

Bronchogenní karcinom

O. Bílek, S. Bořilová, P. Grell

KKOP MOÚ

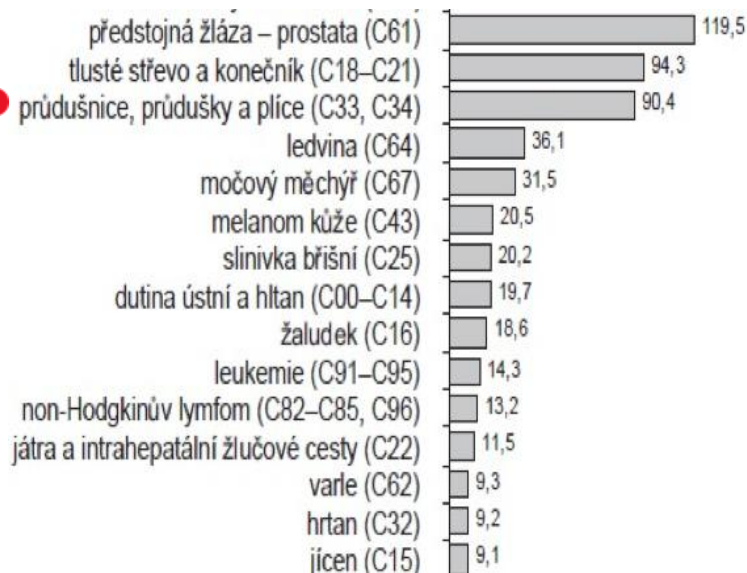
LF MU

Brno

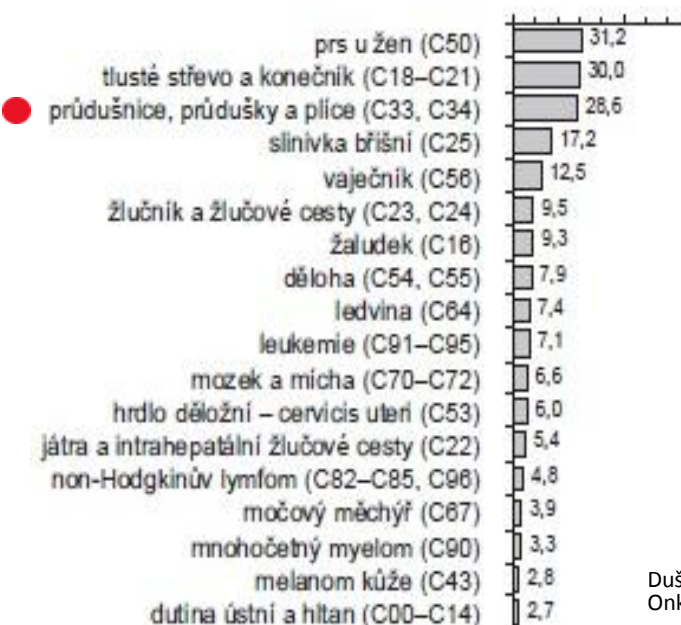
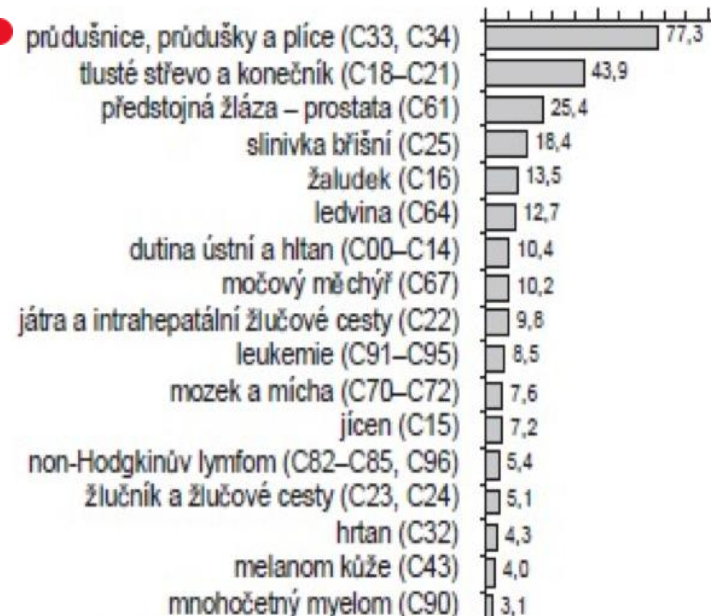
Bronchogenní karcinom

- Zhoubná nádorová onemocnění průdušek a plicního parenchymu různého biologického chování
- Incidence v ČR: 42,9/100 000 žen, 86,2/100 000 mužů
- V ČR cca 6700 nových případů za rok, 5300 pacientů umírá
- Celosvětově nejvíce úmrtí v důsledku nádoru (20-30%)
- Nejčastější výskyt mezi 50. – 80. rokem

Incidence nejčastějších nádorových onemocnění v ČR

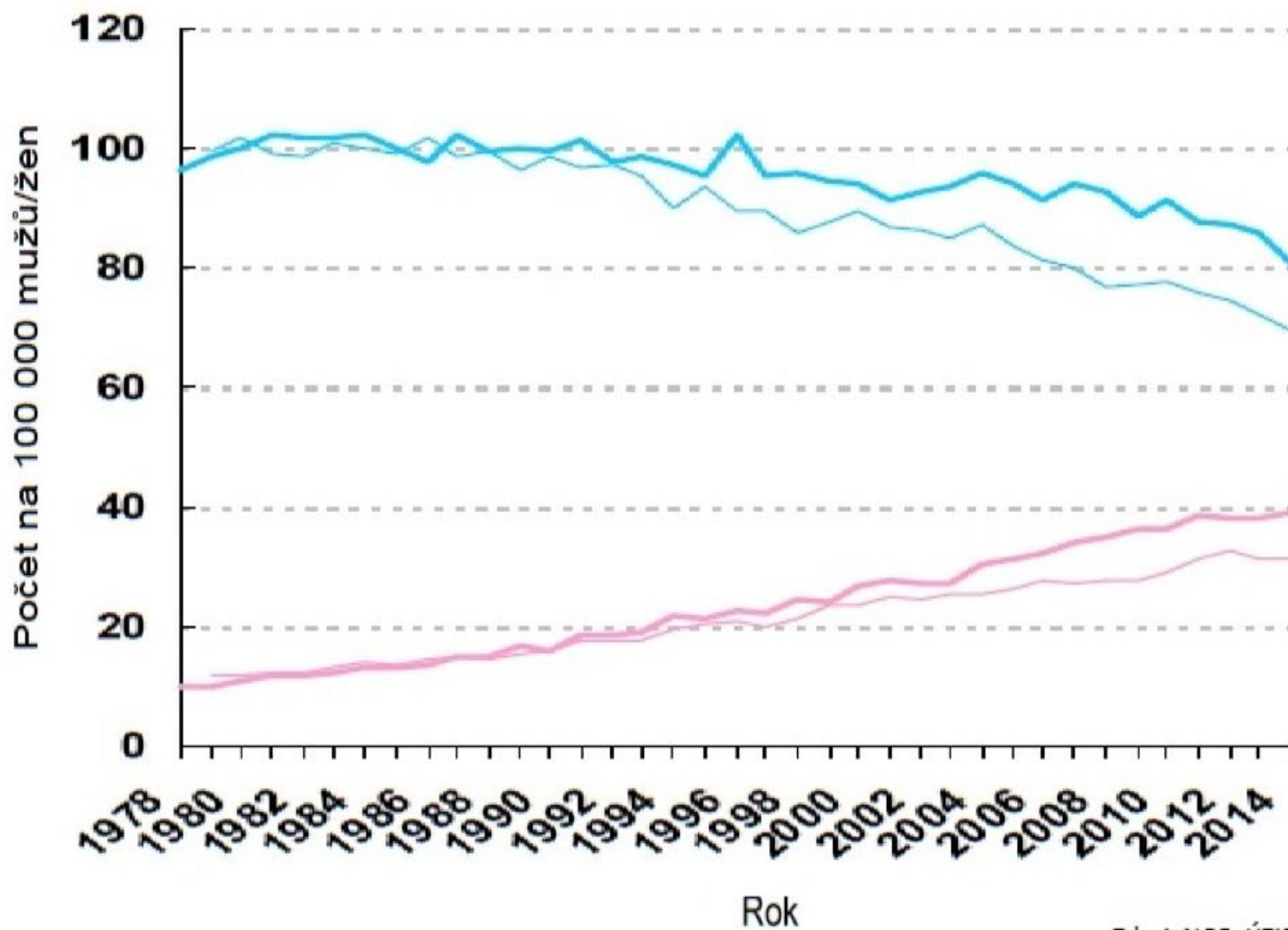


Mortalita nejčastějších nádorových onemocnění v ČR



Vývoj incidence a mortality bronchogenního karcinomu v ČR

incidence: — muži — ženy
mortalita: — muži — ženy



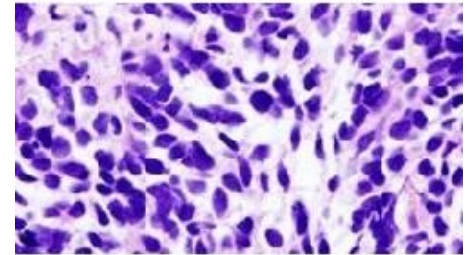
Rozdělení dle morfologie

Malobuněčný karcinom (SCLC) - 15%

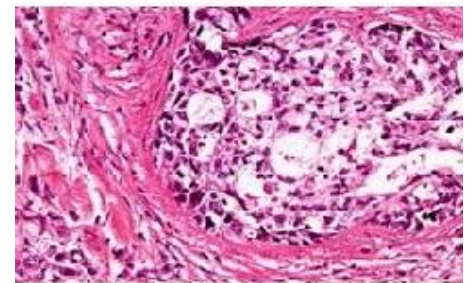
Nemalobuněčný karcinom (NSCLC) - 85%

- Adenokarcinom - 45%
- Skvamozní (dlaždicobuněčný) karcinom - 35%
- Velkobuněčný (neuroendokrinní) karcinom - 5%
- Ostatní – 15%
 - smíšené - např. adenosquamozní karcinom
 - NSCLC spíše adenokarcinom/skvamozní
 - Sarkomatoidní karcinom
 - NSCLC NOS (not otherwise specified) a další

