

# DIAGNOSTYKA I LECZENIE NOWOTWORÓW KLATKI PIERSIOWEJ



**Sebastian Ochenduszko**

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

# 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

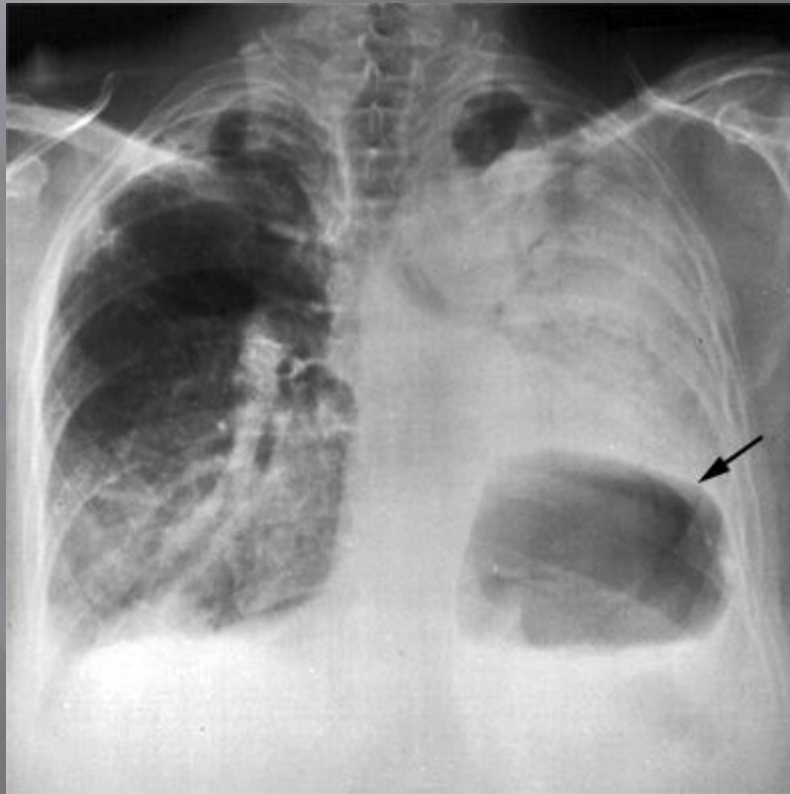
# Rak płuca – skryning

- ▣ 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

# Rak płuca – objawy

- ▣ Kaszel – u ok. 80% objawowych pacjentów
- ▣ Duszność, stridor, krwioplucie,
- ▣ Zapalenie płuc – obstrukcja oskrzela
- ▣ Wysiłek 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

