

Bronchogenní karcinom

MUDr. Marie Drösslerová¹

¹ Pneumologická klinika 1. LF UK/Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 00, Praha 4, Česká republika

Epidemiologie

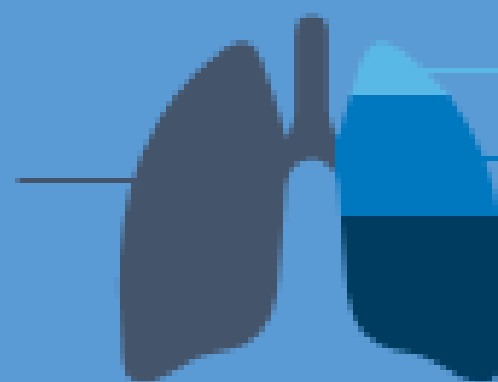
Karcinom plic je celosvětově nejčastějším typem rakoviny¹



Celosvětově, tři lidi umírají na karcinom plic každou minutu²

Karcinom plic je zodpovědný za více úmrtí na nádorové onemocnění než nádory prostaty, prsou a kolorekta dohromady³

Karcinom plic:
1,590,000 úmrtí

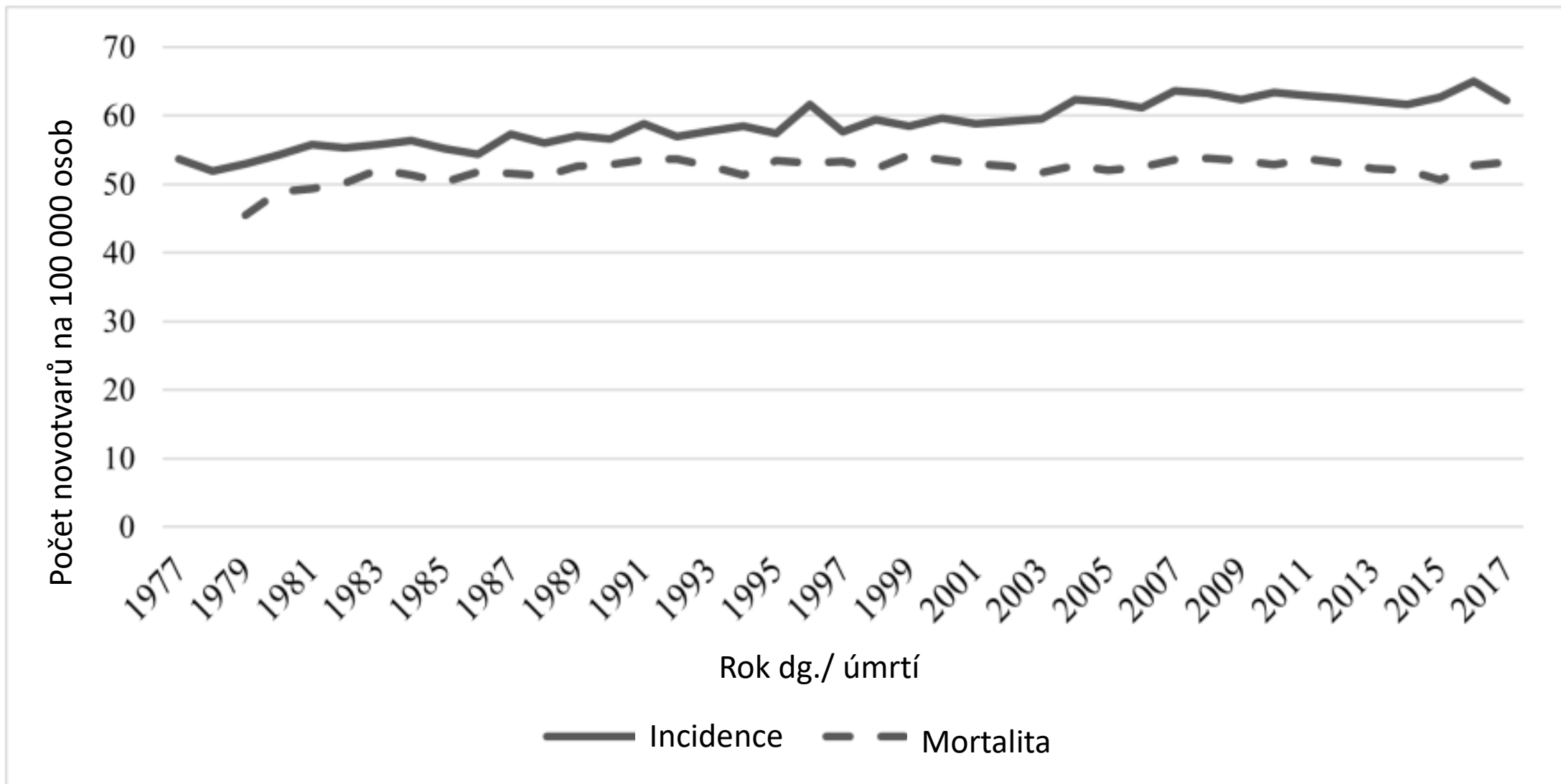


Karcinom prostaty: 307,000 úmrtí

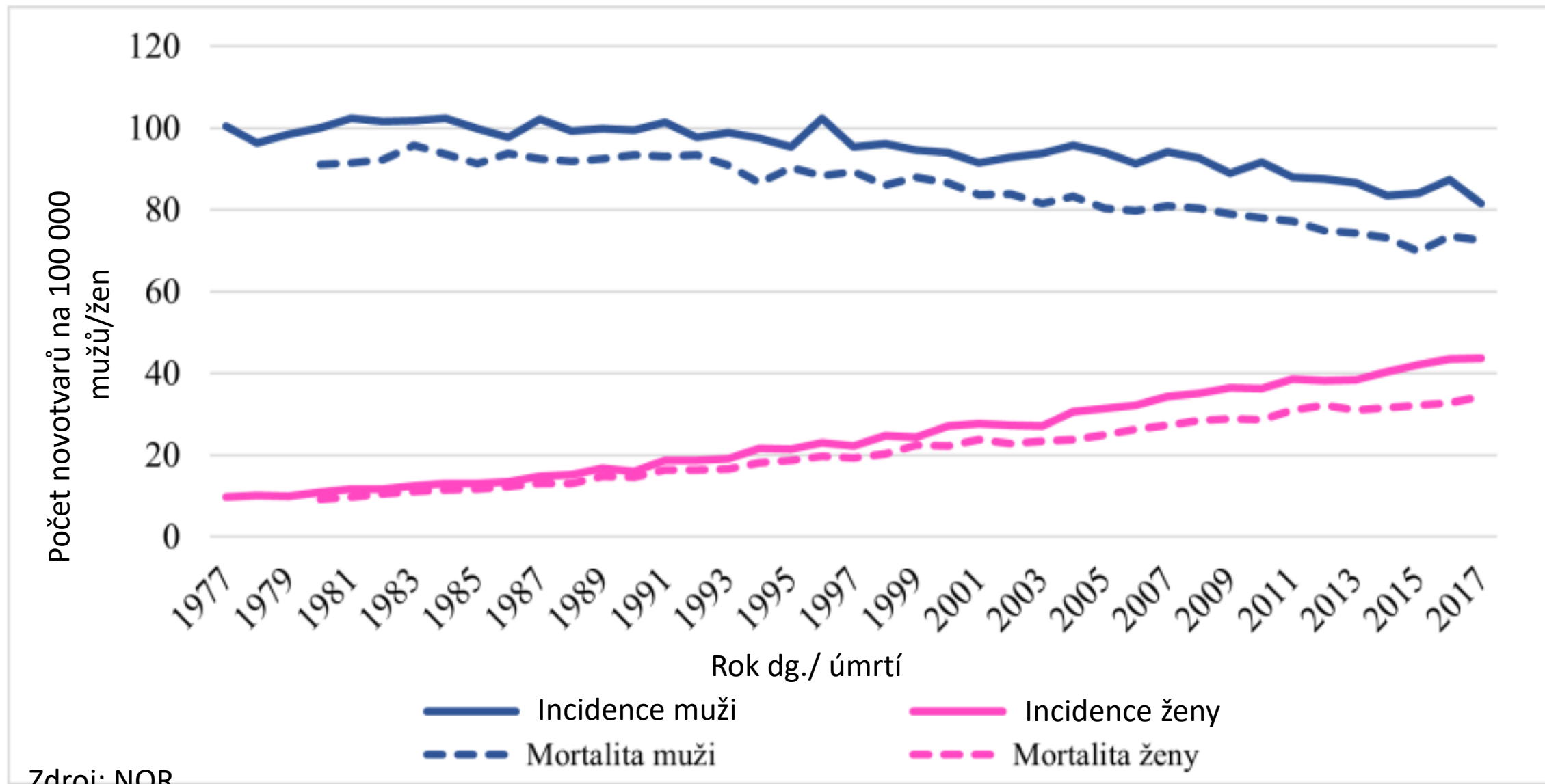
Karcinom prsníků: 522,000 úmrtí

Kolorektální karcinom: 694,000 úmrtí

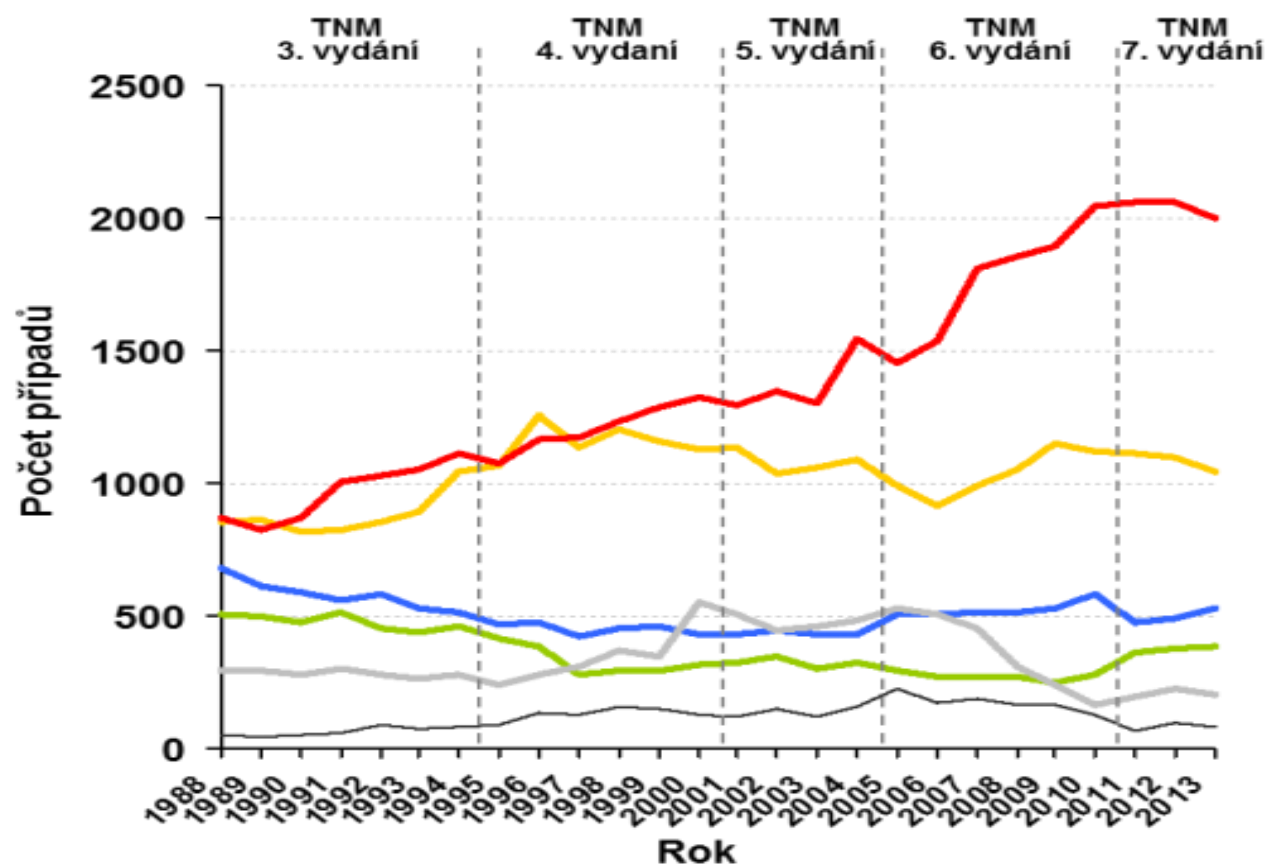
Časový vývoj incidence a mortality



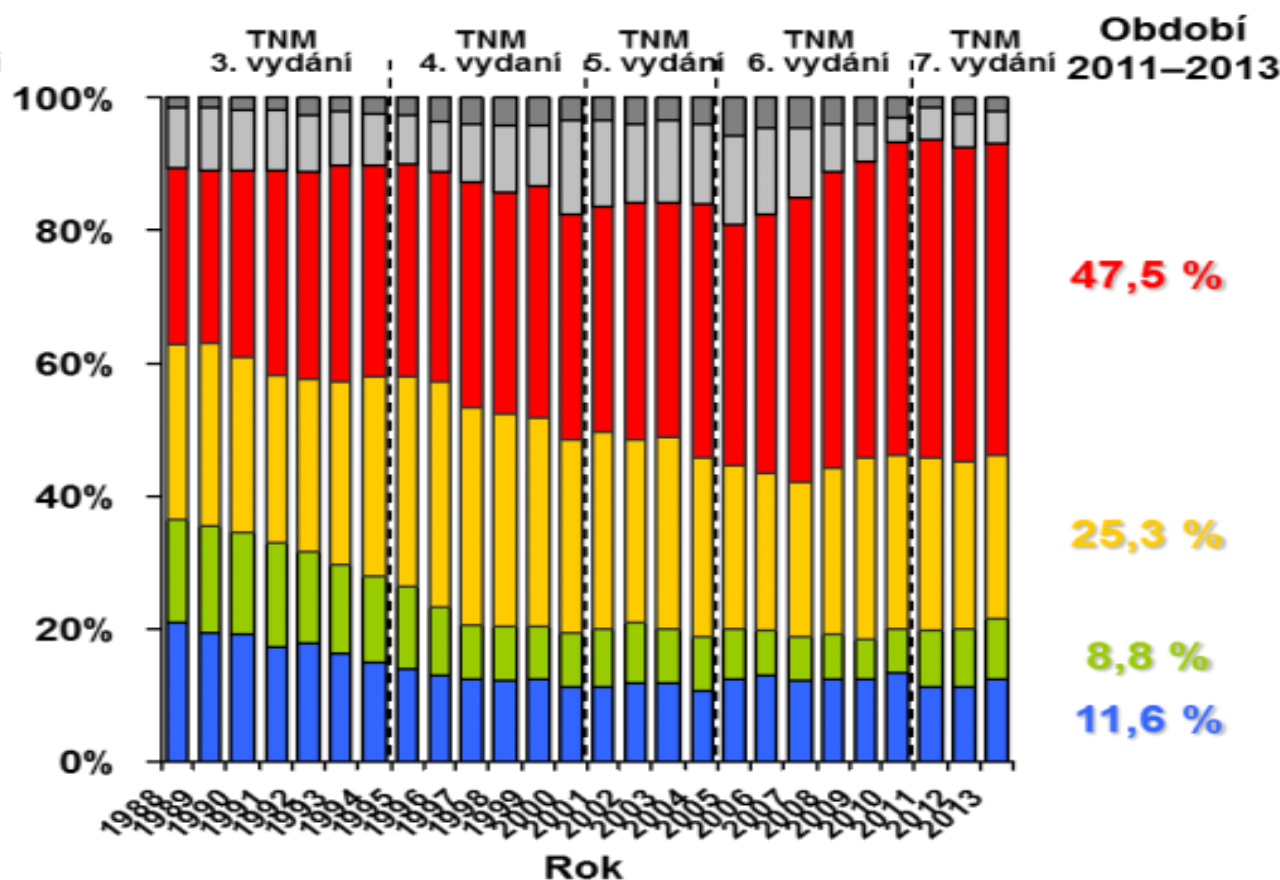
Časový vývoj incidence a mortality dle pohlaví



Vývoj incidence stadií



Vývoj zastoupení stadií



Klinické stadium při diagnóze

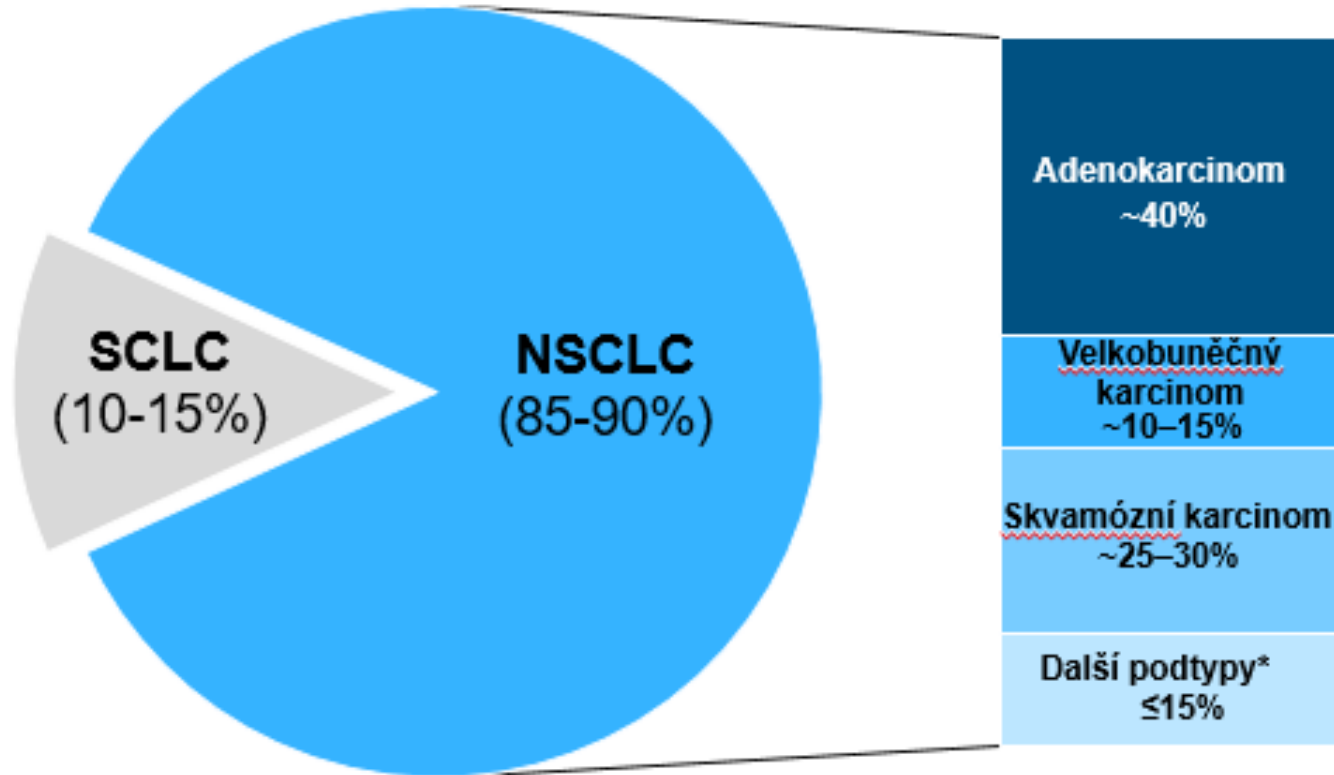
1 2 3 4 Neuvedeno z objektivních důvodů Neuvedeno – neúplný záznam

Rizikové faktory

- **Kouření aktivní (9 z 10 pac. kuřáků)**
- Kouření pravidelné pasivní
- Genetika
- Pracovní expozice toxickým látkám
- Znečištěné ovzduší
- Imunosuprese
- CHOPN, fibrotizující plicní procesy a zánětlivá plicní onem.

Morfologie

Bronchogenní karcinom



Diagnostika

Vstupní vyšetření

- Anamnéza
- Subj.
- Obj.
- Základní labs, NSE, proGRP
- Skiagram hrudníku
- Spirometrie, difuze
- Celkové zhodnocení stavu – je pac. schopen podstoupit nejen diagnostiku, ale i případnou léčbu?
- Preference nemocného
- Stanovení dalšího plánu – zobrazovací a dg. vyšetření např. BRSK

Staging

- Bez přesného stagingu nelze určit další postup
- Standard celotělově PET CT FDG (+ MRI mozku: NSCLC k radikální chirurgické resekci, mutace a vysoká PD-L1 exprese, SCLC)
- Nevýhoda PET CT FDG:
 - Horší zobrazení mozkových metastáz
 - Malé léze...
 - FDG avidita i u: pneumonie, mykotické infekce, tuberkulóza, sarkoidoza, jiné tumory či meta...

8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

T – Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) ¹
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma ²
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest dimension ¹
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension ¹
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension ¹
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features ³ <ul style="list-style-type: none"> • Involves main bronchus regardless of distance to the carina, but without involving the carina • Invades visceral pleura • Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, either involving part of the lung or the entire lung
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), phrenic nerve, parietal pericardium; or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchovascular and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)

M – Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion ⁴
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ ⁵
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

¹The uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.

²Solitary adenocarcinoma (<3 cm), with a predominantly lepidic pattern and <5 mm invasion in greatest dimension in any one focus.

³T2 tumours with these features are classified T2a if 4 cm or less, or if size cannot be determined and T2b if greater than 4 cm but not larger than 5 cm.

⁴Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgement dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

⁵This includes involvement of a single distant (non-regional) node.

