

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

MONIKA JAŠINSKAITĖ

**CHEMOTERAPIJOS EFEKTYVUMAS GYDANT IŠPLITUSĮ NE SMULKIŲ LĄSTELIŲ
PLAUČIŲ VĖŽĮ**

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas
Doc. M. Žemaitis

KAUNAS, 2016

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY.....	5
3. INTERESAI	7
3.1 Padėka.....	7
3.2 Interesų konfliktas.....	7
3.2 Etikos komiteto leidimas.....	7
4. SANTRUMPOS.....	8
5. SAŲOKOS.....	9
6. ĮVADAS	10
7. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	12
8. LITERATŪROS APŽVALGA	13
8.1 Plaučių vėžys ir jo potipiai.....	13
8.2 Plaučių vėžio etiopatogenezė.....	13
8.3 Plaučių vėžio profilaktika.....	14
8.4 Plaučių vėžio diagnostika.....	14
8.5 Plaučių vėžio TNM klasifikacija ir klinikinės stadijos.....	14
8.6 Plaučių vėžio chemoterapinis gydymas.....	16
8.7 Plaučių vėžio gydymas taikinių terapija.....	17
9. TYRIMO METODIKA IR METODAI.....	19
10. REZULTATAI	21
11. REZULTATŲ APTARIMAS	31
12. IŠVADOS.....	32
13. LITERATŪROS SĄRAŠAS	33
14. PRIEDAI.....	36

1. SANTRAUKA

Monika Jašinskaitė. Chemoterapinijos efektyvumas gydant išplitusį ne smulkių ląstelių plaučių vėžį (NSLPV), magistro baigiamasis darbas/ mokslinis vadovas doc. M. Žemaitis; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Medicinos fakulteto, Pulmonologijos ir imunologijos klinika.

Tyrimo tikslas. Įvertinti chemoterapijos efektyvumą gydant išplitusį ne smulkių ląstelių plaučių vėžį.

Tyrimo uždaviniai.

1. Įvertinti NSLPV sergančių pacientų demografinius, klinikinius ir patologinius požymius bei taikytos gydymo schemas.
2. Nustatyti NSLPV sergančių pacientų atsaką į taikytą gydymą atsižvelgiant į demografinius, klinikinius ir patologinius požymius bei gydymo schemas.
3. Nustatyti NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumą be ligos progreso atsižvelgiant į demografinius, klinikinius ir patologinius požymius bei gydymo schemą.

Tyrimo metodai. Taikytas retrospektyvinis tyrimo metodas. Išanalizuota 193 ambulatorinės kortelės, pacientų sergančių III-IV stadijos ne smulkių ląstelių plaučių vėžiu ir gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Chemoterapijos dienos stacionare 2009-2016m. Pacientai pasirinkti atsitiktine tvarka. Surinkta informacija apie pacientų demografinius rodiklius, klinikinius ir patologinius požymius bei gydymo schemas. Gauti duomenys palyginti, išanalizuoti ir susisteminti.

Tyrimo dalyviai. LSMUL KK pacientai sergantys III-IV stadijos ne smulkių ląstelių plaučių vėžiu, kuriems buvo taikytas gydymas chemoterapija ar taikinių terapija chemoterapijos dienos stacionare.

Tyrimo rezultatai. NSLPV serga 153(79,3%) vyrai ir 40 (20,7%) moterys. Nustatyta plokščių ląstelių karcinoma 80 (41,5%), adeno karcinoma 88(45,6%) ir kitų tipų 25 (12,9%). I eilės dažniausi rodikliai: gydymo schema cisplatina-gemcitabinas 98(50,8%), chemoterapijos grupė cisplatinos pagrindu 131(76,2%), dalinis atsakas 56(29%). II eilės dažniausi gydymo rodikliai: gydymas gemcitabinu 59 (48,4%), ne cisplatinos pagrindu 110 (93,2%), stabili liga 111(91%). Trumpesnė trukmė iki ligos progresas po I eilės gydymo pacientams, kuriems nustatytas G4 ($p=0,029$). Statistiškai reikšmingos įtakos turėjo histologija ($\chi^2=10,423$, $df=3$, $p=0,015$). Įtaka trukmei po II eilės gydymo: lytis ($p=0,490$), amžiaus grupės ($p=0,925$), ECOG ($p=0,004$), chemoterapijos grupė ($p=0,009$). Geresnis atsakas po I eilės gydymo nustatytas, kai mažesnis G ($\chi^2=5,225$, $p=0,022$), mažesnė stadija ($\chi^2=14,417$, $p=0,003$, $df=2$) ir mažesnis ECOG ($\chi^2=7,610$, $df=2$, $p=0,022$). Geresnis atsakas po II eilės gydymo nustatytas, kai pacientai nerūkė ($p=0,044$) ir taikyta taikinių terapija ($p<0,001$).

Išvados. Po I eilės gydymo liga greičiau progresuoja esant didelių ląstelių ir G4 NSLPV. Po II eilės gydymo liga greičiau progresuoja esant didesniai ECOG ir gydymui cisplatinos pagrindu. Atsakas į I eilės gydymą geresnis, kai nustatyti mažesni ECOG, stadija ir diferenciacijos laipsnis. Atsakas į II eilės chemoterapiją geresnis, kai pacientai nerūko ir taikoma taikinių terapija.

2. SUMARRY

Monika Jašinskaitė. The efficacy of chemotherapy treatment treating outspread non-small cell lung cancer (NSCLC). Master's thesis / Research supervisor Doc. M. Žemaitis; Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pulmonology and Immunology.

Objective of research. To evaluate the efficacy of chemotherapy treatment treating outspread non-small cell lung cancer.

Research goals.

1. To evaluate the demographic, clinical and pathological features of patients with NSCLC and their treatment regimen.
2. To determine the respond of the patients with NSCLC to the treatment according to the demographic, clinical signs and pathological regimen.
3. To determine the survival of patients with NSCLC without disease progress considering the demographic, clinical and pathological signs and treatment regimen.

Research methods. The retrospective method was applied. 193 outpatient cards, patients with stage III-IV non-small cell lung cancer and treated at Chemotherapy day hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics Hospital (LSMUL KK) in 2009-2016 were analysed. Patients were chosen randomly. The information on demographic indicators, clinical and pathological signs and treatment regimen of patients was collected. The data obtained were compared, analysed and systematized.

The participants of research. LSMUL KK patients with stage III-IV non-small cell lung cancer who have undergone chemotherapy or targeted therapy at chemotherapy day hospital.

Results of research. 153 (79.3%) men and 40 (20.7%) women suffer from NSCLC. 80 (41.5%) of squamous cell carcinoma, 88 (45.6%) of adeno carcinoma and 25 (12.9%) of other types were determined. Most common indicators of I-line: treatment regimen cisplatin-gemcitabine - 98 (50.8%), chemotherapy with cisplatin-based group - 131 (76.2%), partial response - 56 (29%). Most common indicators of II-line: treatment with gemcitabine - 59 (48.4%), non-cisplatin-based - 110 (93.2%), stable disease - 111 (91%). A shorter duration to progress of the disease after the I-line therapy in patients with G4 ($p = 0.029$). Histology has a statistically significant effect ($\chi^2=10.423$, $df=3$, $p=0.015$). Effect on duration after the II-line therapy: gender ($p = 0.490$), age groups ($p=0.925$), ECOG ($p=0.004$), chemotherapy groups ($p=0.009$). Improved response after the I-line therapy was determined when G is lower ($\chi^2=5.225$, $p=0.022$), lower stage ($\chi^2=14.417$, $p=0.003$, $df=2$) and lower ECOG ($\chi^2=7.610$, $df=2$, $p=0.022$). Improved response after the II-line therapy was detected when the patients did not smoke ($p=0.044$) and target therapy was applied ($p<0.001$).

Conclusions. After the I-line therapy, the disease progresses faster in large cell and G4 NSCLC. After the II-line treatment, the disease progresses more quickly at higher ECOG and cisplatin-based treatment. Response to the I-line treatment is better when lower ECOG, stage and degree of differentiation are determined. Response to the II-line chemotherapy is better, when the patients are non-smokers and targeted therapy is applied.

3. INTERESAI

3.1. Padėka.

Labiausiai norėčiau padėkoti savo tiriamojo mokslinio darbo vadovui doc. Mariui Žemaičiui už puikias idėjas, taiklias pastabas, skirtą savo laiką ir didelę kantrybę.

Taip pat dėkoju LSMUL KK konsultacinės poliklinikos kolektyvui už pagalbą iškeliant ambulatorines korteles iš archyvo.

3.2. Interesų konfliktas.

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

3.3. Etikos komiteto leidimas.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras, Nr. BEC-MF-421 (2016.04.11).

4. SANTRUMPOS

ALK - anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės

ANGL – angliskai

ECOG – rytų kooperatinės onkologijos grupė

EGFR - žmogaus epidermio augimo veiksnio receptoriaus

KT – kompiuterinė tomografija

LENT – lentelė

LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

M – metai

MAX - maksimumas

MĖN – mėnesis

MIN - minimumas

NSLPV – ne smulkių ląstelių plaučių vėžys

PET/KT – pozitronų emisijos tomografija kartu su kompiuterine tomografija

PSO – pasaulinė sveikatos organizacija

PVZ – pavyzdžiui

VEGF – kraujagyslių endotelio augimo veiksnys

ŽR – žiūrėti

5. SAŲVOKOS

VĖŽYS – liga, kuriai būdingas nekontroliuojamas ląstelių dauginimasis ir dalijimasis išstumiant ir naikinant aplinkinius audinius.

