



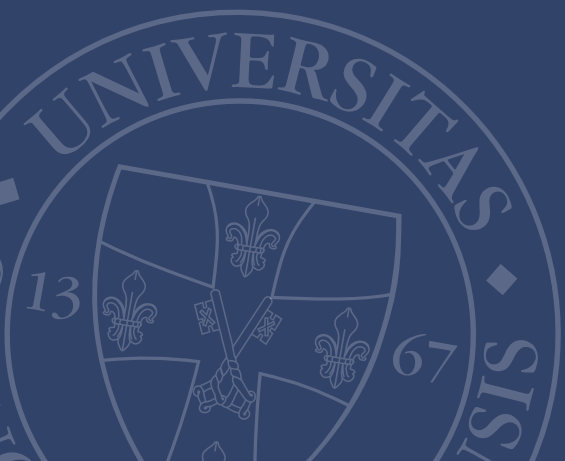
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

[www.aok.pte.hu](http://www.aok.pte.hu)

# Új lehetőségek a tüdőrák diagnosztizálásában - terápiás következmények

Sárosi Veronika PhD

PTE Belgyógyász szintentartó tanfolyam  
2019.10.12.

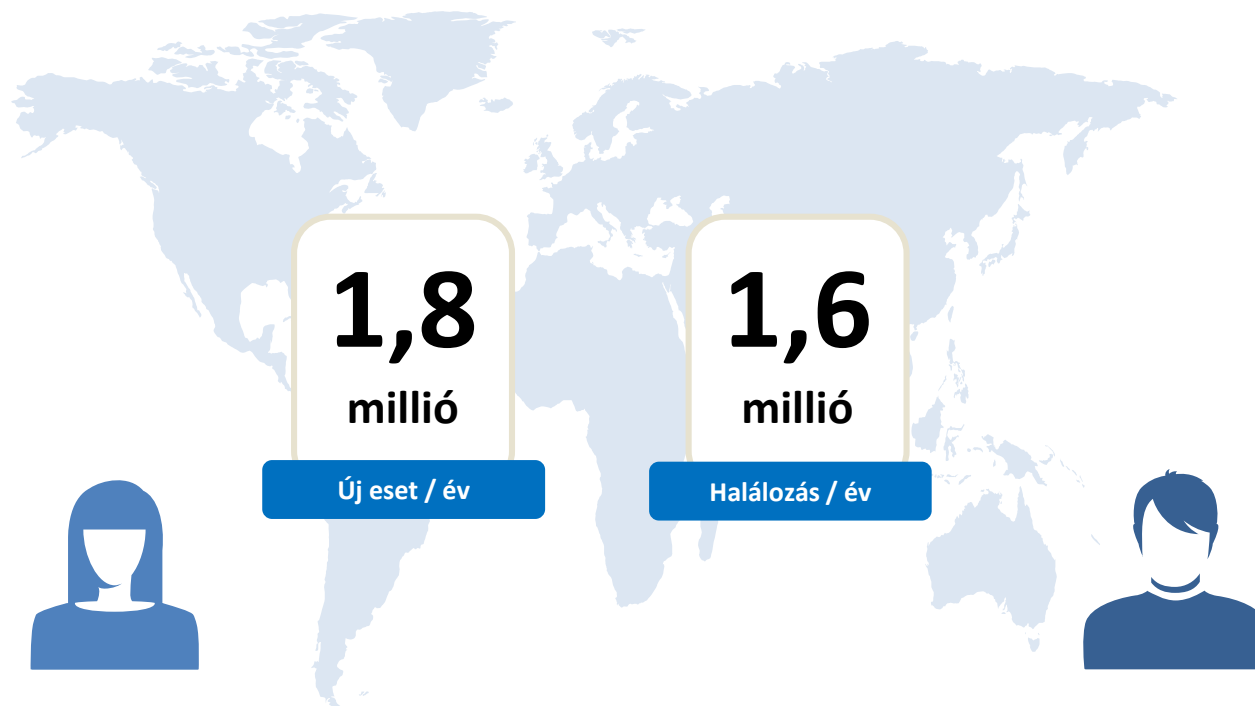


# Érintett témák

- ◆ Epidemiológiai változások
- ◆ Nem dohányzók tüdőrákja, mint külön entitás
- ◆ Miért fontos a szövettani mintavétel
- ◆ Célzott molekuláris kezelések
- ◆ Immun onkológiai lehetőségek

# A tüdőrák globális egészségügyi probléma

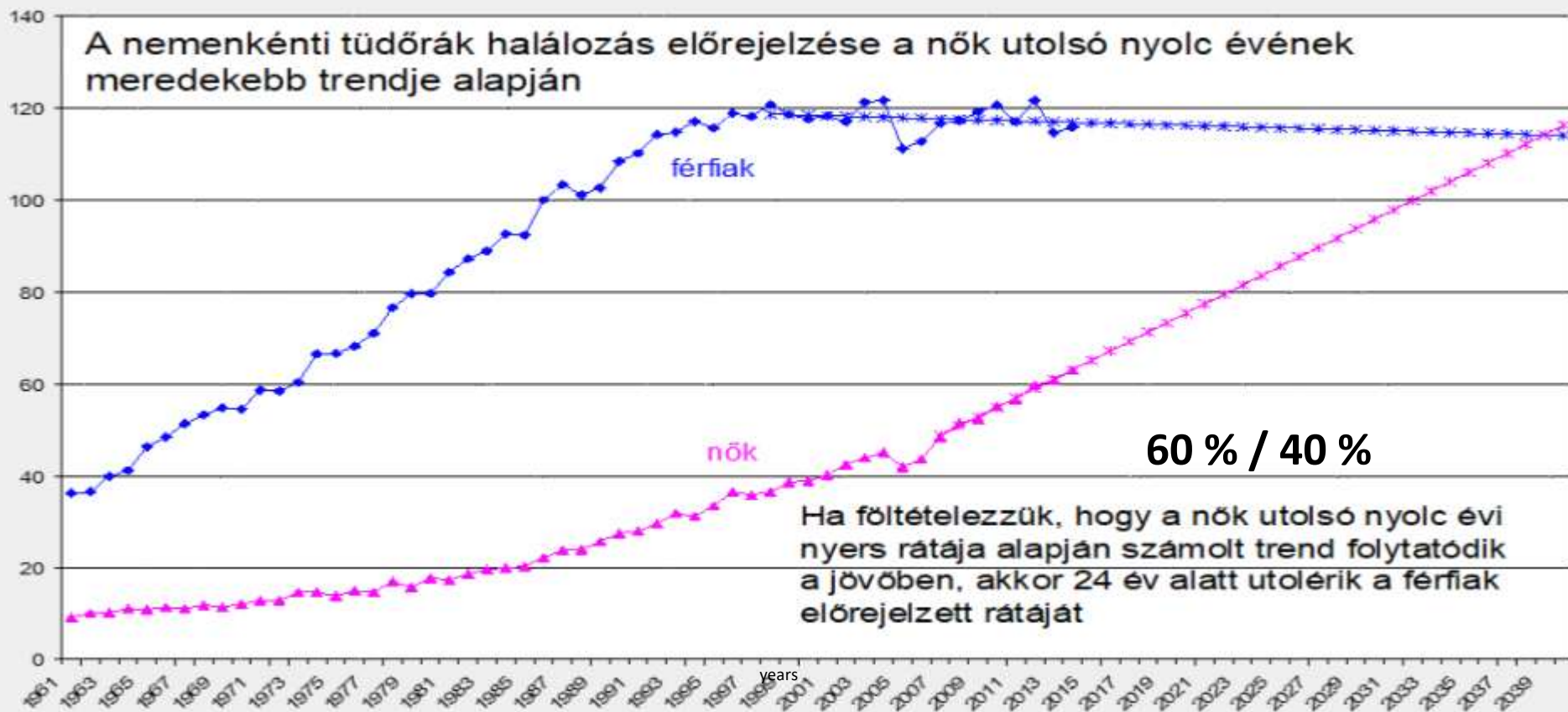
A tüdőrák a leggyakoribb rákos megbetegedés a világon, a daganatos betegségekhez köthető halálozás vezető oka



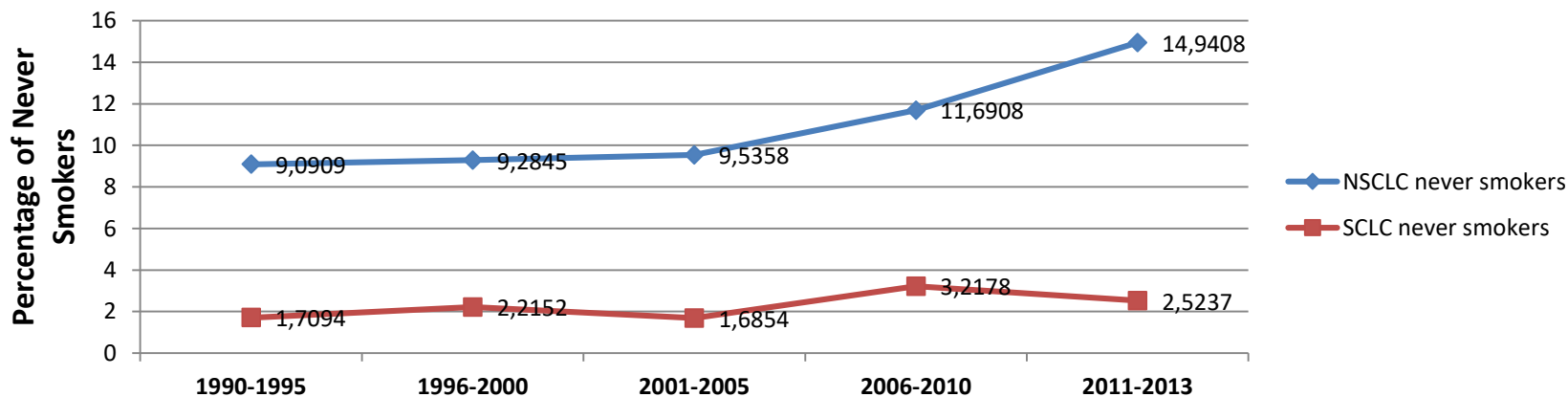
# Epidemiológia

- ◆ Incidencia: kb. 9000/ év
- ◆ Kissejtes tüdőrák: 15 - 17 % → 1500
- ◆ Nem kissejtes tüdőrák: 83 - 85 % → 8500
- ◆ Prevalencia: 17000
- ◆ Mortalitás: 8000

# Tüdőrák nemek szerinti előfordulás (HUN)



# NSCLC esetén nő a nem dohányzók aránya



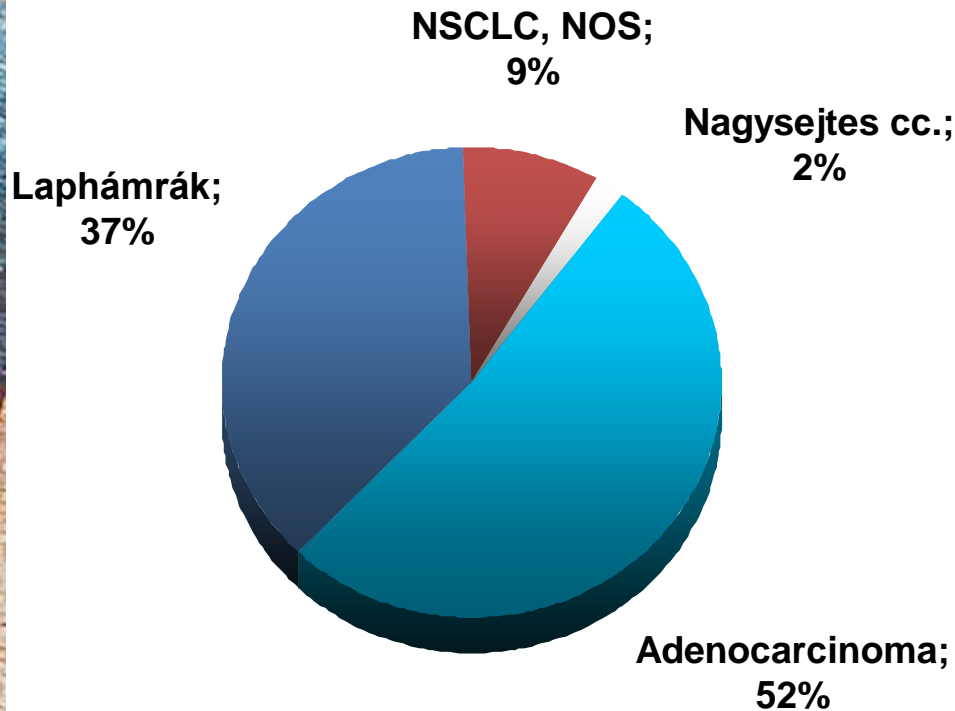
all NSCLC	572	1831	2391	3182	2617
all SCLC	117	316	356	404	317



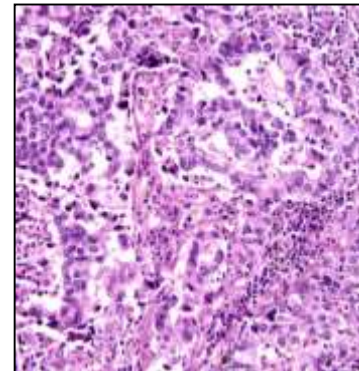
# NEMDOHÁNYZÓK TÜDŐRÁKJA

- ◆ A nők és a nemdohányzók tüdőrákja megváltoztatja a tüdőrák arculatát
- ◆ A nem és a nemdohányzás független prognosztikai faktorok
- ◆ Az adenokarcinómás nők 35-40%-a nem dohányzott
- ◆ Nálunk ez kb. **1300** beteg

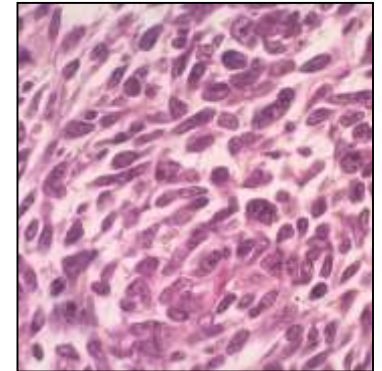
# Szövettani típus előfordulása az NSCLC-ben