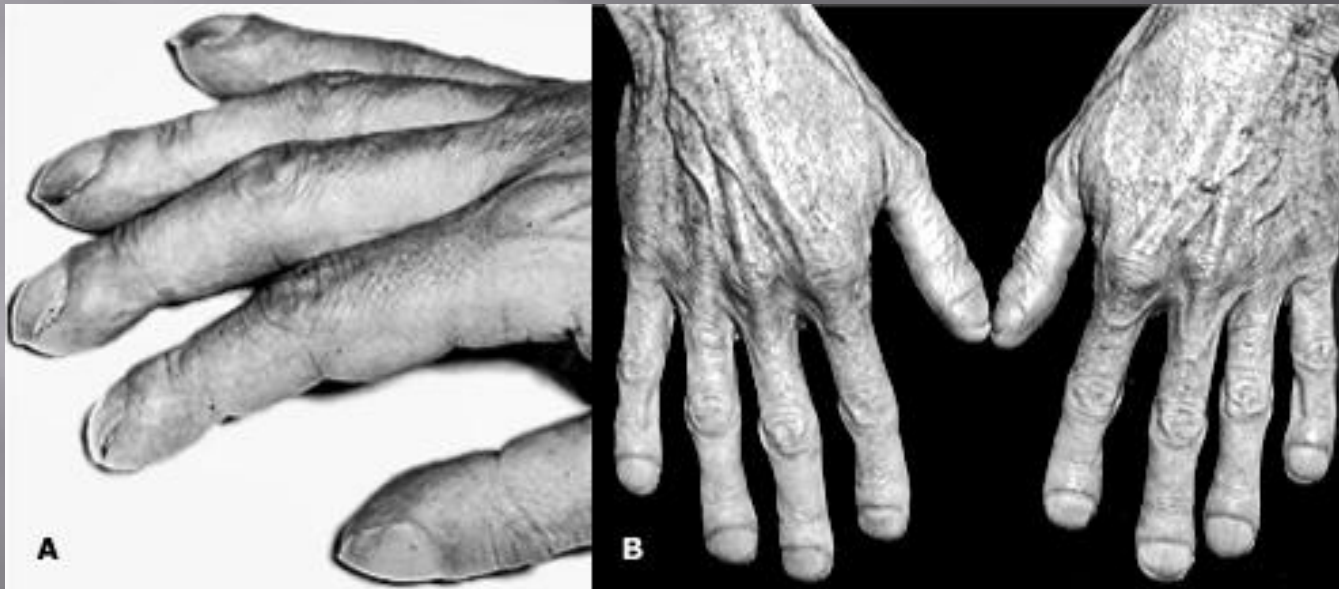


# Guz Pancoast'a

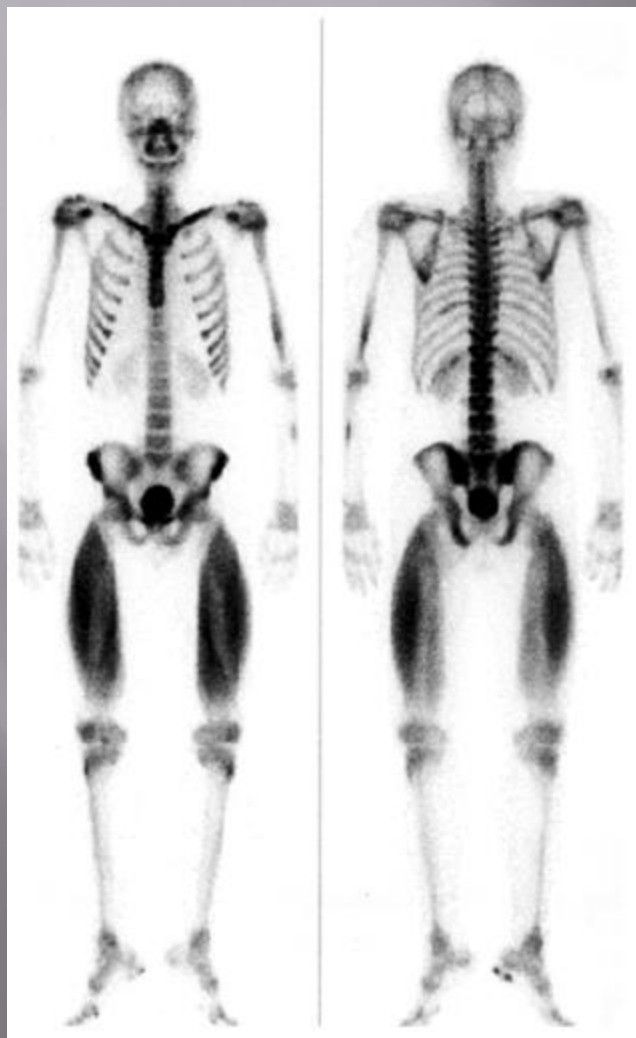




# Palce pałeczkowate



# Osteoartropatia przerostowa



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

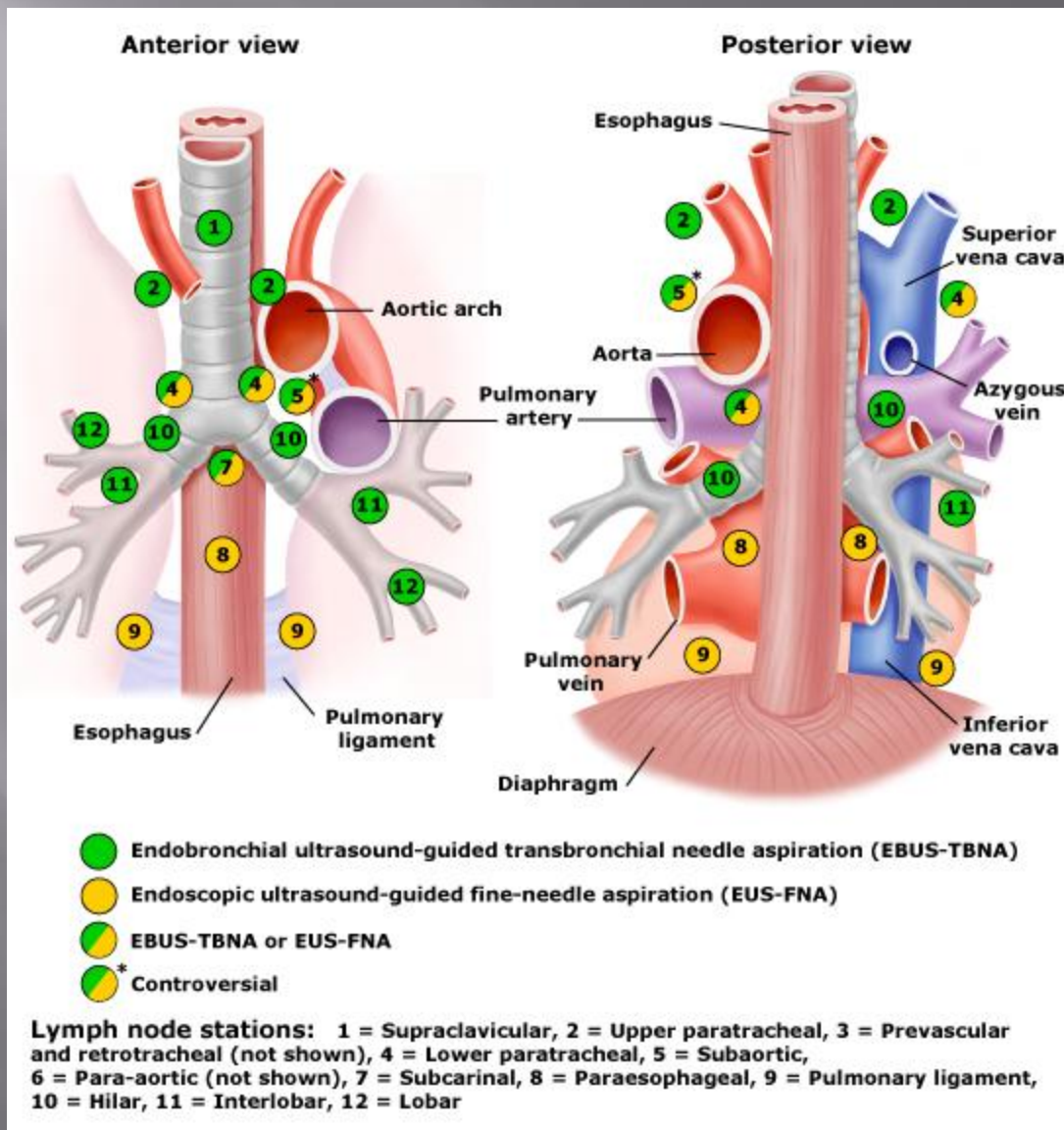
# Rak płuca – diagnostyka i staging

- ▣ 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
  - guzy centralne – bronchoskopia (biopsja, popłuczyny, wymaz), bronchoskopia fluorescencyjna (wyższa czułość)
  - guzy obwodowe – biopsja pod kontrolą TK, USG; w wielu przypadkach potwierdzenie operacyjne

# Rak płuca – diagnostyka i staging

- ▣ **Mediastinoskopia** – biopsja ww chł śródpiersia (raki st. N2 mogą odnosić korzyści z leczenia neoadjuwantowego)
- ▣ **EBUS** (ultrasonografia dooskrzelowa) i **EUS** (ultrasonografia doprzęłykowa) – pozwalają na ocenę guza oraz biopsję przeztchawiczą, przezoskrzelową i przezprzęłykową ww chł
- ▣ **Torakoskopia i torakocenteza** – gdy rozsiew na opłucną, wysięk w jamie opłucnowej

# 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 krtaniowy 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 naciek nowotworu dochodzący do powierzchni opłucnej płucnej lub naciek 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

**Table 1: TNM7 staging of lung cancer (continued)**

Stage groups	Descriptors, % of all			Patients, % <sup>e</sup>	Survival by pathology	
	T	N	M		Median survival time (months)	5-year (%)
Ia	T1a, b	N0	M0	15	119	73
Ib	T2a	N0	M0	13	81	58
IIa	T1a, b	N1	M0	2	49	46
	T2a	N1	M0	4		
	T2b	N0	M0	4		
IIb	T2b	N1	M0	2	31	36
	T3	N0	M0	14		
IIIa	T1-3	N2	M0	20	22	24
	T3	N1	M0	6		
	T4	N0, 1	M0	2		
IIIb	T4	N2	M0	1	13	9
	T1-4	N3	M0	3		
IV	TAny	NAny	M1a, b	14	17	13

# Rak płuca – histologia

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

## Rak niedrobnokomórkowy NDRP (87%)

- gruczolakorak (w tym rak oskrzelikowo-pęcherzykowy) 38%
- rak płaskonabłonkowy 20%
- rak wielkokomórkowy 5%
- inne raki niedrobnokomórkowe nieskalsyfikowane gdzie indziej 18%
- inne 6%

## Rak drobnokomórkowy (13%)

**TABLE 3: WHO and IASLC guidelines for the histologic classification of lung cancer**

- I Adenocarcinoma**
  - i. Adenocarcinoma with mixed subtypes
    - 1. Well-differentiated fetal adenocarcinoma
    - 2. Mucinous adenocarcinoma
    - 3. Mucinous cystadenocarcinoma
    - 4. Clear cell adenocarcinoma
    - 5. Signet ring adenocarcinoma
  - ii. Acinar
  - iii. Papillary
  - iv. Bronchioloalveolar carcinoma
    - 1. Mucinous
    - 2. Nonmucinous
    - 3. Mixed mucinous and nonmucinous
  - v. Solid adenocarcinoma with mucin
- II Squamous cell carcinoma**
  - i. Papillary
  - ii. Small-cell
  - iii. Clear cell
  - iv. Basaloid
- III Large-cell carcinoma**
  - i. Large-cell neuroendocrine carcinoma
  - ii. Basaloid carcinoma
  - iii. Lymphoepithelioma-like carcinoma
  - iv. Mixed large-cell neuroendocrine carcinoma
  - v. Clear cell carcinoma with rhabdoid phenotype
- IV Adenosquamous carcinoma**
- V Carcinomas with pleomorphic, sarcomatous characteristics**
  - i. Carcinosarcoma
  - ii. Pulmonary blastoma
  - iii. Carcinomas with spindle and/or giant cells
    - 1. Giant cell carcinoma
    - 2. Spindle cell carcinoma
    - 3. Pleomorphic carcinoma
  - iv. Other
- VI Carcinoid**
  - i. Typical carcinoid
  - ii. Atypical carcinoid
- VII Carcinomas of salivary gland origin**
  - i. Adenoid cystic carcinoma
  - ii. Mucoepidermoid carcinoma
  - iii. Others
- VIII Unclassified**

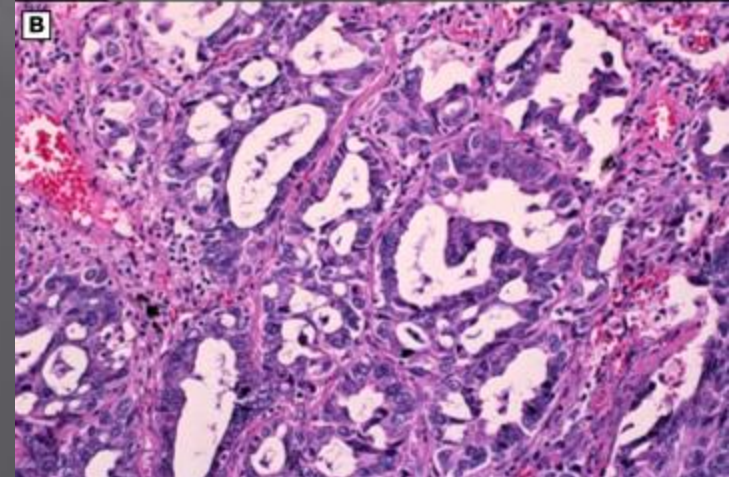
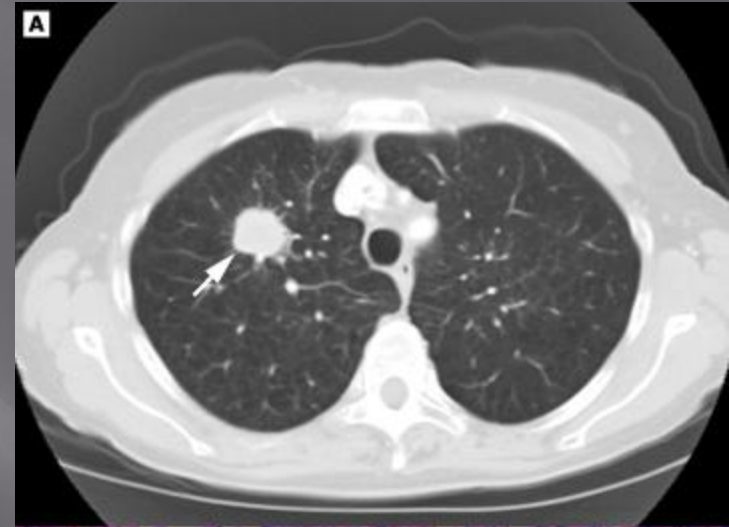
Adapted from the World Health Organization (WHO): Histologic typing of lung tumors. In: International Classification of Tumors. Geneva, Switzerland: WHO, 1991; Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: World Health Organization: Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, ; Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT: Chest 136:262-271, 2009 1999.  
IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

Pazdur R et al. Cancer Management:  
A Multidisciplinary Approach.  
12th Edition

