

# DIAGNOSTYKA I LECZENIE NOWOTWORÓW KLATKI PIERSIOWEJ



**Sebastian Ochenduszo**

Katedra i Klinika Onkologii  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu  
Jagiellońskiego

# Rak płuca

- ▣ Krajowy Rejestr Nowotworów: rocznie rak płuca rozpoznawany jest u ok. 16 tys M i ok. 5 tys K
- ▣ Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów w powodu nowotworów złośliwych

# Epidemiologia nowotworów w Polsce

## MEŹCZYŹNI

zachorowania	zgony
1. Rak płuca	1. Rak płuca
2. Rak j.grubego	2. Rak j.grubego
3. Rak prostaty	3. Rak prostaty
4. Rak pęch. mocz.	4. Rak żołądka
5. Rak żołądka	5. Rak pęch. mocz.
6. Rak nerki	6. Rak trzustki

## KOBIETY

zachorowania	zgony
1. Rak piersi	1. Rak płuca
2. Rak j.grubego	2. Rak piersi
3. Rak płuca	3. Rak j.grubego
4. Rak trzonu macicy	4. Rak jajnika
5. Rak szyjki macicy	5. Rak szyjki macicy
6. Rak jajnika	6. Rak trzustki

# Rak płuca – etiologia i czynniki ryzyka

- ▣ **Palenie papierosów** (87% raków płuca); wypalanie 1 paczki pap/dobę = wzrost ryzyka zachorowania ok. 20x; zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko zachorowania, ale znacząco dopiero po 5 latach a utrzymuje się podwyższone przez ok. 25 lat po zaprzestaniu palenia
- ▣ **Palenie bierne** – wzrost ryzyka zachorowania ok. 30%
- ▣ **Narażenie na azbest** – papierosy+azbest = wzrost ryzyka ok. 90x
- ▣ **Pył radioaktywny** – górnicy z kopalni uranu

# Rak płuca – skryning

- ▣ Obecnie skryning u bezobjawowych osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka płuca z powodu palenia papierosów lub narażenia zawodowego **nie jest zalecany**
- ▣ **National Lung Screening Trial (NLST)** w USA przerwany po 8 latach - skryning ciężkich palaczy przy pomocy **niskodawkowej helikalnej TK** **znamiennie zredukował** **częstość zgonów z powodu raka płuca** w porównaniu do skryningu przy pomocy RTG kl.p

# SKRYNING RAKA PŁUCA

## The National Lung Screening Trial (NLST)

pacjenci z  
wysokim ryzykiem  
rozwoju raka  
płuca:

- Pacjenci 55-74 rż
- co najmniej 30 p/  
lat
- gdy byli palacze -  
przestali palić w  
ciągu ostatnich 15  
lat

n=53454

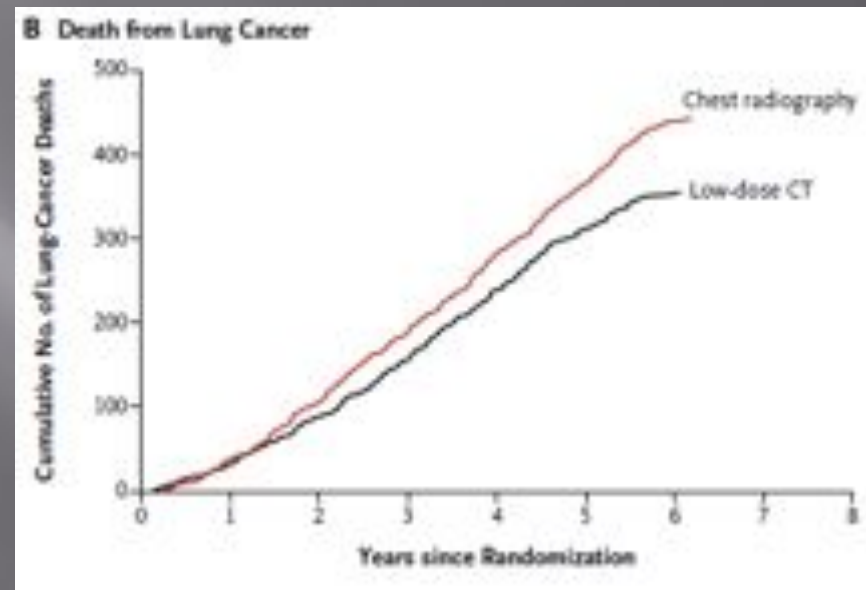
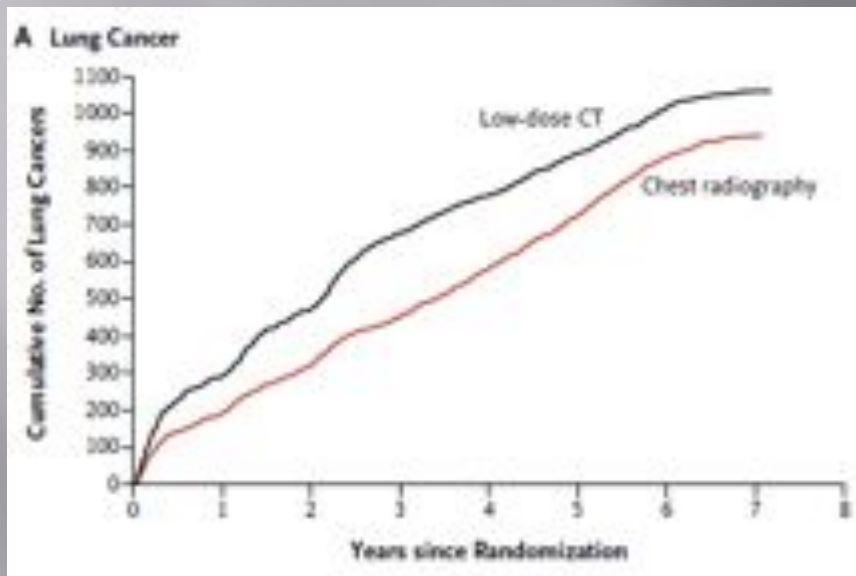
R

Niskodawkowa TK  
1x/rok

RTG kl.piersiowej (PA)  
1x/rok

# SKRYNING RAKA PLUCA

The National Lung Screening Trial (NLST)



# SKRYNING RAKA PŁUCA

**ZALECENIA NCCN (National Comprehensive Cancer Center) (kat.2A: oparte na dowodach niższej rangi, ale jednolity konsensus NCCN uważa interwencję za właściwą)**

- ▣ NCCN zaleca badanie przesiewowe raka płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka
- ▣ Grupa wysokiego ryzyka:
  - kat 1. - 55-74rż, wywiad 30 p/lat lub rzucili palenie w ciągu ostatnich 15 lat
  - kat 2B - co najmniej 50 lat i co najmniej 20 p/lat palenia + 1 dodatkowy czynnik ryzyka (inny niż palenie bierne)
- ▣ Rutynowe badania przesiewowe nie są zalecane u chorych niskiego i pośredniego ryzyka
- ▣ Osoby wysokiego ryzyka bez guzka płuca w wyjściowym badaniu TK → coroczna niskodawkowa TK przez 3 lata i do 74rż
- ▣ Osoby wysokiego ryzyka z litym lub częściowo litym guzkiem płuca w wyjściowym badaniu TK powinni mieć kolejne niskodawkowe TK z częstością zależną od wymiarów guzka
- ▣ Guzki rosnące podczas obserwacji powinny być resekowane
- ▣ Guzki >8mm → wykonać PET/TK; gdy wynik pozytywny w kier. Ca → biopsja lub wycięcie



# SKRYNING RAKA PŁUCA

## ZALECENIA NCCN (kat.2A )

- ▣ Lity guzek wewnątrzskrzelowy → ponowna niskodawkowa TK za 1 miesiąc, bezpośrednio po silnym kaszlu. Guzek nadal obecny → bronchoskopia
- ▣ Częstość badań przesiewowych zależna od wielkości guzka u pacjentów wysokiego ryzyka jest różna dla zmian typu mlecznego szkła, guzka o typie mlecznego szkła i guzka nieelitego.
- ▣ Wycięcie guzków, które rosną lub stają się lite lub częściowo lite
- ▣ Aktywni palacze powinni być zachęceni do rzucenia palenia

# Rak płuca – objawy

- ▣ Kaszel – u ok. 80% objawowych pacjentów
- ▣ Duszność, stridor, krwioplucie,
- ▣ Zapalenie płuc – obstrukcja oskrzela
- ▣ Wyсіk opłucnowy, tamponada serca
- ▣ Ból w kl.p.
- ▣ Ból ramienia i barku – guz Pancoasta; ucisk na splot ramienny
- ▣ Zespół Hornera – guz Pancoasta; myosis, ptosis, enophthalmus
- ▣ Jednostronne porażenie przepony – porażenie n.przeponowego
- ▣ Chrypka – naciek n.krtaniowego wstecznego
- ▣ Zespoły paraneoplastyczne
- ▣ Palce pałeczkowate
- ▣ Osteoartropatia przerostowa
- ▣ Zespół żyły próżnej górnej

# Porażenie n.przeponowego



# Zespół ż.próżnej górnej



## **OBJAWY:**

- Obrzęk kończyn górnych, zaczerwienienie twarzy, obrzęk powiek
- Ewentualnie: stridor, chrypka, dysfagia
- Gdy narasta powoli → kolaterale na ścianie klatki piersiowej
- Bóle głowy, zasłabnięcia, omdlenia

## **PRZYCZYNY:**

- 1.RAK PŁUCA
- 2.RAK PIERSI
- 3.PIERWOTNY CHŁONIAK ŚRÓDPIERSIA
- 4.GRASICZAK
- 5.CHŁONIAK LIMFOBLASTYCZNY
- 6.NOWOTWORY ZARODKOWE
- 7.ZAKRZEPICA ŻGG (cewnik centralny)

# Zespół ż. prz. górnej

▣ **DIAGNOSTYKA:** TK, MRI

▣ **LECZENIE:**

1. Zawsze jest czas na wykonanie **biopsji!!!**

2. Stentowanie wewnątrznaczyniowe

3. **CHEMIOTERAPIA:** rak płuca (głównie drobnokomórkowy), chłoniaki, nowotwory zarodkowe)

4. **RADIOTERAPIA:** standardowe postępowanie w raku niedrobnokomórkowym

5. Gdy objawy zagrażające życiu (niewydolność oddechowa) → **RADIOTERAPIA**

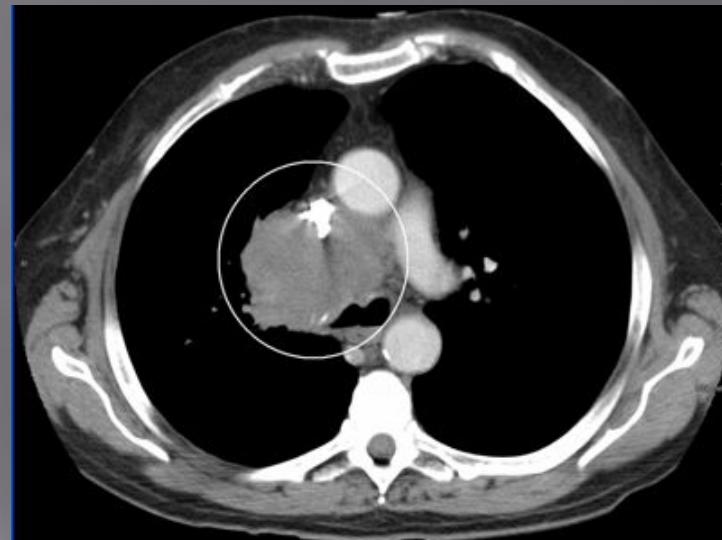
6. **LECZENIE WSPOMAGAJĄCE:**

- STERYDY (dexaven, dexamethazon) – skuteczność niejednoznaczna

- leki odwadniające : Furosemid

- leki p/zakrzepowe : HDCz

7. Gdy zakrzepica CVC → leczenie trombolityczne



# Guz Pancoast'a



# Palce pałeczkowate



# Osteoartropatia przerostowa



- Bolesne zmiany najczęściej w okolicy kolan i kostek
- Odokostnowe tworzenie nowej kości (periostoza)
- Razem z palcami pałeczkowatymi