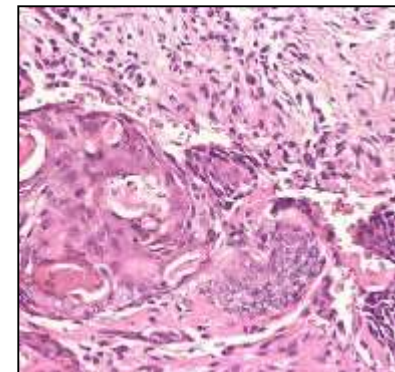
Adenocarcinoma



Large Cell



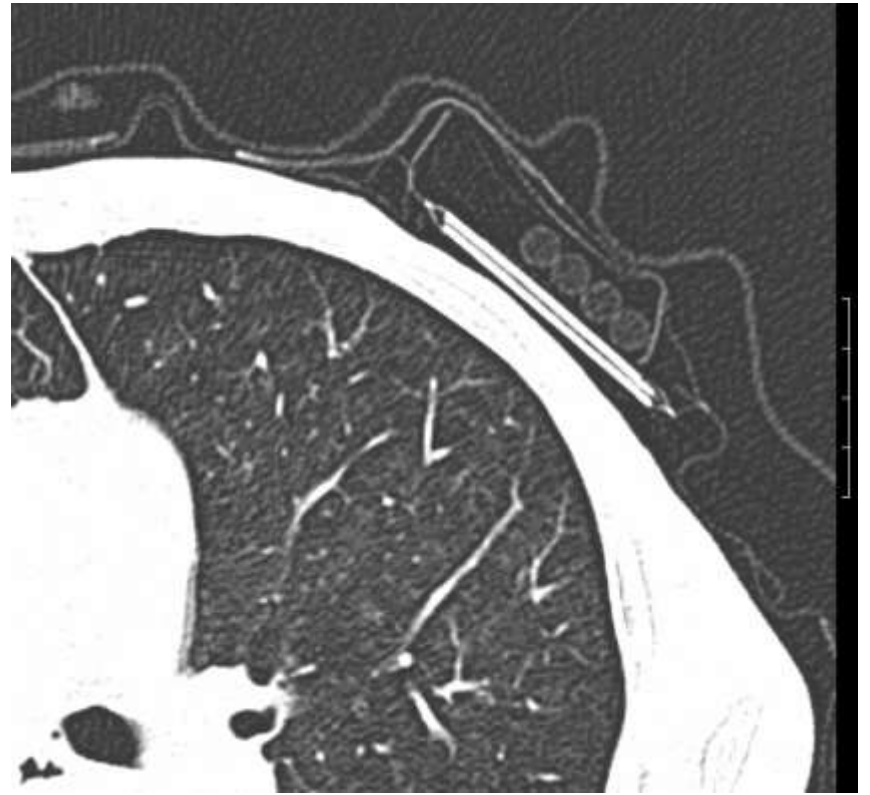
Squamous



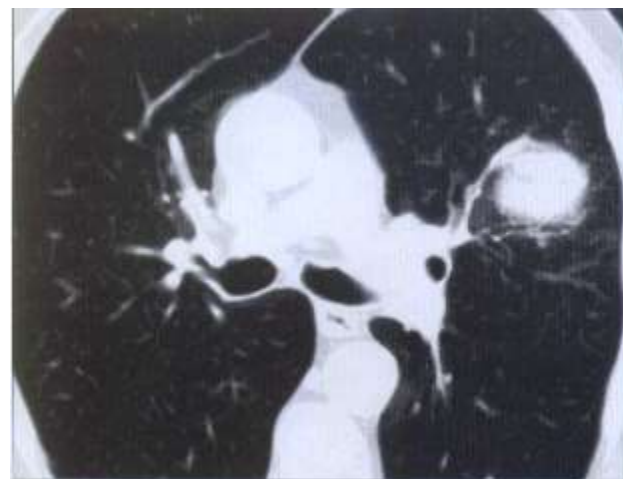
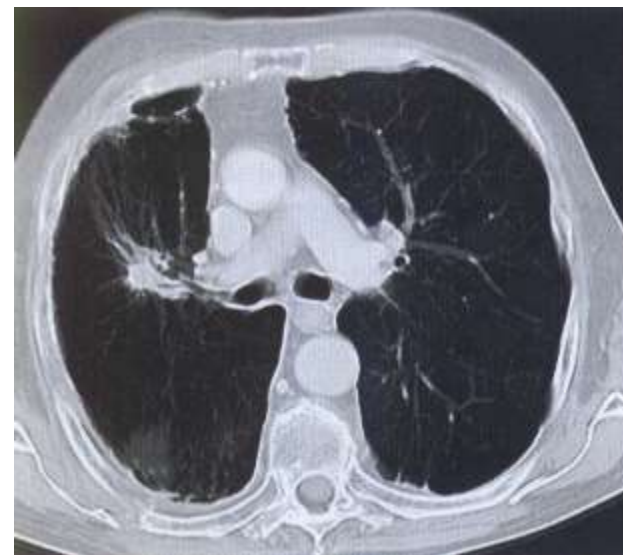
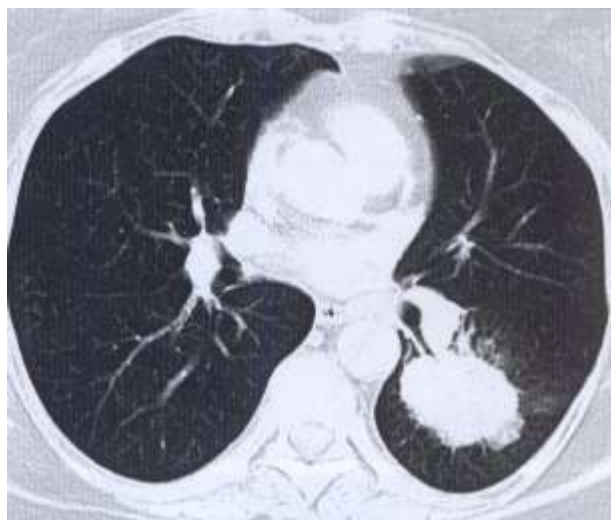
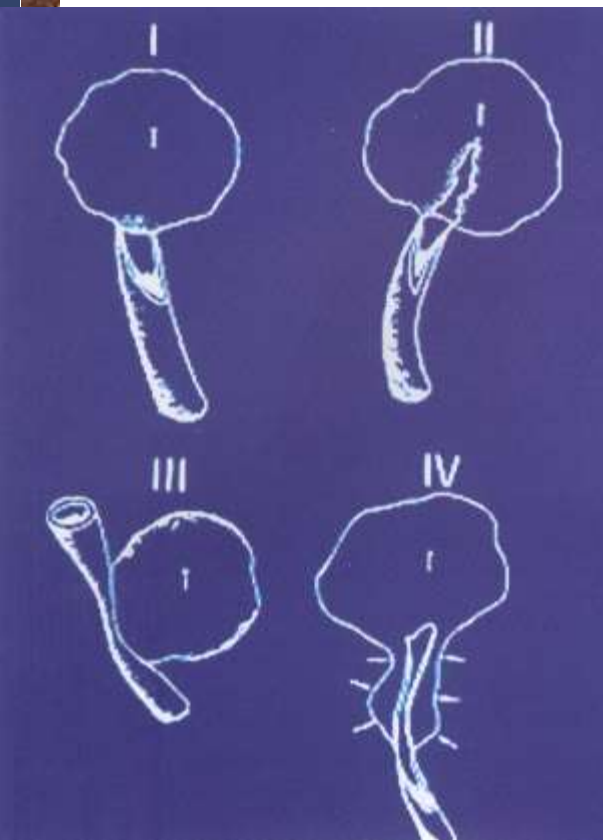




# Diagnosztika



# Perifériás kerekárnyék diagnosztika



*Perifériás hörgőjelek HRCT-vel,  
(Monostori Zuzsa anyagából)*

# Perifériás kerekárnyék diagnosztika

A mintavételi eljárások kombinálása növeli a hatékonyságot.

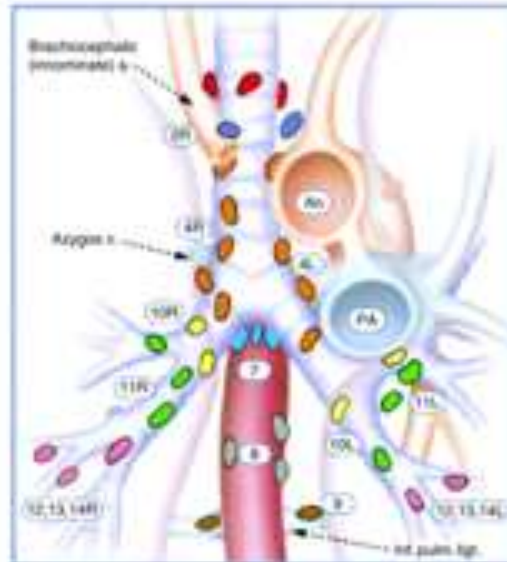
**malignus esetén 30-60%.**

**A bronchoscópos verifikáció  
szenszitivitása**

**benignus tumorok esetén 2-50%**

3 cm alatti gócok 60%-át mindössze egyetlen hörgő látja el, a nagyobbakat viszont 3-5.

# N stádium megállapítás



## Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

*N<sub>2</sub>* single digit, ipsilateral

*N<sub>2</sub>* single digit, contralateral or supraclavicular

## Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

## Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

## N<sub>1</sub> Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental





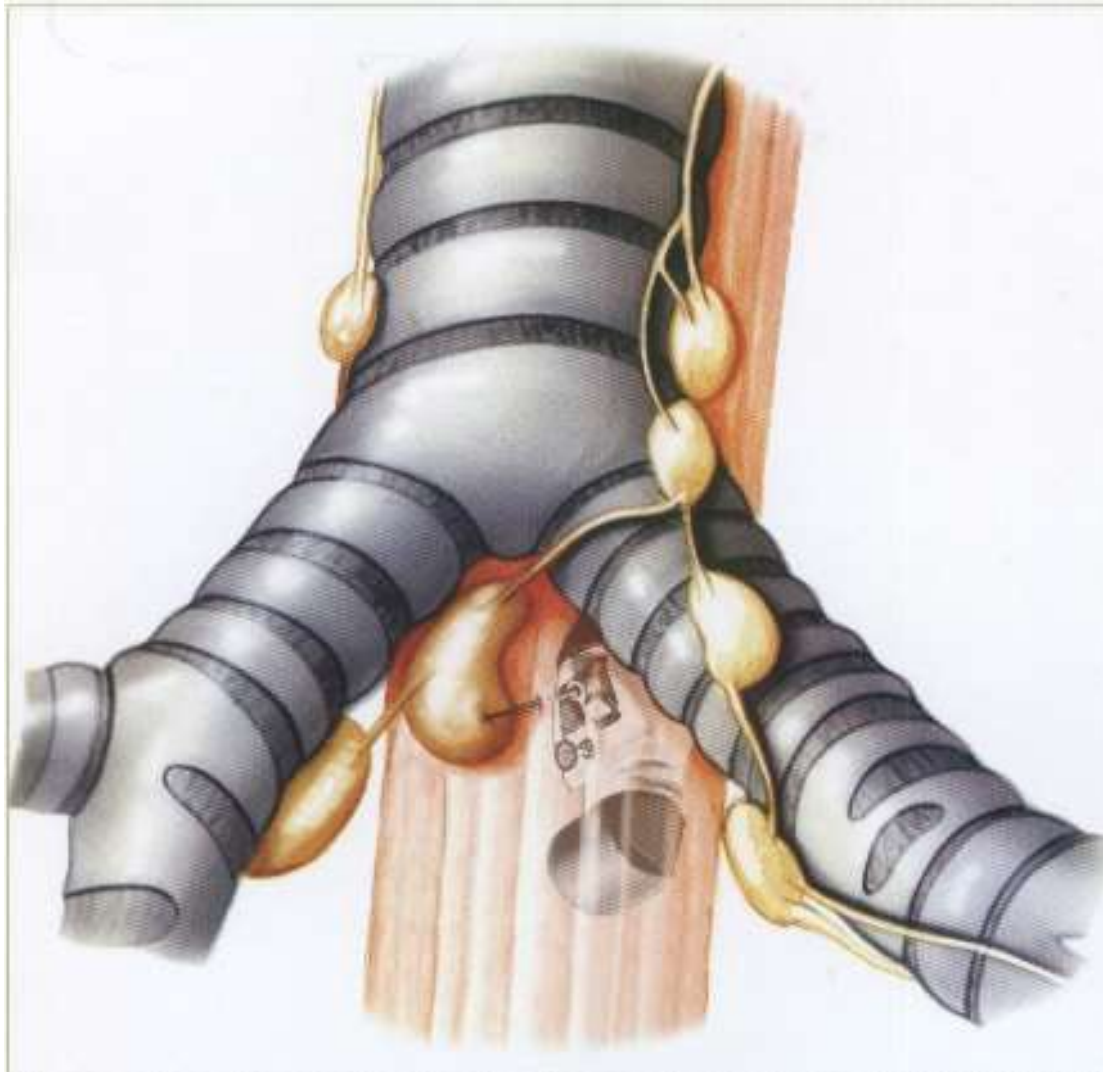
# EBUS-TBNA N2,3 nyirokcsomó diagnosztika



# EBUS-sal lehetséges

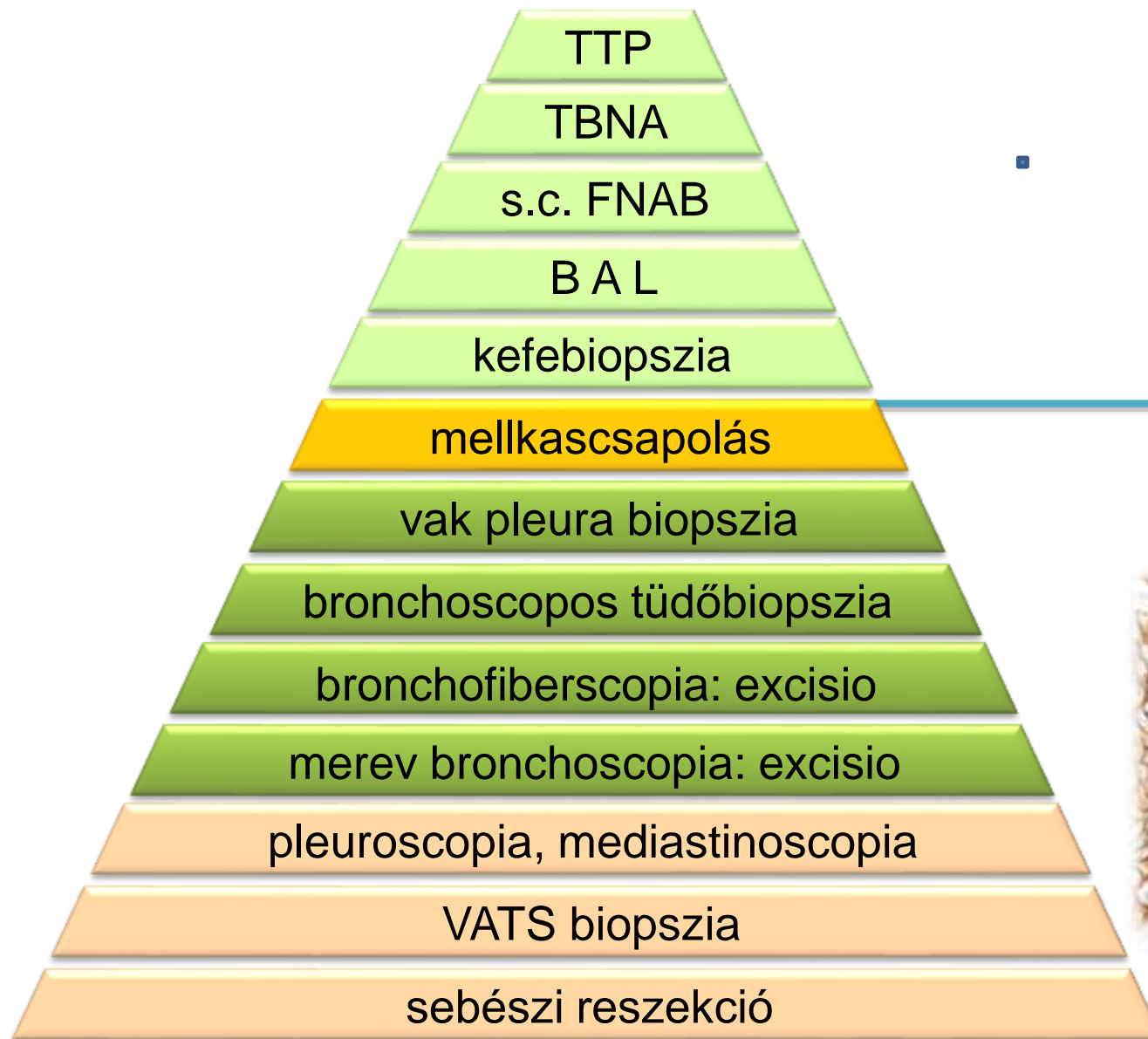
A képalkotó vizsgálatok (CT, PET-CT) alapján kórosnak vélt nyirokcsomók felkeresése, lokalizálása, doppler mód segítségével az érképletektől való elkülönítése és a kijelölt területről mintavétel UH ellenőrzés mellett vagy anélkül.