# 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

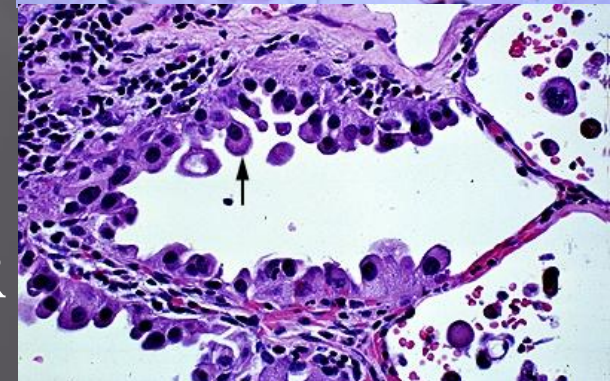
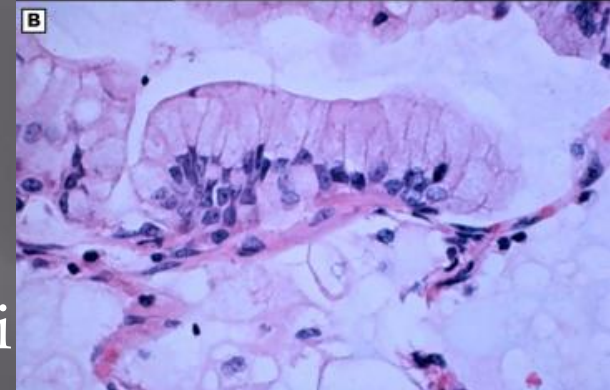
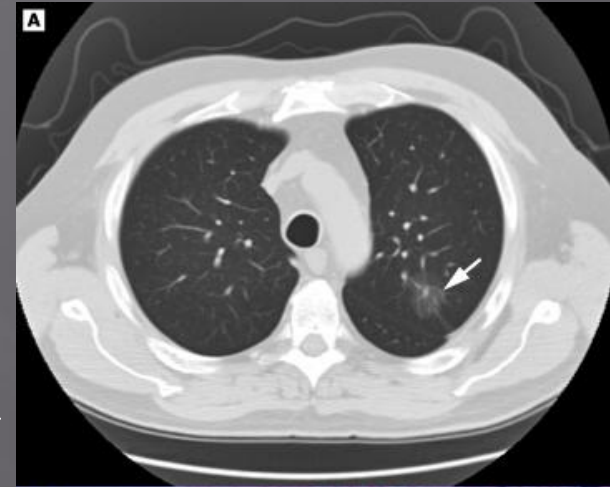




# NDRP – histologia

## ▣ GRUCZOLAKORAK - RAK OSKRZELIKOWO-PĘCHERZYKOWY

- szerzy się drogą naczyń limfatycznych i przestrzeni powietrznych – wzrost wielogniskowy
- bez wyraźnej destrukcji ścian oskrzelików i pęcherzyków płucnych
- podtypy: śluzowy, bez produkcji śluzu i mieszany
- śluzowy – bronchorrhea: zaburzenia oddychania, zaburzenia elektrolitowe
- nieśluzowy – mutacje aktywujące EGFR



# 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

## ▣ St. IA, IB, IIA, IIB, IIIA – leczenie operacyjne

- IIA, IIB, IIIA oraz IB guz >4cm – uzupełniająca chemioterapia (3-4 cykle)
- RTH uzupełniająca – gdy N2 lub wąskie/dodatnie marginesy resekcji guza
- st. IIIA (N2) – leczenie wielodyscyplinarne:

indukcyjna CTH

lub

CTH-RTH

brak progresji

OPERACJA

Uzupełniająca CTH + RTH

lub

CTH

# 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 węzkowej i śródpiersiowej
- standardowa operacja raka płuca obejmuje sampling lub usunięcie ww chł śródpiersiowych (N2, N3)

# NDRP – zasady leczenia

## ▣ St. IIIB, IV – zmiany nieoperacyjne

### ▪ IIIB:

-pacjenci w dobrym stanie ogólnym, bez znacznego spadku masy ciała: równoczesna CTH-RTH,

- pacjenci w gorszym stanie ogólnym: sekwencyjna CTH-RTH

- wyjątkowo leczenie operacyjne (T4N0-1)

### ▪ IV: leczenie paliatywne - chemioterapia



# NDRP – zasady leczenia guza Pancoast'a



równoczesna CTH+RTH



OPERACJA



CTH



# NDRP – CTH uzupełniająca

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

Trial	No. of Patients	Agent	Dose (mg/m <sup>2</sup> /d)
ALPI	1,088	Cisplatin Mitomycin Vinblastine	100 every 3 weeks for 3 cycles 8 every 3 weeks for 3 cycles 3 every 3 weeks for 3 cycles
<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>
CALGB 9633	344	Carboplatin Paclitaxel	AUC 6 every 3 weeks for 4 cycles 200 every 3 weeks for 4 cycles
<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.

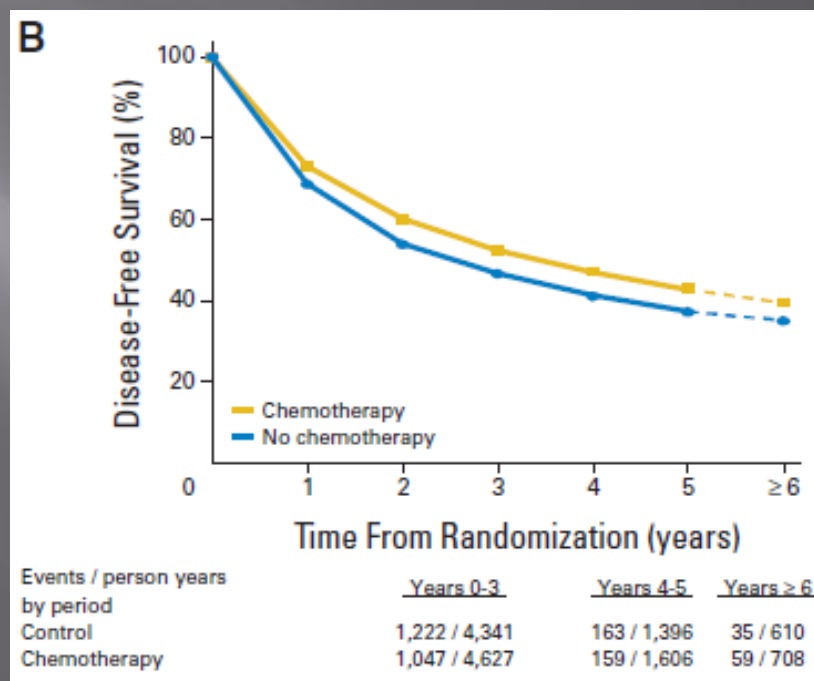
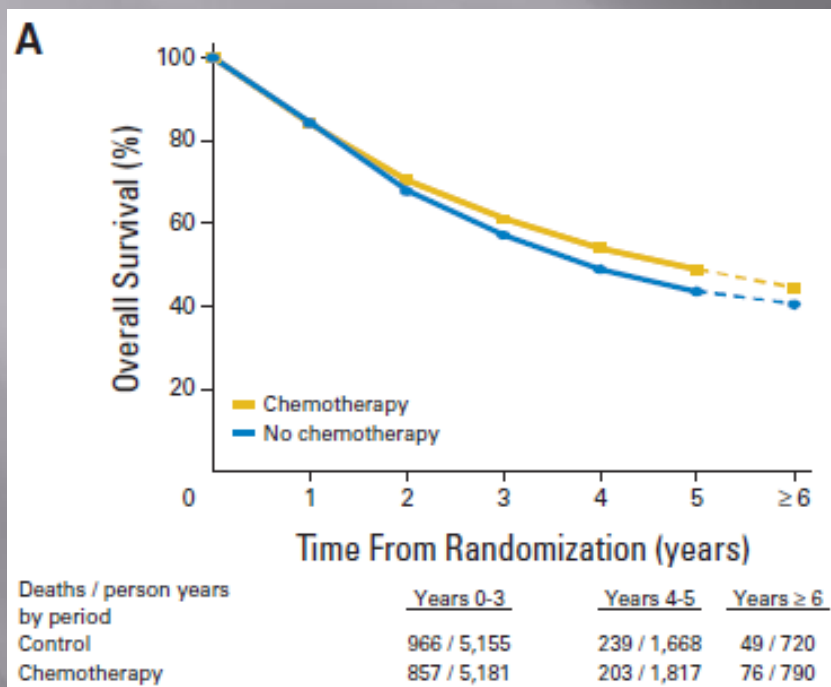
\*27% of patients received vinorelbine and cisplatin.

†11% of patients received vinblastine and cisplatin.

‡57% of patients received etoposide and cisplatin.

