS**)
- Mediastinoskopija arba vaizdo mediastinoskopija
- Ultragarsinė bronchoskopija (**EBUS**)
- Pozitronu emisijos kompiuterinė tomografija (**PET-KT**)
- Kompiuterinė tomografija (**KT**)

Plaučių vėžio diagnostikos metodai

Intervenciniai plaučių vėžio diagnostikos metodai	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas
EBUS	92 %	100 %	98 %
VATS	85 %	100 %	93 %
PET-KT	80 %	90 %	93 %
Mediastinoskopija, Vaizdo mediastinoskopija	78 %	100 %	90 %
Bronchoskopija, Fibrobronchoskopija	70 %	82 %	89 %
Naviko punkcijos	89 %	100 %	80 %
PET	80 %	75 %	79 %
KT	76 %	56 %	60 %

Plaučių vėžio chirurginis gydymas



Chirurginis plaučių vėžio gydymas

Chirurginis gydymas atliekamas tik po multidisciplininės komisijos sprendimo.

- Chirurginis gydymas galimas tik 20-30 proc. naujai nustatytų plaučių vėžio atvejų.
- Dažniausiai operacijos atliekamos sergant nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu ir tik išimtiniais atvejais sergant smulkių ląstelių plaučių vėžiu.

Chirurginės operacijos skirtomos į keletą rūšių:

- pagal anatomiją – anatomines ir neanatomines plaučių rezekcijas.
- pagal operacinį pjūvį – atviras ir mažai invazyvias.
- pagal pobūdį – radikalios ir paliatyvios.
- pagal histologinio tyrimo duomenis – R0, R1, R2.

Chirurginis plaučių vėžio gydymas

Operacijos turi būti atliekamos vadovaujantis šiais principais:

- Naviką, neapėmusį šalia esančių audinių, pašalinti kartu su sritiniais limfmazgiais, nepažeisti jo kapsulės ir nepaskleisti naviko turinio operacinėje žaizdoje.
- Operacinį pjūvį atlikti taip, kad jo kraštai būtų sveikame audinyje, atitolę nuo naviko tam tikru atstumu. Stengtis naviką pašalinti su plaučio aplinkiniais audiniais (segmentu, skiltimi).
- Operacijos pradžioje perrišti tas kraujagysles, kurios krauju aprūpina naviką ir aplinkinius audinius.
- Šalia naviko esantys audiniai ar limfmazgiai turi būti pašalinti *en bloc* būdu (t. y. neatskiriant limfmazgių vieno nuo kito. Limfmazgiai turi būti šalinami jų neardant).
- Skubos tvarka turi būti tiriami ne tik rezekciniai naviko kraštai (nes dėl to gali keistis operacijos apimtis), bet ir labiausiai nutolęs limfmazgis. Jame radus metastazių, keičiasi ligos stadija bei gydymo taktika.
- Būtina pašalinti ne mažiau kaip 10 limfmazgių iš visų galimų metastazavimo sričių. Kokios srities ir kiek limfmazgių buvo pašalinta operacijos metu, turi būti aprašyta operacijos protokole, o visa operacinė medžiaga, įskaitant atskirai pateiktus limfmazgius, pateikta patomorfologiniam tyrimui.

8-oji plaučių vėžio TNM klasifikacija

T	Naviko dydis
Tx	-
T0	-
T1	≤ 3 cm
T1mi	≤ 3 cm, with ≤ 5 mm invazija
T1a	≤ 1 cm
T1b	> 1 cm and ≤ 2 cm
T1c	> 2 cm and ≤ 3 cm
T2	> 3 cm and ≤ 5 cm
T2a	> 3 cm and ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm and ≤ 5 cm
T3	> 5 cm and ≤ 7 cm
T4	> 7 cm or bet kokio dydžio su invazija

M0 – Tolimųjų metastazių nenustatyta

M1 – Tolimosios metastazės

M1b – Pavienė tolimoji metastazė
(už krūtinės ribų)

Stadija	T - Pirminis navikas	N – Metastazės sritiniuose limfmazgiuose	M - Tolimosios metastazės
Slapta	Tx	N0	M0
O	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a,b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, T2a,b T3 T4	N2? N1 N0,N1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, T2a,b T3, T4	N3 N2?	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Bet kuris T	Bet kuris N	M1
IVA	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a , M1b
IVB	Bet kuris	Bet kuris N	M1c