# EUS-FNA poszteroinferior N2,3 nyirokcsomó



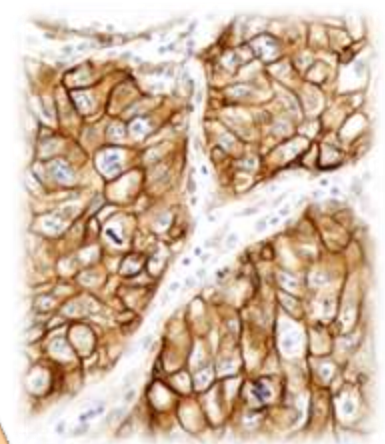


# Mintavételi lehetőségeink



·  
citológia

szövettan



# PET CT

## Tüdőgyógyászati indikációk

- ❑ **Szoliter pulmonális góc** - Újonnan felfedezett, nem meghatározott tüdőben lévő góc, ha az anatómiai képalkotás vagy a biopszia inkonkluzív, vagy a biopszia kontraindikált.
- ❑ **Nem- kissejtes tüdőrák (NSCLC) Staging (A), Restaging (A),**

# FDG PET CT

## Malignus – benignus elkülönítése

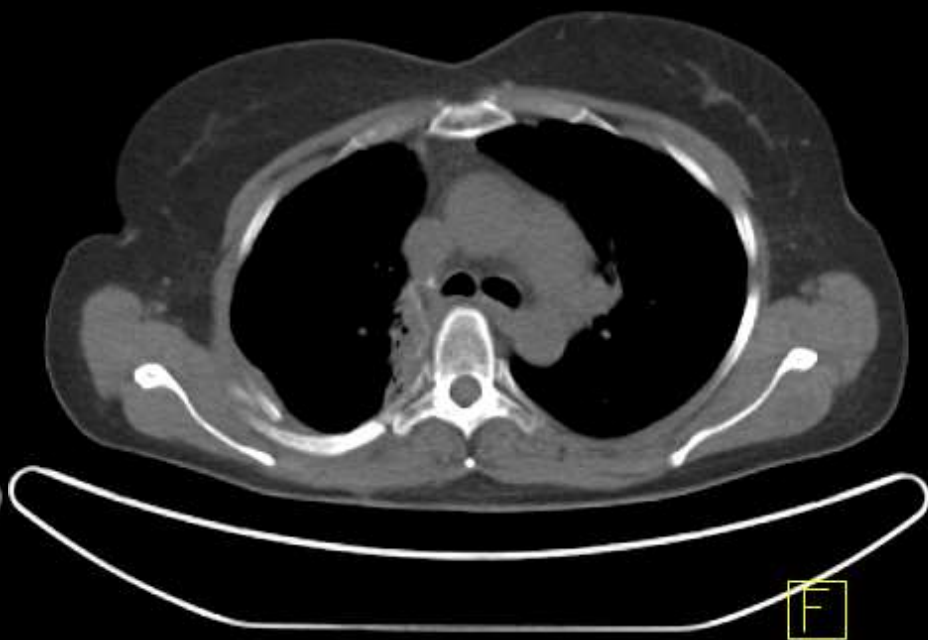
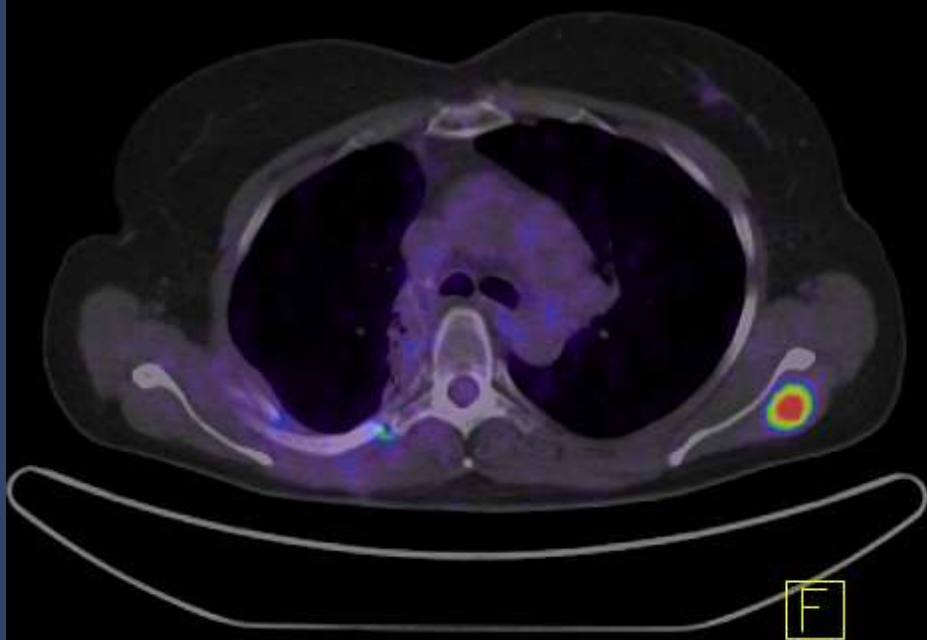
- ☐ Az FDG nem tumorspecifikus tracer.
- ☐ Egyes malignómák nem halmozzák:  
BAC,carcinoid, FDG-t nem halmozó tumorok  
áttétei.
- ☐ Gyulladások és granulomatosisok álpozitív  
eredményre vezethetnek.

# FDG-PET az M stádium meghatározásában

Szenzitivitás: 94%

Specificitás: 97%

12%-ban találtak nem várt távoli áttétet

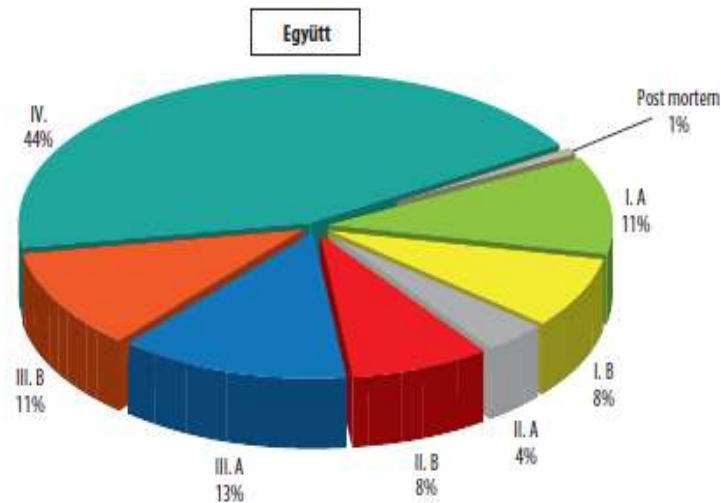




# Tüdőrák kezelése 2019ben

# Új tüdődaganatos betegek stádiuma a diagnóziskor (panasz+szűrés)

**A betegek 55%-a inoperábilis a diagnózis felállításakor!**



Korányi Bulletin, 2018.

# A nem kissejtes tüdőrák kezelési stratégiája

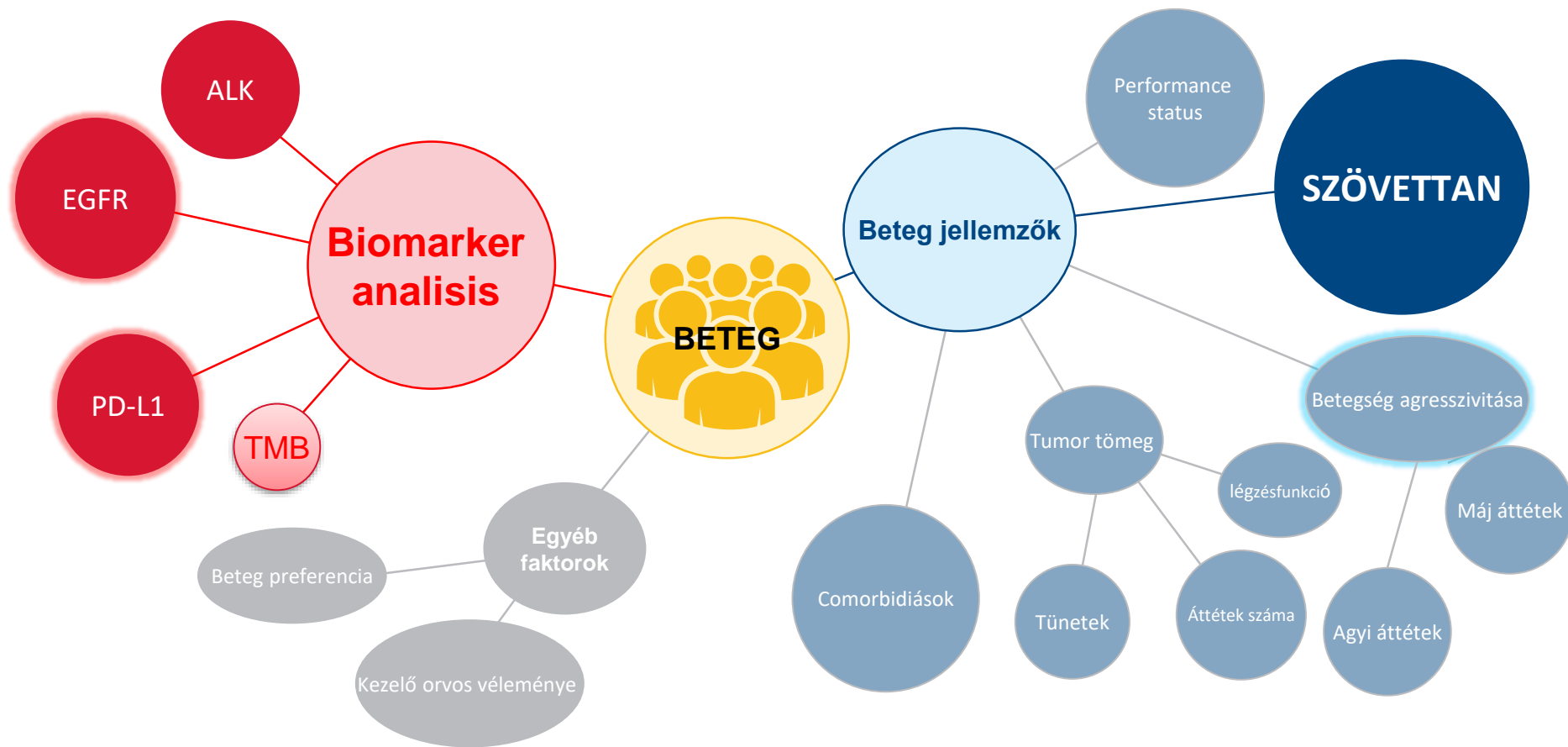
	T	N	M	Opus	Irradiatio	Kemoterápia
I/A	T1	N0	M0	+		
I/B	T2	N0	M0	+		+
II/A	T1	N1	M0	+		+
II/B	T2	N1	M0	+		+
	T3	N0	M0	+	+	+
III/A	T3	N1	M0	+	+	+
	T1-3	N2	M0	+ (?)	+	+
III/B	T1-4	N3	M0		+	+
IV.	TX	NX	M1			+