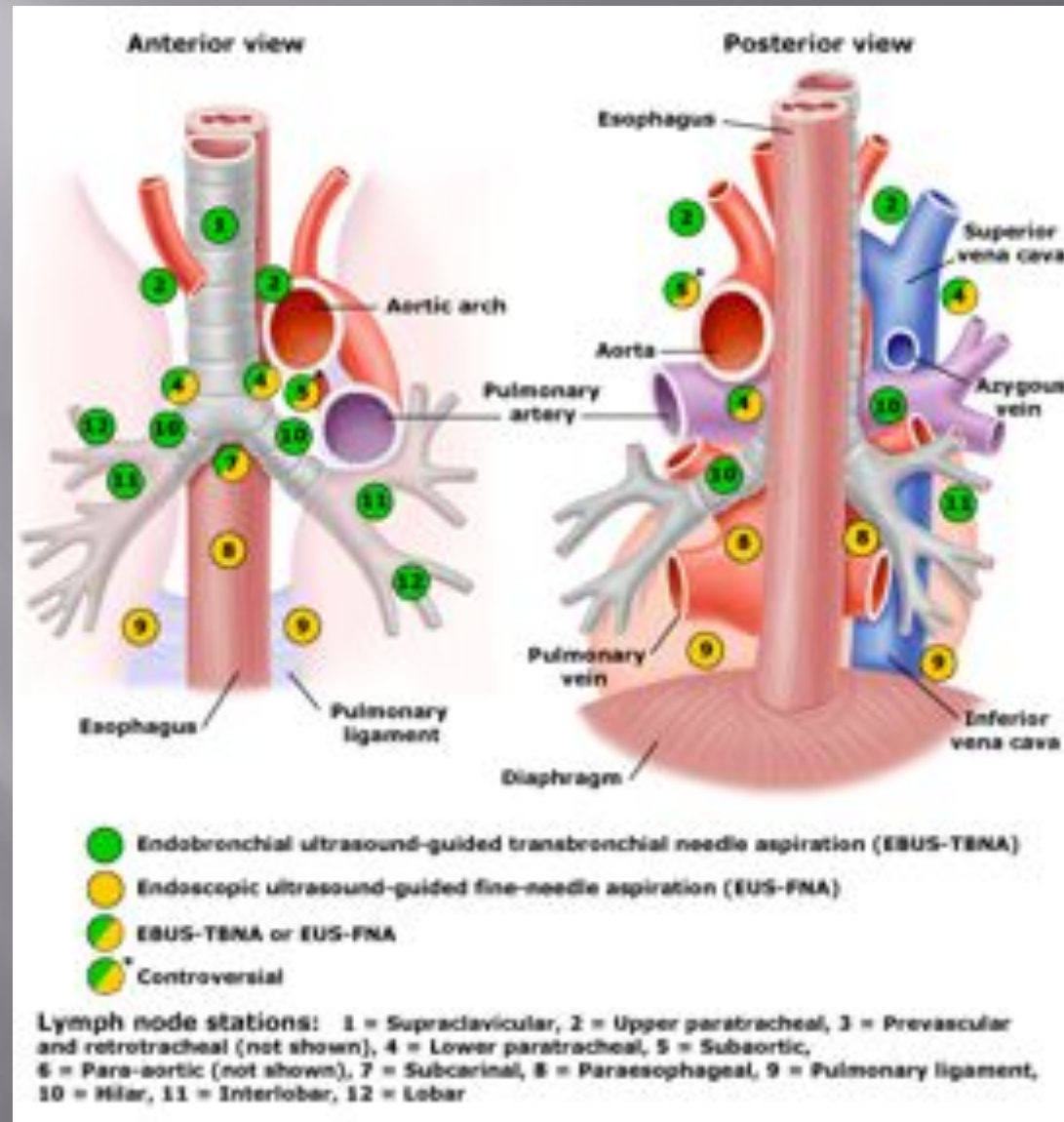
# Rak płuca – diagnostyka i staging

- **Wywiad i badanie fizykalne**
- **RTG kl.p.** – bad wstępne; nie widać guzów centralnych i guzów Pancoasta
- **TK od dolnego poziomu szyi do poziomu nerek** (wątroba i nadnercza); ocena ww chł śródpiersiowych – nie każdy powiększony w chł jest przerzutowy (zapalenie płuc) i nie każdy przerzutowy w chł jest powiększony (15-20% < 1cm)
- **PET** – wyższa skuteczność niż TK w ocenie ww chł śródpiersia; ocena resekcyjności guza (przerzuty odległe)
- **Pobranie materiału tkankowego:**
  - **cytologia plwociny:** czułość jedynie 65-80%
  - **guzy centralne** – bronchoskopia (biopsja, popłuczyny, wymaz), bronchoskopia fluorescencyjna (wyższa czułość)
  - **guzy obwodowe** – biopsja pod kontrolą TK, USG; w wielu przypadkach potwierdzenie operacyjne
  - **torakocenteza** – w przypadku płynu w jamie opłucnowej, w osierdziu

# Rak płuca – diagnostyka i staging

- ▣ **Mediastinoskopia** – biopsja ww chł ścią őródpiersia (raki st. N2 mogą odnosić korzyści z leczenia neoadjuwantowego)
- ▣ **EBUS** (ultrasonografia dooskrzelowa) i **EUS** (ultrasonografia doprzetykowa) – pozwalają na ocenę guza oraz biopsję przeztchawiczą, przezoskrzelową i przezprzetykową ww chł
- ▣ **Torakoskopia i torakocenteza** – gdy rozsiew na opłucną, wysięk w jamie opłucnowej
- ▣ **Testy wydolności oddechowej** – przed operacją i radioterapią

# Rak płuca – ocena ww chł śródpiersia



# Rak płuca – staging

<b>T<sub>x</sub></b>	Nie można ocenić guza pierwotnego albo w ślinie lub popłuczynach oskrzelowych stwierdza się obecność komórek nowotworu złośliwego, ale guz jest niewidoczny w badaniach obrazowych oraz w badaniu bronchoskopowym.
<b>T<sub>0</sub></b>	Nie stwierdza się guza pierwotnego.
<b>T<sub>is</sub></b>	rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> )
<b>T<sub>1</sub></b>	największy wymiar guza $\leq 3$ cm, guz otoczony przez miąższ płuca lub opłucną płucną, bez cech naciekania oskrzeli większych niż płatowe w badaniu bronchoskopowym (tj. bez naciekania oskrzela głównego) <sup>a</sup>
<b>T<sub>1a</sub></b>	największy wymiar guza $\leq 2$ cm
<b>T<sub>1b</sub></b>	największy wymiar guza $> 2$ cm i $\leq 3$ cm
<b>T<sub>2</sub></b>	największy wymiar guza $> 3$ cm i $\leq 7$ cm lub obecność jakiegokolwiek z następujących cech nowotworu: - naciekanie oskrzela głównego w odległości 2 cm lub więcej od ostrogi tchawicy; - naciekanie opłucnej płucnej (PL1 lub PL2) <sup>b</sup> ; - jednoczesne występowanie niedodmy lub zapalenia płuc wynikającego z zamknięcia oskrzela, które obejmuje rejon wnęki płuca, ale nie całe płuco
<b>T<sub>2a</sub></b>	największy wymiar guza $> 3$ cm i $\leq 5$ cm
<b>T<sub>2b</sub></b>	największy wymiar guza $> 5$ cm i $\leq 7$ cm

# Rak płuca – staging

<b>T3</b>	największy wymiar guza >7 cm lub guz bezpośrednio naciekający jakąkolwiek z wymienionych struktur: opłucną ścienną pokrywającą ścianę klatki piersiowej (PL3) <sup>b</sup> (w tym guzy Pancoasta niespełniające kryteriów pozwalających na zakwalifikowanie ich jako T4), przeponę, nerw błędny, opłucną śródpiersiową, ścianę worka osierdziowego lub guz zlokalizowany w oskrzeli głównym (mniej niż 2 cm od ostrogi tchawicy, ale bez jej naciekania) lub jednoczesne występowanie niedodmy albo zapalenia płuc wynikającego z zamknięcia oskrzela obejmującego całe płuco lub odrębne ognisko(-a) nowotworu w obrębie tego samego płata płuca
<b>T4</b>	dowolnej wielkości guz naciekający jakąkolwiek z wymienionych struktur: śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy oraz odrębne ognisko(-a) nowotworu w innym płacie płuca po tej samej stronie <sup>c</sup>
<p><sup>a</sup> Rzadko występujący, powierzchownie szerzący się guz dowolnej wielkości, którego składowa naciekająca jest ograniczona do ściany oskrzela i sięga do oskrzela głównego także klasyfikuje się jako T1a.</p> <p><sup>b</sup> Naciekanie opłucnej płucnej definiuje się jako naciekanie nowotworu dochodzący do powierzchni opłucnej płucnej lub naciekanie przechodzący poza warstwę włókien elastycznych; definicje cechy PL0, PL1, PL2 i PL3 podano w uwagach do nowej klasyfikacji.</p> <p><sup>c</sup> W przypadku guza Pancoasta naciekającego trzon kręgu lub kanał kręgowy, obejmującego naczynia podobojczykowe, lub wyraźnego naciekania górnych gałęzi splotu ramiennego (C8 lub wyżej), guz należy zakwalifikować jako T4.</p>	

# Rak płuca – staging

<b>NX</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
<b>N1</b>	Stwierdza się przerzuty w okołoskrzelowych węzłach chłonnych lub węzłach chłonnych wnęki płuca i wewnątrzplucnych po tej samej stronie co guz, włączając w to bezpośrednie naciekanie węzłów przez nowotwór.
<b>N2</b>	Stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersiowych po tej samej stronie co guz pierwotny lub węzłach chłonnych rozwidlenia tchawicy.
<b>N3</b>	Stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersiowych, wnęki płuca po stronie przeciwnej; węzłach chłonnych wzdłuż mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie co guz lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych.
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
<b>M1</b>	Stwierdza się przerzuty odległe.
<b>M1a</b>	odrębne ognisko nowotworu w płacie płuca po przeciwnej stronie niż guz pierwotny wraz z towarzyszącymi guzkami opłucnowymi lub nowotworowym wysiękiem w opłucnej albo osierdziu <sup>a</sup>
<b>M1b</b>	Stwierdza się przerzuty odległe.

<sup>a</sup> W większości przypadków wysięk opłucnowy (osierdziowy) towarzyszący rakowi płuca spowodowany jest obecnością nowotworu. Jednak w przypadku nielicznej grupy chorych w wielokrotnie powtarzanych badaniach cytologicznych płynu opłucnowego (osierdziowego) nie znajduje się komórek nowotworu, a sam płyn nie jest krwisty i nie ma charakteru wysięku. W takiej sytuacji, przy zbieżnej ocenie klinicznej, podczas ustalania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu wysięk można wyłączyć z branych pod uwagę elementów i cechę M ocenić jako M0.

# Rak płuca – staging

7th Edition T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

Zmiany operacyjne –  
leczenie radykalne

Zmiany nieoperacyjne  
(guz miejscowo  
zaawansowany) – leczenie  
radykalne potencjalnie  
możliwe

Przerzuty odległe –  
leczenie paliatywne

Stopnie zaawansowania przy rozpoznaniu:

I ok. 10%

II ok. 20%

III ok. 30%

IV ok. 40%

# Rak płuca – histologia

```
graph TD; A[Rak płuca – histologia] --> B[Rak niedrobnokomórkowy NDRP (87%)]; A --> C[Rak drobnokomórkowy DRP (13%)];
```

Rak  
niedrobnokomórkowy  
NDRP (87%)

Rak drobnokomórkowy  
DRP (13%)



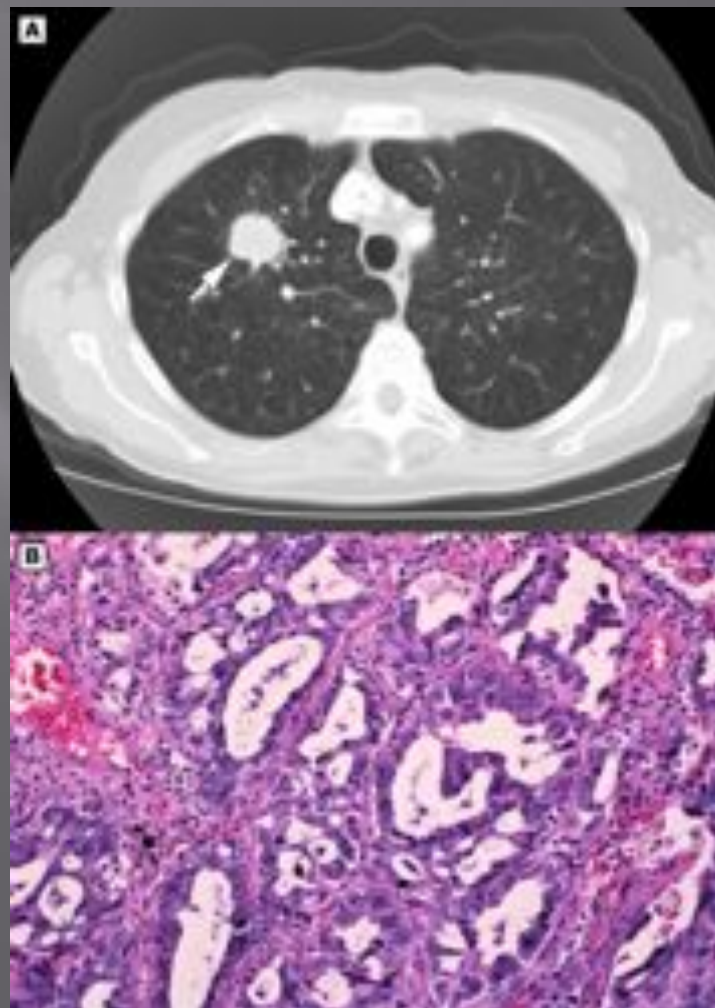
# Rak płuca niedrobnokomórkowy – histologia

Typy	Odmiany
<p><b>Rak gruczołowy ok. 40-50% (najczęstszy typ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zrazikowy</li> <li>- brodawkowaty</li> <li>- oskrzelikowo-pęcherzykowy (bez lub z wydzielaniem śluzu, mieszany bez lub z wydzielaniem śluzu, nieokreślony)</li> <li>- lity z wydzielaniem śluzu</li> <li>- gruczołowy z podtypami mieszanymi i odmianami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Torbielakogruczołak śluzowy</li> <li>- Sygnetowatokomórkowy</li> </ul>
<p><b>Rak płaskonabłonkowy</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jasnokomórkowy</li> <li>- Brodawkowaty</li> <li>- Jasnokomórkowy</li> <li>- Z drobnych komórek</li> <li>- Podstawnokomórkowy</li> </ul>
<p><b>Rak wielkokomórkowy</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Z cechami neuroendokrynności</li> <li>- mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności</li> <li>- Podstawnokomórkowy</li> <li>- Lymphoepithelioma</li> <li>- jasnokomórkowy</li> <li>- Z fenotypem prążkowanokomórkowym</li> </ul>
<p><b>Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy</b></p>	
<p><b>Raki pleomorficzne</b> z różnicowaniem rzeżakomomięśniakowym, elementami mięsaka wrzcionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego</p>	
<p><b>Rakowiaki (ok. 25% rozwija się w płucach)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- typowy</li> <li>- atypowy</li> </ul>
<p><b>Raki z gruczołów typu śliniankowego</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- śluzowonaskórkowy</li> <li>- gruczołowo-torbielowaty</li> <li>- inne</li> </ul>
<p><b>Raki niesklasyfikowane</b></p>	

# NDRP – histologia

## ▣ GRUCZOLAKORAK

- najczęstszy typ NDRP
- najczęstszy typ NDRP u niepalących i byłych palaczy
- najczęstszy typ u kobiet
- zazwyczaj guzy obwodowe,
- często brak objawów
- duża tendencja do przerzutowania
- Najczęściej związany z tzw. **mutacjami aktywującymi EGFR** (*Epidermal Growth Factor Receptor*)



# NDRP – histologia

## ▣ RAK PŁASKONABŁONKOWY

- lokalizacja centralna
- przerzutuje do regionalnych ww chł
- tendencja do rozwoju lokoregionalnego
- rozpad – jamy wewnątrz guza



## ▣ RAK WIELKOKOMÓRKOWY

- duże zmiany obwodowe
- przerzuty do reg.ww chł i odległe



# NDRP – zasady leczenia radykalnego

## 1. LECZENIE OPERACYJNE: st. IA, IB, IIA, IIB, IIIA

### LECZENIE POOPERACYJNE:



```
graph TD; A[LECZENIE POOPERACYJNE] --> B[CHEMIOTERAPIA UZUPELNIAJACA]; A --> C[RADIOTERAPIA uzupełniająca];
```