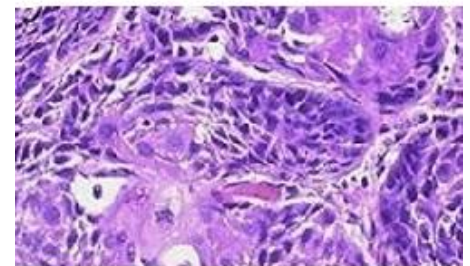
Malobuněčný karcinom



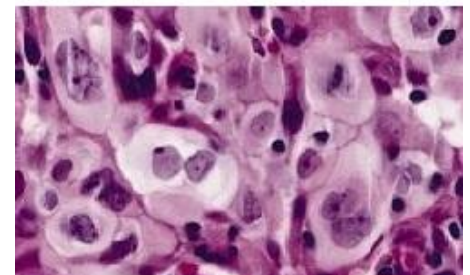
Adenokarcinom



Spinocelulární karcinom

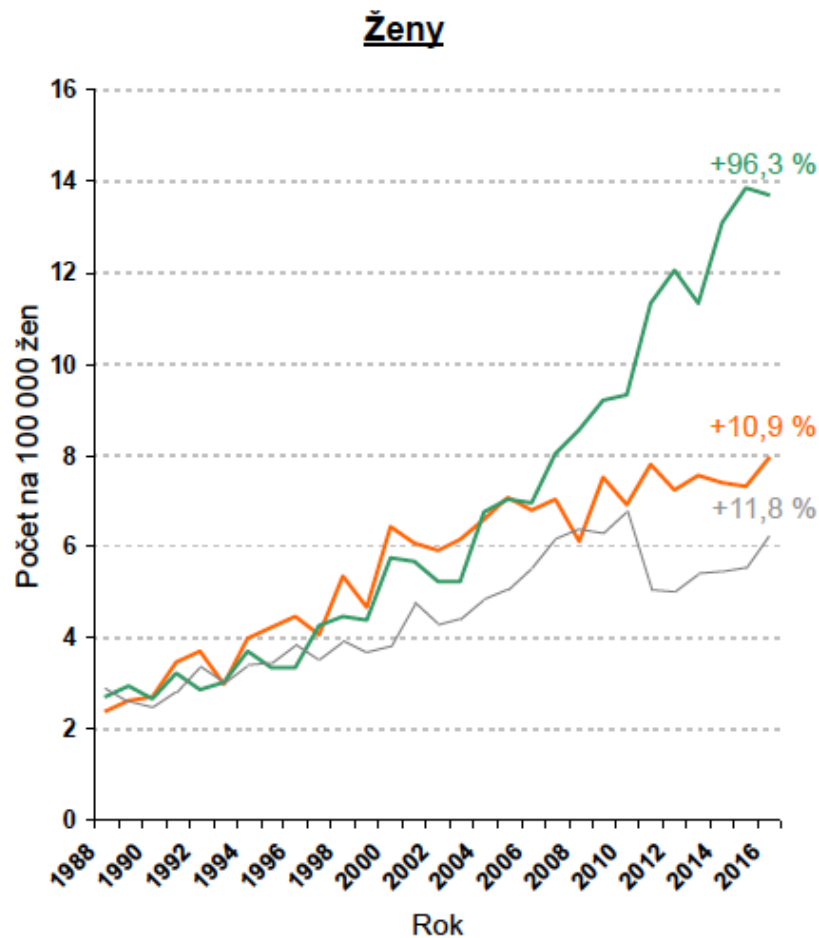
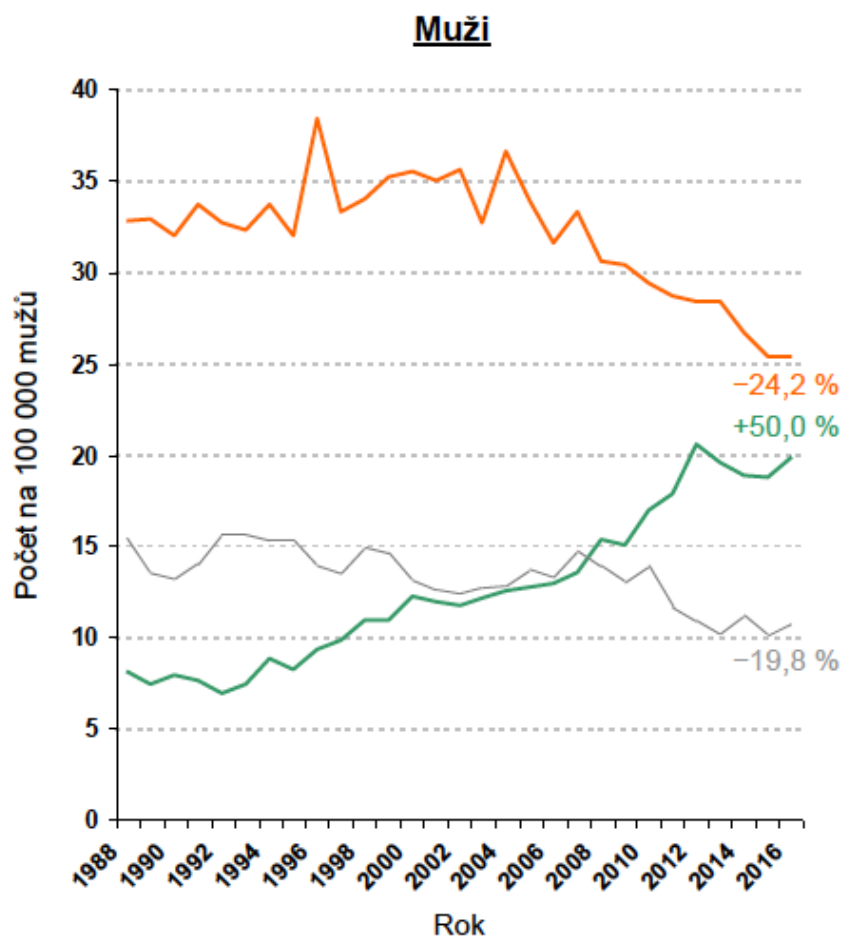


Velkobuněčný karcinom



Trendy incidence histologických typů NSCLC v ČR dle pohlaví

NSCLC histologické typy: ■ Skvamózní ■ Adenocarcinom ■ Neskvamózní jiný

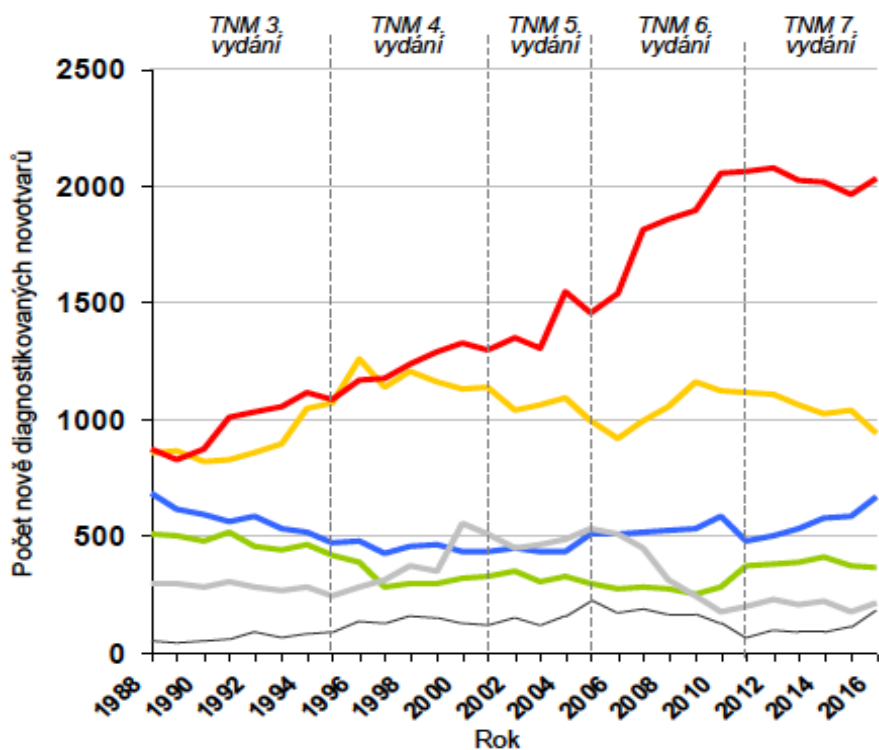


%: trend růstu mezi roky 2006–2016

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

NSCLC je stále diagnostikován v pokročilém stadiu onemocnění

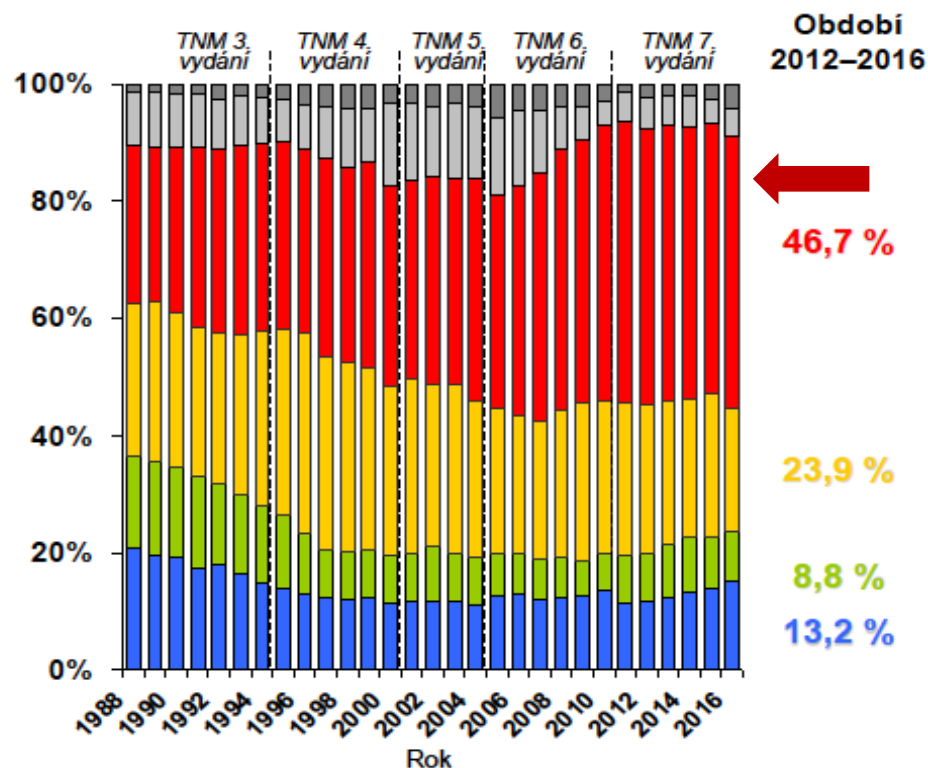
Vývoj incidence stadií



Stadium onemocnění:



Vývoj zastoupení stadií

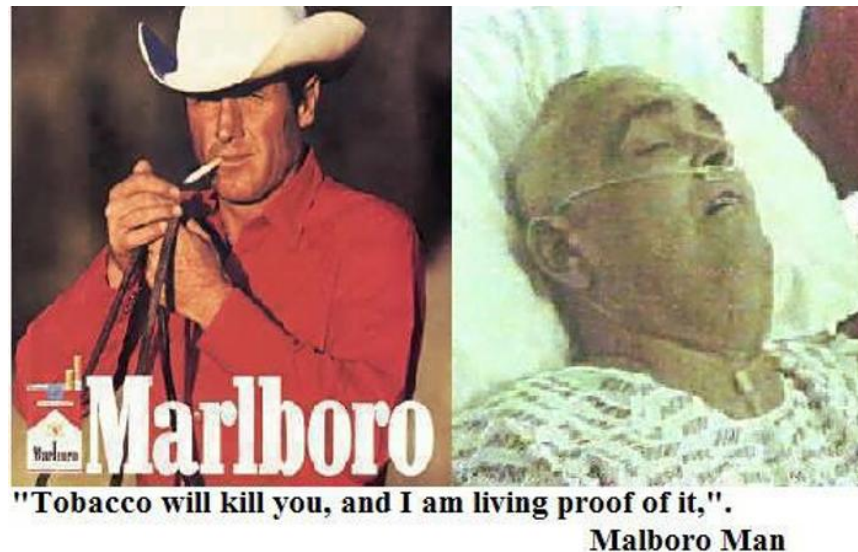


■ Neuvedeno bez vysvětlení

Rizikové faktory

- Endogenní

- genetické (p53), ↑P450,
↓glutathion S transferáza



- Exogenní

- Kouření – 80-90% karcinomů plic, tisíce látek,
60 kancerogenů – není prahová dávka, celosvětově
milion úmrtí ročně v souvislosti s kouřením
- radon, azbest, ionizující záření
- sloučeniny arzenu, chloru, niklu

Symptomy - často chybí v časném stádiu

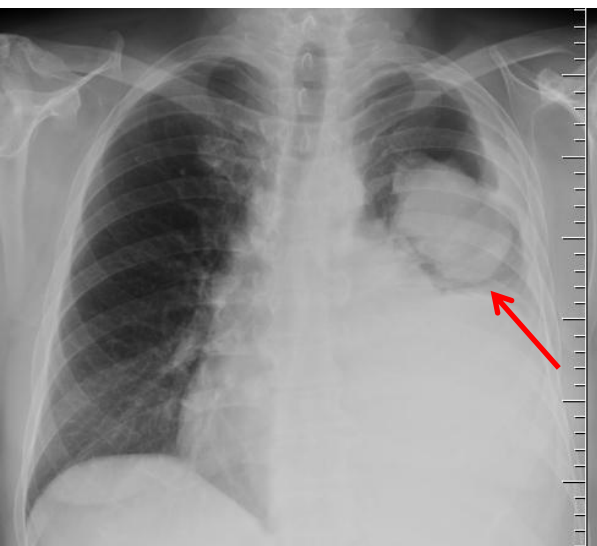
- **Kašel (80%)**
 - déle než 3 týdny trvající kašel došetřit
- Chrapot (paréza n. laryngeus recurrens)
- Dušnost
- Hemoptýza
- Polykací potíže
- Bronchopneumonie (myslet na kontrolní rtg po přeléčení!)
- Bolesti hrudníku (infiltrace pleury a hrudní stěny)
- Syndrom horní duté žíly - Stokesův límec, cyanóza

- Mimoplicní symptomy
 - metastázy - skelet, nadledviny, játra, CNS atd.
 - **kachektizace = špatná prognóza**
 - paraneoplastické sy. (pocení, teploty, poruchy vnitřního prostředí)

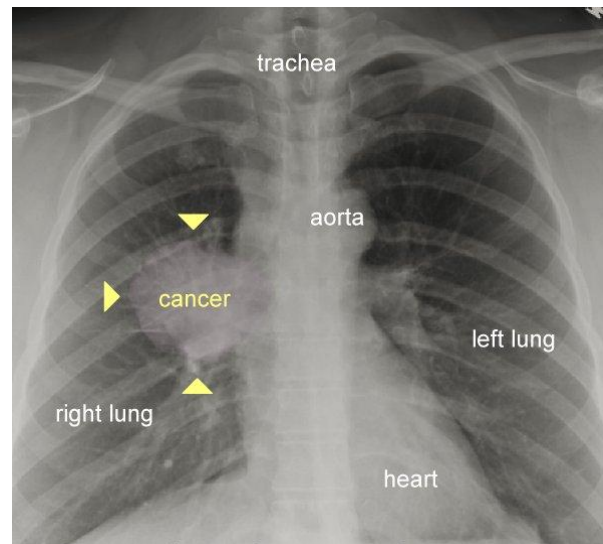
Diagnostika bronchogenního karcinomu

Zobrazovací metody

- Prostý snímek hrudníku

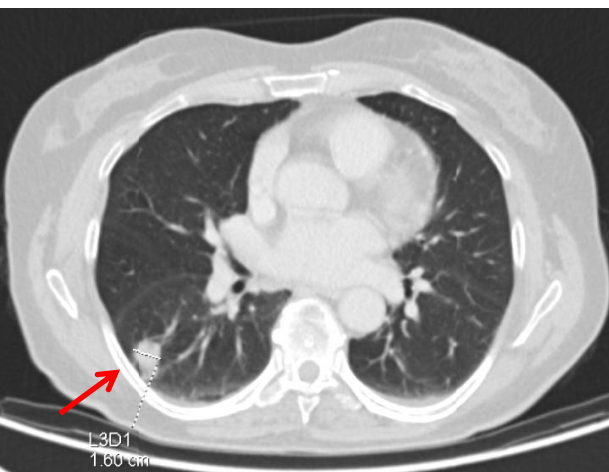


Adenokarcinom
horního laloku
levé plicé,
infiltrace pleury,
masivní
fluidothorax



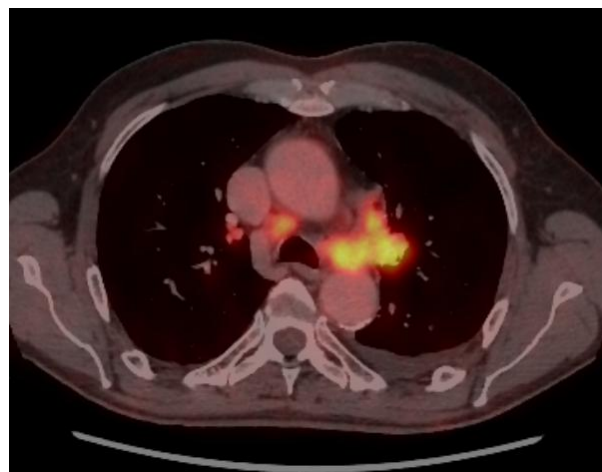
Malobuněčný
karcinom
pravé plicé

- CT (HRCT)



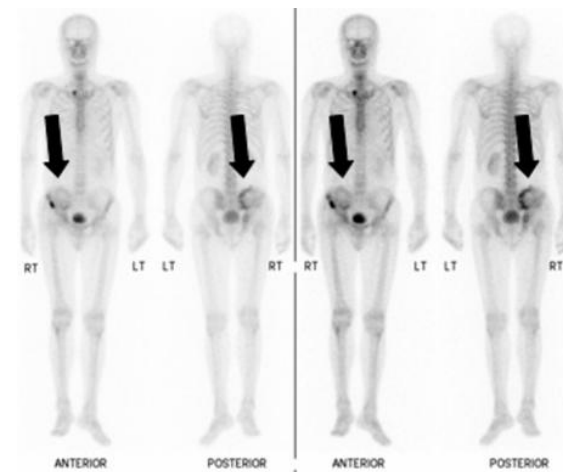
Karcinom pravé plicé – pacientka
byla operována

- PET/CT



Adenokarcinom levého hilu,
patol. LU mediastina

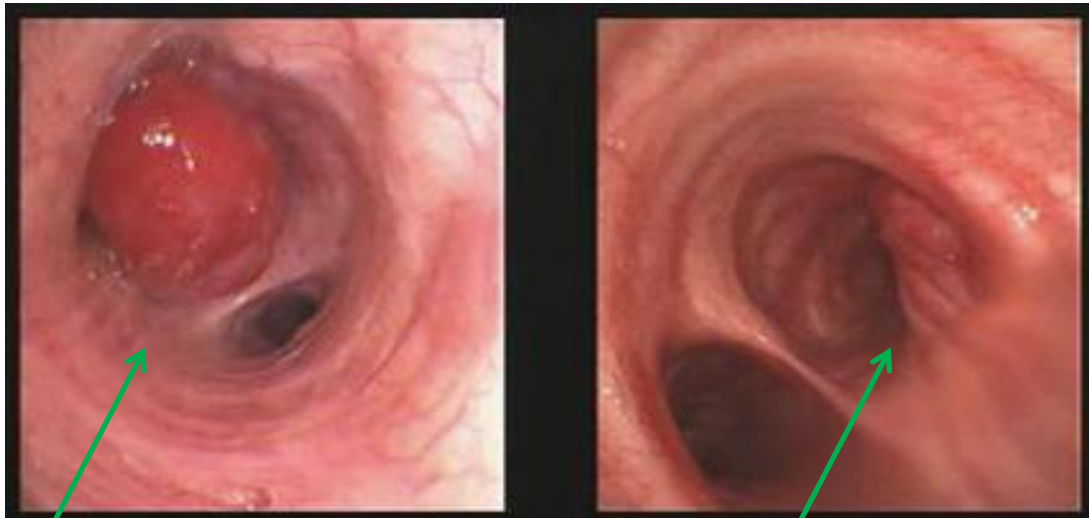
- Scintigrafie skeletu



Adenokarcinom – kostní MTS
lopaty kosti kyčelní

Bronchoskopie

- Rigidní, **flexibilní**, operační bronchoskopie
- Diagnostická
 - Popis přímých/nepřímých známek tumoru
 - Odběr histologického materiálu (dostatek materiálu k **mutační analýze!** Cytologie (brushing) nestačí!)
- Terapeutická
 - Zprůchodnění bronchu operačním bronchoskopem – laser, stent
 - Léčba akutních stavů – krvácení, cizí těleso apod.