NE SMULKIŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽYS (NSLPV) – dažniausia plaučių vėžio forma.

CHEMOTERAPIJA – gydymo būdas, kurio metu naudojami vaistai, kurie naikina arba stabdo vėžinių ląstelių augimą. Kartu pažeidžia ir normalias organizmo ląsteles.

TIKINIŲ TERAPIJA – gydymo būdas, kurio metu naudojami vaistai, kurie veikia tam tikras vėžinių ląstelių molekules ir taip stabdo ląstelių augimą.

6. IVADAS

Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) vasario 15 dieną yra paskelbusi pasauline vėžio diena. Sveikatos mokymo ir ligų prevencijos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos primena, kad lapkritis - plaučių vėžio žinomumo mėnuo (mėn) [1]. Remiantis 2014 metų (m) Pasauline vėžio ataskaita pasaulyje kasmet nustatoma 1,8 milijonai naujų vėžio atvejų, o net 1,6 milijonai žmonių miršta nuo šios ligos [16, 26]. Vėžio registro duomenimis plaučių vėžio atvejų kasmet Lietuvoje nustatoma apie 1400. 2012m. duomenimis 1122 vyrams ir 299 moterims diagnozuotas plaučių vėžys. Net 32,6 % vyrams ir 32,4 % moteris nustatyta 4 stadijos. Plaučių vėžys yra dažniausias (17%) piktybinis navikas sąlygojęs mirtį nuo vėžio [2].

Statistiniai duomenys tikrai nėra džiugesį keliantys. Skaičiai rodo, kad dažniausiai vėžys yra nustatomas pavėluotai. Tai klastinga liga, nes jos ankstyvas diagnozavimas yra kompliktuotas. Ryškūs simptomai pasireiškia gana vėlai, kai liga jau būna stipriai išplitusi. Protarpinis kosulys, lengvas dusulys, ramybėje ar krūvio metu, dažniausiai žmonių priskiriami peršalimo ligoms, rūkymui ar apskritai į tai nesureaguojama. Tik atsiradus stipriam dusuliui, kraujo atkosėjimui, krūtinės skausmams, svorio kritimui ar kitiems panašioms simptomams pacientai kreipiasi į gydytojus.

Amerikos vėžio asociacijos duomenimis vienas iš didžiausių veiksnių įtakojančių plaučių vėžį yra rūkymas. Rūkančios moterys 25,7 kartus dažniau serga plaučių vėžiu, nei nerūkančios. Rūkantiems vyrams rizika susirgti plaučių vėžį padidėja 25 kartus, lyginant su niekada nerūkusiais [3]. Net 90% sergančiųjų plaučių vėžiu rūko arba tai darė praeityje. Dar apie 7% sudaro pasyvus rūkymas. 2015 m duomenimis Higienos instituto vadovaujamame tyrime Eurostat prognozuoja, kad sumažinus rūkymo paplitimą bent 10% kasmet pavyktų išsaugoti bent 70 gyvybių, o sumažinus 50% - 340 gyvybių. [4] Didžiausias pasiekimas plaučių vėžio gydyme yra tai, kad pasirinkus sisteminį gydymą, nuo šiol jis neapsiriboja tik chemoterapija. Daugumos mokslininkų teigimu chemoterapijos aukso amžius jau praeitis ir jau pasiektos maksimalios galimybių ribotos. Vis dažniau taikoma taikinių ar imunoterapija. Deja, taikinių terapiją galima pritaikyti tik tokiu atveju, jei yra nustatoma žmogaus epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacija ar anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacija. Daug žadančiu ir greitai tobulėjančiu gydymo metodu galima pasiekti geresnį plaučių vėžio atsaką į gydymą ir taip prailginti pacientų išgyvemumą lyginant su chemoterapija.

Didelis sergamumas plaučių vėžiu, nauji gydymo metodai ir mažas informacijos kiekis paskatino pagilinti žinias ir atlikti retrospektyvinį tyrimą tema „Chemoterapinių efektyvumas gydant išplitusį ne smulkių ląstelių plaučių vėžį“. Darbo tikslas – įvertinti chemoterapijos efektyvumą gydant išplitusį ne smulkių ląstelių plaučių vėžį. Didžioji dalis pacientų sergančių plaučių vėžiu gydosi LSMUL KK Chemoterapijos dienos stacionare. Nuspręsta naudojant pacientų ambulatorinių kortelių

duomenis nustatyti sergančiųjų išgyvenamumo trukmę iki ligos progresavimo ir atsaką į gydymą atsižvelgiant į demografinius ir morfologinius rodiklius, skiriamą chemoterapinį gydymą.

7. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

DARBO TIKSLAS. Įvertinti chemoterapijos efektyvumą gydant išplitusį ne smulkių ląstelių plaučių vėžį.

UŽDAVINIAI:

1. Įvertinti NSLPV sergančių pacientų demografinius, klinikinius ir patologinius požymius bei gydymo schemas.
2. Nustatyti NSLPV sergančių pacientų atsaką į taikytą gydymą atsižvelgiant į demografinius, klinikinius ir patologinius požymius bei gydymo schemas.
3. Nustatyti NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumą be ligos progreso atsižvelgiant į demografinius, klinikinius ir patologinius požymius bei gydymo schemas.

TYRIMO OBJEKTAS: LSMUL KK pacientai sergantys III-IV stadijos ne smulkių ląstelių plaučių vėžiu, kuriems buvo taikytas gydymas chemoterapija ar taikinių terapija chemoterapijos dienos stacionare.

ATRANKA IR DUOMENŲ SURINKIMO BŪDAS: mokslinio darbo metu nagrinėjamos LSMUL KK pacientų gydytų chemoterapijos dienos stacionare ambulatorinės kortelės. Gauti duomenys palyginti, išanalizuoti ir susisteminti.

DARBO METODAI:

- Mokslinės literatūros analizė ir apibendrinimas
- Duomenų surinkimas iš ambulatorinių kortelių
- Duomenų susistemimas ir apibendrinimas

8. LITERATŪROS APŽVALGA

8.1. Plaučių vėžys ir histologiniai tipai

Plaučių vėžys – tai piktybinis plaučių navikas, nuo kurio daugiausiai miršta žmonių visame pasaulyje [16, 17]. Plaučių vėžys skirstomas į du pagrindinius tipus (smulkių ląstelių ir nesmulkių ląstelių), kurie apsprendžia tolimesnį vėžio gydymą [6]. Gydymo taktikos pasirinkimui svarbu ne tik naviko histologija, bet ir pacientų specifiniai veiksniai (pvz. amžius, plaučių funkcija, gretutinės ligos). [7] Atliktame tyrime nuspręsta išanalizuoti pacientus sergančius nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nustatyta III-IV ligos stadija, nes tai dažniausiai pasitaikantis plaučių vėžio tipas. NSLPV sudaro net 85% visų plaučių vėžio atvejų. Pagrindiniai nesmulkiąstelinio vėžio potipiai yra adenokarcinoma, plokščių ląstelių karcinoma ir didelių ląstelių karcinoma [17]. Vertinant pacientų sergančių plaučių vėžiu bendrą išgyvenamumą turima mintyje intervalą nuo diagnozės nustatymo dienos iki mirties. Ilga išgyvenamumo trukmė laikoma tada, kaip pacientas išgyvena 5 metus [19]. Pasirinktų ligos stadijų NSLPV 5 metų išgyvenamumas Amerikos vėžio asociacijos duomenimis yra: IIIA - 14%, IIIB - 5% ir IV – 1%. [14].

8.2. Plaučių vėžio etiopatogenezė

Plaučių vėžio atsiradimo priežastis nėra tiksliai nustatyta, tačiau rizikos veiksniai, kurie stipriai jį įtakoja yra išnagrinėti. Pats svarbiausias riziko veiksnys yra rūkymas (90% vyrams ir 70-85% moterims) [5, 16, 22]. Tikimybę sirgti plaučių vėžiu didina ne tik aktyvus rūkymas, bet ir pasyvus. Cigaretėse yra apie 4 tūkstančius kenksmingų cheminių medžiagų, iš kurių net 40 yra žinomi kaip kancerogenai įtakojantys plaučių vėžio atsiradimą. Pasaulinių epidemiologų tyrimų duomenimis žmėnės, kurie per vieną dieną surūko du pakelius cigarečių, turi 25 kartus didesnę tikimybę susirgti plaučių vėžiu. Metus rūkyti, po 15 metų, rizika prilygsta nerūkančiam žmogui [15]. Nereikėtų pamiršti ir asbesto, arseno, oro taršos, gretutinių ligų (pvz. lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) įtakos. Ilgai veikiant minėtiems veiksniams yra pažeidžiama organizmo ląstelių genetinė informacija. Ląstelės pradeda nevaldomai daugintis ir dalintis, ko pasakoje formuojasi navikas. Tai ilgas ir nenutrūkstamas procesas, kuriam vystantys ikivėžiniai procesai virsta vėžiniais ir galiausiai atsiranda klinikiniai simptomai. Detaliau nagrinėjant NSLPV patogenezę didžiausias dėmesys yra skiriamas biologiniams žymenims. Aktualiausi yra epidermio augimo veiksnio receptoriaus mutacijos (EGFR, angl. *epidermal growth factor receptor*), kraujagyslių endotelio veiksniai (VEGF, angl. *vascular endothelial growth factor*), anaplatinės limfomos tirozino kinazės translokacija (ALK, angl. *anaplastic lymphoma kinase*) ir kiti. Atliktų mokslinių tyrimų dėka šiandien yra taikoma taikinių terapija.