**CHEMIOTERAPIA  
UZUPELNIAJĄCA** (3-4  
cykle):  
w stopniach **IIA, IIB, IIIA**  
(guz >5 cm lub zajęte ww  
chłonne N1,N2)

**RADIOTERAPIA  
uzupełniająca**  
- gdy wąskie/ dodatnie  
marginesy resekcji guza  
- lub ewentualnie przy  
zajęciu ww chłonnych  
śródpiersia (N2)

# NDRP – zasady leczenia radykalnego

st. IIIA N2 (przerzuty w ww chłonnych śródpiersia) – brak standardu postępowania:



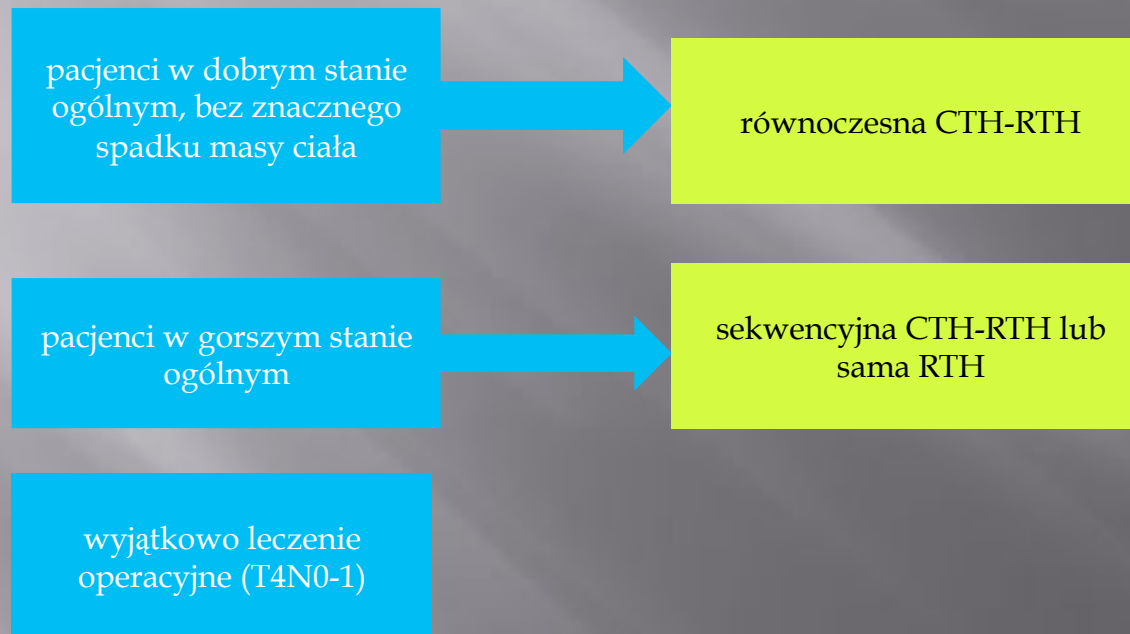
# NDRP – zasady leczenia

## ▣ LECZENIE CHIRURGICZNE

- resekcja anatomiczna = lobektomia: usunięcie całego płata zawierającego guz
- niekiedy konieczne wykonanie bilobektomii lub pneumonektomii
- VATS – *video-assisted thoracoscopic surgery*: guzy obwodowe 4-6cm, bez adenopatii wnękowej i śródpiersiowej
- standardowa operacja raka płuca obejmuje sampling lub usunięcie ww chł śródpiersiowych (N2, N3)

# NDRP – zasady leczenia

## ▣ St. IIIB – zmiany nieoperacyjne



## ▣ **stopień IV:** leczenie paliatywne - chemioterapia

# NDRP – zasady leczenia

## RADIOTERAPIA W NDRP

### RADIOTERAPIA KONFORMALNA

Jako **RADYKALNE** leczenie chorych nieoperacyjnych z powodów medycznych lub braku zgody na operację

### RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA

Jako **RADYKALNE** leczenie chorych z guzami o niewielkich wymiarach (T1) i bez cech przerzutów w ww chłonnych, nie kwalifikujących się do operacji z powodu ograniczenia wydolności oddechowej i/lub krążeniowej

### RADIOTERAPIA PALIATYWNA

Jako leczenie **OBJAWOWE** duszności, bólu, przerzutów do kości itp..

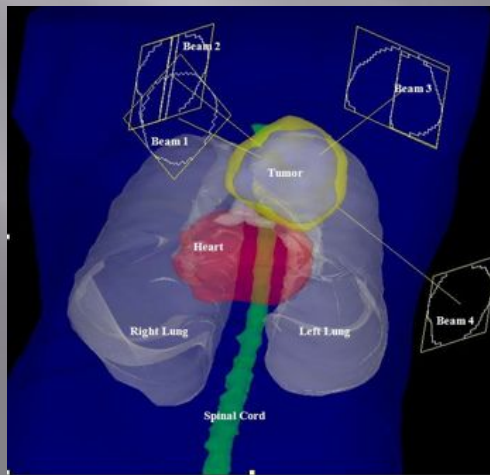
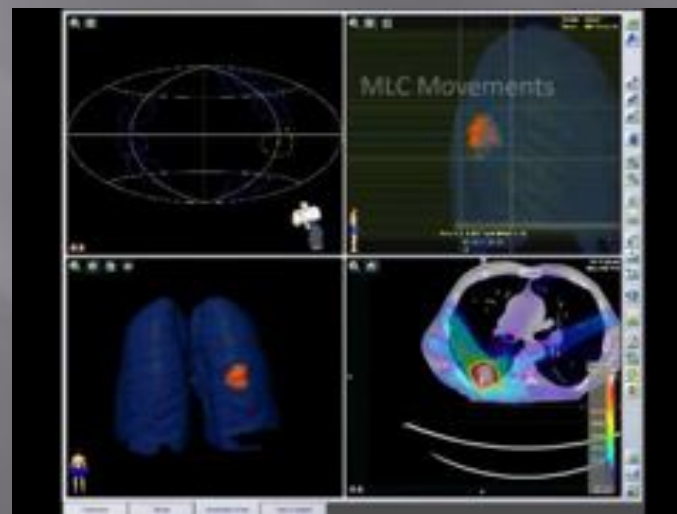
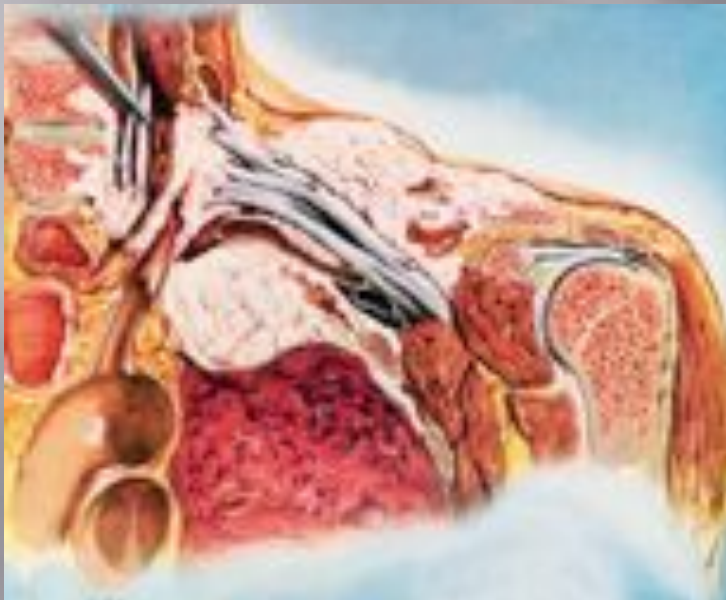


Figure 1. 3D conformal radiation treatment planning. Multiple fields of radiation are shaped to treat a lung tumor. The use of multiple beams (Beams 1-4) also allows normal tissues such as the heart, spinal cord and normal lung to be spared from high radiation doses.





# NDRP – zasady leczenia guza Pancoast'a (T3,T4 N1)



równoczesna CTH+RTH  
(tylko w tym typie NDRP)



OPERACJA



chemioterapia

# NDRP - CTH uzupełniająca po operacji: IIA, IIB, IIIA

## CISPLATYNA + 2gi LEK

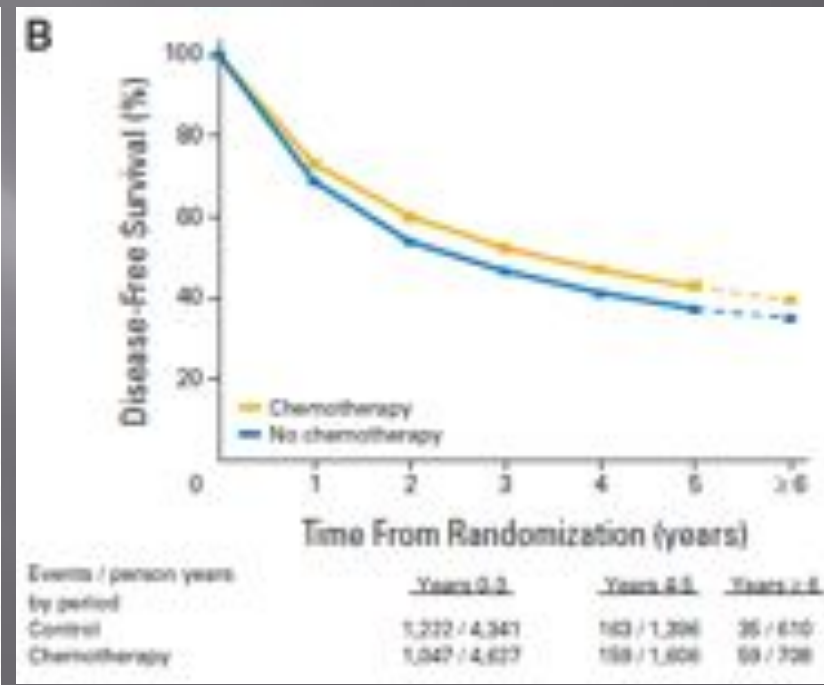
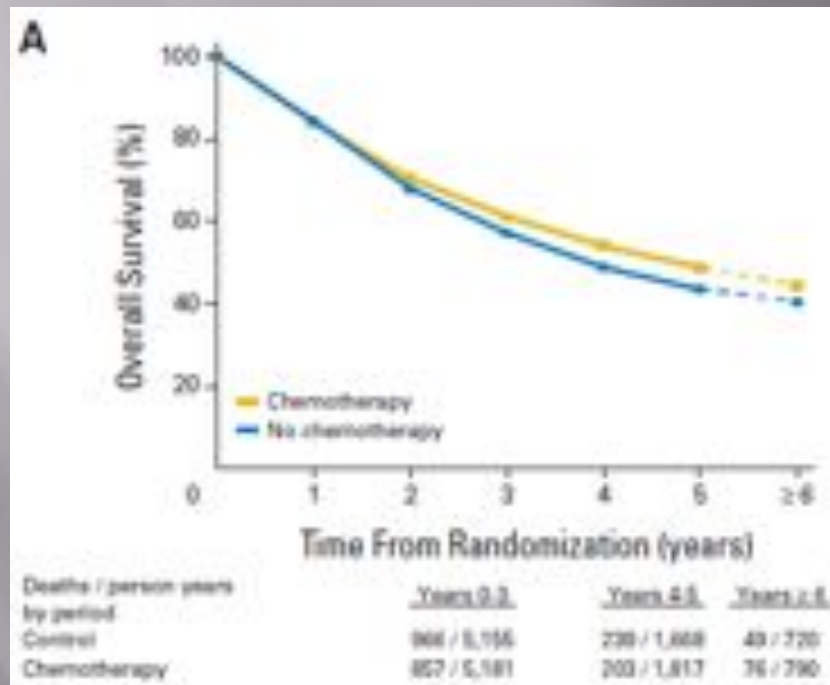
**Table 5. Chemotherapy Regimens Delivered in Major Trials**

Trial	No. of Patients	Agent	Dose (mg/m <sup>2</sup> /d)
<b>ALPI</b>	<b>1,088</b>	<b>Cisplatin</b> <b>Mitomycin</b> <b>Vinblastine</b>	<b>100 every 3 weeks for 3 cycles</b> <b>8 every 3 weeks for 3 cycles</b> <b>3 every 3 weeks for 3 cycles</b>
<b>IALT</b>	<b>1,867</b>	<b>Cisplatin</b> <b>Vinorelbine*</b> <b>Vinblastine†</b>  <b>Etoposide‡</b>	<b>80-120 every 3 or 4 weeks for 3 or 4 cycles</b> <b>30 every week to last cisplatin administration</b> <b>4 every week for 5 weeks, then every 2 weeks until last cisplatin administration</b>  <b>100 days 1-3 with each cisplatin</b>
<b>CALGB 9633</b>	<b>344</b>	<b>Carboplatin</b> <b>Paclitaxel</b>	<b>AUC 6 every 3 weeks for 4 cycles</b> <b>200 every 3 weeks for 4 cycles</b>
<b>NCIC-CTG JBR.10</b>	<b>482</b>	<b>Cisplatin</b> <b>Vinorelbine</b>	<b>50 day 1 and 8 every 4 weeks for 4 cycles</b> <b>25 every week for 16 cycles</b>
<b>ANITA</b>	<b>840</b>	<b>Cisplatin</b> <b>Vinorelbine</b>	<b>100 every 4 weeks for 4 cycles</b> <b>30 every 4 weeks for 4 cycles</b>

NOTE. Regimens displayed in bold were associated with statistically significant survival results.  
Abbreviations: ALPI, Adjuvant Lung Project Italy; IALT, International Adjuvant Lung Cancer Trial; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; AUC, area under the curve 6 mg/mL-minute; NCIC-CTG JBR.10, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR.10; ANITA, Adjuvant Navelbine International Trialist Association trial.  
\*27% of patients received vinorelbine and cisplatin.  
†11% of patients received vinblastine and cisplatin.  
‡57% of patients received etoposide and cisplatin.