Vaizdo torakoskopinių operacijų era

**EDINBURGH POSTERIOR
APPROACH W. WALKER, UK**



**COPENAGHEN
ANTERIOR APPROACH
H.HANSEN &
R.PETERSEN, DEN**



**DUKE AND BOSTON
APPROACH
T.D'AMICO &
S.SWANSON, USA**



**TOTALLY
ENDOSCOPIC
APPROACH
D.GOSSOT, FRA**



**UNIPORTAL VATS
LOBECTOMY
D.GONZALEZ RIVAS, SPA**



**McKENNA
APPROACH
R.McKENNA, USA**



**GIANCARLO
ROVIARO,
ITALY**



Vaizdo asistuojanti chirurgija

VAIZDO TORAKOSKOPINĖS OPERACIJOS

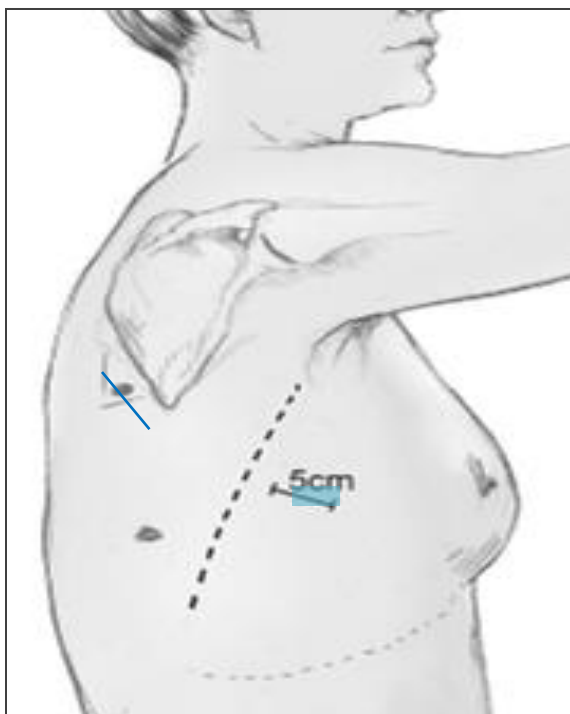
KOPENAGAGOS PRIĖJIMAS

HIENE HANSEN



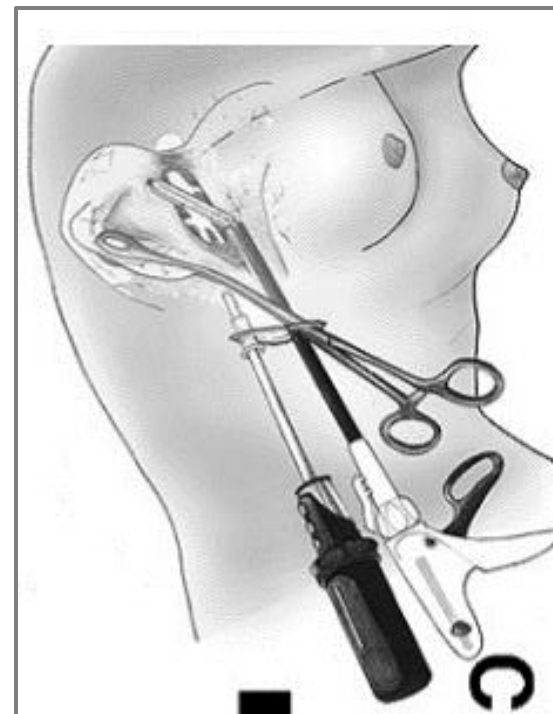
UŽPAKALINIS PRIĖJIMAS

WILLIAM WALKER



VIENO PORTO PRIĖJIMAS

DIEGO GONZALES

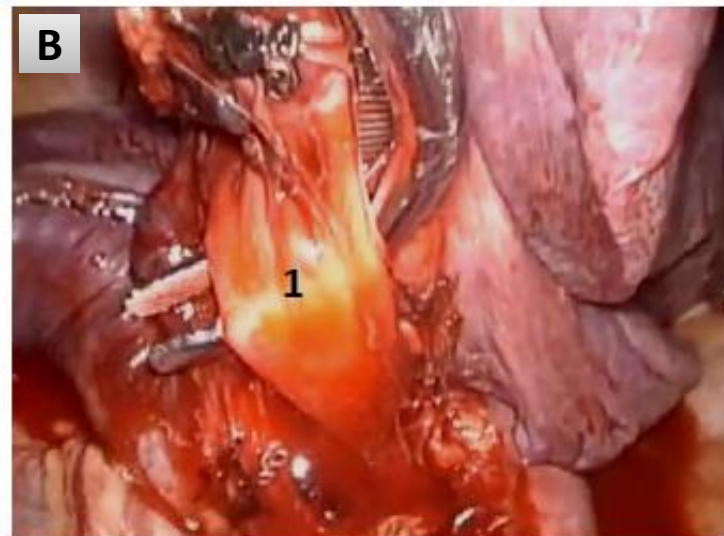
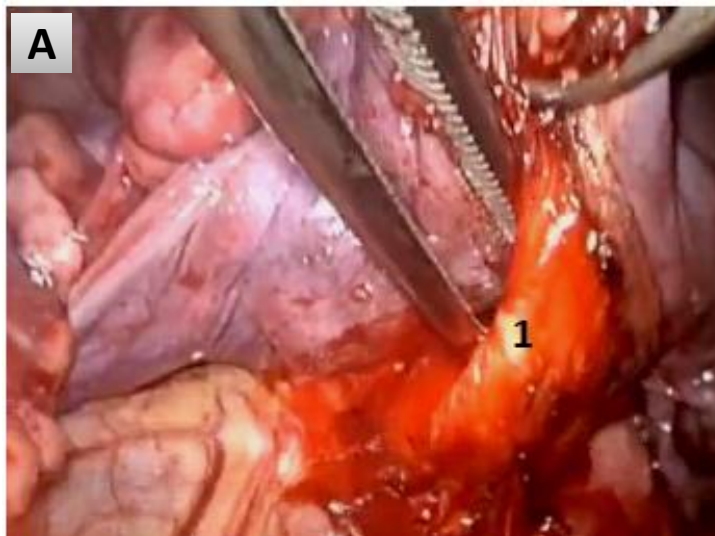


Vaizdo asistuojanti chirurgija

VATS lobektomija

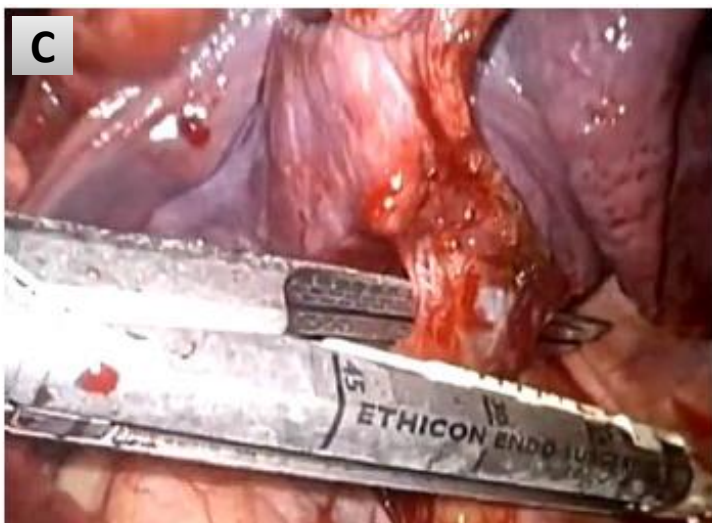
A ir **B** – dešinės
apatinės plaučių
venos išdalinimas

