



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Új lehetőségek a tüdőrák diagnosztizálásában és terápiás következmények- Belgyógyász Szakvizsgafenntartó

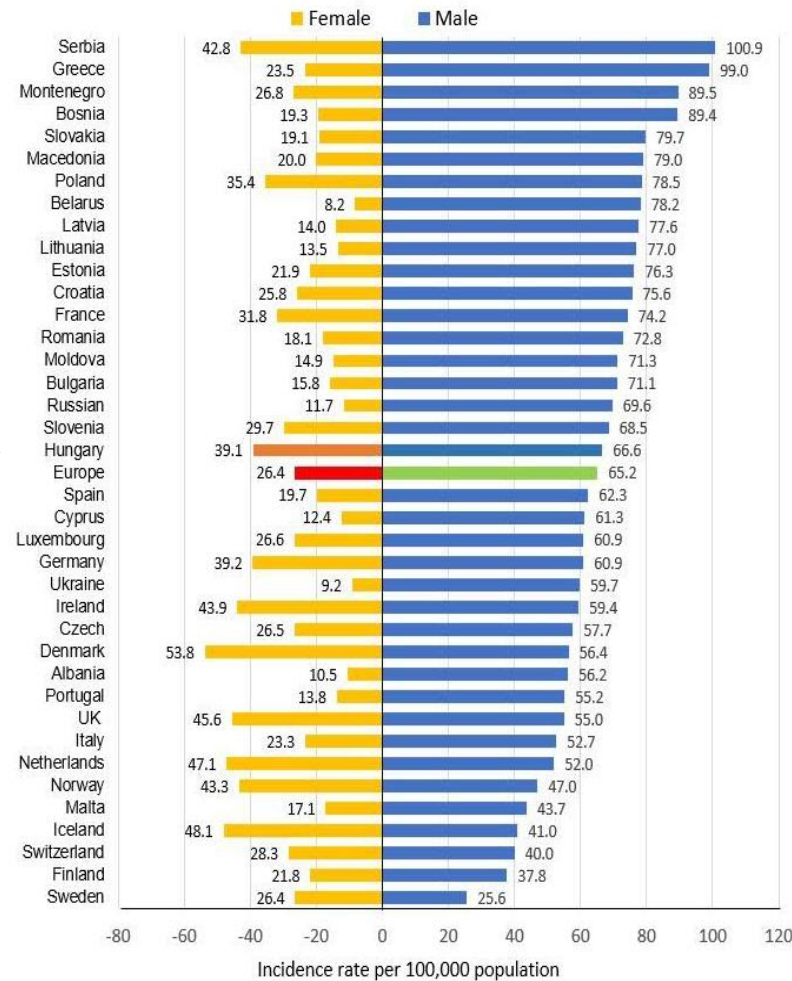
Dr. Ruzsics István PhD.
2024.Október 12.





**A világon 2018-ban több beteg halt meg tüdőrákban,
mint mell-,bél-, prostatarákban együttesen**

Tüdőrák nemek szerinti incidencia Magyarországon HELP3 program 2011-2016.



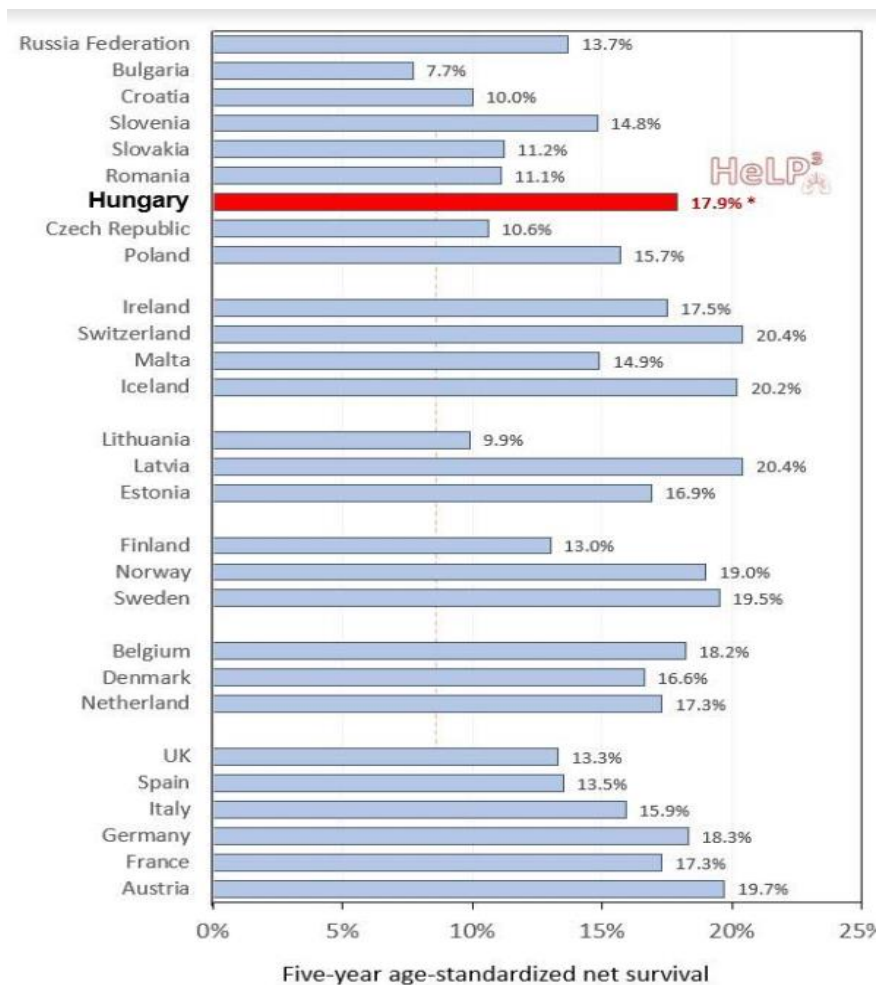
HeLP³ Study Series

Figure was accepted in

Journal of Thoracic Oncology IASLC

on 7th of November 2019 (under press)

HELP 3 program 5 éves túlélés 2011-2016.



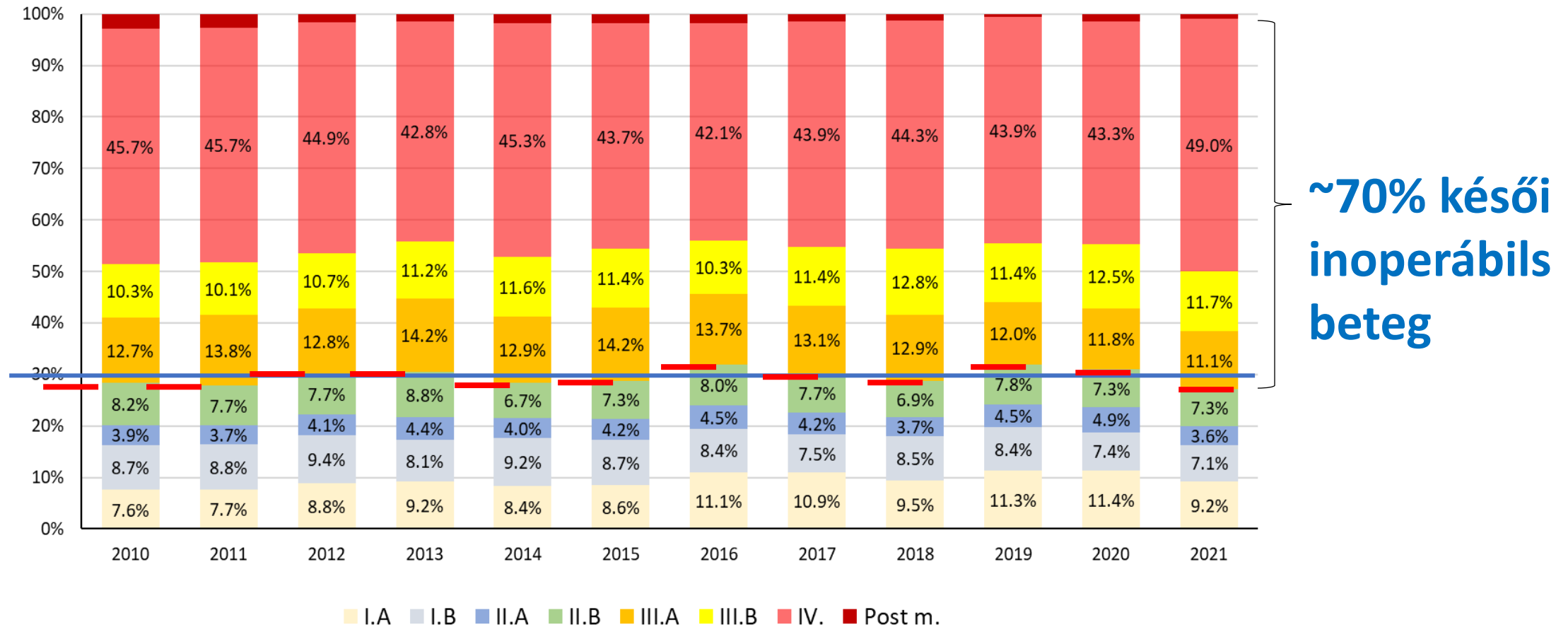
HELP³ Study Series

Figure was accepted in

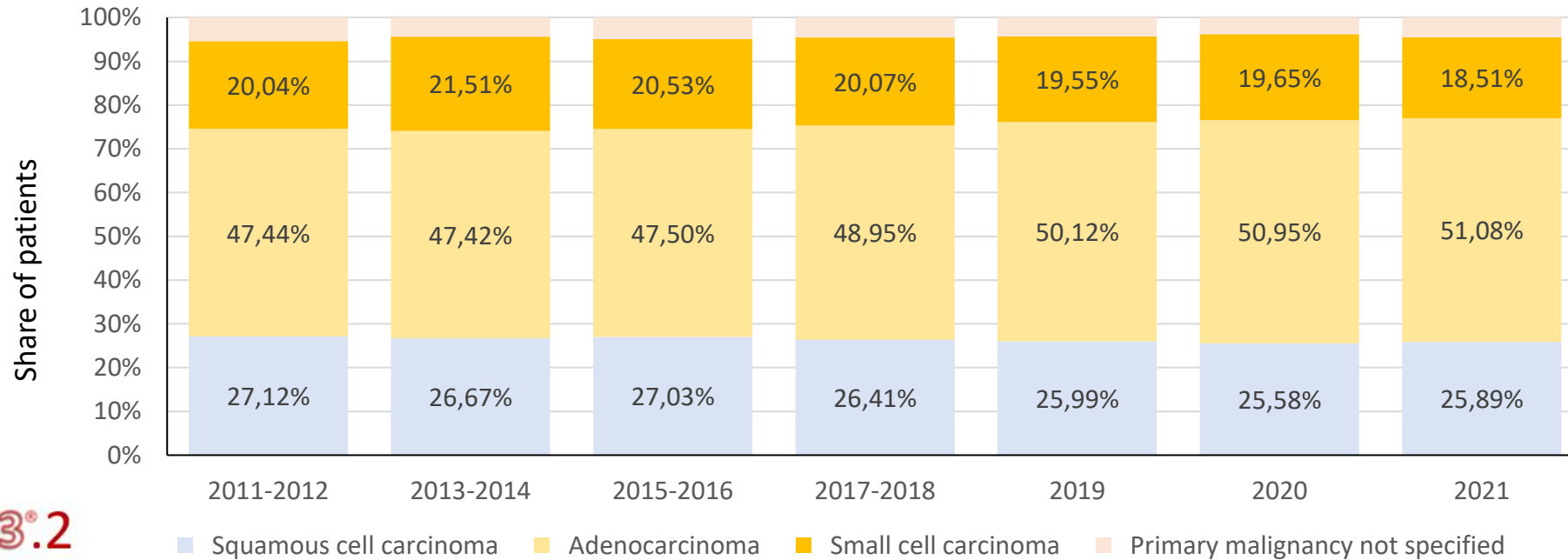
Journal of Thoracic Oncology IASLC

on 7th of November 2019 (under press)

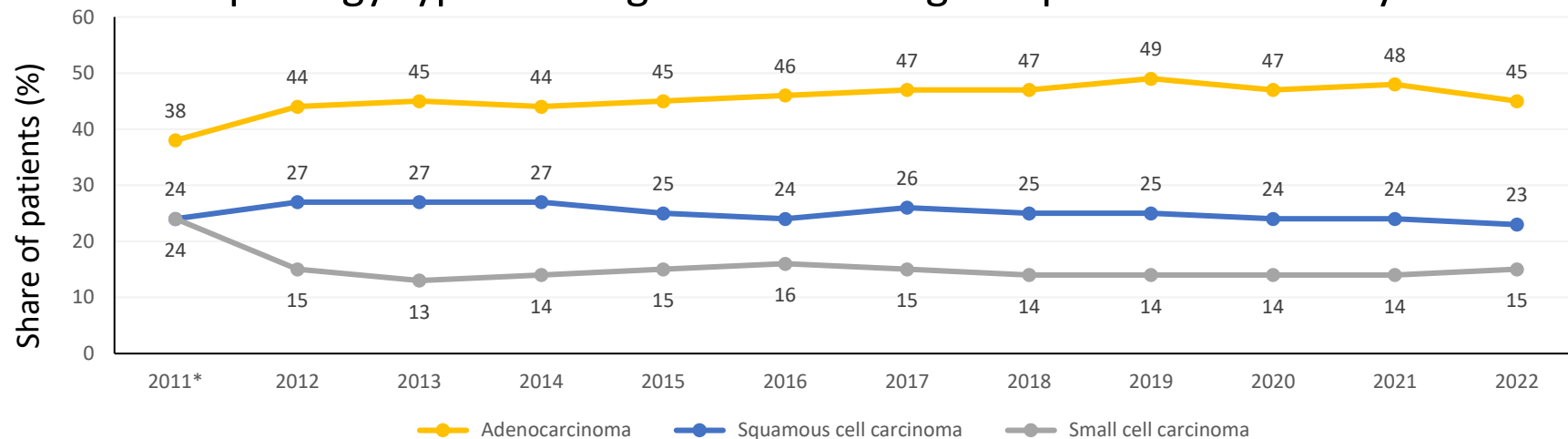
Magyarországi tüdőrákos betegek stádium szerinti megoszlása 2010-2021



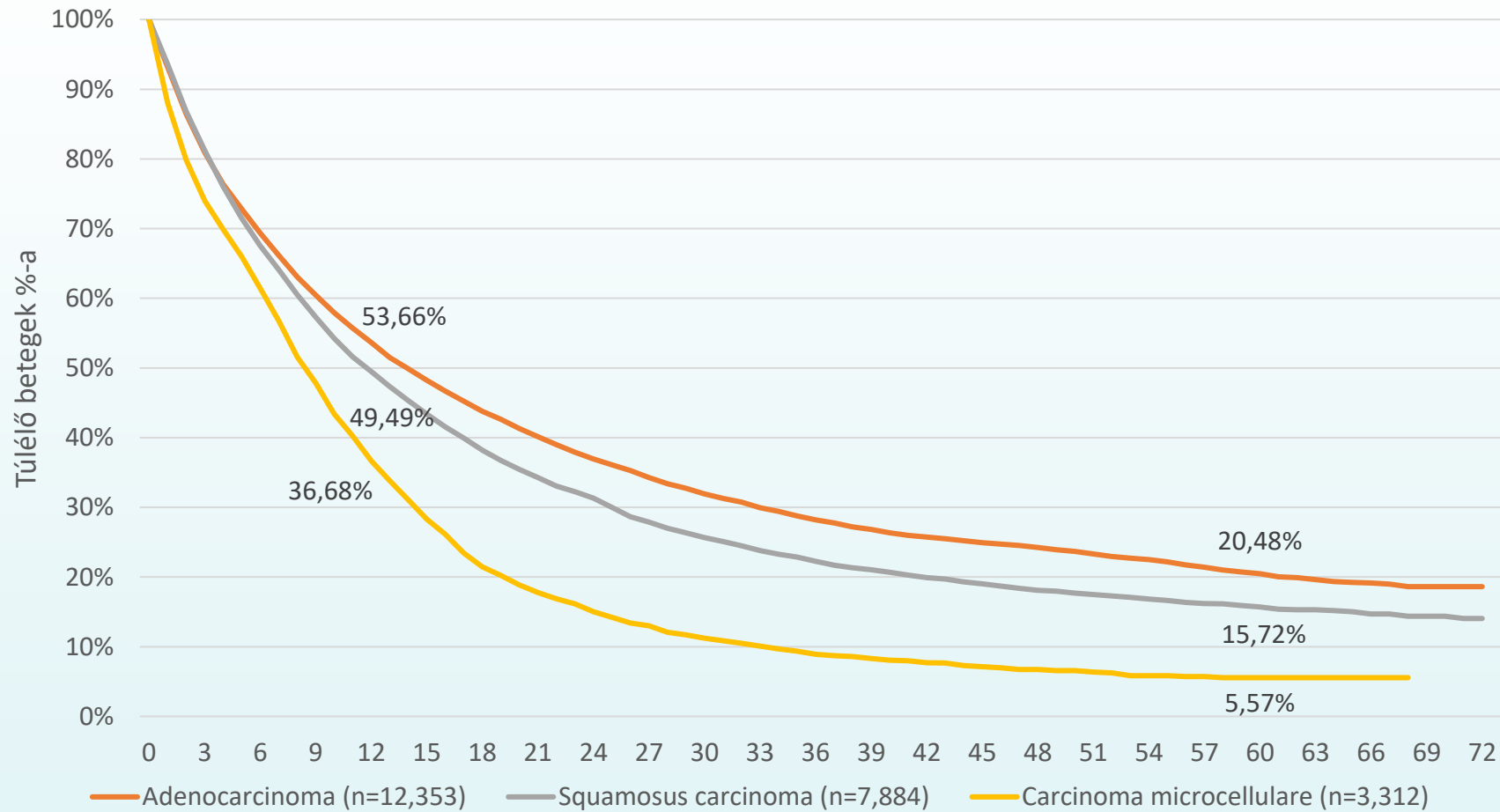
Magyarországi betegek szövettani megoszlása késői stádiumú tüdőrák



Morphology types of diagnosed late-stage LC patients in Korányi Bulletin



Tüdőrákos betegek túlélése Magyarországon szövettani típus szerint 2011-2016.



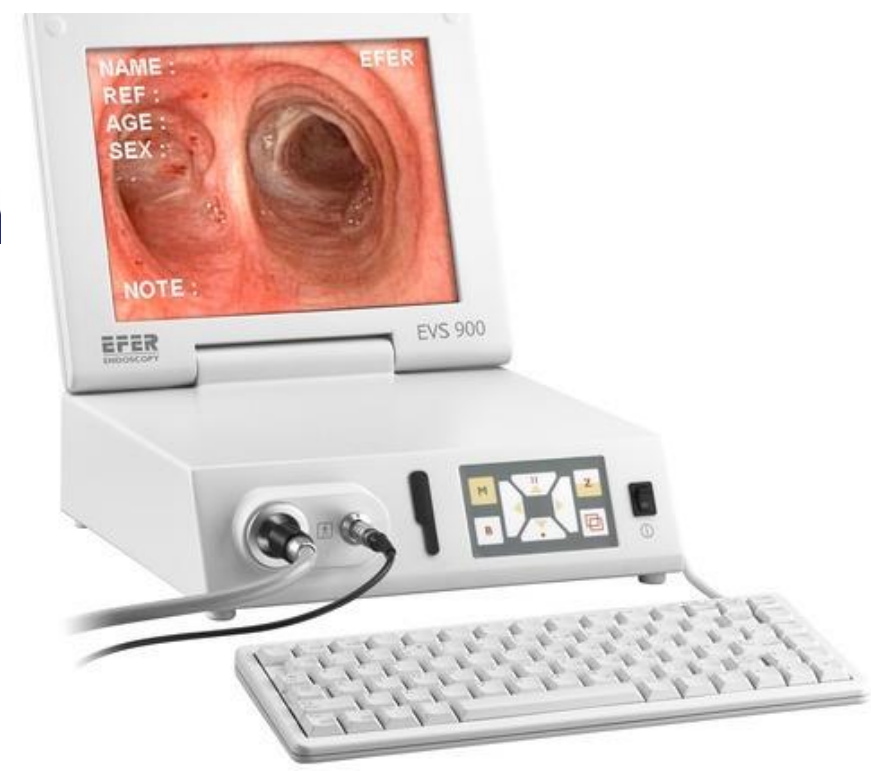
Diagnosztika



Videobronchoscop



re.com





Left: a standard bronchoscope with an external diameter of **6.1 mm** and a **working channel of 2.0 mm** (BF-6C240; Olympus);

Right: an ultrathin bronchoscope with an external diameter of **2.8 mm** and a **working channel of 1.2 mm** (BF-XP40; Olympus)

Indikációk – Diagnosztikus bronchoscopy:

Tünetek vizsgálata:

- elhúzódó köhögés
- haemoptoe
- visszatérő infekciók

Daganat gyanú

- kóros röntgen / Ct árnyék (szegmentális vagy lobárisatelektázia)
- stridor
- lokalizált sípolás
- rekedtség, nervus recurrens paresis
- magas rekeszállás, nervus phrenicus paresis
- ismeretlen eredetű mellkasi folyadékgyülem
- Mediastinalis kiszélesedés
- Vena-cava superior syndroma
- Gyanús köpetcytológia
- tüdőrákmintavétel, staging, műthetőség megítélése

Infekciók

- tüdőinfiltratum megítélése
- kórokozó igazolása

Diffúz tüdőbetegségek

- sejtösszetétel meghatározása
- cytológia
- transbronchialisbiopsia

Nyelőcső, pajzsmirigy műtét előtt

Indikációk: Terápiás bronchoscopya

- légúti váladék leszívása
- atelektáziát okozó mucoidimpaktáció
- idegentest eltávolítás
- tüdőrákpalliáció
- tumordebulking
- elektrokauter, laser, cryoterápia
- brachyterápia
- légútistent behelyezés
- bronchoscopos volumen redukció
- thermoplasty
- bronchopleurálisfistula kezelés

Kontraindikációk

A hörgőtükrözésnek abszolút kontraindikációja a beteg tájékozott beleegyezésének hiánya, és a nem megfelelő tárgyi és személyi feltételek. Azonban mindig figyelembe kell venni az előny és kockázat arányát.

Fokozott kockázattal járó állapotok:

- zajló vagy az elmúlt 6 hétben lezajlott myocardialis infarctus
- Kardiális decompenzáció
- COPD, asthma akut exacerbációja
- életveszélyes aritmia az elmúlt 6 hétben
 - Súlyos, befolyásolhatatlan hypoxia
 - Súlyos alvadási defektus

Kontraindikációk

Emelkedett Kockázattal járó állapotok:

A beteg együttműködésének hiánya

Részleges tracheaszűkület

Instabil asthma bronchiale

Uraemia

Légzési elégtelenség

Kisvérköri nyomásemelkedés

Vena cava superior syndroma

Immunszuppresszió

• Fokozott vérzéskockázattal járó állapotok mintavétel esetén:

- - thrombocytaaggregáció gátló 5 napon belül
- - LMWH 12 órán belül
- - Thrombocytaszám < 50000
- - INR < 1,5
- - uraemia

A nem sürgősségi (tervezhető) beavatkozások feltételrendszere, a bronchoscopya előtt kötelezően elvégzendő vizsgálatok

Anamnézis: gyógyszerérzékenység, előző műtétek, kísérő betegségek, asthma bronchiale, terhesség, hypertonia, antikoaguláns kezelés, szalicilát-kezelés, vérzékenység

Kötelező: PA mellkasröntgen-film. Pozitivitás esetén az elváltozás térbeli elhelyezkedésének meghatározása (oldalirányú felvétel, CT stb.) TBNA, illetve perifériás biopszia esetén CT

Kötelező: vérkép, INR <1.4, thrombocyta > 100 G/L

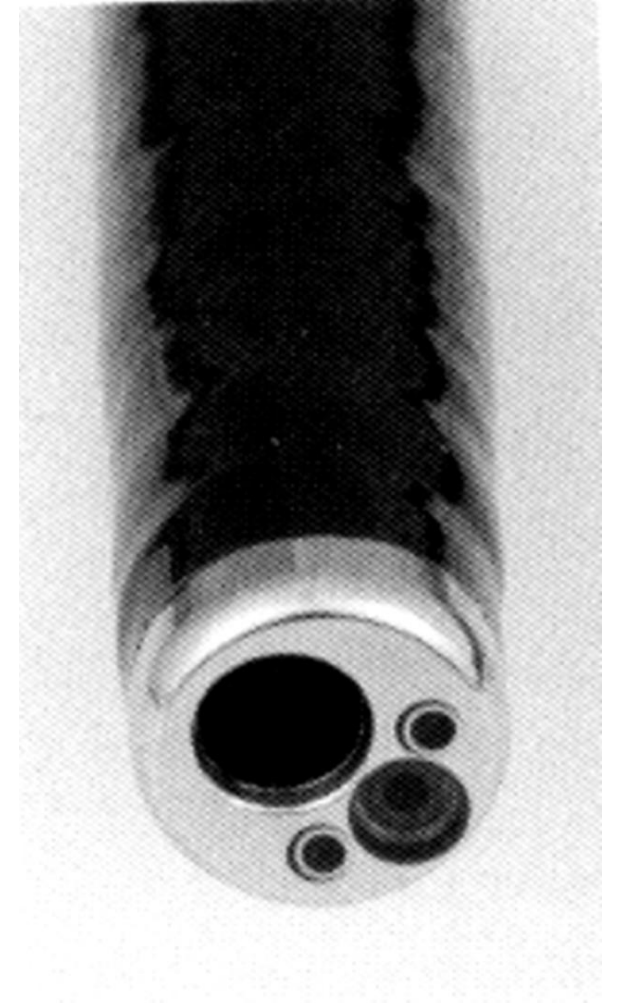
Anamnézis és klinikai adatok alapján: vérgáz, vércsoport, máj- és vesefunkció, EKG, légzésfunkció

Bronchoscopos tüdőbiopsziát megelőzően felfüggesztendő gyógyszerek

- LMWH 1 – 1.5 nap
- Acenocoumarol 3 – 4 nap –INR csökkenésig
- Acetil-szalicilát készítmények 100 mg nem szükséges
- Ticlopidin 7 nap min.
- Clopidogrel 7 nap min.
- NOAC 1 nap
- Cilosztazol 2 nap

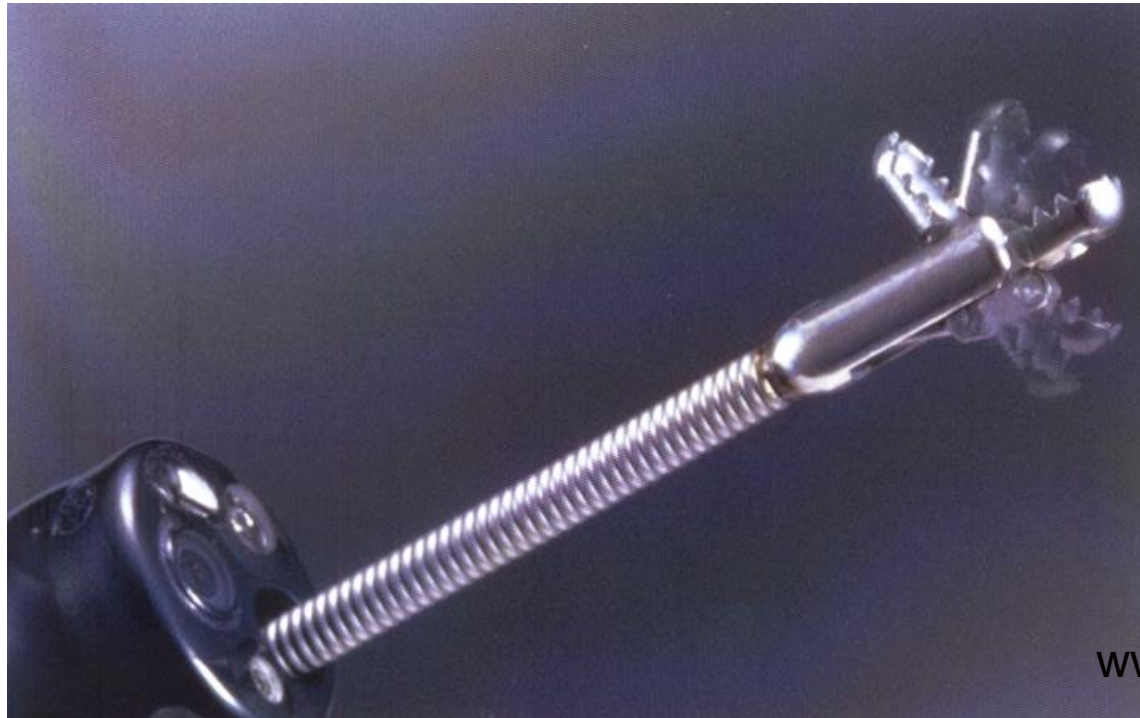
A bronchoscop munkacsatornáján bevezethető eszközök