8.3. Plaučių vėžio profilaktika

Lietuvoje, kaip ir daugelyje kitų Europos šalių, veikia prevencinės patikros programos, kurių tikslas yra sumažinti mirštamumą nuo onkologinių ligų. Deja, diagnozuoti ankstyvam plaučių vėžiui tokios programos nėra. Apie 85% plaučių vėžio atvejų nulemia rūkymas [19]. Galima teigti, kad nerūkymas yra geriausia profilaktika kalbant apie minėtos lokalizacijos vėžį. Krūtinės ląstos rentgenograma ir citologinis skreplių tyrimas žmonėms turintiems didelę riziką susirgti (aktyviai rūkantiems daug metų, plaučių vėžio atvejai giminėje, gretutinės ligos, kurios pažeidžia kvėpavimo takus) pasirodė nepakankamai veiksmingi [23]. Patikra taikant mažų dozių spiralinę KT padėjo nustatyti daugiau I stadijos vėžio atvejų, padidinti laiką iki ligos progreso ir sumažinti mirštamumą, tačiau kainos, žalos ir naudos santykis dar nėra visiškai aiškus [13].

8.4. Plaučių vėžio diagnostika

Pacientai, kurie skundžiasi simptomais susijusiais su plaučių ligomis dažniausiai pirmiausia kreipiasi pas šeimos gydytoją. Apie 50-70% pacientų sergančių plaučių vėžiu skundžiasi kosuliu, 25-50% kraujo atkosėjimu, 25% dusulys ir 20% skausmu krūtinės srityje [17]. Gydytojas remiantis klinikiniais simptomais ir plaučių rentgenograma, įtaręs plaučių vėžį turėtų pacientą nukreipti į universitetinę ligoninę, kur dirba didelę patirtį turinti multidisciplininė komanda. Specialistai įvertinę paciento ligos anamnezę nusprendžia tolimesnį tyrimų planą. Dažniausiai naudojami yra KT, KT/PET, bronchoskopija, endobronchinis ultragarsinis tyrimas (EBUS, angl. *endobronchial ultrasound*), endoskopinis ultragarsinis tyrimas (EUS, angl. *endoscopic ultrasonography*) ir kiti [13].

8.5. Plaučių vėžio TNM klasifikacija ir klinikinės stadijos

Plaučių vėžio išplitimas nustatomas remiantis 2009 m. plaučių vėžio TNM klasifikacijos 7-uoju leidimu. T (angl. *tumor*), N (angl. *nodus*) ir M (angl. *metastasis*) – tai trys pagrindiniai kriterijai, kurių dėka vėžys suklasifikuojamas.

Pirminis navikas (T):

T_x – pirminio naviko neįmanoma įvertinti arba diagnozė nustatoma radus piktybinių ląstelių skrepliuose ar apsirte, tačiau radiologinių ir bronchoskopinių požymių nestebima.

T₀ – nėra piktybinio naviko požymių.

T_{is} - *carcinoma in situ*

T1 – didžiausias naviko matmuo <3 cm, navikas apsuptas plaučių parenchimos ar visceralinės pleuros, bronchoskopiškai nėra plitimo proksimaliau negu skiltinis bronchas. T1a – didžiausias matmuo <2 cm. T1b - >2 cm, bet <3 cm.

T2 – didžiausias naviko matmuo >3 cm, bet <7cm arba navikas, kai yra bent vienas iš šių požymių:

- auga į pagrindinį bronchą, bet >2 cm distaliau trachėjos bifurkacijos;
- pažeidžia visceralinę pleurą;
- sukelia atelektazę ar obstrukcinę pneumoniją, plintančią į šaknies sritį, bet neapimančią viso plaučio.

T2a – didžiausias skersmuo >3 cm, bet <5 cm, T2b – didžiausias skersmuo >5 cm, bet <7 cm.

T3 – didžiausias skersmuo >7 cm arba navikas:

- tiesiogiai plinta į parietalinę pleurą, krūtinės ląstos sieną, diafragmą, diafragmos nervą, tarpuplaučio pleurą, parietalinį perikardą;
- augantis į pagrindinį bronchą;
- sukeliantis viso plaučio atelektazę ar obstrukcinę pneumoniją;
- sudarantis atskirus naviko mazgus toje pačioje skiltyje.

T4 – betkokio dydžio navikas plintantis į tarpuplautį, širdį, magistralines kraujagysles, stemplę ir kt. arba sudarantis skirtingus naviko židinius tame pačiame plautyje, bet kitoje skiltyje.

Metastazės sritiniuose limfmazgiuose (N):

Nx – įvertinti neįmanoma.

N0 – metastazių nėra.

N1 – metastazės peribronchiniuose ar šaknies ir plaučio limfmazgiuose vėžio pusėje ar tiesioginis plitimas į limfmazgius.

N2 – metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose vėžio pusėje ar bifurkaciniuose limfmazgiuose.

N3 – metastazės kitos pusės tarpuplaučio ar šaknies limfmazgiuose, salūniniuose ar viršraktikauliniuose limfmazgiuose.

Tolimosios metastazės (M):

M – įvertinti neįmanoma.

M0 - metastazių nėra.

M1 – aptiktos tolimosios mts. M1a – atskiri naviko mazgai kitame plautyje, naviko mazgai pleuroje, piktybinis pleuritas ar perikarditas. M1b – tolimosios mts. [8]

Įvertinus TNM nustatoma klinikinė plaučių vėžio stadija.

Lentelė 1. Plaučių vėžio grupavimas į stadijas

Stadija	T	N	M
Slapta	Tx	T0	M0

0	Tis	T0	M0
Ia	T1a, T1b	T0	M0
Ib	T2a	T0	M0
IIa	T1a, T1b, T2a, T2b	N1, N0	M0
IIb	T2b, T3	N1, N0	M0
IIIa	T1a, T1b, T2a, T2b, T3, T4	N2	M0
IIIb	T4, bet kuris T	N2, N3	M0
IV	Bet kuris T	Bet kuris N	M1a, M1b

8.6. Plaučių vėžio chemoterapinis gydymas

Chemoterapija – gydymo metodas, kada yra stabdomas arba naikinamas navikinių ląstelių augimas. Chemoterapijos dėka geros funkcinės būklės pacientams, sergantiems plaučių vėžiu, yra prailginama gyvenimo trukmė, užtikrinama simptomų kontrolė ir geresnė gyvenimo kokybė, palyginus su palaikomoju gydymu [13, 18]. Chemoterapiniam gydymui taikomi vaistai yra vadinami citostatikais. Jie stabdo navikinių ląstelių dalijimąsi ir dauginimąsi. Pagrindinis navikinių ląstelių požymis ir yra tai, kad jos dalijasi ir dauginasi žymiai greičiau nei normalios ląstelės. Citostatikai kryptingai veikdami vėžines ląsteles jas sunaikina. Nors normalios ląstelės dalinas žymiai lėčiau nei vėžinės arba išvis to nedaro, tačiau yra ir tokių, kurios tai atlieka greitai. Tokiu būdu chemoterapija pažeidžia ne tik piktybines ląsteles, bet ir gerąsias. Chemoterapiją galima suskirstyti į dvi grupes: monochemoterapija ir polichemoterapija. Monochemoterapija- tai gydymas vienu vaistu. Polichemoterapija – gydymas vaistų deriniu. Amerikos vėžio asociacijos teigimu, gydant NSLPV dažniausiai yra taikoma 2 vaistų derinių gydymo schema. Studijos parodė, kad labai dažnai pridėjus 3 chemopreparatą, gaunamas ne geresnis gydymo efektas, o daugiau neigiamų šalutinių reiškinių. Vienas citostatikas pasirenkamas dažniausiai tada, kai yra didelė tikimybė, kad pacientas netoleruos chemoterapijos, yra sunki funkcinė būklė, vyresnis pacientas [14]. Gydant plaučių vėžį chemoterapinis gydymas yra skirstomas į I, II ir III eiles. Gydymas pradamas nuo I eilės chemoterapijos. Nesant teigiamo efekto ar esant ligos progresui pereinama prie II eilės gydymo. Pasirenkama monochemoterapija ar polichemoterapija, taip pat galimas gydymas taikinių terapija arba imuno terapija. Pacientų, kuriems taikoma II eilės chemoterapija, išgyvenamumo trukmė yra mažesnė, nei taikant I eilės [14]. II eilės chemoterapijai dažniausiai yra renkama chemoterapija ne cisplatinos pagrindu, priešingai nei taikant I eilės. Pagrindinis II eilės chemoterapinio gydymo atstovas yra docetakselis. Rigerio C Lilenbaum iš Jeilio vėžio centro palygino trukmę iki ligos progresavimo taikant vinorelbiną ir docetaxelį. Gautuose rezultatuose pastebėta, kad pacientams, kuriems buvo paskirtas docetaxelis trukmė iki ligos progredavimo vidutiniškai buvo 5,5 mėn., o su vinorelbinu-3,1

mėn. [25]. Jei nuspręsta taikyti kombinuotą chemoterapiją tai dažniausiai yra pradedama nuo cisplatinos ar karboplatinos ir dar vieno kažkurio citostatiko [18]. Gemcitabino ir vinorelbino derinys yra geras pasirinkimas pacientams, kurie netoleruoja platinos junginių. Shun Lu atliko met-analizę su 105 pacientais gyvenančiais Rytų Azijoje ir sergančiais NSLPV. Jos metu lyginta pemetreksedas ir platina su standartinė chemoterapija platinos pagrindu. Nustatyta, kad pemetreksedas ir platina buvo veiksmingesni, turėjo geresnį atsaką, geriau buvo toleruojama [27].