Stage Grouping for the 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

STAGE	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

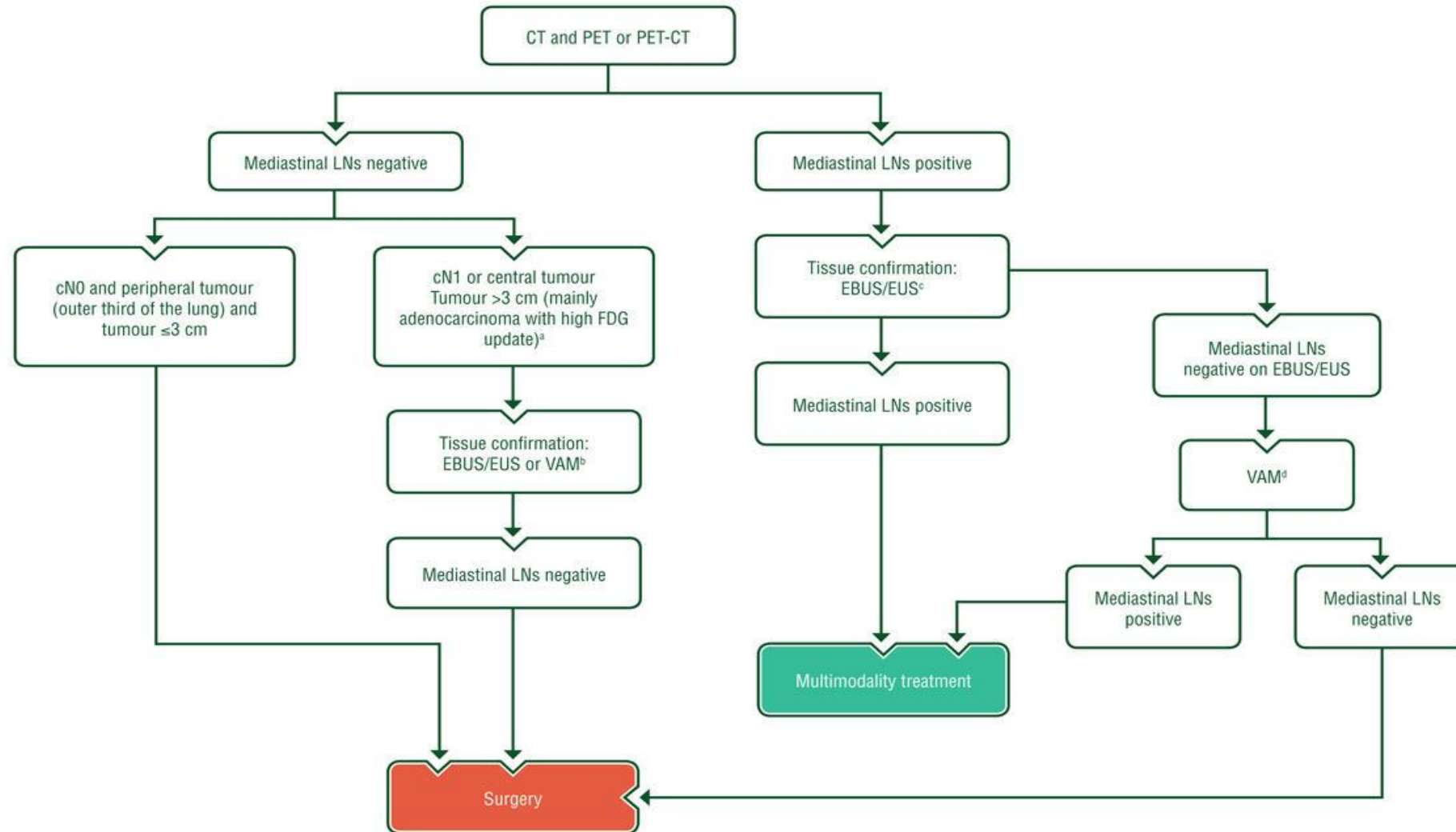
References

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1618–1624.
2. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990–1003.
3. Asamura H, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1675–1684.
4. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the M descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1515–1522.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the stage grouping in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 11: 39–51.
6. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 300–311.
7. Travis WD, Asamura H, Bankier A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1204–1223.

Table. Courtesy of International Association for the Study of Lung Cancer. Permission must be requested and granted before photocopying or reproducing this material for distribution.

This reference card is provided as an educational service of Eli Lilly and Company with the permission of IASLC. ATON000274 11/2016

Aktualizované doporučení ESMO (září 2021): navrhovaný algoritmus stagingu mediastinálních LU u NSCLC bez metastáz



Vývoj diagnostiky – stanovení správné diagnózy



NSCLC – diagnostika

- Reflexní testování – tj. v momentě určení dg:

Neskvamózní: EGFR, ALK, ROS1, PD-L1

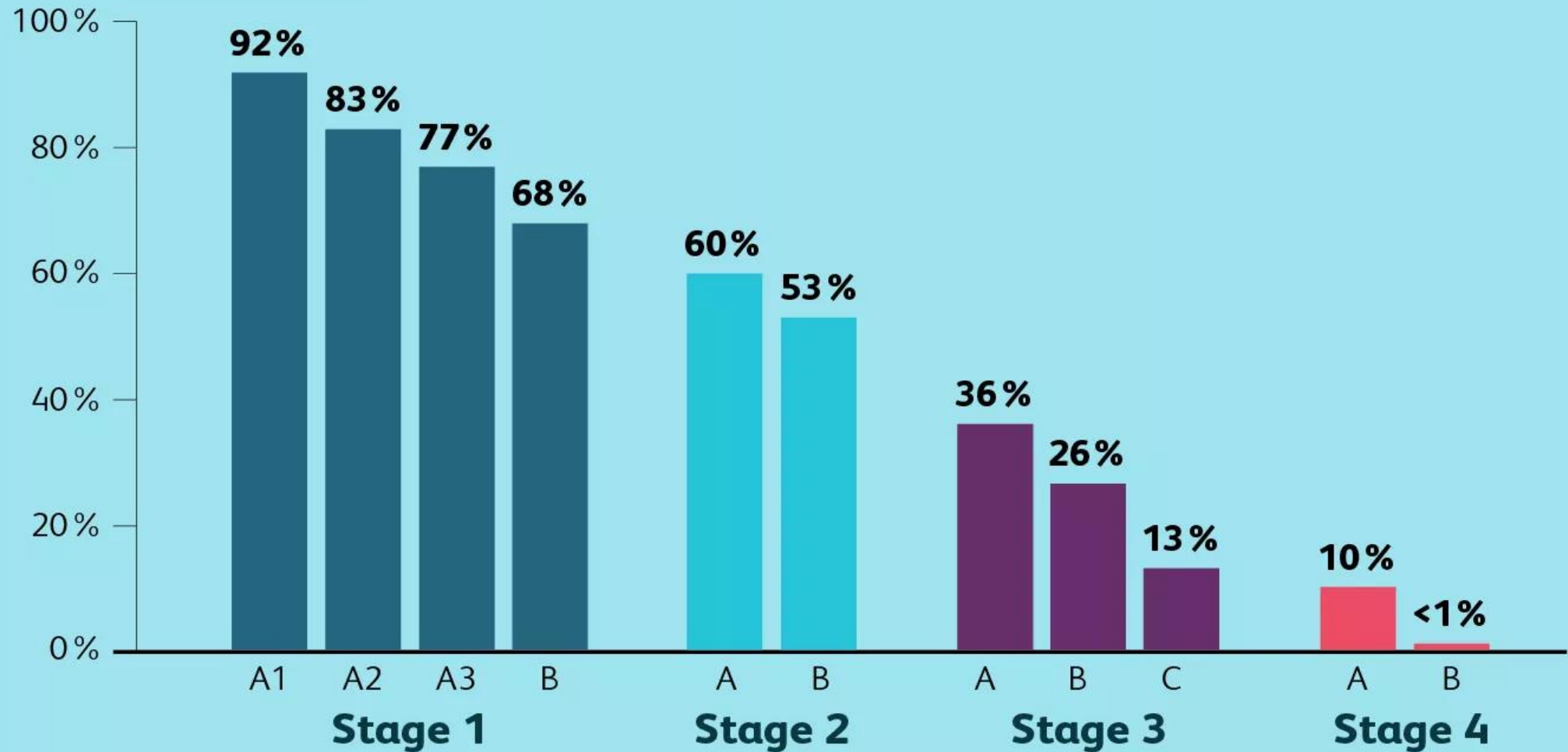
Skvamózní: PD-L1

- Ke stanovení všech prediktivních markerů nutný vzorek tkáně z biopsie nebo cytoblok (parafín, 100 buněk)
- Pouze cytologie nedostatečná
- Z cytospinu a nátěru lze stanovit jen EGFR



NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom)

Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Survival Rates



Source: American Cancer Society 2017

NSCLC: I-III A klinické stadium

- **Stadium I+II:**

- Radikální operace – resekce (minimálně anatomická lobektomie s lymfadenektomií plicního hilu a mediastina)

- **Stadium III:**

- Heterogenní stadium
- Vždy MDT
- Léčba dle resekability – stěžejní rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin (N2 ipsilaterálních mediastinálních uzlin)
- Pokud neresekabilní, standard léčby konkomitantní chemoradioterapie s ev. maintenance durvalumabem

- Ani radikální resekce NSCLC nedává jistotu vyléčení, více než polovina operovaných pacientů s časným stadiem NSCLC na karcinom nakonec zemře (1)

Adjuvantní chemoterapie

- Indikace u stadií: IB, II, IIIA
 - u stadia IB zvažovat úzký index terapeutické účinnosti a toxicity vs. rizikové faktory (velikost, angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX)
 - u stadií IIIA v úvahu neoadjuvantní CHT ev. radikální CHTRT
- Cíl: zničení mikrometastáz, prodloužení času bez známek nemoci (DFS) a celkového přežití (OS)
- 4-6 cyklů CHT: platinový derivát + vinorelbin, CBDCA + paklitaxel
- Metaanalýzy velkých studií fáze 3: Absolutní zlepšení 5letého přežití kolem 5 %

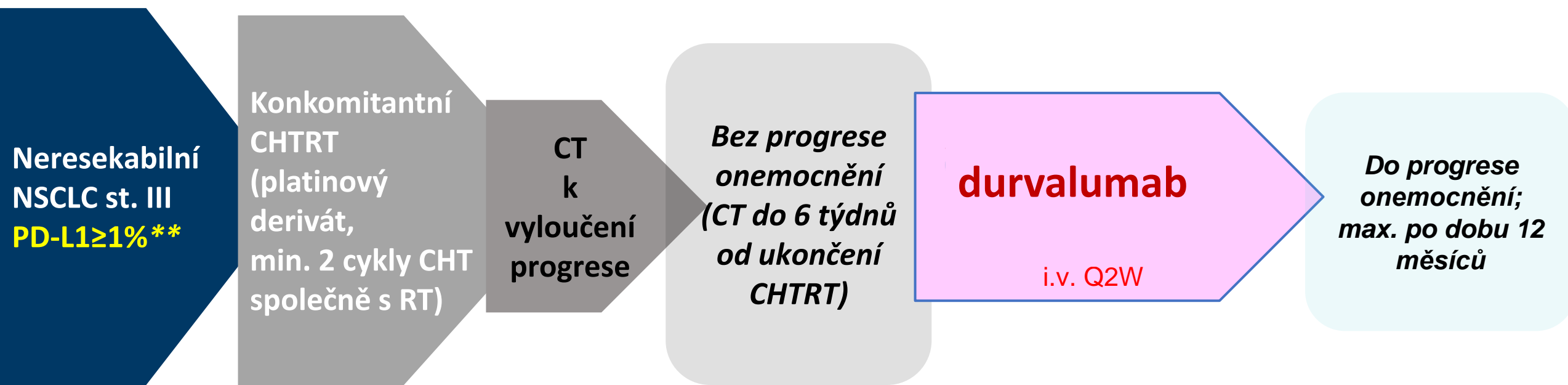
Neoadjuvantní chemoterapie

- Indikace u stadií: IIIA, výjimečně II
- Cíl: dosažení nižšího stadia TNM, zvýšení četnosti R0 resekcí, kontrola mikrometastáz, prodloužení času bez známek nemoci (DFS) a celkového přežití (OS)
- 2-4 cykly CHT: CBDCA + paklitaxel