# **NSCLC terápia 2019**

# Kezelést meghatározó tényezők NSCLC



# Hogyan kezeltük a tüdőrákot 10 évvel ezelőttig?

**SZÖVETTANI FELOSZTÁS**



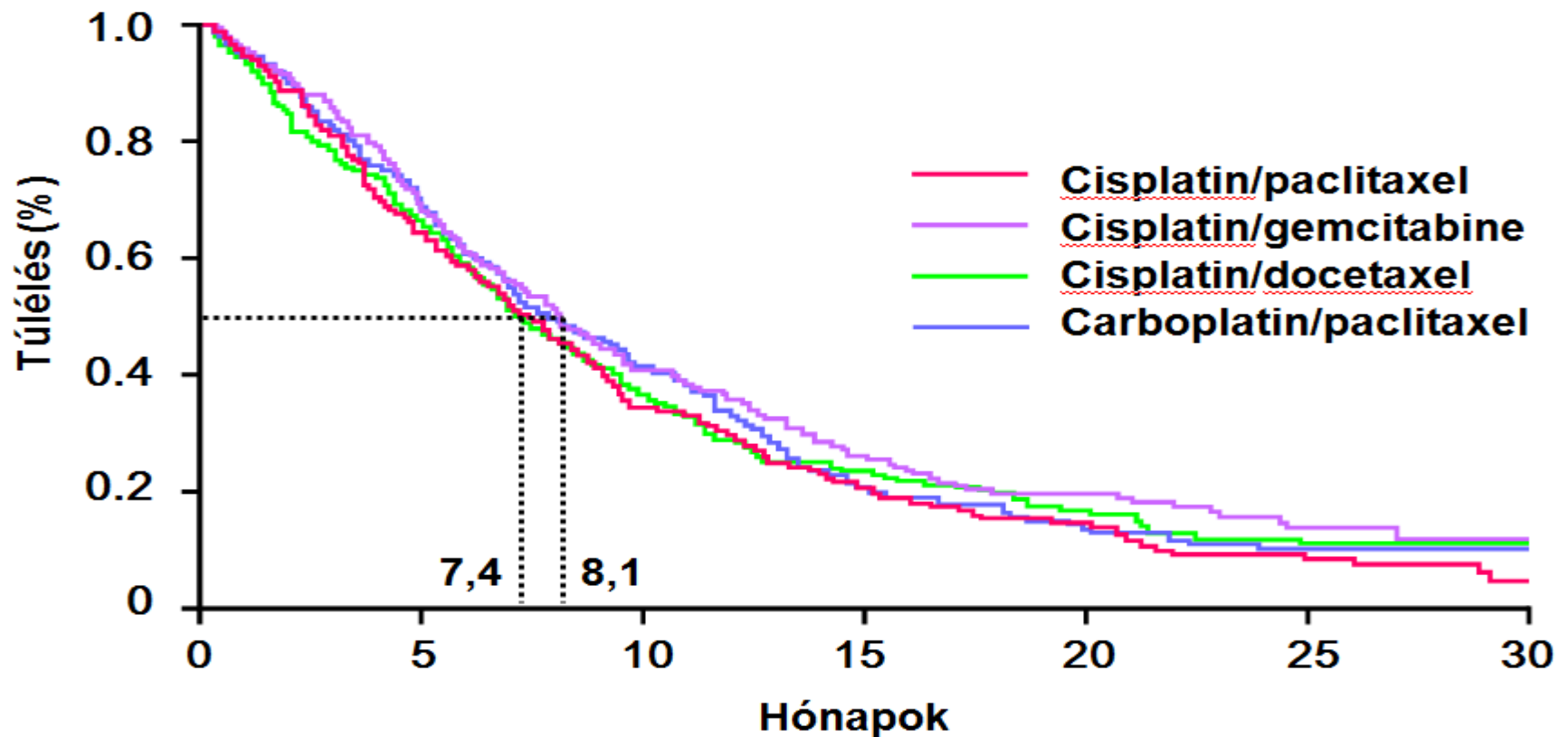
**Kissejtes tüdőrák  
Nem kissejtes  
tüdőrák**



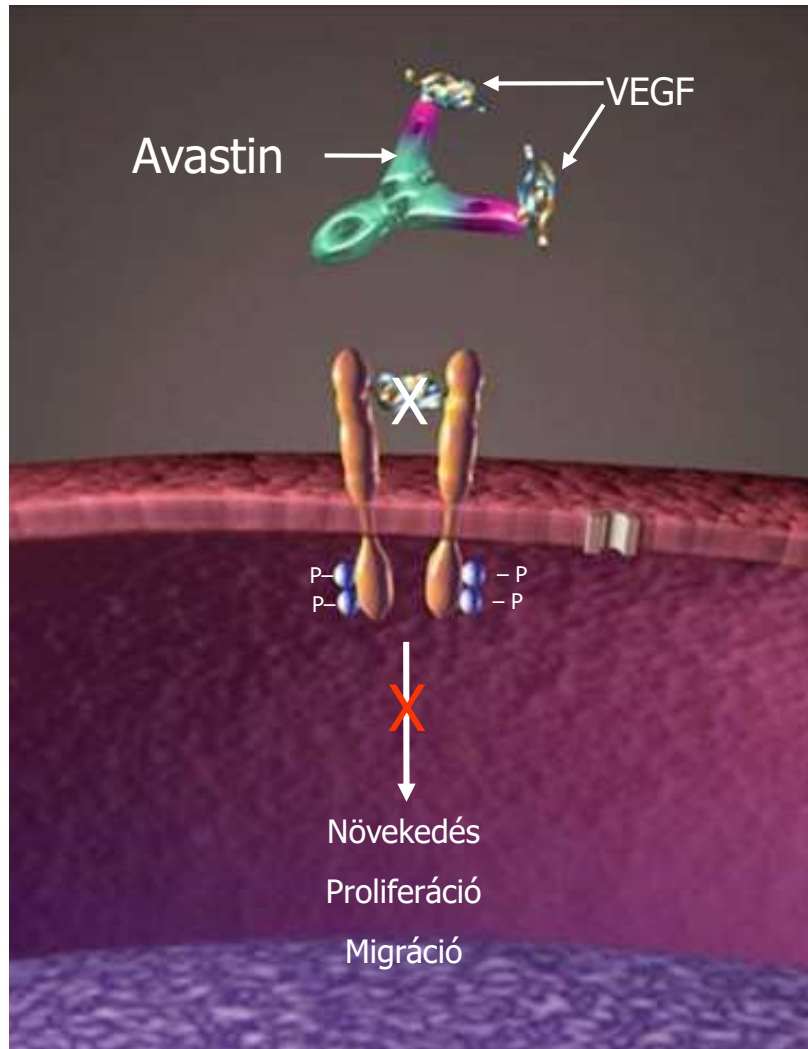
**SEJTPUSZTÍTÓ  
MECHANIZMUSOK**

**Citotoxikus  
kemoterápia  
Sugárterápia  
Reszekciós  
műtét**

# Hatékonyság a nem kissejtes tüdőrák elsővonalbeli kemoterápiájában



# VEGF-ellenes monoklonális antitest/ Avastin



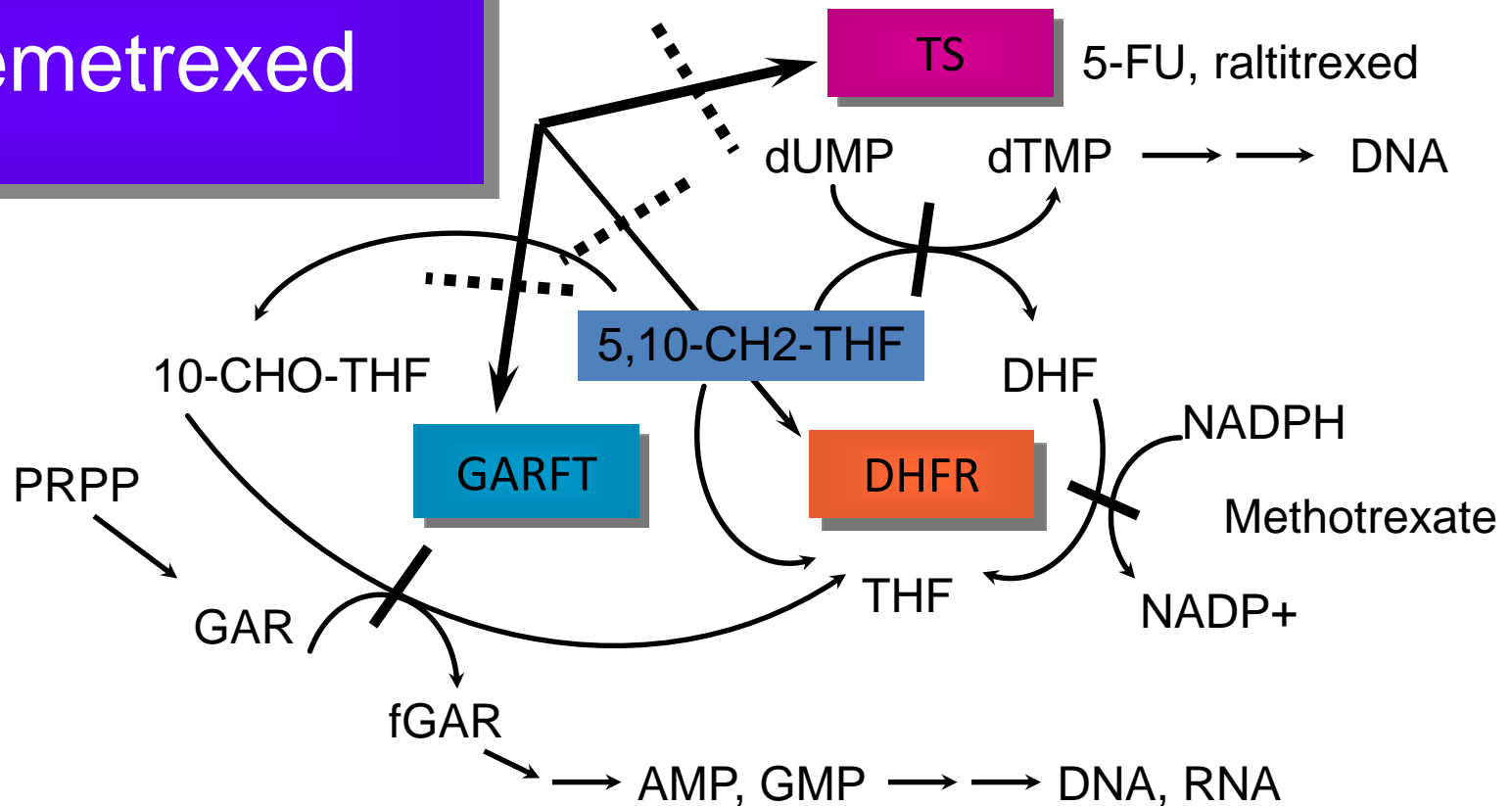
Avastin specifikusan kötődik a VEGF molekulához, ezáltal gátolja a VEGF receptorhoz kötődést



Endothel proliferáció-  
migrációgátlás

# Pemetrexed: Multitargeted Antifolate

Pemetrexed



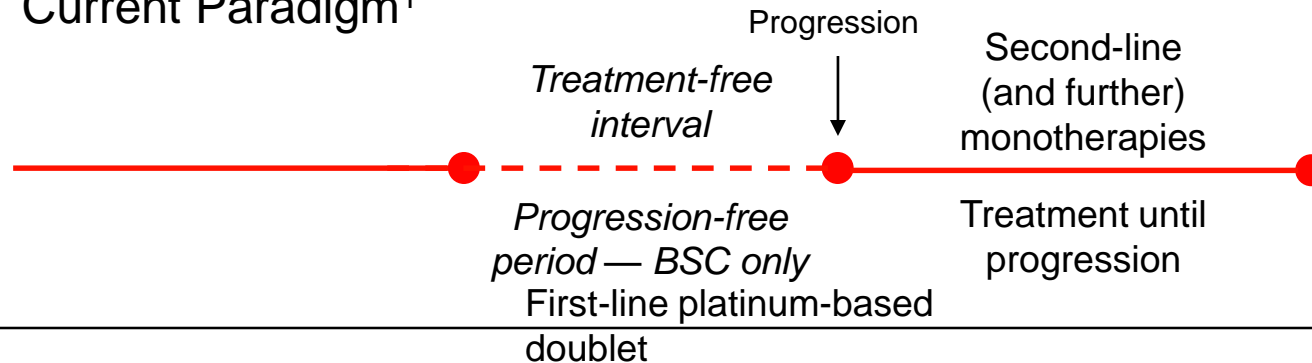
TS: thymidylate synthase; 5-FU: 5-fluorouracil; GARFT: glycinamide ribonucleotide formyl transferase; DHFR: dihydrofolate reductase; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid

1. Kindler *Cancer* 2002;95:928-32.

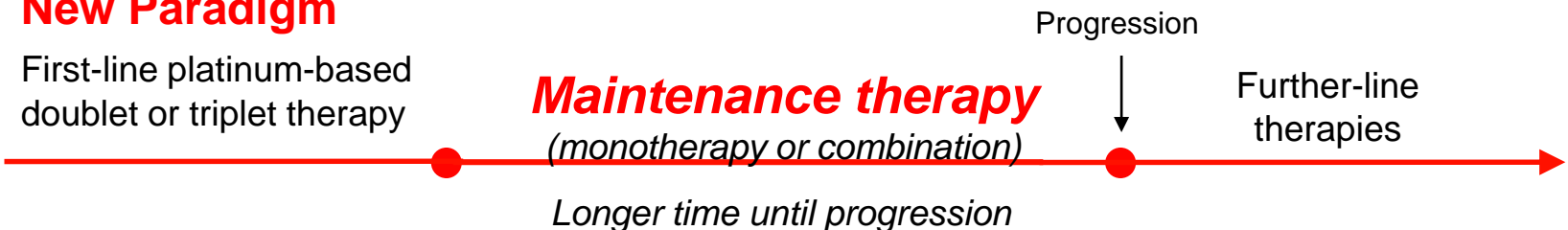
2. Scagliotti et al. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2855-66.