Pradinis sisteminis chemoterapinis gydymas gali atidėti ligos progresavimą ir prailginti pacientų išgyvenamumą. Tačiau anksčiau ar vėliau liga progresuoja ir reikalingas papildomas gydymas. [9] Prieš pradėdant gydymą, jei yra galimybė turētu būti įvertinta EGFR mutacija ir ALK onkogeno galima translokacija [17, 18]. Pacientai sergantys I, II ar III stadijos NSLPV vėžiu paprastai yra gydomi taikant lokalų gydymą arba lokalų+sisteminį (chirurgija, radioterapija, chemoterapija). Galimas gydymas tik sisteminiu būdu, tačiau jis daug retesnis. Sisteminė terapija yra skirta pacientams sergantiems išplitusiu IV stadijos vėžiu [10].

8.7. Plaučių vėžio gydymas taikinių terapija

Taikinių terapija - tai vienas iš naujausių ir labiausiai tobulinamas plaučių vėžio gydymo metodas, kurio tikslas sustabdyti vėžinių ląstelių augimą ir dauginimąsi [11]. Tokiu būdu yra atitolinamas ligos progresas ir prailginama gyvenimo trukmė. Plaučių navikams būdingos pažaidos – ląstelės ciklo valdymo, augimo signalų siuntimo ir apoptozės mechanizmų. Visus šiuos sutrikimus gali įtakoti genetinės ir epigenetinės mutacijos, kurios gali būti vadinamos molekuliniiais plaučių vėžio žymenimis. Vienas iš dažniausiai nustatomų žymenų yra EGFR. Šio geno mutacija nustatoma 10-20% NSLPV atvejų. Dažniausiai nustatoma, kai naviko histologinis tipas yra adenokarcinoma [26]. Mutacijos metu ląstelės yra skatinamos intensyviau dalintis ir augti. Taikinių terapijos medikamentai kaip erlotinibas ir gefitinibas blokuoja naviko augimą. Nepageidaujami reiškiniai pasireiškia rečiau nei taikant įprastinę chemoterapiją. Dažniausiai tai odos bėrimas ir viduriavimas. Profesorius Caicun Zhou Kinijoje atliko randomizuotą studiją su 165 pacientais sergančiais NSLPV ir nustatyta IIIB-IV ligos stadija. Jos metu palygino trukmę iki ligos progresavimo skiriant erlotinibą ir gemcitabiną+karboplatiną. Gautuose rezultatuose teigiama, kad pacientams, kuriems buvo skiriama taikinių terapija trukmė iki progreso vidutiniškai buvo 13,1 mėn., o skiriant chemoterapiją – 4,6 mėn. [24]. Taigi jei mutacija nustatoma, taikinių terapija yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas. ALK geno translokacija įtakoja NSLPV ląstelių augimą. Tokiu atveju reikėtų pasirinkti taikinių terapijos atstovą Krizotinibą, kuris yra daug efektyvesnis, nei chemoterapinis gydymas [18]. Deja, geno mutacija nustatoma labia retai. Mokslų daktarės Alice T Shaw iš Masačusetso valstijos vėžio centro, atliktoje studijoje nustatyta iš 75 atvejų tik 5 (7%) su ALK translokacija. Kituose atliktuose tyrimuose

tai sudaro apie 4%. Minėtos mokslininkės atliktoje kitoje studijoje teigiama, kad pacientams sergantiems NSLPV skiriant Krizotinibą išgyvenamumas siekia daugiau nei 12 mėnesių, o taikant įprastinę chemoterapiją apie 10 mėnesių [20]. Didžiausia problema yra tai, kad taikinių terapiją ne visuomet galima taikyti pacientų gydymui [12]. Norit paskirti šį gydymo metodą, turime iširti pacientą, ar jo navike yra vaisto taikiny, kurį jis galėtų veikti, taip pat įvertinti prognozinis ir predikcinis veiksnis. Prancūzijoje atliktas tyrimas, kurio metu visiems plaučių vėžio atvejams buvo atliktas molekulinis profiliavimas. Nustatyta, kad 50% navikų eksponuoja genetinį pakitimą, kuris leidžia taikyti taikinių terapiją. Taip pat nustatyta išgyvenamumo trukmė taikant chemoterapiją yra vidutiniškai 7,1 mėn. ir taikant taikinių terapiją 11,8 mėn. [21]. Pacientams su NSLPV taikinių terapija gali būti skirta kaip pirmos eilės ar antros eilės gydymas, taip pat viena ar kombinacijoje [11]. Nustačius EGFR geno mutaciją rekomenduojamas gydymas tirozino kinazės inhibitoriais. Jei EGFR geno mutacija nustatoma tuo metu, kai jau yra taikoma pirmos eilės chemoterapija, rekomenduojama ją nutraukti ir skirti taikinių terapiją[13]. Taikinių terapija skiriama tol, kol atsiranda įrodymų, kad liga progresuoja [9]. Galimas variantas ir toks, kad EGFR mutacijos nėra arba jos nepavyko nustatyti dėl tam tikrų priežasčių. Tokiu atveju reikėtų pasirinkti chemoterapiją platinos pagrindu [13].

9. TYRIMO METODIKA IR METODAI

9.1. Tyrimo organizavimas, objektas ir imtis.

Retrospektyvinis tyrimas buvo atliktas 2009-2016 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje vadovaujant doc. Mariui Žemaičiui.

Tyrime dalyvavo 193 pacientai sergantys III-IV stadijos ne smulkių ląstelių plaučių vėžiu ir gydyti Chemoterapijos dienos stacionare. Duomenims surinkti naudotos pacientų ambulatorinės kortelės.

Tyrimo etapai:

- Pirmas etapas – studijuojama mokslinė literatūra apie chemoterapinio gydymo ir taikinių terapijos gydymo schemas. Renkama ir analizuojama mokslinė literatūra.
- Antras etapas – parengiama duomenų surinkimo lentelė ir pacientų sąrašas.
- Trečias etapas – atliekamas duomenų rinkimas.
- Ketvirtas etapas – analizuojami ir apibendrinami duomenys, suformuluojamos gautos išvados.

Tiriamųjų įtraukimo kriterijai:

- Pacientai sergantys ne smulkių ląstelių plaučių vėžiu, nustatyta III-IV ligos stadija ir gydyti chemoterapijos dienos stacionare.

Tiriamųjų atmetimo kriterijai:

- Pacientai, kurių ambulatorinių kortelių, pagal sąrašą nepavyko iškelti iš archyvo.
- Pacientai, kurių ambulatorinių kortelių duomenys buvo sunkiai įskaitomi.

Gautas LSMU Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-421 (žr., 1 priedas).

9.2. Tyrimo metodai.

- Teoriniai: mokslinės literatūros analizė ir apibendrinimas.
- Empiriniai: reikiamų duomenų surinkimas iš ambulatorinių kortelių.
- Statistiniai: atlikto tyrimo duomenų analizė matematinės statistikos metodais.

Išanalizavus mokslinę literatūrą ir kitus atliktus tyrimus apie plaučių vėžio chemoterapinį gydymą, jo paplitimą ir tendencijas buvo sudaryta Excel lentelė (lent.) su surašytais duomenimis, kurie turi būti surinkti iš ambulatorinių kortelių. Sudarius lentelę, iš žurnalo, kuriame registruojami visi pacientai gydomi chemoterapijos dienos stacionare, išrinkti pacientai, kurie buvo gydyti nuo plaučių vėžio. Prašymas su pacientų sąrašu buvo pateiktas LSMUL KK Ambulatorinių paslaugų koordinavimo tarnybai. Duomenys iš kortelių suvesti į Excel lent.