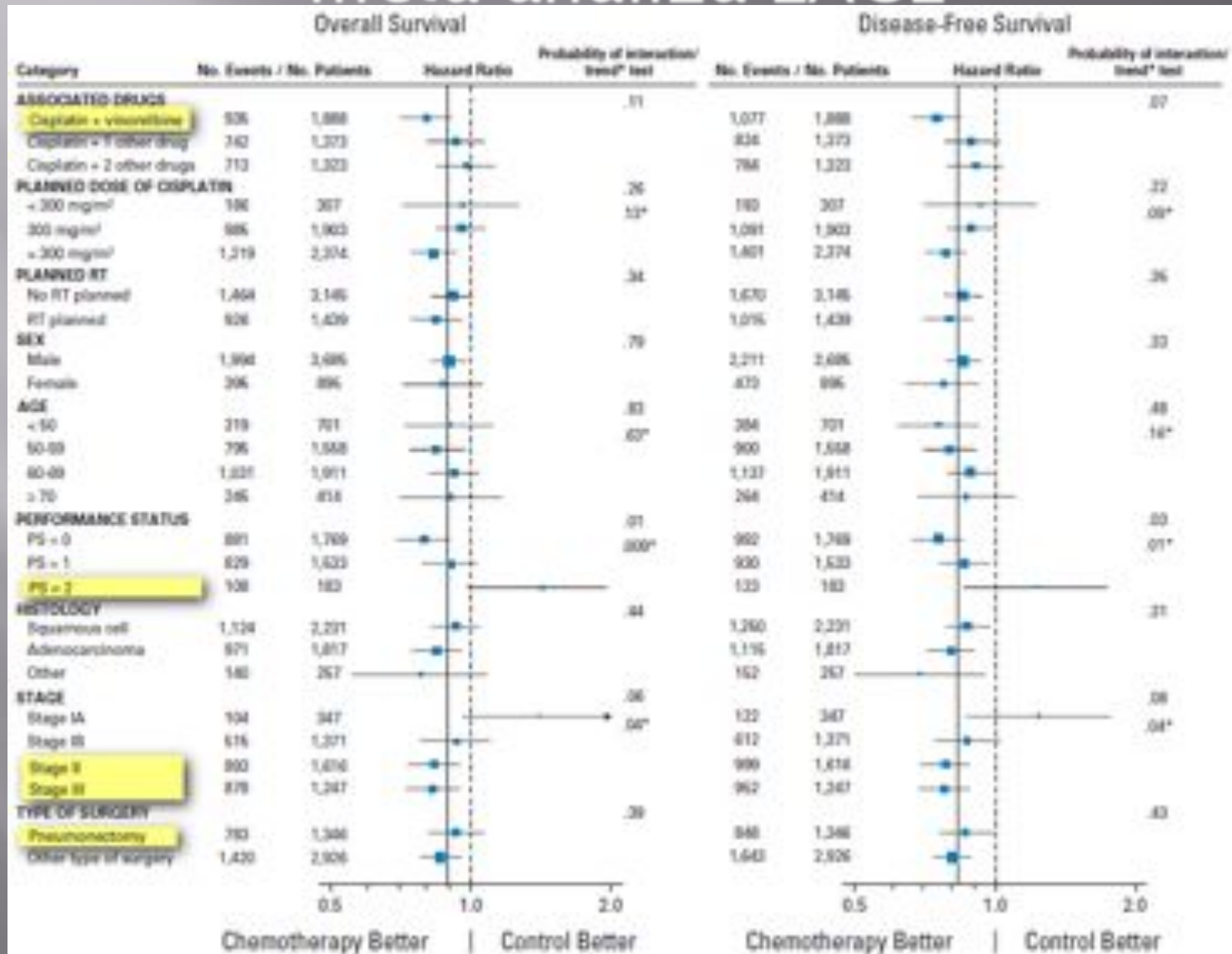
Najważniejsze badania oceniające chemioterapię uzupełniającą w NDRP

# NDRP – CTH uzupełniająca: meta-analiza LACE



CTH uzupełniająca po leczeniu operacyjnym poprawia przeżycia w NDRP

# NDRP – CTH uzupełniająca: meta-analiza LACE



# NDRP – czynniki rokownicze

- ❑ Stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM
- ❑ Ubytek masy ciała (>10% masy ciała w ciągu 6 mies)
- ❑ Stan sprawności ogólnej pacjenta
- ❑ Obecność wysięku opłucnowego

## SURVIVAL ESTIMATES WITH NEW STAGING SYSTEM\*

### ~5-Year survival

IA: 50–70%

IB: 40–60%

IIA: 55%

IIB: 40%

IIIA: 20–25%

IIIB: 7–9%

IV: 2–13%

Superior sulcus: 3 year 50%

### ~Median survival

IA: 5–10 years

IB: 3–7 years

IIA: 3–4 years

IIB: 1.5–3 years

IIIA: 14–23 months

IIIB: 10–16 months

IV: 6–18 months (best supportive care 3–6 months; 8–10 months with chemo)

\*Range represents clinical vs. pathologic staging

# NDRP – CTH paliatywna

Table 1. Comparison of two-drug combinations

Study	Regimen	Response rate	Median survival (months)	1-Year survival
Belani et al. [41], n = 369	Cisplatin + etoposide	15%	9.0	37%
	Carboplatin + paclitaxel	23%	7.8	32%
Schiller et al. [10], ECOG 1594, n = 1,155	Cisplatin + paclitaxel	21%	7.8	31%
	Cisplatin + gemcitabine	21%	8.1	36%
	Cisplatin + docetaxel	17%	7.4	31%
	Carboplatin + paclitaxel	16%	8.1	34%
Fossella et al. [22], TAX 326, n = 1,218	Cisplatin + vinorelbine	25%	10.1	41%
	Cisplatin + docetaxel	32%*	11.3	46%
	Carboplatin + docetaxel	24%	9.4	38%
Kelly et al. [11], SWOG 9509, n = 408	Cisplatin + vinorelbine	28%	8.1	36%
	Carboplatin + paclitaxel	24%	8.6	38%

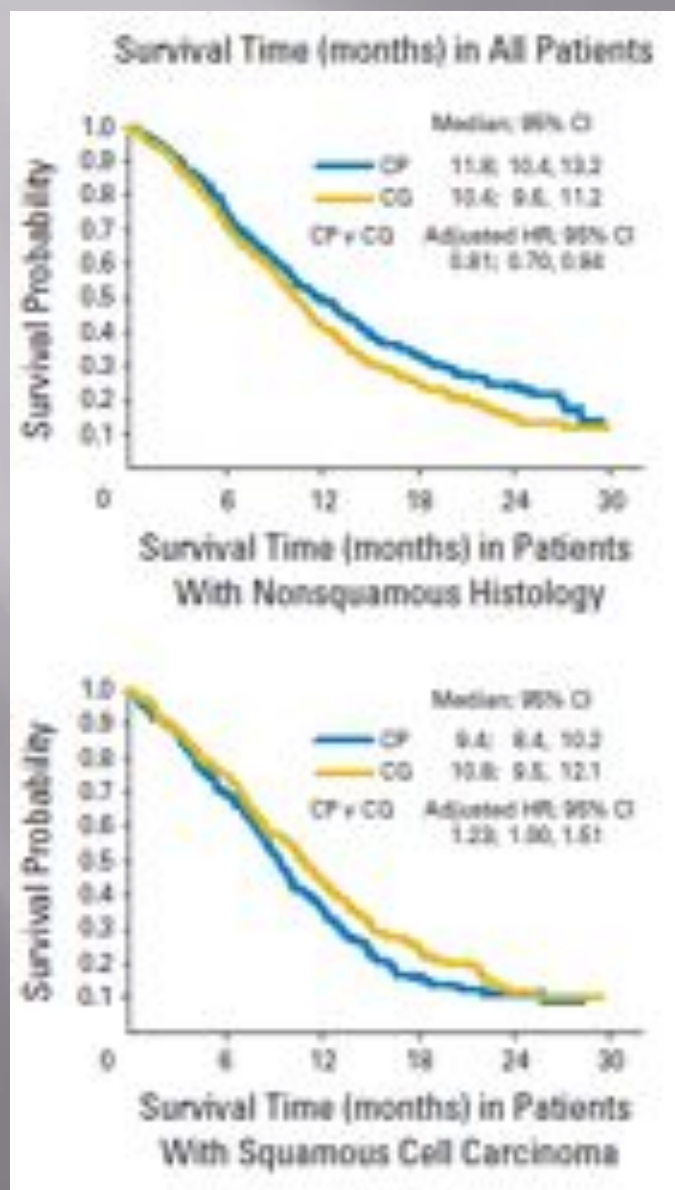
\*p = .029.

- U chorych w dobrym stanie ogólnym zaleca się stosowanie **schematów dwulekowych z pochodną platyny**

**CISPLATYNA lub  
KARBOPLATYNA + 2gi LEK**

- Skuteczność przedstawionych schematów dwulekowych jest podobna
- Dodanie trzeciego cytostatyku nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych

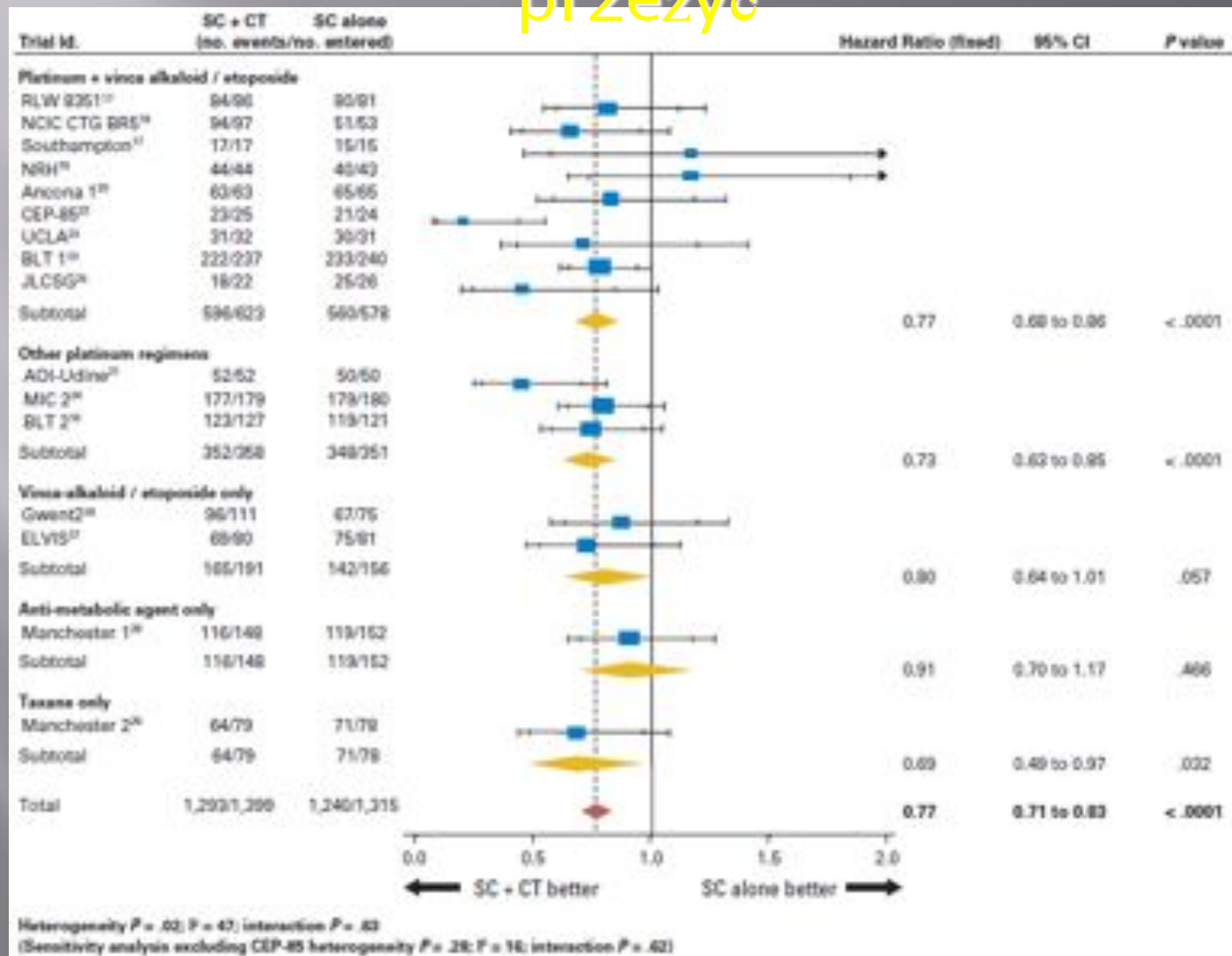
# NDRP – CTH paliatywna



**CP – cisplatyna + pemetreksed:**  
wyższa skuteczność w histologii  
niepłaskonabłonkowej

**CG – cisplatyna + gemcytabina:**  
wyższa skuteczność w raku  
płaskonabłonkowym

# NDRP – CTH paliatywna: poprawa przeżyć





# NDRP – powikłania chemioterapii

## CISPLATYNA:

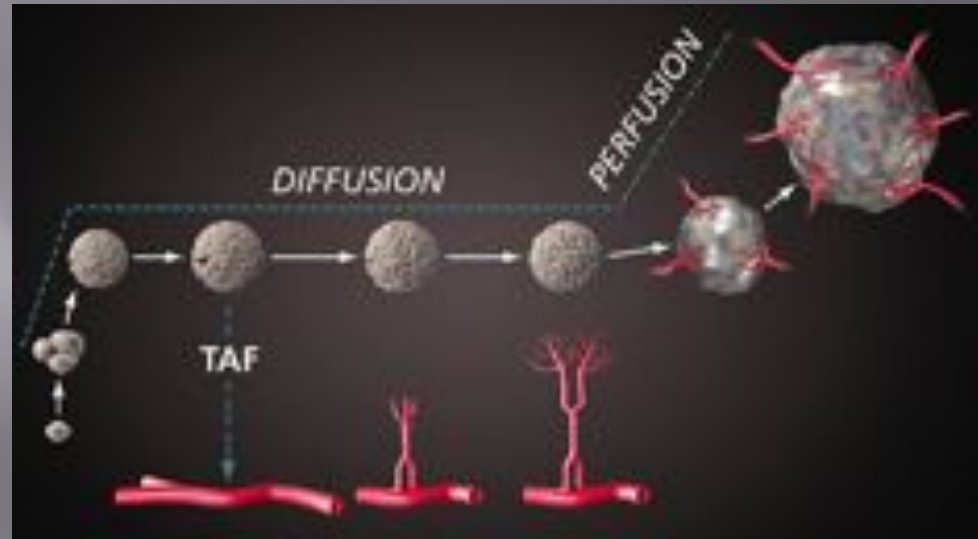
1. Niewydolność nerek (28-36%) –nawodnienie!!!!
2. Uszkodzenie słuchu (31%)
3. Uszkodzenie nerwów obwodowych
4. Nudności/ wymioty (>90%)
5. Toksyczność hematologiczna