1 – plaučių vena



C ir **D** – persiuvimas
endoskopiniu
siuvimo aparatu

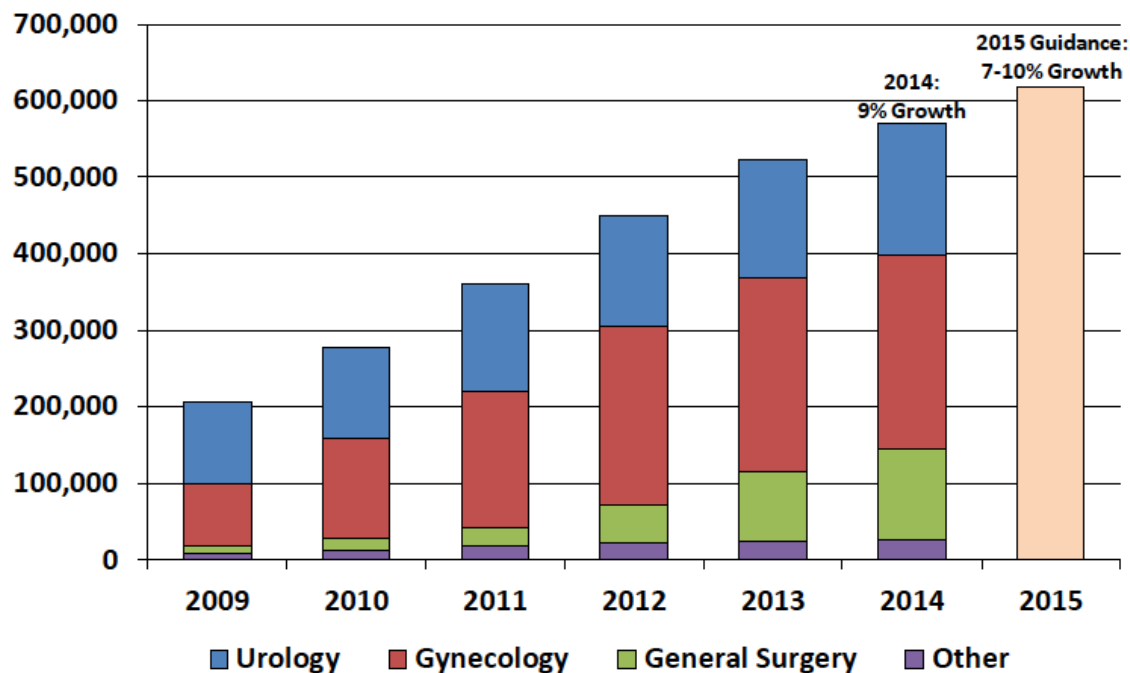
2 – venos bigė



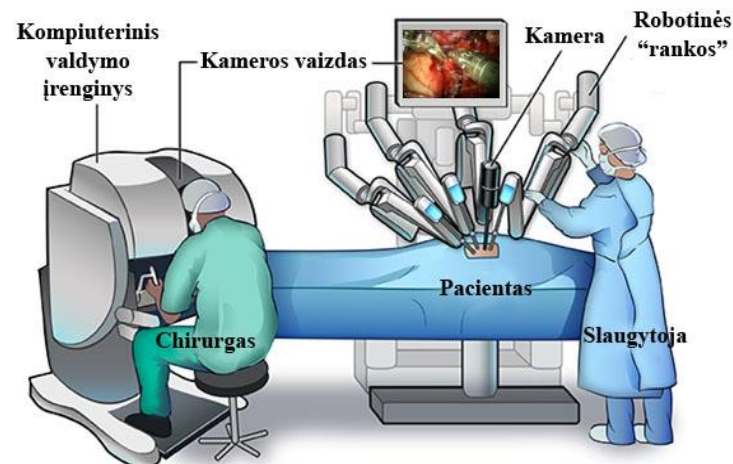
Vaizdo torakoskopinės operacijos

ROBOTINĖ SISTEMA

PROCEDŪRU SKAIČIUS PER METUS PASAULYJE



Robotinės technologijos pranašumas prieš VATS - operuojant atliekama mažesnė intervencija.



T4 navikų gydymas (IIIA N0-1)

- T4 NSLPV tai heterogeninė pacientų grupė
- Kiekvienas atvejis turi būti aptariamasis atskirai
- Chirurginė operacija turi apimti “en bloc” rezekciją visų aplinkinių struktūrų
- Tokias operacijas turi atlikti patyrę chirurgai
- Reikia tikėtis rimtų pooperacinių komplikacijų
- Ligonų gyvenimo trukmė priklauso nuo limfmazgių būklės
- Pakankama chirurginė technika leidžia pasiekti patenkinamų ilgalaikių rezultatų

Sternotomija ir kairioji apatinė lobektomija (T4 naviko pašalinimas)

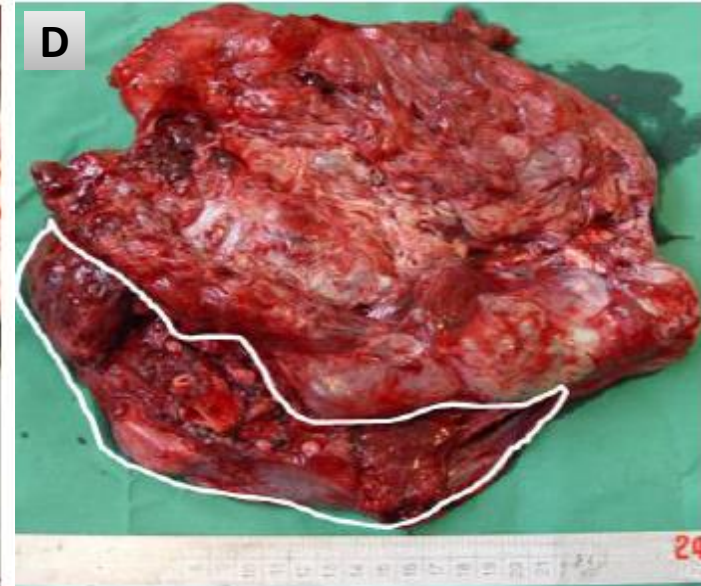
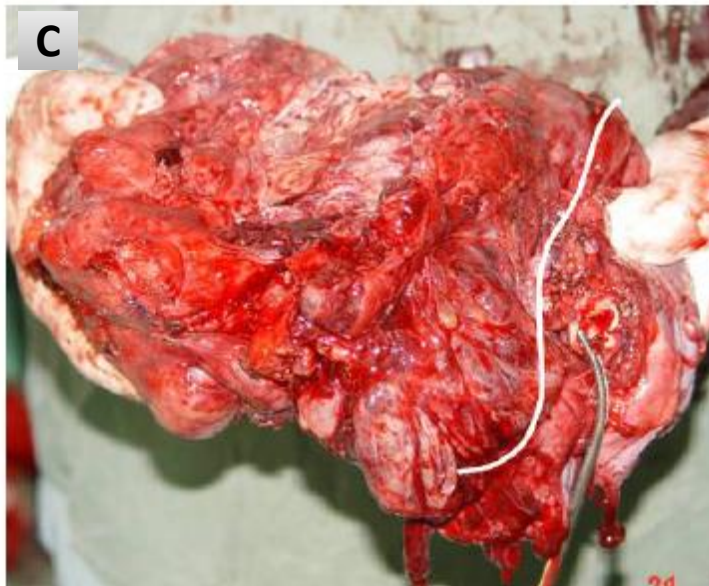
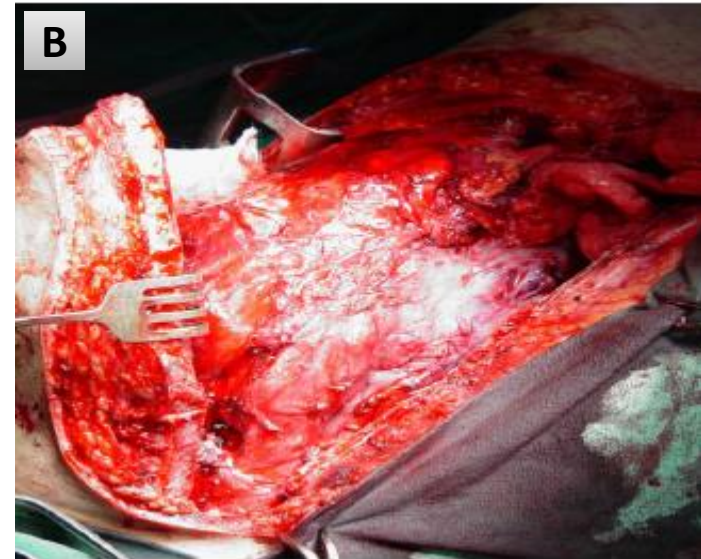
A – naviko
išdalinimas iš
pleuros apnašų