9.3. Tyrimo duomenų analizės metodai.

Statistiniai duomenys apdoroti ir apskaičiuoti naudojant kaupimo ir analizės SPSS 20.0 programos (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*) paketą. Lentelės ir diagramos sukurtos naudojant Microsoft Excel programą. Darbe pateikiami absoliutūs duomenų skaičiai (n) ir procentinė (proc.) jų išraiška. Pritaikyta aprašomoji statistika. Įvertinti atsaką į I ir II eilės chemoterapinį gydymą atsižvelgiant į demografinius, klinikinius ir patologinius požymius naudotas χ^2 kriterijus. Dvireikšmių požymių koreliacijai patikrinti naudotas neparametrinis Maknemaro testas. Nustatyti trukmei iki ligos progreso atsižvelgiant į ankščiau minėtus kriterijus po I ir II eilės chemoterapijos naudota Kaplan-Meier ir Long Rank test. Nustatyti reliatyviai rizikai vertinant trukmę iki ligos progreso naudota Cox regresinė analizė. Rezultatų patikimumui patvirtinti taikytas $p < 0,05$ reikšmingumo lygmuo.

10. REZULTATAI

Atliekant tyrimą buvo išnagrinėtos 193 pacientų ambulatorinės kortelės sergančių nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu ir nustatyta III-IV ligos stadija. Pacientai, kurie gydėsi chemoterapijos dienos stacionare 2009-2016m., buvo pasirinkti atsitiktine tvarka.

Lentelė 2. Tiriamųjų sociodemografinių rodiklių duomenys

Tiriamųjų sociodemografiniai rodikliai		Tiriamųjų skaičius n (%)
Lytis	Vyrai	153 (79,3)
	Moterys	40 (20,7)
Amžius	Vidurkis	65,54
	Standartinis nuokrypis	9,53
	Minimumas	20
	Maksimumas	87
Amžiaus grupės	<65m.	97 (50,3)
	>65m.	96 (49,7)
Rūkymas	Rūko	46 (23,8)
	Metė rūkyti	8 (4,1)
	Niekada nerūkė	3 (1,6)
	Nežinoma	136 (70,5)

Nustatyta, kad NSLPV dažniau serga vyrai, nei moterys. Didžioji dalis pacientų rūko arba tai darė anksčiau.

Lentelė 3. Tiriamųjų ligos rodiklių duomenys

Tiriamųjų ligos rodikliai		Tiriamųjų skaičius n (%)
Histologija	Plokščių ląstelių karcinoma	80 (41,5)
	Adeno karcinoma	88 (45,6)
	Didelių ląstelių karcinoma	13 (6,7)
	Nesmulkių ląstelių karcinoma	11 (5,7)
	Kita	1 (0,5)
Naviko diferenciacija	G-1 (gerai)	35 (18,1)
	G-2 (vidutiniškai)	68 (35,2)
	G-3 (blogai)	67 (34,7)
	G-4 (nediferencijuotas)	23 (11,9)
T	T1	104 (54,5)
	T2	31 (15,2)
	T3	19 (9,9)
	T4	39 (20,4)
N	N0	21 (10,5)

	N1	14 (6,8)
	N2	99 (51,8)
	N3	59 (30,9)
M	M0	87 (45,0)
	M1a	9 (4,6)
	M1b	97 (50,4)
Stadija	IIIA	29 (15)
	IIIB	58 (30,1)
	IV	106 (54,9)
Stadija nustatyta	KT	175 (90,7)
	PET/KT	15 (7,8)
	Invaziniai metodai	3 (1,6)
Gydymo grupės	Sisteminis	174 (90,2)
	Lokalus+sisteminis	19 (9,8)
Sisteminis gydymas	Chemoterapija	171 (88,6)
	Taikinių terapija	22 (11,4)
ECOG prieš I eilę	0	30 (15,5)
	1	120 (62,2)
	2	43 (22,3)
ECOG prieš II eilę	0	9 (7,4)
	1	69 (56,6)
	2	44 (36,1)

Nustatyta, kad dažniausi NSLPV histologiniai tipai yra plokščių ląstelių ir adeno karcinomos. Vertinant naviko diferenciaciją G-2 ir G-3 pasitaikė dvigubai dažniau nei G-1 ir G-4. Daugiau nei pusei pacientų nustatyta IV ligos stadija ir beveik visiems nustatyta KT būdu. Išnagrinėtiems pacientams taip pat beveik visada buvo taikytas sisteminis gydymas pasirinkus chemoterapiją. Iš gautų duomenų galima teigti, kad vertinant ECOG funkcinę būklę, daugumai pacientų prieš I chemoterapijos eilę ji buvo geresnė nei prieš antrą. Tačiau naudojant neparimetrinę Maknemaro testą statistiškai reikšmingos koreliacijos nestebime ($p=0,625$).

Lentelė 4. Tiriamųjų chemoterapinio ir taikinių terapijos gydymo rodiklių duomenys taikant I eilės gydymą

Tiriamųjų chemoterapinio gydymo rodikliai taikant I eilės chemoterapiją		Tiriamųjų skaičius n (%)
I eilės gydymo schema	Cisplatina+gemcitabinas	98 (50,8)
	Gemcitabinas	24 (12,4)
	Cisplatina+pemetreksedas	19 (9,8)
	Gefitinibas	13 (6,7)
	Vinorelbinas	11 (5,7)
	Cisplatina+etapozidas	9 (4,7)
	Erlotinibas	6 (3,1)
	Cisplatina+docetaxelis	3 (1,6)
	Karboplatina+paklitokselis+bevacizumabas	3 (1,6)

	Krizotinibas	2 (1)
	Cisplatina+vinorelbinas	2 (1)
	Karboplatina+gemcitabinas	2 (1)
	Docetaxelis	1 (0,5)
I eilės chemoterapijos grupė	Cisplatinos pagrindu	131 (76,2)
	Ne cisplatinos pagrindu	41 (23,8)
I eilės chemoterapijos kursų skaičius	Vidurkis	3
	Mediana	4
	Minimumas	1
	Maksimumas	6
I eilės taikinių terapijos kursų skaičius	Vidurkis	11,05
	Mediana	10
	Minimumas	1
	Maksimumas	32
Atsakas į I eilės chemoterapiją ir taikinių terapiją	Pilnas atsakas	3 (1,6)
	Dalinis atsakas	56 (29)
	Stabili liga	93 (48,2)
	Progresas	41 (21,2)
Progresavimo vieta po I eilės chemoterapijos	Lokali	99 (81,1)
	Tolimosios mts	21 (17,2)
	Abu	2 (1,6)

Nustatyta, kad daugiau, nei pusei pacientų I eilės chemoterapiniam gydymui buvo paskirta cisplatina+gemcitabinas. Taikant taikinių terapijos daugiausiai pacientų buvo gydomi Gefitinibu. Didžiajai daugumai pacientų gydymą nuspręsta pradėti cisplatinos pagrindu. Nustatytas taikinių terapijos kursų skaičius yra didesnis nei skiriant chemoterapiją ($p=0.003$). Didžiajai daliai pacientų gautas teigiamas atsakas (pilnas atsakas, dalinis atsakas ir stabili liga) į I eilės gydymą. Vertinant progresavimo vietą, dominuoja lokalus išplitimas.

Lentelė 5. Tiriamųjų chemoterapinio ir taikinių terapijos gydymo rodiklių duomenys taikant II eilės gydymą

Tiriamųjų chemoterapinio gydymo rodikliai taikant II eilės chemoterapiją		Tiriamųjų skaičius n(%)
II eilės gydymo schema	Gemcitabinas	59 (48,4)
	Docetaxelis	30 (24,6)
	Vinorelbinas	20 (16,4)
	Cisplatina+pemetreksedas	5 (4,1)
	Cisplatina+docetakselis	3 (2,5)
	Erlotinibas	2 (1,6)
	Karboplatina+paklitokselis+bevacizumabas	1 (0,8)
	Gefitinibas	1 (0,8)
	Krizotinibas	1 (0,8)
II eilės chemoterapijos grupė	Cisplatinos pagrindu	8 (6,8)
	Ne cisplatinos pagrindu	110 (93,2)

II eilės chemoterapijos kursų skaičius	Vidurkis	3,98
	Mediana	4
	Moda	4
	Minimumas	1
	Maksimumas	6
II eilės taikinių terapijos kursų skaičius	Vidurkis	3
	Mediana	3
	Moda	3
	Minimumas	3
	Maksimumas	3
Atsakas į II eilės chemoterapiją	Dalinis atsakas	7 (5,7)
	Stabili liga	111 (91)
	Progresas	4 (3,3)
Progresavimo vieta po II eilės chemoterapijos	Lokali	2 (50)
	Tolimosios mts	1 (25)
	Abu	1 (25)

II eilės gydymui beveik visi pacientai buvo pasirinkti gydyti ne cisplatinos pagrindu. Dažniausiai buvo pasirinkta monoterapija gemcitabinu, docetokseliu ir vinorelbinu. Dažniausias chemoterapijos kursų skaičius 4. Vertinti taikinių terapijos kursų skaičių sudėtinga dėl mažos pacientų imties. Remiantis gautais duomenimis didžiajai daliai pacientų buvo nustatyta stabili liga, o pilnas atsakas negautas nei vienam pacientui.

Progreso vertinimas po I eilės gydymo

Lentelė 6. Nustatyta trukmė iki ligos progresavimo po I eilės gydymo (mėn.)