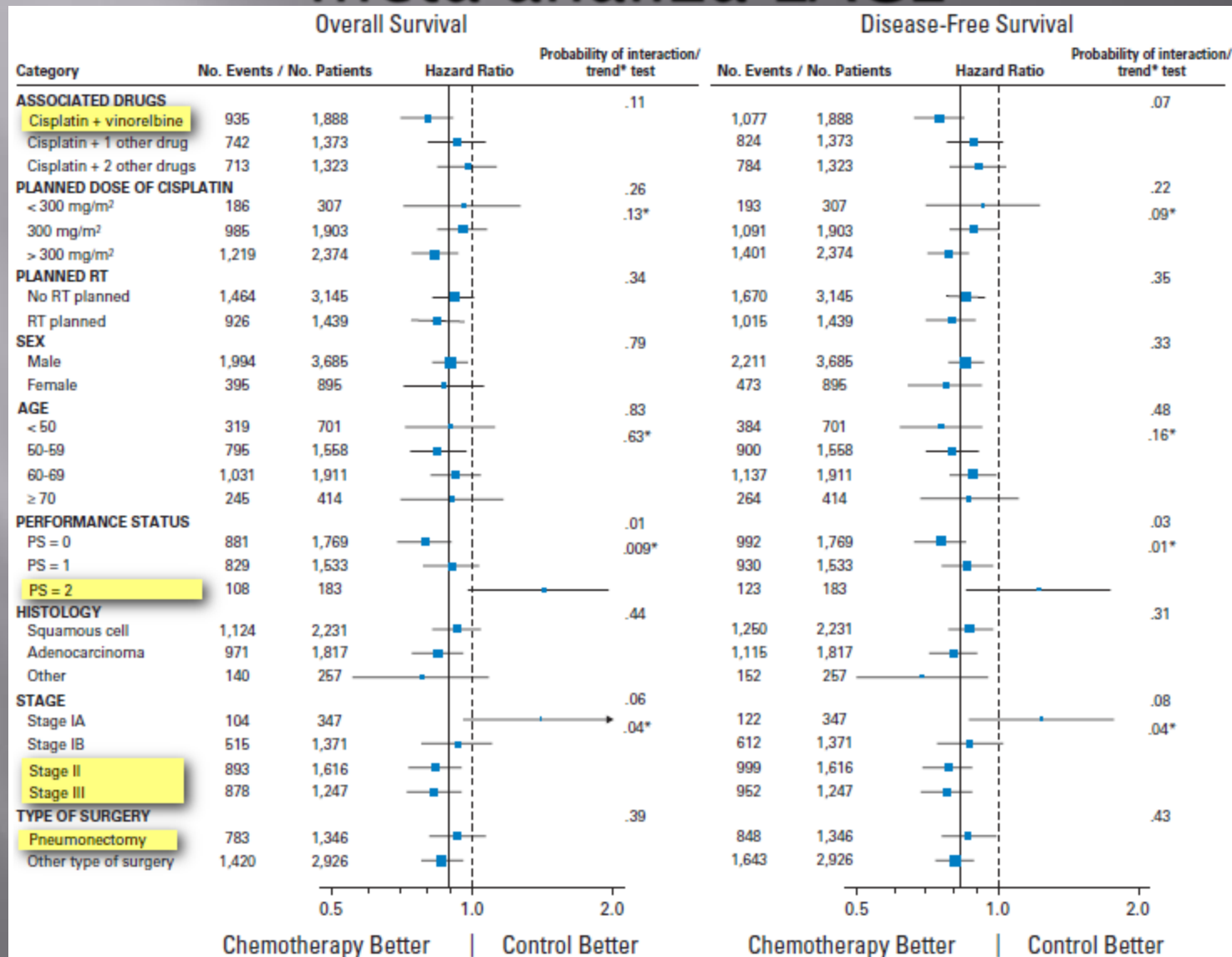
Najważniejsze badania oceniające chemioterapię uzupełniającą w NDRP

# NDRP – CTH uzupełniająca: meta-analiza LACE



CTH uzupełniająca poprawia przeżycia w NDRP

# NDRP – CTH uzupełniająca: meta-analiza LACE



# 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% <sup>a</sup>	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%

<sup>a</sup>p = .029.

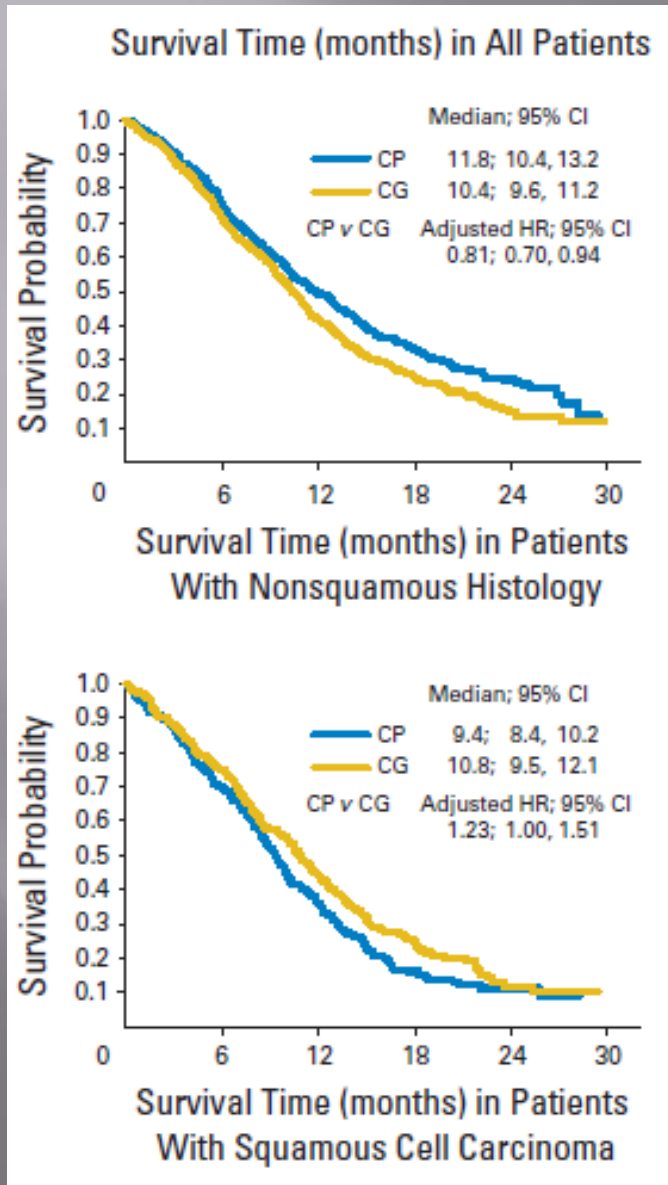
- U chorych w dobrym stanie ogólnym zaleca się stosowanie schematów dwulekowych

- Skuteczność przedstawionych schematów dwulekowych jest podobna

- Dodanie trzeciego cytostatyku nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych

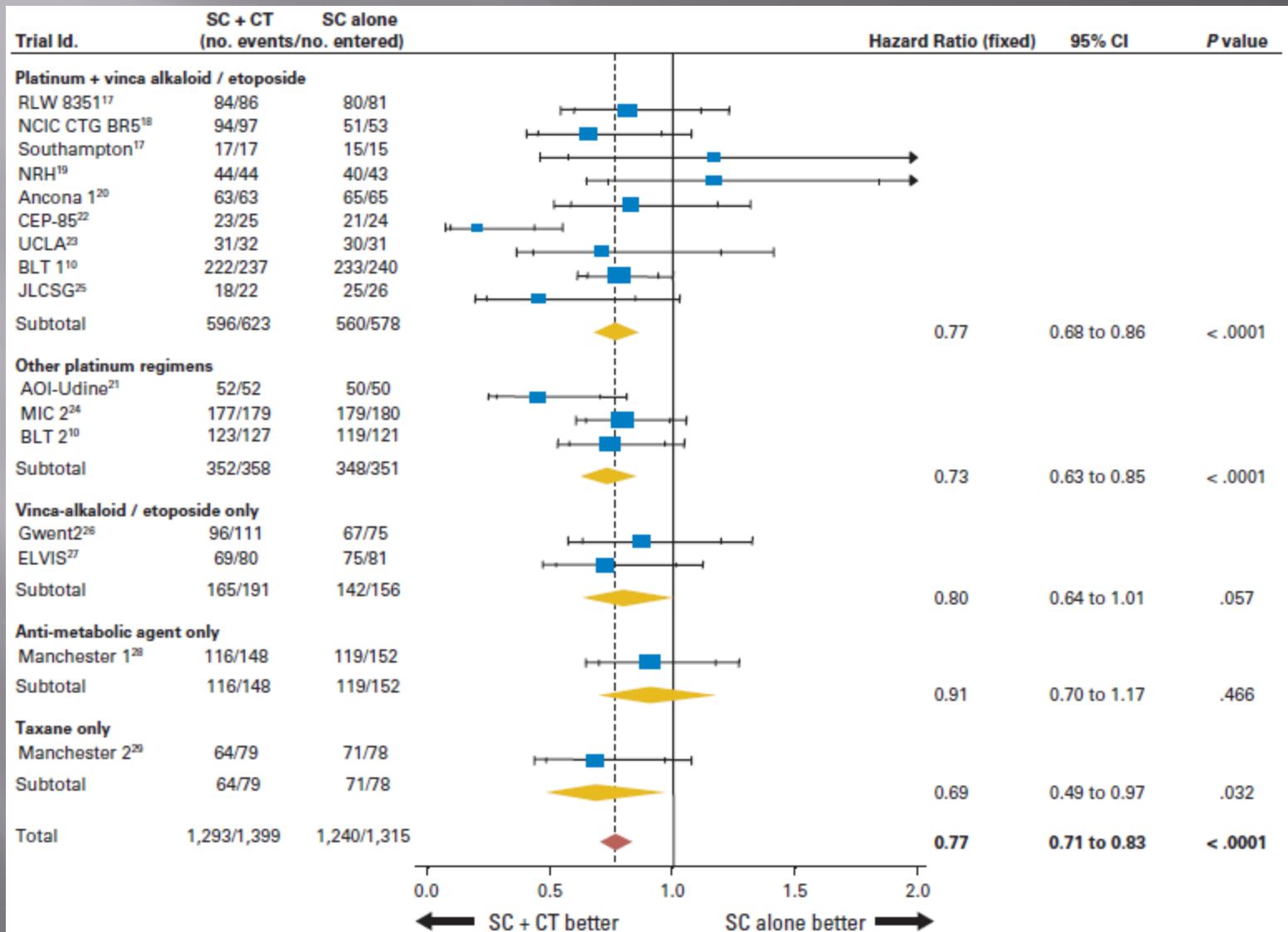
# NDRP – CTH paliatywna

CP – cisplatyna + pemetreksed:  
wyższa skuteczność w histologii  
niepłaskonabłonkowej