Skvamozní bronchogenní karcinom

Techniques to obtain tissue samples



Brushing

NO!



Biopsy

YES!

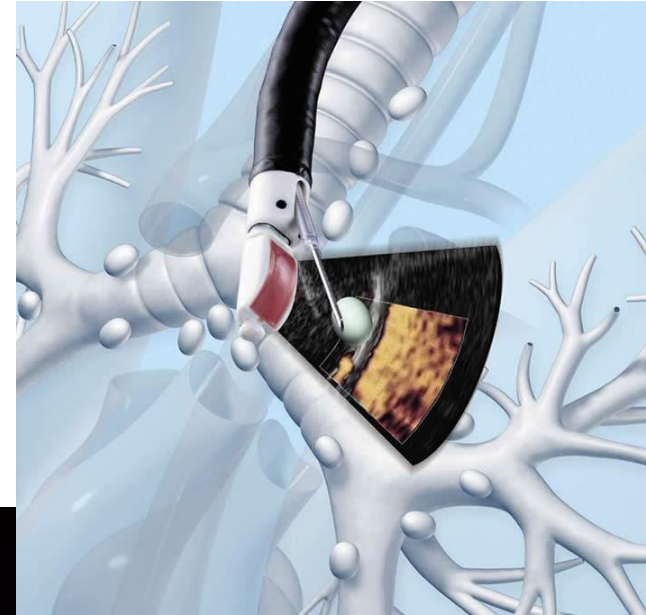
Odběr tkáně k histologickému vyšetření

- **Bronchoskopie**

- odebrat dostatek materiálu, cytologie nestačí!

- **Endobronchiální USG (EBUS)**

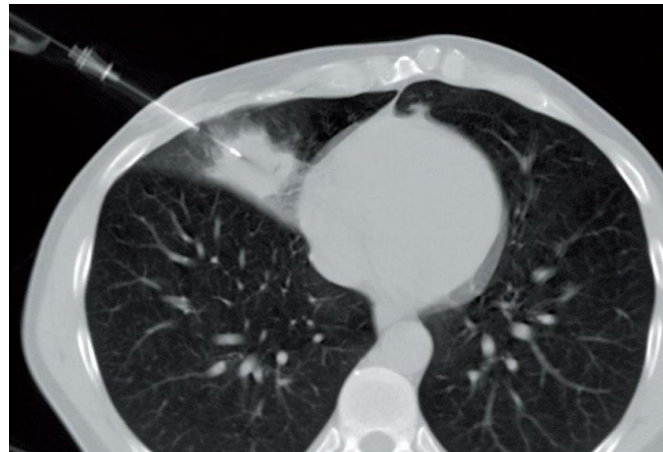
- Biopsie přes stěnu bronchu s využitím USG



EBUS

- **Perkutánní biopsie**

- Tenkou jehlou
- Pod kontrolou CT

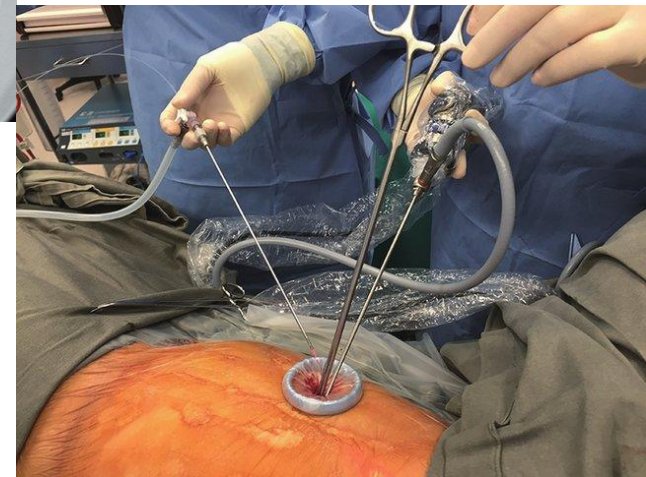


- **Operace**

- **Endoskopie**

- Mediastinoskopie
- videoasistovaná thorakoskopie (VATS)

- **Otevřená torakotomie**

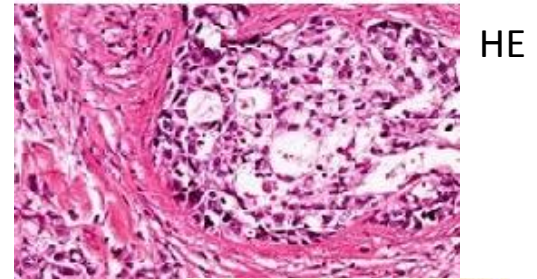


VATS

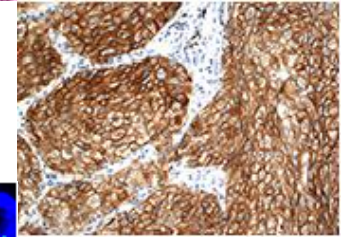
Laboratorní vyšetření

• Nádorové tkáně

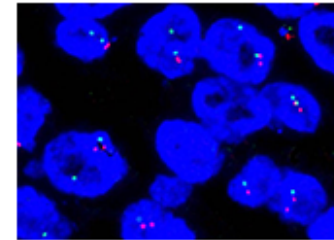
- **Morfologie** - cytologie, histologie
- **Imunohistochemie** (IHC) – specifické protilátky
- **Molekulární biologie**
 - Polymerázová řetězová reakce (PCR)
 - Fluorescenční in situ hybridizace (FISH)
 - Sekvenování nové generace (NGS)



HE



IHC

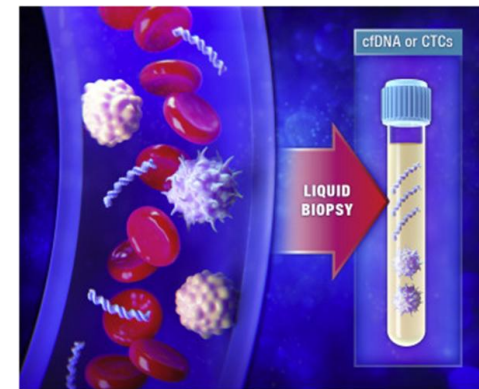


FISH

• Krve

- **Nádorové markery**
 - **CEA:** adenokarcinom
 - **NSE:** malobuněčný karcinom
 - **SCC, CYFRA 21-1:** skvamozní karcinom

Tekutá biopsie



DIAGNOSIS:
Genotyping cfDNA in the blood to determine the tumor profile
RESPONSE AND FOLLOW UP:
Analysis of cfDNA and CTC for real time monitoring of response to treatment
TUMOR EVOLUTION:
Emergence of molecular alterations associated with resistance to therapy
MINIMAL RESIDUAL DISEASE:
The presence of cfDNA or CTC in the circulation indicates that the disease is still present

• Tekutá biopsie

- Odběr 10ml krve, mutační analýza extrabuněčné DNA (cfDNA)
- Detekce specifických mutací DNA – u karcinomu plic běžně využíváme

Jak došetřit bronchogenní karcinom? (Staging)

- Základní fyzikální a laboratorní vyšetření
- Rtg hrudníku
 - často negativní!
- CT
 - Spirální CT (HRCT – difuzní intersticiální plicní proces, malá ložiska)
 - CT břicha - k dokončení stagingu, vzdálené MTS?
- PET/CT
 - Zejména lokálně pokročilý karcinom – ozřejmění uzlinového postižení před operací!
- Zobrazovací vyšetření CNS
 - MRI, CT - dle klinického stavu – většinou iniciálně u malobuněčných tumorů
- Scintigrafie skeletu
 - Zejména adenokarcinomy (není nezbytné pokud je k dispozici PET/CT)
- Bronchoskopie
 - Při centrálním postižení, popis přímých/nepřímých známek nádoru

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

TNM klasifikace (8. vydání)

Tumor (dle velikosti a infiltrace okolních struktur)

- **T1**: do 3 cm obklopený plicní nebo viscerální pleurou. Mimo hlavní bronchus.
- **T2**: 3-5cm, nebo: postihuje hlavní bronchus, infiltrace viscerální pleury, atelektáza
- **T3**: 5-7cm, nebo: infiltrace pariet. pleury, hrudní stěny, n. phrenicus, parietální perikard, MTS v témže laloku
- **T4**: větší než 7cm, nebo postižení bránice, mediastina, srdce, velké cévy, n. laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu, MTS v jiném plicním laloku

Nodus lymphaticus (dle lokalizace)

- **N1**: Stejnostranné peribronchoální, hilové, intrapumonální
- **N2**: Stejnostranné mediastinální, subkarinální
- **N3**: Druhostranné mediastinální, hilové. Skalenické, supraklavikulární

Metastasis – hematogenní diseminace do vzdálených orgánů

- **M0**: bez metastáz
- **M1a**: ložiska druhostranné plíce, uzly pleury či perikardu, fluidothorax, fluidoperikard
- **M1b**: solitární extratorakální MTS v jednom orgánu
- **M1c**: mnohočetné extrathorakální v jednom či více orgánech

Léčba na základě klinického stádia

Stádium I–IIIA: lokální + systémová

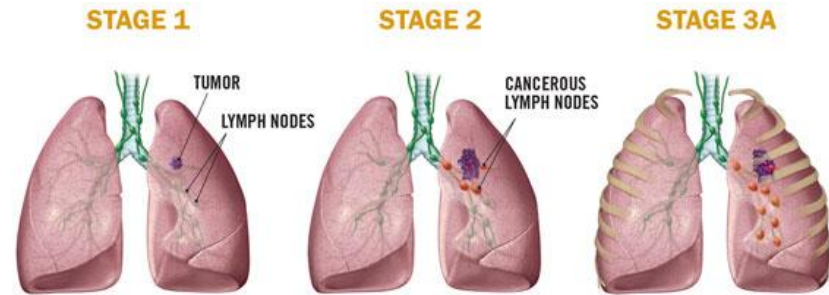
• Operace

- videoasystovaná torakotomie (VATS)
- otevřená torakotomie

• Adjuvantní chemoterapie (od stádia IB)