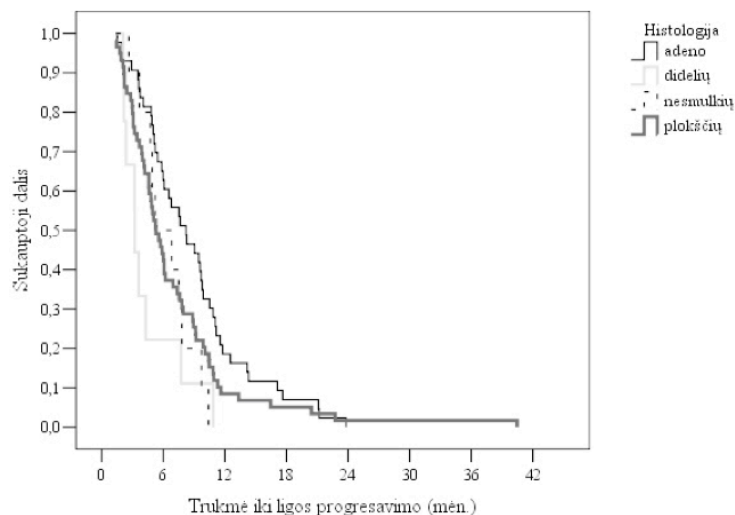
Trukmė iki ligos progresavimo	Absoliutus skaičius
Pacientai	193
Mediana	5,9
Moda	6,1
Standartinis nuokrypis	5,5
Minimumas	1,4
Maksimumas	40,5

Lentelė 7. Progreso vertinimas po I eilės gydymo

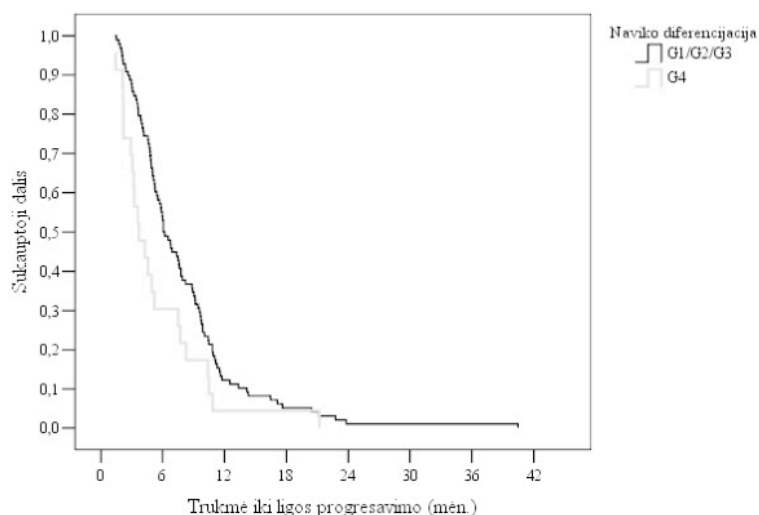
Požymis	Išgyvenamumas be ligos progresavimo mediana	Log Rank
Lytis	Vyrai	p=0,976
	Moterys	
Amžius	>65m.	p=0,377
	<65m.	
Rūkymas	Rūko	chi ² =0,157, df=2, p=0,925
	Metė	
	Niekada nerūkė	

Histologija	Adeno karcinoma	8,2	chi ² =10,423, df=3, p=0,015
	Plokščių ląstelių karcinoma	5,2	
	Didelių ląstelių	3,2	
	Nesmulkių ląstelių	5,2	
Naviko diferenciacija	G1, G2, G3	6,0	p=0,029
	G4	3,7	
Ligos stadija	IIIA	5,1	chi ² =0,340, df=2, p=0,844
	IIIB	5,9	
	IV	6,2	
ECOG	0	5,7	chi ² =2,846, df=2, p=0,241
	1	6,2	
	2	5,4	
Chemoterapijos grupė	Cisplatinos pagrindu	6,2	p=0,409
	Ne cisplatinos pagrindu	5,2	
Progresavimo vieta	Lokali	5,8	chi ² =1,076, df=1, p=0,300
	Tolimosios mts arba abu	6,0	

Lyginant histologines grupes gautas statistiškai reikšmingas skirtumas trukmei iki ligos progreso. Cox regresinės analizės metodu apskaičiuota, kad didelių ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams reliatyvi rizika (RR), kad liga progresuos greičiau, yra didesnė lygintant su plokščių ląstelių 2,02[1,0-4,112] ir adeno 3,32[1,56-7,06]. Išanalizavus naviko diferenciacijos rezultatus ir suskirsčius į grupes gauta, kad trumpiausia trukmė iki ligos progreso yra pacientams, kuriems nustatytas G4 diferenciacijos laipsnis. Cox regresinės analizės metodu nustatyta, kad pacientai, kuriems nustatytas G4 diferenciacijos laipsnis turi didesnę RR 1,657[1,05-2,62], kad trukmė iki ligos progreso bus trumpesnė. Kiti požymiai reikšmingos įtakos neturėjo.



1 pav. Kaplano-Mejerio kreivė – histologinės grupės įtaka, trukmei iki ligos progresavimo po I eilės chemoterapijos



2 pav. Kaplano-Mejerio kreivė - naviko diferenciacijos įtaka, trukmei iki ligos progresavimo po I eilės chemoterapijos

Progreso vertinimas po II eilės gydymo

Lentelė 8. Nustatyta trukmė iki ligos progresavimo po II eilės chemoterapinio gydymo (mėn.)

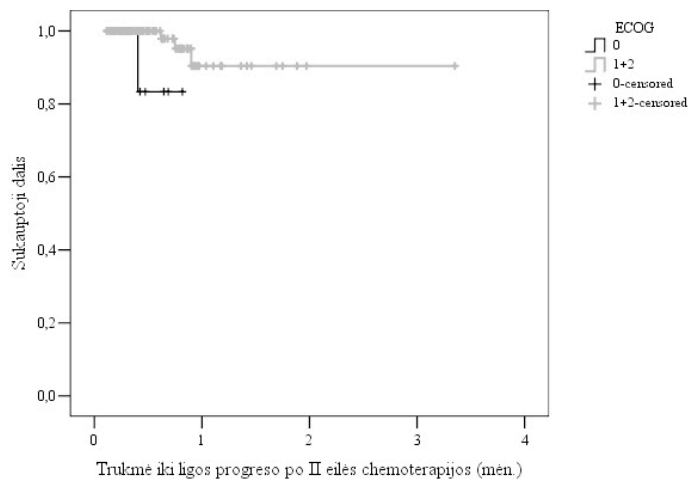
Trukmė iki ligos progreso	Absoliusus skaičius
Pacientai	122
Vidurkis	3.9
Moda	4.2
Standartinis nuokrypis	3.6
Minimumas	1.2
Maksimumas	10.4

Lentelė 9. Progreso vertinimas po II eilės gydymo

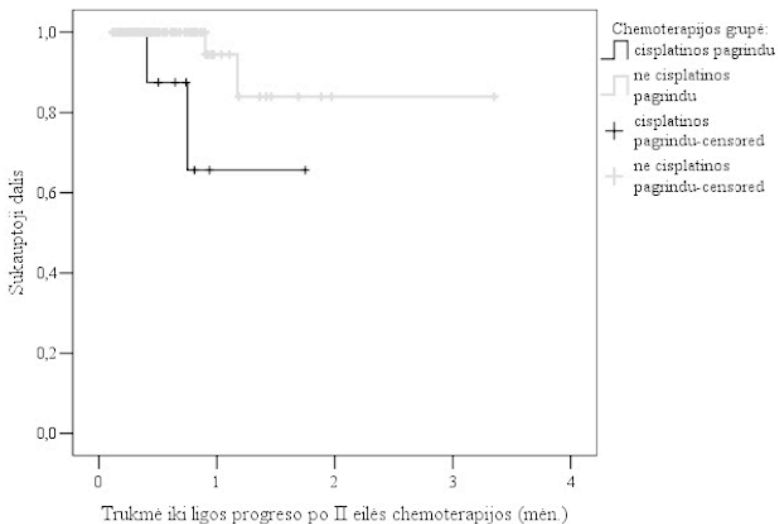
Požymis	Išgyvenamumas be ligos progreso vidurkis	Log Rank
Lytis	Vyrai	p=0,490
	Moterys	
Amžius	>65m.	p=0,925
	<65m.	
Rūkymas	Rūko arba metė	p=0,086
	Niekada nerūkė	
Histologija	Adeno karcinoma ir plokščių ląstelių	p=0,115
	Didelių ląstelių, ne	

	smulkių ląstelių		
Naviko diferenciacija	G1, G2	2,813	p=0,845
	G3, G4	1,723	
Ligos stadija	IIIA	3,227	chi ² =1,511, df=2, p=0,470
	IIIB	1,492	
	IV	1,364	
ECOG	0, 1	2,959	p=0,004
	2	0,750	
Chemoterapijos grupė	Cisplatinos pagrindu	1,363	p=0,009
	Ne cisplatinos pagrindu	2,987	

Suskirsčius pacientus į amžiaus grupes: <65 m ir >65 m negavome statistiškai reikšmingo skirtumo trukmei iki ligos progresavimo. Vertinant pacientų lytį, rūkymą ir ligos stadija stebima tendencija, tačiau trūksta iki statistinio reikšmingumo. Histologijos tipas ir naviko diferenciacijos laipsnis, priešingai, nei po I eilės chemoterapijos, reikšmingai trukmės neįtakojo. Nustatyta, kad pacientams su geresne funkcinė būkle liga ilgiau neprogresuoja. Taip pat ilgesnė trukmė iki ligos progreso buvo pacientams, kuriems buvo paskirtas gydymas ne cisplatinos pagrindu.