CG – cisplatyna + gemcytabina:  
wyższa skuteczność w raku  
płaskonabłonkowym

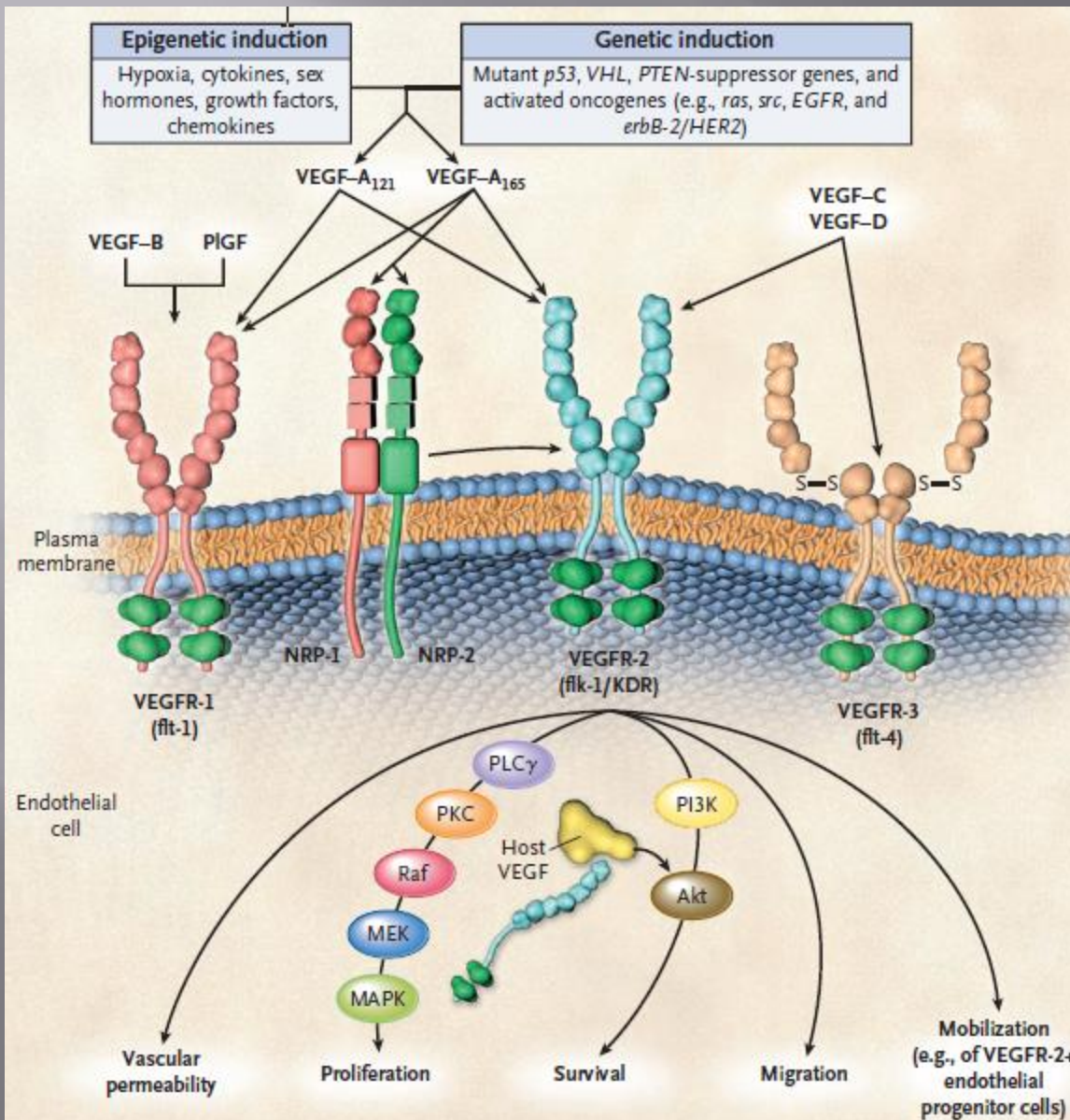
# NDRP – CTH paliatywna



Heterogeneity  $P = .02$ ;  $I^2 = 47$ ; interaction  $P = .63$   
 (Sensitivity analysis excluding CEP-85 heterogeneity  $P = .28$ ;  $I^2 = 16$ ; interaction  $P = .62$ )

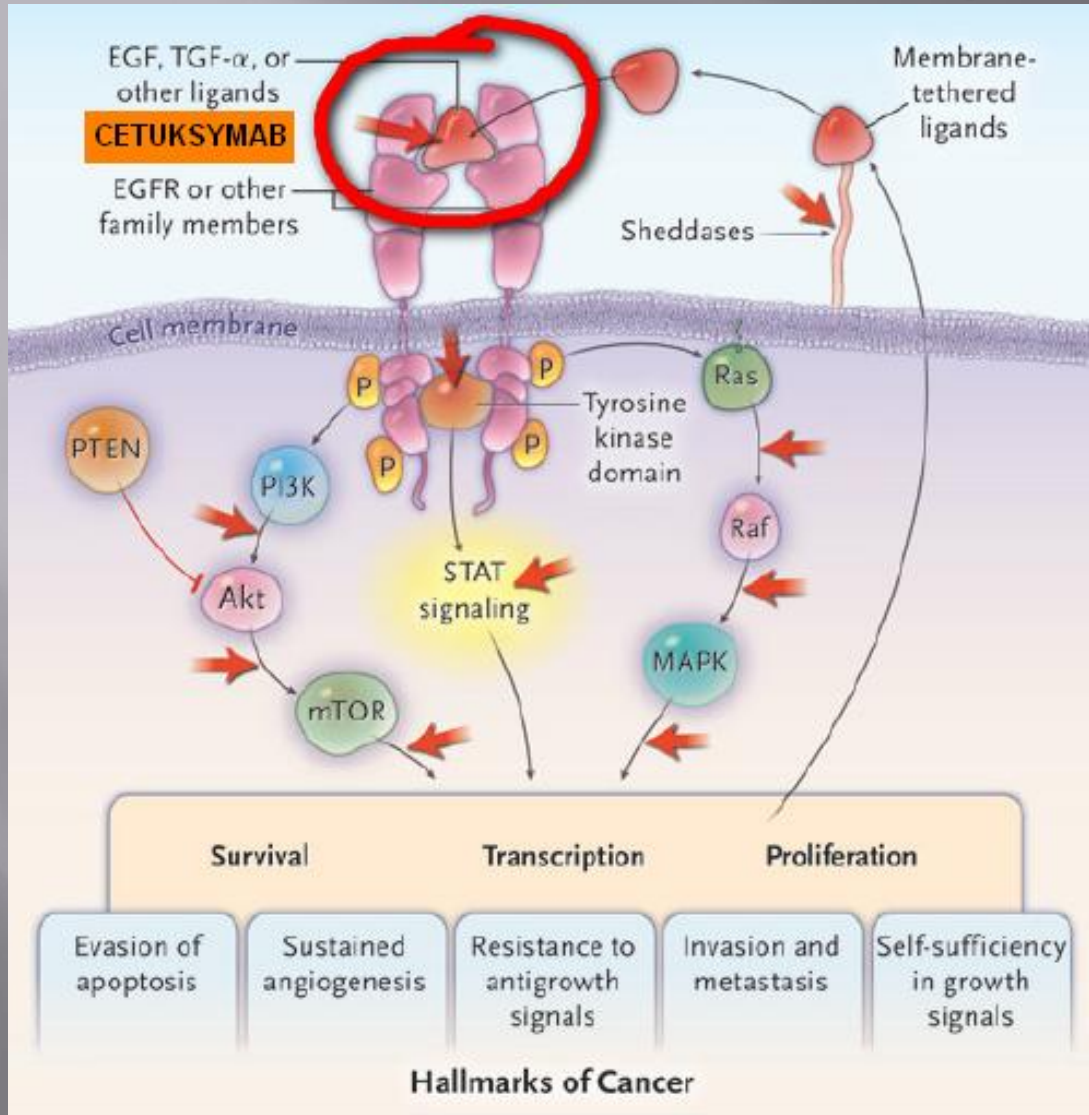


# NDRP – terapia celowana



BEWACYZUMAB –  
Humanizowane  
p/ciało  
monoklonalne  
wiążące  
VEGF (*Vascular  
Endothelial Growth  
Factor*)