NSCLC: Lokálně pokročilé neresekabilní stadium III

Nereseekabilní NSCLC III. klinické stadium

- Standard léčby: konkomitantní chemoradioterapie s kurativním cílem
 - 4-6 cyklů CHT (většinou cisplatina + jiné cytostatikum např. vinorelbin, etoposid, vinblastin, pemetrexed...)
 - Zahájení RT nejpozději po C2 CHT (normofrakcionace 60-66 Gy 6-7 týdnů)
 - Sekvenční CHTRT pokud konkom. CHTRT pro pacienta neúnosná

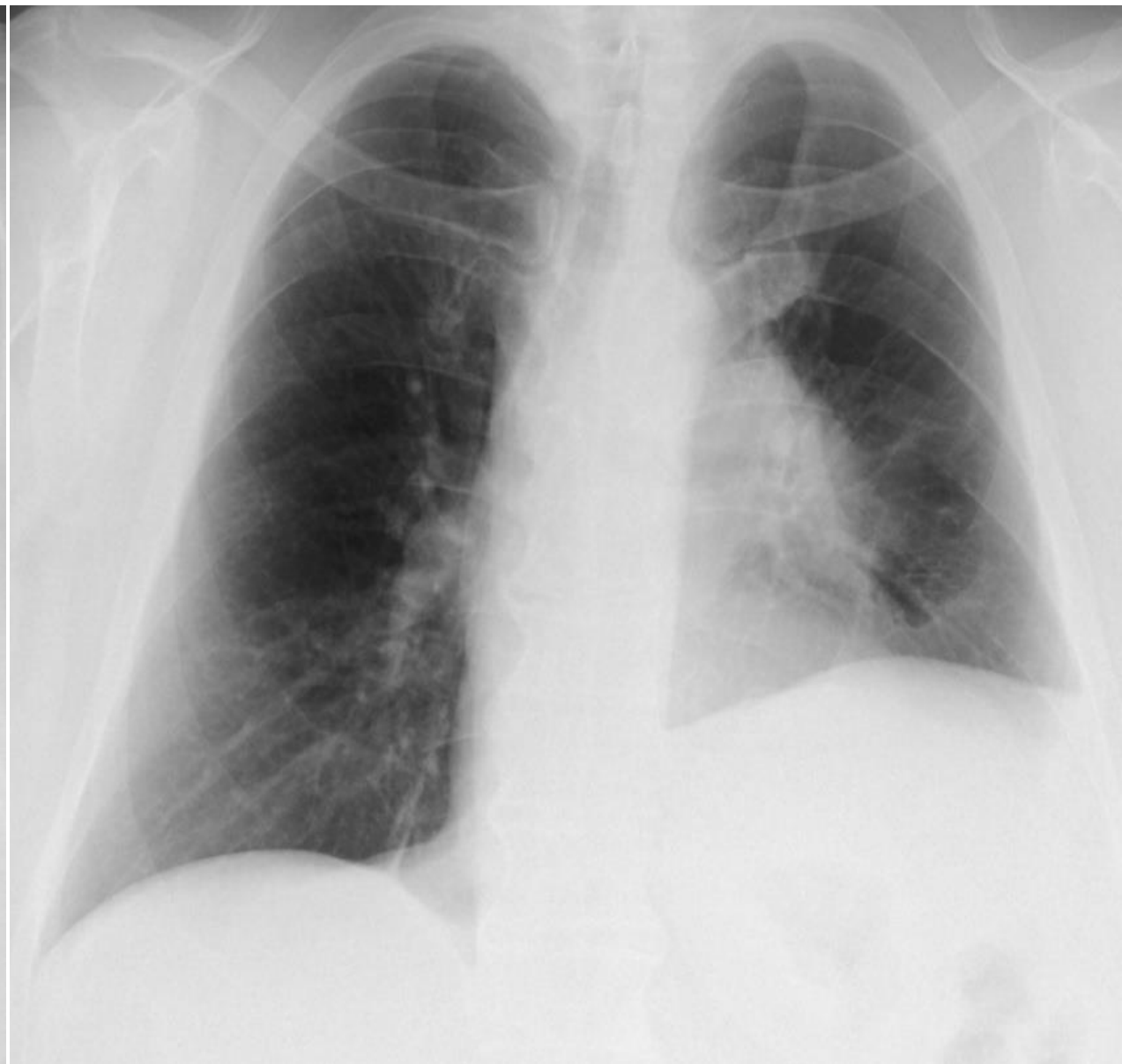


Kazuistika – durvalumab

- 66letý muž, běloch, exkuřák
- OA: arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu
- Dg: NSCLC vlevo, skvamózní ca, T4N2M0, IIIB stádium, PD-L1 75%
 - Inoperabilní uložením
- Léčba:
 - Konkomitantní CHTRT 4/2020- 6/2020 (4 cykly CHT ve složení CBDCA + vinorelbin, RT plicního tumoru a LAP v dávce 60Gy/30fr)
 - SD dle kontrolního CT
 - Durvalumab 8/2020- 8/2021
 - PR dodnes



Skiagram hrudníku před léčbou (březen 2020)



Skiagram hrudníku po 1. linii léčby CHTRT (SD, červen 2020)



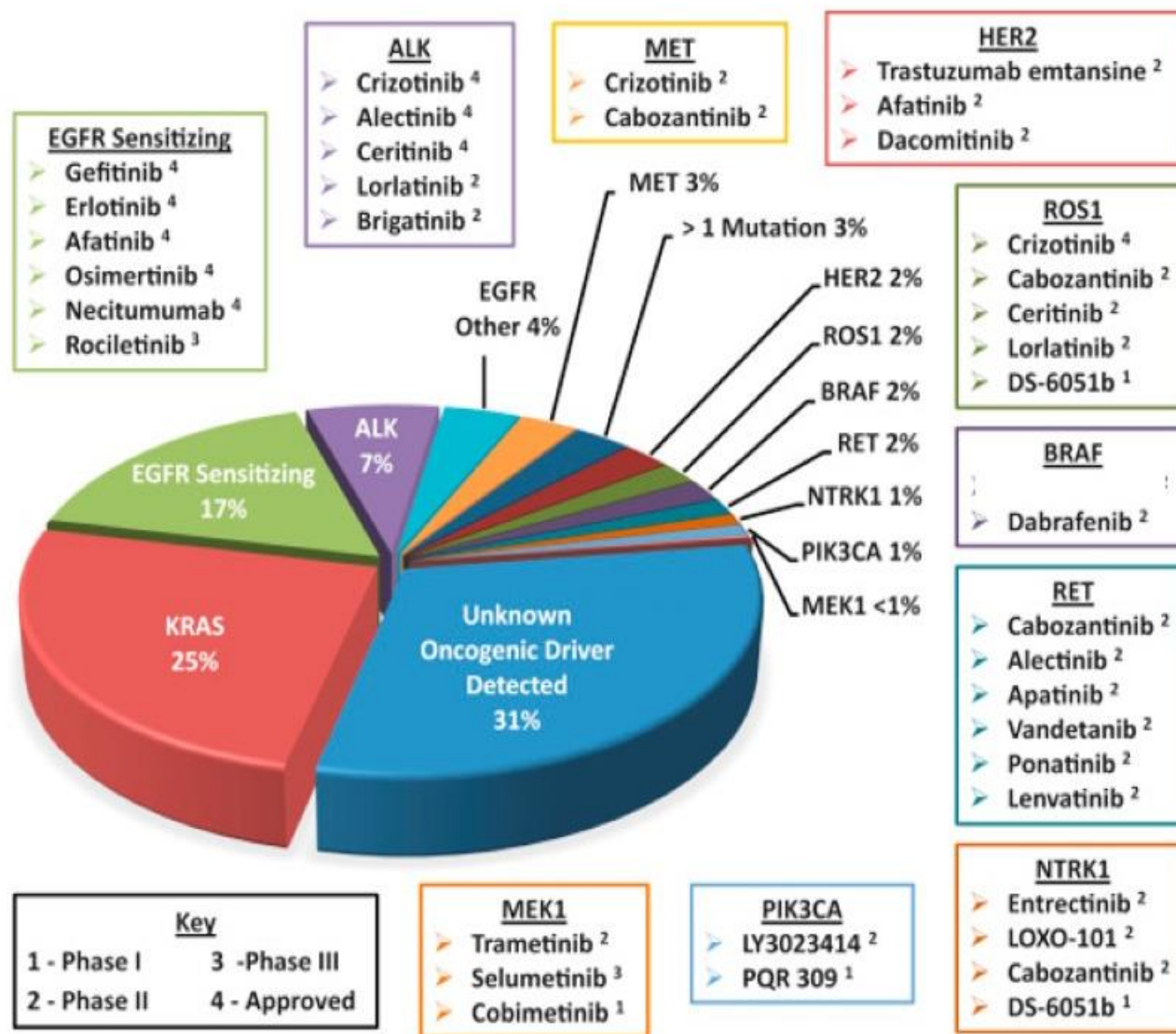
Skiagram hrudníku po kompletním dokončení konsolidační léčby durvalumabem (PR, říjen 2021)