## KARBOPLATYNA:

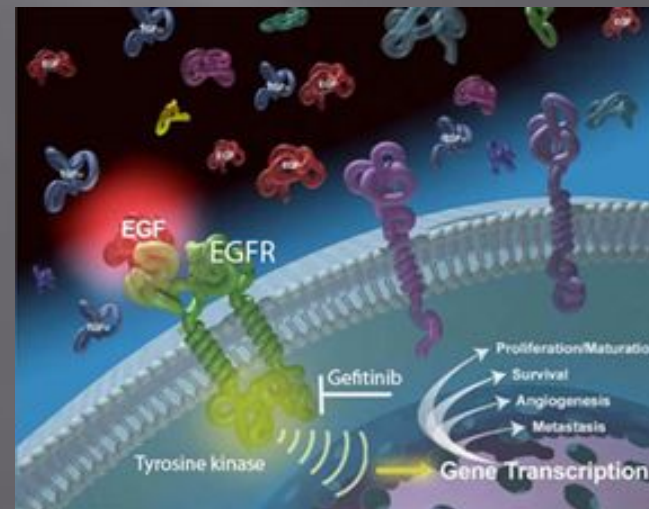
1. Toksyczność hematologiczna:
  - anemia
  - leukopenia, neutropenia
  - trombocytopenia

# NDRP – terapia celowana

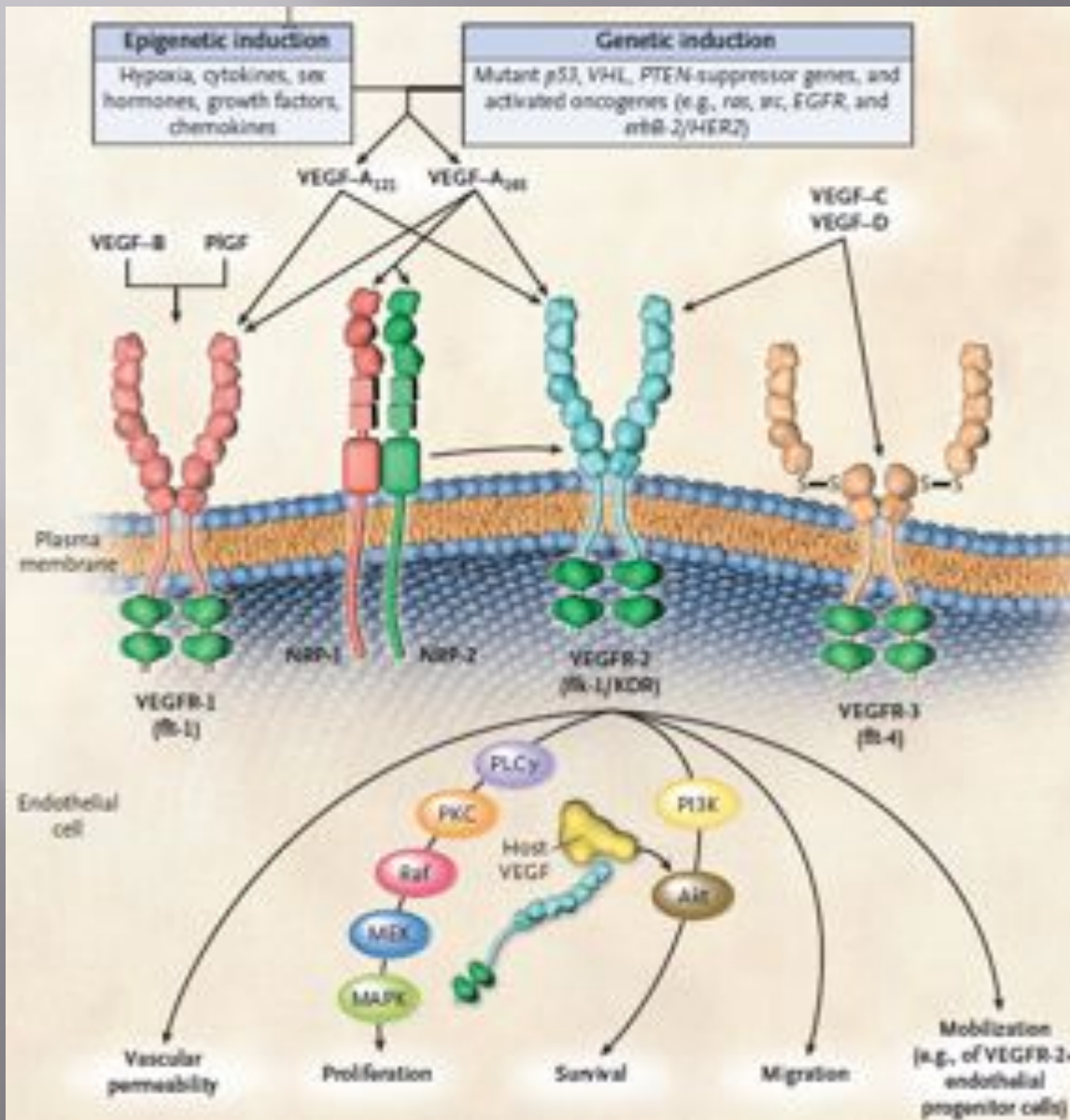
1. Rozrost nowotworu poprzez tworzenie nowych naczyń (neoangiogeneza)



2. Rozrost nowotworu poprzez stymulowanie wzrostu komórek (receptory na powierzchni kom.npl)



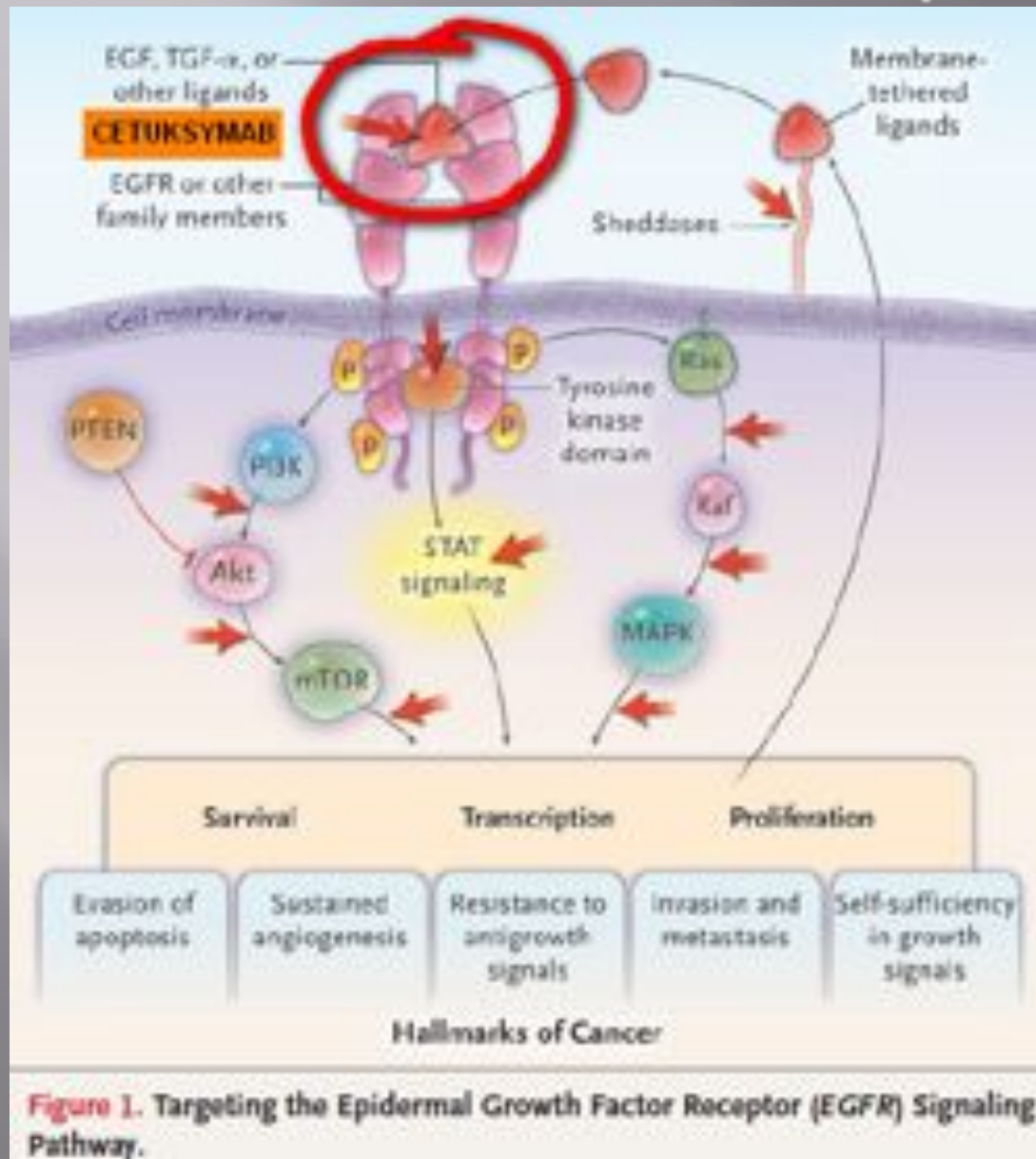
# NDRP – terapia celowana



**BEWACYZUMAB** –  
Humanizowane p/  
ciało  
monoklonalne  
wiązące  
VEGF (*Vascular  
Endothelial Growth  
Factor*) → **blokada  
neoangiogenezy**

•Niewielka poprawa  
wyników leczenia

# NDRP – terapia celowana



**CETUKSYMAB** –  
chimeryczne p/ciało  
monoklonalnym IgG1  
blokujące EGFR  
(*Epidermal Growth  
Factor Receptor*) →  
blokada sygnałów  
wzrostowych dla  
kom. npl

•Niewielka poprawa  
wyników leczenia

# NDRP – CTH paliatywna + terapia celowana

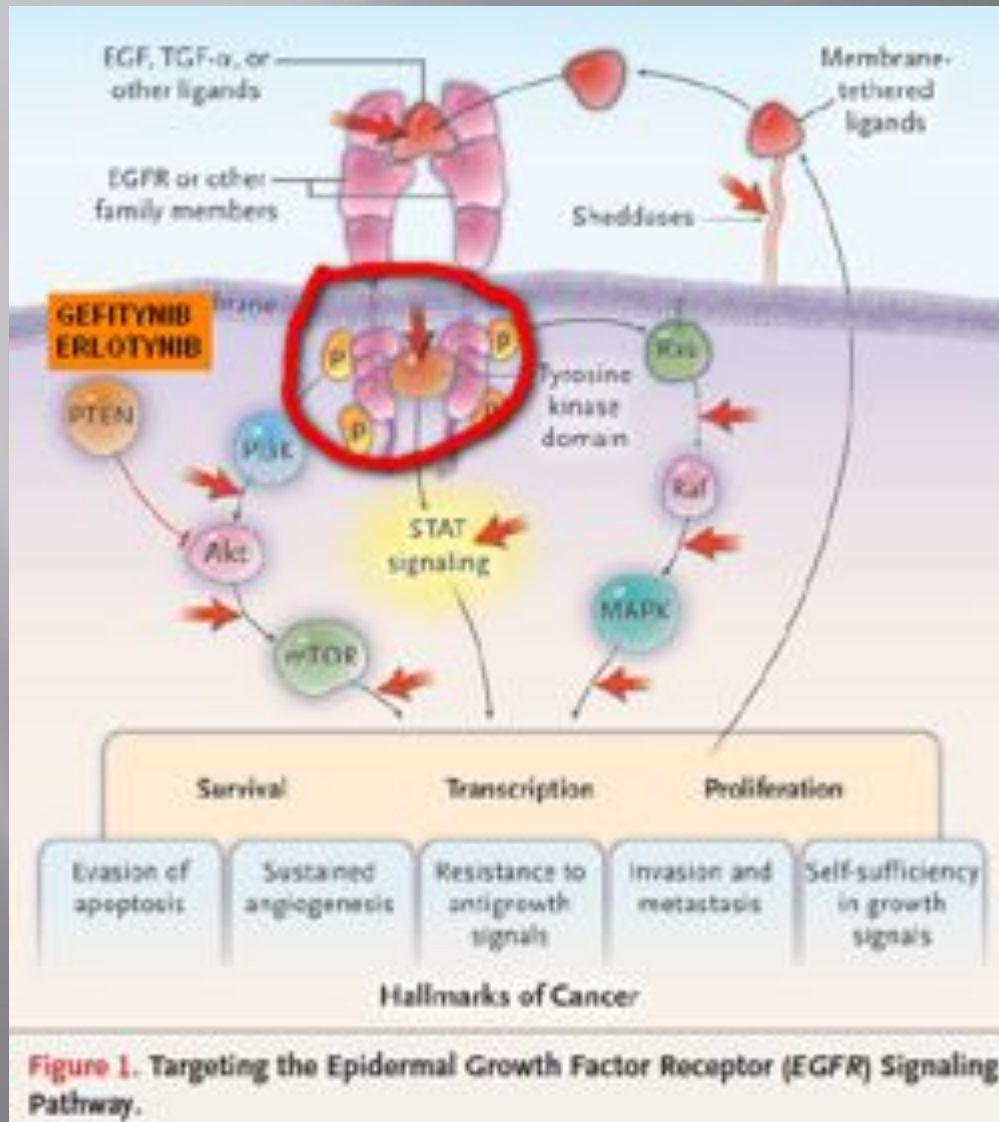
**Table 2.** Benefit of Adding Bevacizumab or Cetuximab to First-Line Chemotherapy in Advanced NSCLC

Study	Chemotherapy	Parameter	Chemotherapy Alone	Chemotherapy+ Targeted Therapy	Hazard Ratio (95% CI)	P
E4599 <sup>24</sup>	Paclitaxel-carboplatin+bevacizumab (15 mg/kg)	Median OS*	10.3 mo	12.3 mo	0.79 (0.67-0.92)	0.003
		Median PFS	4.5 mo	6.2 mo	0.66 (0.57-0.77)	<0.001
		Response rate	15%	35%		<0.001
AVAL <sup>25</sup>	Gemcitabine-cisplatin+bevacizumab (7.5 or 15 mg/kg)	Median PFS*	6.1 mo			
		7.5 mg/kg		6.7 mo	0.75 (0.62-0.91)	0.0026
		15 mg/kg		6.5 mo	0.82 (0.68-0.98)	0.0031
		Response rate	20%			
		7.5 mg/kg		34%		<0.0001
FLEX <sup>26</sup>	Vinorelbine-cisplatin+cetuximab	Median OS*	10.1 mo	11.3 mo	0.871 (0.762-0.996)	0.044
		Median OS-Caucasians	9.1 mo	10.5 mo	0.803 (0.664-0.968)	0.003
		Median PFS	4.8 mo	4.8 mo	0.943 (0.825-1.077)	NS
		Response rate	29%	36%		0.015
		Median PFS-independent radiology review committee*	4.24 mo	4.40 mo	0.902 (0.781-1.050)	0.2358
BMS009 <sup>27</sup>	Taxane/ carboplatin+cetuximab	Median PFS-investigator	3.78 mo	4.30 mo	0.766 (0.649-0.903)	0.0015
		Response rate	17.20%	25.70%		0.0066

NSCLC indicates non-small cell lung cancer; CI, confidence interval; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

\*Primary endpoint of study.