# NDRP – terapia celowana



CETUKSYMAB –  
chimeryczne p/ciało  
monoklonalnym IgG1  
blokujące EGFR  
(*Epidermal Growth  
Factor Receptor*)

**Figure 1. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling Pathway.**

# NDRP – CTH paliatywna + terapia celowana

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

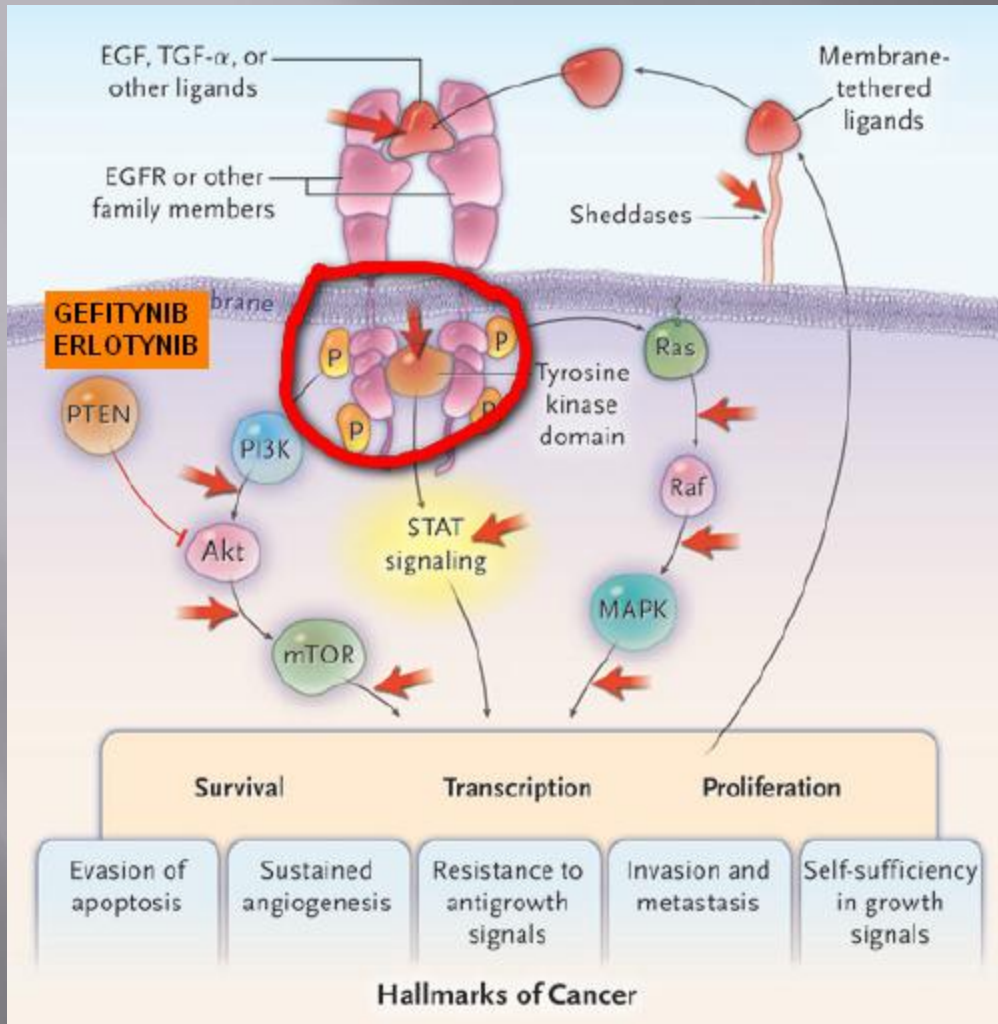
Study	Chemotherapy	Parameter	Chemotherapy Alone	Chemotherapy+ Targeted Therapy	Hazard Ratio (95% CI)	P
E4599 <sup>34</sup>	Paclitaxel-carboplatin±bevacizumab (15 mg/kg)	Median OS <sup>a</sup>	10.3 mo	12.3 mo	0.79 (0.67-0.92)	0.003
		Median PFS	4.5 mo	6.2 mo	0.66 (0.57-0.77)	<0.001
		Response rate	15%	35%		<0.001
AVAL <sup>35</sup>	Gemcitabine-cisplatin±bevacizumab (7.5 or 15 mg/kg)	Median PFS <sup>a</sup>	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%			
FLEX <sup>36</sup>	Vinorelbine-cisplatin±cetuximab	7.5-mg/kg		34%		<0.0001
		15 mg/kg		30%		0.0017
		Median OS <sup>a</sup>	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 (0.694-0.928)	0.003
		Median PFS	4.8 mo	4.8 mo	0.943 (0.825-1.077)	NS
BMS099 <sup>37</sup>	Taxane/carboplatin±cetuximab	Response rate	29%	36%		0.015
		Median PFS-independent radiology review committee <sup>a</sup>	4.24 mo	4.40 mo	0.902 (0.761-1.069)	0.2358
		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 nonsmall cell lung cancer; CI, confidence interval; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

<sup>a</sup> Primary endpoint of study.



# NDRP – terapia celowana



**Figure 1.** Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling Pathway.

## GEFITYNIB I ERLOTYNIB:

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)

# NDRP – gefitynib vs CTH

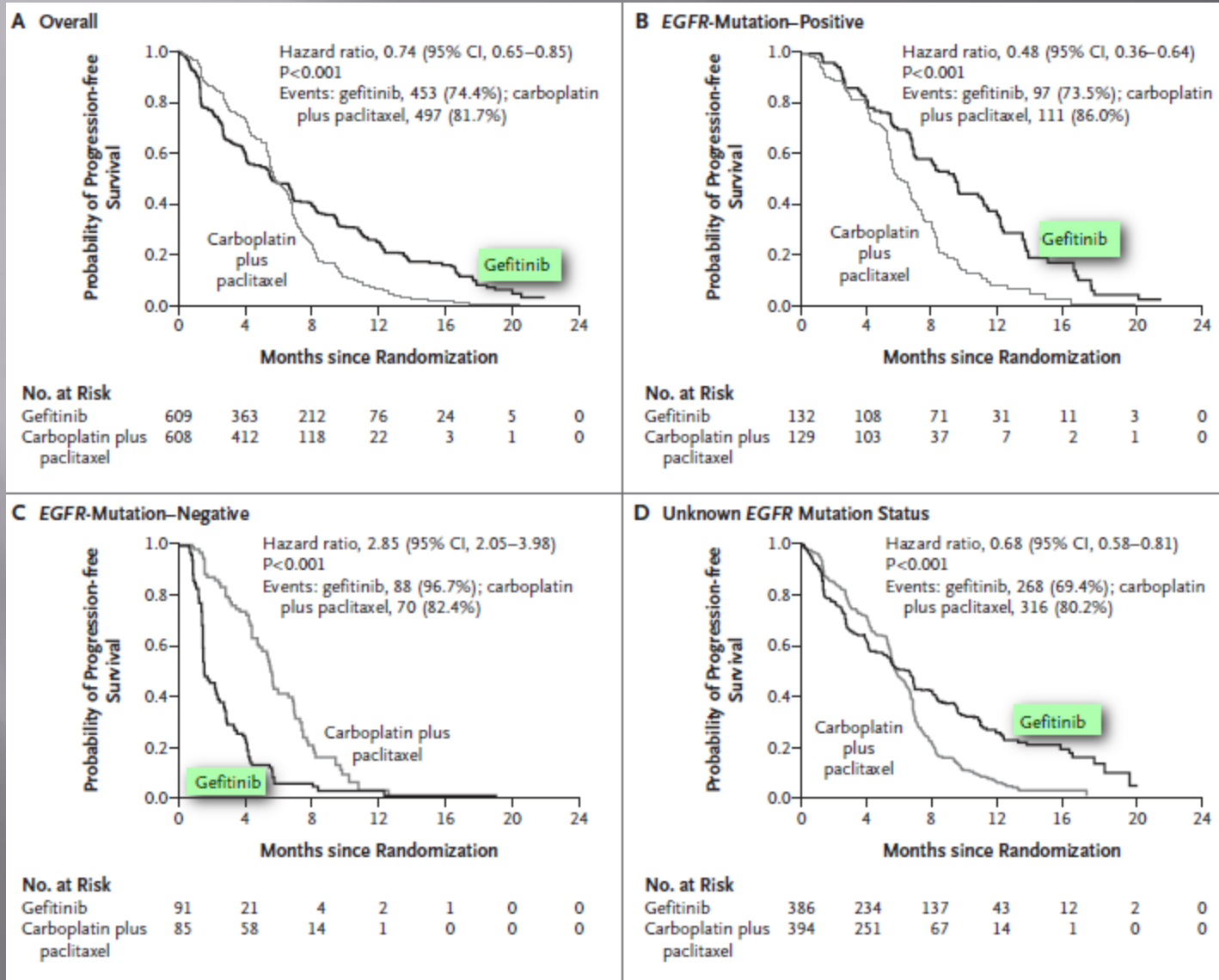


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Progression-free Survival.