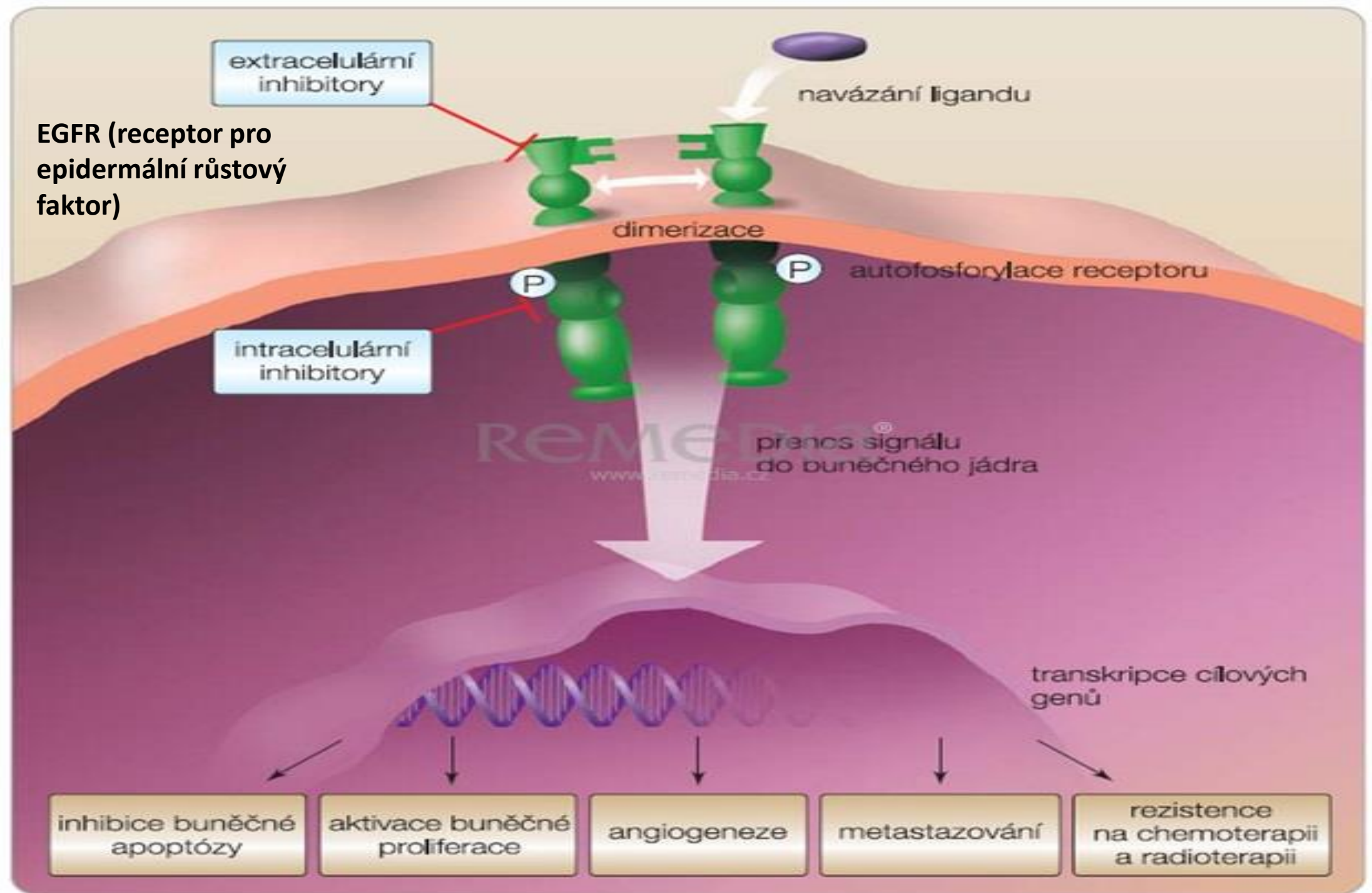
Skiagram hrudníku sledování (květen 2022)

NSCLC: IV stadium

Frekvence mutací u plicního adenoca a cílená terapie



NSCLC: Léčba stadia IV EGFR +



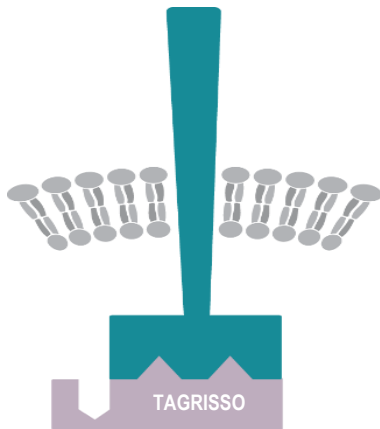
Mutace EGFR

- Cca u 10–15 % pacientů kavkazské populace, u Asiatů až 40 %
- Častěji u žen, nekuřáků, pacientů s adenoca
- 90 % všech mutací genu EGFR:
 - Delece na 19. exonu
 - Bodové mutace na 21. exonu (L858R)

Osimertinib

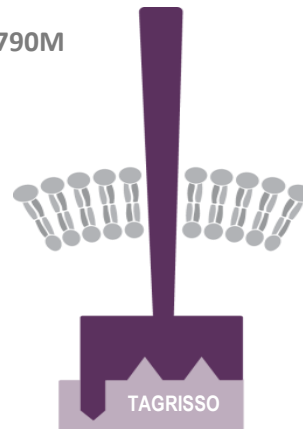
- ireverzibilní inhibitor EGFR TKI 3. generace, vyvinutý tak, aby:
 - Inhiboval sensibilizující EGFR mutace (deleci exonu 19 a L858R)
 - Předcházel vzniku mutace EGFR T790M, která je odpovědná za rezistenci
 - Měl minimální vliv na nemutovanou (wild-type) formu EGFR
 - Medián OS přes 3 roky

EGFRm:
▪ Ex19del
▪ L858R



Silně váže[†] a inhibuje
jak EGFRm, tak i EGFR T790M¹⁻³

EGFR T790M



Minimální aktivita vůči
nemutovanému typu EGFR^{1,2}

WT EGFR



TAGRISSO přechází přes nepoškozenou hematoencefalickou bariéru
- zjištěno na preklinických modelech ¹

Kazuistika – osimertinib

- Žena 48 let, nekuřačka, bez komorbidit
- Dg: NSCLC vpravo, adenoca, T4N2M1a (PUL), IVA st., EGFR + (L858R), ALK, ROS-1 neg, PD-L1 10%
- Léčba:
 - 1. linie osimertinib od 1/2021 doposud



Skiagram hrudníku před léčbou 1/2021



Skiagram hrudníku na osimertinibu 1/2022

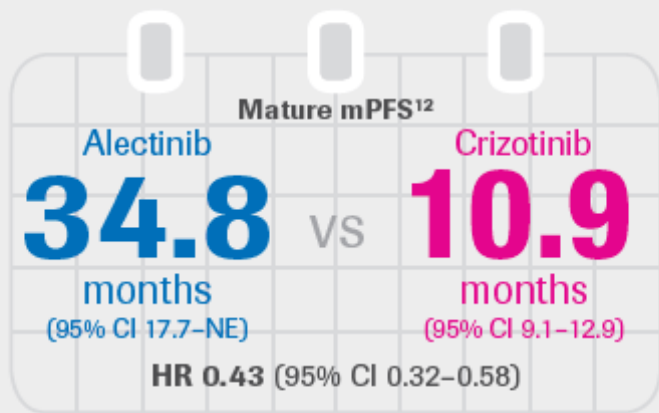
NSCLC: Léčba stadia IV ALK +

Alectinib: ASCO 2020 – summary

ALEX: Global, randomised phase III trial of alectinib vs crizotinib in advanced *ALK*+ NSCLC¹¹

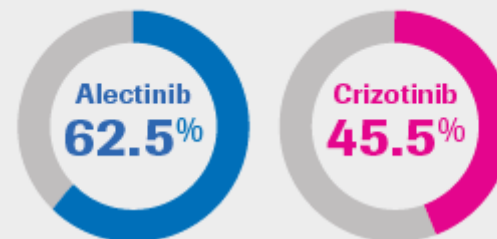
EFFICACY

3x longer efficacy benefit with alectinib vs crizotinib¹²



Consistent mPFS benefit in alectinib-treated patients, irrespective of CNS metastases at baseline^{12,13}

Clinically meaningful improvement in OS with alectinib vs crizotinib at 5 years¹²



OS remains immature (37% of events recorded)
Generally consistent across all patient subgroups



Patients still on study treatment at 5 years¹²
Alectinib: 34.9%
Crizotinib: 8.6%



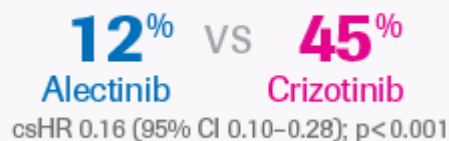
First study with a next-generation *ALK* TKI in first-line *ALK*+ NSCLC to have demonstrated a clinically meaningful improvement in both mPFS and OS vs crizotinib¹²

CNS PROTECTION AND EFFICACY

Superior CNS benefit with alectinib vs crizotinib¹¹



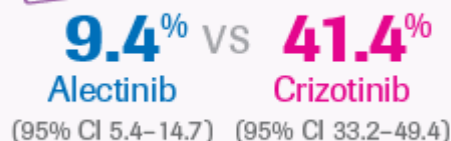
Treatment with alectinib led to an 84% reduction in risk of CNS progression (as the first progression event)¹¹