• Radioterapie +/-chemoterapie

- pokud není indikována operace
- (studie na kombinaci s imunoterapií)



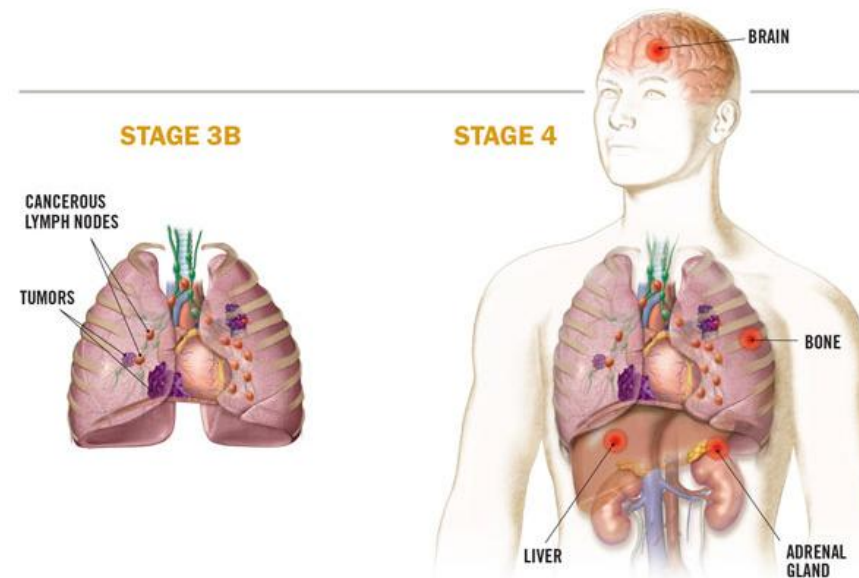
Stadium IIIB–IV systémová léčba

• Chemoterapie

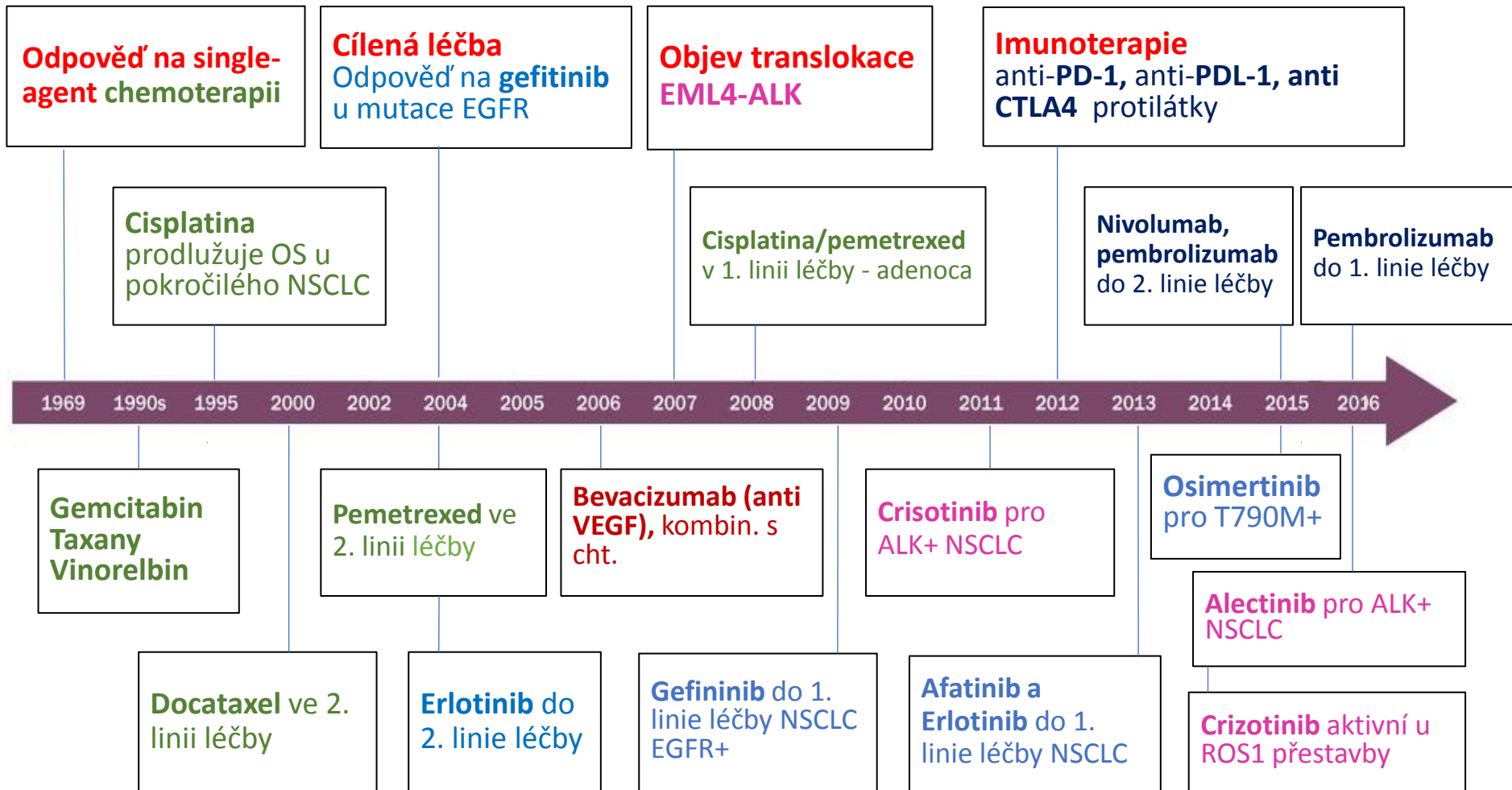
• Tyrozinkinázové inhibitory

• Imunoterapie

- popř. radioterapie u st. IIIB nebo paliativní na oblast MTS



Vývoj systémové léčby NSCLC



1/ Chemoterapie v léčbě NSCLC

- **Platinové deriváty** tvoří základ
 - Cisplatina, karboplatina
- Chemoterapeutika vyšší generace v kombinaci s platinou nebo v monoterapii:
 - **Taxany** - paclitaxel, docetaxel
 - **Antimetabolity** – gemcitabin, pemetrexed
 - **Vinca alkaloidy** - vinorelbin

2/ Cílená léčba NSCLC

EGFR, ALK, ROS1

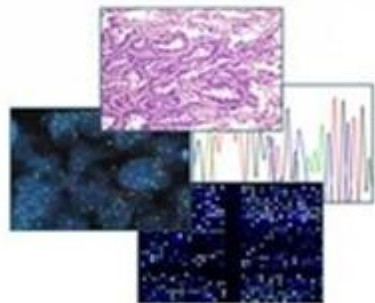
- typicky mladší pacienti, nekuřáci

Další: B-RAF, RET, MET, K-RAS ...