# Fenntartó terápia NSCLC-ben

## Current Paradigm<sup>1</sup>



## New Paradigm



NSCLC: non-small cell lung cancer; BSC: best supportive care

# Mi változott meg 10 évvel ezelőtt?

## SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK

Citotoxikus  
kemoterápia  
Sugárterápia  
Reszekciós  
műtét

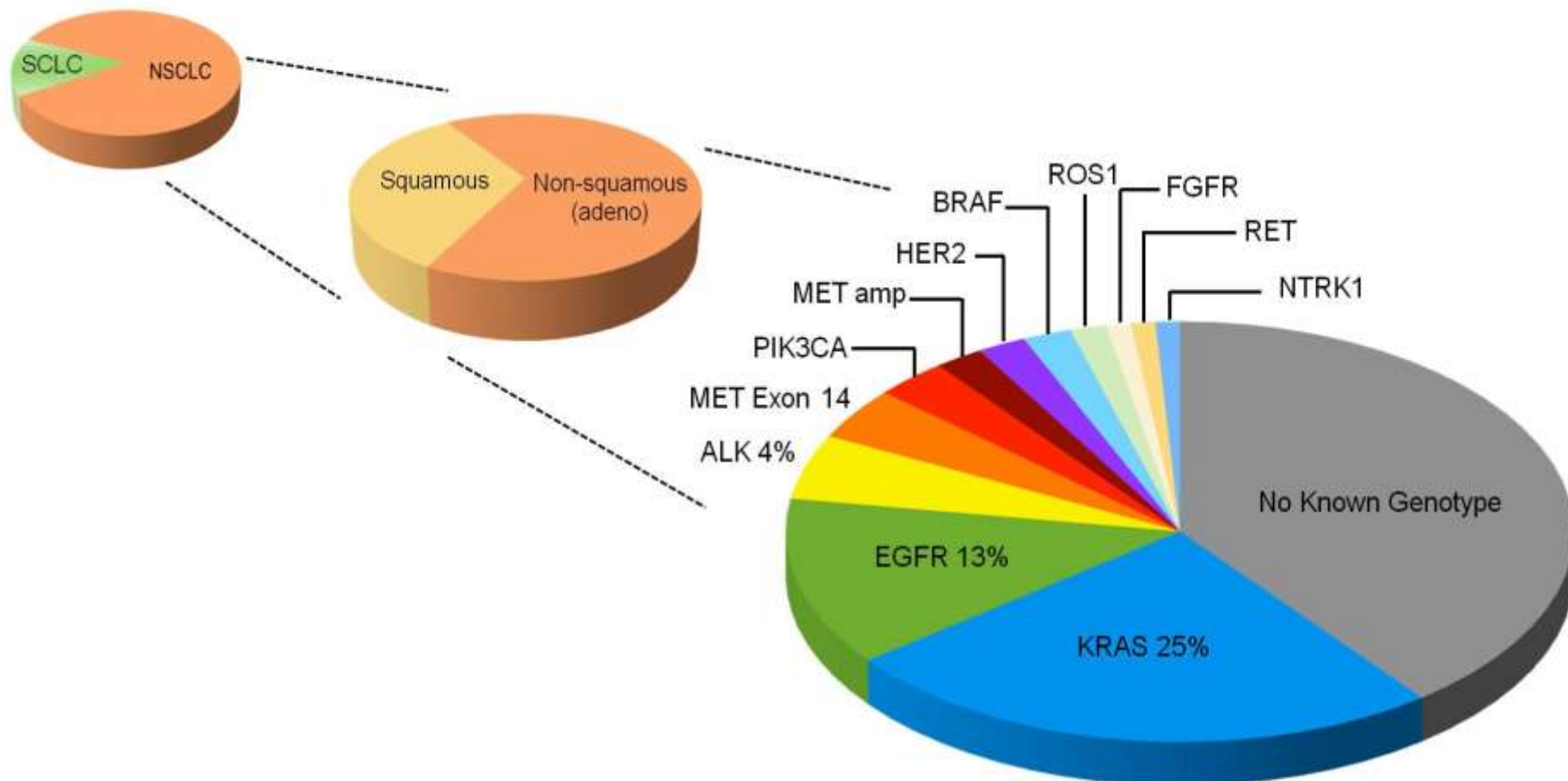
## JELÁTVITEL GÁTLÁS

Célzott kezelés



# **Személyre szabott kezelés,driver mutációk esetén**

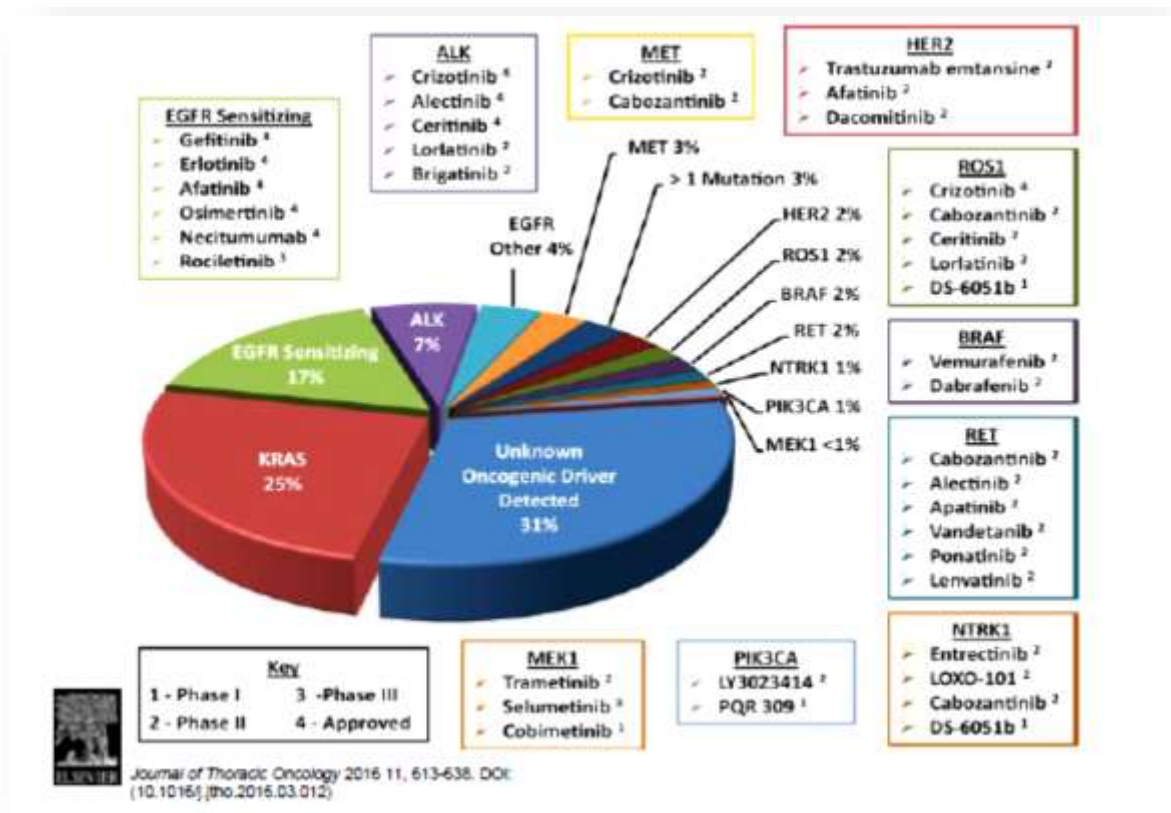
# Molecular Classification of NSCLC



# Az NSCLC az esetek 1/3-ában célzottan kezelhető

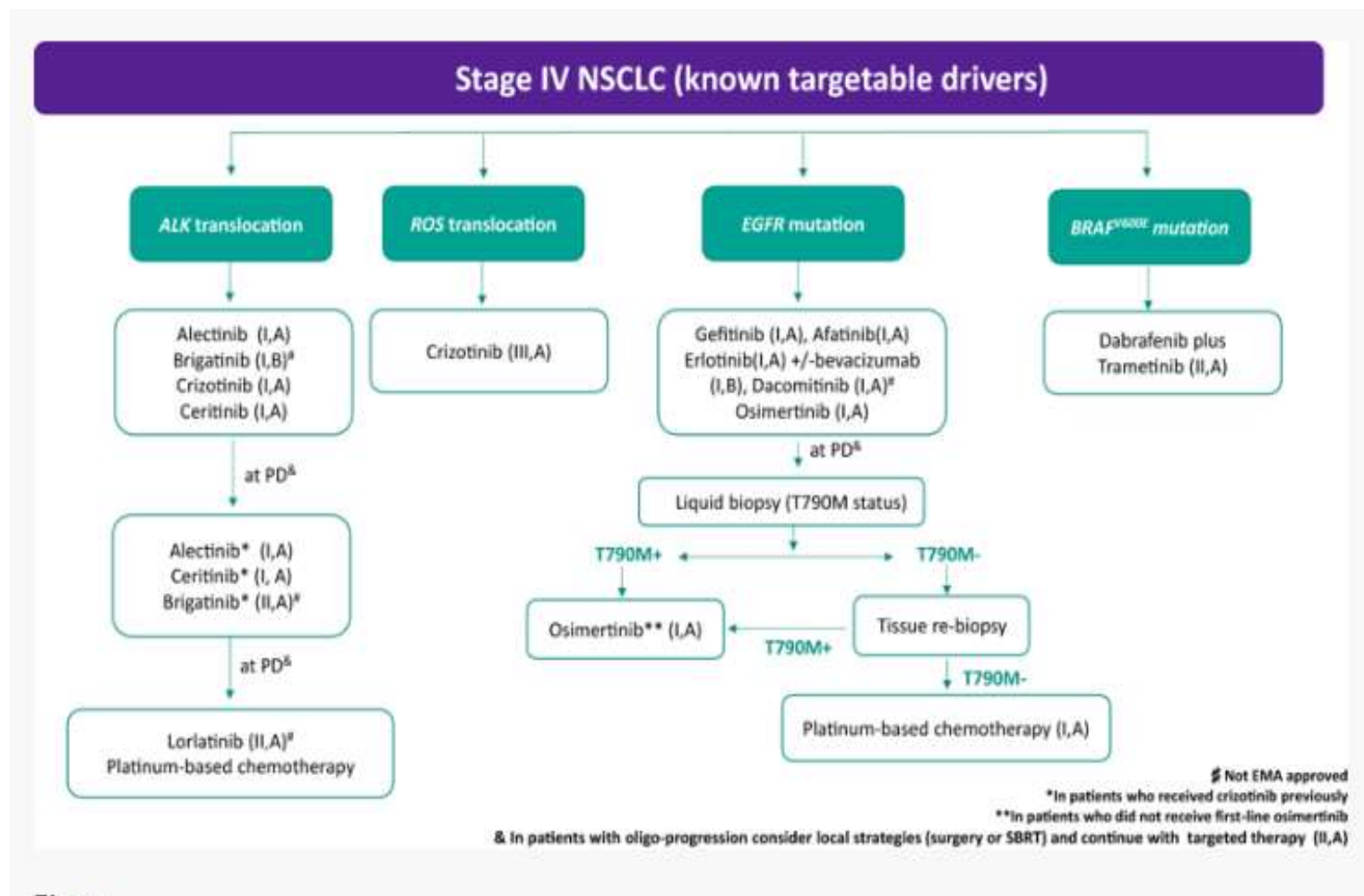
(Tsao AS, MD, Scagliotti GV et al. J Thorac Oncol, 2016, DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.012)

Ma rendelkezésre áll  
hazánkban  
12 féle (EMA törzskönyvezett)  
célzott szer NSCLC-ben.



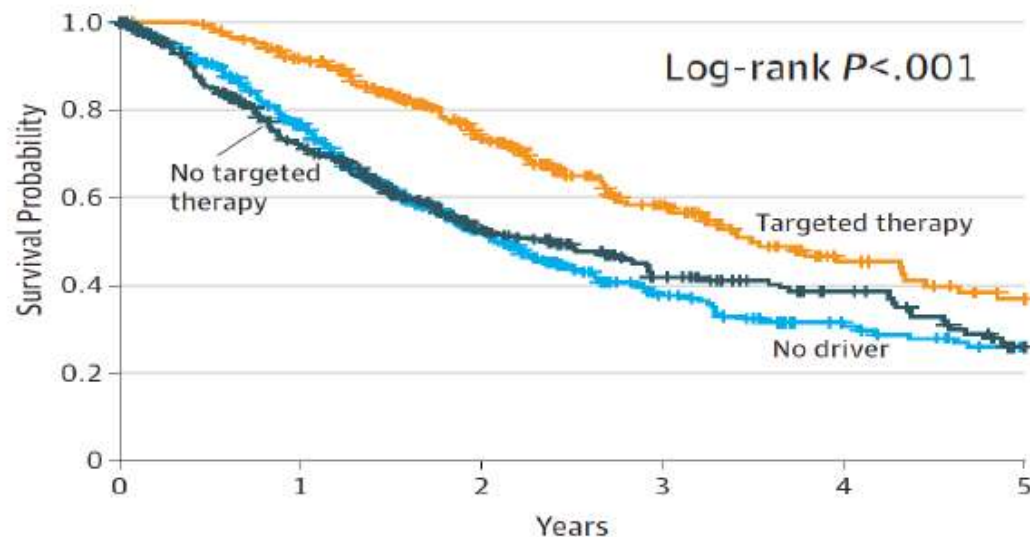
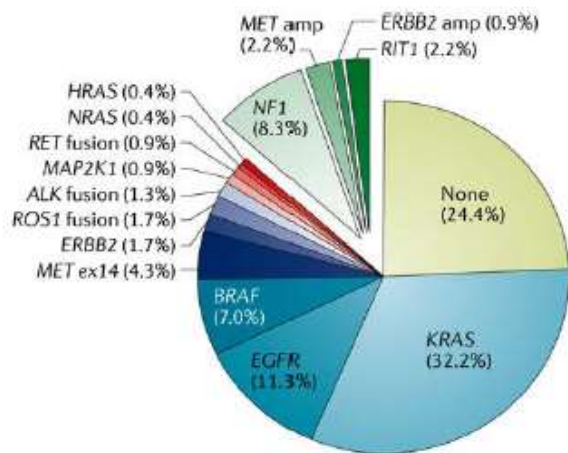
-Az ábra az EMA által NSCLC-ben nem törzskönyvezett kezeléseket is tartalmaz.