3 pav. Kaplan-Mejerio kreivė – ECOG funkcinės būklės įtaka, trukmei iki ligos progresavimo po II eilės chemoterapijos



4 pav. Kaplano-Mejerio kreivė – chemoterapijos grupės įtaka, trukmei iki ligos progresavimo po II eilės chemoterapijos

Ligos atsako vertinimas po I eilės gydymo

Ligos atsakas suskirstytas į dvi grupes: neprogresuojanti liga (pilnas atsakas, dalinis atsakas ir stabili liga) ir progresuojanti liga (progresas). 153 (79,3%) pacientų nustatyta neprogresuojanti liga ir 40(20,7%) ligos progresas.

Lentelė 10. Atsako vertinimas po I eilės gydymo

Požymis		Atsakas
Lytis	Vyrai	$\chi^2 = 0,503, p = 0.069$
	Moterys	
Amžius	>65m.	$\chi^2 = 0,560, p = 0.196$
	<65m.	
Rūkymas	Rūko	$\chi^2 = 0,810, df = 2, p = 0,667$
	Metė	
	Niekada nerūkė	
Histologija	Adeno karcinoma	$\chi^2 = 2,413, df = 3, p = 0,491$
	Plokščių ląstelių karcinoma	
	Didelių ląstelių	
	Nesmulkių ląstelių	
Naviko diferenciacija	G1, G2, G3	$\chi^2 = 5,225, p = 0.022$
	G4	
Ligos stadija	IIIA	$\chi^2 = 14,417, df = 2, p = 0,003$
	IIIB	
	IV	
Nustatymo būdas	KT	$\chi^2 = 2,909, p = 1.023$
	Kiti metodai	
Sisteminis	Chemoterapija	$\chi^2 = 2,109, p = 0.146$

gydymas	Taikinių terapija	
ECOG	0	chi ² =7,610, df=2, p=0,022
	1	
	2	
Chemoterapijos grupė	Cisplatinos pagrindu	chi ² =0,709, p=0.709
	Ne cisplatinos pagrindu	
Progresavimo vieta	Lokali	chi ² =0,317, p=0.943
	Tolimosios mts	
	Abu	

Chi kvadrato testu nustatyta lytis, amžiaus grupės, rūkymas ir naviko histologija neturi statistiškai reikšmingos įtakos vertinant ligos atsaką. Remiantis gautais duomenimis galime teigti, kad pacientams, kurių naviko diferenciacijos laipsnis buvo G1, G2 ar G3 lyginant su G4, statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta neprogresuojanti liga (p=0,022). Taip pat pacientams, kuriems nustatyta IIIA ligos stadija lyginant su IIIB ir IV, reikšmingai dažniau gautas geresnis atsakas. Jei sugrupuojame IIIA su IIIB ir palyginame su IV, tai gauname dar didesnę statistinį reikšmingumą (chi² =12,195, p<0,001), kad atsakas geresnis, kai stadija mažesnė. Tiriamiesiems, kurių funkcinė būklė buvo įvertinta ECOG0 lyginant su ECOG1 ir ECOG2, reikšmingai dažniau liga neprogresavo po I eilės chemoterapijos. Sisteminis gydymas(p=0,146) ir chemoterapijos grupė (p=0,709) reikšmingai neįtakuoja ligos atsako.

Ligos atsako vertinimas po II eilės gydymo

Lentelė 11. Atsako vertinimas po II eilės gydymo

Požymis		Atsakas
Lytis	Vyrai	chi ² =0,001, p=0.114
	Moterys	
Amžius	>65m.	chi ² =21,989, p=1,00
	<65m.	
Rūkymas	Rūko	chi ² =21,989, df=1, p=0,044
	Metė	
	Niekada nerūkė	
Histologija	Adeno karcinoma ir plokščių ląstelių karcinoma	chi ² =3,408, p=0.065
	Kiti tipai	
Naviko diferenciacija	G1, G2, G3	chi ² =2,85, p=0,963
	G4	
Ligos stadija	IIIA	chi ² =1,066, df=2, p=0,587

	IIIB	
	IV	
Nustatymo būdas	KT	$\chi^2 = 0,177, p=0.915$
	Kiti metodai	
Sisteminis gydymas	Chemoterapija	$\chi^2 = 13,996, p<0,001$
	Taikinių terapija	
ECOG	0	$\chi^2 = 1,880, df=2, p=0,170$
	1	
	2	
Chemoterapijos grupė	Cisplatinos pagrindu	$\chi^2 = 13,996, p=0.146$
	Ne cisplatinos pagrindu	
Progresavimo vieta	Lokali	$\chi^2 = 0,317, p=0.096$
	Tolimosios mts	
	Abu	

Ligos atsakas suskirstytas į dvi grupes: neprogresuojanti liga (pilnas atsakas, dalinis atsakas ir stabili liga) ir progresuojanti liga (progresas). 117 (95,9) pacientų nustatyta neprogresuojanti liga ir 4(3,3) ligos progresas.

Statistiškai reikšmingos įtakos ligos atsakui vertinant pacientų lytį ($p = 1,000$), amžiaus grupes ($p=0,348$), histologiją ($p=0,65$), naviko diferenciaciją ($p=0,963$), stadiją, stadijos nustatymo būdą ($p=0,915$), chemoterapijos grupes ($\chi^2 = 0,208$) ir funkcinę ECOG būklę nestebima. Nustatyta, kad atsakas į taikinių terapiją yra geresnis, nei chemoterapiją ($p<0,001$). Neprogresuojanti liga dažniau nustatyta pacientams, kurie nerūkė ($p=0,044$).

11. Rezultatų aptarimas

Atlikto retrospektyvinio tyrimo metu nustatyta dažniausiai pasitaikanti histologinė forma – adeno karcinoma 88 (45,6%). Melburne, st. Vincent ligoninėje, buvo atliktas tyrimas, kurio metu išanalizuoti 2199 pacientai sergantys NSLPV. Jo metu nustatyta, kad dažniausiai pasitaikanti histologinė forma taip pat buvo adeno karcinoma ($p<0,01$). Vertinant ligos atsaką blogesnis ligos atsakas gautas pacientams su IV ligos stadija ($p=0,003$). Tokius pat rezultatus gavo ir Melburne atlikto tyrimo metu [28].

McKay C iš Kenilworth, NJ, atliko tyrimą, kurio metu išanalizavo 6879 pacientus sergančius NSLPV III-IV stadija. 4188 (61%) pacientui I eilės gydymui buvo pasirinkta chemoterapijos grupė cisplatinos pagrindu. Panašūs rezultatai gauti ir LSMUL KK chemoterapijos dienos stacionare gydomų pacientų 131(76,2%). II eilės gydymo schema buvo skirta 122 (63,2%) pacientams. Gauti duomenys labai panašūs kaip ir McKay C atlikto tyrimo metu (70%). Vertinant lytį didžioji dauguma pacientų buvo vyrai 153 (79,3%). Kenilworth atlikto tyrimo duomenimis vyrai taip pat sudarė didesnę dalį (54%), o dažniausiai naudojama gydymo schema II eilės gydymui buvo docetaxelis. Tačiau Kauno klinikose atlikto tyrimo duomenimis jis buvo antroje vietoje pagal pasirinkimo dažnumą 30 (24,6%). Dažniausiai taikoma schema nustatyta – vinorelbinas 59 (48,4%). Trukmės iki ligos progreso po II eilės gydymo vidurkis tyrimo metu buvo apie 3,6mėn. Lyginant su McKay C studija (3 mėn.) gauti rezultatai panašūs [29].

Nustatyta, kad taikant II eilės chemoterapiją pacientams, kuriems nustatyta geresnė funkcinė būklė, liga ilgiau ne progresuoja ($p=0,004$). Mokslininkės iš Korėjos Daejeon universitetinės ligoninės atlikto tyrimo metu, taip pat pacientų išgyvenamumo trukmė buvo ilgesnė, kurių ECOG buvo įvertintas geriau ($p<0.001$) [30].

Yang Zy iš Kinijoje esančio Honkongo universiteto atliko tyrimą su 2018 pacientų sergančių NSLPV. Apie 50% pacientų nustatė adeno karcinoma. Trukmė iki ligos progreso po I eilės chemoterapijos buvo nustatyta vidutiniškai 4,9 mėn. Kauno klinikose atlikto tyrimo metu adeno karcinoma taip buvo nustatyta dažniausiai pasitaikanti histologinė forma 88 (45,6%). Įvertinus trukmę iki ligos progreso po I eilės gydymo - mediana 5,9 mėn. [31].