Personalizovaná medicína



Molekulární profilování



1

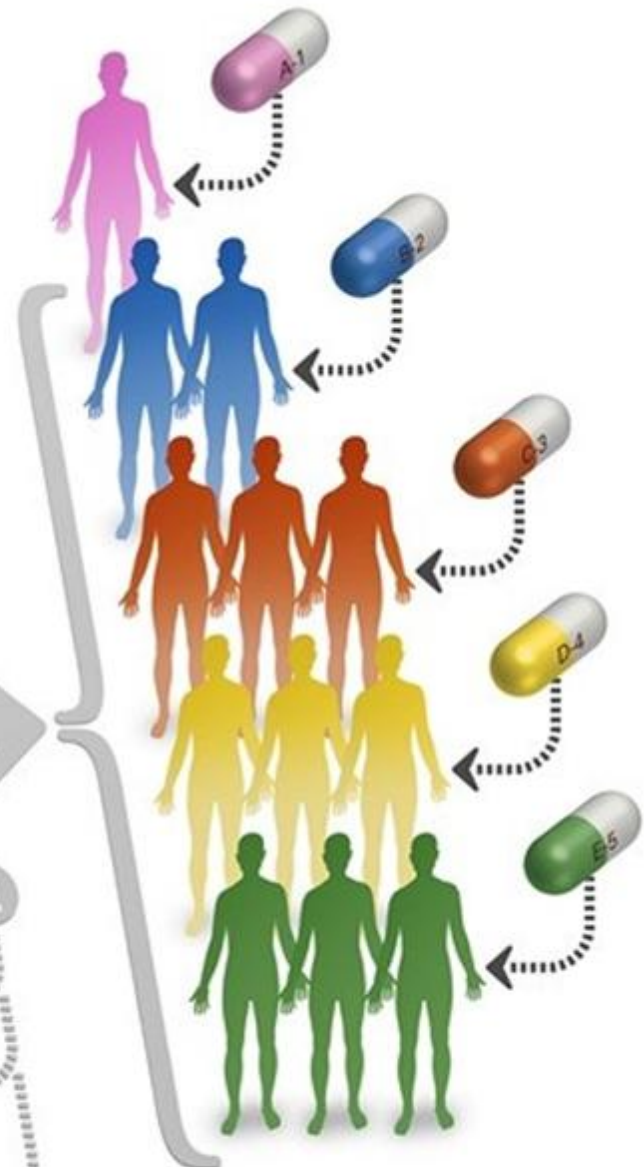


Prognostické markery

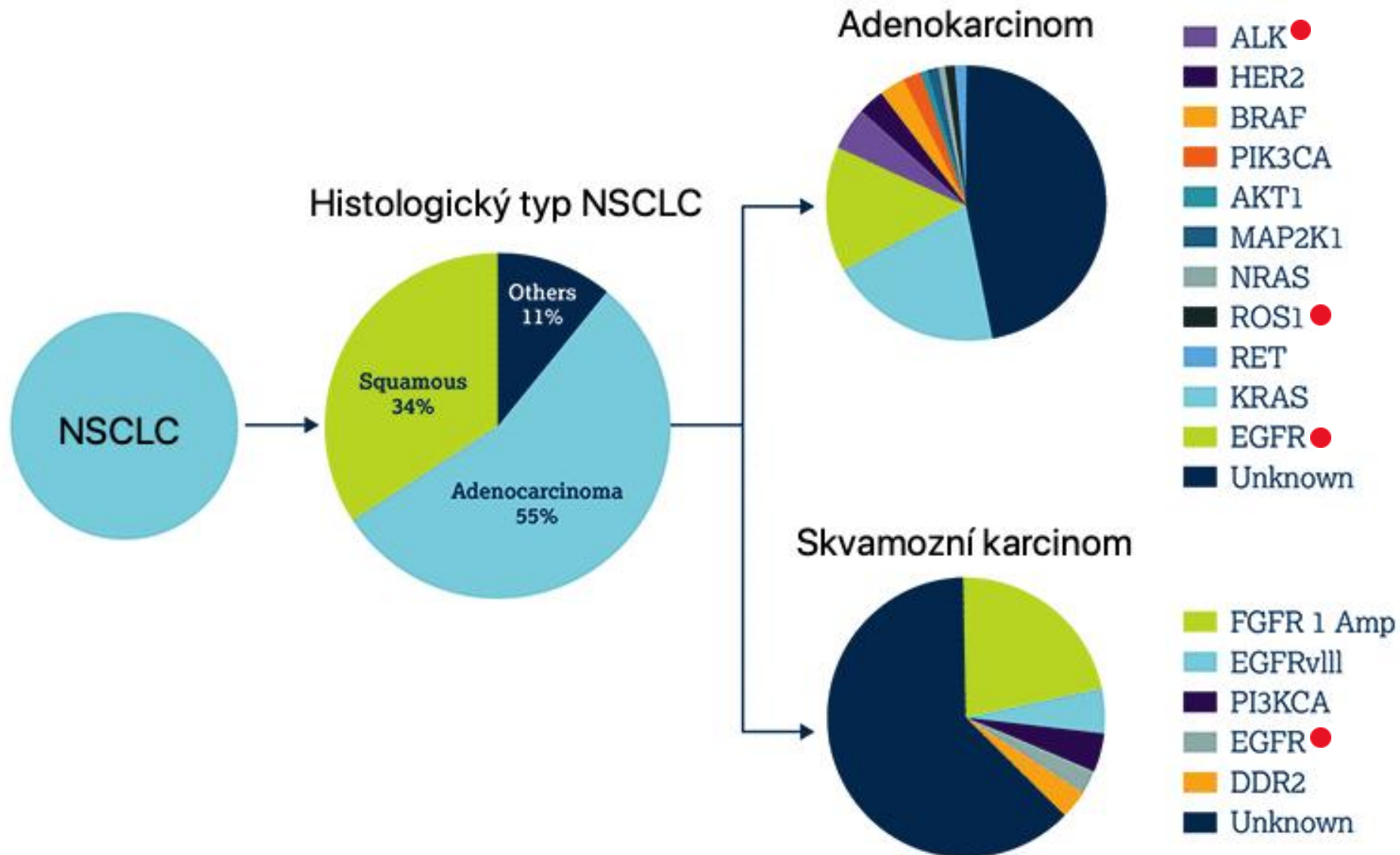
Prediktivní markery léčebné
odpovědi - senzitivity/rezistence

Markery predikce nežádoucích
účinků léčby

2



Molekulární charakteristika NSCLC



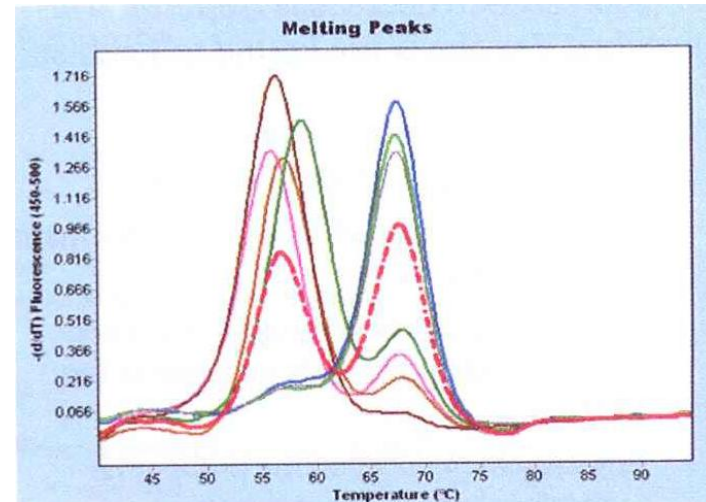
Mutace EGFR

(receptor pro epidermální růstový faktor)

- Somatické mutace v genu *EGFR* (7. chromozom)
- Díky mutaci **trvalá aktivace receptoru** (tyrozinkinázové domény)
- U adenokarcinomu plic mutace EGFR cca v **15%** v Evropě a USA

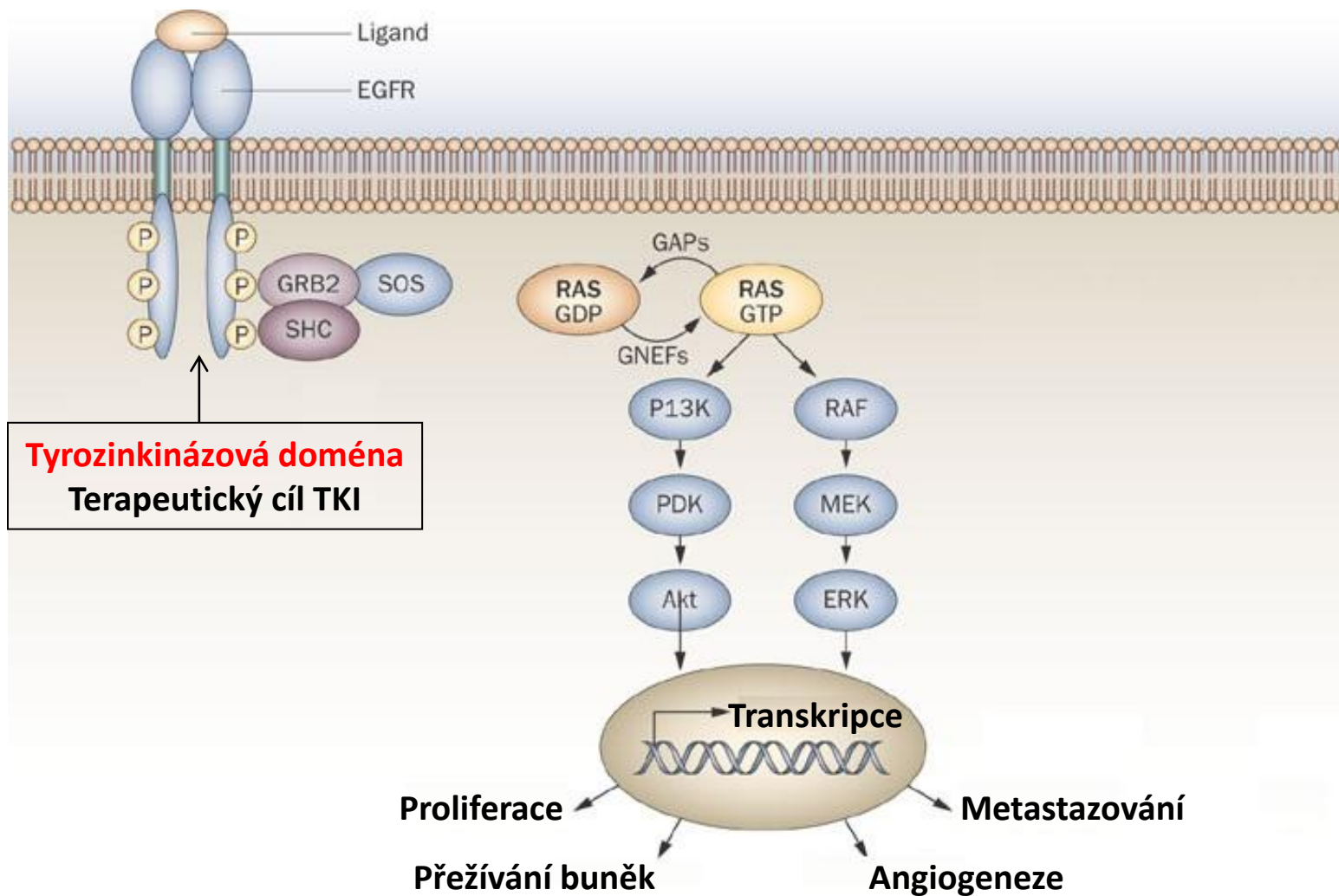
Vyšetření:

- vyšetření DNA z histologického nebo cytologického materiálu
- lze použít **tekutá biopsie (liquid biopsy)** –
 - z plazmy, izolace a vyšetření extrabuněčné DNA
- metody: PCR, sekvenovální nové generace
- **Vyšetřují se exony 18-21, které kódují TK doménu**



Light Cycler Cobas z 480

Transdukce signálu EGFR, hlavní signální dráhy



Mutace EGFR – na typu záleží

EGF – vazebná doména

TM

Tyrozinkinázová doména

Autofosforylační doména



G719X
G719A
G719S
G719C
E709X
E709K
E709A
del18
delE709

del19 (48 %)
delE746_A750
delL747_P753insS
delL747_T751
delL747_A750insP
delL747_S752
del746_P753insV
ins19
I744_K74
K745_E746

ins20
V769_D770insASV
D770_N771insSVD
H773V774insH
A763_Y764FQAE
S768I
T790M

L858R (43 %)
L861Q

Léčba EGFR+ NSCLC

Tyrozinkinázové inhibitory:

(inhibice aktivace tyrozinkinázové domény)