B – naviko ložė

1 – perikardo ir
naviko riba

2 – krūtinkaulio
kraštas

3 – navikas

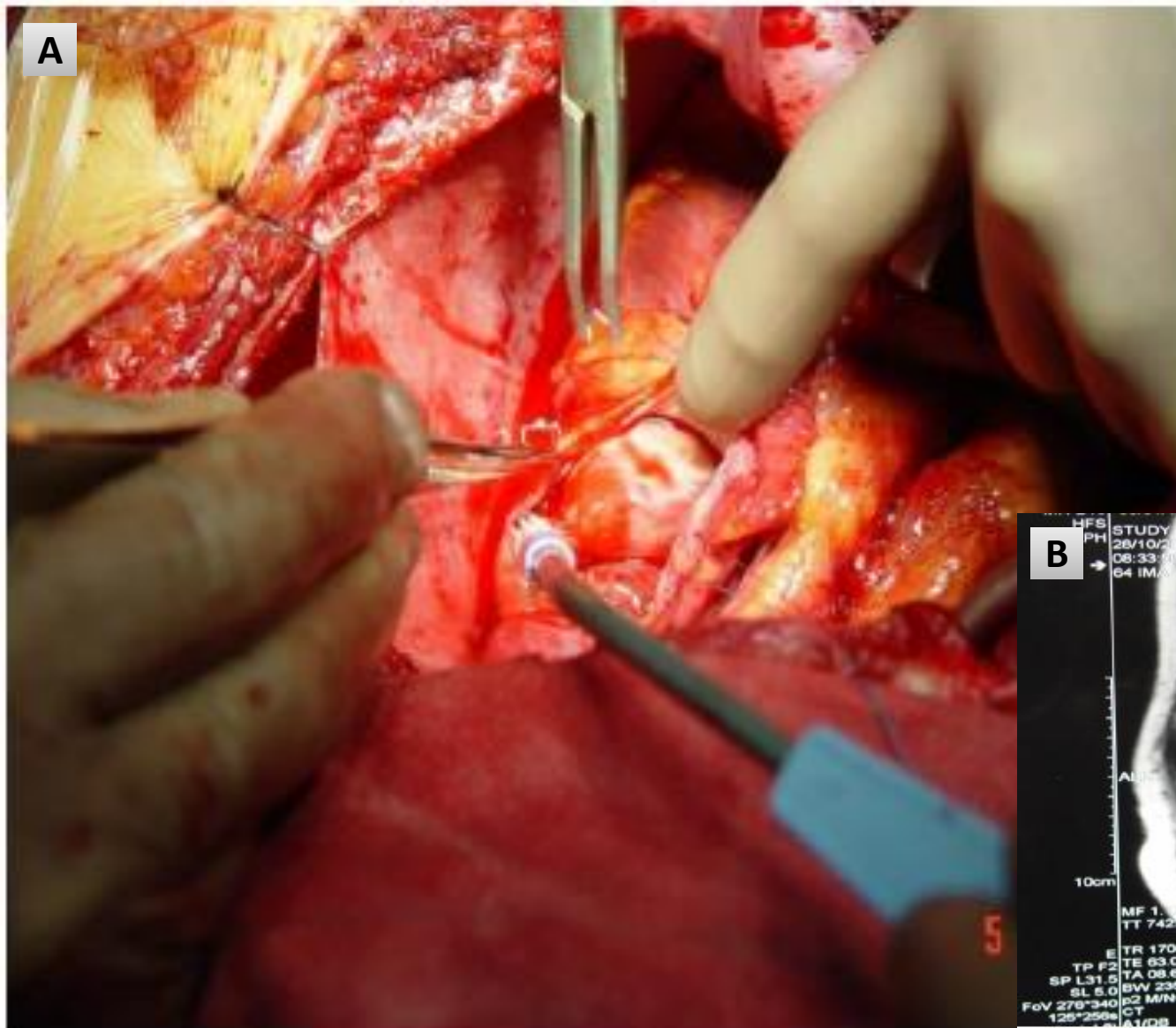


C ir **D** – pašalintas
navikas

4 – plautis,

3 – navikas

Prieširdžio naviko pašalinimas su kaire viršutine lobektomija

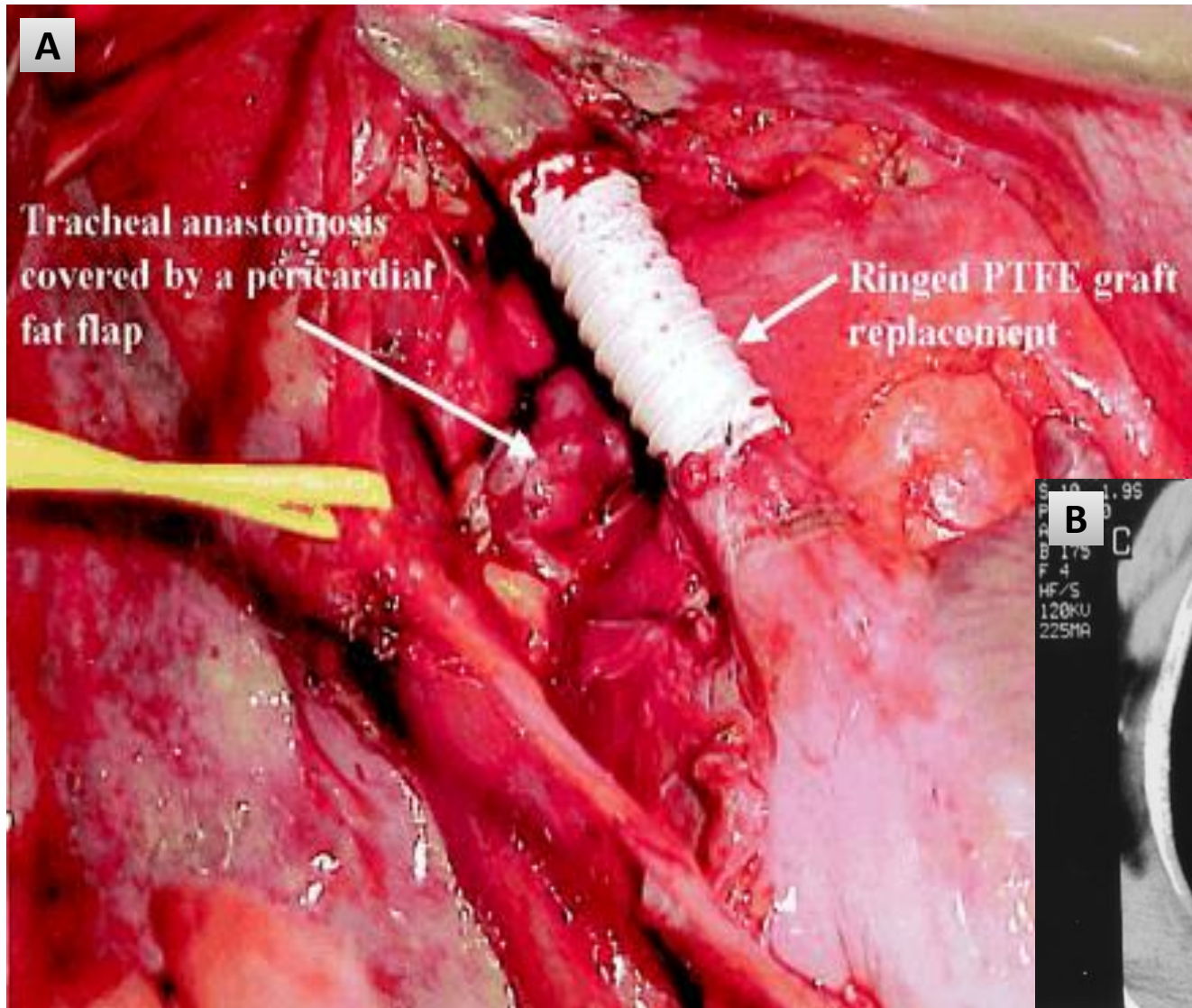


A – naviko ir prieširdžio šalinimas

B – kompiuterinės tomografijos vaizdas iki operacijos.