- Hörgőkefék
 - Cytologiai kefe
 - Védett kefe mikrobiológiára
- Excísorok (kanalas, fogazott, tűs) – idegentest fogók
- Transbronchialis biopsiás tű
- Ballonkatéter (védett BAL-hoz)
- Tágító ballon



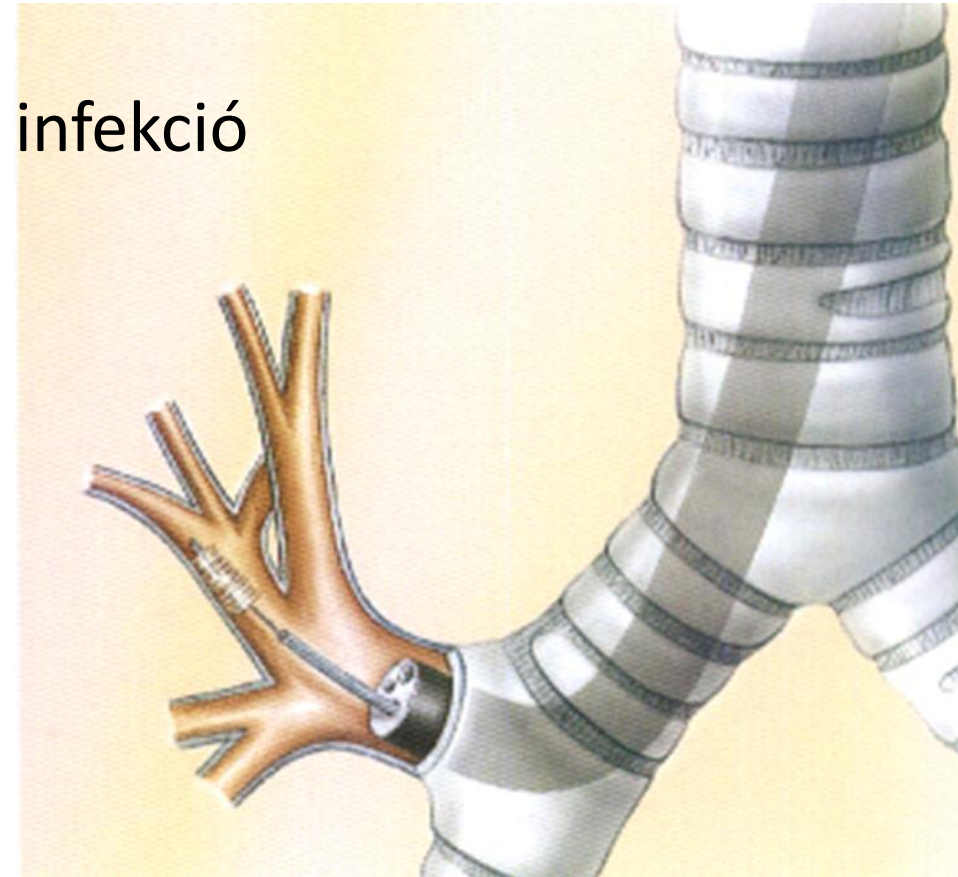
Szövődmények endobronchialis biopszia során

- Profúz vérzés kevésbé valószínű, mint transzbronchiális biopsziában
- **Növeli a vérzés kockázatát:** Uremia, pulmonaris hypertensio, májbetegség, thrombocytopenia, immunosuppressio



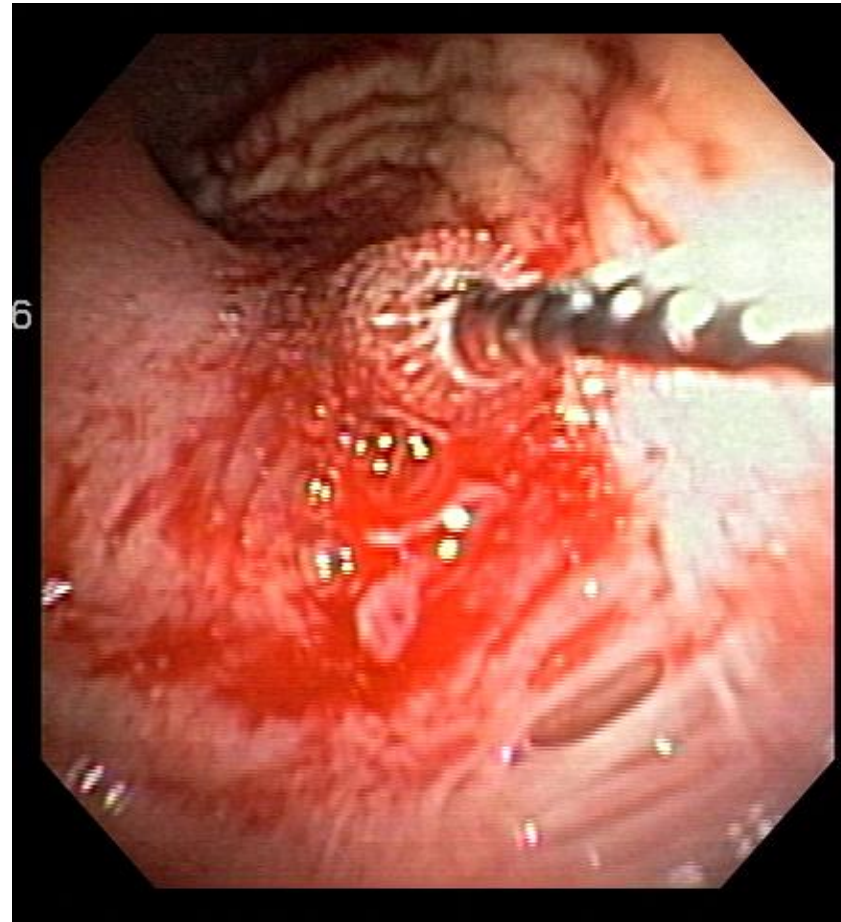
Cytológiai mintavétel-hörgőkefe

- Nagy területe a nyálkahártya elváltozásoknak
- Végezhető látható elváltozásnál, rtg. ill. fluoroscopos vezérléssel
- Védett kefe, immunszuprimált betegek infekció esetén



Kefecytológiás mintavétel szövődményei

- Vérzés
- Pneumothorax
- Abscessus perforatio



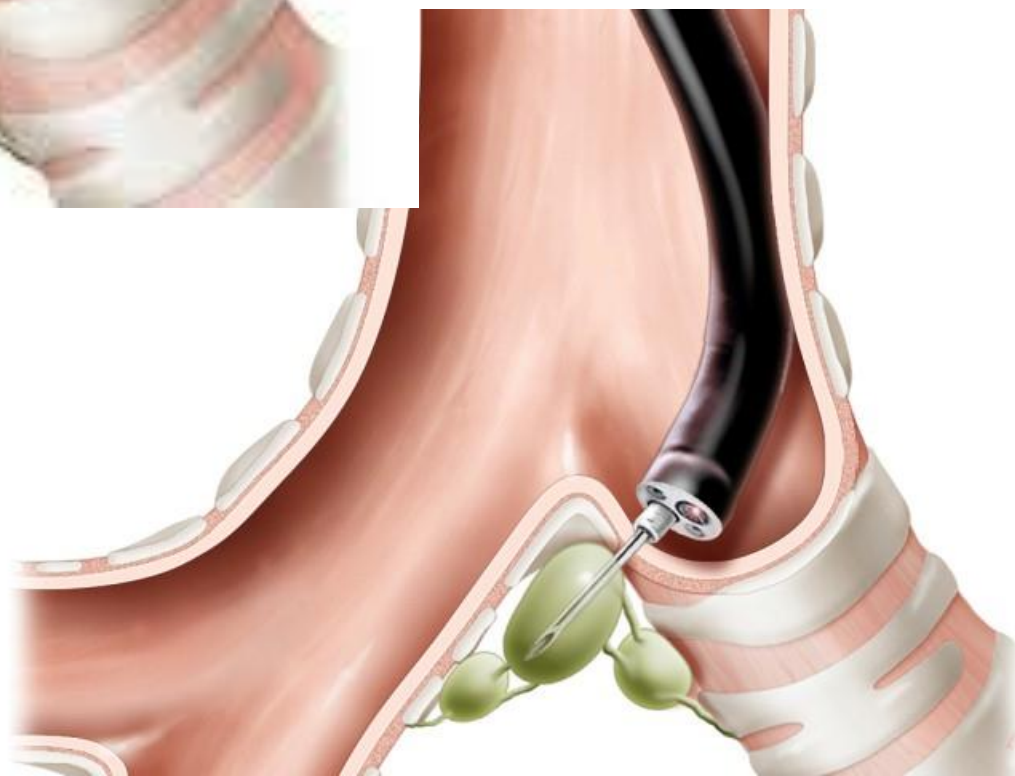
Transbronchialis tűaspirációs biopszia (TBNA)

Definíció:

- A TBNA bronchoscopos vizsgálómódszer, mellyel az extrabronchialis nyirokcsomók pungálása révén nyerünk cytológiai mintát. Segítségével a hörgőfal mögül, a nem látható területről nyerhetünk mintát.
- Végezhetjük diagnózis felállítási céllal, de a tüdőcarcinoma pontos stádiummeghatározása céljából is.
- Ritkábban perifériás elváltozások diagnosztizálására használjuk. Mediasztinális elváltozások verifikálására is alkalmazható.

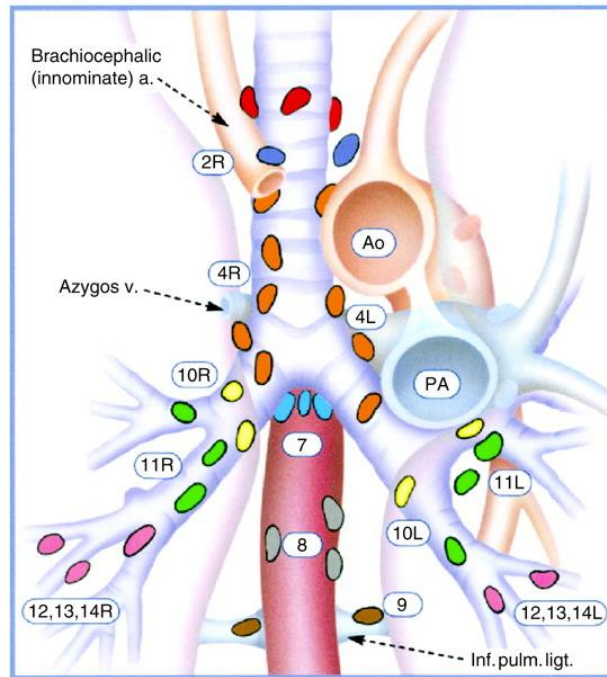
Felszerelés:

- A bronchoscopiához szükséges eszközökön túlmenően szükséges egy erre a célra fejlesztett tű (TBNAtű). Citológiai és hisztológiai tűt használhatunk. A submucosus elváltozásokból tervezett mintavételek kivételével a tű javasolt hossza legalább 13mm. A bronchoscop sérülésének veszélye miatt különösen körültekintően kell eljárni a vizsgálat során.



A bronchoscopos tűaspiratio indikációi

- Mediastinalis és hilusi lymphadenomegalia diagnosztikája, a hörgőrák stádiumba sorolása
- Mediastinalis cysták
- Perifériás kerekárnyékok
- Vérzékeny, vascularizált endobronchialis tumorok, ill. a submucosában lévő elváltozások diagnosztikája
- A resectios vonal meghatározása



Superior Mediastinal Nodes

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

N_2 = single digit, ipsilateral
 N_3 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

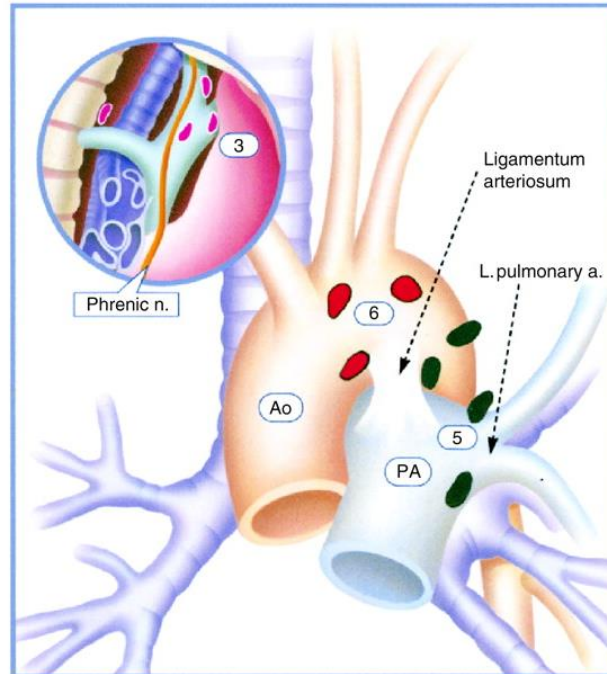
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

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

N_1 Nodes

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

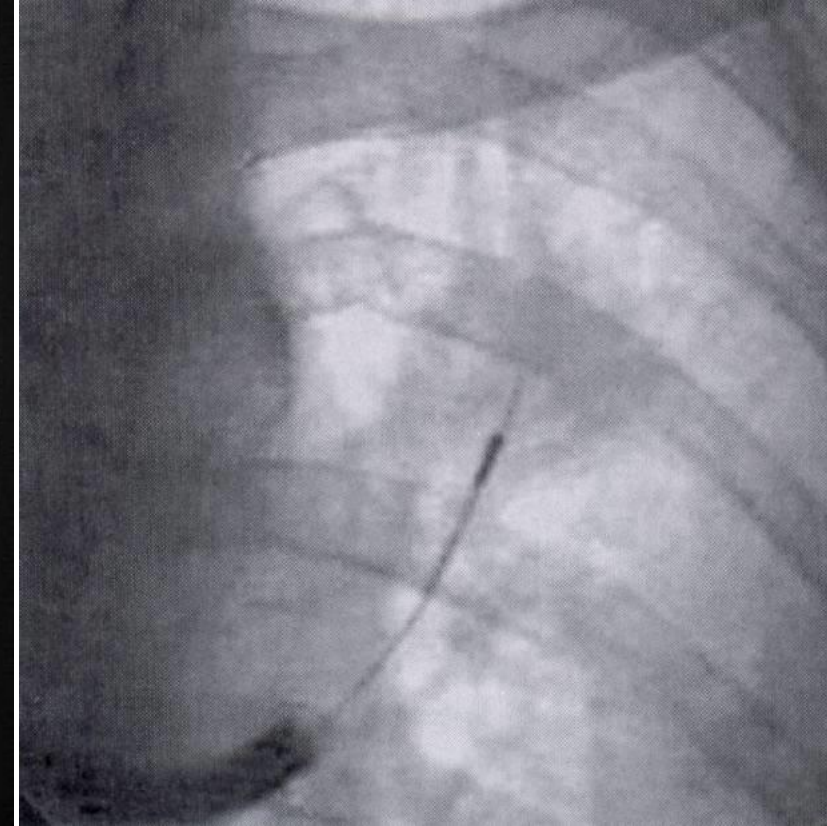


Excíziók:

Endobronchialisan látható elváltozás:

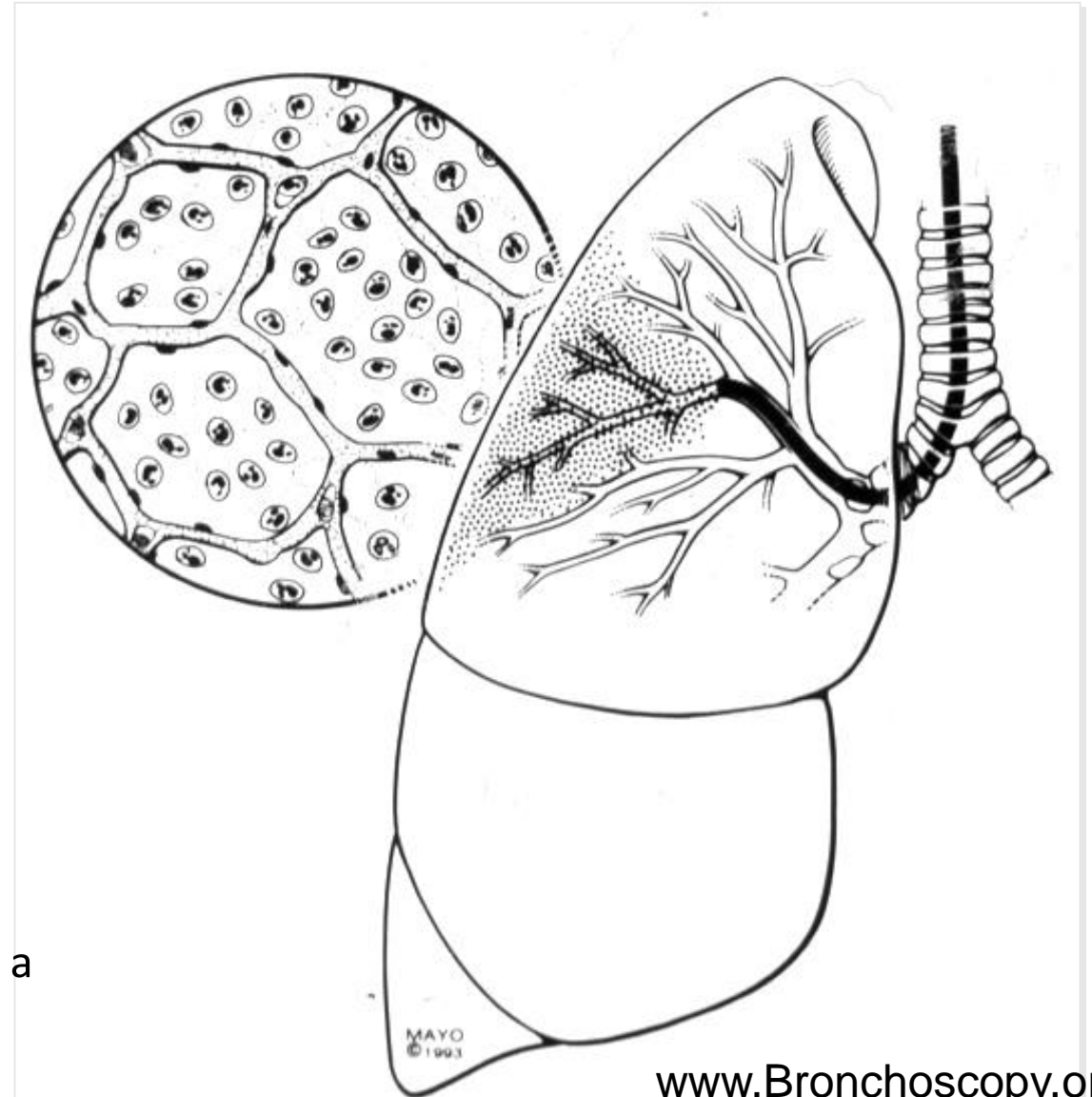


Rtg átvilágítás alatt
látható elváltozás:



Bronchoalveolaris lavage (BAL)

- Subsegmens hörgőbe ékelten 200 ml 0,9% NaCl
- Folyadék fázisú minta
- 1 minta több millió alveolust reprezentál
- **Indikációk:**
 - Peripherias tumorok
 - Infectiok (Pneumocystis in HIV 96-98%)
 - Alveolaris proteinosis, alveolaris hemorrhagia
 - Eosinophiliával járó kórképek
 - ILD-k
- **Nem kontraindikált, de**
 - BAL-indukált hypoxemia néhány óráig tarthat
 - exacerbálódhat légzési elégtelenség
 - Lélegeztetett beteg-fokozott óvatosság (minimális idő a légutakban!)



BAL szövődmények

- Hypoxemia
- Láz 25-50 %
- CT v. rtg árnyék
- Crepitatio 24 óráig /alveoláris beszűrődés/
- Pneumothorax
- Lélegeztetett betegeknél nagyobb insp. nyomás

A **citológiai feldolgozáshoz fontos**, hogy a sejtek viabilitása megmaradjon, ehhez megfelelő körülmények között kell tartani a mintát.

Ha minimális a laborbaszállításig eltelt idő (<30 perc), a BAL folyadék szobahőmérsékleten tartható.

Ha a szállítási idő egy óra alatt van (30-60 perc), 4°C-on (jégen) szállítandó.

Bronchoscopeia szövődményei:

- syncope, légzésleállítás
- hypotensio, shock
- AMI
- stroke
- hörgőgörcs, laryngospasmus
- Vérzés, haemoptoe
- ritmuszavar
- PTX
- pneumonia
- collapsus, hányás
- láz
- rekedtség

EBUS

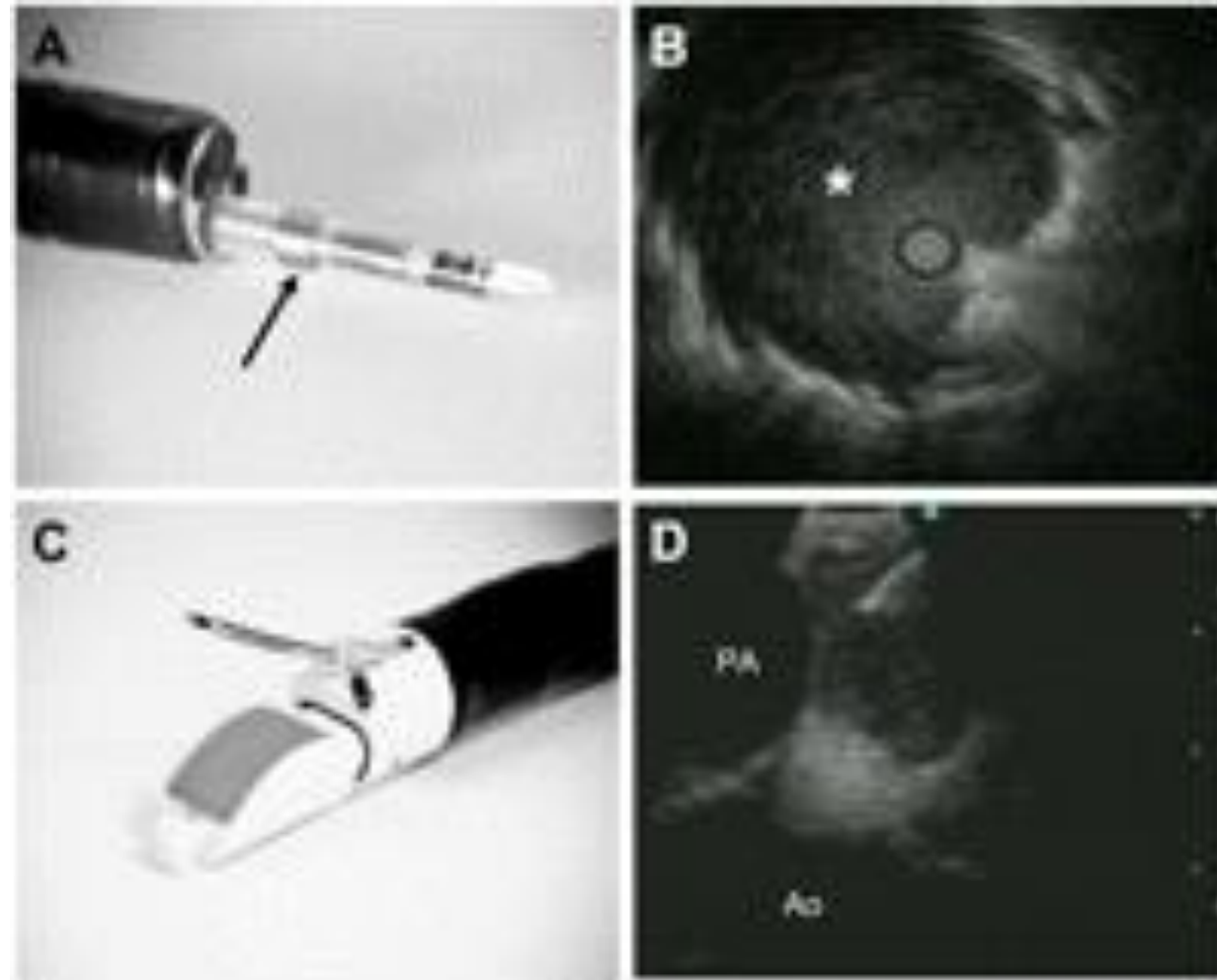
EndoBronchial UltraSound

-Radial EBUS a perifériás légutakhoz:



Ultra Miniature Radial Probe (UM-EBUS)

Randomizált vizsgálatban a cTransBronchial Biopszia vs. UM-EBUS TBB összehasonlításában azt találták, hogy 3cm felett nincs különbség, azonban 3cm-nél kisebb, illetve 2cm-nél kisebb elváltozások esetén a találati arány UM-EBUS mellett 75% illetve 71% maradt, míg a cTBB mellett 31%, illetve 23%-ra esett.



Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, Dello Iacono R, Battistoni P, D'Angeli AL, Galluccio G. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2005;128:3551–3557.