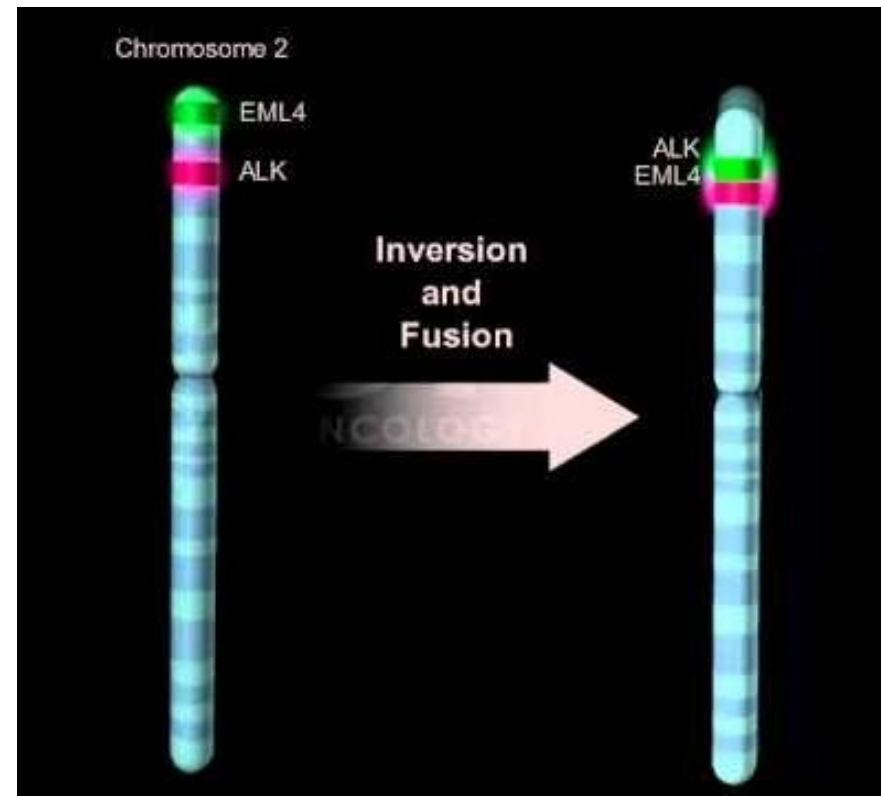
- Inhibitory TK EGFR 1. generace (reverzibilní blokátor EGFR)
 - **Gefitinib** (Iressa)
 - **Erlotinib** (Tarceva)
- Inhibitory TK EGFR 2. generace (ireverzibilní blokátor TK rodiny ErbB, včetně ErbB1, HER/ErbB2, ErbB3 a ErbB4)
 - **Afatinib** (Giotrif)
- Inhibitory TK EGFR 3. generace - překonává rezistentní mutaci **T790M**
 - **Osimertinib** (Tagrisso)

ALK (Anaplastická lymfomová kináza)

- chromozom 2 (2p23)
- fyziologická exprese ALK v prenatálním období
 - vývoj nervové soustavy
 - funkce v pozdějším období neznámá

Přestavba genu ALK:

- translokace/inverze
- nejčastější přestavba **EML4/ALK**
- **výskyt u 3 – 7% adenokarcinomu**
- **vyšetření z histologické tkáně**
 - imunohistochemie
 - FISH
 - sekvenování nové generace



Léčba ALK+ NSCLC – výborný efekt léčby!!!

Tyrozinkinázové inhibitory

- inhibice chybné tyrozinkinázové domény receptoru (obdoba EGFR)

Inhibitor TK 1. generace

- **crizotinib** (Xalkori) (inhibuje nejméně ALK translokací, není efekt v CNS)

Inhibitory TK 2. generace

- **ceritinib** (Zykadia)
- **alectinib** (Alecensa)

Inhibitor TK 3. generace

- **lorlatinib** (Lorbrena) (inhibuje nejvíce translokací ALK, výborný efekt v CNS)

Translokace genu receptoru ROS1 - obdoba ALK

- Gen na chromozomu 6
- Nejasná funkce a neznámý ligand receptoru
- Nejasný onkogenní mechanismus

- Testování iminohistochemicky, potvrzení FISH
- Přestavba se vyskytuje u 1-2% adenokarcinomů

- Léčba tyrozinkinázovými inhibitory
 - crizotinib, lorlatinib (molekuly jako na ALK)

3/ Antiangiogenní léčba

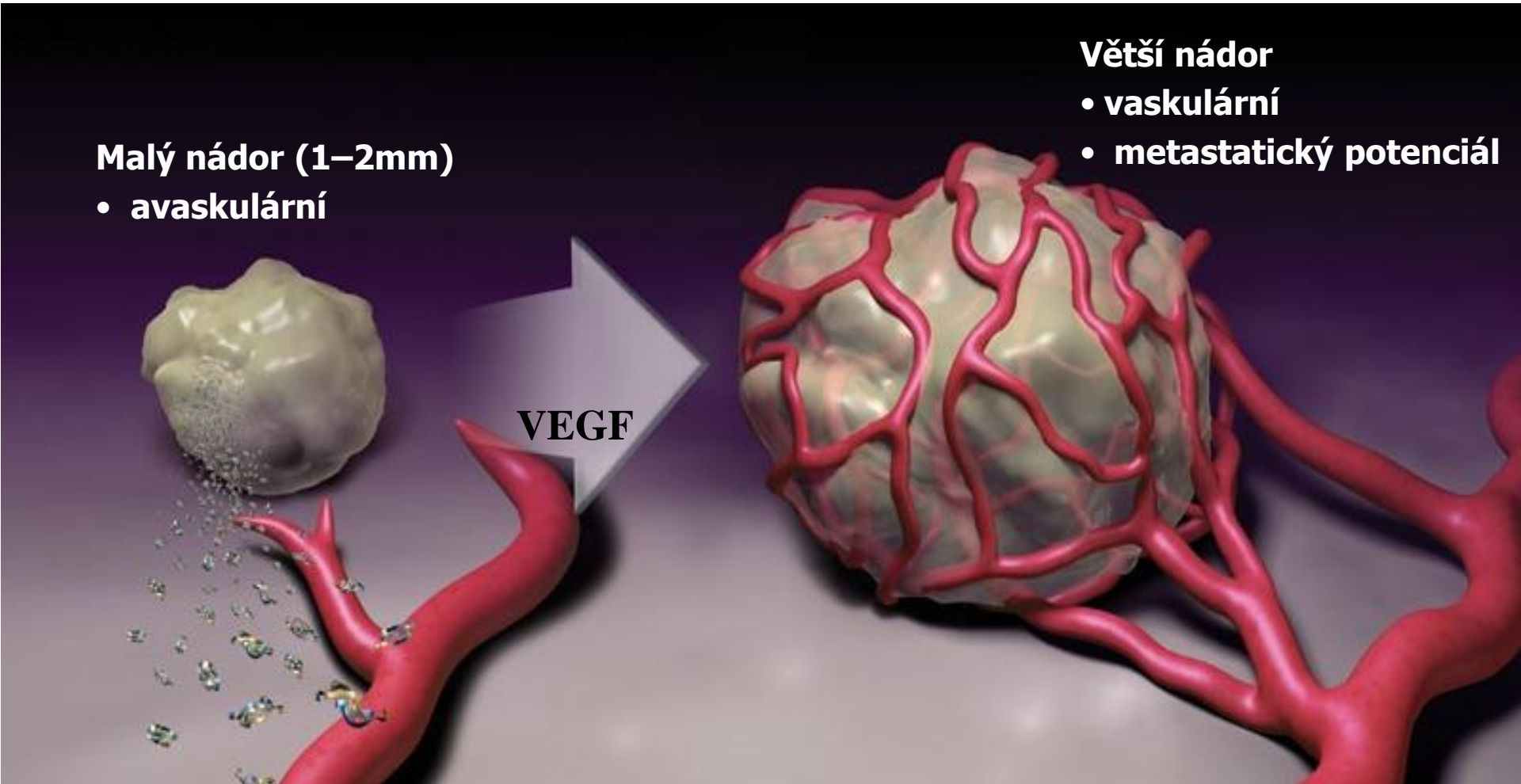
Malý nádor (1–2mm)

- avaskulární

Větší nádor

- vaskulární
- metastatický potenciál

VEGF



Bevacizumab

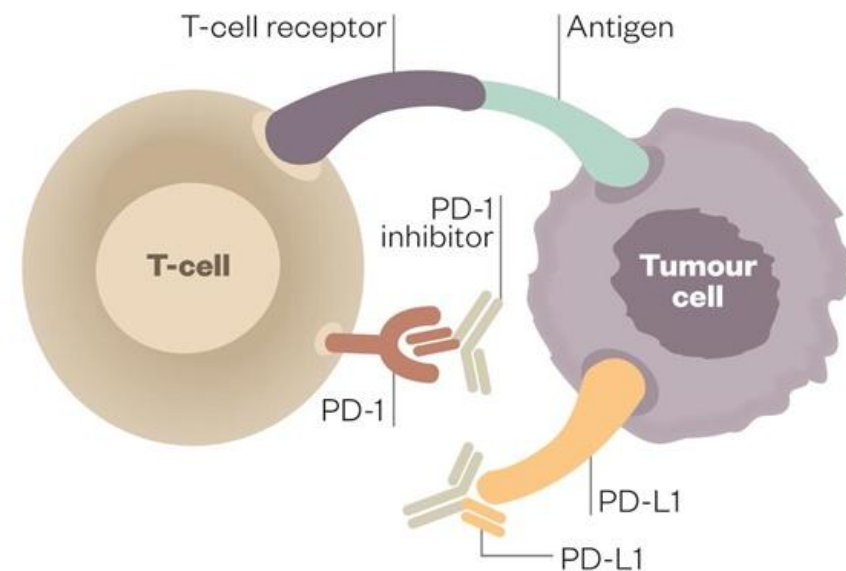
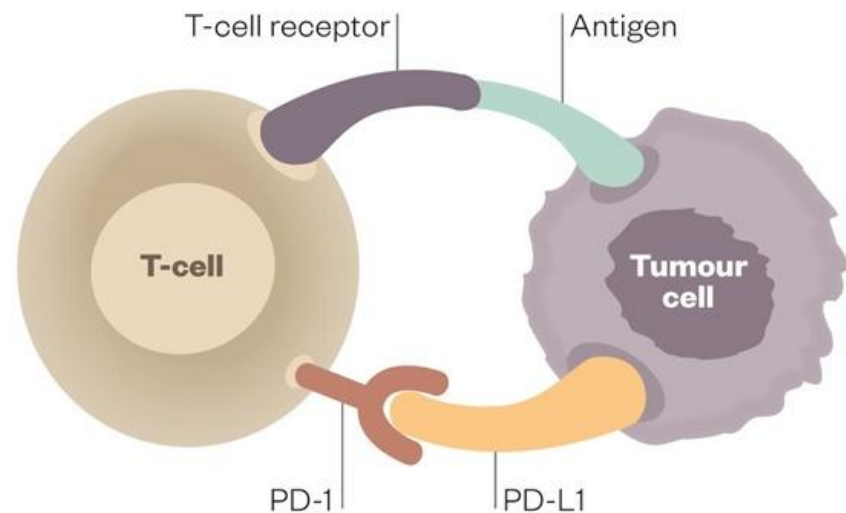
- monoklonální protilátka, vychytává **vaskulární endotelový faktor (VEGF)**
- kombinace s chemoterapií v první linii paliativní léčby