# NDRP – terapia celowana



**GEFITYINIB I ERLLOTYINIB:**  
Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKIs: *Tyrosine Kinase Inhibitors*)  
Wykazują aktywność w **NDRP** posiadającym tzw. **mutacje aktywujące w EGFR** (delecja w egzonie 19 i mutacja punktowa L858R w egzonie 21; 10% w populacji kaukaskiej, ok. 40% w populacji wschodnioazjatyckiej)

# Mutacje EGFR w niedrobnokomórkowym raku płuca

## Lung Cancer Mutation Consortium: Single Driver Mutations in NSCLC



• Mutation found in 54% (280/516) of tumors completely tested (CI: 50% to 59%)

Kris MG, et al. ASCO 2011. Abstract CRA7506.

# Mutacje EGFR w niedrobnokomórkowym raku płuca

- ▣ Dwa **proto-okogeny** najczęściej zmutowane w gruczolakoraku płuca to *K-ras* i *EGFR*
- ▣ Około 90% mutacji EGFR specyficznych dla raka płuca stanowią:
  - **L858R** – mutacja punktowa w egzonie 21 genu EGFR: (substytucja leucyna/ arginina w pozycji 858)
  - **delecje w egzonie 19** genu EGFR
- ▣ **Te mutacje powodują konstytutywną aktywację kinazy tyrozynowej EGFR** poprzez destabilizację jej konformacji „auto-hamującej”, która jest utrzymywana przy braku stymulacji przez ligand
- ▣ Obecność mutacji aktywującej powoduje wysoką wrażliwość na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR t.j. erlotynib i gefitynib



# NDRP – terapia celowana

- ▣ **GEFITYNIB I ERLOTYNIB** – kliniczne **czynniki predykcyjne** odpowiedzi na leczenie, czyli występowanie mutacji jest najczęstsze u:
  - Kobiet
  - Azjatek
  - Niepalących
  - Histologia niepłaskonabłonkowa (gruczolakorak) raka płuca

# LECZENIE CELOWANE NDRP

## GEFITYNIB

### BADANIE IPASS

pacjenci z Azji Wschodniej,  
z NDRP w st. IIIb i IV, gruczolakorak  
w tym rak oskrzelikowo-pęcherzykowy,  
niepalący lub palący niewiele  
w przeszłości (niepalący >15 lat, łącznie  
 $\leq 10$  p/lat  
I linia leczenia

n=609  
GEFITYNIB

n=608  
KARBOPLATYNA +  
PAKLITAKSEL

# LECZENIE CELOWANE NDRP

## GEFITYNIB BADANIE IPASS: przeżycia wolne od progresji

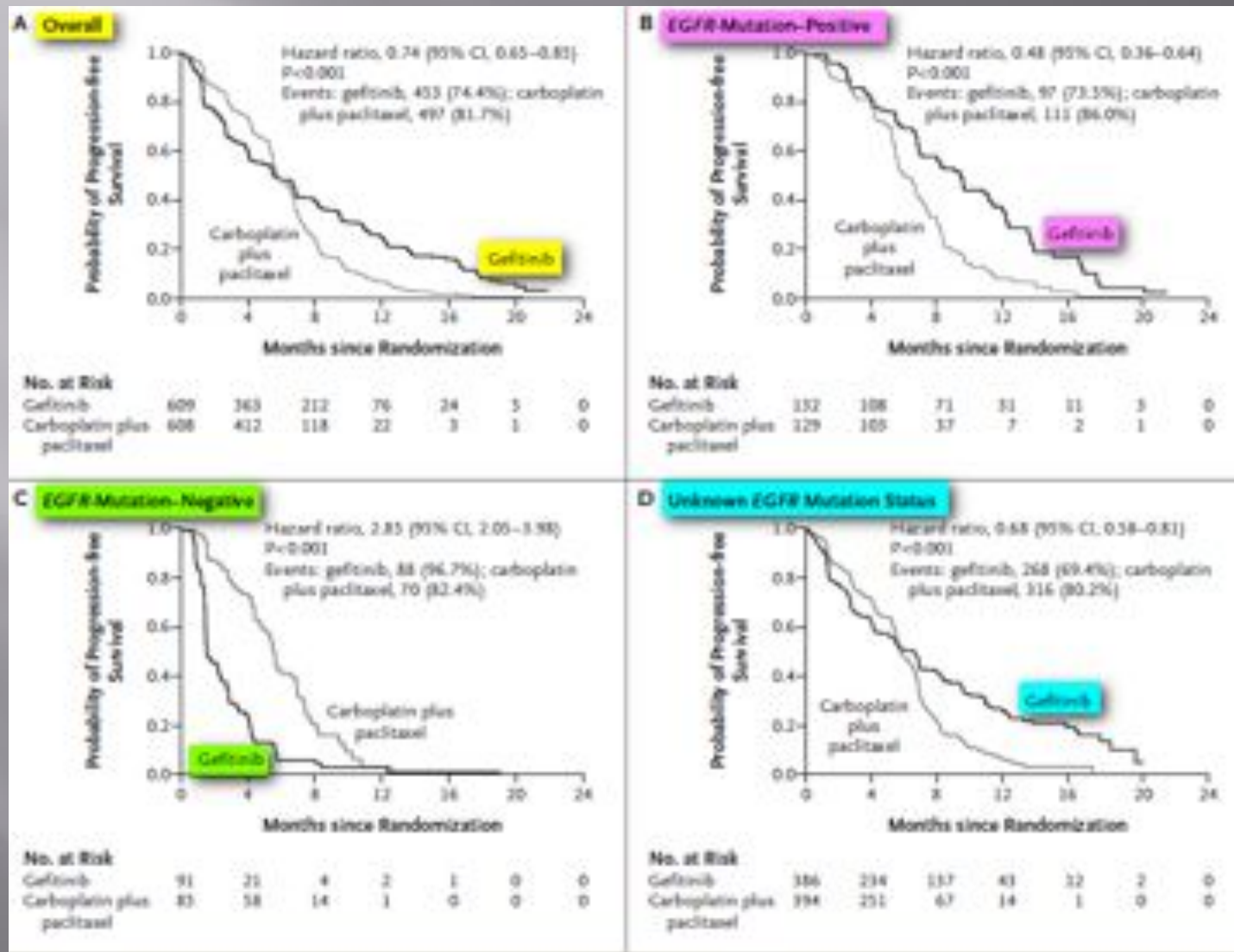
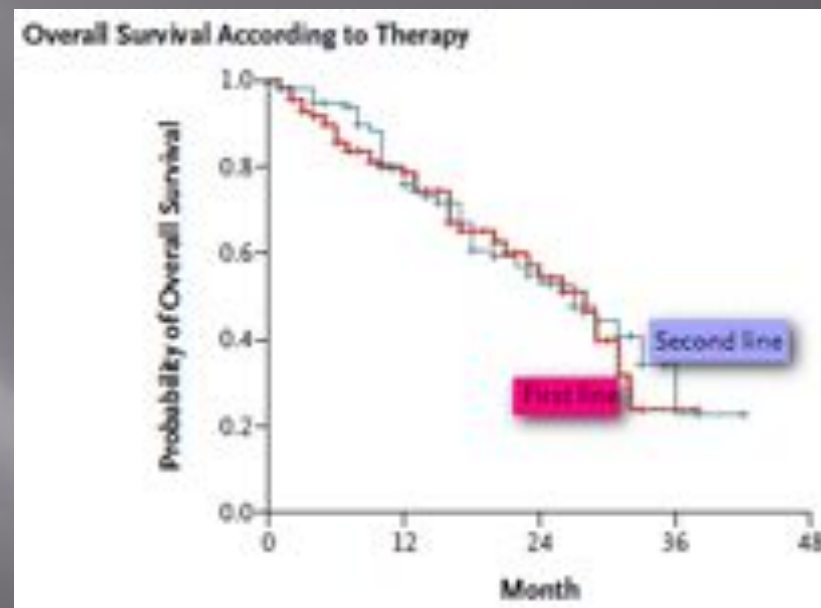
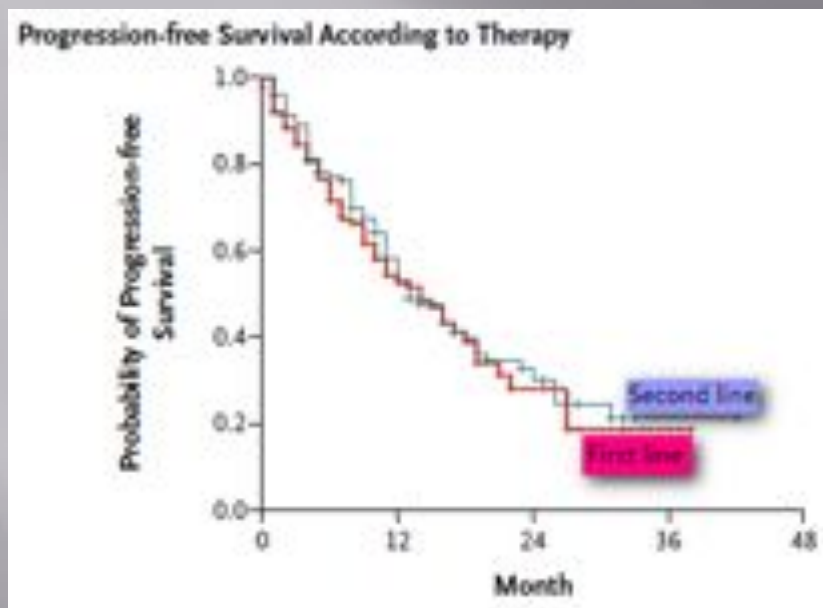


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Progression-free Survival.

# LECZENIE CELOWANE NDRP

## EUROPA – badanie hiszpańskie z **ERLOTYNIBEM**

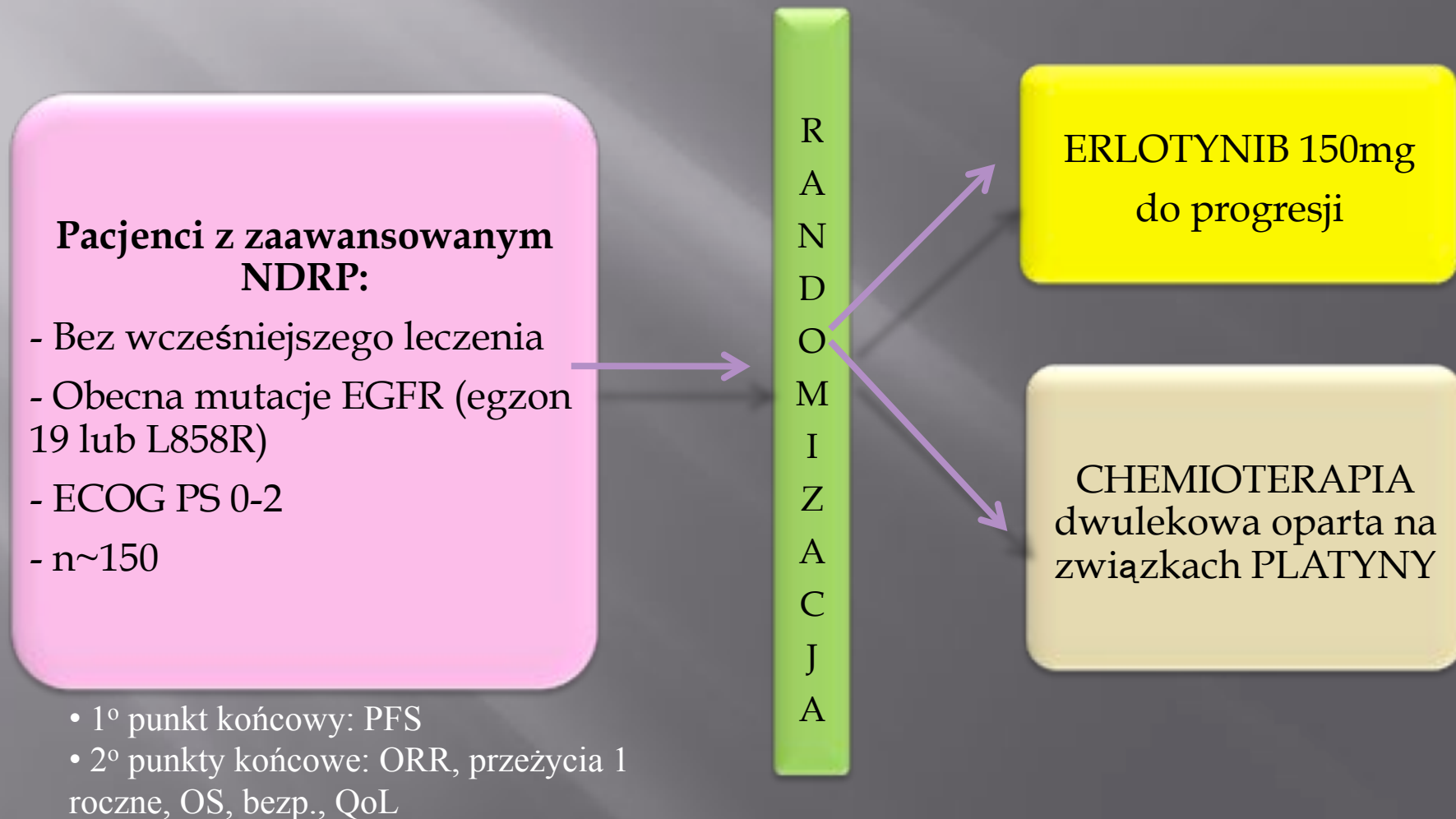


	wszyscy chorzy	I linia leczenia	II linia leczenia
Średnie przeżycie wolne od progresji	14 mies	14 mies	13 mies
		P=0,62	
Średnie przeżycie całkowite	27 mies	28 mies	27 mies
		P=0,67	