Convex-probe ultrahang (CP-EBUS)

-EBUS a centralis légutakhoz

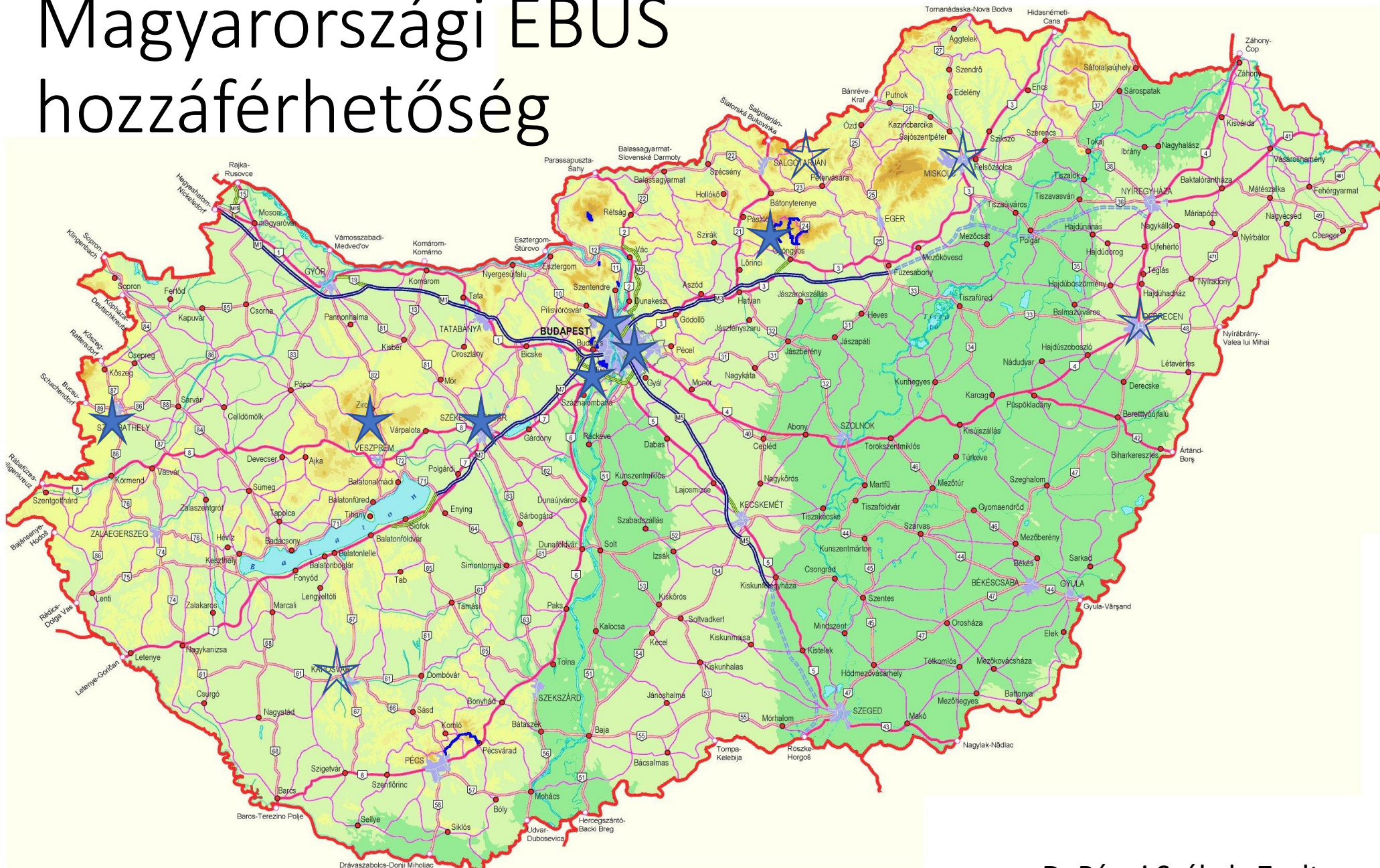


Convex-probe ultrahang (CP-EBUS)

- Ezzel real time biopsiát végezhetünk 21-22 gauge TBNA tüvel 2mm-es munkacsatornán keresztül
- Ennek során láthatjuk a tű pozícióját mintavétel közben
- Doppler módban a környező érstruktúra is azonosítható

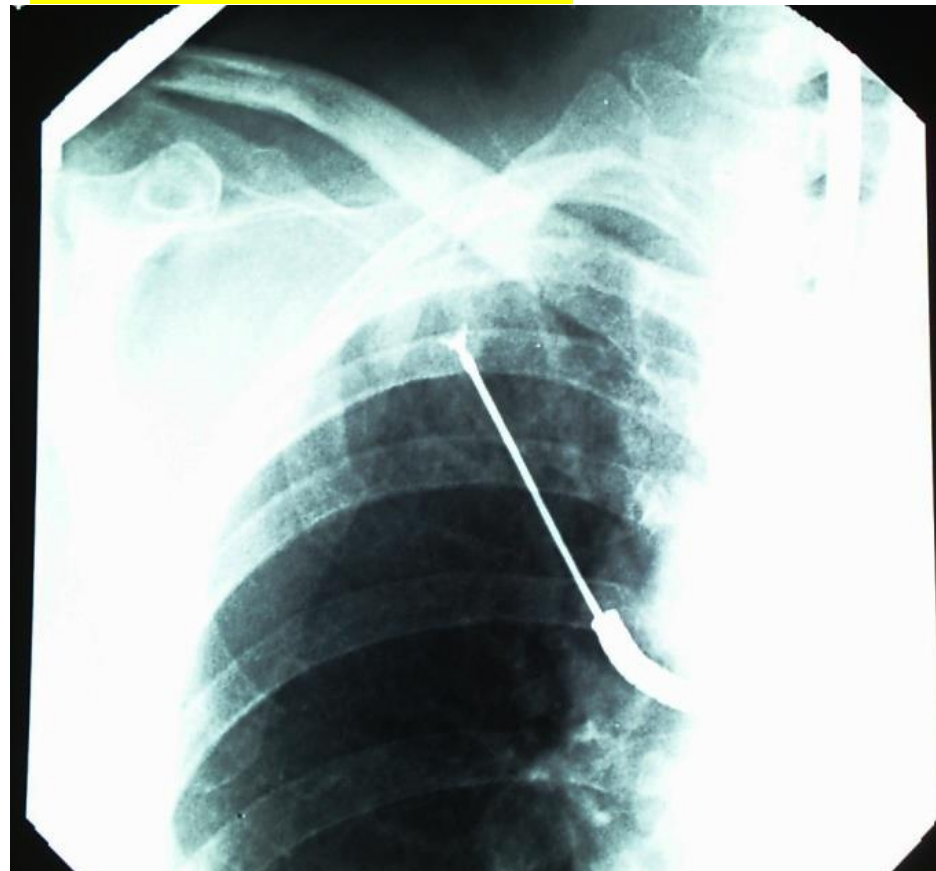
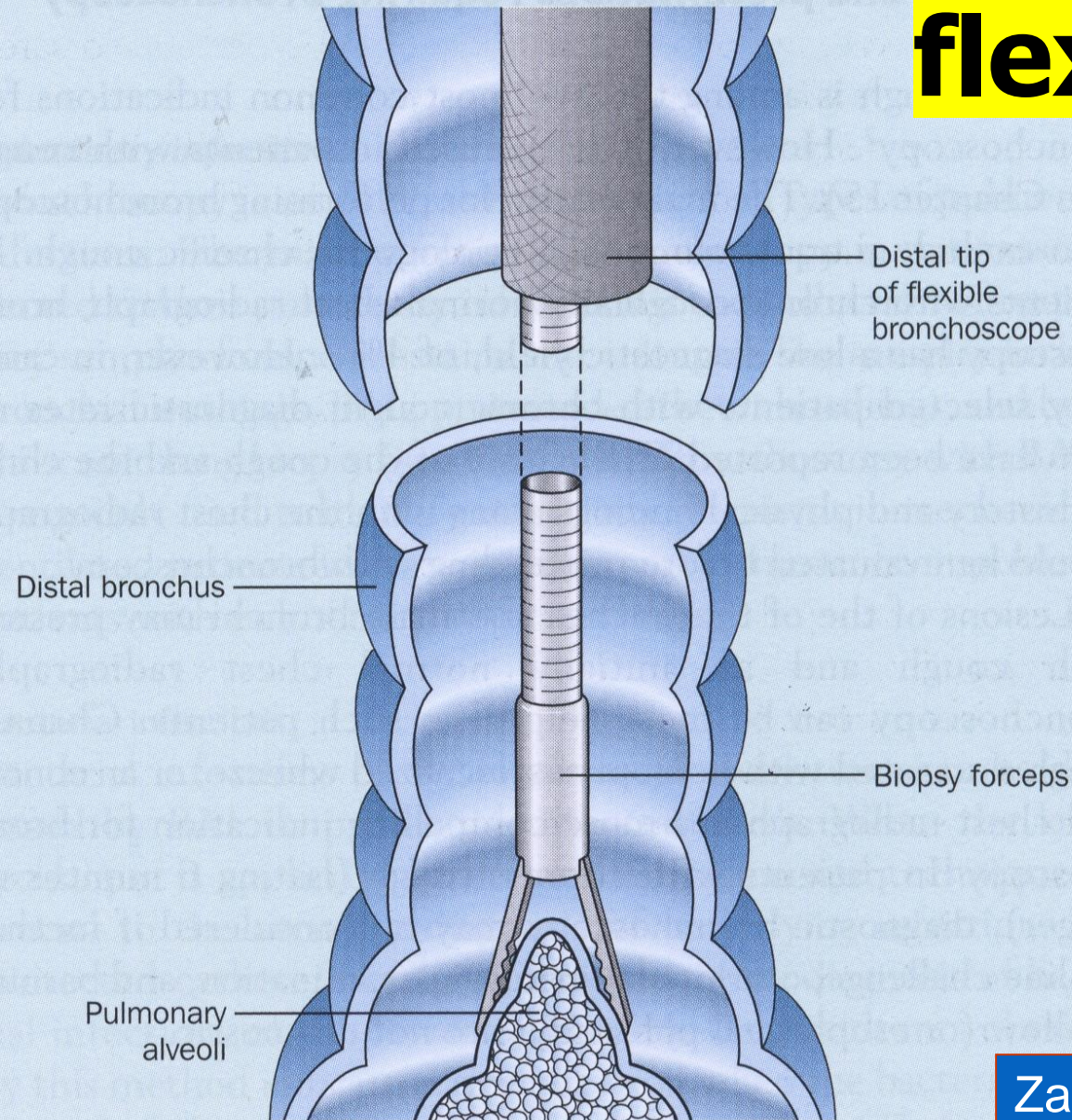


Magyarországi EBUS hozzáférhetőség

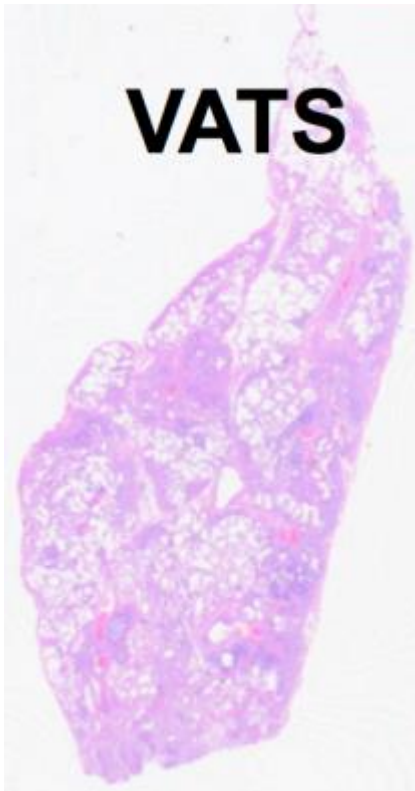


Dr.Pápai Székely Zsolt anyagából

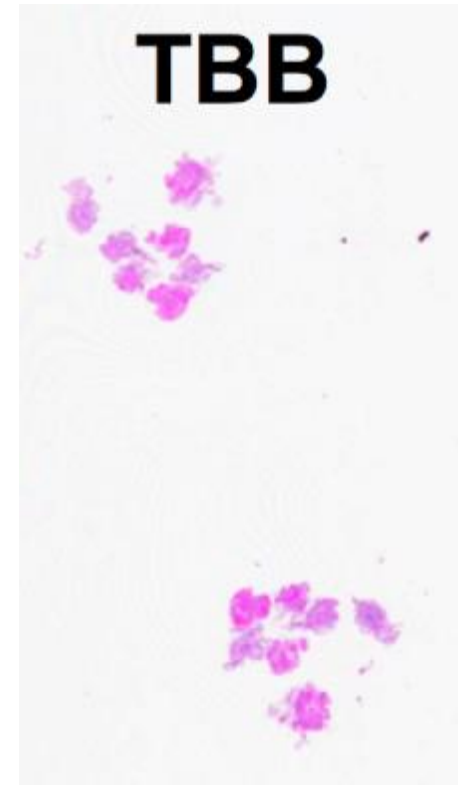
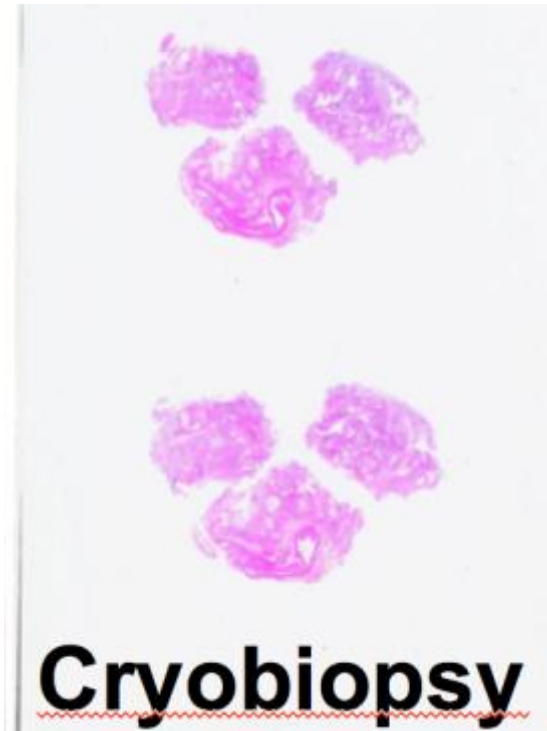
TransBronchialLungBiopsy flexibilis bronchoscópon keresztül



Zavala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. *Chest* 1978, 73: 727–733.

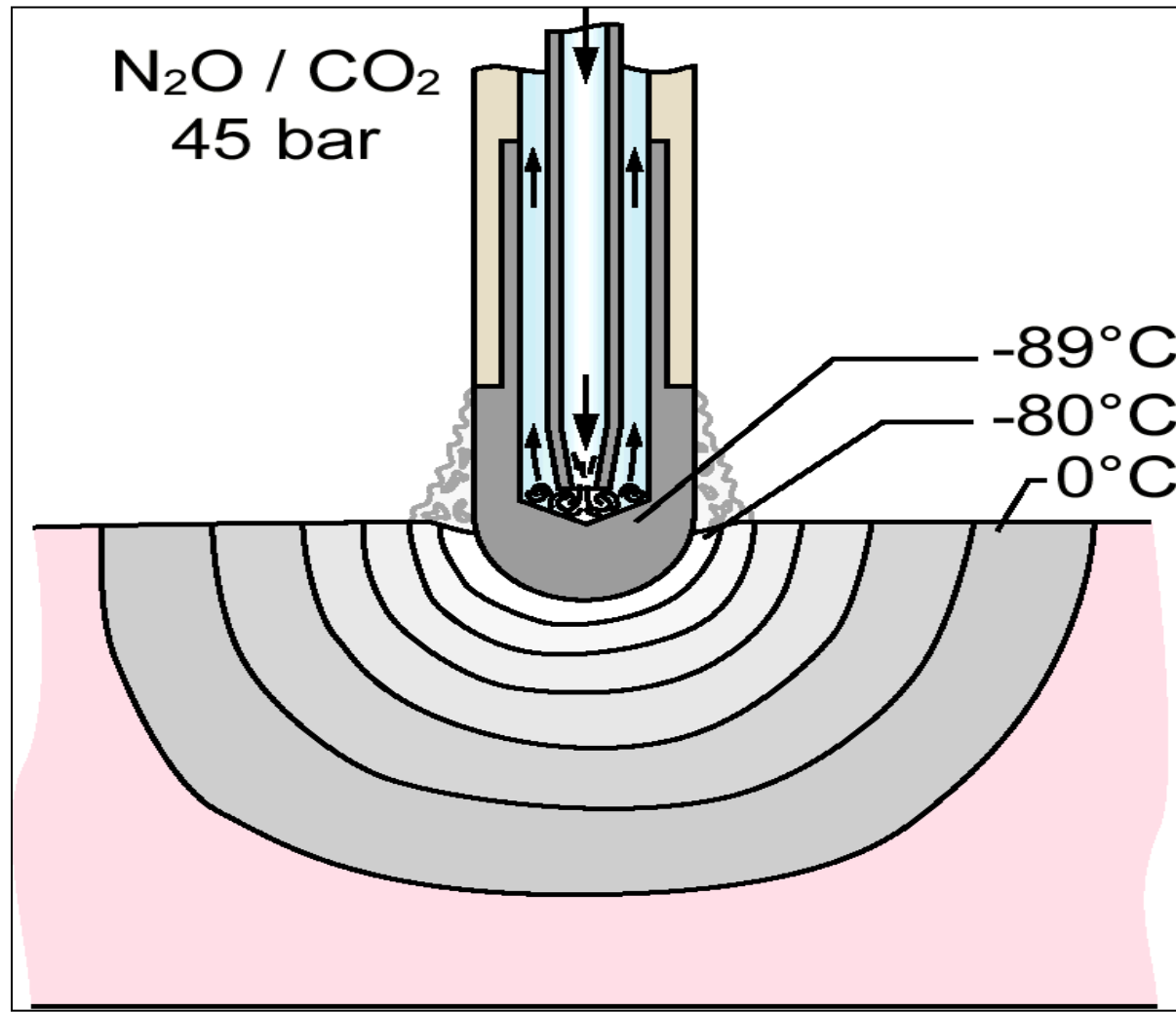


Magasabb rizikó
Pontosabb diagnózis



Alacsonyabb rizikó
Alacsonyabb diagnosztikus
arány

TRANSBRONCHIALIS CRYOBIOPSZIA



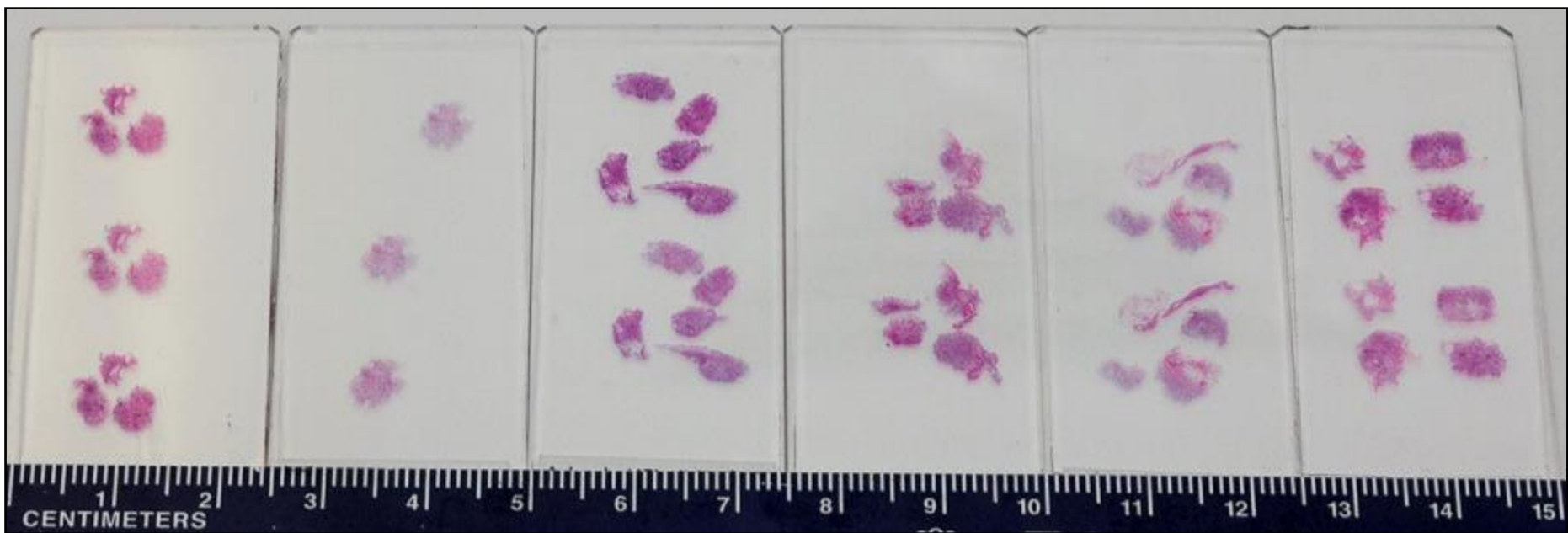
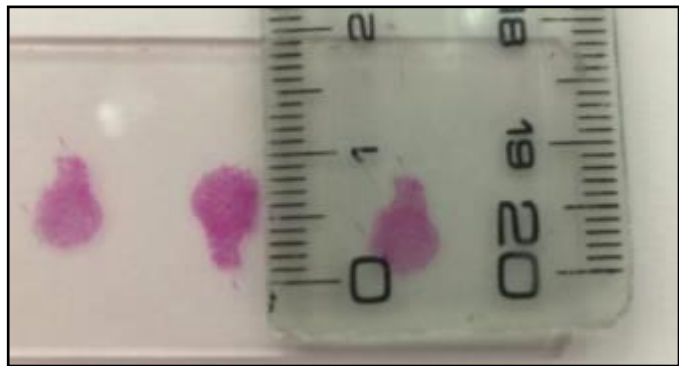
Schumann közölte először tapasztalatait 2014-ben 1,2 mm cryoprobe használatával 1,7mm katéteren keresztül.

Nagyobb minta vételének lehetősége, a fagyasztás mélyebb hatása miatt az elváltozást elkerülő bronchus felől is sikeres lehet a mintavétel.

A cryobiopsziát altatásban végzik.

A fagyasztó szondával a hörgőkben lévő nagyobb daganatok eltávolítása is lehetséges, így felszabadulnak és átjárhatóvá válnak a hörgők.

Hörgővérzés esetén a vérömlenyt is le lehet vele hűteni, amelyet ezután egy darabban ki lehet emelni.



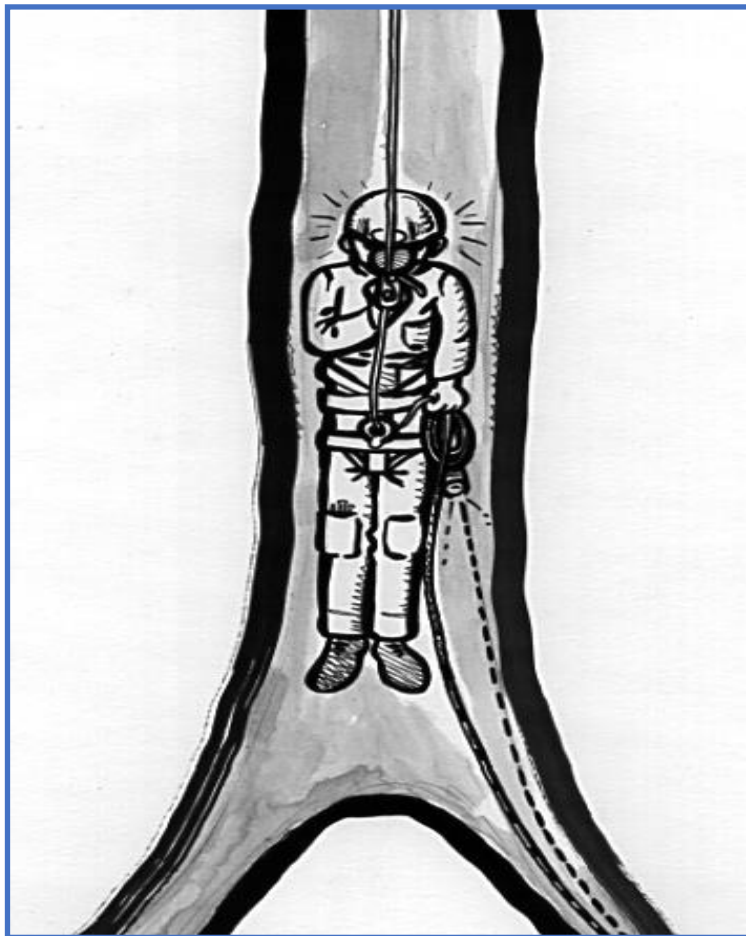
Cryobiopszia Intersticialis tüdőbetegségek esetén

- Elvégezhető (diagnosztikus képesség közel 80%)
 - Biztonságos (mortalitás kb 0.1%), de a vérzés aránya magas.
 - A sebészi mintavételhez közel hasonlóan befolyásolja a multidiszciplináris döntést ILD gyanúja esetén
-
- A jövőbeni ajánlásoknak be kell építeni a cryobiopsziát az ILD diagnosztikus algoritmusába

Soliter Pulmonalis Nodulusok

BIOPSZIÁS TECHNIKÁK

TRANSBRONCHIÁLIS



PERCUTÁN



A transbronchialis megközelítés eredményét befolyásoló tényezők:



Az elváltozás mérete

Sensitivity	
> 2 cm.	76 - 83%
< 2 cm.	33 - 58%



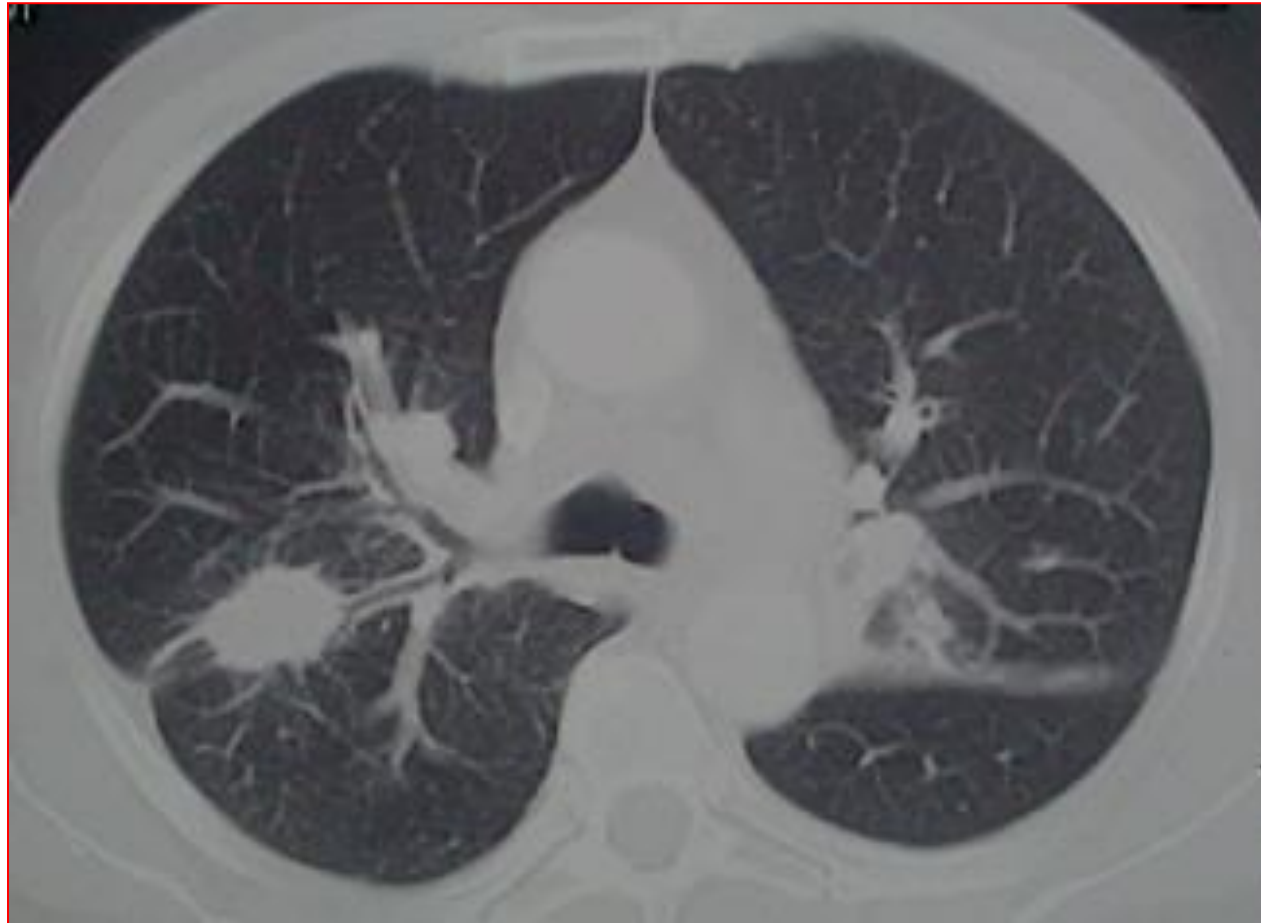
Dasgupta A, Mehta AC: Clinics in Chest Medicine, 1999

Mintavételi eszköz

- Bronchus Mosás
- Biopsziás fogó
- Kefe
- Transbronchialis tű

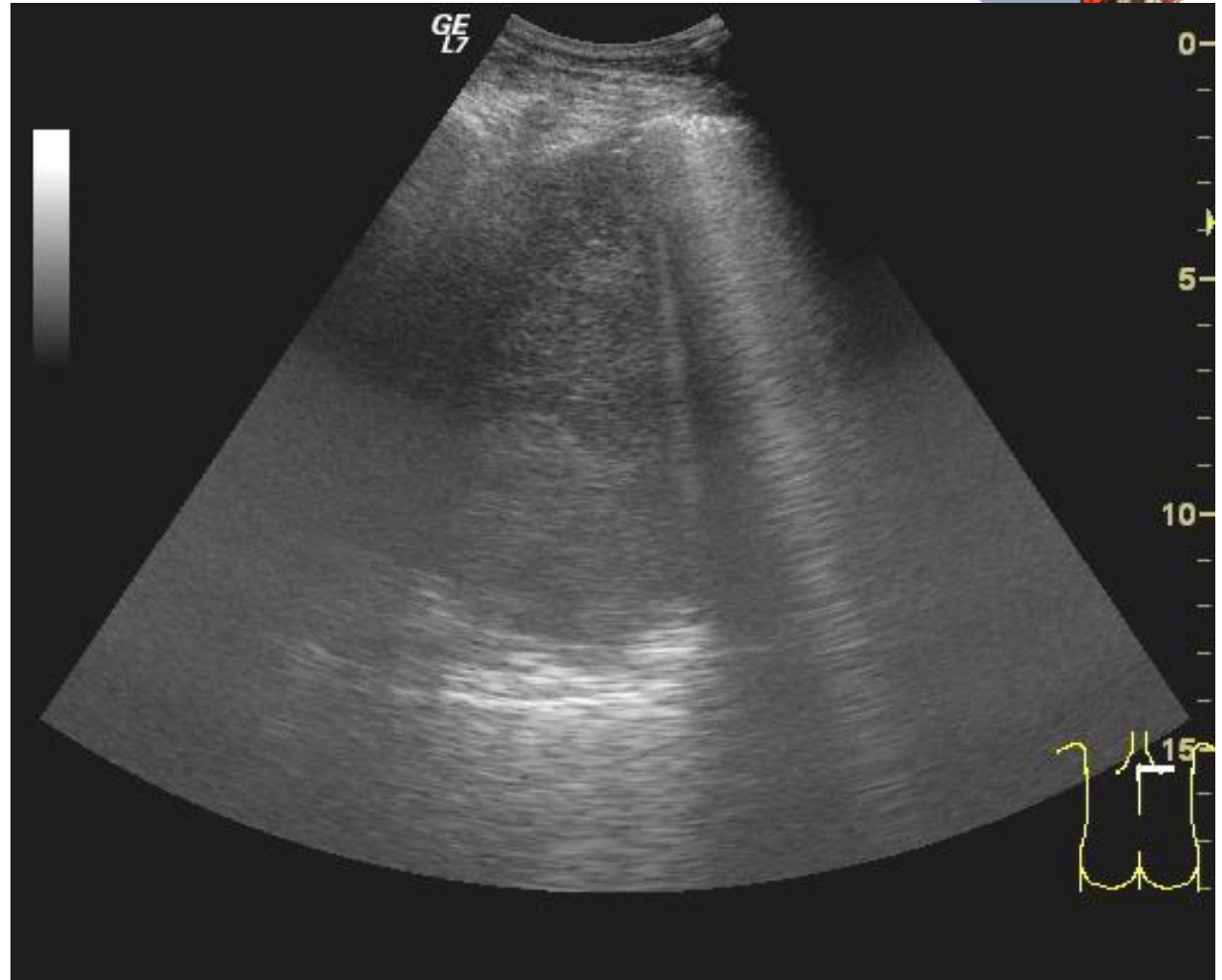
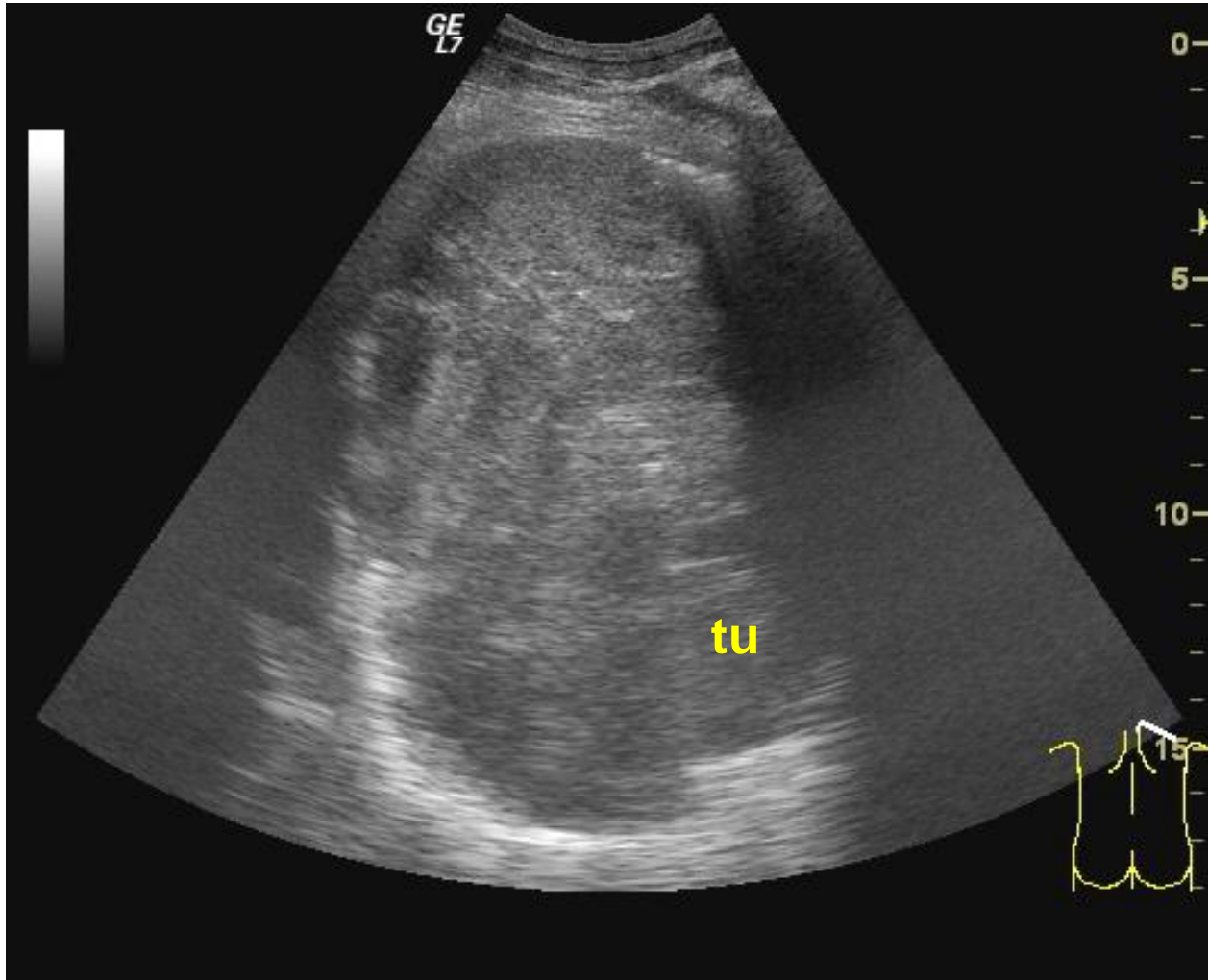