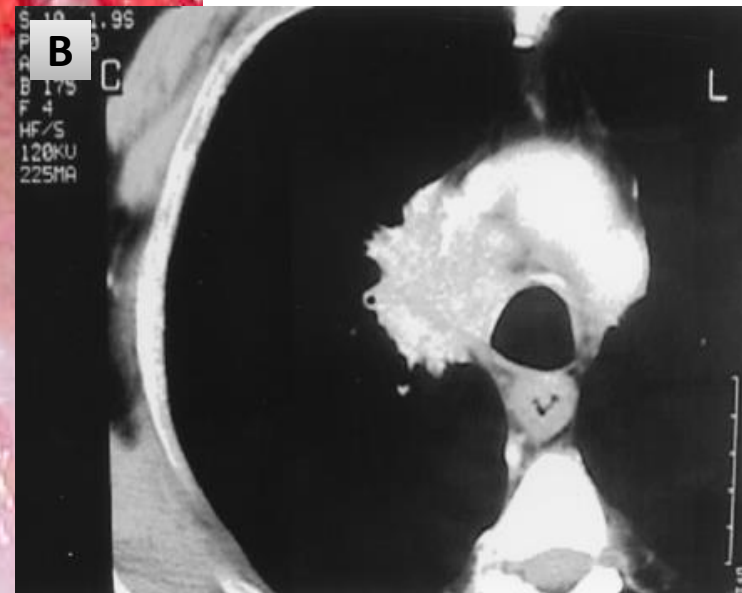


Kombinuota trachėjos ir viršutinės tuščiosios venos rezekcija

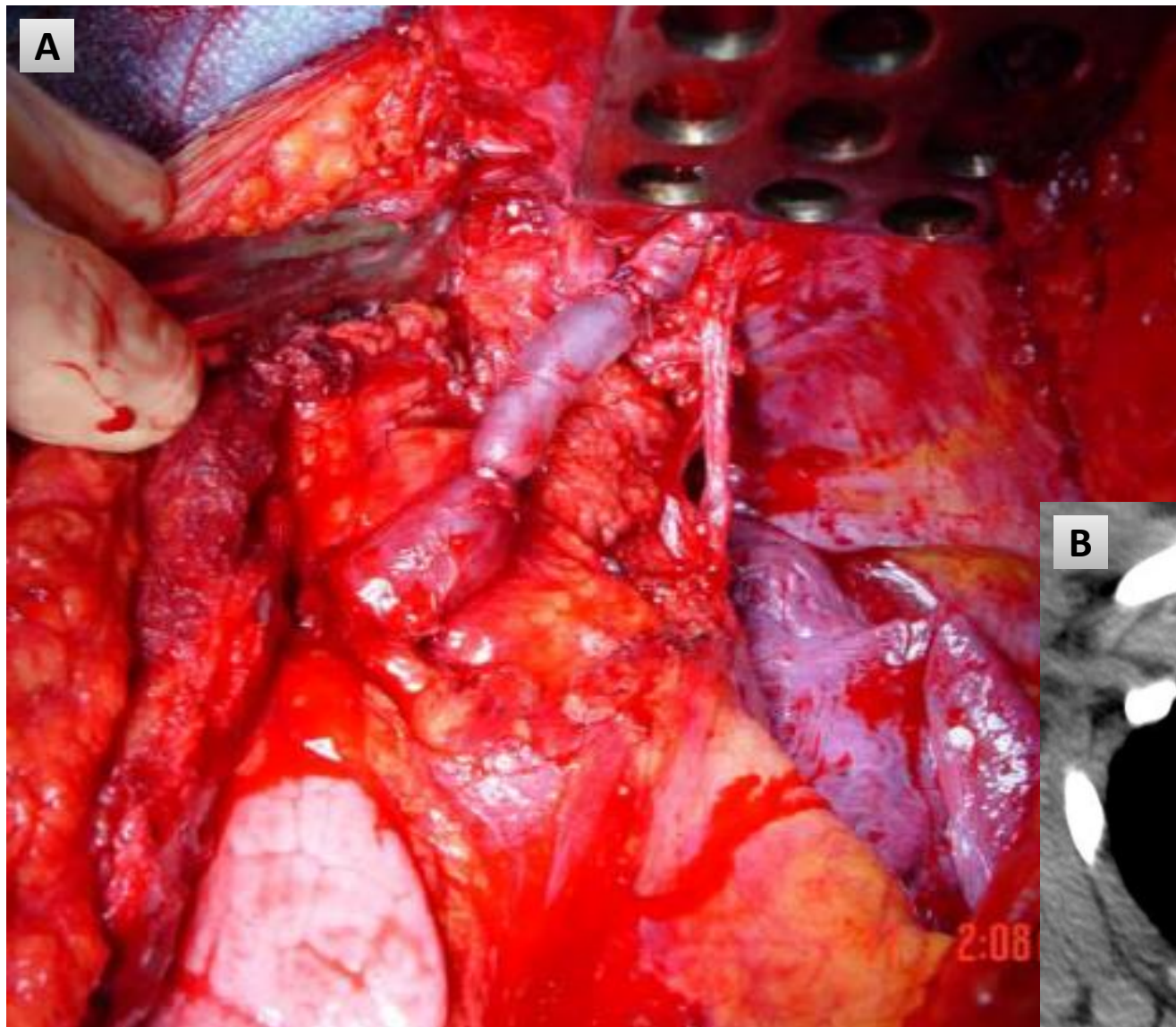


A – rekonstruotos kraujagyslės po naviko pašalinimo

B – kompiuterinės tomografijos vaizdas iki operacijos.



Plaučių naviko rezekcija su kairės pusės poraktinės jungo ir brachicefalinės venų rekonstrukcija



A – rekonstruotos kraujagyslės po naviko pašalinimo

B – kompiuterinės tomografijos vaizdas iki operacijos.



Dešinė pulmonektomija su cirkuliariu trachėjos kampo pašalinimu

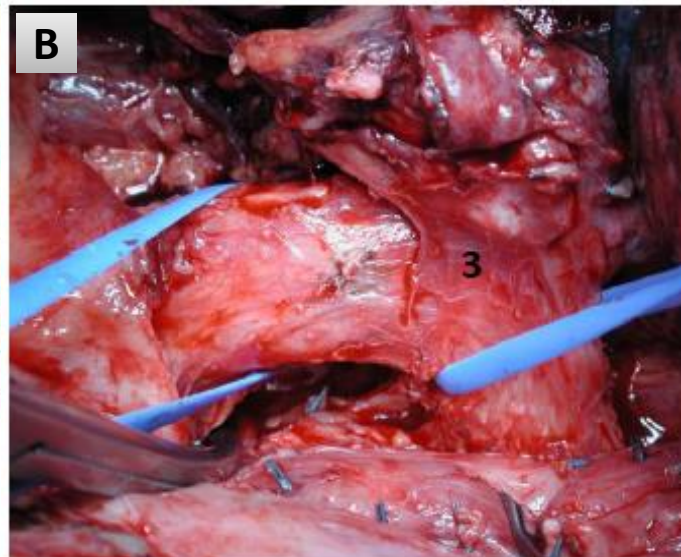
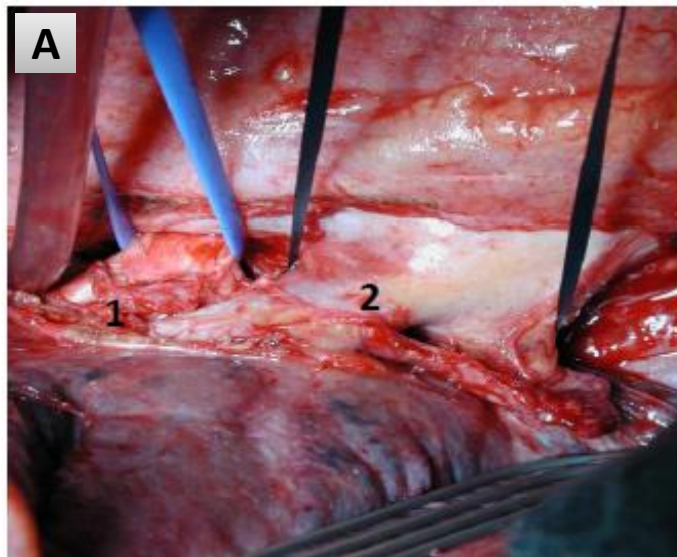
A – broncho ir kraujagyslių atskyrimas.