Alectinib protects against the development of new CNS metastases¹¹

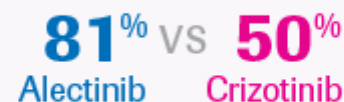


12 month CIR for CNS progression¹¹

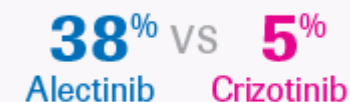


Alectinib treats existing CNS metastases at baseline¹¹

CNS ORR¹¹

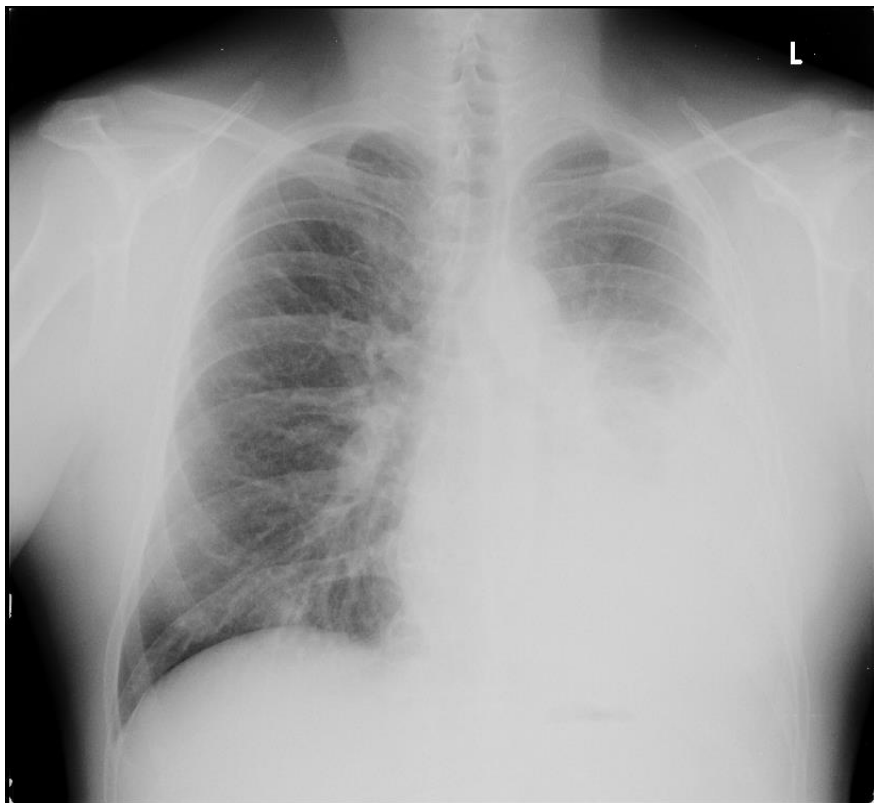


CNS CR¹¹

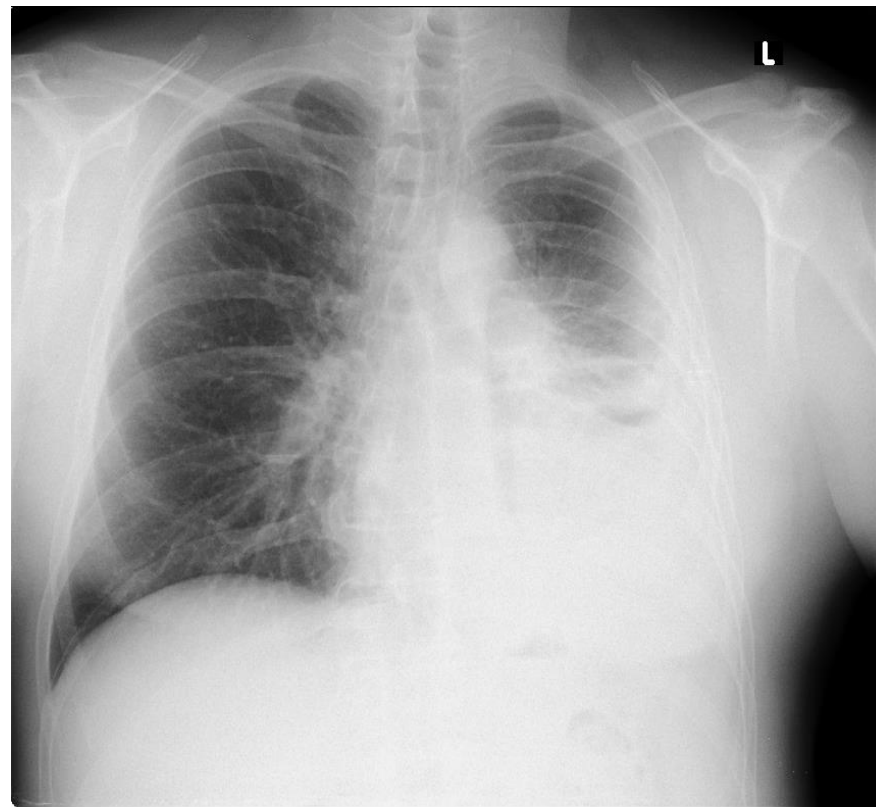


Kazuistika – alectinib

- Muž 63 let, exkuřák, arteriální hypertenze
- Dg: NSCLC vlevo, adenoca, T4N2M1a (PUL, PLEU), IVA st., EGFR wt, ALK ++ (potvrzeno FISH), ROS-1 neg, PD-L1 50%
- Léčba: 1. linie alectinib od 4/2022 doposud



Skiagram hrudníku před léčbou 4/2022



Skiagram hrudníku na alectinibu 5/2022

NSCLC: Léčba stadia IV imunoterapie

Algoritmus léčby mNSCLC v 1. linii v ČR (EGFR/ALK/ROS1 negativní)