A transbronchialis megközelítés eredményét befolyásoló tényezők:

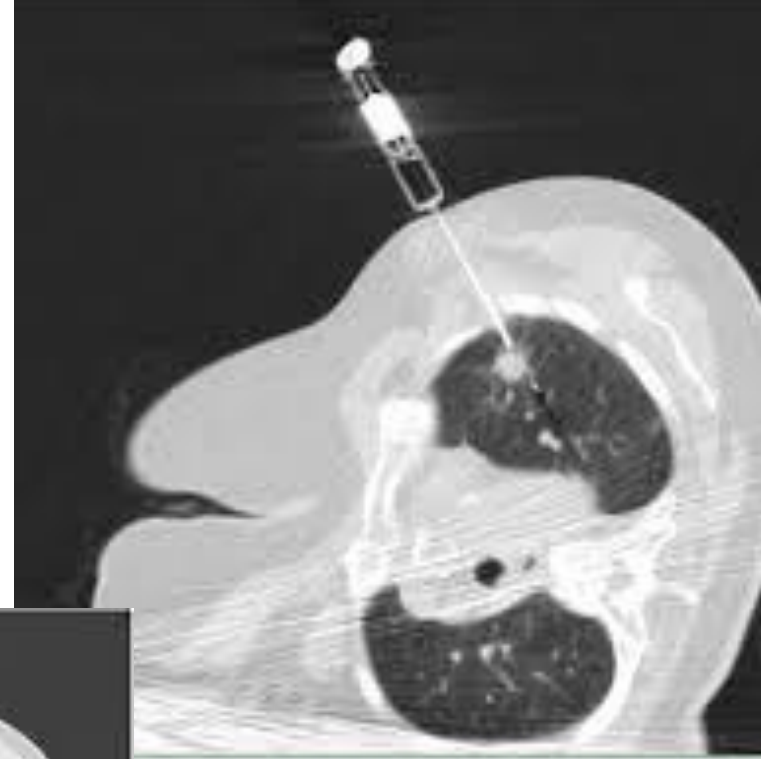
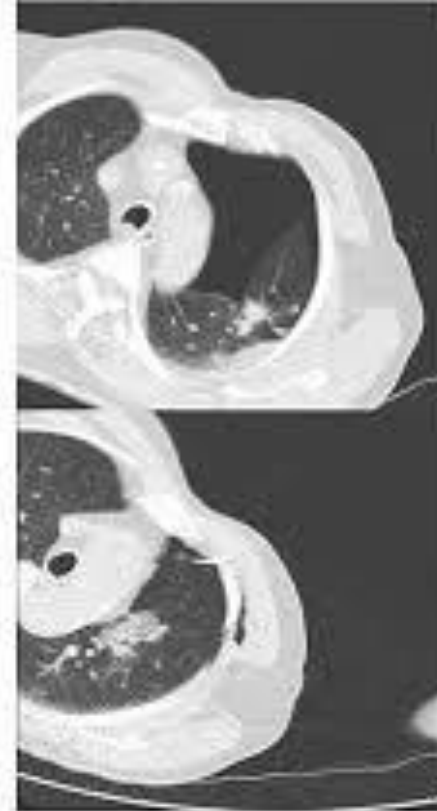
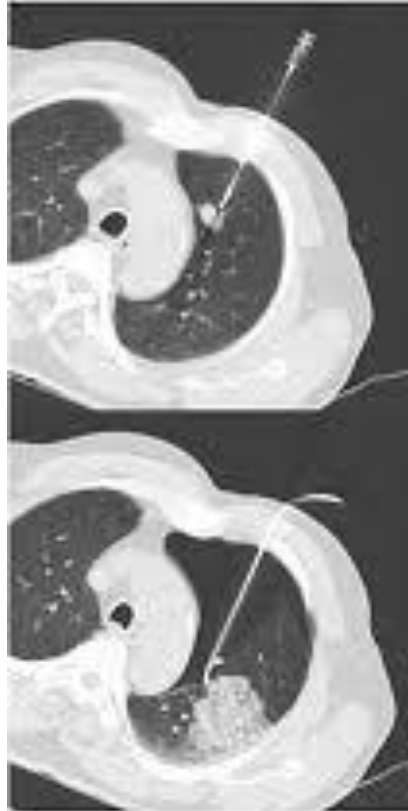


BRONCHUS SIGN: “odavezető hörgő vagy a lézióban hörgő jelenléte a CT-n”

UH vezérelt perthorakalis **biopszia** perifériás, fali pleurához hozzáérő, jelentősen megközelítő elváltozásokból



CT vezérelt perthoracalis mintavétel



A perifériás árnyékok megközelítésének újabb módszerei

Perifériás kerekárnyék (SPN < 8mm) diagnosztika:

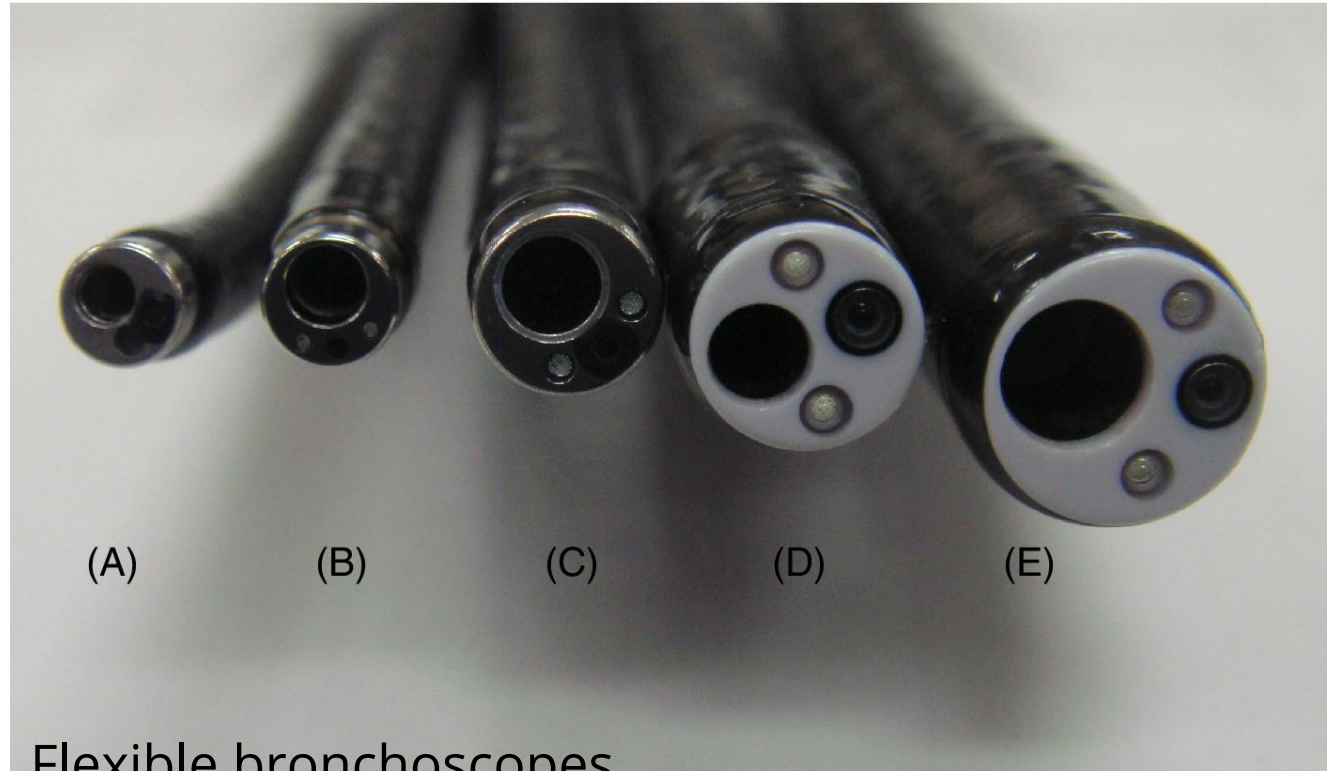
- Subcentiméteres léziók egyre nagyobb számban kerülnek felismerésre (Low dose CT-alapú szűrési programok)
- A < 0.8 cm-es léziók 95%-a nem malignus (malignitás: 0,2% < 3 mm, 0,9% 4-7 mm)
(*Diederich S. Cancer Imaging 2003; 3: 117*)
- Ezen mérettartományban rendkívül alacsony a PET és biopsziás technikák sensitivitása
- Observációs stratégia sorozatos CT-vel < 0.8cm lézió esetén *Fleischner kritériumok szerint*

Vékony bronchoscopok előnyei

- A kisebb átmérőjű bronchoscopok előnye a perifériásabb légutak jobb megközelíthetősége
- **1985-ben Prakash** számolt be 3 esetről, ahol a 4,8 mm bronhoscoppal nem, csak a 3,5 mm **gyermek bronhoscoppal** tudott sikeres mintát venni
- Rooney 17 esetből 4 alkalommal csak a 3,3 mm bronhoscoppal volt sikeres
- Oki bemutatta, hogy **a 3,5 mm bronhoscop 2 további oszlással meszebb jut**, mint a normál méretű; 14/102 csak így volt elérhető



A perifériás árnyékok megközelítésének újabb módszerei



Flexible bronchoscopes.

(A) A 2.8-mm bronchoscope with a 1.2-mm channel;

(B) a 3.0-mm bronchoscope with a 1.7-mm channel;

(C) a 4.0-mm bronchoscope with a 2.0-mm channel;

(D) a 4.8-mm bronchoscope with a 2.0-mm channel; and

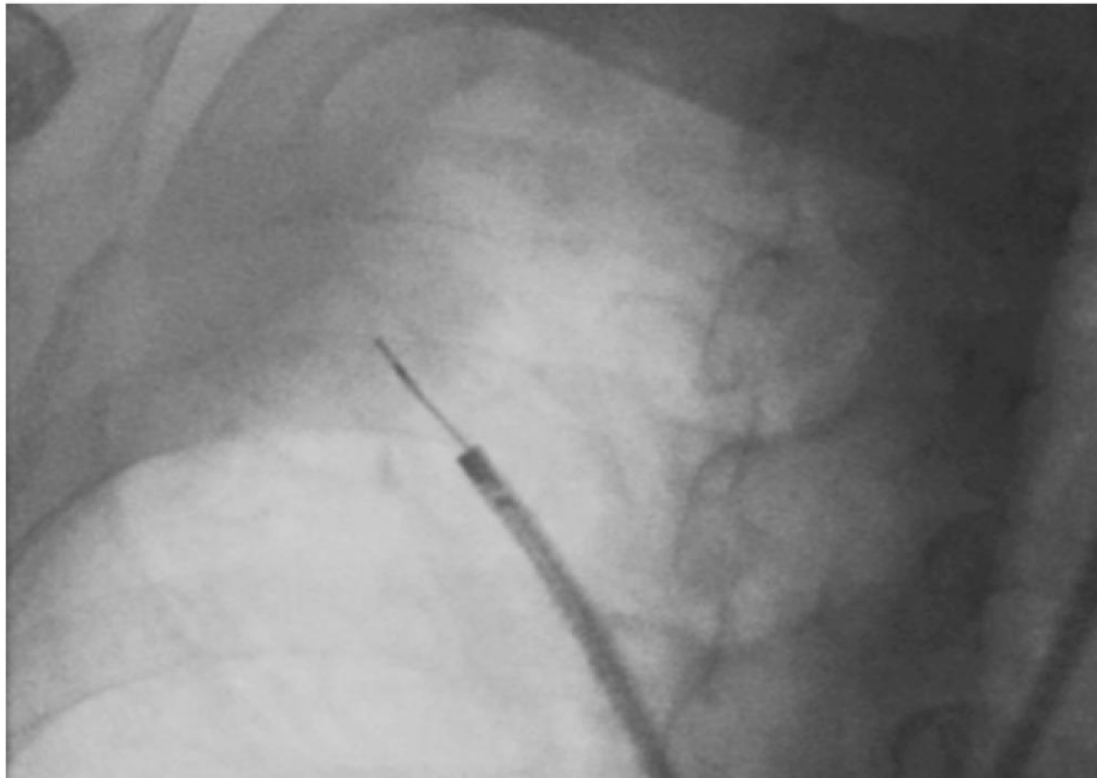
(E) a 5.9-mm bronchoscope with a 3.0-mm channel.



Dr.Pápai Székely Zsolt anyagából

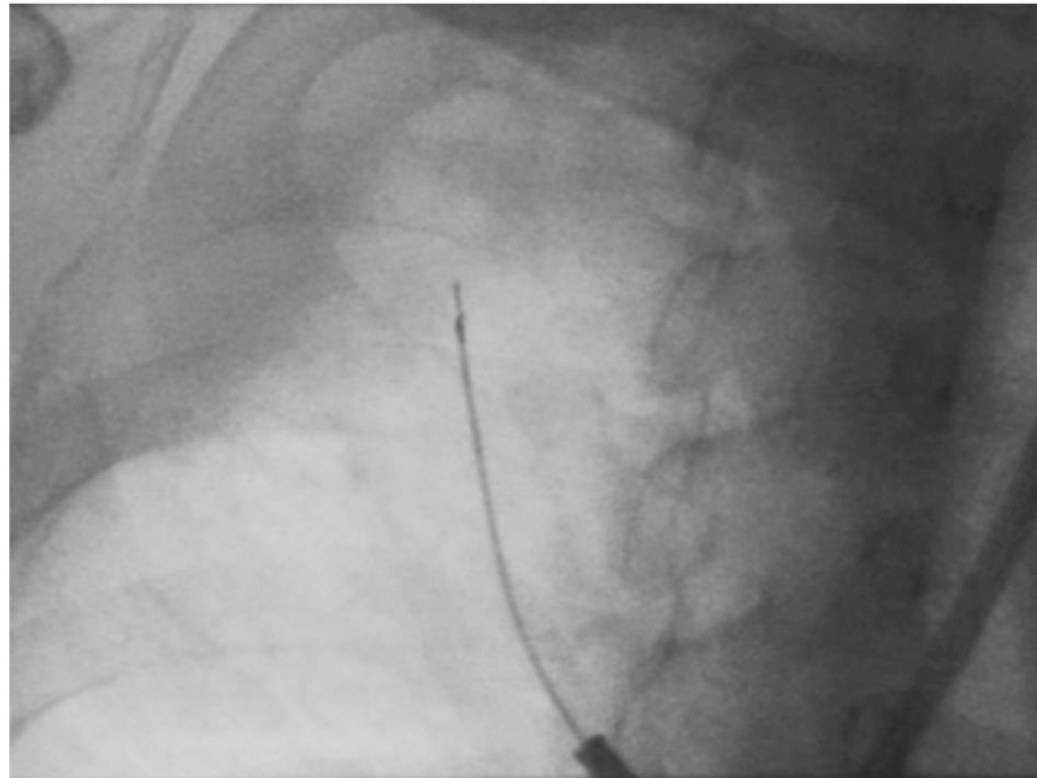
A perifériás árnyékok megközelítésének újabb módszerei

(A)



Fluoroscopic images showing the accessibility of the 3.0-mm bronchoscope (A)

(B)

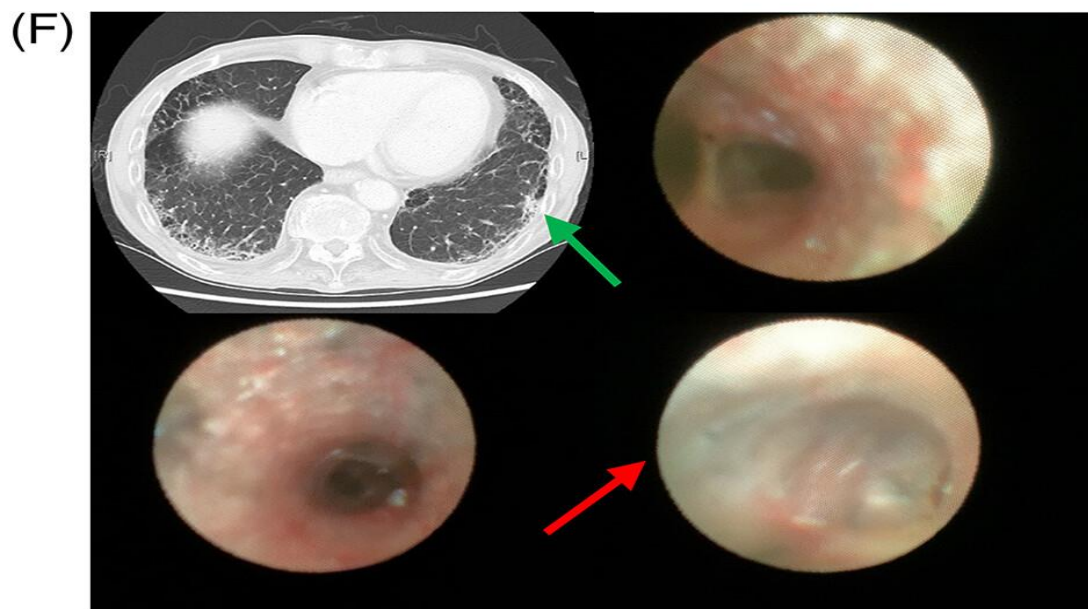
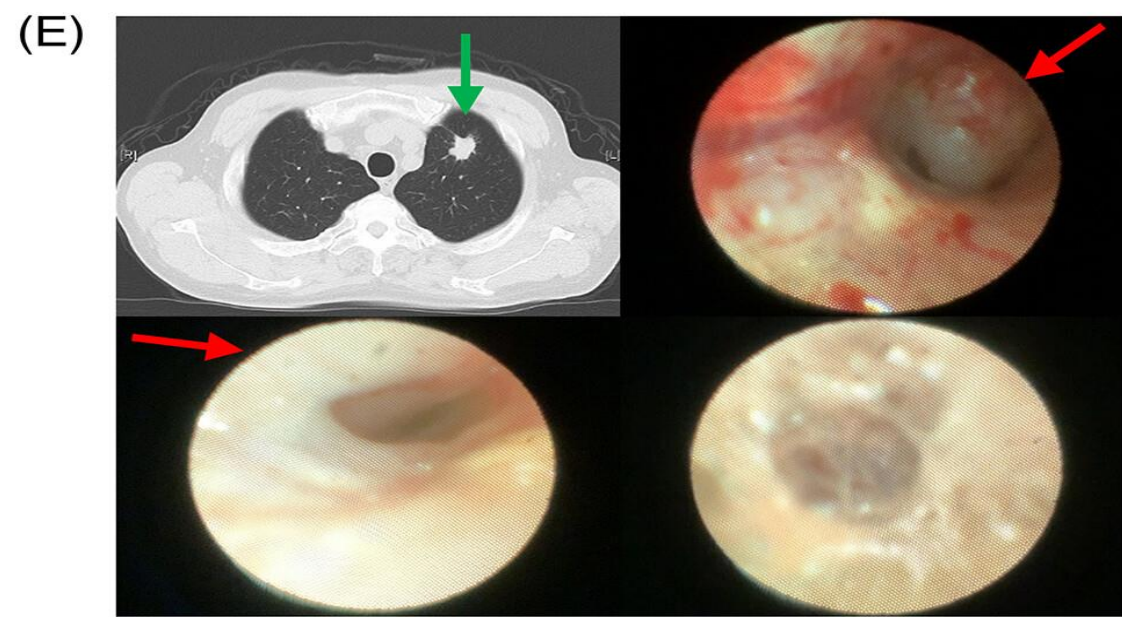
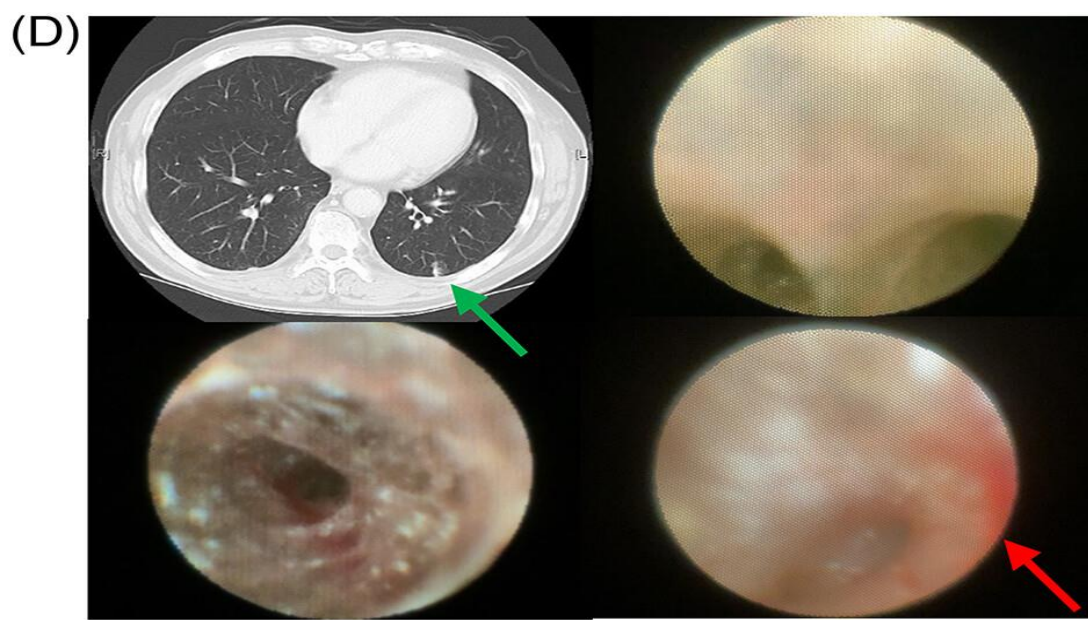


Dr.Pápai Székely Zsolt anyagából

Observation of peripheral airways using ultra-thin fiberoscope

- **1968-ban Ikeda** bemutatta a **hajlékony bronchoscopot**. Az első eszköz külső átmérője **5mm** volt.
- Azóta sok módosítás után **3mm ultravékony bronchoscop** segítségével eljutunk a subsegmentális ágakig. További fejlesztésekkel (UH, virtuális bsc) tovább javult a találati arány, de ezekkel sem sokkal jobb, mint 70%.
- Szerzők kifejlesztettek **egy 0,97mm külső átmérőjű optikai fiberoscopot**, melynek segítségével egészen az alveolusokig lehet eljutni. Ennek segítségével a diagnosztika és a terápia is sokat fejlődhet.
- További fejlesztések után az eszköz alkalmas lehet diagnosztikai vizsgálatokra, **a 3mm-es bronchoscop munkacsatornáján keresztül bevezetve**, és akár phototerápia végzésére (PDT) korai perifériás daganatok esetén.





CT image	Terminal bronchioles
Respiratory bronchioles	Alveoli

(D–F) Representative computed tomography (green arrow points to the tumour) and airway images obtained by ultra-thin composite optical fiberscope; **(D)** lung adenocarcinoma cancer in the peripheral lung (red arrow), **(E)** lung squamous cell carcinoma in the peripheral lung (red arrow), **(F)** lung with interstitial pneumonia (red arrow).