# Targetálható mutációk



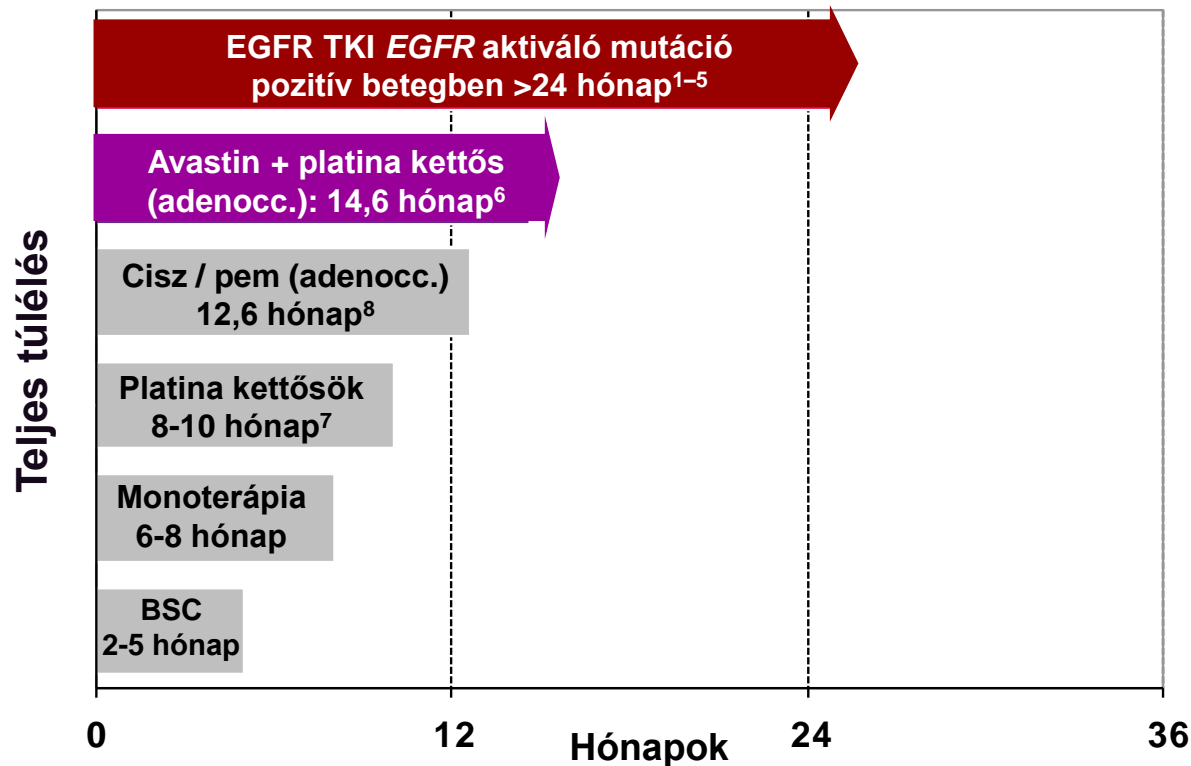
# Célzott terápia hatása a túlélésre

Precision mutation targeting drives recent NSCLC survival gains



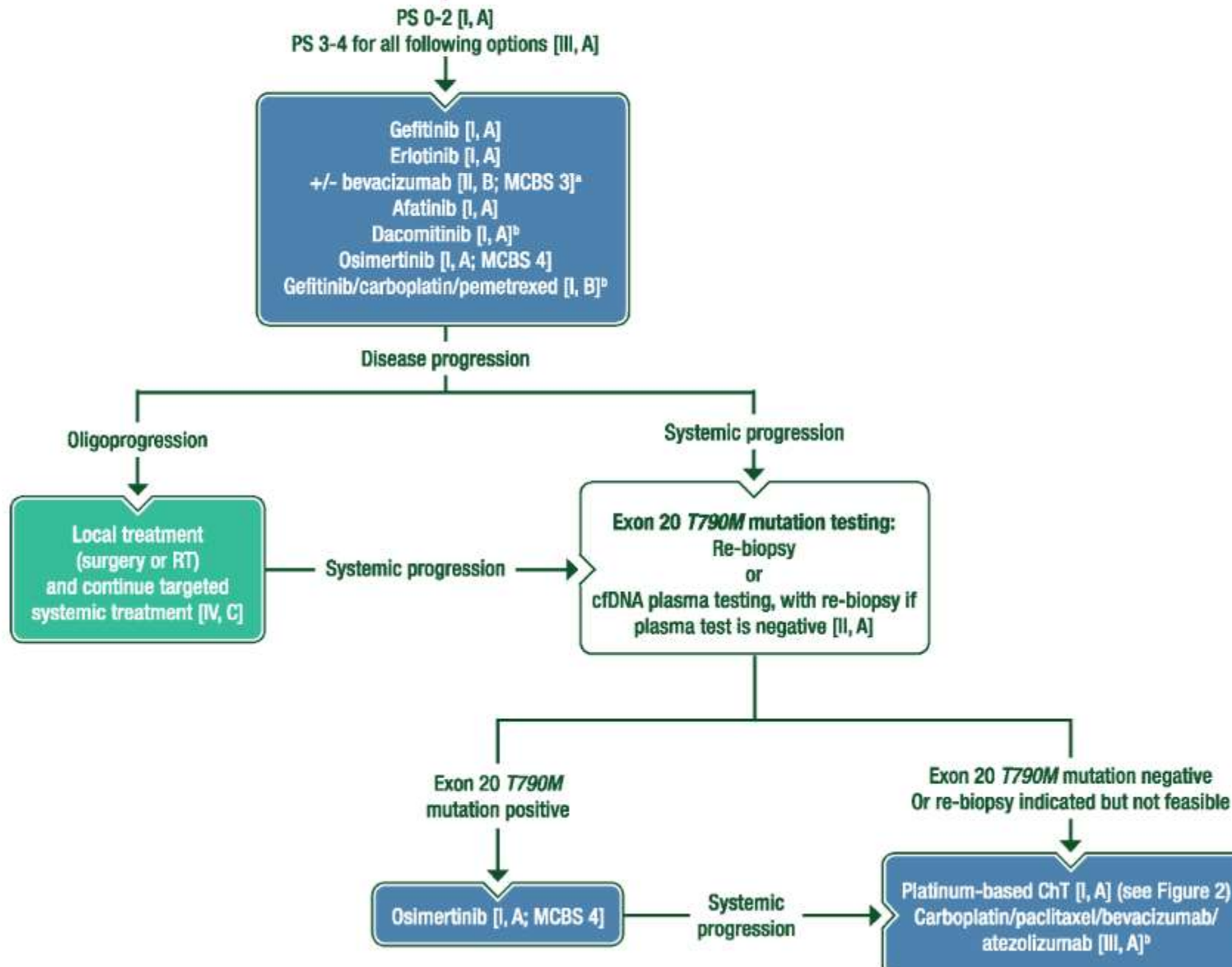
EGFR	ALK	ROS1	BRAF	MET	RET
Erlotinib	Crizotinib	Crizotinib	Dabrafenib	Crizotinib	Vandetanib
Gefitinib	Ceritinib		Vemurafenib		Cabozantinib
Afinatinib	Brigatinib				
Osimertinib	Alectinib				

# Előrehaladott NSCLC kezelésének mérföldkövei





## Stage IV lung carcinoma with *EGFR*-activating mutation



# ALK pozitív NSCLC

Az ALK-pozitív tüdőrákban szenvedő betegek általában fiatalabbak, mint az „átlagos” tüdőrákos populáció.

55

ALK+ NSCLC-s betegek  
medián életkora

70

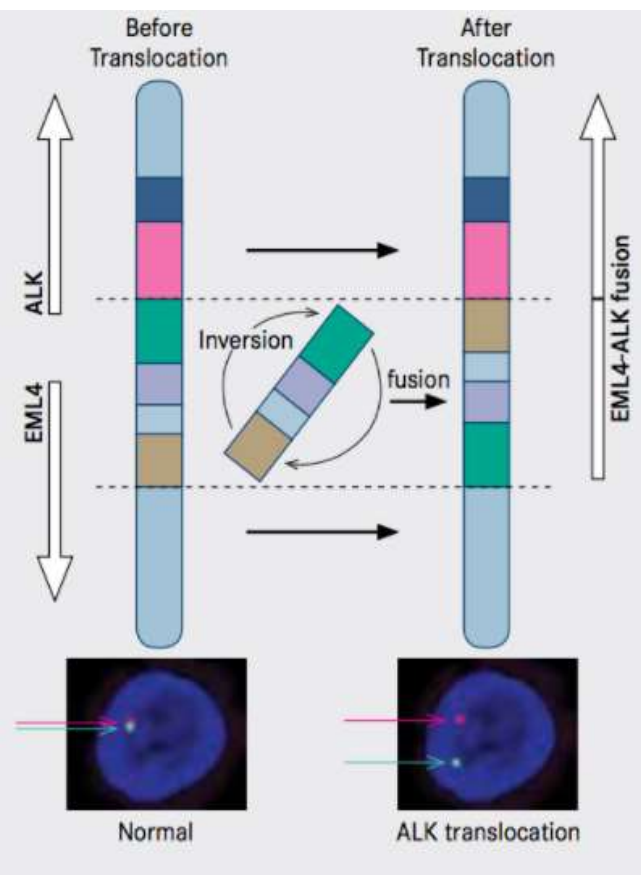
Egyéb tüdőrákkal  
diagnosztizált betegek  
medián életkora

1. Lung Cancer, 2012 Jun;76(3):403-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.008. Epub 2011 Nov 30.

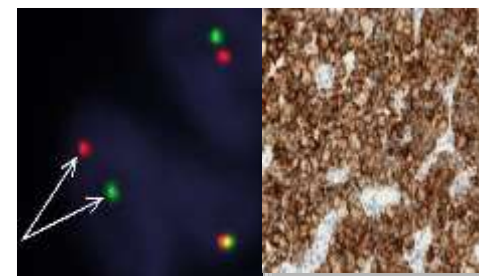
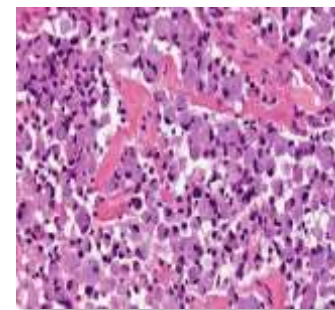
2. SEER, Cancer of the Lung and Bronchus.  
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>



# ALK pozitív NSCLC



- Incidencia: az előrehaladott NSCLC betegek 2–7%-a
- Életkor: 50–60 évesek
- Női dominancia
- Könnyű/soha nem dohányzók
- Hisztológia: túlnyomóan adenocarcinoma, *soha nincs neuroendocrin komponens*
- Gyakori:
  - Máj metasztázisok
  - Pleurális, pericardiális carcinózis, folyadék képződés
  - **Agyi metasztázisok (>50%) a betegség kórlefolyása során**



- **Tesztelés (IHC , FISH)**

ALK = anaplastic lymphoma kinase; NSCLC = non-small-cell lung cancer

De Castro, et al. Clin Transl Oncol 2011; Gridelli, et al. Cancer Treat Rev 2014

Shaw, et al. Clin Cancer Res 2011; Dearden, et al. Ann Oncol 2013

Hallberg, et al. Nat Rev Cancer 2013; Rikova, et al. Cell 2007; Soda, et al. Nature 2007

Perez, et al. Lung Cancer 2014; Shaw, et al. WCLC 2015; Ou, et al. ASCO 2015; Mok, et al. ASCO 2015

# Eltérő toxicitás



## ◆ **Kemoterápiák**

- ◆ Myelosuppression
- ◆ Neurotoxicity
- ◆ nephrotoxicity)

**Kumulatív toxicitás miatt  
rövidebb kezelés**



## ◆ **MOLEKULARIS TARGET TERÁPIÁK**

- ◆ Nincs csontvelő toxicitás
- ◆ Nem kumulatív toxicus
- ◆ Per os szedhetők

**Eltérő mellékhatás profil**

# TKI nemkívánatos események

Nemkívánatos esemény (%)	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib
<b>Hasmenés</b>	46	40	95
Grade $\geq 3$	3	3	9
<b>Bőrkiütés</b>	73	77	89
Grade $\geq 3$	6	6	15
Stomatitis, mucositis	20	13	72
Grade $\geq 3$	0	1	7
Paronychia	17	4	57
Grade $\geq 3$	1	0	11
ALT emelkedés	50	37	NR
Grade $\geq 3$	13	4	NR
Összes grade $\geq 3$	32	29	42
A kezelés felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos esemény	7	5	7
Halálhoz vezető nemkívánatos esemény	3	1	2



# NSCLC 2.3. vonal kezelés 2017 ig

TAXANOK/PLATINA,PEMETREXED/PLATINA  
GEM/PLATINA  
NAVELBIN/PLATINA /BEVACIZUMAB

ELSŐ  
VÁLASZTÁS

**DOCETAXEL**      planocell cc,adenocc.  
**PEMETREXED**    adenocc.  
**ERLOTINIB**      adenocc.

MÁSODIK  
VÁLASZTÁS

**ERLOTINIB**      adenocc.

HARMADIK  
VÁLASZTÁS

# Hogy kezelünk tüdőrákot ma?

## SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK

Citotoxikus  
kemoterápia  
Sugárterápia  
Reszekciós  
műtét

## JELÁTVITEL GÁTLÁS

Célzott kezelés

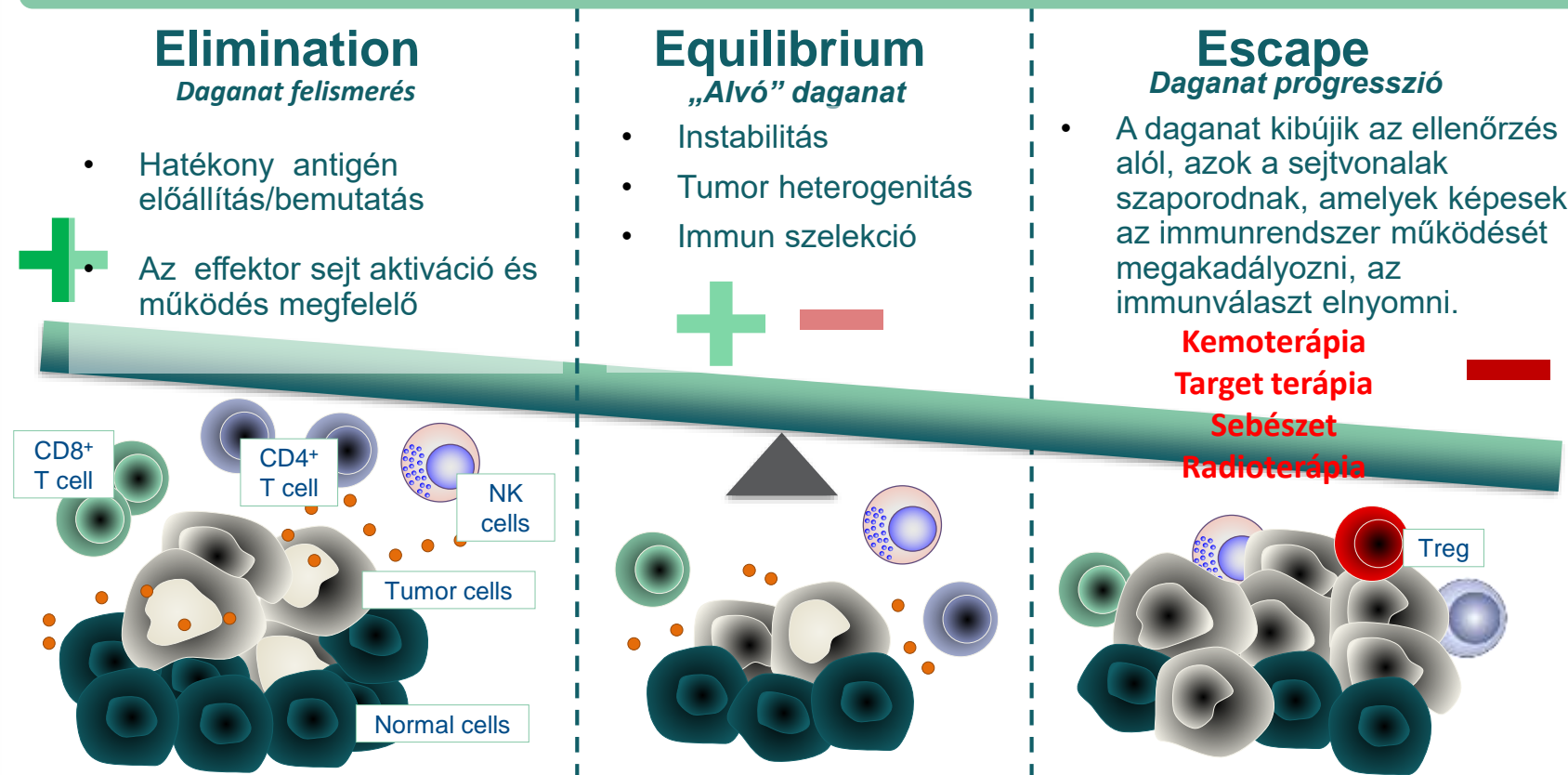
Immun-  
ellenőrzőpont  
gátlás

A NORMÁL DAGANATELLENES  
IMMUNVÁLASZ HELYREÁLLÍTÁSA



# Az immunrendszer szerepe a tumor kialakulási folyamatban

A három “E” : Az immunrendszer kezdetben véd a tumor kialakulásától, de képes segíteni annak növekedését is