PD-L1 = prediktivní a prognostický faktor pro IT

PD-L1 < 1%

SQ

nonSQ

IPI + NIVO +
CBDCA + pakli

IPI + NIVO +
platina + pem

PD-L1 1%-49%

SQ

nonSQ

PEMBRO +
CBDCA + pakli

IPI + NIVO +
CBDCA + pakli

PEMBRO +
platina + pem

IPI + NIVO +
platina + pem

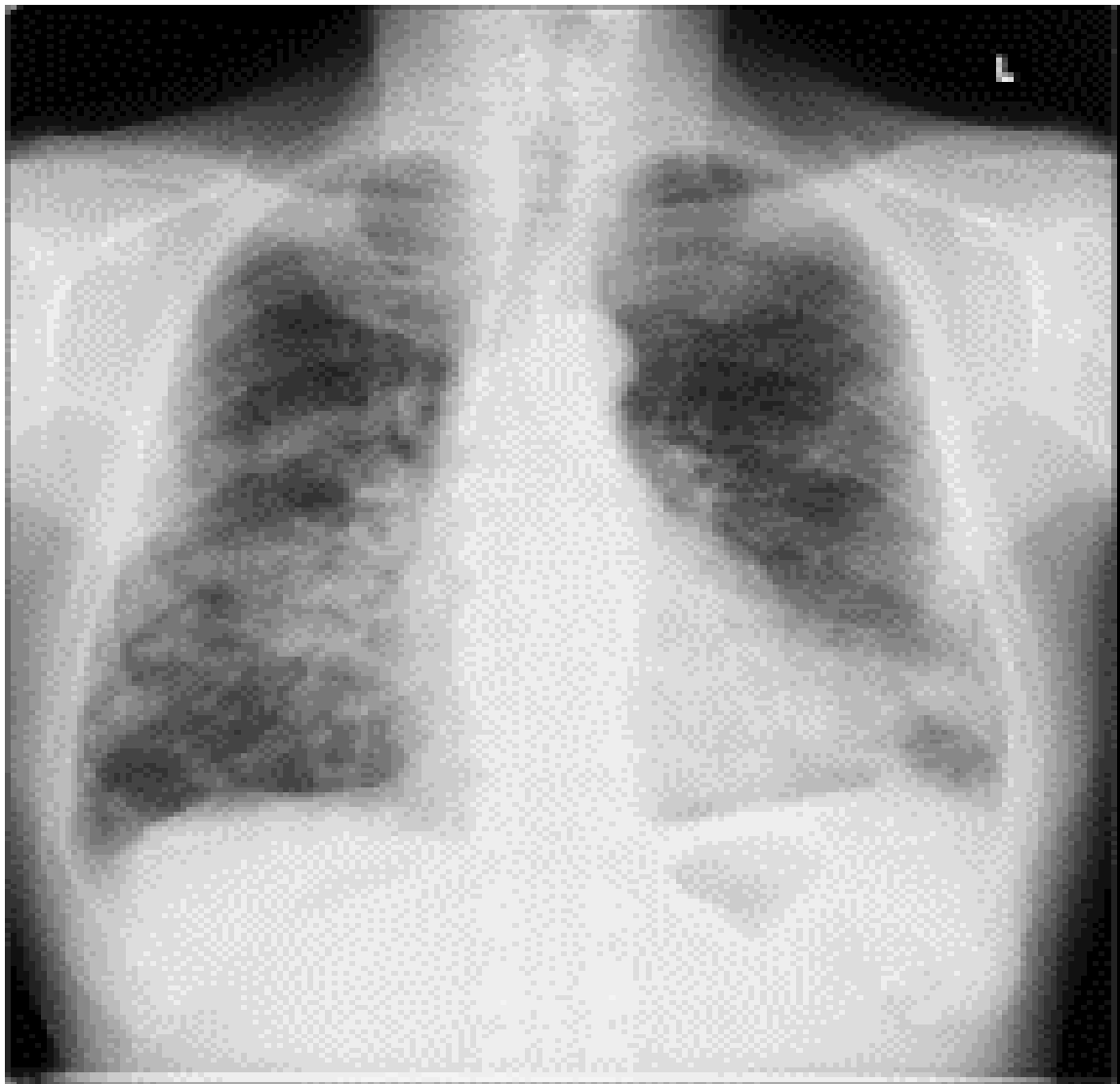
PD-L1 ≥ 50%

PEMBRO monoterapie

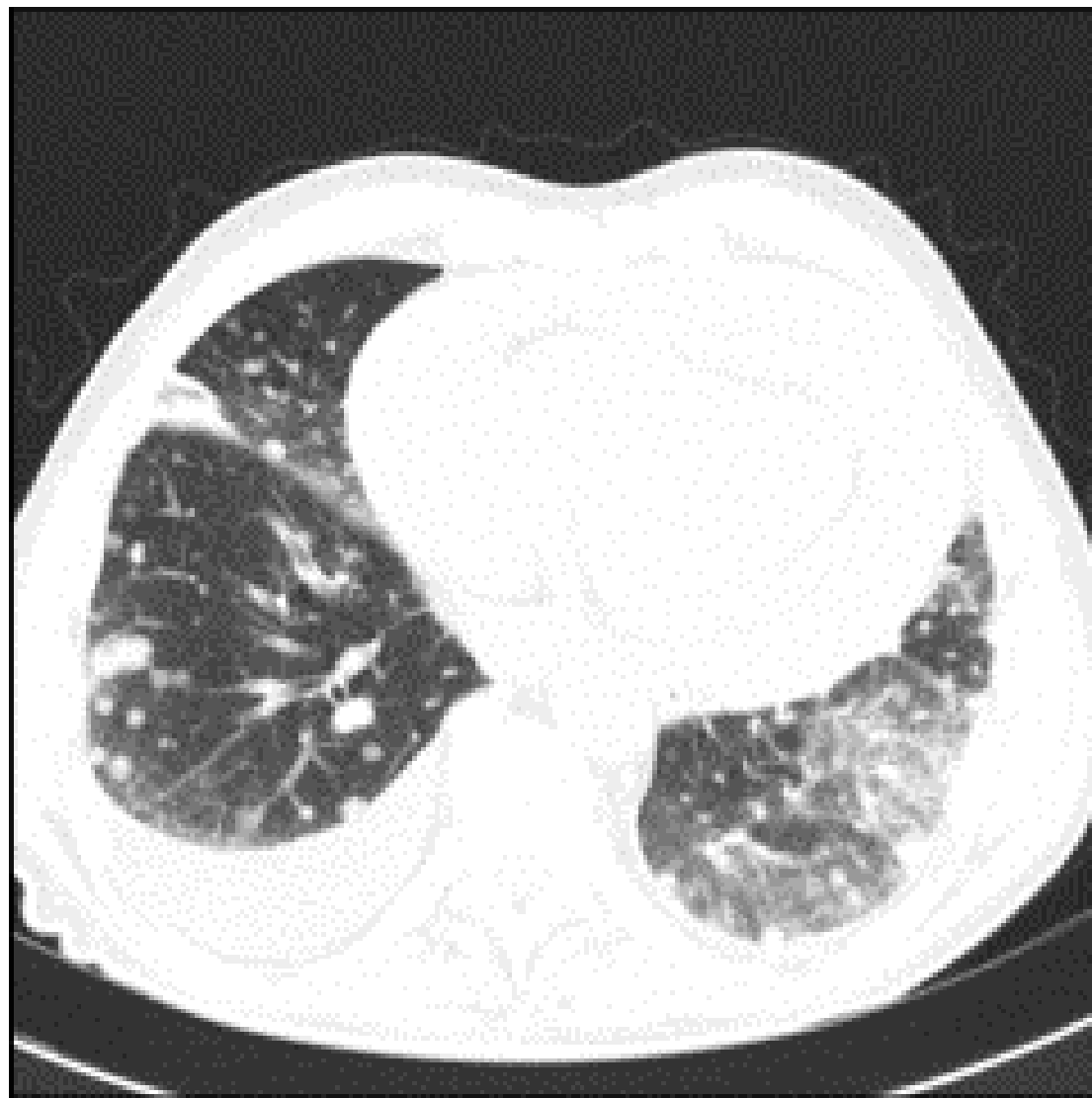
nonSQ:
PEMBRO + platina + pem

Kazuistika – pembrolizumab v monoterapii

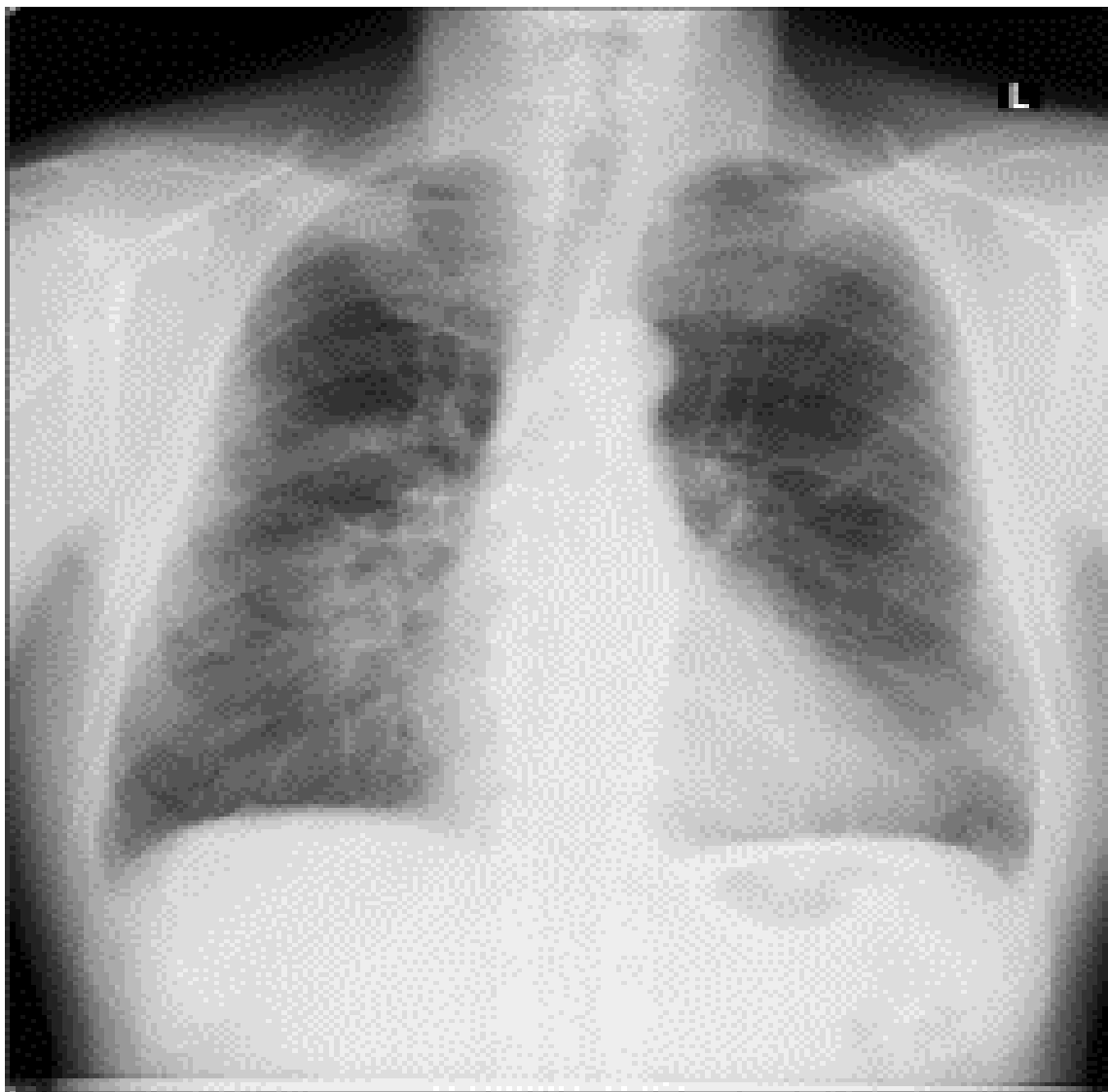
- 68letý muž, běloch, exkuřák
- OA: art. hypertenze
- Dg: NSCLC středního laloku vpravo, adenoca, T4N3M1c (PUL, PLEU, perikard), IV st., EGFR, ALK, ROS- 1 neg., PD-L1 90%
- Léčba:
 - Pembrolizumab v monoterapii
 - Podáno všech 35 cyklů
 - PR
 - Bez závažných NÚ



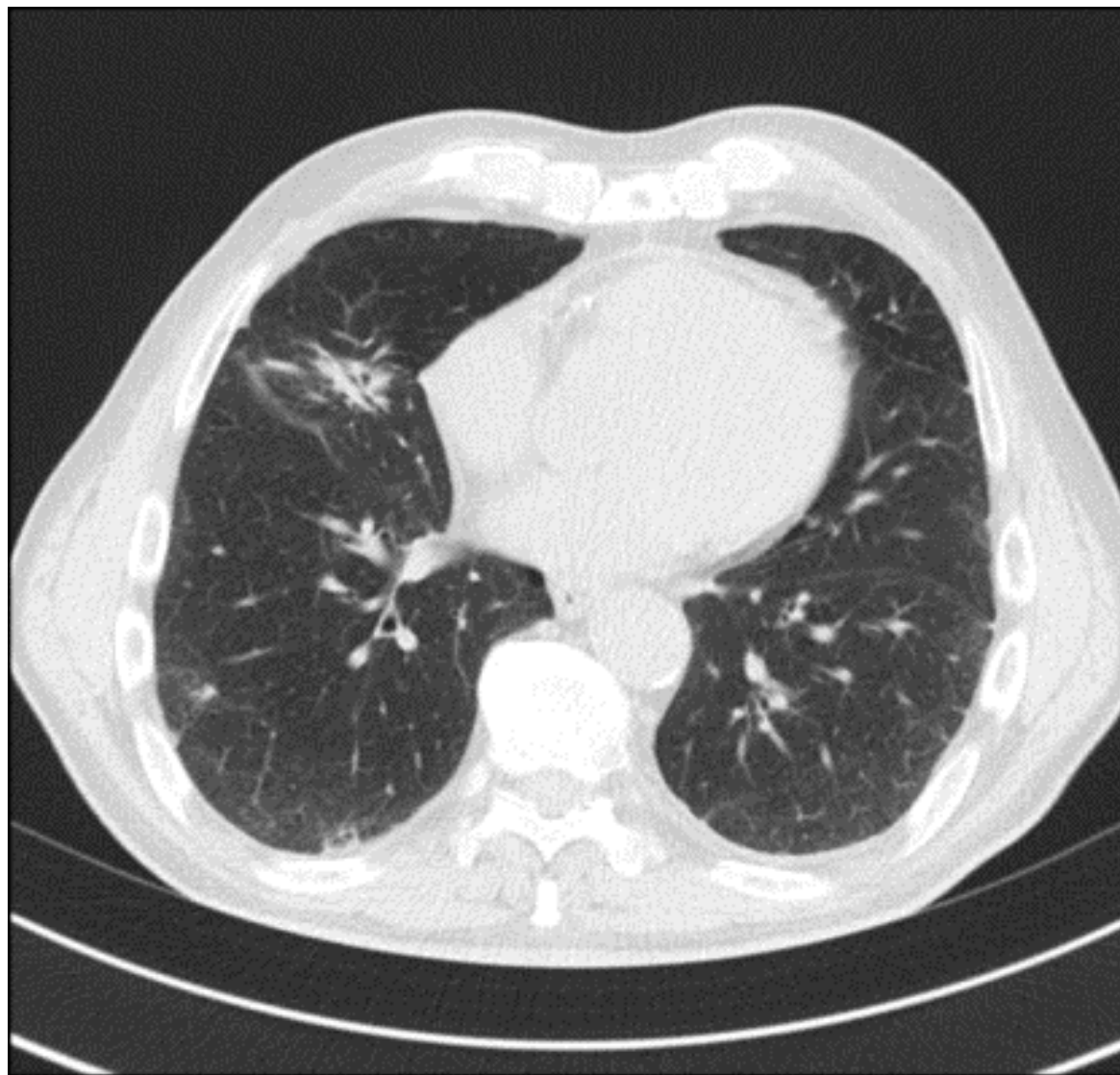
Skiagram hrudníku před léčbou



CT hrudníku před léčbou



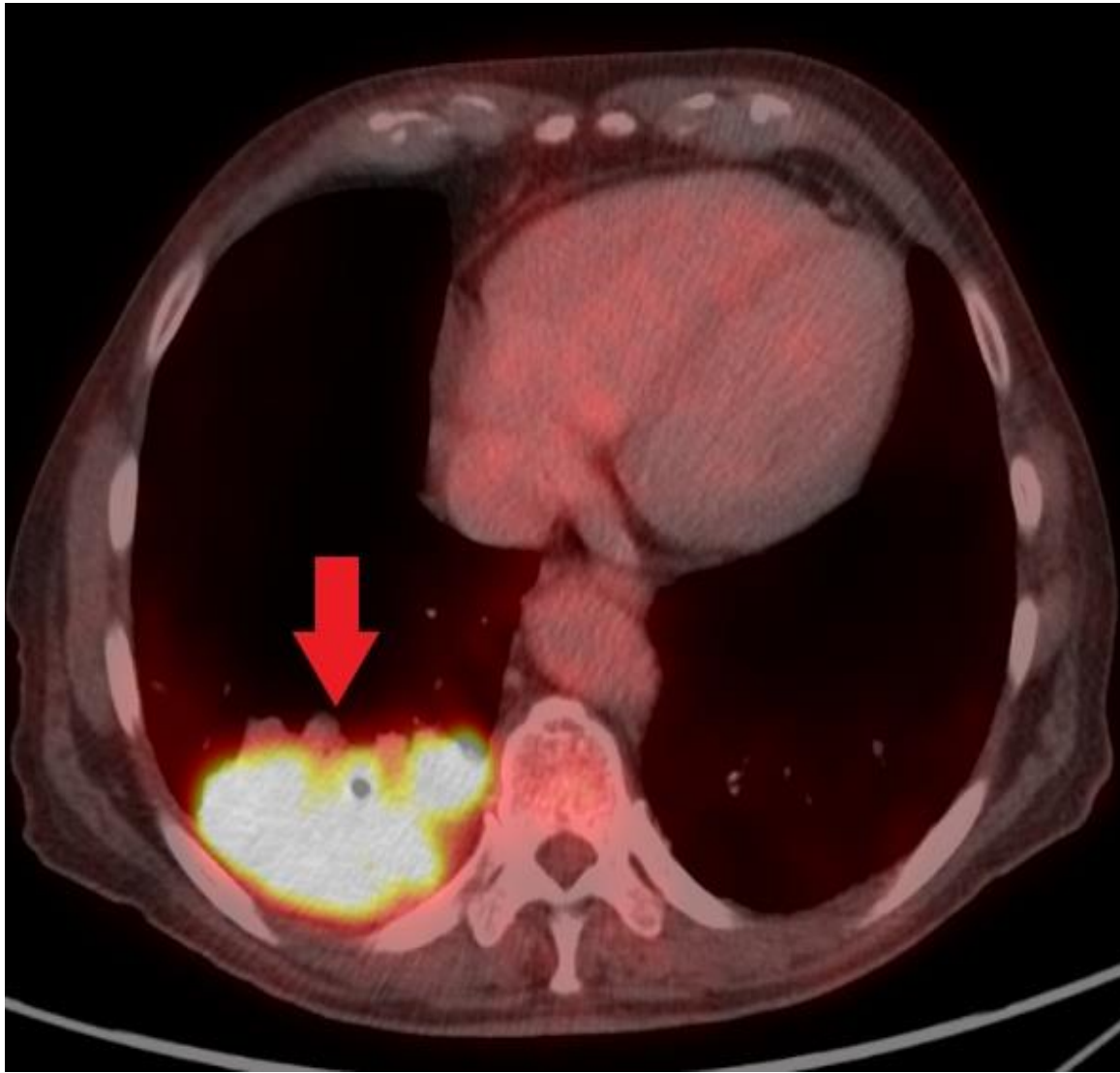
Skiagram hrudníku po 35. cyklu pembrolizumabu