A perifériás árnyékok megközelítésének újabb módszerei

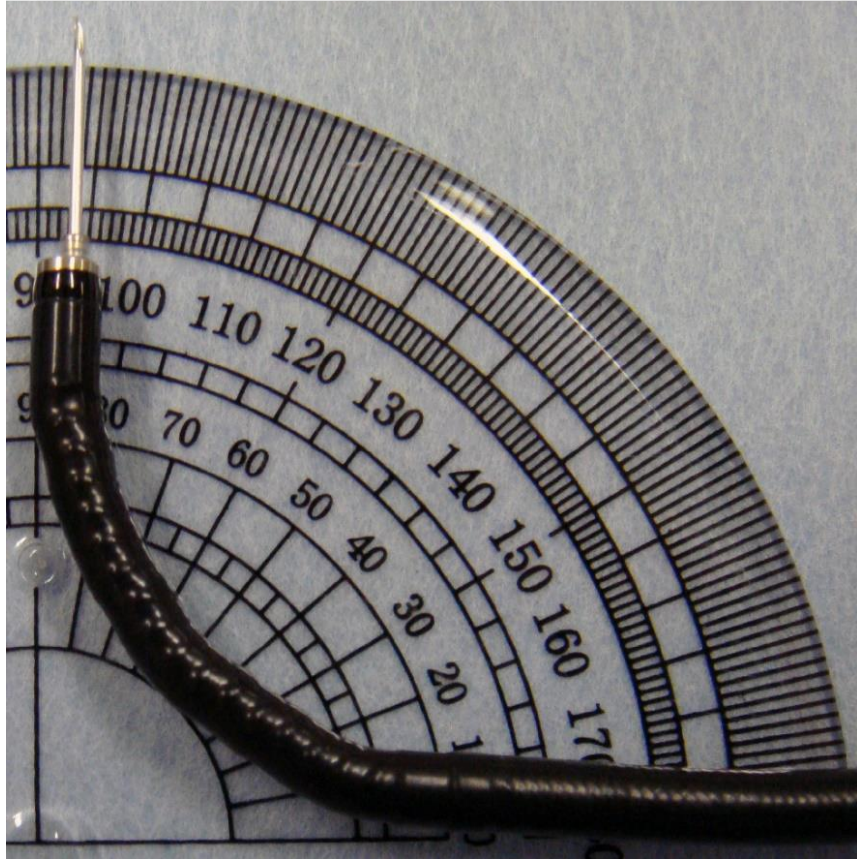
Perifériásan használt biopsziás tű

- A 70' évek óta, Wang és Oho munkássága nyomán perifériás tumorokat igazolhatunk alkalmas TBNA tűvel
- Az ACCP tüdőrák guideline szerint ennek a módszernek a szenzitivitása (65%), jobb mint az excisio (57%) vagy a kefebiopszia szenzitivitása (54%).
- Retrospektív adatok alapján; randomizált prospektív vizsgálat nem ismert ezen a területen

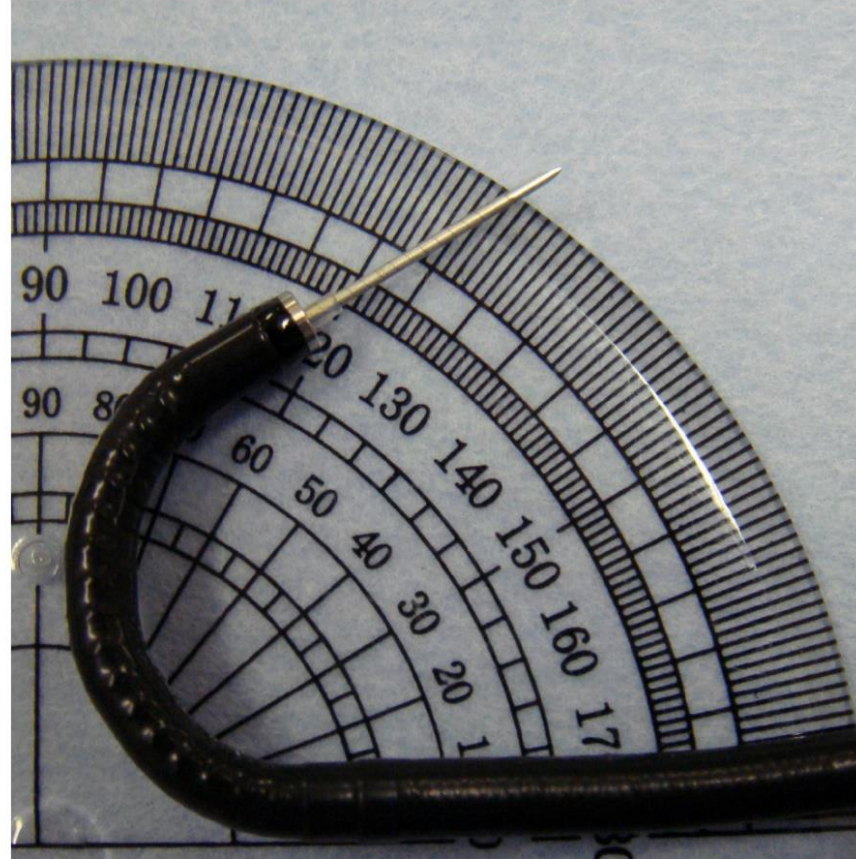


A perifériás árnyékok megközelítésének újabb módszerei

(A)



(B)



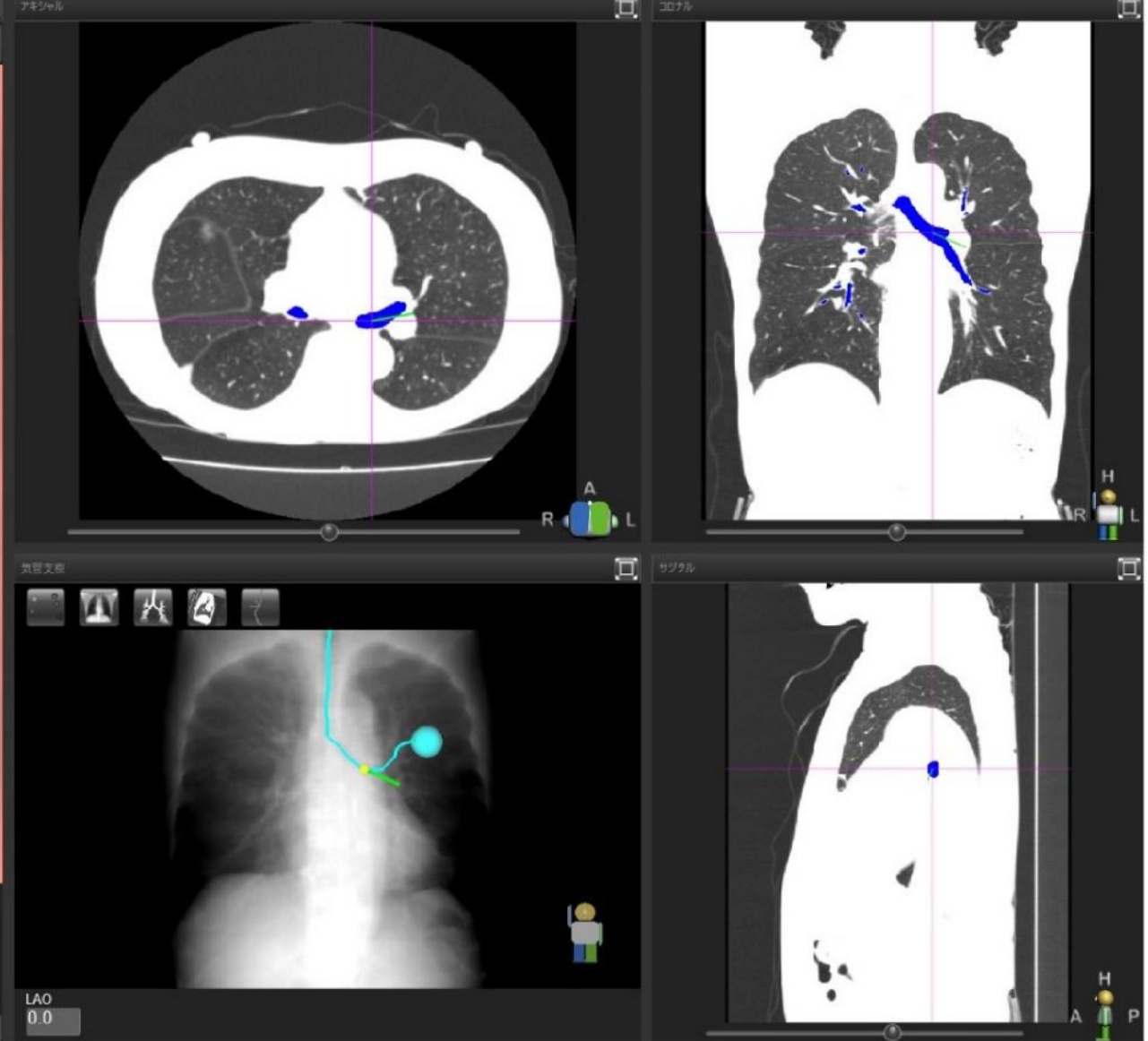
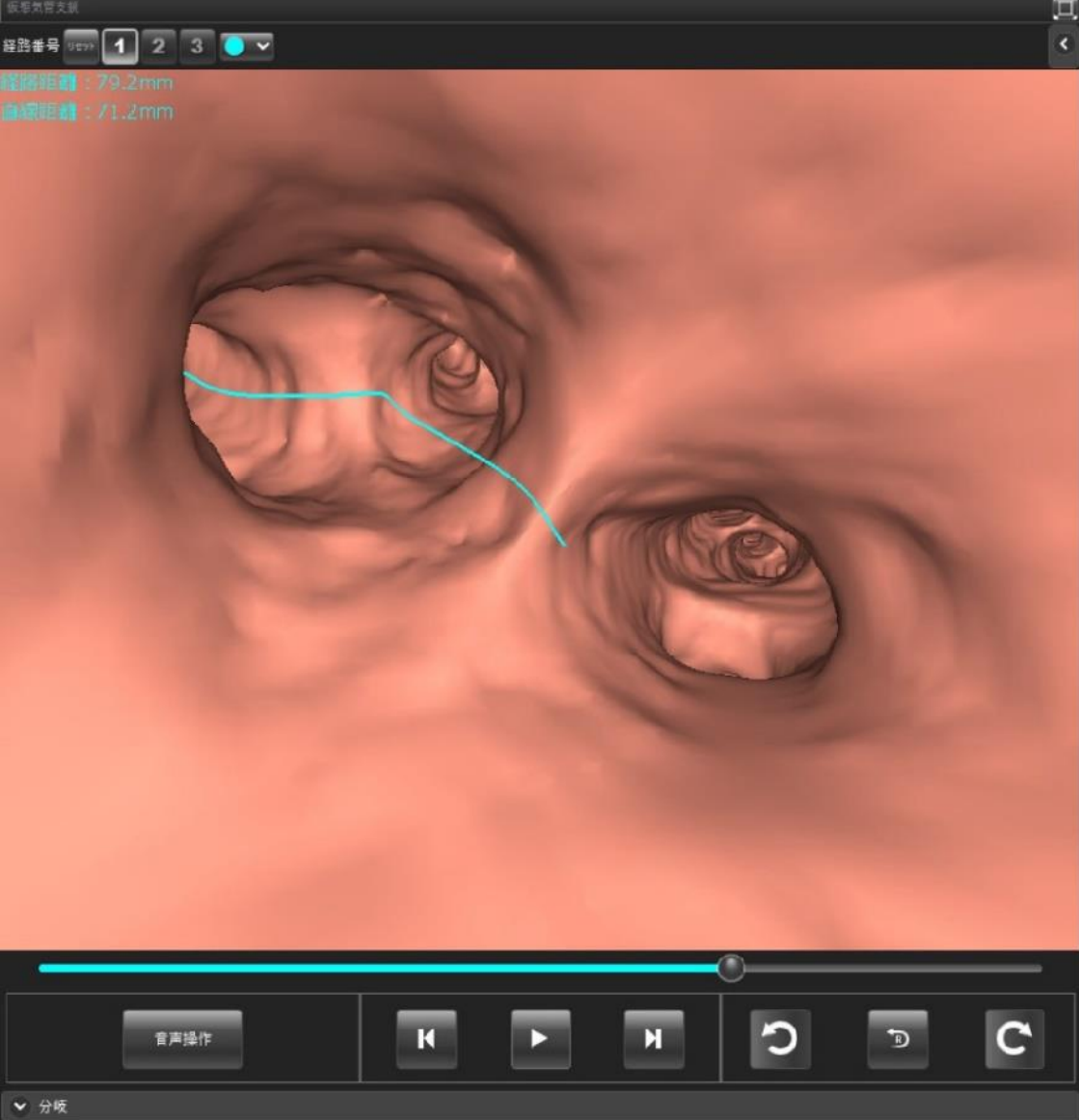
A) A 4.0-mm bronchoscope with a conventional 21-gauge needle (SmoothShot; Olympus, MA, USA) bent to the limit.

B) (B) A 4.0-mm bronchoscope with a new 21-gauge needle (Periview Flex; Olympus, MA, USA) bent to the limit.

Virtuális bronchosopia előnyei

- Virtuális bronchosopia (VB) során a spirál CT által készült rekonstrukciós képek segítségével az elváltozáshoz vezető bronchusok már az endoscopos vizsgálat előtt felderíthetőek.
- Az előre elkészített VB mintegy vezetőként, GPS-ként segíthet a célpont elérésében, különösen az ultravékony eszközök célpontra juttatásában.





The display of DirectPath (Cybernet Systems) showing a virtual bronchoscopic view; a virtual X-ray fluoroscopic image; and axial, sagittal and coronal chest computed tomography (CT) images



Dr.Pápai Székely Zsolt anyagából

Robot bronchoscop rendszerek

- A **Monarch** (Auris Helath Inc., MA, USA) rendszer egy robotikusan vezérelhető **katéterből (5,9 mm) és egy abban vezetett belső scopeból áll (4,2 mm külső átmérő, 1,2 mm munkacsatorna)** Mindkettőt egy konzolról vezérik a szükséges irányokba.
- Preklinikai vizsgálatokban 4,2 mm külső átmérőjű konvencionális eszközzel hasonlították össze
- A robot rendszer szignifikánsan messzebb jutott a hörgőkben, különösen **a felső lebenyi „nehéz” lokalizációkban (jobb B1, bal B 1-2)**, ahol 3-4 további oszlást lehetett navigálni



Robotic Platform MONARCH



<https://www.youtube.com/watch?v=cEyZ9Txi8Zg>

	Monarch Robotic Bronchoscopy System (Auris Health, Inc., Redwood City, CA, USA)	Ion Robotic Bronchoscopy System (Intuitive Surgical©, Sunnyvale, CA, USA)	The Galaxy System (Noah Medical, San Carlos, CA, USA)
Navigation Technology	Electromagnetic Navigation	Shape Sensing	Electromagnetic with digital tomosynthesis TiLT+ Technology™
Catheter Outer Diameter	Outer Sheath: 6 mm Inner Scope: 4.2 mm	3.5 mm	4.0 mm
Working Channel Diameter	2.1 mm	2 mm	2.1 mm
Vision during Biopsy	Yes	No	Yes
Scope Reprocessing	Yes	Yes	No, disposable
Compatibility with Cone Beam or Advanced Fluoroscopy	Yes	Yes	Yes
Therapeutic tools	Under Investigation	Under Investigation	Unclear
FDA Approval	Yes	Yes	Pending

[Life \(Basel\)](#). 2023 Feb; 13(2): 354. Published online 2023 Jan 28. doi: [10.3390/life13020354](https://doi.org/10.3390/life13020354),
 PMCID: PMC9962823 PMID: [36836710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih/36836710)

Robotic Bronchoscopy: Review of Three Systems

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9962823/>

[Maxwell J. Diddams](#) and [Hans J. Lee](#) George Z. Cheng, Academic Editor and Russell Miller



Journal of the American Society of Cytopathology

Volume 6, Issue 5, September–October 2017, Page S45

Cleveland Clinic



Rapid On-site Evaluation (ROSE) of Endobronchial Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration (EBUS-TBNA) Optimizes Tissue for Evaluation of PD-L1 Expression on Formalin-fixed Non-small Cell Lung Carcinoma

Erika Doxtader MD, Theodore Yachimiak CT(ASCP), Sanjay Mukhopadhyay MD, Francisco Almeida MD, Joseph Cicens MD, Jennifer Brainard MD, Jordan Reynolds MD

96% Success!

Cytológus az endoscopos laborban

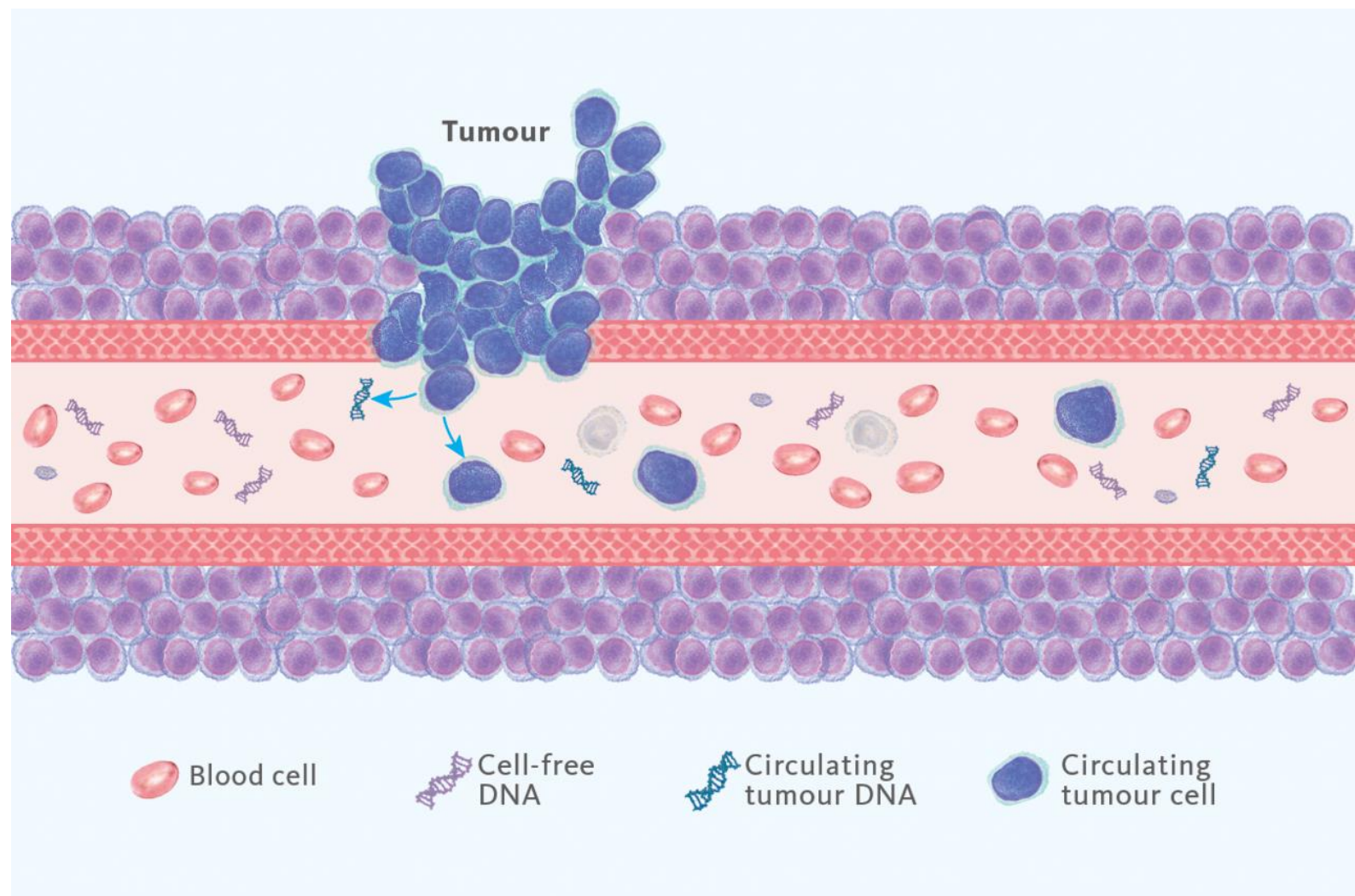


Liquid biopszia:

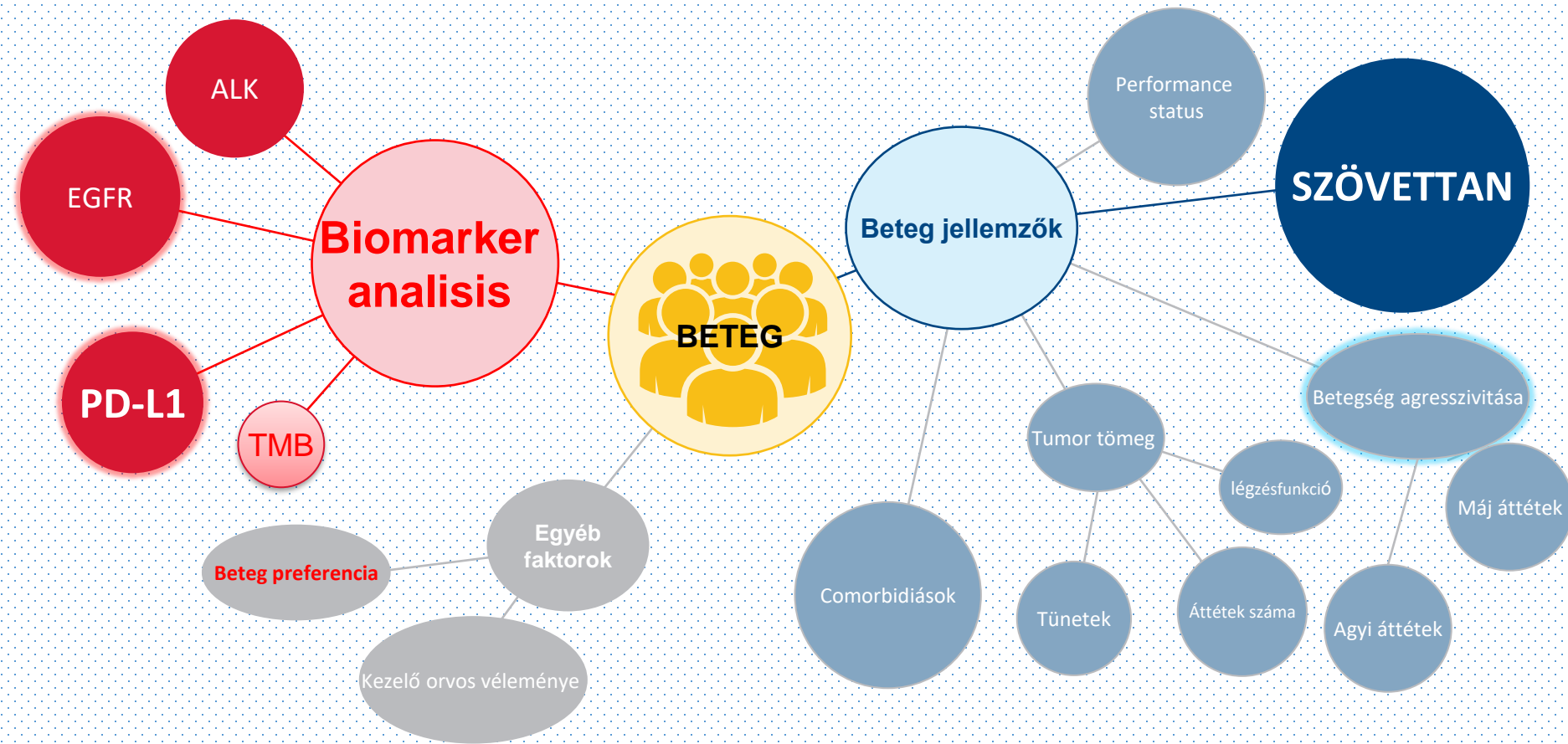
A liquid biopszia testnedveket használ a rák jelenlétének kimutatására. A szöveti biopszia a jelenlegi gold standard.

A kezelés hatására a tumorban végbemenő molekuláris változások követésére is alkalmas (rezisztenciamutációk), és ez befolyásolhatja a terápiát. Kezelés melletti progresszio esetén rebiopsziákat válthat ki.

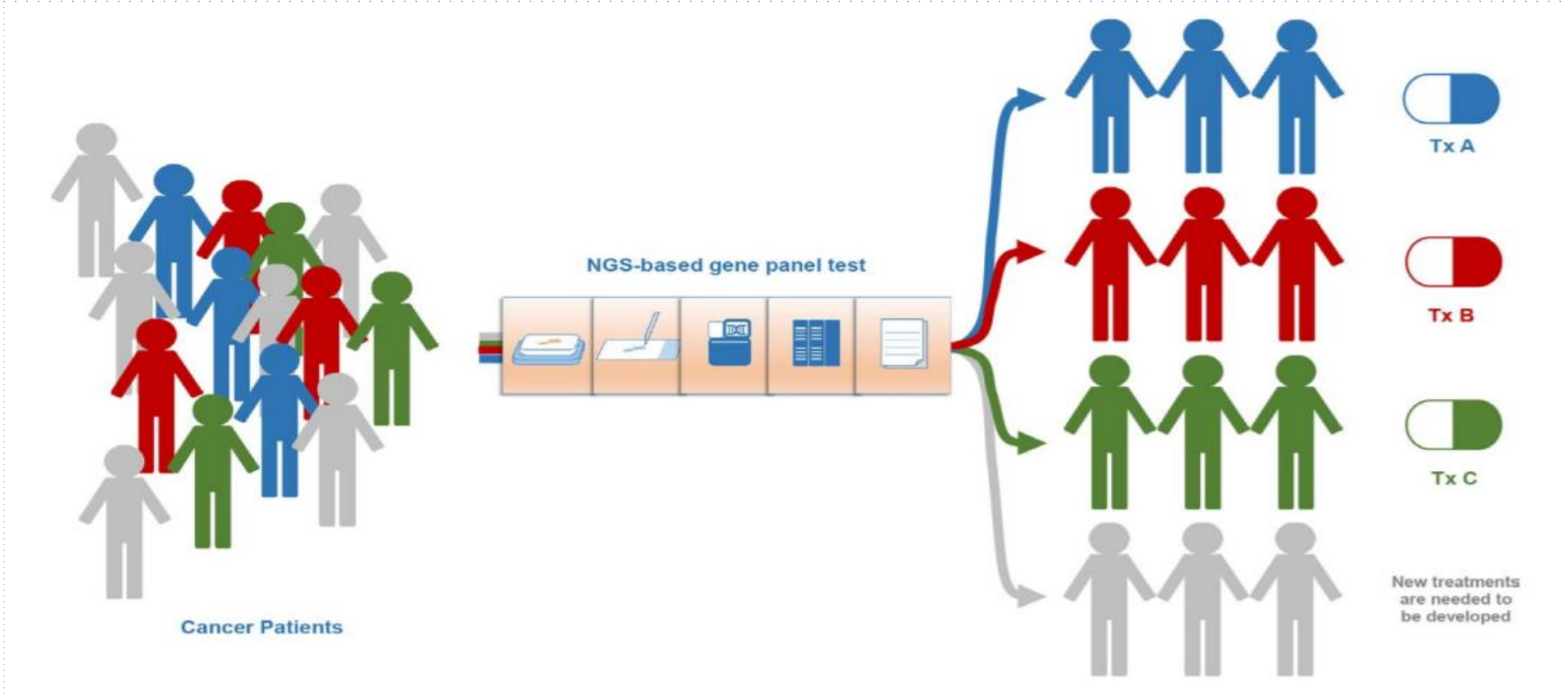
Célpontként a keringő tumor-DNS (ctDNA) a legszélesebb körben használt.