# ERLOTYNIB w zaawansowanym NDRP

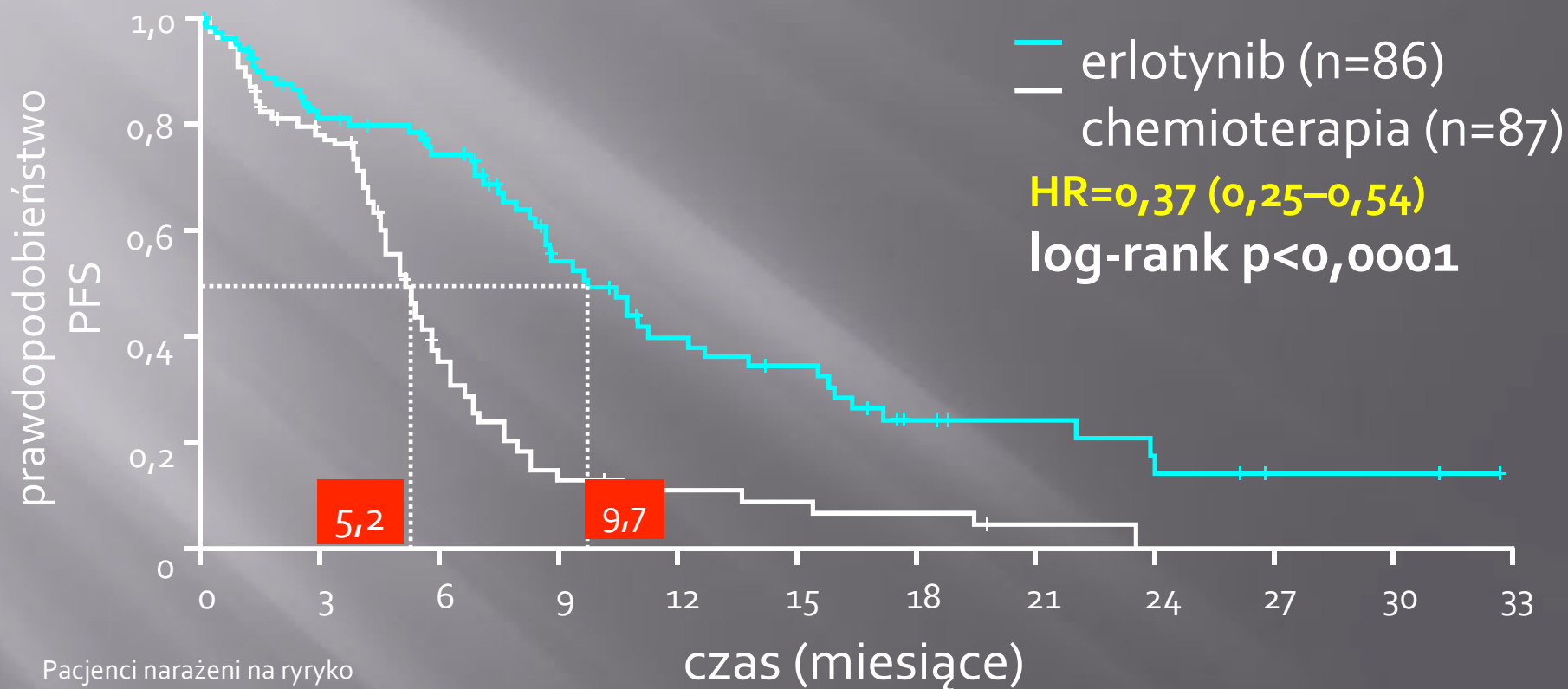
## Badanie EURTAC

- Prospektywne badanie III fazy rekrutujące chorych w Hiszpanii, Francji i Włoszech



# EURTAC -PFS w populacji ITT

(aktualizacja analizy: 26.01.2011)

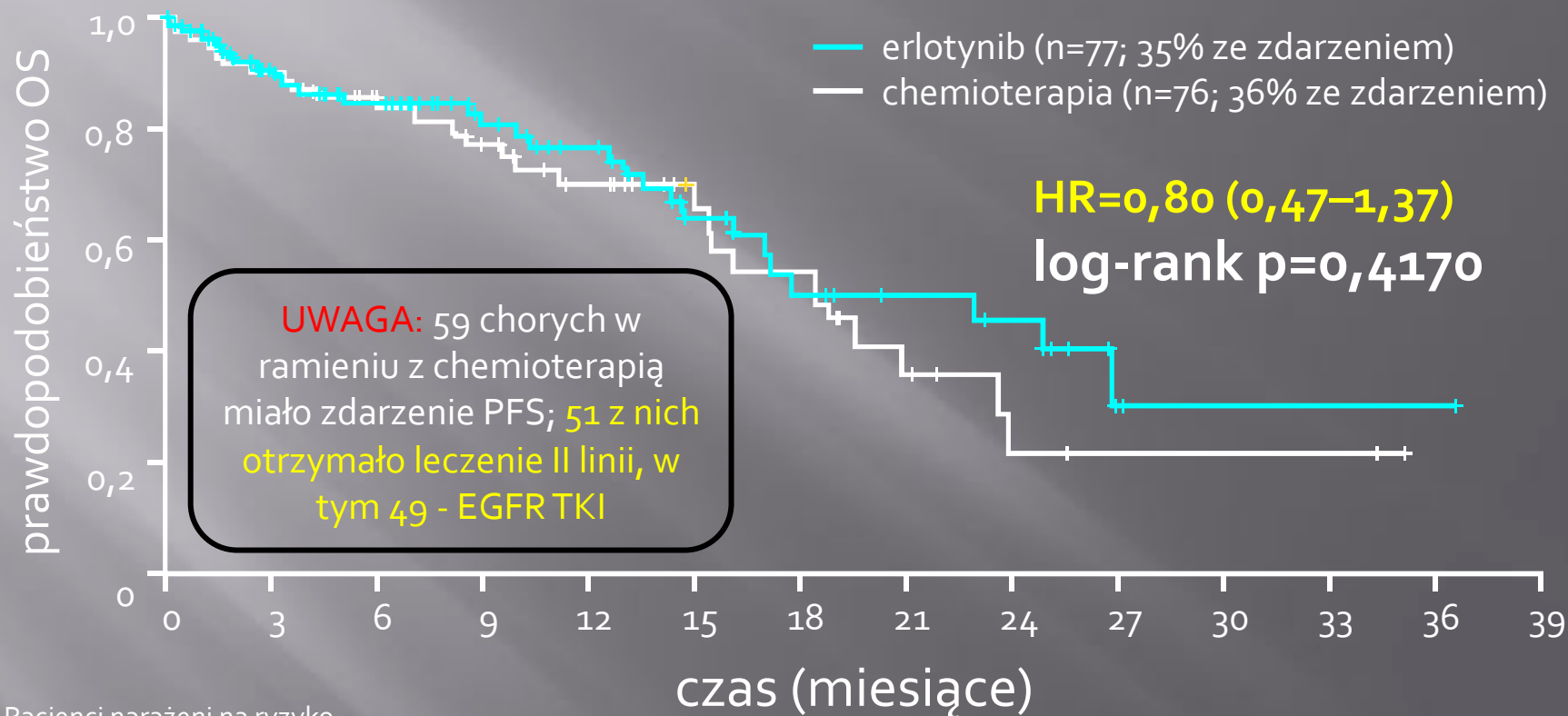


Pacjenci narażeni na ryzyko

erlotynib	86	63	54	32	21	17	9	7	4	2	2	0
chemiot.	87	49	20	8	5	4	3	1	0	0	0	0

Odcięcie danych: 26.01.2011

# EURTAC- czas przeżycia całkowitego w populacji ITT (analiza przejściowa: 02.08.2010)



Pacjenci narażeni na ryzyko

erlotynib	77	61	53	41	34	22	14	11	9	2	1	1	1	0
chemiot.	76	59	43	35	25	18	14	7	3	2	2	2	0	0

Odcięcie danych: 02.08.2010

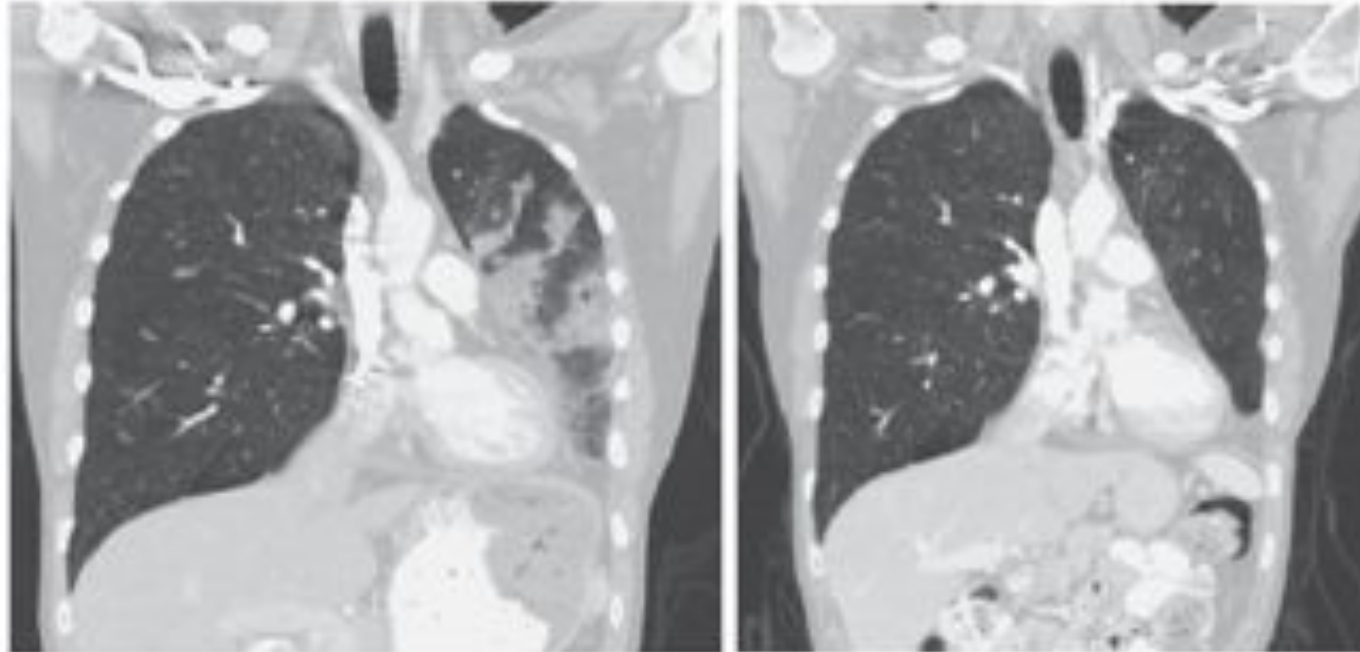
# NDRP – terapia celowana

- ▣ gen fuzyjny EML4-ALK - koduje chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej
- ▣ mutacja taka dotyczy 2-7% chorych z NDRP, głównie niepalących oraz z podtypem histologicznym gruczolaka
- ▣ **Kryzotynib** jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy ALK
- ▣ badania wskazują, iż rearanżacja ALK i mutacje aktywujące w genie EGFR wzajemnie się wykluczają



# NDRP – terapia celowana

**B** CT before and after Crizotinib



**Figure 2. Response to ALK Inhibition.**

Panel A shows the best response of patients with ALK-positive tumors who were treated with crizotinib, as compared with pretreatment baseline. Numbers along the x axis indicate arbitrarily assigned subject numbers from 1 to 79. The bars indicate the percent change in tumor burden from baseline. Three study patients are not included in this plot: one patient was clinically assessed as having had a partial response, although the response was primarily in areas of nonmeasurable disease, so the patient was classified as having stable disease; two patients with abrupt clinical deterioration could not be assessed. Four patients had complete resolution of their target lesions but were classified as having had a partial response on the basis of stability in nontarget lesions. Eight patients had tumor shrinkage of more than 30% but were classified as having stable disease either because confirmatory scans were not available by the data-cutoff point (for five patients) or early restaging was performed at 6 weeks after crizotinib initiation (for three patients). The dashed line indicates a tumor reduction of 30% from baseline, the minimal percent decrease that constitutes a partial response, according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Panel B shows the results of CT with coronal reconstruction in a representative patient at baseline (left) and after two cycles of therapy (right). This patient had undergone previous left lower lobectomy.