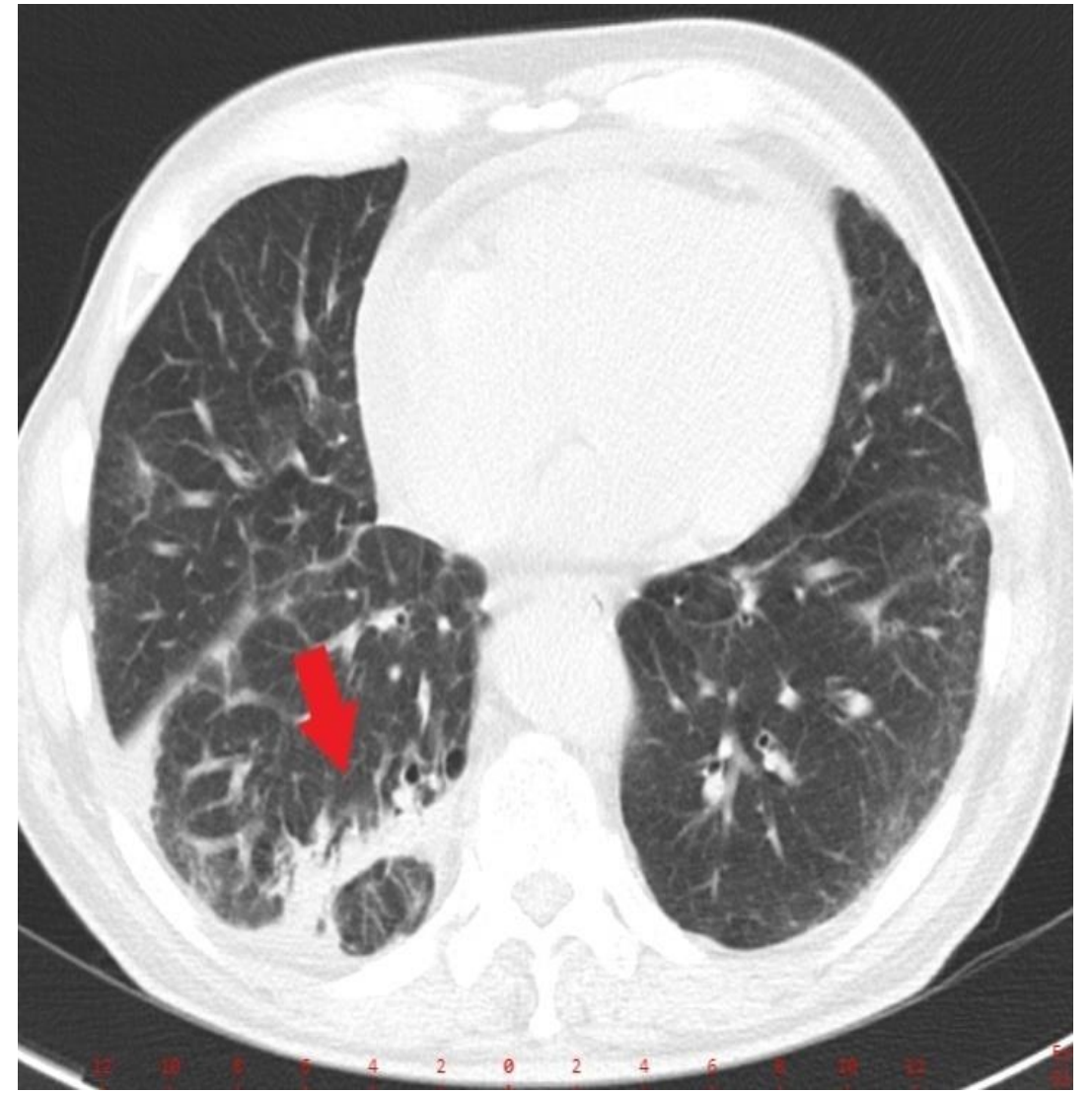
CT hrudníku po 35. cyklu pembrolizumabu

Kazuistika – pembrolizumab combo

- 86letý muž, běloch, kuřák
- OA: arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie, glaukom, extirpace bazaliomu na hlavě 2010
- Dg: NSCLC dolního laloku vpravo , adenoca, T4N3M1a (PUL), IVA st., EGFR, ALK, ROS1 negativní, PD-L1 5%
- Léčba:
 - Pembrolizumab + CHT (CBDCA, pemetrexed) od 10/2020
 - Po 4. cyklu anémie, GIT obtíže- dál pembrolizumab monoterapie
 - PR
 - T.č. 22. cyklus



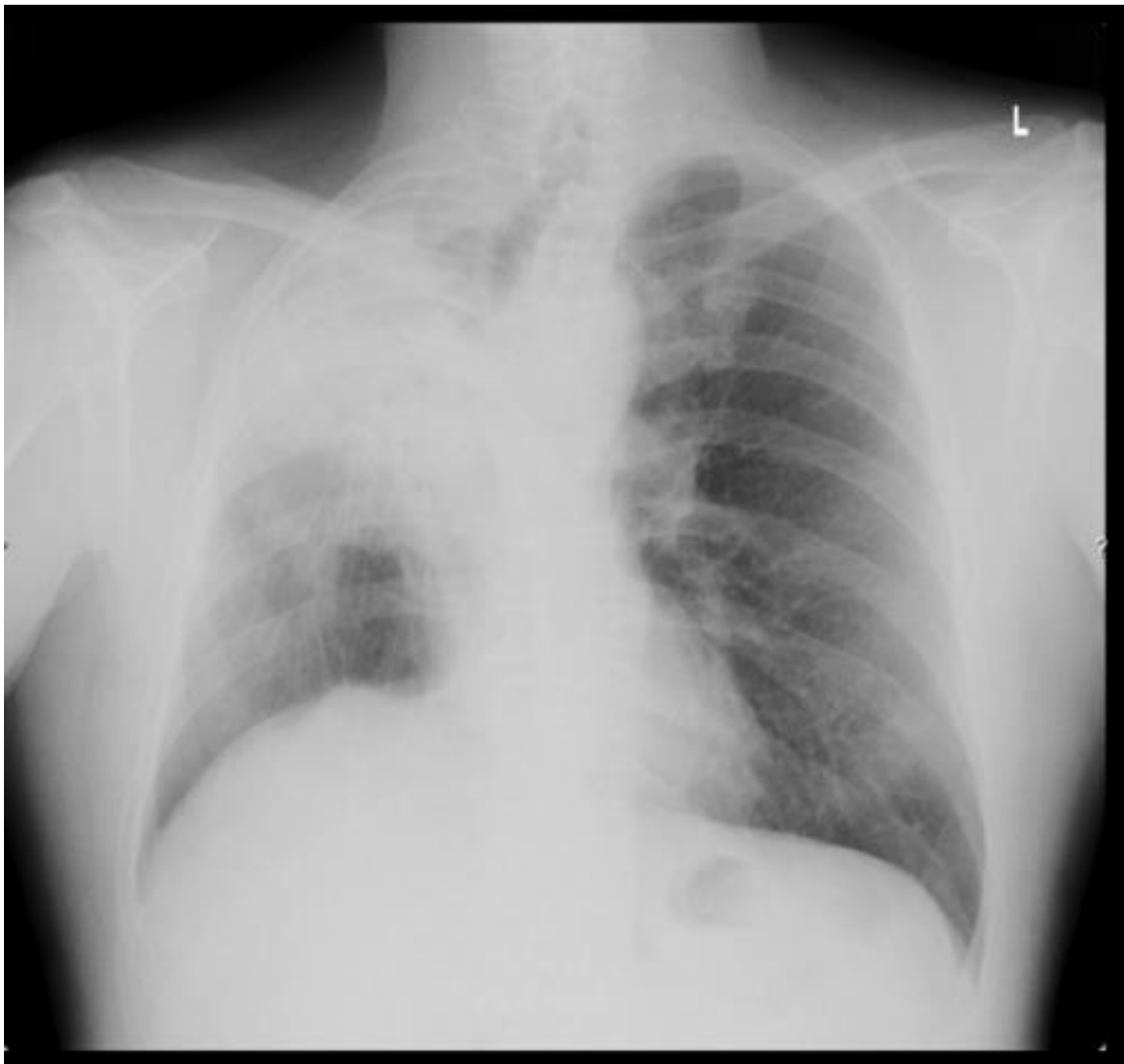
Vstupní PET CT 8/2020 (vysoce FDG avidní periferní plicní tumor v pravém dolním plicním laloku)



Kontrolní CT hrudníku 4/2022 (výrazná PR)

Kazuistika – nivolumab + ipilimumab + 2 cykly CHT

- 71letý muž, běloch, exkuřák
- OA: porucha glukózové tolerance, arteriální hypertenze, adenom močového měchýře, chronická okluze ACl l.sin.
- Dg: NSCLC vpravo, bez bližšího určení, T4N3M1b (BRA), IVA st., EGFR , ALK, ROS1 negativní, PD-L1 0%
- Léčba:
 - Stp. LGK solit meta mozečku NNH
 - 1. linie léčby nivolumab + ipilimumab + CBDCA + taxol, t.č. C2



Vstupní skiagram hrudníku 3/2022

SCLC (malobuněčný plicní karcinom)

- Rychlý růst a metastazování
- Častěji paraneoplastické projevy
- Dělení pro praxi:
 - **Limitované stadium (LD)** = SCLC ohraničený na jedno plicní křídlo a radioterapii lze tak provést v jednom ozařovacím poli
 - **Extenzivní stadium (ES)** = všechny ostatní formy SCLC, u kterých nelze radioterapii provést v jednom ozařovacím poli
- 70 % SCLC zachyceno v extenzivním stadiu
- ES – SCLC: medián OS (celkového přežití) mezi 8-10 měsíci
- ES – SCLC: četnost 5letého přežití: 1-2 % pacientů

Léčba

- LD – SCLC:
 - Konkomitantní chemoradioterapie (4-6 cyklů platinový derivát + etoposid, zahájení RT nejpozději po C2 CHT normofrakcionace 60-66 Gy 6-7 týdnů)
 - Sekvenční CHTRT pokud konkom. CHTRT pro pacienta neúnosná
 - PCI
- ES – SCLC:
 - chemoterapie (4-6 cyklů platinový derivát + etoposid)



SCLC I. dx.- LD v době dg. 1/2018



Kontrolní skiagram hrudníku po C1 CHT