Kezelést meghatározó tényezők NSCLC

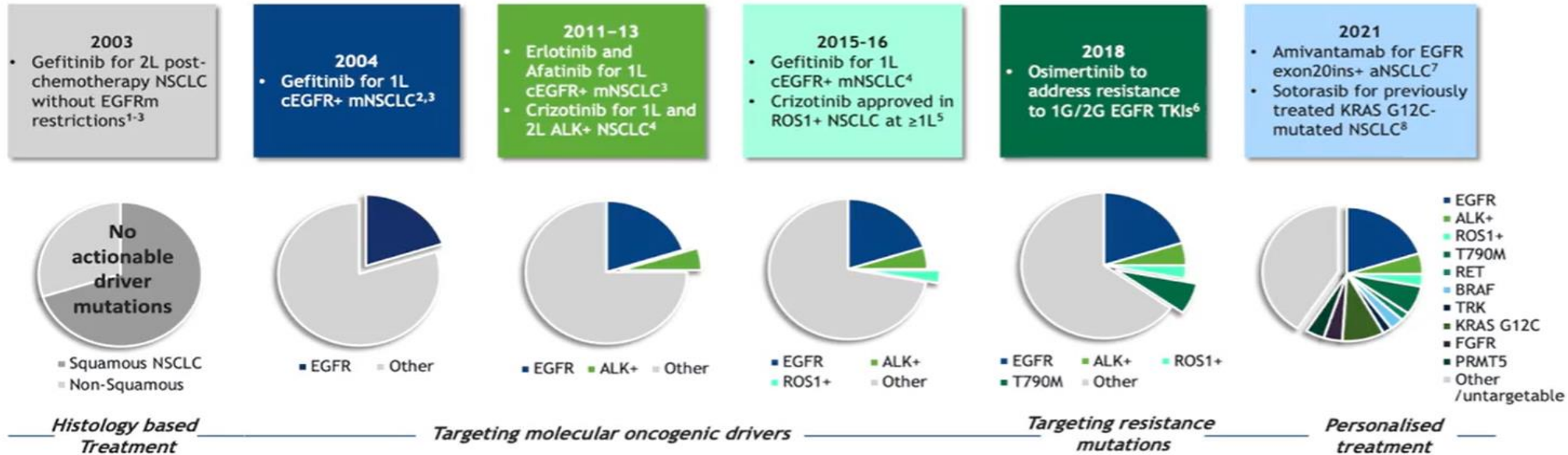


Onkogén addiktív NSCLC betegek azonosítása



Személyreszabott kezelések inop. NSCLC ben

Moving towards personalised medicine in NSCLC

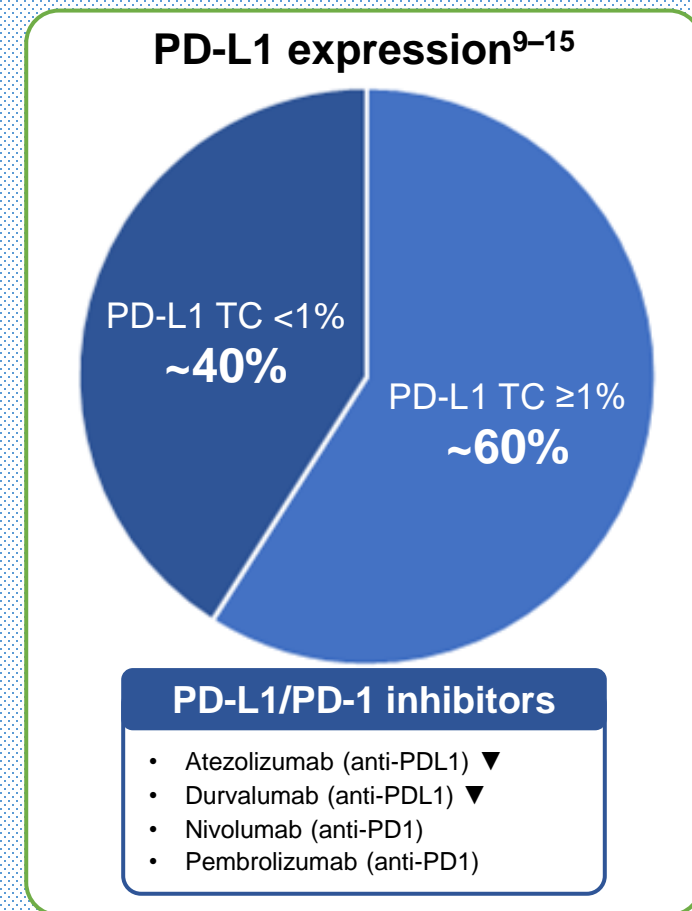
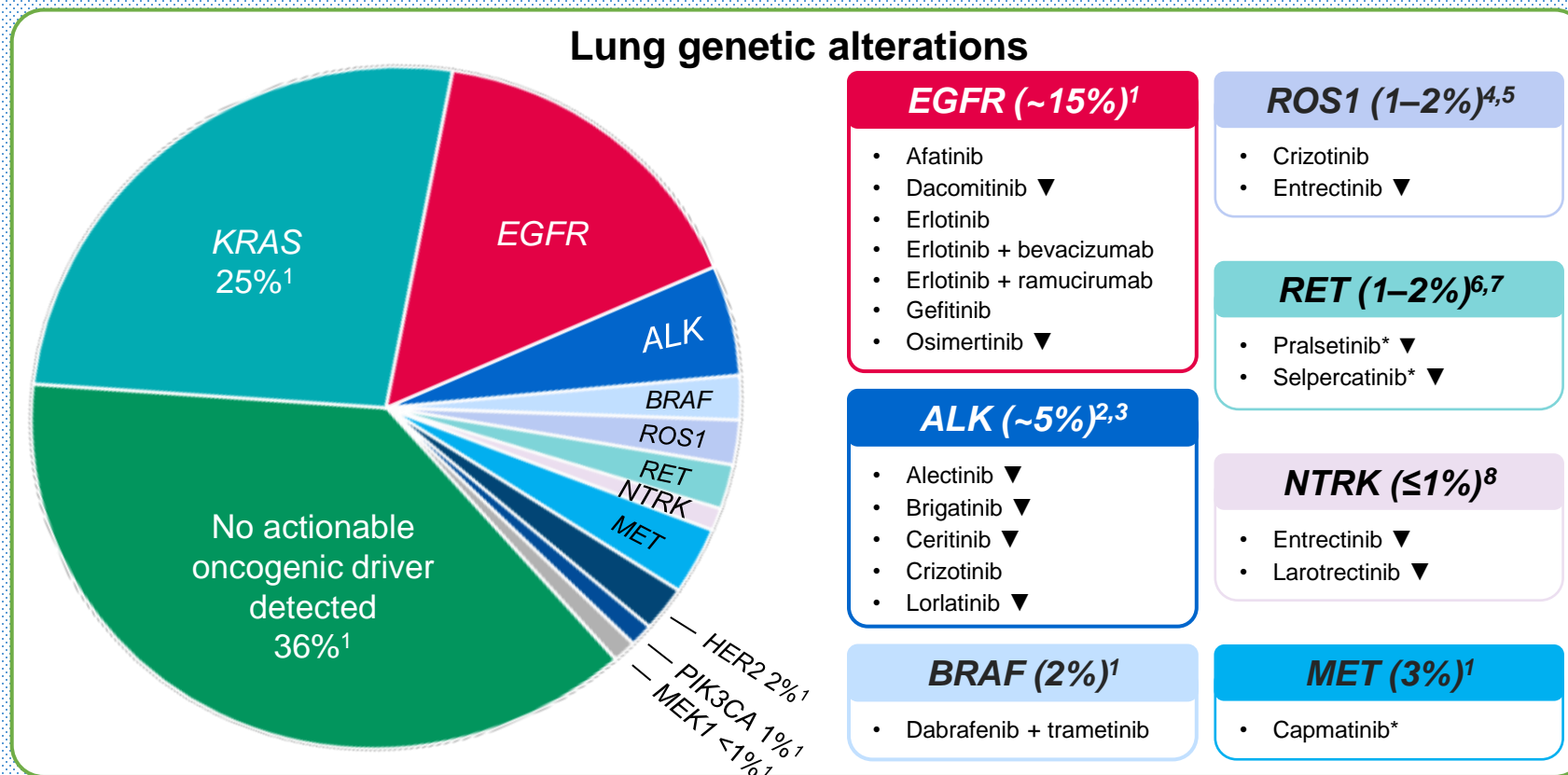


1. Cohen MH, et al. Oncologist. 2003;8:303-6; 2. AstraZeneca. New Drug Application For IRESSA accepted by US Food and Drug Administration. Dec 2014. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2014/us-fda-accept-new-drug-application-iressa-lung-cancer-02122014.html>. Accessed Feb 2022; 3. Karachaliou N, et al. Transl Cancer Res. 2019;8:S23-47; 4. Kazandjian D, et al. Oncologist. 2014;19:e5-11; 5. US FDA. FDA expands use of Xalkori to treat rare form of advanced non-small cell lung cancer. Mar 2016. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-use-xalkori-treat-rare-form-advanced-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed Feb 2022; 6. US FDA. Osimertinib. July 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/osimertinib-tagrisso>. Accessed Feb 2022; 7. US FDA. FDA grants accelerated approval to Amivantamab-vmiw for metastatic non-small cell lung cancer. May 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-amivantamab-vmiw-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed Feb 2022; 8. US FDA. First targeted therapy for lung cancer mutation previously considered resistant to drug therapy. May 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-lung-cancer-mutation-previously-considered-resistant-drug>. Accessed Feb 2022.

aNSCLC, advanced NSCLC; cEGFR+, common EGFR mutation positive; EGFRm, EGFR mutation; exon20ins, exon 20 insertion; G, generation; L, line; mNSCLC, metastatic NSCLC;

A célzott terápiák és az immunterápiák megjelenésével az NSCLC kezelése egyre inkább személyre szabható

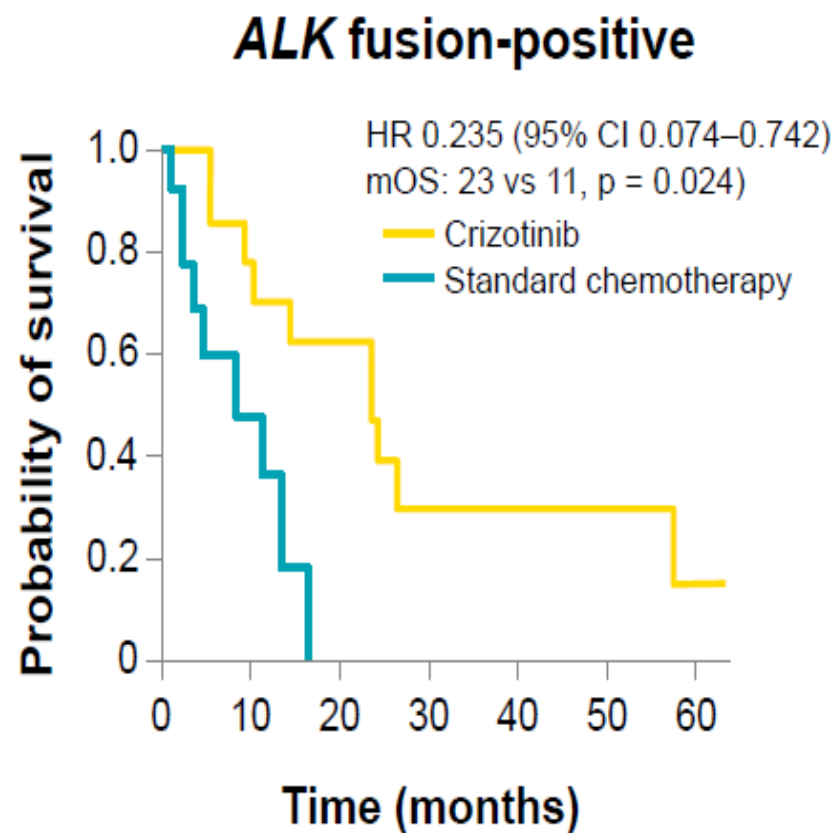
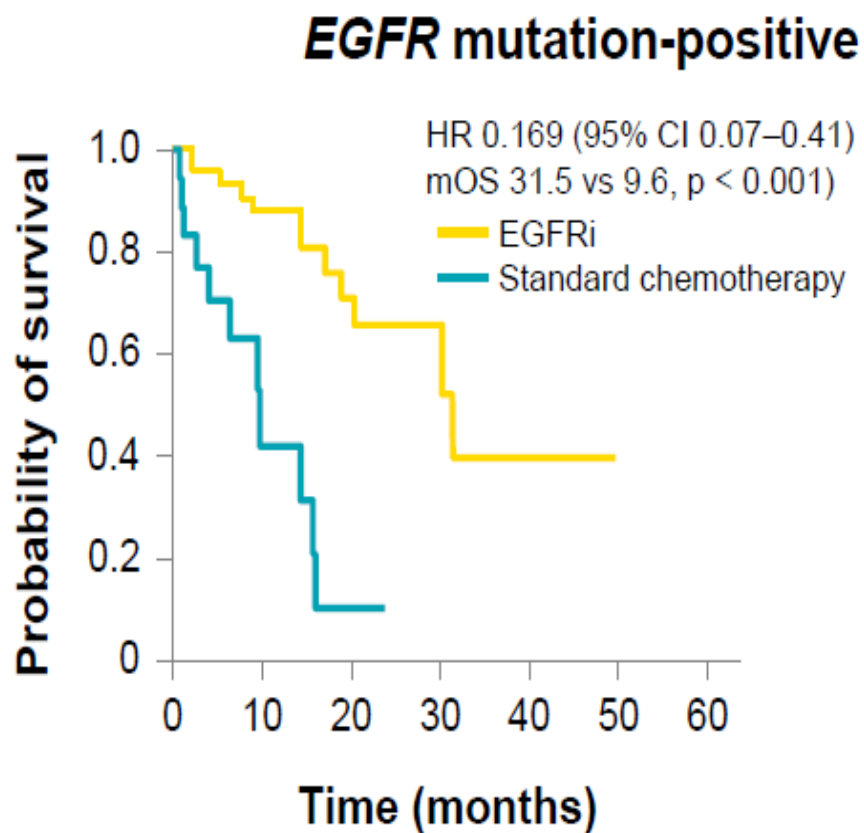
Számos potenciális célpont van NSCLC -ben, a legtöbb terápia hatékonysága előrehaladott betegségek esetén igazolódik először, sokukat most vizsgálják a korai szettingben



ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, B-raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; MEK1, mitogen-activated protein kinase kinase 1; MET, mesenchymal-to-epithelial transition factor; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; PIK3CA, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha RE1, rearranged during transfection; ROS1, c-ras oncogene

1. Kinase1, Pakkula & Ramalingam. JCI Insight 2018; 2. Barlesi, et al. Lancet 2016; 3. Tian, et al. Lung Cancer 2017; 4. Bergtson, et al. J Clin Oncol 2012; 5. Dugay, et al. Oncotarget 2017; 6. Qiu, et al. Sci Rep 2020; 7. Gainor & Shaw. Oncologist 2013; 8. Farago, et al. JCO Precis Oncol 2018; 9. Wakelee, et al. ASCO 2021 (Abs 8500); 10. Carbone, et al. WCLC 2020 (Abs OA06.06); 11. Forde, et al. AACR 2021 (Abs CT003); 12. Kowanetz, et al. AACR 2018 (Abs CT076); 13. Gandhi, et al. N Engl J Med 2018; 14. Paz-Ares, et al. N Engl J Med 2018; 15. Paz-Ares, et al. Lancet 2021

Túlélés javulás driver mutációk esetén



Az NGS 2022. január 1-től közfinanszírozás formájában elérhető

- **Új generációs szekvenálás (50–200 gén)**

A vizsgálat a 2893B OENO kódon az alábbi intézetekben végezhető:

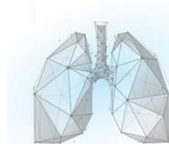
- Debreceni Egyetem Klinikai Központ
- Országos Onkológiai Intézet
- Pécsi Tudományegyetem
- Semmelweis Egyetem
- Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

- **Új generációs szekvenálás (300–600 gén)**

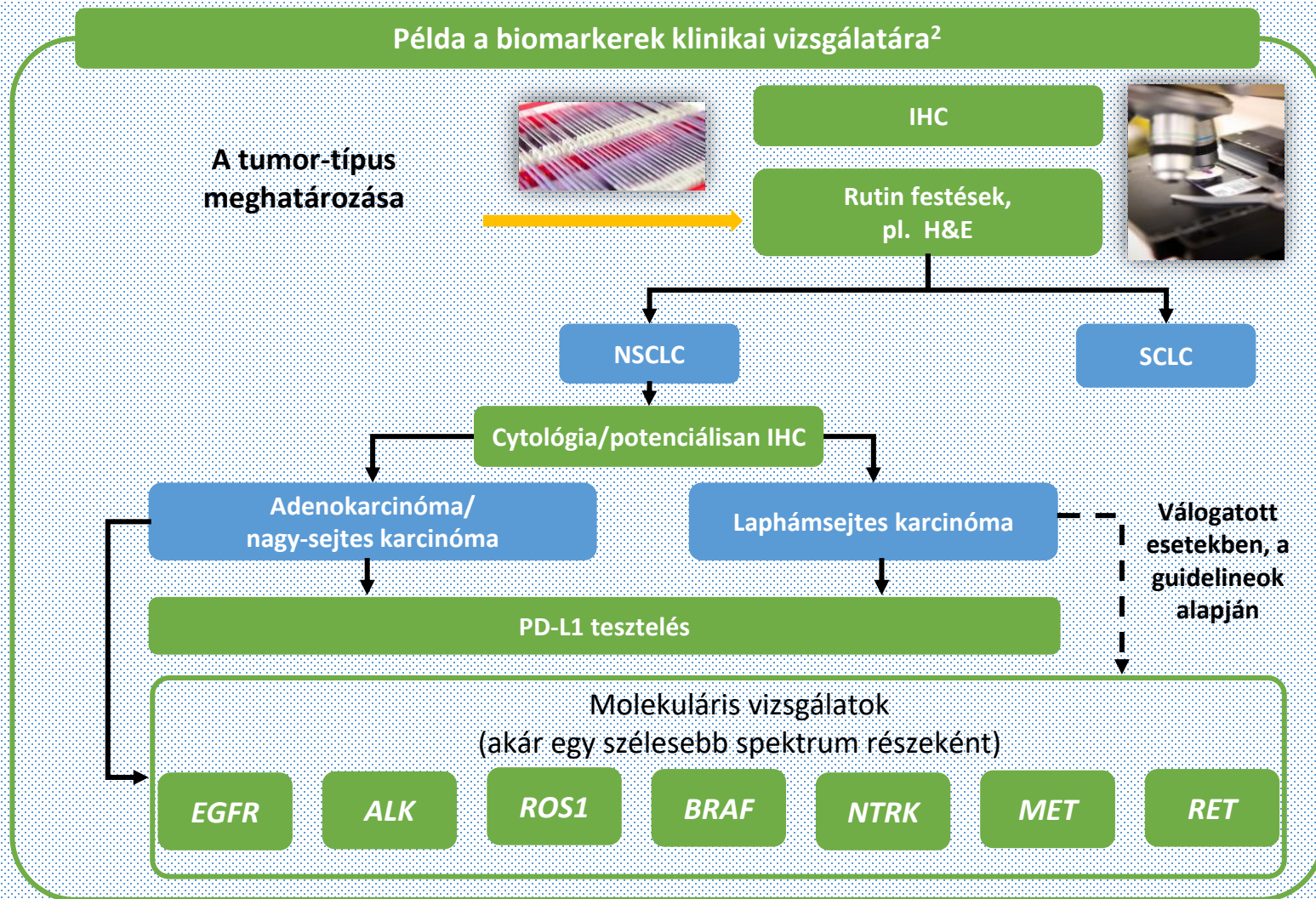
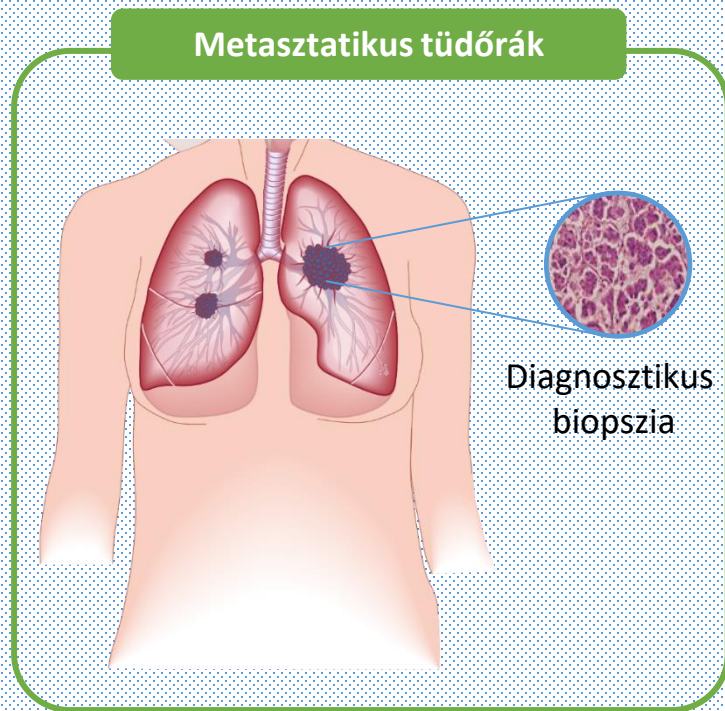
A vizsgálat a 2893C OENO kódon az alábbi intézetekben végezhető:

- Országos Onkológiai Intézet
- Semmelweis Egyetem
- Pécsi Tudományegyetem

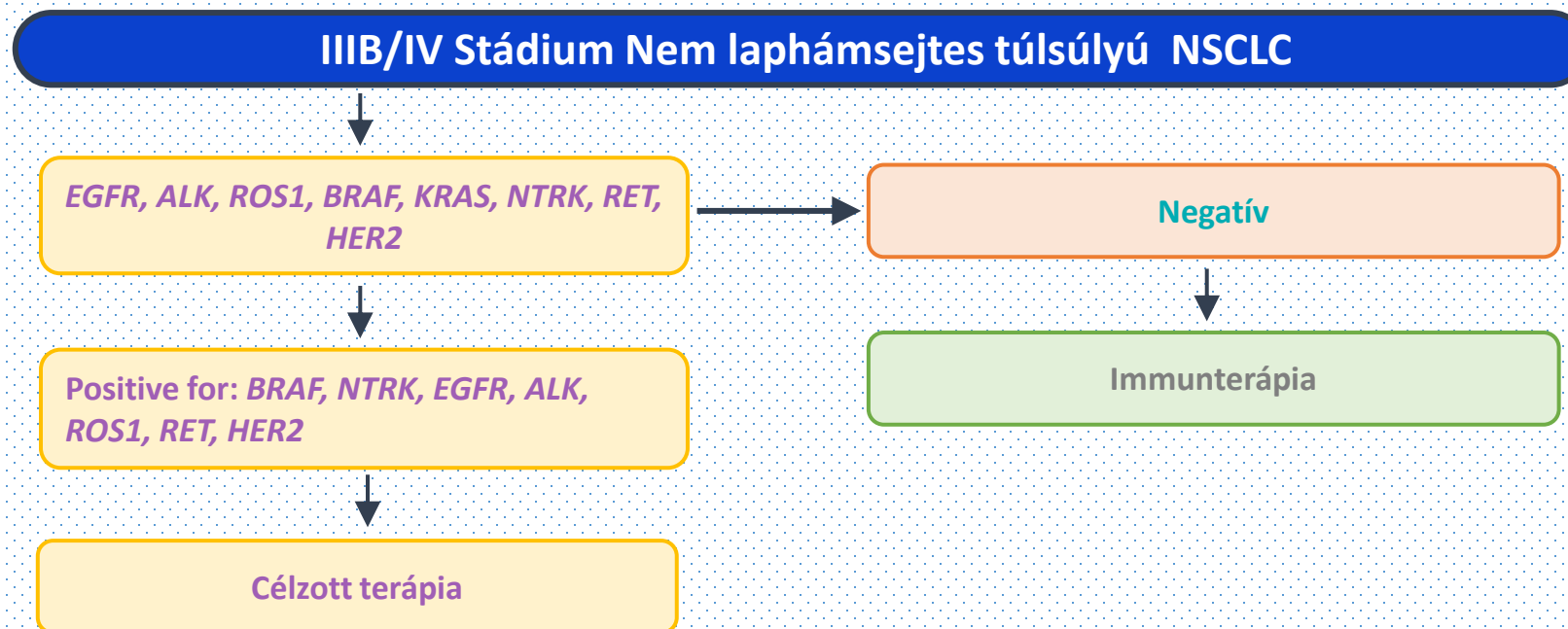
A nagy paneles (300-600 gén) vizsgálat feltétele, hogy az elvégzését megelőzően a vizsgálatkérést az Országos Molekuláris Onkoteam jóváhagyja.



Biomarkerek vizsgálata tüdőtumzorok esetén

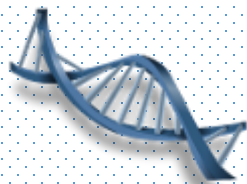


ALAPSZABÁLY: meg kell találni a célzott terápiára alkalmas mutációkat a kezelések megkezdése előtt!



Ezért a biomarker-tesztelés kritikus pontja a betegútnak – ÁTFUTÁSI IDŐ

A célzott terápiák eltérő toxicitási profilja



Cytotoxic chemotherapy

- Myelosuppression
- Neurotoxicity
- nephrotoxicity)

**Kumulatív toxicitás
miatt rövidebb
kezelés**



Biological therapies

- Nincs csontvelő toxicitás
- Nem kumulatív toxicus

**Eltérő mellékhatás profil,
fenntartó kezelések
lehetősége**

Első és második generációs EGFR-tirozinkináz-gátlók mellékhatásai

Nemkívánatos esemény (%)	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib
Hasmenés	46	57	95
Grade ≥ 3	4	5	14
Bőrkiütés	66	80	89
Grade ≥ 3	3	13	16
Stomatitisz, mukozitisz	17	13	72
Grade ≥ 3	0	1	9
Paronychia	13	4	57
Grade ≥ 3	0	0	11
ALT emelkedés	50	6	NJ
Grade ≥ 3	10	2	NJ
Összes grade ≥ 3	32	45	42
A kezelés felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos esemény	7	6	7
Halálhoz vezető nemkívánatos esemény	3	1	2

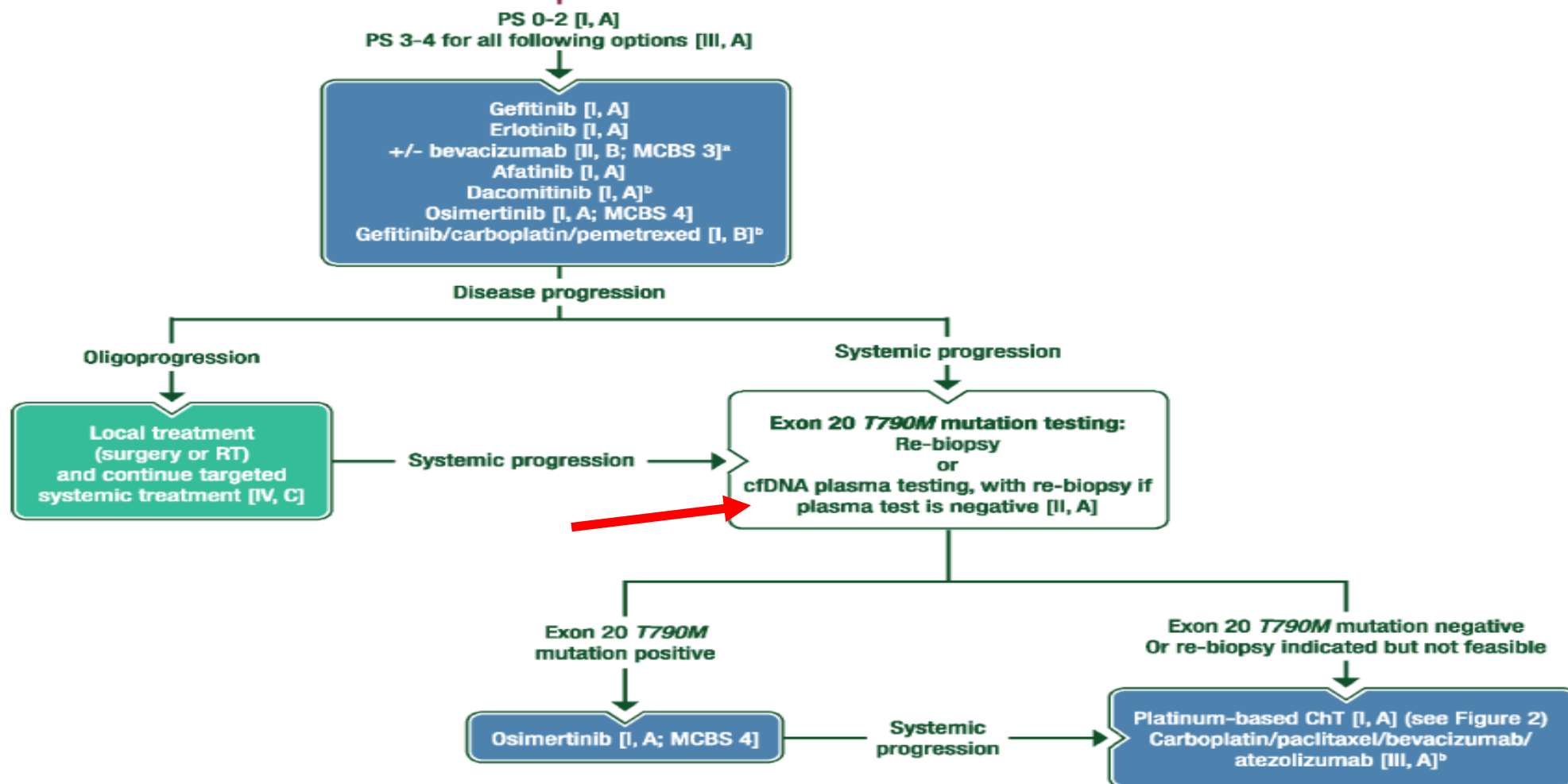
A vizsgálatok és a táblázat nem összehasonlítható jellegűek, a különböző vizsgálatokban különböző lehetett a betegkarakterisztika.