B – bifurkacinio kampo atskyrimas.

1 – bronchas

2 – kraujagyslės

3 – bifurkacinis kampas

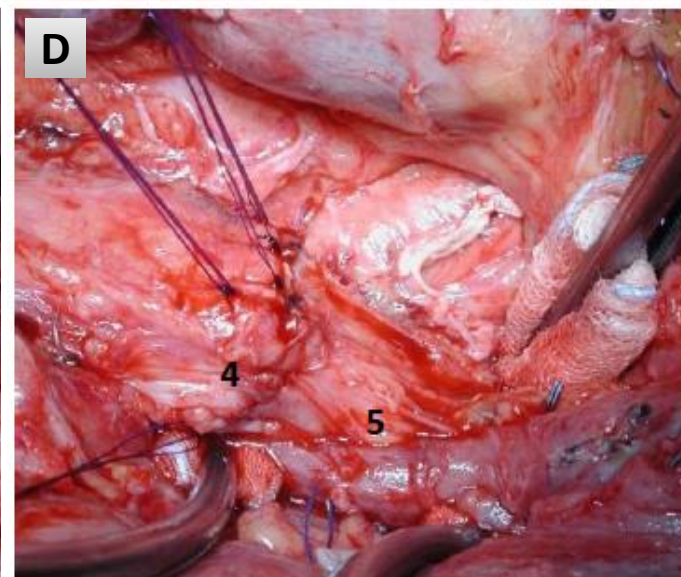
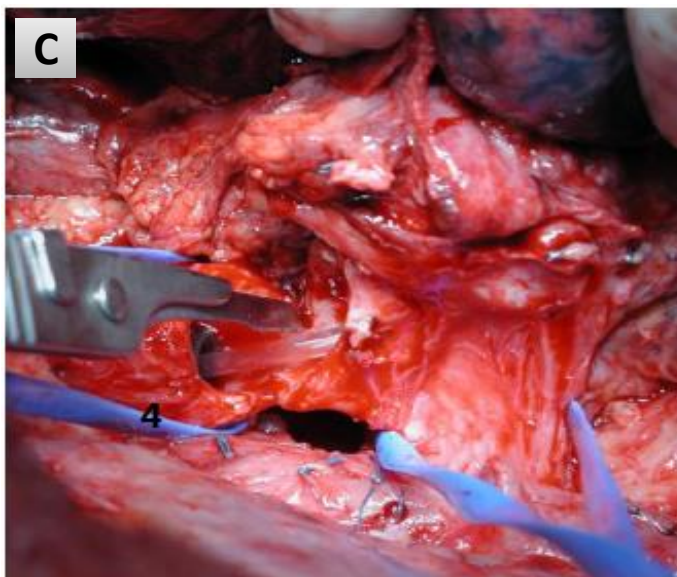


C – pjaunama trachėja.

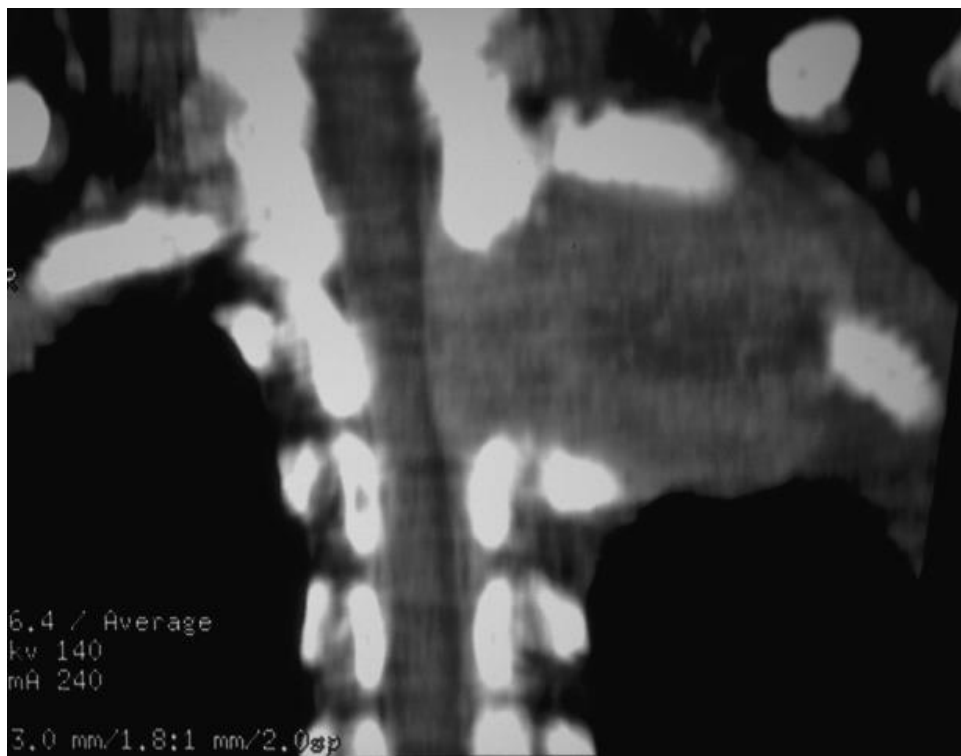
D – dešinio tarpinio broncho ir trachėjos susiuvimas

4 – trachėja

5 – dešinys tarpinis bronchas



Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio T4 navikų įaugančių į stuburą išėitys