12. IŠVADOS

1. Tyrimo metu nustatyta, kad NSLPV dažniau serga ir rūko vyrai, nei moterys. Suskirščius pacientus į >65m ir <65m, jų pasiskirstymas panašus. Dažniausi histologiniai tipai nustatyti – plokščių ląstelių karcinoma ir adeno karcinoma. Daugiau nei pusei pacientų nustatyta IV ligos stadija. Dažniausias NSLPV nustatymo būdas - KT.

ECOG prieš I chemoterapijos eilę, buvo geresnė nei prieš antrą, tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga. Dažniausia I eilės gydymo schema nustatyta – cisplatina+gemcitabinas. Taikant taikinių terapiją dažniausiai paskirtas - gefitinibas. Vertinant ligos išplitimą po I eilės gydymo, dominuoja lokalus.

II eilės gydymui didžioji dalis pacientų buvo gydyti ne cisplatinos pagrindu, taikant gydymo schemas: 1) gemcitabinas, 2) docetakselis 3) vinorelbinas.

2. Nustatytas trukmė iki ligos progreso po I eilės gydymo yra apie 6 mėn. Pacientams, kuriems diagnozuotas didelių ląstelių plaučių vėžys ir G4 naviko diferenciacijos laipsnis liga greičiau progresuoja. Kiti požymiai statistiškai reikšmingos įtakos neturėjo.

Vertinant trukmę iki ligos progreso po II eilės gydymo nustatyta, kad pacientams, kuriems nustatytas mažesnis ECOG ir tiems, kuriems buvo paskirtas gydymas ne cisplatinos pagrindu, trukmė iki ligos progreso yra ilgesnė. Kiti požymiai reikšmingos įtakos neturėjo.

3. Vertinant I chemoterapijos eilę pacientams, kuriems nustatytas mažesnis naviko diferenciacijos laipsnis, mažesnė ligos stadija ir geresnė funkcinė būklė gautas geresnis ligos atsakas. Kiti požymiai reikšmingos įtakos neturėjo.

Išanalizavus pacientus gavusius II chemoterapijos eilę, nustatyta, kad geresnis atsakas yra pacientams, kuriems taikyta taikinių terapija ir tiems, kurie nerūkė. Kitų požymių statistinės reikšmės nenustatyta.

13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lapkritis – plaučių vėžio žinomumo meniu [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. kovo 2 d.]. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/lapkritis-plauciu-vezio-zinomumo-menuo> .
2. Vėžys Lietuvoje 2012 metais [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. kovo 2 d.]. Prieiga per internetą: http://www.nvi.lt/wp-content/uploads/2016/04/Vezys_lietuvoje_2012.pdf
3. Tobacco-Related Cancers Fact Sheet [internet] [cited 2016 Mar 02] Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/tobacco-related-cancer-fact-sheet>
4. Rūkymo ir alkoholio vartojimo prevencija: kokį scenarijų programuosime? [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. kovo 2d.]. Prieiga per internetą: <http://patologija.lt/plauciu-vezys/>
[http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/VSN_2015.2\(11\)%20iseiciu%20prognoze.pdf](http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/VSN_2015.2(11)%20iseiciu%20prognoze.pdf)
5. Plaučių vėžys [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. kovo 2d.]. Prieiga per internetą: [http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/VSN_2015.2\(11\)%20iseiciu%20prognoze.pdf](http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/VSN_2015.2(11)%20iseiciu%20prognoze.pdf)
6. Lung cancer [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. kovo 3 d.]. Prieiga per internetą: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer>
7. Howard J Eest, MD, Eric Vallieres, MD, FRCSC, Steven E Schild, MD. Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer [internet]. 2016 Mar 15 [cited 2016 Mar 20]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-i-and-stage-ii-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer+treatment&selectedTitle=1%7E150
8. Danila E, Cicėnas S, Laurinavičius A, Zablockis R, Aleknavičius E, Aškinis R, ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės. Vilnius: Vaistų žinios; 2013.
9. Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP Advanced non-small cell lung cancer: Subsequent therapies for previously treated patient [internet]. 2015 Dec 28 [cited 2016 Mar 20]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/advanced-non-small-cell-lung-cancer-subsequent-therapies-for-previously-treated-patients?source=search_result&search=lung+cancer+chemotherapy&selectedTitle=1%7E150
10. Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP Systemic therapy for the initial management of advanced non-small cell lung cancer without a driver mutation [internet]. 2015 Dec 21 [cited 2016 Mar 20]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-the-initial-management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-without-a-driver-mutation?source=search_result&search=lung+cancer+chemotherapy&selectedTitle=2%7E150
11. Žemaitis M, Lapėnaitė M. Plaučių vėžys: kaip pailginti pacientų gyvenimo trukmę. Pulmonologija, imunologija ir alergologija: PIA 2015, Nr. 2 (17). ISSN 1822-6884 p. 70-72.
12. Ščėsnaitė A, Jarmalaitė S. Molekuliniai plaučių vėžio žymenys. Medicinos teorija ir praktika, 2011, 17(1), 99–105.
13. Žemaitis M, Basevičius A, Čėsas A ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, 2013.
14. Chemotherapy for non-small cell lung cancer [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2016 m. kovo 25 d.]. Prieiga per internetą: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-treating-chemotherapy>

15. Kazlauskienė D. Sergamumas plaučių vėžiu didėja, bet jau yra naujų jo gydymo galimybių [internetinis išteklius]. Sveikas žmogus; 2011. [žiūrėta: 2016 m. kovo 29 d.]. Prieiga per internetą: <http://www.sveikasmogus.lt/Gydymas-2806>
16. David E Midthun, MD Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer [internet]. 2015 Feb 23 [cited 2016 Mar 28]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer&selectedTitle=1~150
17. Karl W Thomas, MD, Michael K Gould, MD, MS Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer [internet]. 2015 Dec 04 [cited 2016 Mar 27]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer&selectedTitle=2~150
18. Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP Patient information: Non-small cell lung cancer treatment; stage IV cancer (Beyond the Basics) [internet]. 2015 Sep 15 [cited 2016 Mar 27]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/non-small-cell-lung-cancer-treatment-stage-iv-cancer-beyond-the-basics?source=see_link
19. James Huang, MD, Jamie Ostroff, PhD Overview of approach to lung cancer survivors [internet]. 2015 Aug 21 [cited 2016 Mar 27]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-approach-to-lung-cancer-survivors?source=search_result&search=lung+cancer+didsease+response&selectedTitle=2~150
20. Alice T Shaw, MD, PhD, Benjamin Solomon, MBBS, PhD Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer [internet]. 2016 Apr 26 [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/anaplastic-lymphoma-kinase-alk-fusion-oncogene-positive-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer+didsease+response&selectedTitle=32~150
21. Lecia V Sequist, MD, MPH, Joel W Neal, MD, PhD Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer [internet]. 2016 Feb 11 [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer+didsease+response&selectedTitle=23~150
22. Robert L Keith, MD, York E Miller, MD Chemoprevention of lung cancer [internet]. 2014 Sep 18 [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/chemoprevention-of-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer+didsease+response&selectedTitle=28~150
23. Mark E Deffebach, MD, Linda Humphrey, MD Screening for lung cancer [internet]. 2016 Apr 14 [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer?source=search_result&search=lung+cancer+survivre+time&selectedTitle=4~150
24. Caicun Zhou, MD, Yi-Long Wu, MD, Gongyan Chen PhD, Jifen Feng, MD, Xiao-Qing Liu, MD, Changli Wang, MD. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [internet]. 2011 Aug 12 [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451170184>
25. Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients and patients with a poor performance status [internet]. 2015 Mar 05 [cited 2016 Mar 27]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced->

[non-small-cell-lung-cancer-in-elderly-patients-and-patients-with-a-poor-performance-status?source=search_result&search=lung+cancer+targeted&selectedTitle=1%7E150](#)

26. Arpita Desai, Smitha P. Menon, Grace K. Dy Alterations in genes other than *EGFR/ALK/ROS1* in non-small cell lung cancer: trials and treatment options [internet]. 2016 Mar 13 [cited 2016 Mar 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850130/>
27. Shun Lu, MD, Ying Cheng, MD, Cai-cun Zhou, MD, Jie Wang, MD, PhD, James Chih-Hsin Yang, MD, PhD, Ping-hai Zhang, MD, Meta-Analysis of First-Line Pemetrexed plus Platinum Treatment in Comparison with Other Platinum Based Doublet Regimens in Elderly East Asian Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [internet]. 2016 Apr 29 [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525730416300638>
28. Denton EJ, Hart D, Wainer Z, Wright G, Russell PA, Conron M Changing trends in diagnosis, staging, treatment and survival in lung cancer: Comparison of three consecutive cohorts in an australian lung cancer centre [internet]. 2016 May 14 [cited 2016 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177600>
29. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice [internet]. 2016 Mar 29 [cited 2016 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157534>
30. Kim J, Cho CK, Yoo HS Survival Analysis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated by Using Wheel Balance Cancer Therapy [internet]. 2016 May 4 [cited 2016 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151594>
31. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF, Tang JL Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer [internet]. 2014 Nov 17 [cited 2016 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400254>

14. PRIEDAI

1. Bioetikos leidimas