Badanie IPASS:  
-adenocarcynoma  
-niepalący lub palący niewiele w przeszłości  
-populacja wschodnioazjatycka

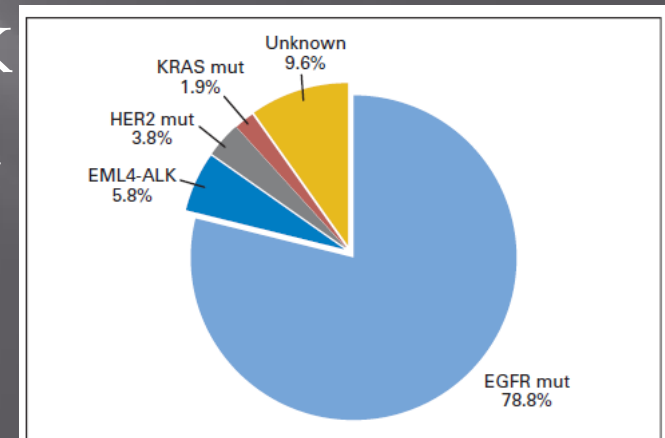
# NDRP – terapia celowana

- ▣ **GEFITYNIB I ERLOTYNIB** – kliniczne czynniki predykcyjne odpowiedzi:
  - Kobiety
  - Azjatki
  - Niepalące
  - Histologia niepłaskonabłonkowa (gruczolakorak)



# NDRP – terapia celowana

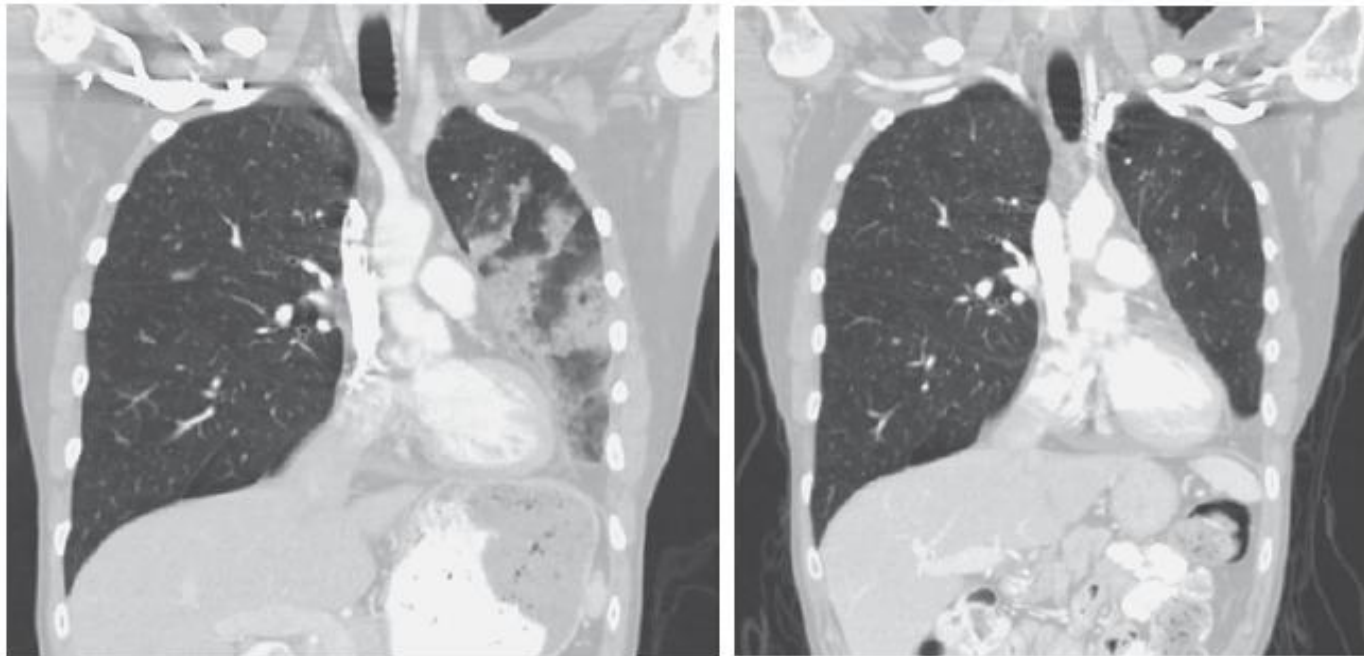
- ▣ gen fuzyjny EML4-ALK - koduje chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej
- ▣ mutacja taka dotyczy 2-7% chorych z NDRP, głównie niepalących oraz z podtypem histologicznym gruczolakoraka
- ▣ **Kryzotynib** jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy ALK
- ▣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



**Fig 1.** Oncogenic driver mutations in East Asian never-smokers with lung adenocarcinomas. In tumors from 52 patients, 78.8% (41 of 52) harbored *EGFR* kinase domain mutations, 5.8% (three of 52) harbored *EML4-ALK* fusions, 3.8% (two of 52) harbored *HER2* mutations, and 1.9% (one of 52) harbored *KRAS* mutations. Only 9.6% (five of 52) of tumors did not harbor any of these known oncogenic driver mutations.

# 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 II i III linii

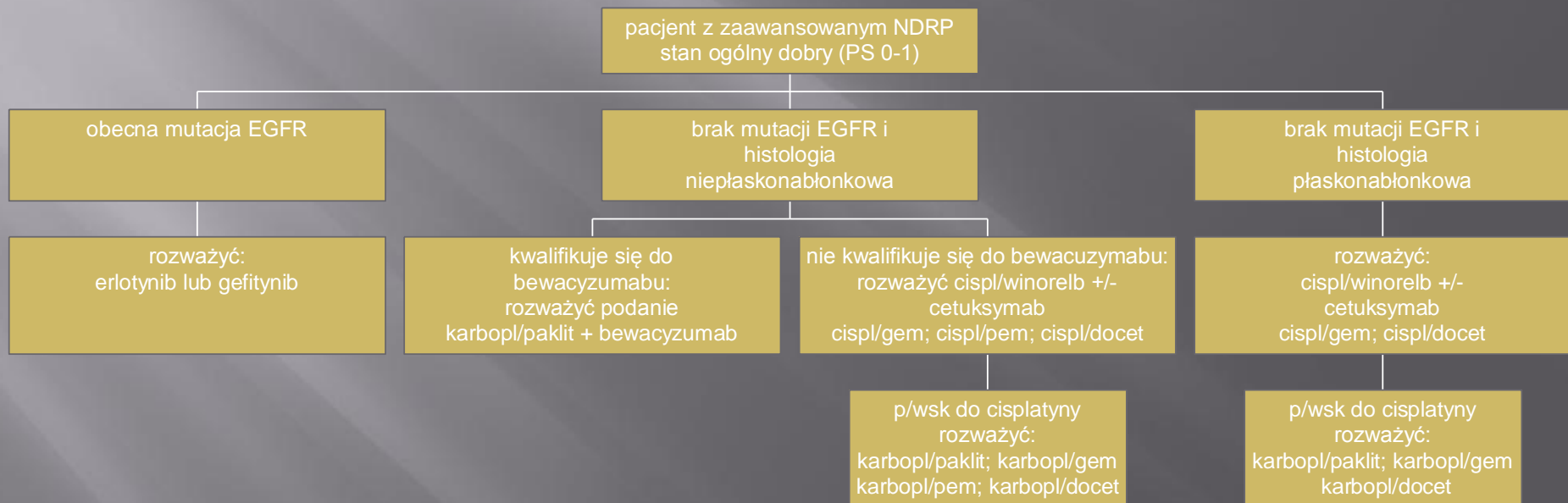
## ▣ II linia - monoterapia:

- docetaksel
- pemetreksed
- erlotynib
- gefitynib

## ▣ III linia - erlotynib

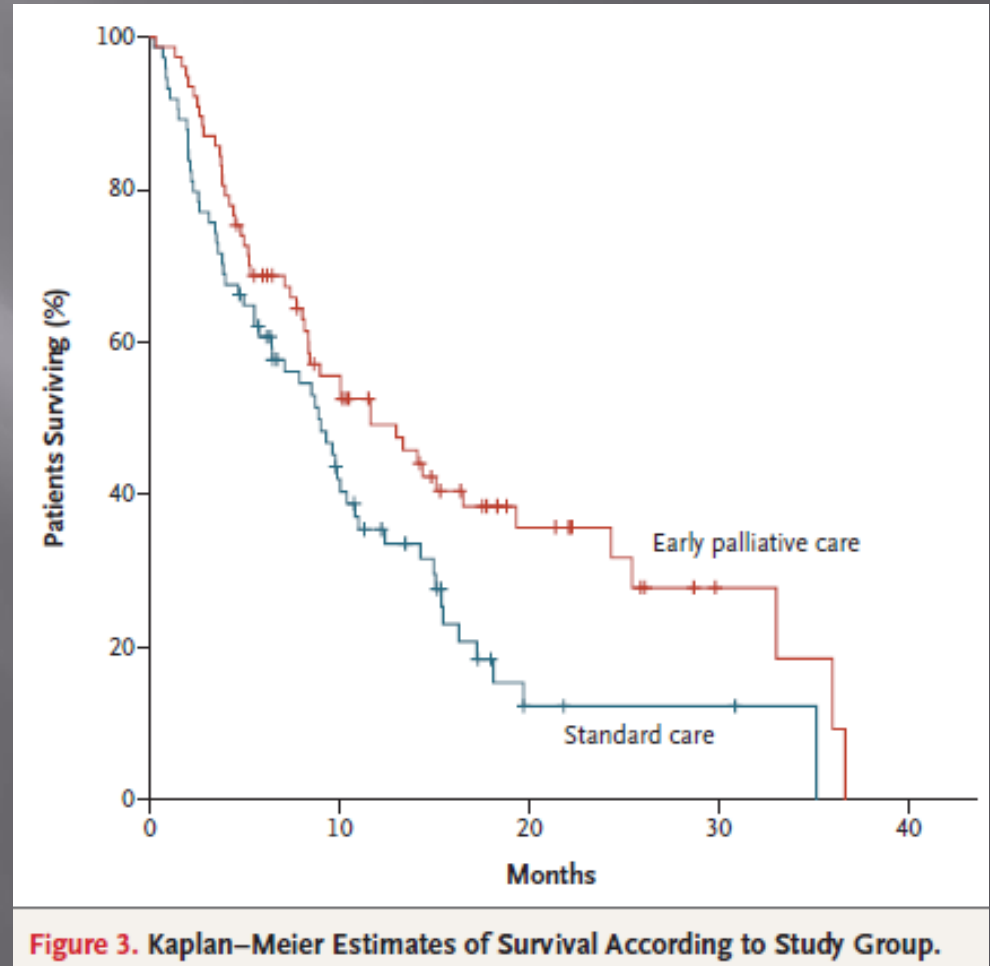
# NDRP – leczenie paliatywne

## SCHEMAT POSTĘPOWANIA W ZAAWANSOWANYM NDRP



# NDRP – CTH + wczesne opieka paliatywna

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



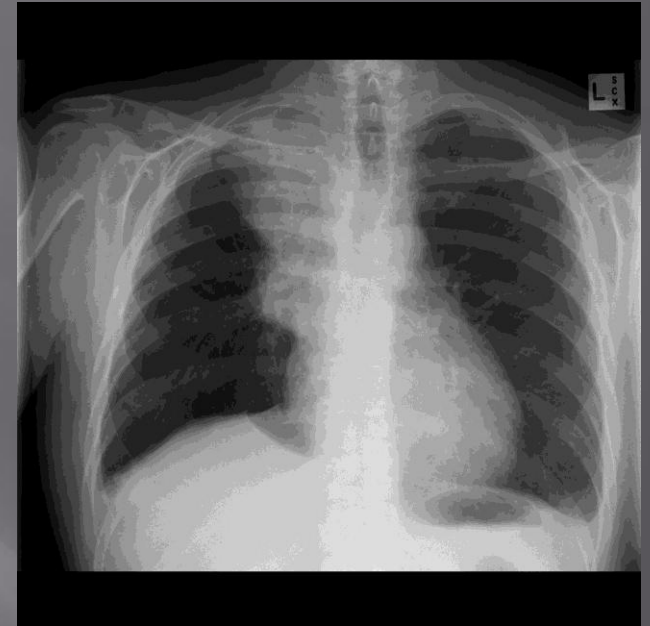
# Rak drobnokomórkowy płuca- DRP

- ▣ 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



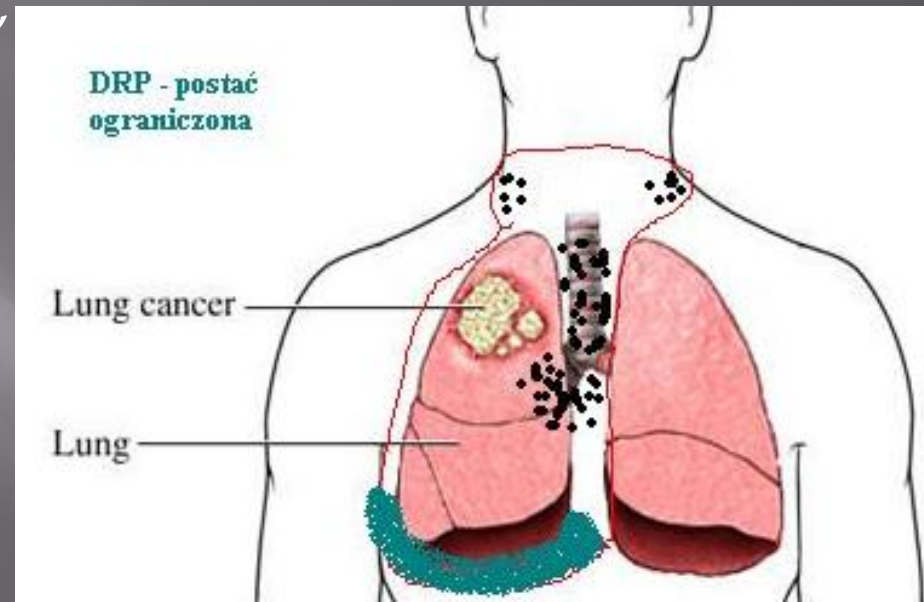
# DRP - klinika

- ▣ 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 węzłowych 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

- ▣ Konieczne dodatkowe badania:
- ▣ TK lub MRI mózgu – zawsze
- ▣ 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 miąższem 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

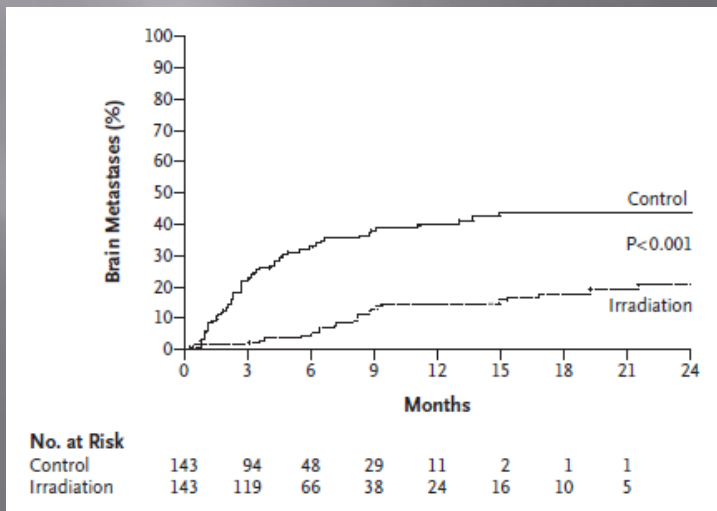


Figure 1. Cumulative Incidence of Symptomatic Brain Metastases.

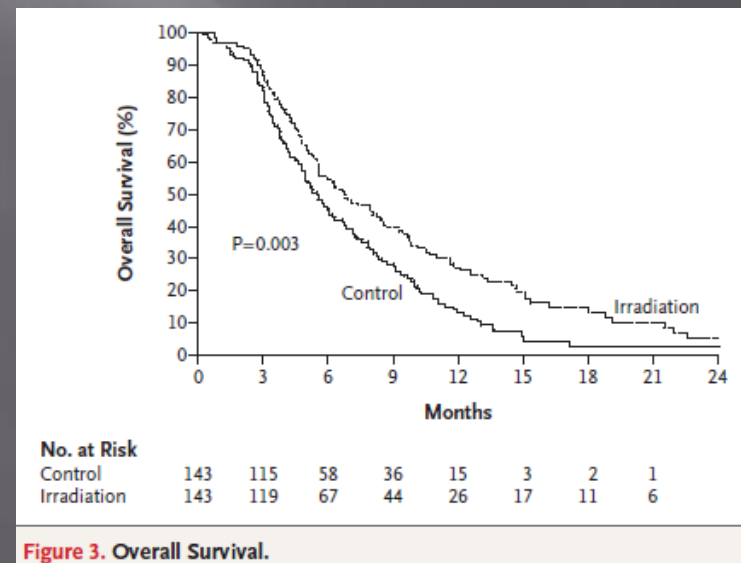


Figure 3. Overall Survival.

# DRP – leczenie II linii

DRP

```
graph TD;
  A[DRP] --> B[CHEMIOWRAŻLIWY];
  A --> C[CHEMIOOPORNY];
```

**CHEMIOWRAŻLIWY**

- ok. 3 mies bez progresji choroby
- lek II linii - **topotekan**

**CHEMIOOPORNY**

- Szybka progresja (do 3 mies)

# 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 lub pleurektomia i dekortykacja, z uzupełniającą CTH ? i RTH?
  - Postępowanie paliatywne: pleurodeza (zahamowanie gromadzenia się wysięku opłucnowego)
  - Chemioterapia: cisplatyna + pemetreksed