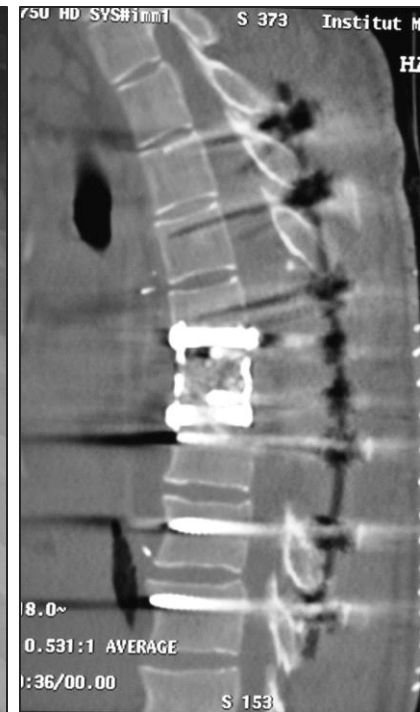
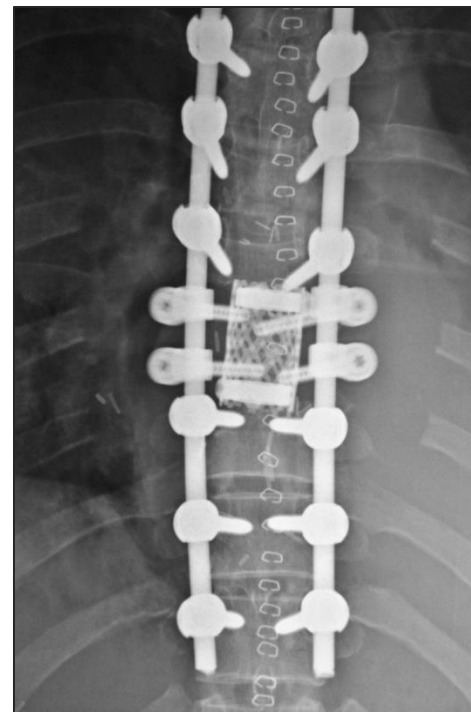
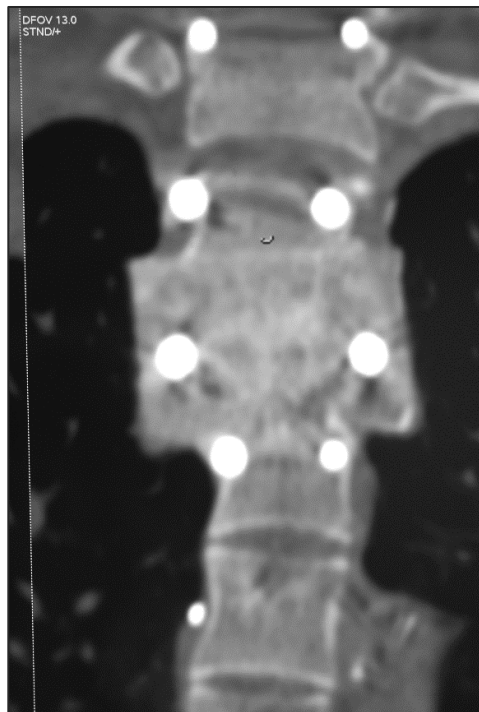
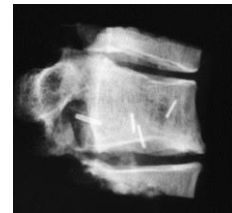
- Dažniausiai atsiranda plaučio viršūnėje
- Būtina radikaliai pašalinti visą naviką
- Būtina laikytis chirurginių onkologinių operacijų principų
- Jeigu išeina pašalinti visą naviką “en bloc” pasiekiami geri gydymo rezultatai

- 5 metų gyvenimo trukmė svyruoja nuo 37% iki 59%
- Mirštamumas 0% iki 7%

Naujausios technologijos po stuburo slankstelio pašalinimo fiksuojant likusią stuburo dalį

kai segmentas trumpas < 5 cm
įdedamos šaldyto kaulo masės

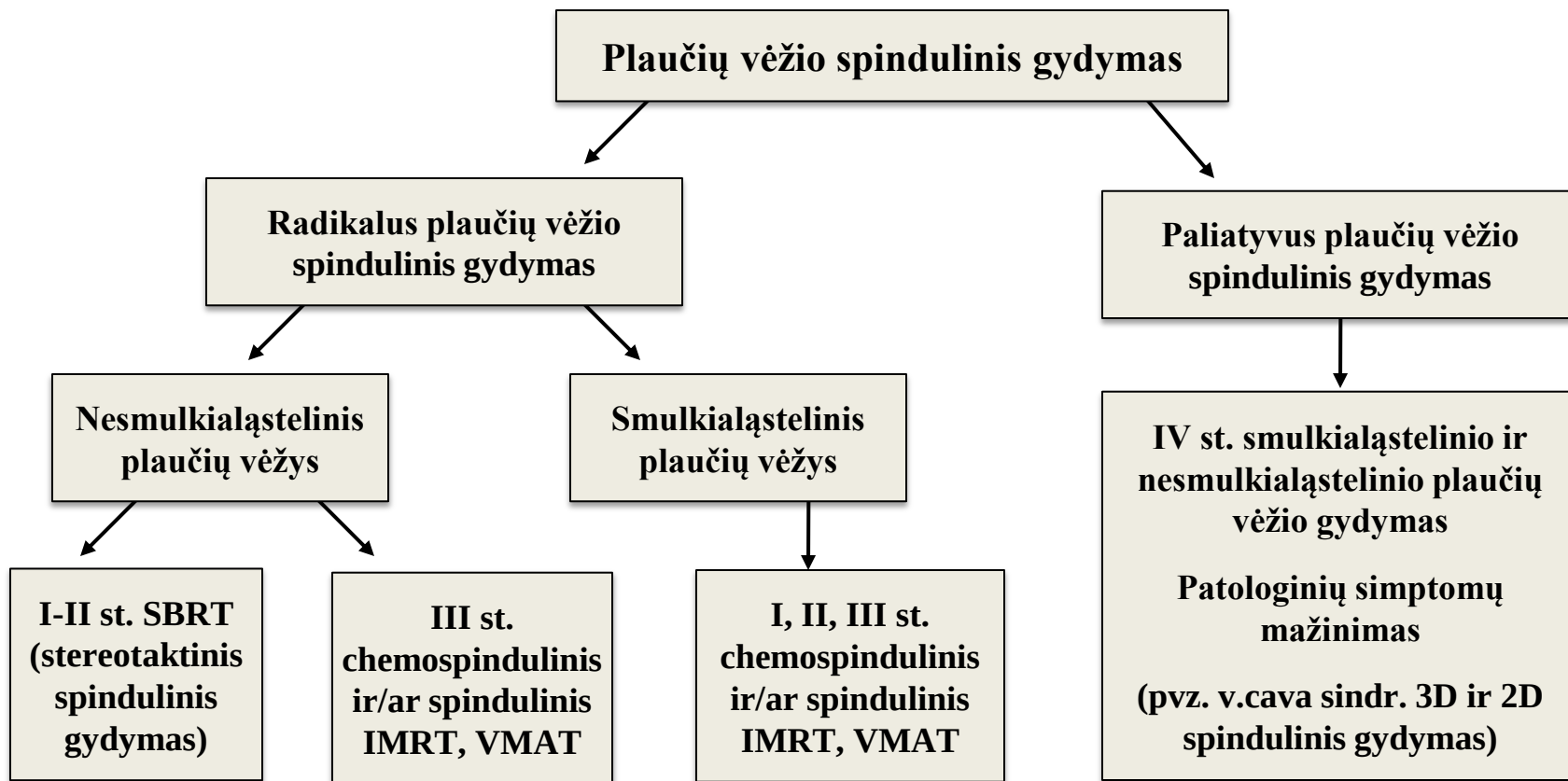
kai segmentas ilgas > 5 cm
fiksuojama metaliniu tinklu
su kauliniu užpildymu