# 2018. Orvosi Nobel díj

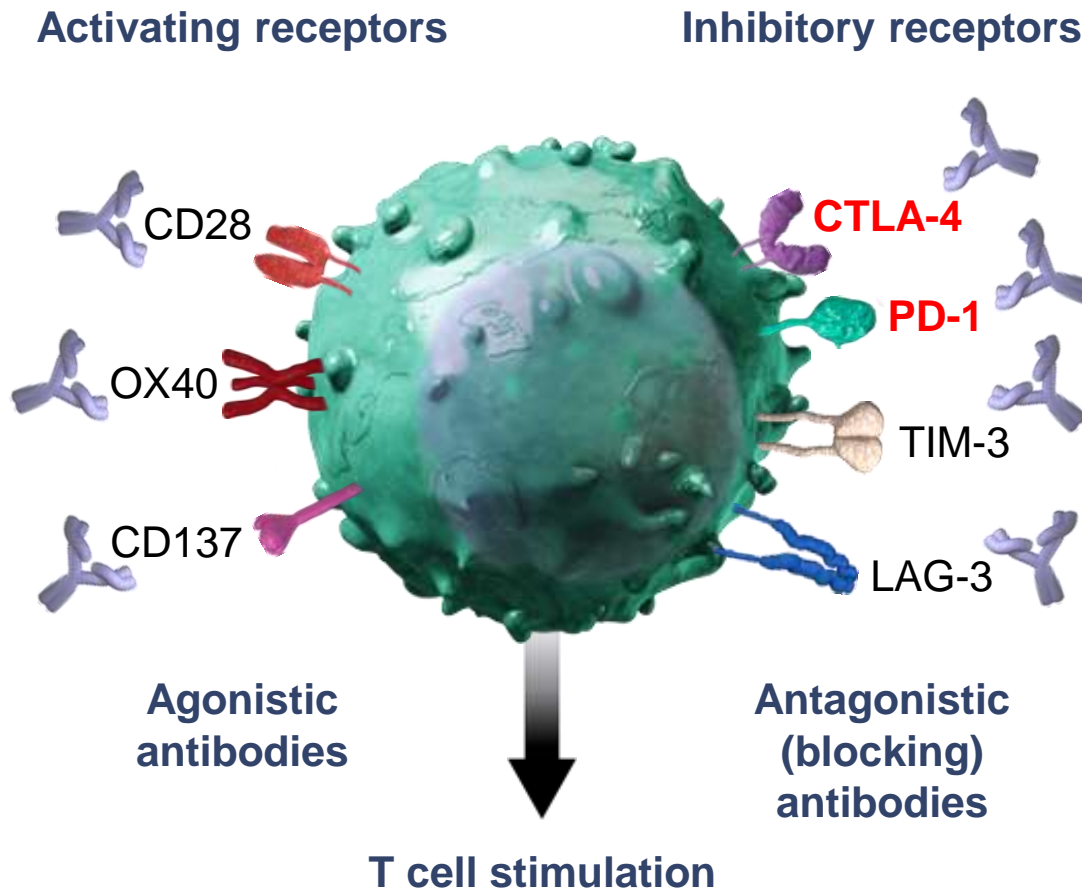
**James P. Allison,**



**Tasuku Honjo**



# A T sejt immunválasz szabályozása



- ♦ A T sejt immunválasz szabályozása komplex gátló és stimuláló mechanizmusokon keresztül történik (**checkpoint**)
- ♦ A tumorsejtek képesek ezeket az ún. ellenőrző útvonalakat befolyásolni, megváltoztatva ezzel az immunválaszt
- ♦ Ezen immunellenőrző pontok gátlása ill stimulálása fontos része lehet az immunrendszer daganat sejtek elleni küzdelmében

The image shows only a selection of the receptors/pathways involved.

LAG-3=lymphocyte-activation gene 3; TIM-3=T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3.

Adapted from Mellman I, et al. *Nature*. 2011;480:481–489; Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

# CTLA-4

## citotoxikus T-limfocita-asszociált protein 4

- ◆ CTLA-4, a T-sejt receptor, **az immunrendszer természetes fékje**. Szerepet játszik az autoimmun betegségek megelőzésében és a tumorgenezis alatti immunszupresszióban<sup>1</sup>
- ◆ A CTLA-4 tulajdonságai<sup>2</sup>
  - A helper T-sejteken és a citotoxikus T Limfocitákon expresszálandó receptor
  - Gátolja a T-sejt aktivációt és proliferációt
    - Nagyobb affinitással kötődik az APC felszínén lévő a B7 molekulához, mint a CD-28
    - Blokkolja a T-sejt proliferációt
- ◆ **A CTLA-4 gátlása akadályozza a T-sejt aktiváció és proliferáció blokkolását, így potenciálisan növeli a T-sejtek képességét a tumorsejtek elpusztítására**<sup>1,3</sup>

1. Gabriel EM & Lattime EC. *Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target?* Clin Cancer Res 2007; **13**(3): 785-8.

2. Sharpe AH & Abbas AK. *T-cell costimulation--biology, therapeutic potential, and challenges*. N Engl J Med 2006; **355**(10): 973-5.

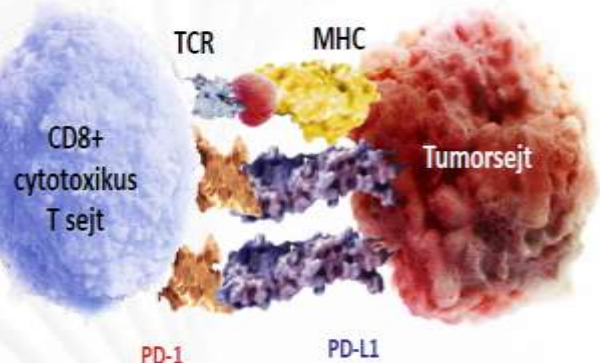
3. Korman A et al. *Tumor immunotherapy: preclinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies*. Curr Opin Investig Drugs 2005; **6**(6): 582-91.

# PD-L1

- ◆ Programozott sejthalál ligand
  - CD274, B7 homológ 1 (B7-H1)
  - 40 kDa transzmembrán protein, mely kiemelt szerepet játszik az immunszuppresszióban:
    - terhességben
    - autoimmun betegségekben
    - hepatitisben
    - daganatos megbetegedésekben

# PD-1/PD-L1 blokád szerepe a T-sejt gátlásban

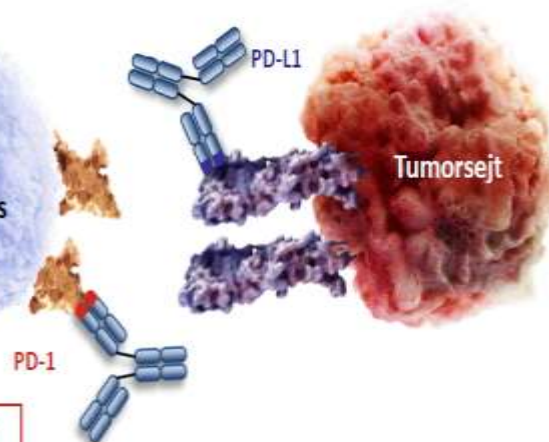
T sejtek a TC receptorok segítségével felismerik a tumorsejtet



PD-L1 kötődik a PD-1-hez, gátolva ezzel a tumorsejtekre adott T sejt választ

PD-L1-hez kötődő antitestek, melyek a PD-1-PD-L1 kapcsolódás gátlása révén fejtik ki a hatásukat

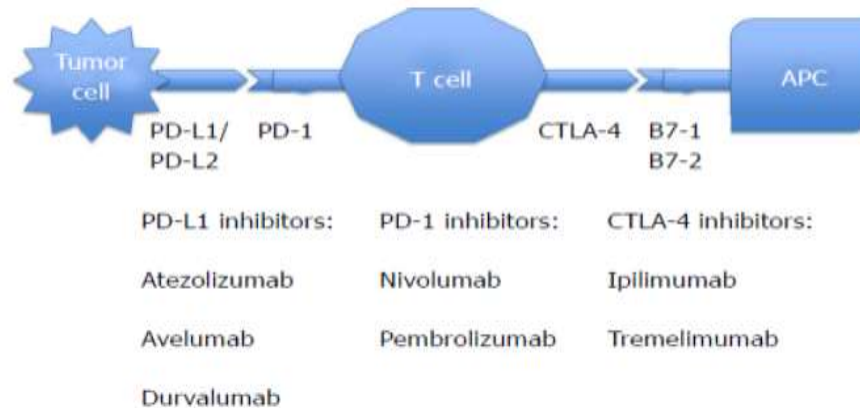
PD-1-n keresztüli gátló szignált blokkoló antitestek



Mindkét hatásmechanizmus a T sejt reakció gátlásának gátlása útján állítja vissza a tumor-ellenes immunválaszt.