# NDRP – CTH paliatywna **podsumowanie**

## ▣ **I linia leczenia**

- u chorych z mutacją EGFR: erlotynib lub gefitynib
- u chorych bez mutacji EGFR: schematy chemioterapii 2-lekowej z cisplatyną lub karboplatyną

## ▣ **II linia leczenia - monoterapia:**

- docetaksel
- pemetreksed
- erlotynib
- gefitynib

## ▣ **III linia leczenia- erlotynib**

# NDRP – leczenie paliatywne

## NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

Mutacja EGFR

Inhibitor kinazy  
tyrozynowej  
zmutowanego EGFR:  
Erlotinib lub gefitynib

Brak mutacji  
EGFR

Chemioterapia  
paliatywna (cisplatyna  
lub karboplatyna + 2gi  
lek)

# NDRP – CTH + wczesne **opieka** **paliatywna**

- Wczesne zastosowanie opieki paliatywnej obok standardowego leczenia onkologicznego poprawia jakość życia oraz przeżycia chorych

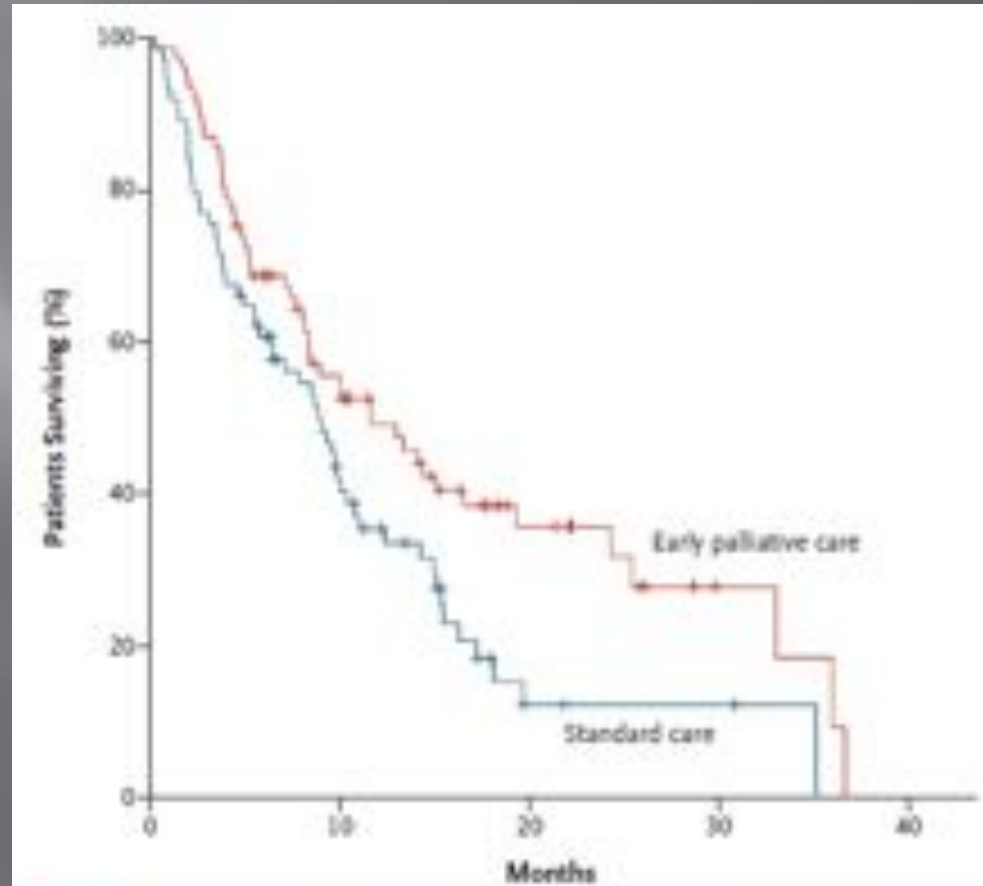


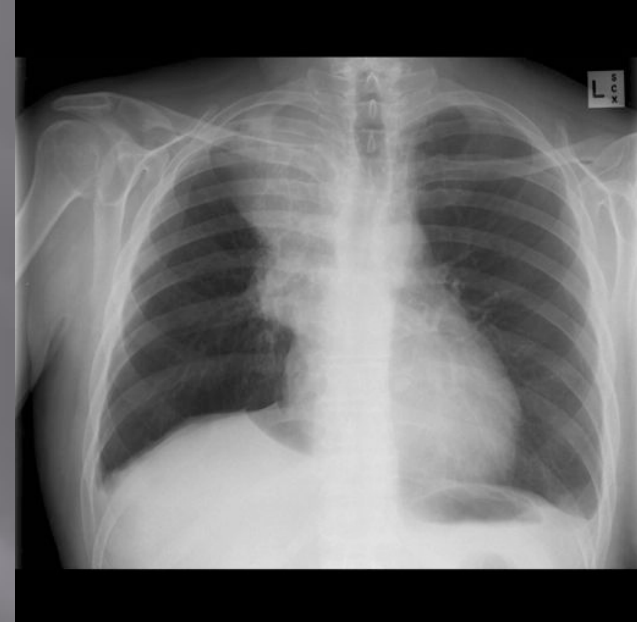
Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of Survival According to Study Group.

# Rak drobnokomórkowy płuca- DRP

- ▣ Częstość zachorowań spada, aktualnie ok. 13% wszystkich raków płuca
- ▣ Pochodzenie neuroendokryne: dodatnie barwienie na chromograninę, synaptofizynę i inne białka
- ▣ Komórki DRP zawierają ziarnistości a w nich system APUD – produkcja i uwalnianie aktywnie biologicznych amin, synteza hormonów polipeptydowych np.. ADH, ACTH → zespoły paraneoplastyczne, SIADH, zespół Cushinga

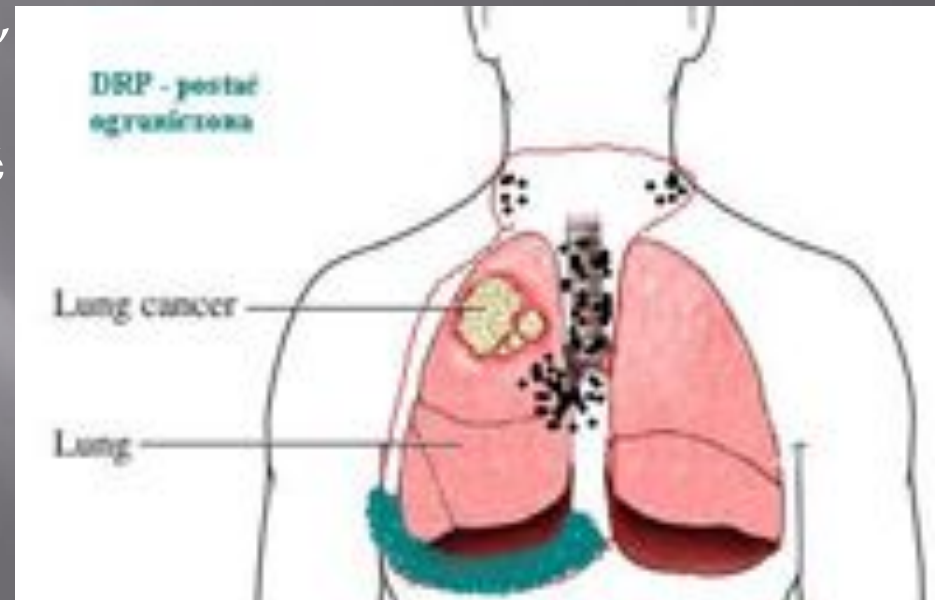
# DRP - klinika

- ▣ Zazwyczaj duża zmiana centralna, z masywną adenopatią węzkową i śródpiersiową
- ▣ Bardzo szybko przerzutuje – ok 2/3 pacjentów ma objawowe przerzuty w momencie diagnozy → u większości chorych choroba pierwotnie uogólniona



# DRP - staging

W drobnokomórkowym raku płuca stosuje się uproszczoną, dwustopniową klasyfikację zasięgu nowotworu, w której wyróżnia się chorobę ograniczoną (LD, limited disease) i uogólnioną (ED, extensive disease). Ograniczona postać choroby oznacza nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzkowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, a także występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznacza rozpoznanie postaci uogólnionej



# DRP - staging

- ▣ **Badania konieczne w celu określenia stopnia zaawansowania:**
- ▣ RTG kl.piersiowej, TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza
- ▣ TK lub MRI mózgu – zawsze
- ▣ Scyntygrafia kości (przy planowanym leczeniu radykalnym)
- ▣ Trepanobiopsja szpiku – planowane leczenie skojarzone (CTH-RTH); nie jest konieczne w przypadku prawidłowego wyniku scyntygrafii kości, prawidłowego wyniku LDH oraz bez małopłytkowości



## DRP – leczenie operacyjne ??

- ▣ Rzadko; 5-10% przypadków DRP występuje w postaci guza otoczonego mięszem płuc → rozpoznanie hist-pat po usunięciu guza
- ▣ W przypadkach, gdy udało się ustalić rozpoznanie hist-pat, w badaniach obrazowych brak cech rozsiewu, w mediastinoskopii i biopsji szpiku kostnego nie ma kom.nowotworowych → resekcja guza + CTH adjuwantowa
- ▣ Resekcja guza: lobektomia lub pneumonektomia i usunięcie ww chł śródpiersiowych

# DRP – leczenie choroby ograniczonej

- ▣ Ok. 30% chorych
- ▣ **Równoczesna CTH-RTH** → najlepsze wyniki leczenia:
  - chemioterapia: cisplatyna + etopozyd
  - wczesne dołączenie RTH do CTH: z cyklem 1 lub ew.2
- ▣ **Sekwencyjna CTH i RTH** zarezerwowana dla chorych w gorszym stanie ogólnym, dla których równoczesna CTH-RTH jest zbyt toksyczna
- ▣ **Leczenie operacyjne:** chirurgia ratunkowa dla DRP opornego na CTH-RTH, nawrót miejscowy po wstępnej odpowiedzi na leczenie, drugi nowotwór pierwotny (NDRP) do wyleczeniu DRP

# DRP – leczenie choroby ograniczonej

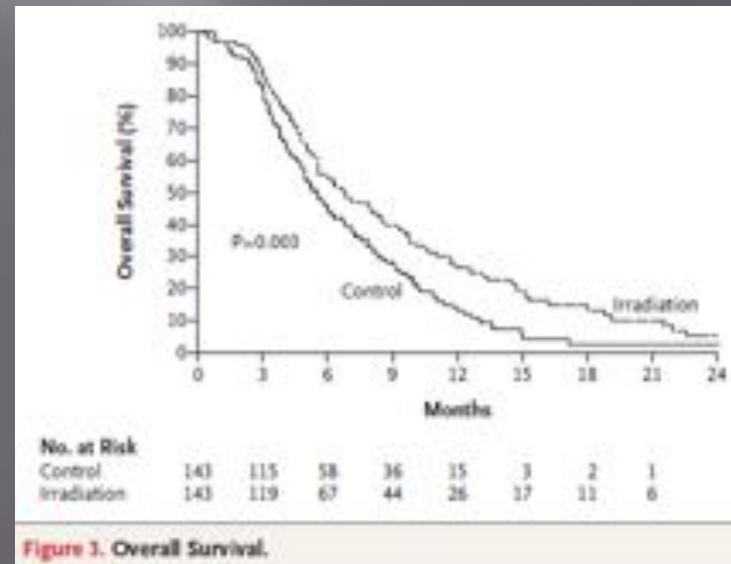
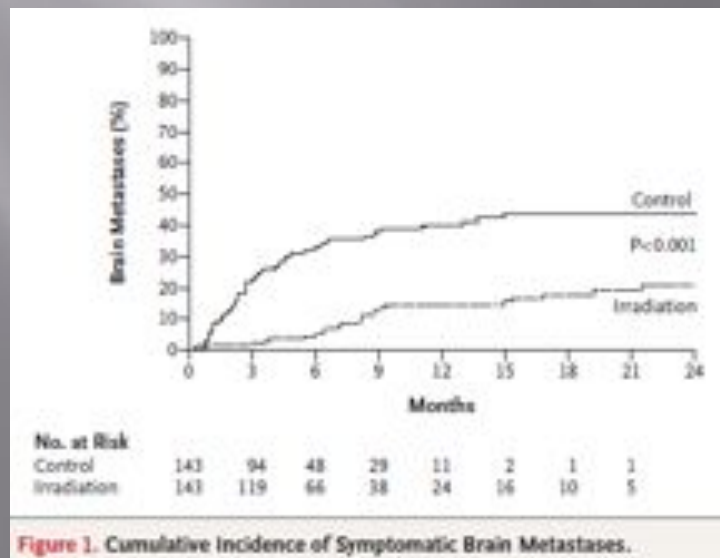
## ▣ **Profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI; *prophylactic cranial irradiation*):**

- ✓ po zakończeniu CTH-RTH
- ✓ wyraźna regresja zmiany npl w płucu
- ✓ zachowany dobry stan ogólny
- ✓ 3-5 tygodni od ostatniego cyklu chemioterapii

Metaanaliza wykazała znamienne poprawę przeżyć 3-letnich pacjentów leczonych PCI: 20,7% PCI vs. 15,3% bez PCI

# DRP – leczenie choroby uogólnionej

- ❑ Większość chorych: ok. 2/3
- ❑ **Leczenie samą chemioterapią**: standard cisplatyna + etopozyd
- ❑ 4-6 cykli
- ❑ **Przy jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie → PCI** (profilaktyczne napromienianie mózgowia):
  - ✓ Zmniejsza częstość objawowych przerzutów do mózgu
  - ✓ Wydłuża przeżycia chorych



# DRP – leczenie II linii

## DRP



### CHEMIOWRAŻLIWIY

- > 3 mies bez progresji choroby: użyć po raz kolejny tego samego schematu CTH
- do 3 mies bez progresji choroby: lek II linii -  
topotekan

### CHEMIOOPORNY

- Szybka progresja: w trakcie chemioterapii lub bezpośrednio po jej zakończeniu → wyłączenie leczenia paliatywne

# Międzybłoniak opłucnej (mesothelioma)

- ▣ Rzadki nowotwór wywodzący się z komórek submezotelialnych wyściełających opłucną, osierdzie i otrzewną
- ▣ **ETIOLOGIA:** narażenie na włókna azbestu
- ▣ AZBEST - 2 grupy włókien: serpentynowe i amfibolowe
- ▣ Włókna amfibolowe zawierają krokidolit – najbardziej karcynogenna postać azbestu
- ▣ Fagocytoza włókien azbestowych przez makrofagi → brak możliwości strawienia włókien → produkcja wolnych rodników → karcynogeneza

# Międzybłoniak opłucnej

## ▣ Hist-pat:

- ✓ Typ nabłonkowy (ok. 55%) – rokowanie względnie najlepsze
- ✓ Typ mieszany (ok. 30%)
- ✓ Typ mięsakowaty (ok. 15%) – najgorsze rokowanie



## ▣ Diagnostyka:

- ✓ RTG kl.p, TK kl.p.
- ✓ Torakocenteza, torakoskopia  
biopsja opłucnej



# Międzybłoniak opłucnej

- ▣ Średnie przeżycia 9-21 miesięcy
- ▣ Przerzuty odległe u ok. 50% chorych
- ▣ Śmierć głównie z powodu rozrostu lokoregionalnego guza
- ▣ Leczenie
  - Rzadko prowadzi do wyleczenia → uważane za postępowanie paliatywne
  - Leczenie agresywne: st . I i II:
    - zewnątrzopłucnowa pneumonektomia z usunięciem przepony i osierdza
    - pleurektomia i dekortykacja
    - uzupełniająca CTH ? i RTH?
  - Postępowanie paliatywne: pleurodeza (zahamowanie gromadzenia się wysięku opłucnowego)
  - Chemioterapia: cisplatyna + pemetreksed