4/ Immunoterapie NSCLC

- **anti-PD-1**
- **anti-PDL-1**

Blokáda PD-1/PDL-1 restartuje vyčerpané T lymfocyty (blokádou blokujícího receptoru na T-lymfocytech zesílíme imunitivní odpověď proti nádoru)

- **Perzistující antigen** (např. virové nebo nádorové buňky) vede k vyčerpání T lymfocytů
- **PD-1** je jeden z klíčových receptorů, které ovlivňují buněčnou odpověď T lymfocytů
- **Receptor PD-1** se nachází na T lymfocytu
- **Ligand PDL-1** na nádorových a antigen-prezentujících buňkách
- **Inhibice PD-1/PDL-1 obnoví protinádorovou imunitní odpověď**

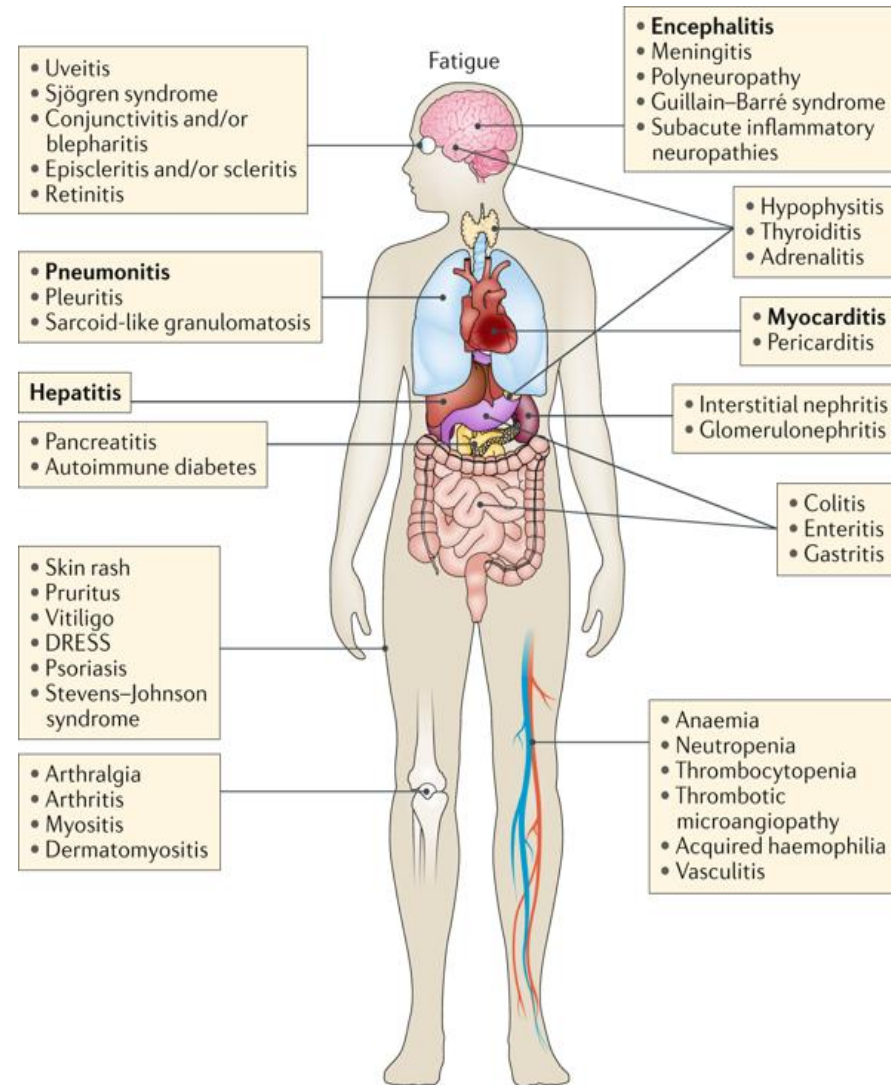


Léčba PD-1/PDL-1 inhibitory

- anti PD-1 monoklonální protilátky
 - pembrolizumab (Keytruda) – standardní léčba v ČR
 - nivolumab (Opdivo) – standardní léčba v ČR
 - durvalumab (Imfinzi)
- anti PDL-1 monoklonální protilátky
 - atezolizumab (Tecentriq)
 - avelumab (Bavencio)
- **Obrovský léčebný potenciál imunoterapie**
- Úskalí
 - nefunguje vždy – hledány biomarkery
 - **imunologické nežádoucí účinky!!**

Co jsou nežádoucí účinky imunoterapie?

- Nový unikátní druh nežádoucích účinků
- Zapříčiněné deregulací hostitelského imunitního systému
- Podobné autoimunitním onemocněním
- Můžou se vyskytnout ve všech orgánech
- Léčba vysokými dávkami kortikoidů popř. imunosupresivy



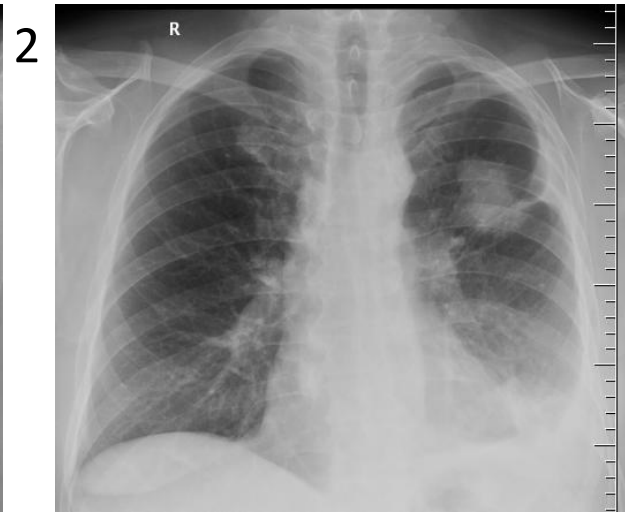
Malobuněčný plicní karcinom (SCLC)

- vysoce agresivní nádorové onemocnění
- bez léčby **medián přežití 3 měsíce** (rozsáhlé postižení 7 týdnů)
- etiologicky typicky souvisí s kouřením

- TNM klasifikace
 - shodná s NSCLC - časná stádia jsou vzácná, proto se rozlišuje:
 - **Limited disease** – rozsah omezen na plíce a mediastinum – lze ozářit !
 - **Extensive disease (70%)** – nespĺňuje definici limited disease

- Léčba – SCLC se **NEOPERUJE !!**
 - **Chemoterapie** - **cisplatina (nebo karboplatina) + etoposid**
 - **Radioterapie** – u limited disease popř. symptomatické MTS (skelet, CNS)
 - více než 50% MTS CNS - možnost profylaktické radioterapie mozkovny
 - běží studie testující efekt kombinace imunoterapie + chemoterapie

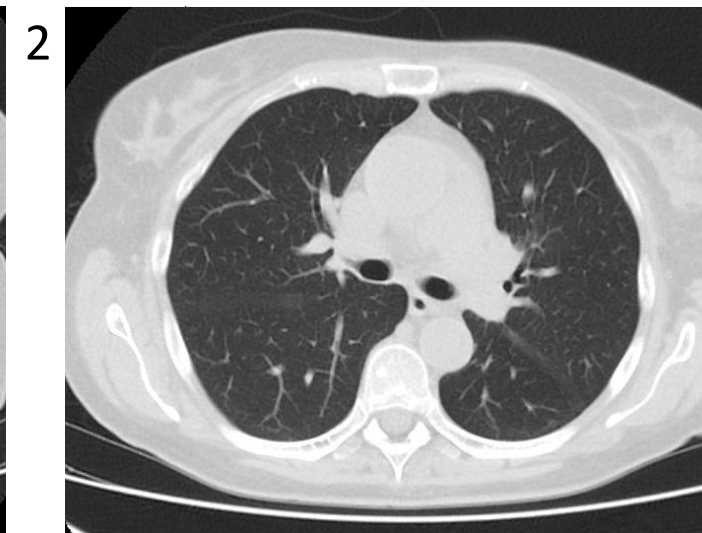
Cílená léčba a imunoterapie - výrazné zlepšení léčby NSCLC



1. Adenokarcinom horní lalok levé plic, infiltrace pleury, masivní fluidothorax.

2. Regrese nálezů po 6 týdnech

Léčba: Hrudní drenáž + cílená systémová léčba EGFR tyrozinkinázový inhibitor **afatinib**



1. Adenokarcinom dolního laloku levé plic, MTS pravé plic, fluidothorax

2. Regrese nálezů po 4 týdnech.

Léčba: cílená systémová léčba, ALK tyrozinkinázový inhibitor **ceritinib**

ALE! Ne vždy je léčba efektivní, ne všichni pacienti jí jsou fyzicky schopni – 50% z nich se k léčbě vůbec nedostane! Stále celosvětově nejvíce úmrtí v důsledku plic. nádorů.

Bronchogenní karcinom - závěrem

- Vysoce heterogenní onemocnění různého biologického chování a symptomatologie
- Snaha o **časnou diagnostiku**, zvažovat v diferenciální diagnostice!
- Zavedení screeningu u kuřáků?
- Redukce rizikových faktorů - **zejména kouření!**
- **Nové léčebné cíle (EGFR, ALK, ROS-1, PD-1) zásadním způsobem zlepšily léčené výsledky a kvalitu života pacientů.**
- **V rámci dg. NSCLC (zejména u adenokarcinomu) automaticky vyšetřit EGFR, ALK, ROS1, PDL-1**

Výzvy:

- Snahy o překonání mechanismů rezistence k cílené léčbě
- Nové terapeutické cíle (RET, MET a další)
- Hledání biomarkerů efektu imunoterapie

Děkuji za pozornost