EGFR gátlók okozta eltérő súlyosságú bőrtünetek



EGFR mutáns betegek ellátása ESMO guideline

Stage IV lung carcinoma with *EGFR*-activating mutation



Az ALK+, ROS1, NTRK, RET-fúzió+ NSCLC s betegek klinikai jellemzői hasonlóak

Előrehaladott NSCLC driver mutációi:
Prevalencia¹ (%)

ALK+

~5%

ROS+

1-2%

RET+

1-2%

RET általánosan és **kölcsönösen kizárja** egyéb mutációk jelenlétét^{2,3}

Betegprofil:

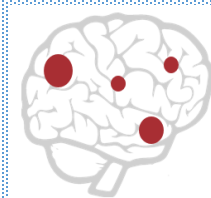
Fiatal^{4,5}

<60

Soha nem dohányzó,
vagy enyhe dohányos^{4,5}



Előrehaladott betegség
a felfedezéskor



–Multiplex érintettség/lokalizáció
–**CNS metastasis (az agyi metastasis prevalenciája IV.stádium esetén: 46%)⁴**

Női nem



1: Bronte G, et al. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019 ; 2: Digumarthy, et al. *Cancers* 2020 3: Mendoza L. *Oncol Rev*. 2018; 4: Drilon, et al. *J Thorac Oncol* 2018; 5: Gautschi, et al. *J Clin Oncol* 2017 6: SEER Cancer Stat Fact Sheets Lung and Bronchus Cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Last accessed August 2020

Link to the patient story: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/thanks-to-targeted-therapy-clinical-trial--lung-cancer-survivor-is-enjoying-life-again.h00-159384312.html>

Source: Roche (September 2020)

Anaplastikus Lymphoma Kinase (ALK) pozitív NSCLC

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





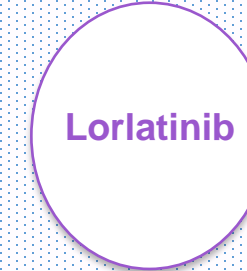
55

ALK+ NSCLC-s betegek
medián életkora

70

Egyéb tüdőrákkal
diagnosztizált betegek
medián életkora

Jelenleg törzskönyvezett terápiák előrehaladott, ALK+ NSCLC-s betegek számára

 <p>Key trial: PROFILE 1014¹ FDA approved: Aug 2011 EMA approved: Nov 2015</p>	 <p>Key trial: ASCEND-4² FDA approved: May 2017 EMA approved: Jun 2017</p>	 <p>Key trial: ALEX³⁻⁵ FDA approved: Nov 2017 EMA approved: Dec 2017</p>	 <p>Key trial: ALTA-1L^{6,7} FDA approved: May 2020 EMA approved: Apr 2020</p>	 <p>Key trial: CROWN⁸ FDA approved: March 2021 EMA approved: not yet approved in 1L</p>
<p>Dose: 250mg BID</p>	<p>Dose: 450 / 750mg* QD</p>	<p>Dose: 600mg[†] BID</p>	<p>Dose: 180mg[‡] QD</p>	<p>Dose: 100mg QD</p>
<p>Brand name: XALKORI™</p>	<p>Brand name: ZYKADIA™</p>	<p>Brand name: ALECENSA™</p>	<p>Brand name: ALUNBRIG™</p>	<p>Brand name: LORBRENA™</p>

*450mg QD with food is EMA and FDA-recommended. Ceritinib can be taken at 750mg QD by patients who are unable to take ceritinib with food

[†]Globally approved dose excluding Japan; the approved dose in Japan is 300mg BID

[‡]With 7-day lead-in at 90mg QD

1. Solomon, et al. N Engl J Med 2014; 2. Soria, et al. Lancet 2017; 3. Peters, et al. N Engl J Med 2017
 4. Camidge, et al. J Thorac Oncol 2019; 5. Mok, et al. Ann Oncol 2020; 6. Camidge, et al. N Engl J Med 2018

7. Camidge, et al. J Clin Oncol 2020; 8. Shaw, et al. N Engl J Med 2020

9. Planchard, et al. Ann Oncol 2018 (last updated September 2020); 10. NCCN NSCLC guidelines V4 2021

11. Hanna, et al. J Clin Oncol 2021

ALK gátlók leggyakoribb mellékhatásai

Leggyakoribb mellékhatások törzskönyvezett ALK gátló kezelésekkel

Alectinib (ALEX)

- Székrekedés (37%)
- Anaemia (26%)
- Fáradékonyság (22%)



Crizotinib (PROFILE 1014)

- Látás eltérések (71%)
- Hasmenés (61%)
- Oedema (49%)
- Hányás (46%)



Ceritinib (ASCEND-4)

- Hasmenés (85%)
- Hányinger (69%)
- Hányás (66%)
- GOT emelkedés (60%)

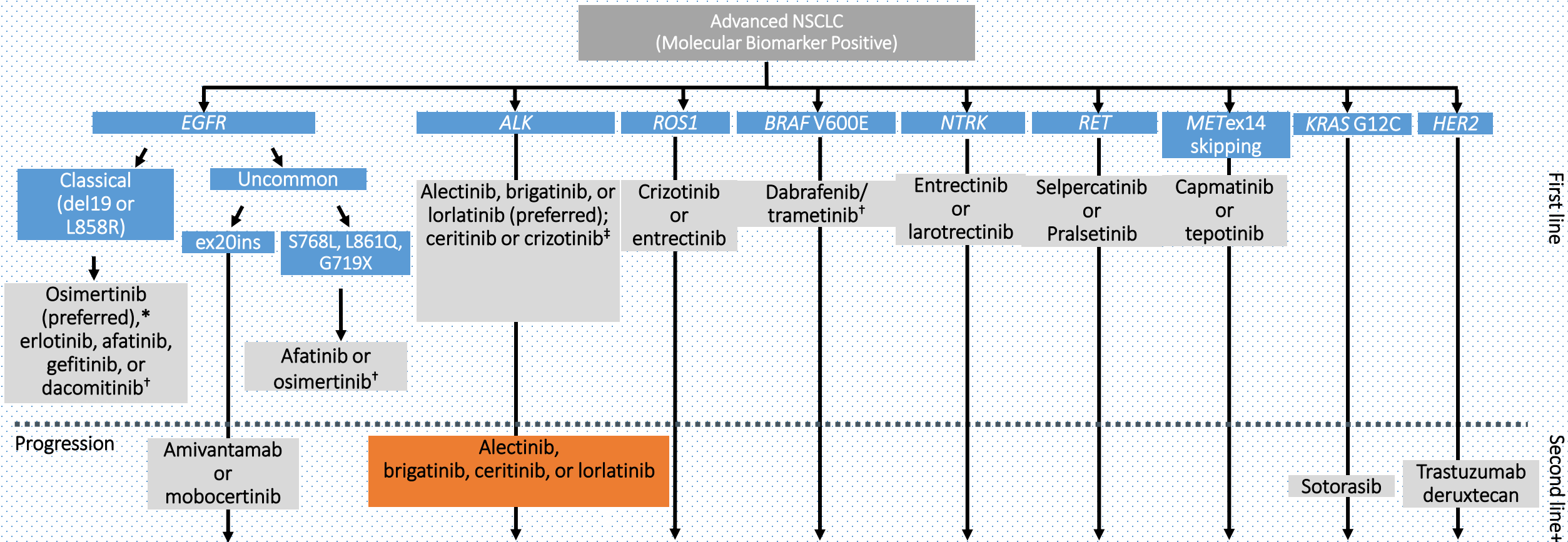


Brigatinib (ALTA-1L)

- Hasmenés (52%)
- CPK emelkedés (46%)
- Köhögés (35%)
- Korai kezdetű ILD/ pneumonitis



Onkogén addiktív NSCLC kezelése 2023



*Osimertinib also approved as second-line therapy for *EGFR* T790M-positive disease after an earlier-generation *EGFR* TKI. [†]Afatinib, dacomitinib, erlotinib (alone or in combination with ramucirumab), gefitinib, and osimertinib approved for *EGFR* exon19del, exon 21 L858R; afatinib for *EGFR* G719X, S768I, L861Q. Osimertinib also a preferred option for *EGFR* G719X, S768I, L861Q per NCCN guidelines. [‡]Or as second-line after CT.

Mi a jövő a tüdőrák kezelésében?

**SEJTPUSZTÍTÓ
MECHANIZMUSOK**

**Citotoxikus
kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós
műtét**

JELÁTVITEL GÁTLÁS

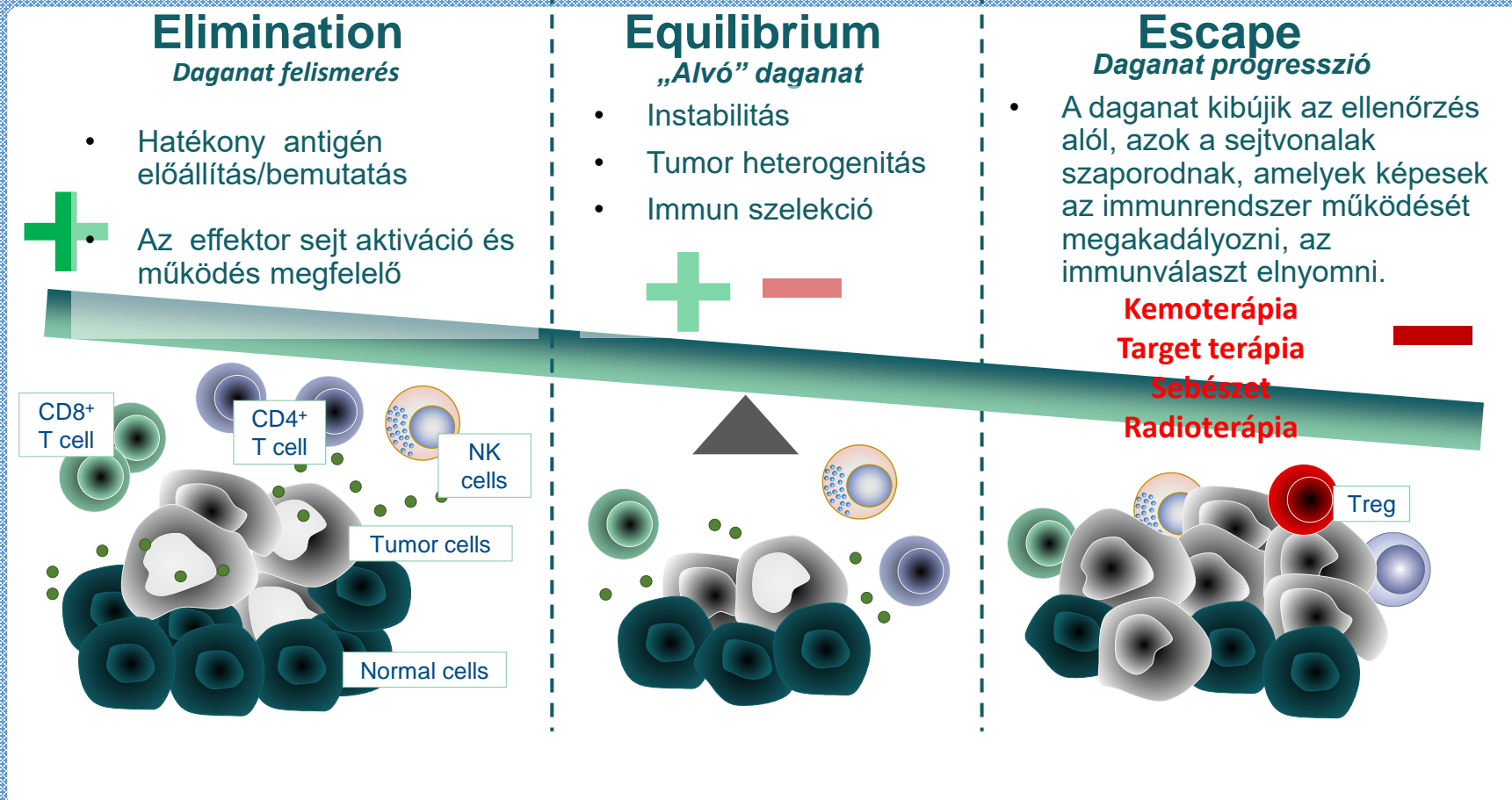
Célzott kezelés

**Immun-
ellenőrzőpont
gátlás**

**A NORMÁL DAGANATELLENES
IMMUNVÁLASZ HELYREÁLLÍTÁSA**

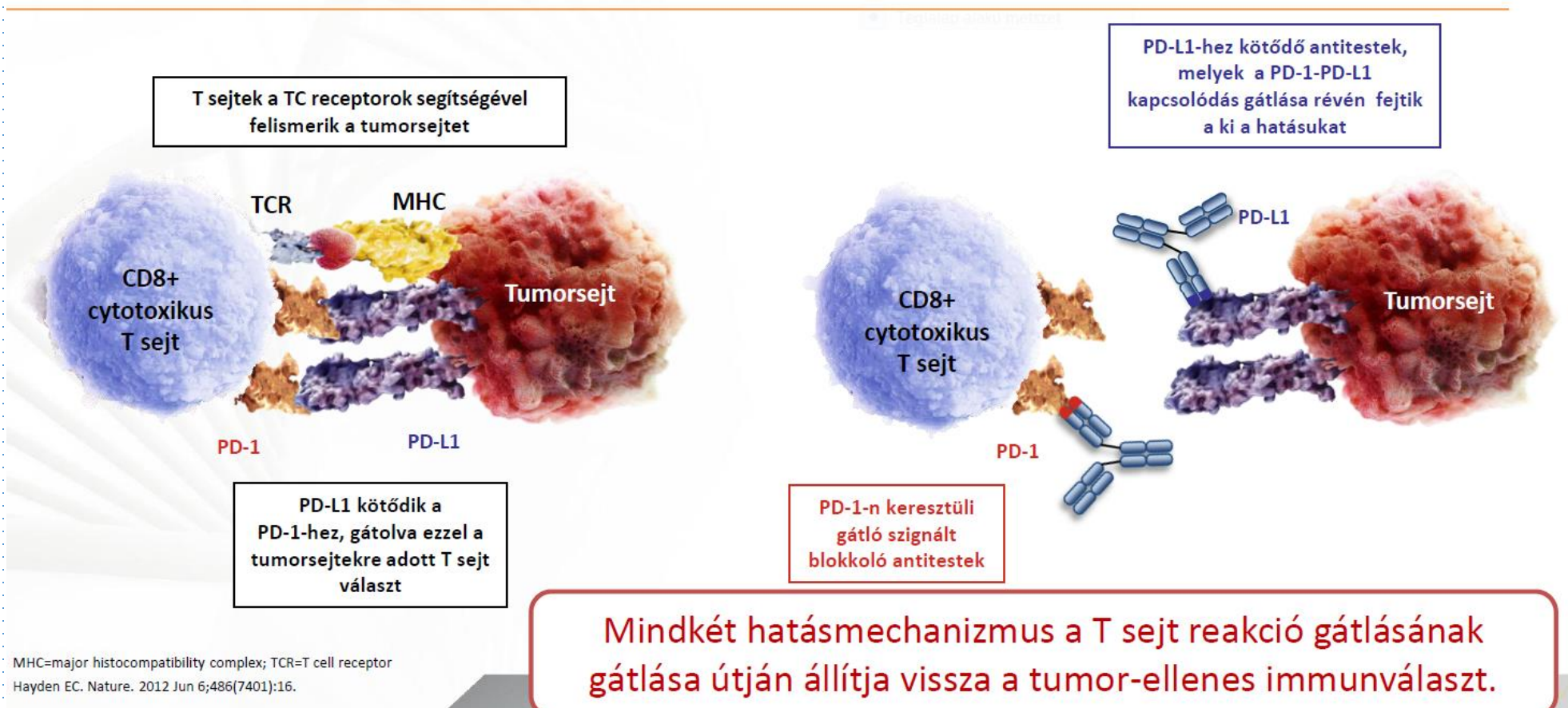
Az immunrendszer szerepe a tumor kialakulási folyamatban

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



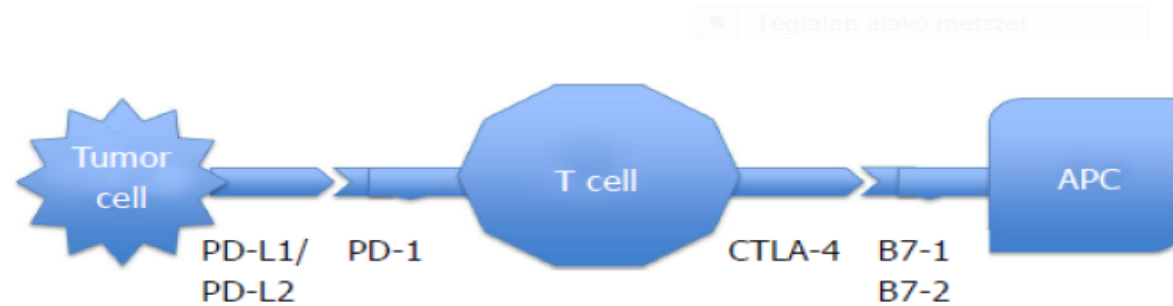
Immunterápiák hatásmechanizmusa

PD-1/PD-L1 blokádnak szerepe a T-sejt gátlásban



Az ellenségem ellensége a barátom

A checkpoint gátlók



PD-L1 inhibitors:

Atezolizumab

Avelumab

Durvalumab

PD-1 inhibitors:

Nivolumab

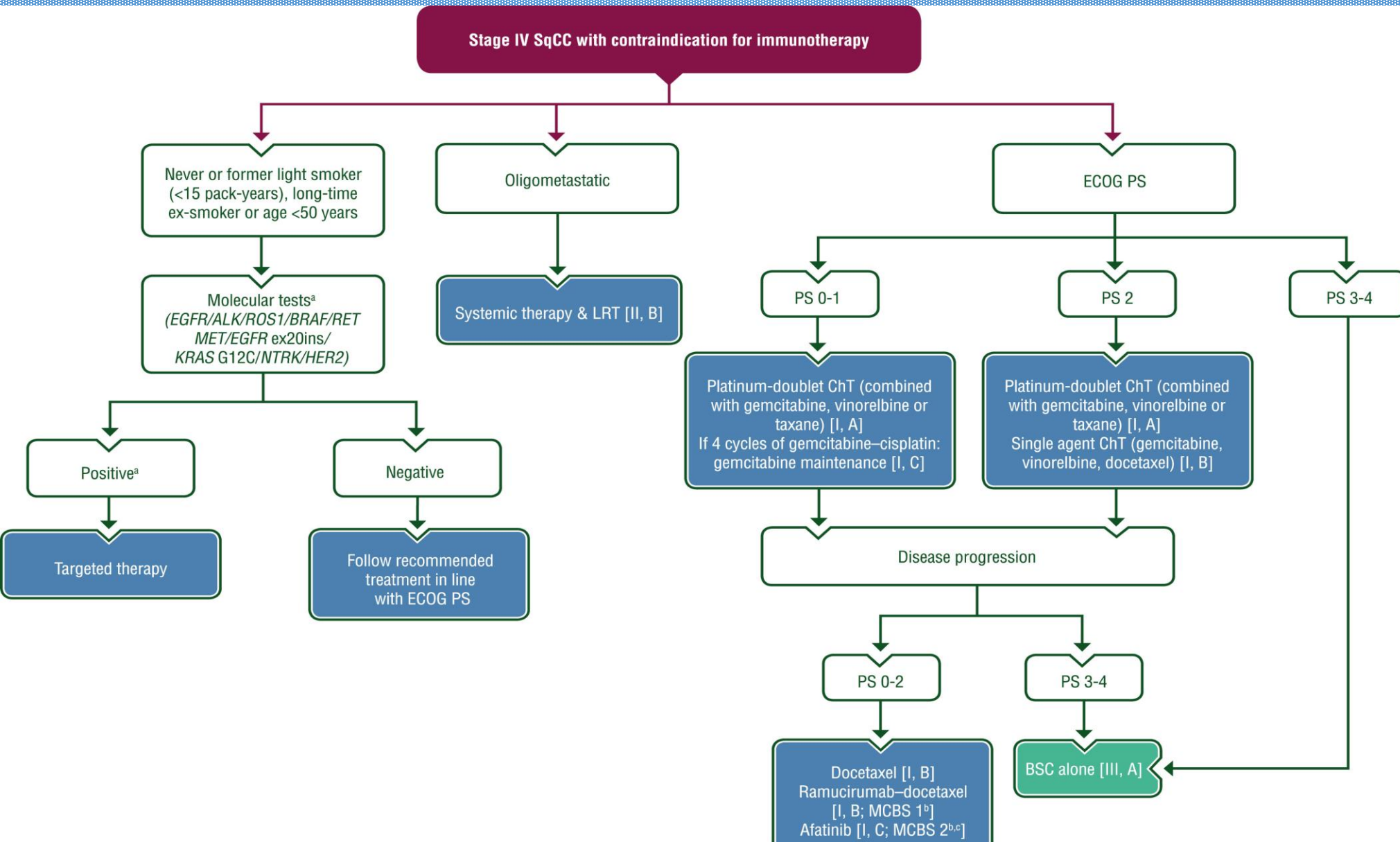
Pembrolizumab

CTLA-4 inhibitors:

Ipilimumab

Tremelimumab

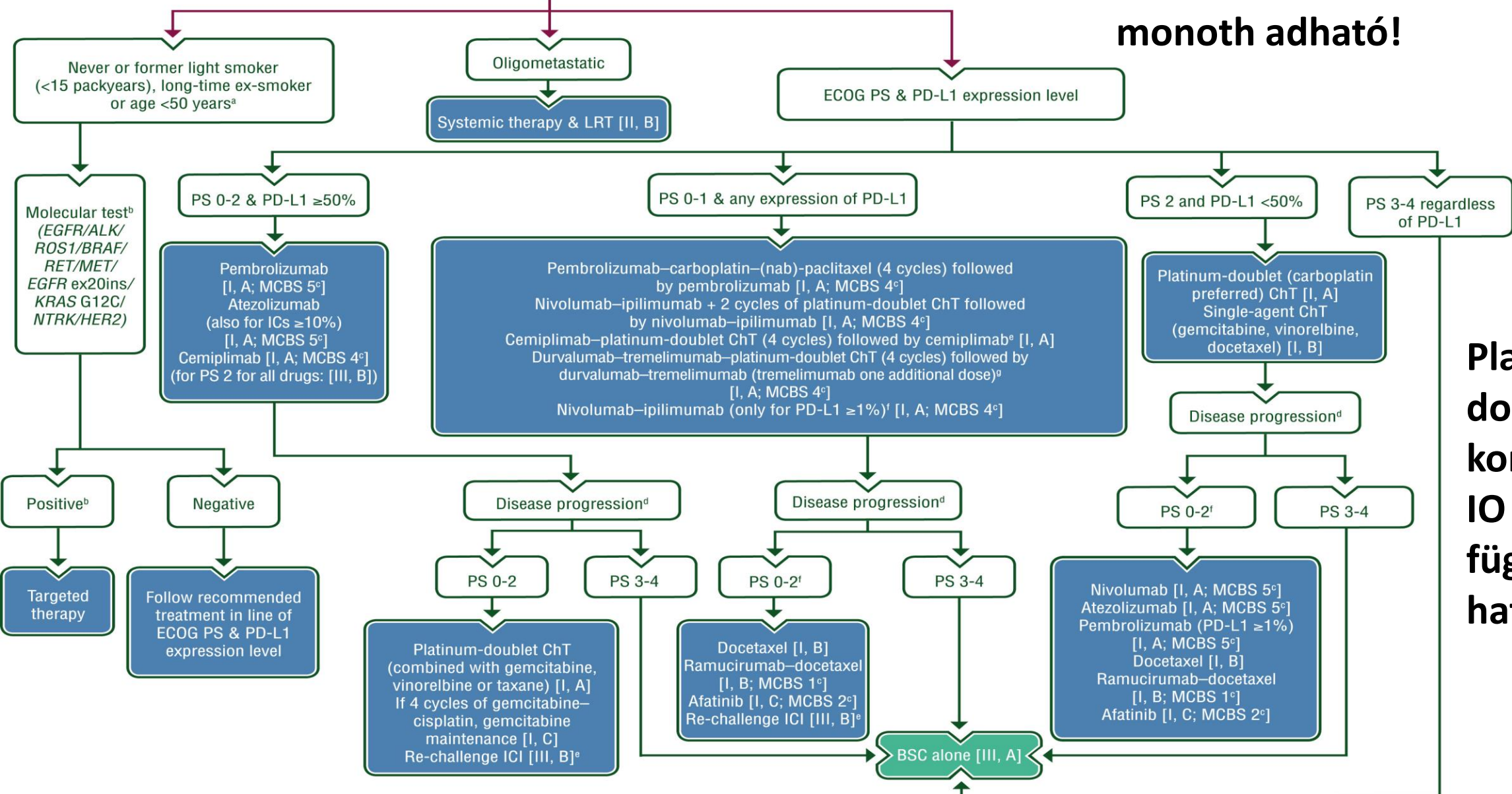
IV. std. Laphámcc. Kezelése, ha IO kontraindikált



IV. std laphámcc. kezelése IO kontraindikáció nélkül

Stage IV SqCC without contraindication for immunotherapy

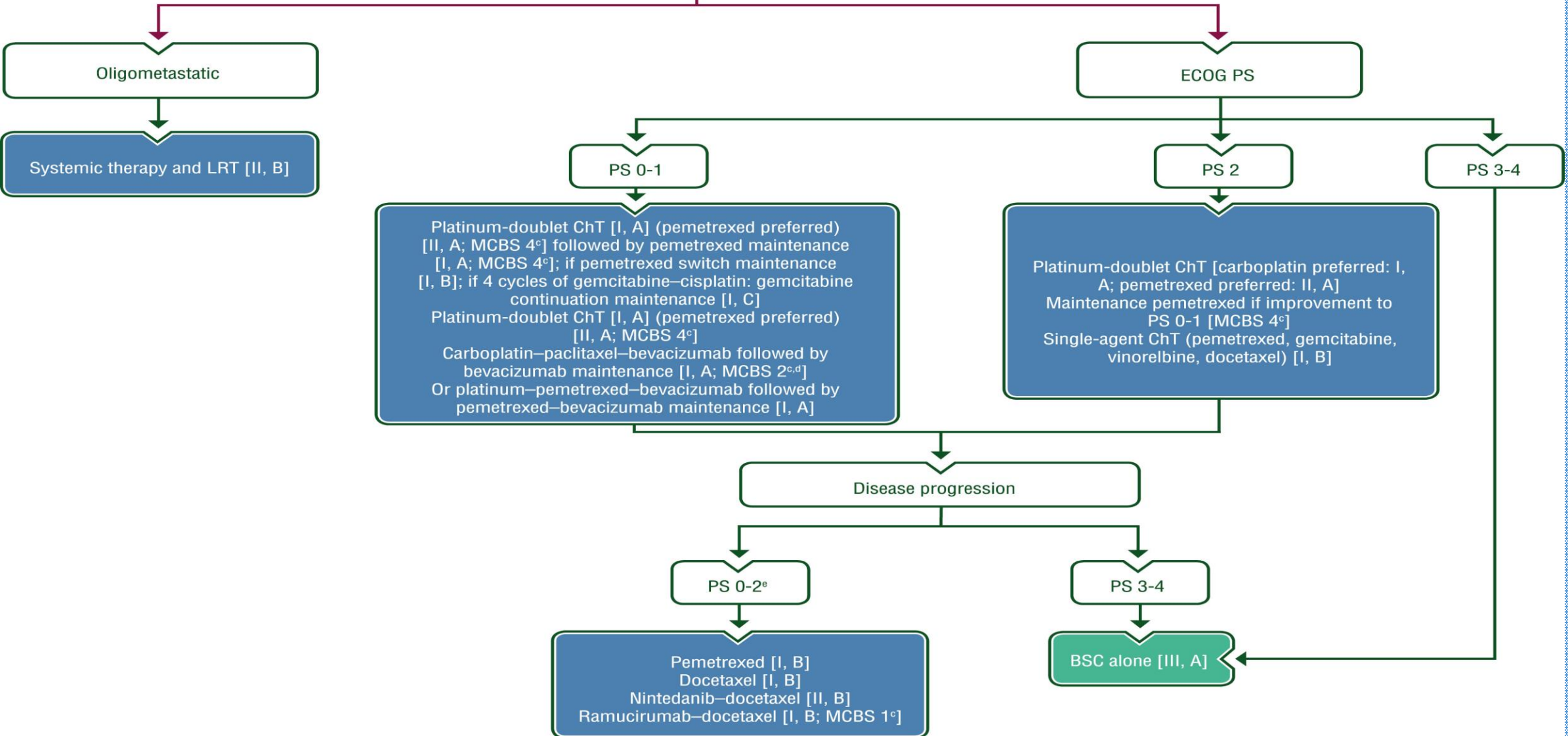
PD-L1>50% esetén IO monoth adható!