# Az ellenségem ellensége a barátom

## A checkpoint gátlók





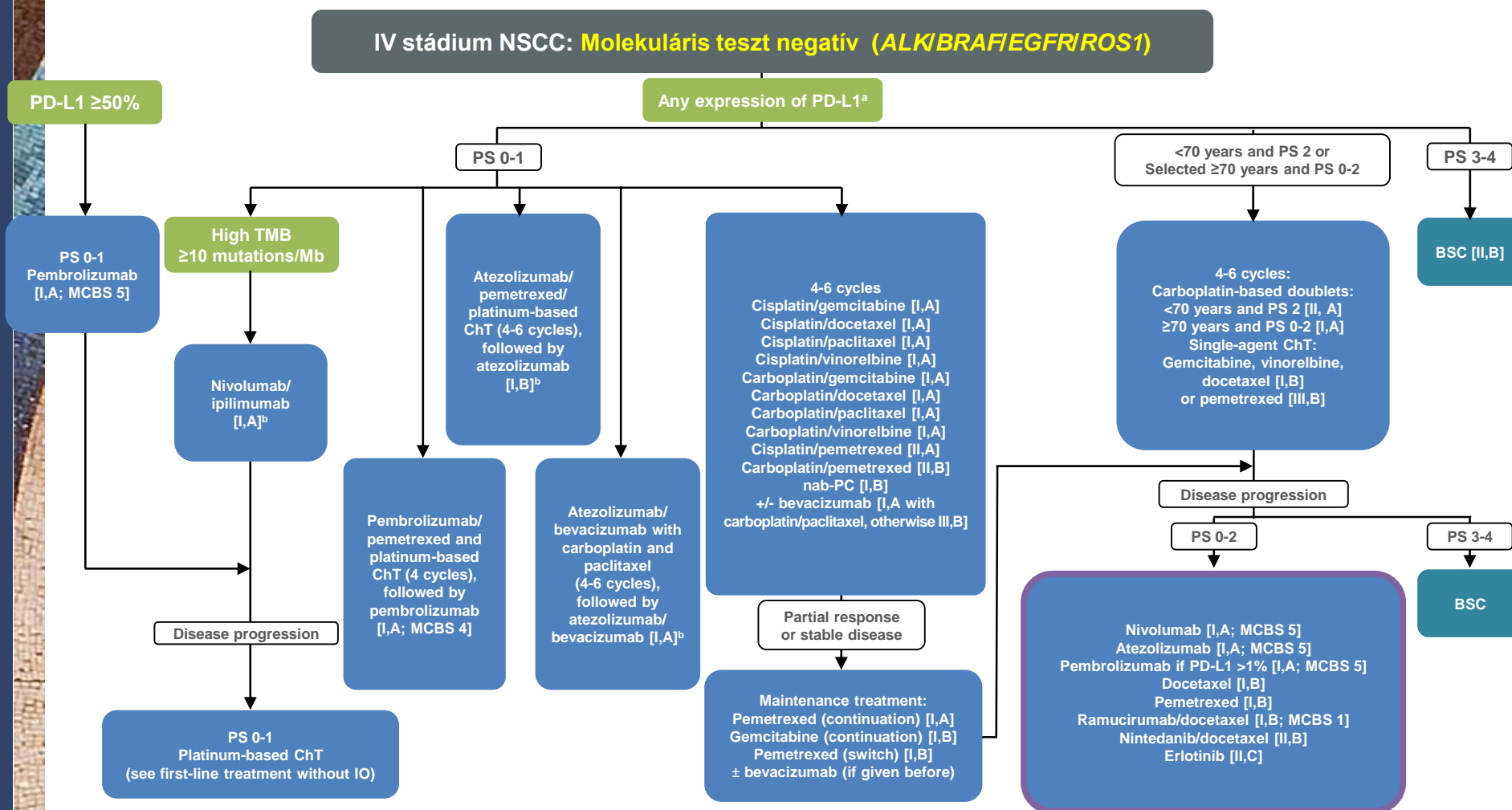
# Első vonal immunterápia

## NSCLC 1L immunotherapy > the tsunami of new clinical trials

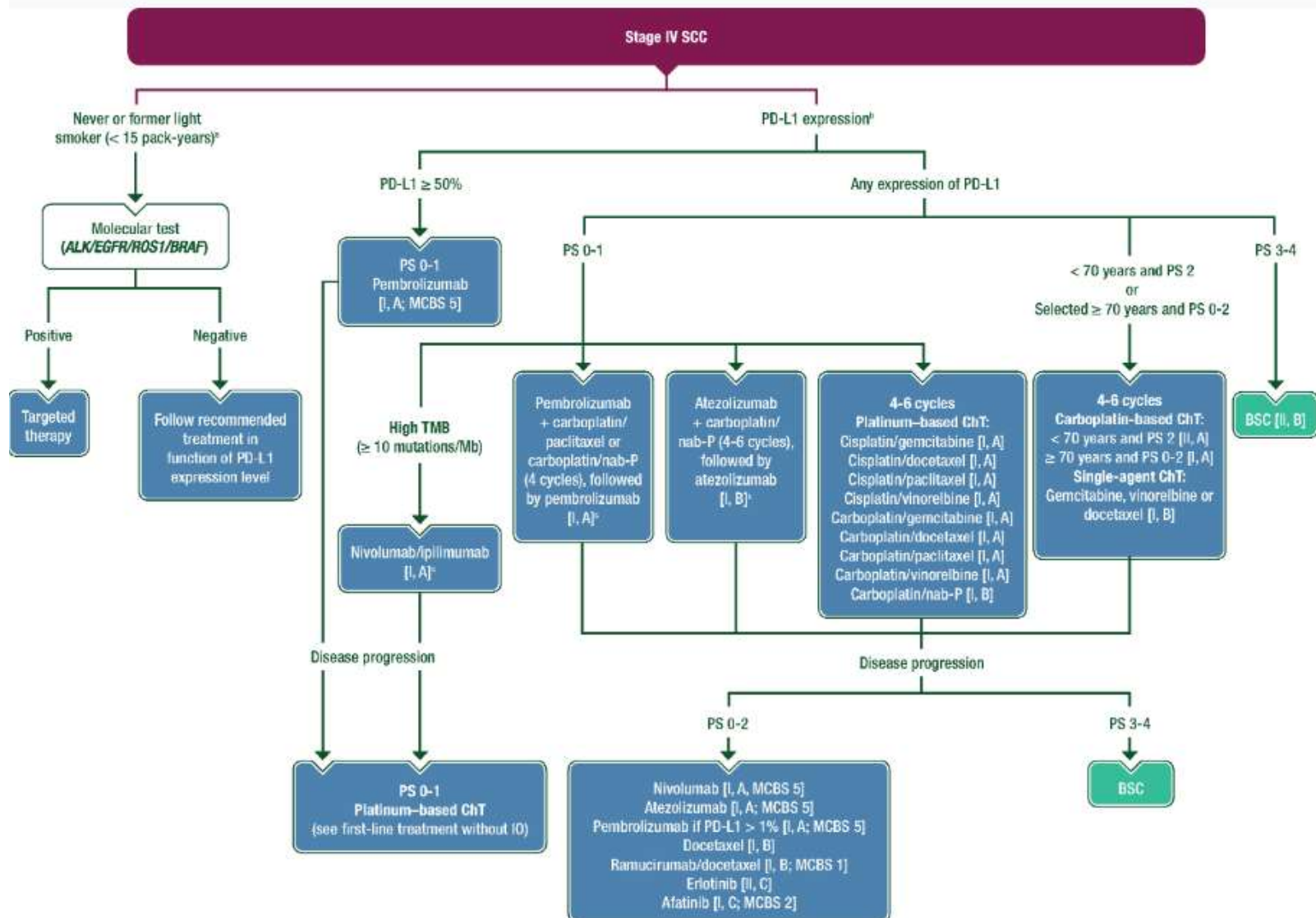
All histologies							
Keynote-024	+	Pembro	vs.	Doublet	N=305	PD-L1 ≥50%	EMA approval 2016 / NEJM 2016
Checkmate-026	-	Nivo	vs.	Doublet	N=541	PD-L1 ≥5%	Socinski et al. ESMO 2016 / NEJM 2017
Keynote-042	+	Pembro	vs.	Doublet	N=1240	PD-L1 ≥1%	Lopes et al. ASCO 2018 #LBA4
IMpower110	?	Atezo	vs.	Doublet	N=572	TC/IC 1-2-3	Pending
Checkmate-227	?	Nivo	plus	Doublet	N=2220	PD-L1 <1%	Borghaei et al. ASCO 2018 #9001
Checkmate-227	?	Nivo-Ipi	vs.	Doublet	N=2220	All PD-L1	Hellmann et al. AACR 2018 / NEJM 2018
POSEIDON	?	Durva-Treme	plus	Doublet	N=1000	All PD-L1	Pending
MYSTIC	-	Durva±Treme	vs.	Doublet	N=1092	All PD-L1	Rizvi et al. ESMO-IO 2018
NEPTUNE	?	Durva+Treme	vs.	Doublet	N=960	All PD-L1	Pending
Non-squamous							
IMpower150	+	Atezo	plus	CarPacliBeva	N=1200	All PD-L1	EMA approval 2018 #9002 / NEJM 2018
Keynote-189	+	Pembro	plus	PlatPem	N=570	All PD-L1	EMA approval 2018 / NEJM 2018
IMpower132	+	Atezo	plus	PlatPem	N=568	All PD-L1	Papadimitrakopoulou et al. WCLC 2018
IMpower130	+	Atezo	plus	Car <sub>nab</sub> Pacli	N=650	All PD-L1	Cappuzzo et al. ESMO 2018
Squamous							
IMpower131	+	Atezo	plus	Car <sub>nab</sub> Pacli	N=1025	All PD-L1	Jotte et al. ASCO 2018 #9000
Keynote-407	+	Pembro	plus	Car <sub>nab</sub> Pacli	N=560	All PD-L1	EMA approval 2018 #105 / NEJM 2018



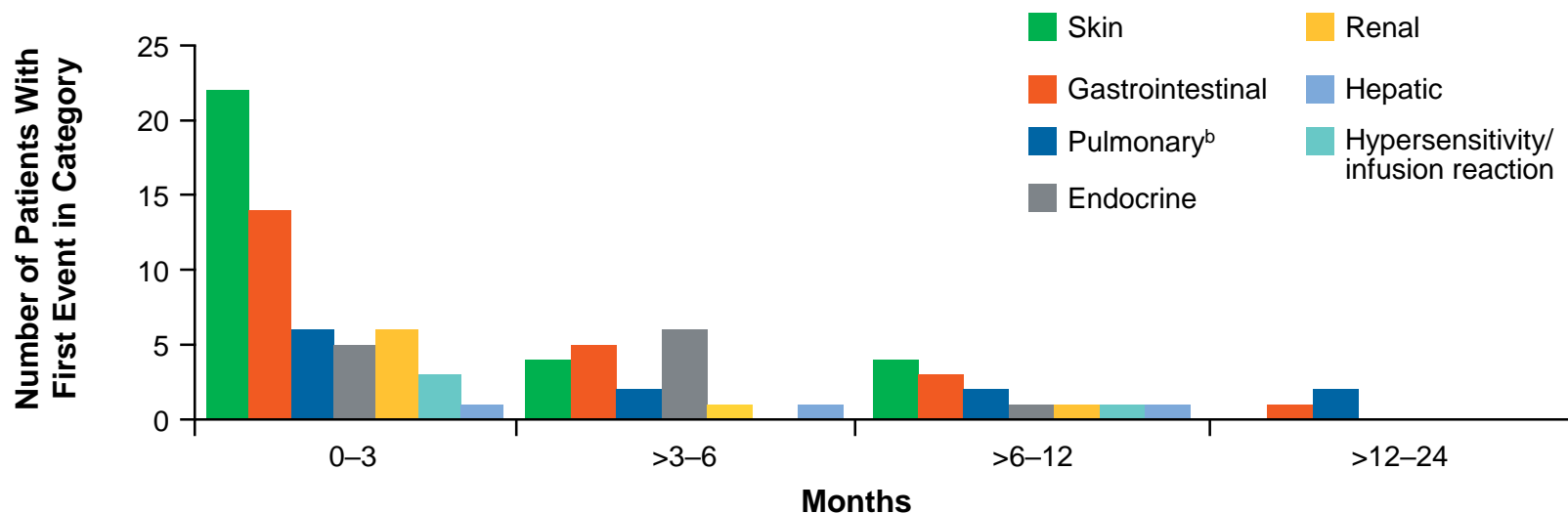
# IV. stádiumú Nonsquamous NSCLC: ESMO ajánlás



# Last updated: 18 September 2019



# Immunterápiához köthető mellékhatások megjelenése ( bármely súlyosság)



Pts still on study, n	248	206	153	84
Pts still on treatment, n	248	134	85	38
Total pts with a first event, <sup>a</sup> n	49	14	10	2

<sup>a</sup>Within each time interval, patients with  $\geq 1$  event were counted only once in each category but could be classified into more than one category.

<sup>b</sup>Does not include one event of grade 3 pneumonitis (CheckMate 017) updated to treatment-related after the database lock.

# Összefoglaló: Milyen tünetekre figyeljünk?

## GI

- Hasi fájdalom
- Görcs
- Bélműködés megváltozása
- Hasmenés/Székrekedés
- Peritoneális izgalmi jelek
- Ileusz
- Véres széklet

## Bőr

- Makulopapulózus rash
- Hipopigmentáció

## Máj-epeutak

- Viszketés
- Sárgaság
- Hányinger/hányás
- GOT, GPT emelkedés

## Légzőszervi

- Újnanan jelentkező vagy fokozódó légszomj/köhögés

## Endokrin

- Fejfájás
- Fáradékonyság
- Viselkedés megváltozása
- Mentális státusz változása
- Szédülés
- Hasi fájdalom
- Szokatlan bélműködés
- Vérnyomásesés
- Gyengeség
- Viszketés
- Tachycardia
- Pajzsmirigy hormon eltérés

## Idegrendszer

### Általános tünetek:

- Fejfájás
- Émelygés
- Vertigo
- Viselkedés megváltozik
- Gyengeség

### Sentinel tünetek (előrejelzik a súlyosabb kimenetelt):

- Prominens diszfágia
- Gyorsan progrediáló gyengeség
- Légzési elégtelenség
- Vegetatív zavarok

## Vese

- Emelkedett Se kreatinin
- Emelkedett SeBi
- Csökkent kreatinin clearance
- Elektrolit háztartás zavara
- Proteinuria

# 8 hónappal a 10 hónapos nivolumab kezelés után jelentkező RA



# Pneumonitis grade 3,4 súlyosság 1%



száraz köhögés

fulladás

lázás állapot

# Mi a jövő a tüdőrák kezelésében?

**SEJTPUSZTÍTÓ  
MECHANIZMUSOK**

**JELÁTVITEL GÁTLÁS**

**Citotoxikus  
kemoterápia  
Sugárterápia  
Reszekciós  
műtét**

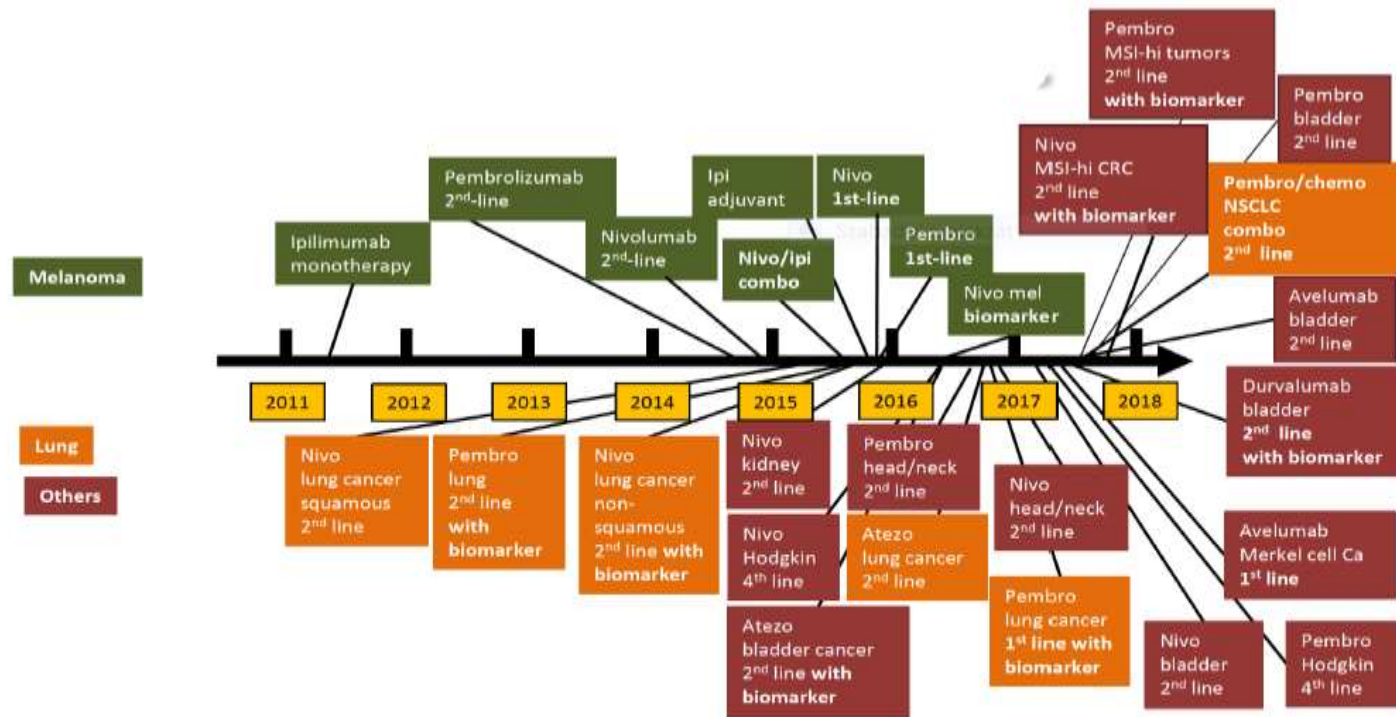
**Célzott kezelés**

**Immun-  
ellenőrzőpont  
gátlás**

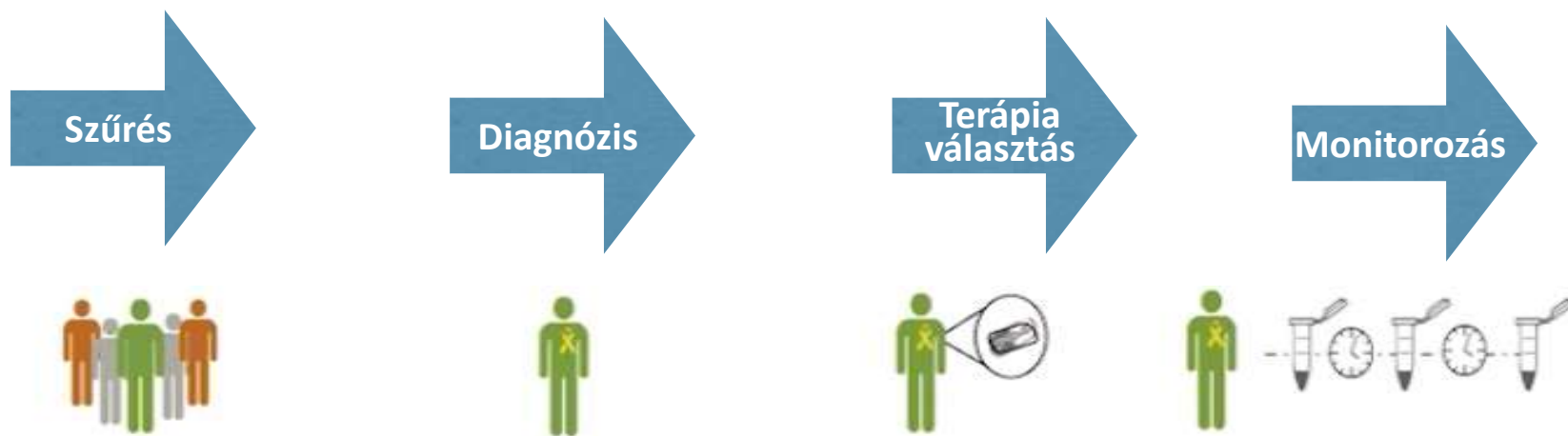
**A NORMÁL DAGANATELLENES  
IMMUNVÁLASZ HELYREÁLLÍTÁSA**



# FDA által befogadott immunterápiák 2018.



# Lehetőségek a tüdőrák mortalitásának javítására



Aszimptomatikus betegek  
Rizikó becslés  
**Magas rizikójú csoport szűrése**

Szövettani diagnózis  
**Molekuláris vizsgálat**  
Prognosztikai faktorok

**Prediktív biomarkerek**  
meghatározása célzott  
terápiákhoz, immunterápiákhoz

Terápiás válasz  
Progresszió  
Kiújulás

Love your Lungs





**Köszönöm a figyelmet**