- 8-ta tarptautinė TNM klasifikacija pagerino 5 metų plaučių vėžio klinikinių ir pataloginių stadijų išgyvenamumo rezultatus
- Svarbus naviko dydis, limfmazgių būklė (3 metastatinės grupės), esant daugiau stadijų – geresnė prognozė
- Lyginant VATS su RATS geriau RATS
- Limfmazgių būklė N1 N2+ nepriklausomi rizikos faktoriai bendram išgyvenamumui
- Pleuros skystyje ar pleuros lavaže randamos navikinės ląstelės prieš ir po rezekcijos blogos prognozės faktoriai
- Atrinktiems cIIIAN2 ligoniams galima atlikti chirurgines rezekcijas po multidisciplininio aptarimo
- T4N0-1 navikai yra operabilūs, jei randamos metastazės N2 limfmazgiuose, prognozė blogesnė
- Esant pavienėms atokioms metastazėms chirurginis jų šalinimas turi būti aptartas multidisciplininėje komisijoje ir gali prailginti ligonio gyvenimo trukmę

Plaučių vėžio spindulinis gydymas

Šiuolaikinė plaučių vėžio spindulinė terapija



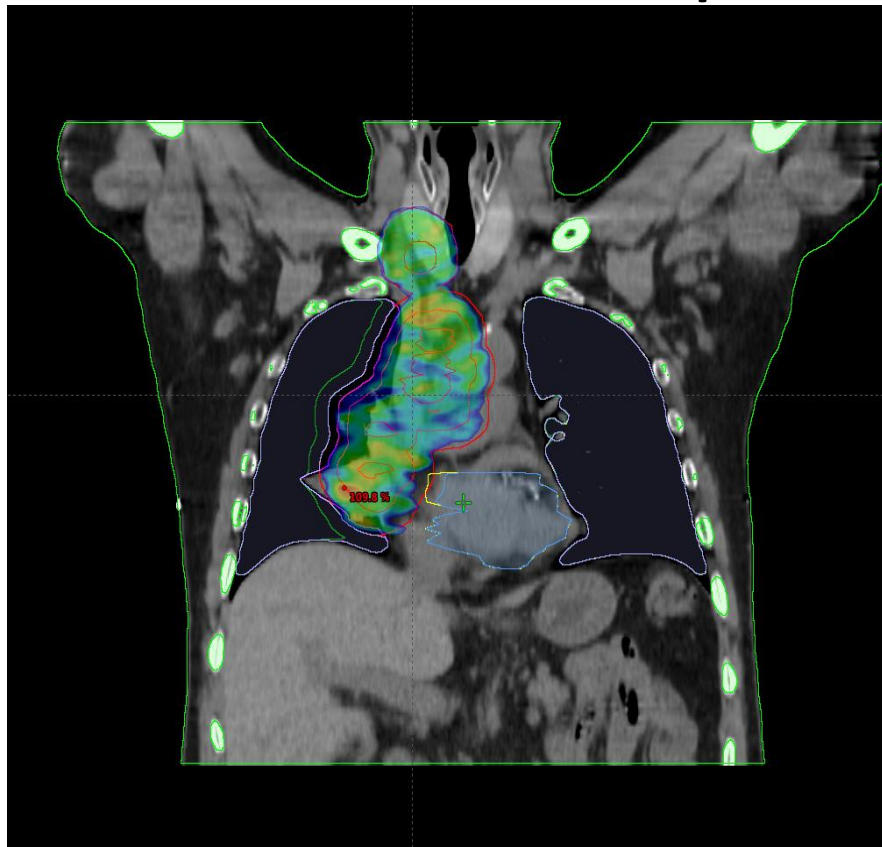
SBRT – stereotaksinė spindulinė terapija.

IMRT – moduluoto intensyvumo spindulinė terapija.

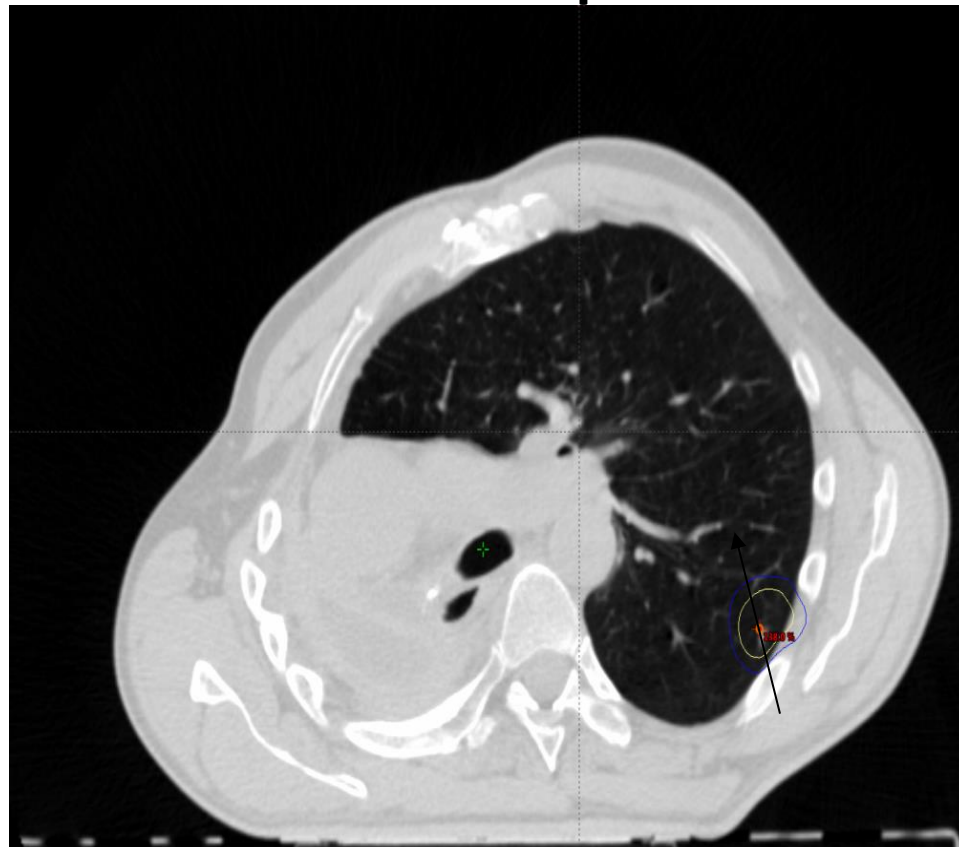
VMAT – rotacinė moduluojamo intensyvumo spindulinė terapija.

Šiuolaikinė plaučių vėžio spindulinė terapija

III st. VMAT dozimetrinis planas



6mm mts SBRT planas



VMAT – rotacinė moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija.

SBRT – stereotaksinė spindulinė terapija.

Smulkių ląstelių plaučių vėžio spindulinė terapija

- **VD1,5Gy SD45Gy** 2 kartus dienoje išlieka pirmo pasirinkimo metodu. Spindulinė terapija turi būti pradedama su I-u arba II-u chemoterapijos ciklu ir gydoma IMRT ar VMAT planais.
- Pacientams sergantiems išplitusia liga, kuriems po taikytos chemoterapijos yra ligos atsakas į gydymą, tačiau išlieka dariniai plaučiuose ar tarpuplauityje, kai nėra metastazių kepenyse ir/ar kauluose **SD-30Gy spindulinės terapijos taikymas pagerina bendrą išgyvenamumą.**

IMRT – moduliuto intensyvumo spindulinė terapija.

VMAT – rotacinė moduliuojamo intensyvumo spindulinė terapija.





Ačiū už dėmesį