**Platinum
doublettel
kombinálva
IO PDL1től
függetlenül
hatékony!**

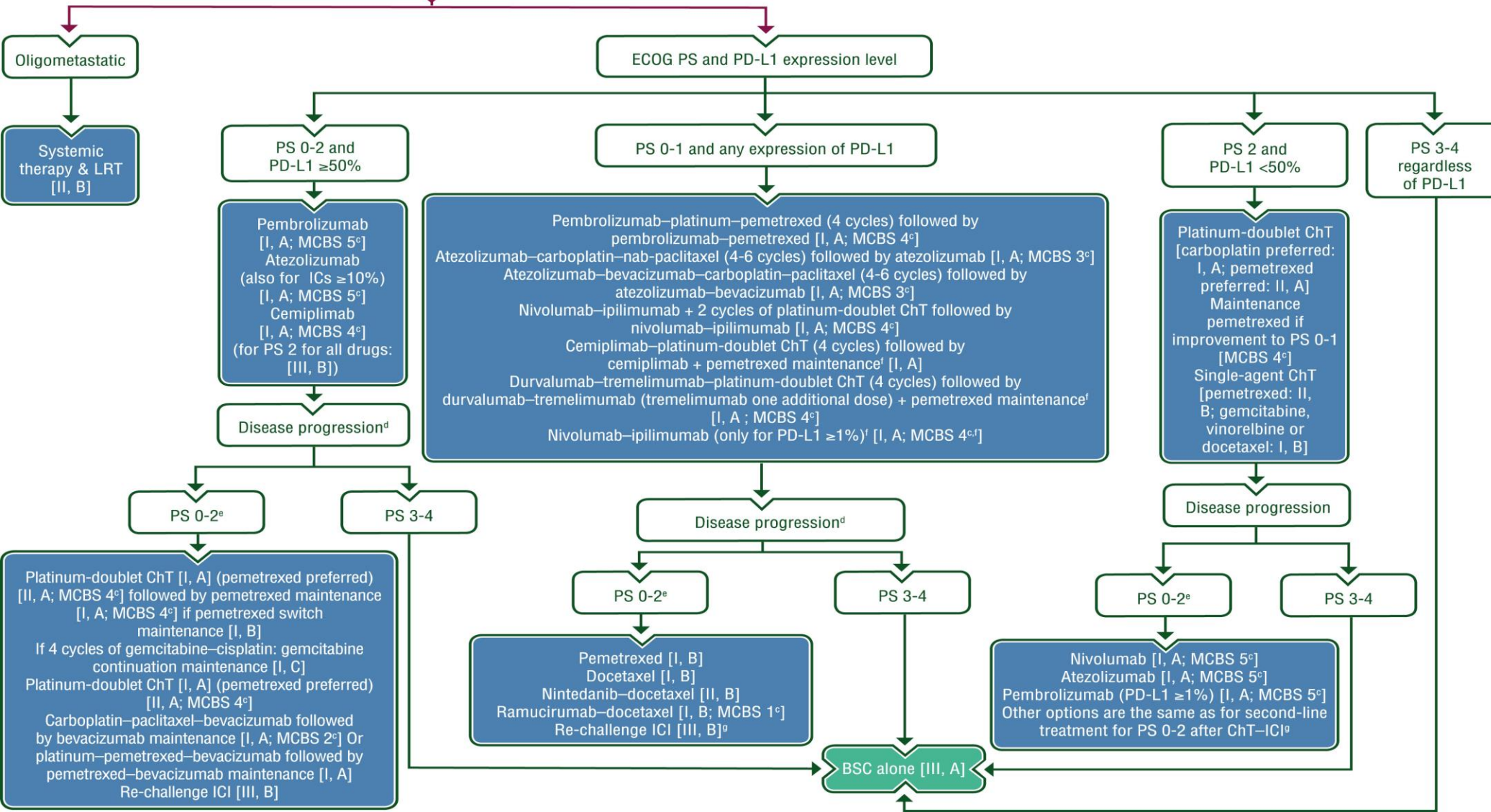
IV. Std. adenocarcinoma - Targetnegatív kezelése, ha IO kontraindikált

Stage IV NSqNSCC, molecular tests (*EGFR/ALK/ROS1/BRAF/RET/MET/EGFR ex20ins/KRAS G12C/NTRK/HER2*) negative^{a,b}, with contraindication for immunotherapy



IV. std. Non addiktív adenocarcinoma. IO nem kontraindikált

Stage IV NSqNSCC, molecular tests negative (*EGFR/ALK/ROS1/BRAF/RET/MET/EGFR ex20ins/KRAS G12C/NTRK/HER2*)^{a, b} without contraindication for immunotherapy

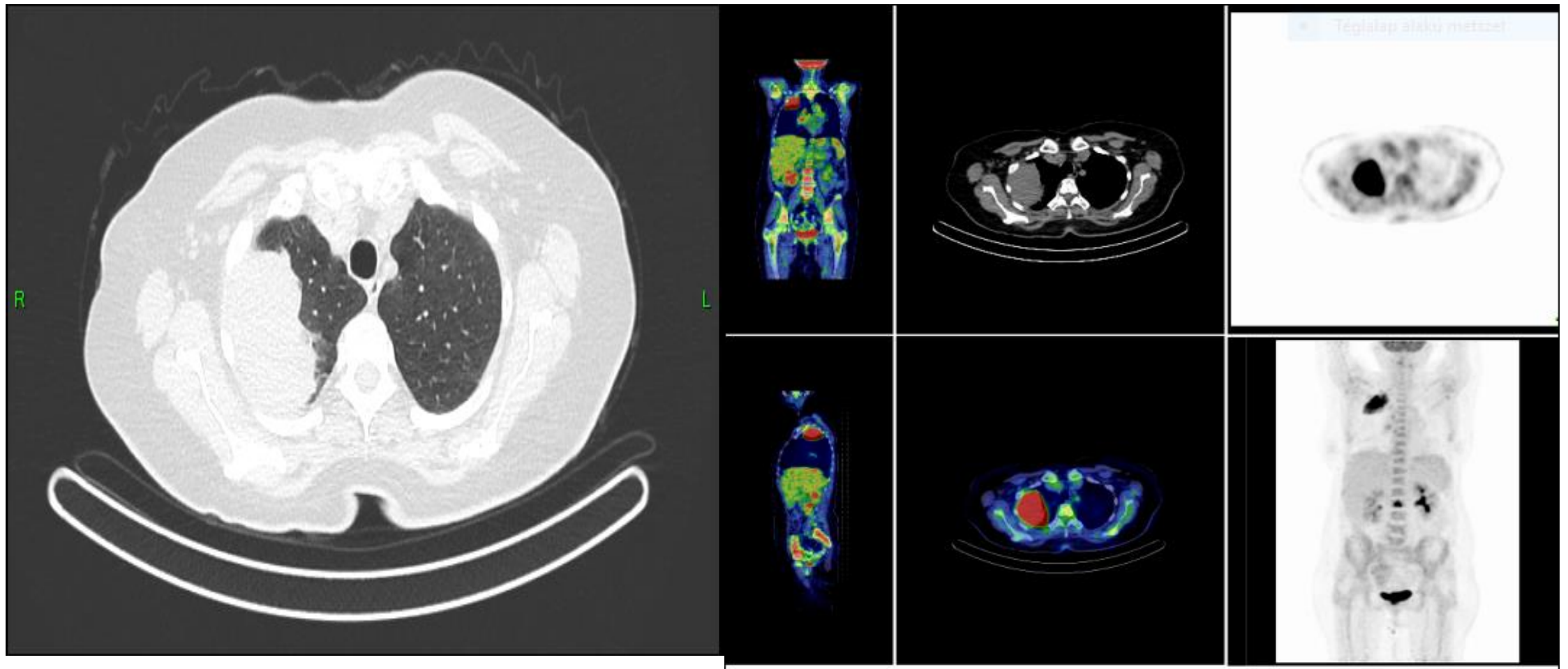


PD-L1>50%
esetén IO
monoth
adható!

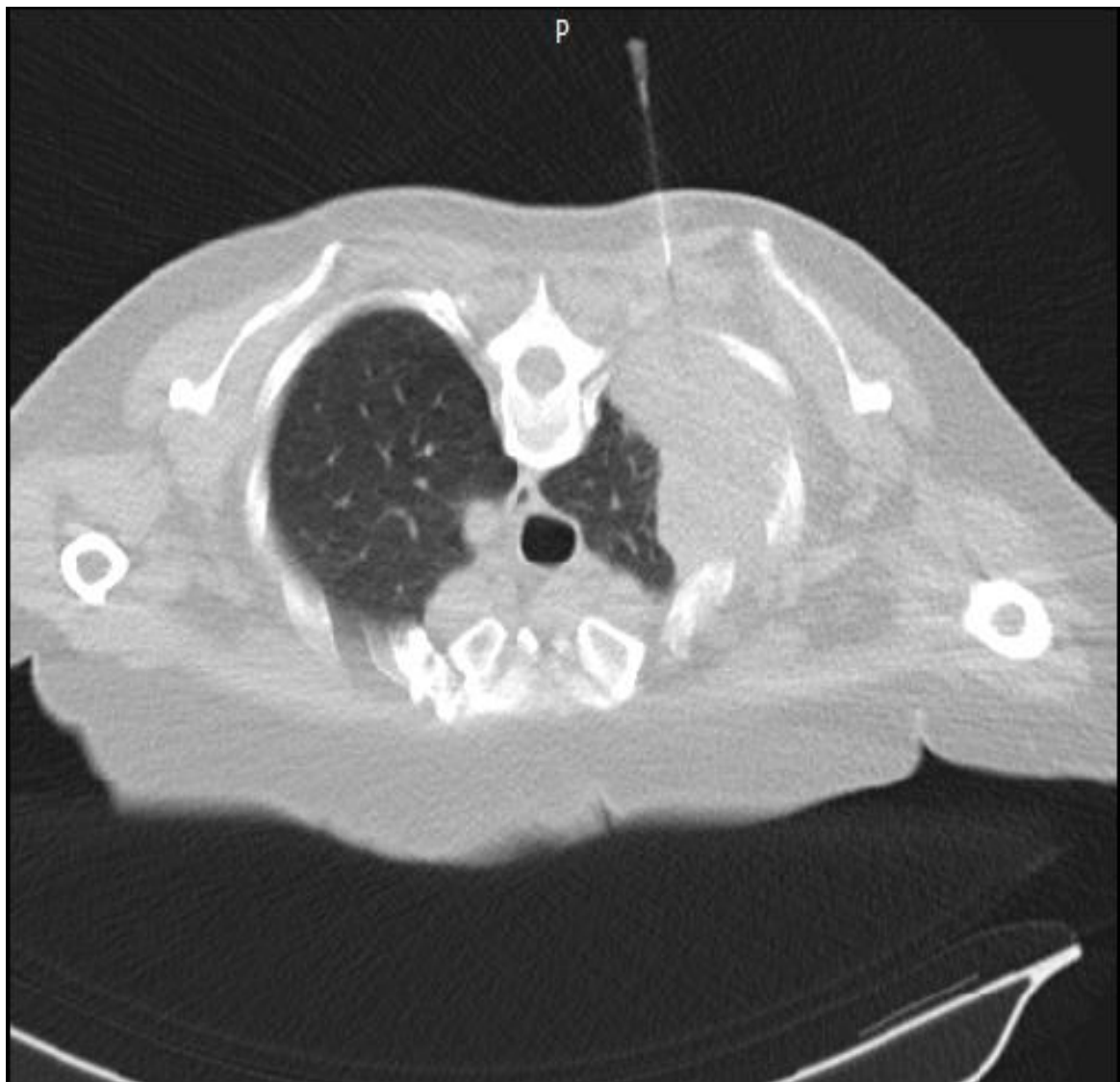
Platinum
doublettel
kombinálva IO
PDL1től
függetlenül
hatékony!

Hörgőkefe cytológia: A minimális számú tumorsejt miatt molekuláris vizsgálat kivitelezhetősége kérdéses (tumorsejt arány: 30-40%).

Diagnózisok: MALIGNITÁS, NEM KISSEJTES CARCINOMA



CT vezérelt core biopszia



Diagnózisok:

Adenocarcinoma

K-RAS MUTÁCIÓANALÍZIS: MUTÁCIÓ NEM IGAZOLHATÓ, VAD TÍPUS

EGFR MUTÁCIÓANALÍZIS: MUTÁCIÓ NEM IGAZOLHATÓ, VAD TÍPUS

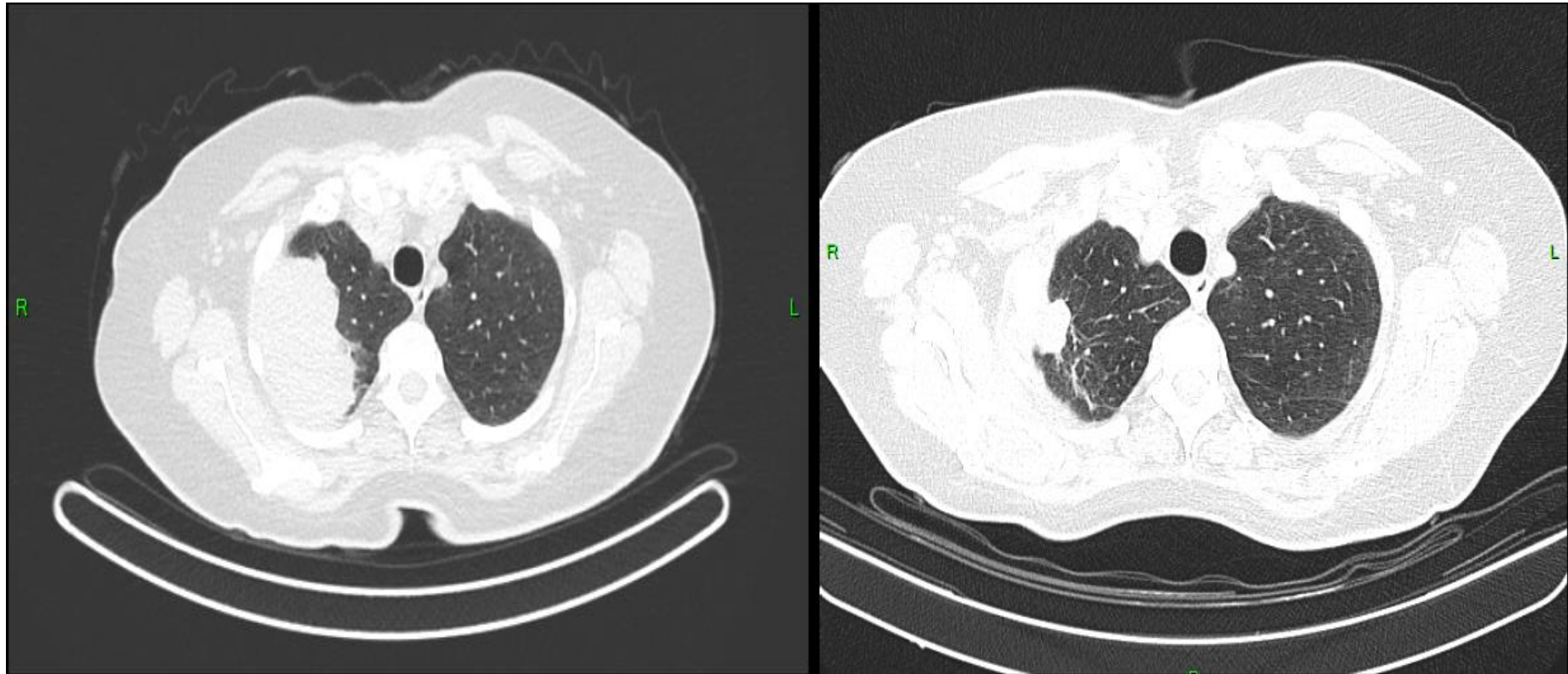
ALK GÉNÁTRENDZŐDÉS VIZSGÁLATA:
ALK FOKOZOTT EXPRESSZIÓ NEM
MUTATHATÓ KI (IHC) ALK ÁTRENDZŐDÉS
NEM IGAZOLHATÓ (FISH)

PD-L1: 95%-OS POZITIVITÁS

3 hónapos pembrolizumab kezelés után

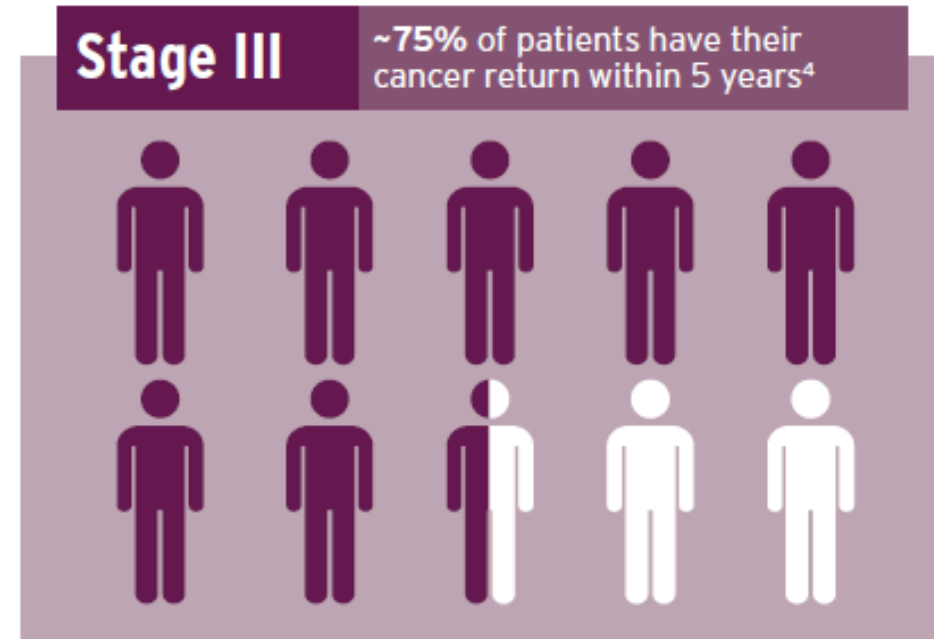
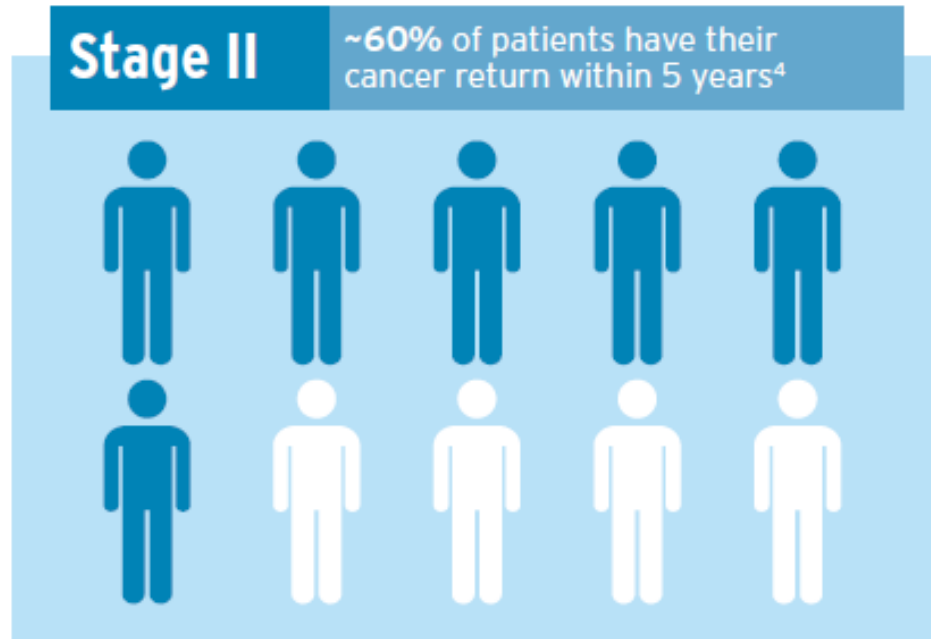


5 éves mellkas CT kontroll



A reszekábilis NSCLC kiújulási esélye II-es stádiumban közel 60%,
míg III-as stádiumban közel 75%¹

A legtöbb reszekált II. és III. stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegnél az adjuváns kemoterápia ellenére a daganat 5 éven belül visszatér

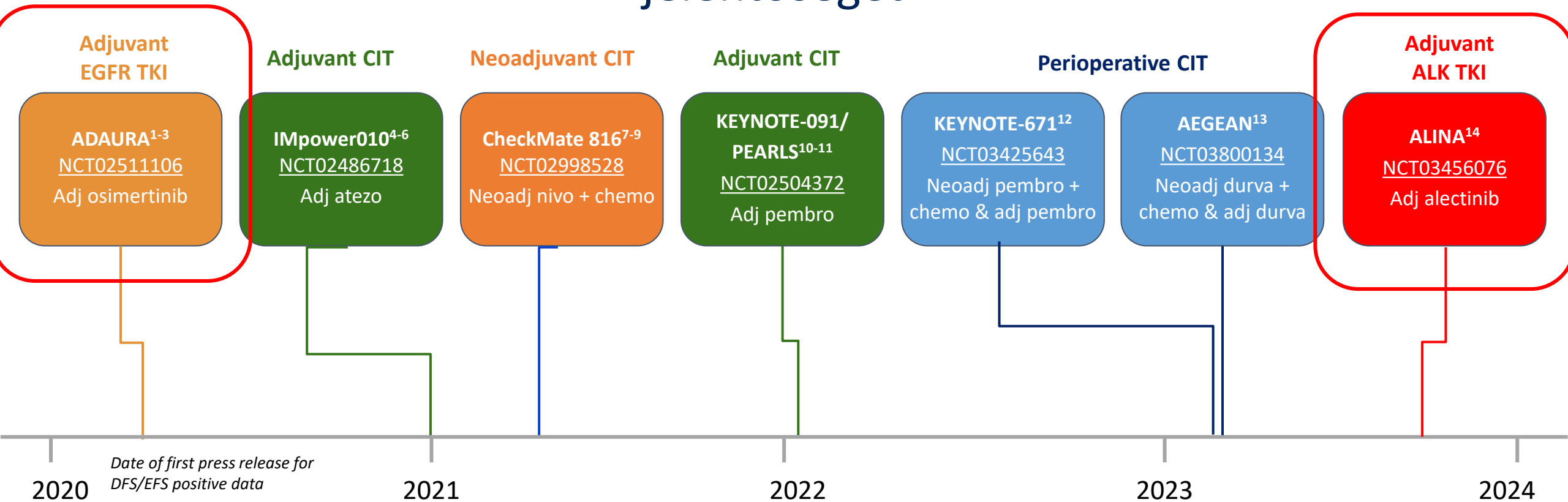


^aMedián utánkövetés: 5.2 év, az adatok az AJCC Staging Manual 6th edition-ből származnak.

NSCLC = nemkissejtes tüdőrák;

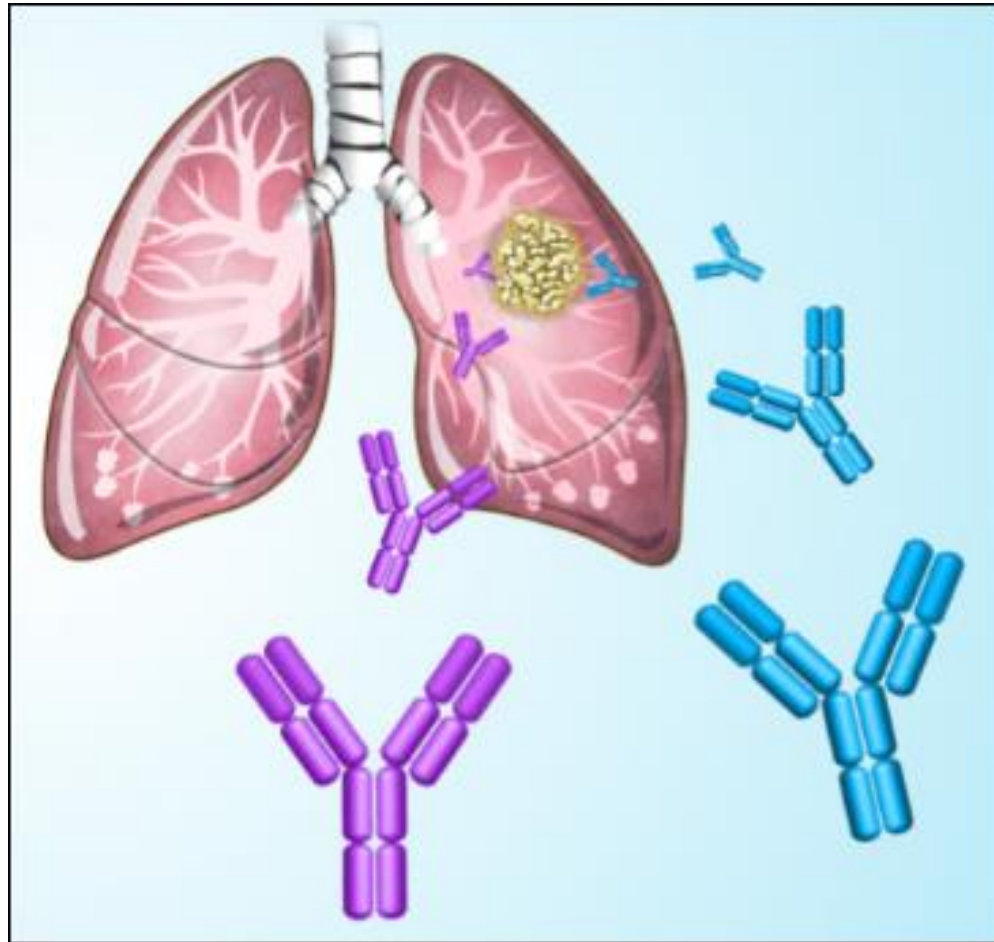
1. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26:3552-3559. (képen 4-es számmal jelölve)

A korai stádiumú betegségben alkalmazott perioperatív alkalmazott új terápiák vizsgálatai megerősítik a korai kiterjesztett diagnózis jelentőségét



1. AstraZeneca press release (28 May 2020; ADAURA); 2. US PI TAGRISSO (osimertinib); 3. EMA SmPC TAGRISSO (osimertinib); 4. Roche press release (21 March 2021; IMpower010); 5. US PI TECENTRIQ (atezolizumab); 6. EMA SmPC TECENTRIQ (atezolizumab); 7. BMS press release (11 August 2021; CheckMate 816); 8. US PI OPDIVO (nivolumab); 9. EMA SmPC OPDIVO (nivolumab); 10. Merck press release (10 Jan 2022; KEYNOTE-091); 11. US PI KEYTRUDA (pembrolizumab); 12. Merck press release (1 March 2023; KEYNOTE-671); 13. AstraZeneca press release (9 March 2023; AEGEAN); 14. Roche press release (31 August 2023; ALINA)

Immunterápia Kissejtes tüdőrákban



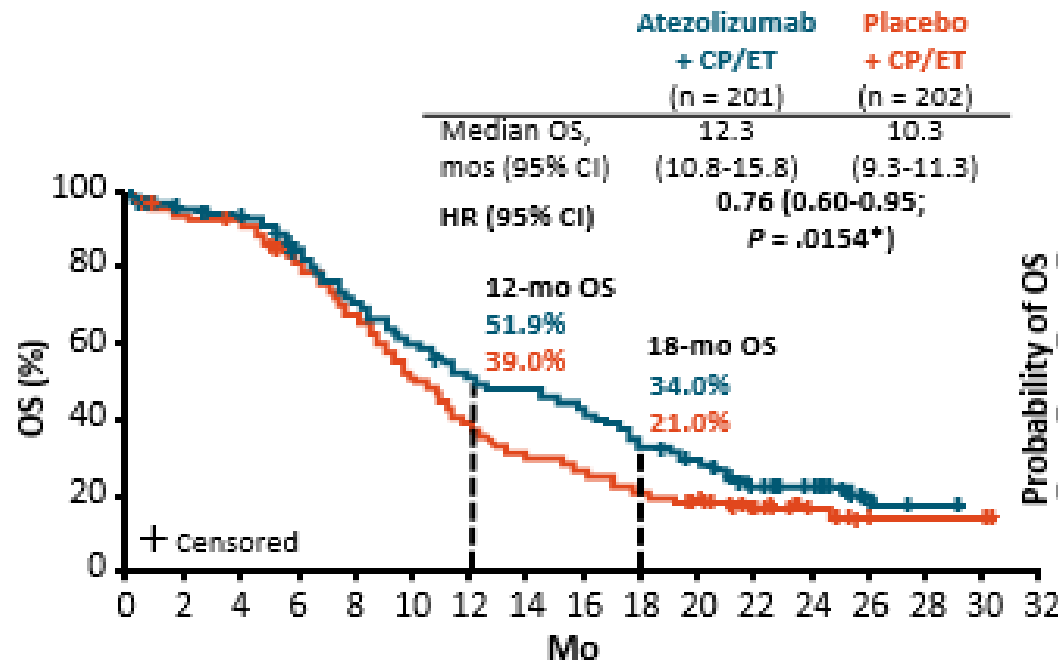
SCLCL:

- Kemoterápia szenzitív, rendkívül agresszív, gyors növekedésű tumor.
- Az extended stádiumú kissejtes tüdőrák PDL1 expressziótól függetlenül kezelhető kemo+immunterápiával.
- Igazolt extended stádiumú Kissejtes tüdőrák esetén nem finanszírozott az FDG PET CT vizsgálat.
- **A kissejtes tüdőrák limited stádiumban válogatott esetekben operálható, kemoterápiával kombinálva.**



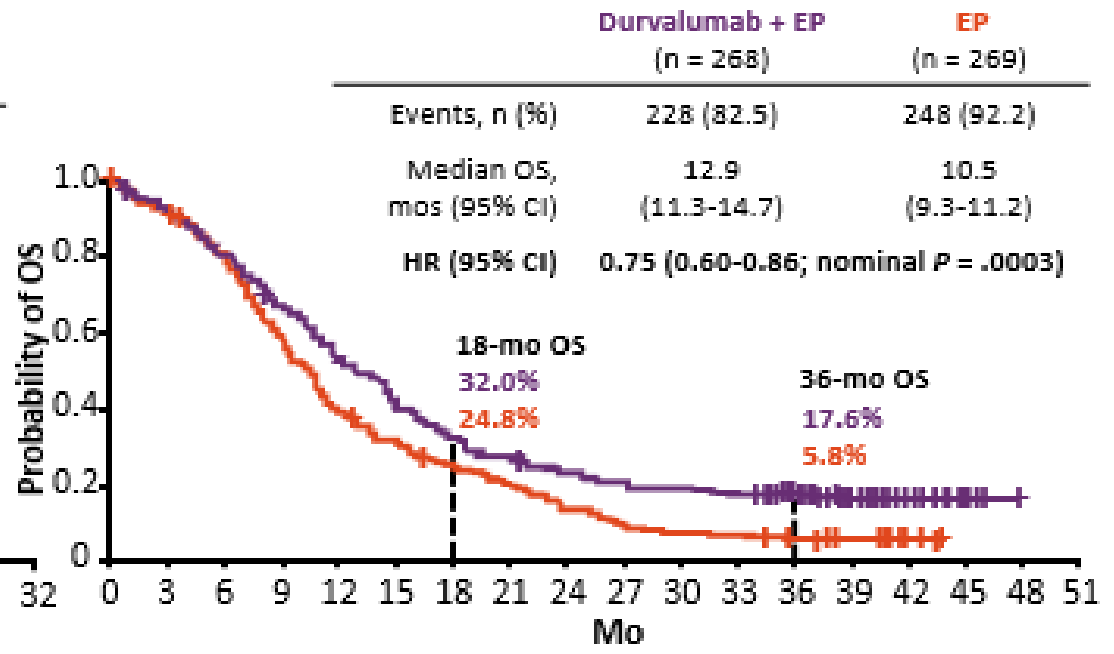
IMpower133 és CASPIAN vizsgálat: medianOS >1év

IMpower133: Adding Atezolizumab to Chemotherapy Improved OS^{1,2}



*Descriptive purposes only. Data cutoff: January 24, 2019.

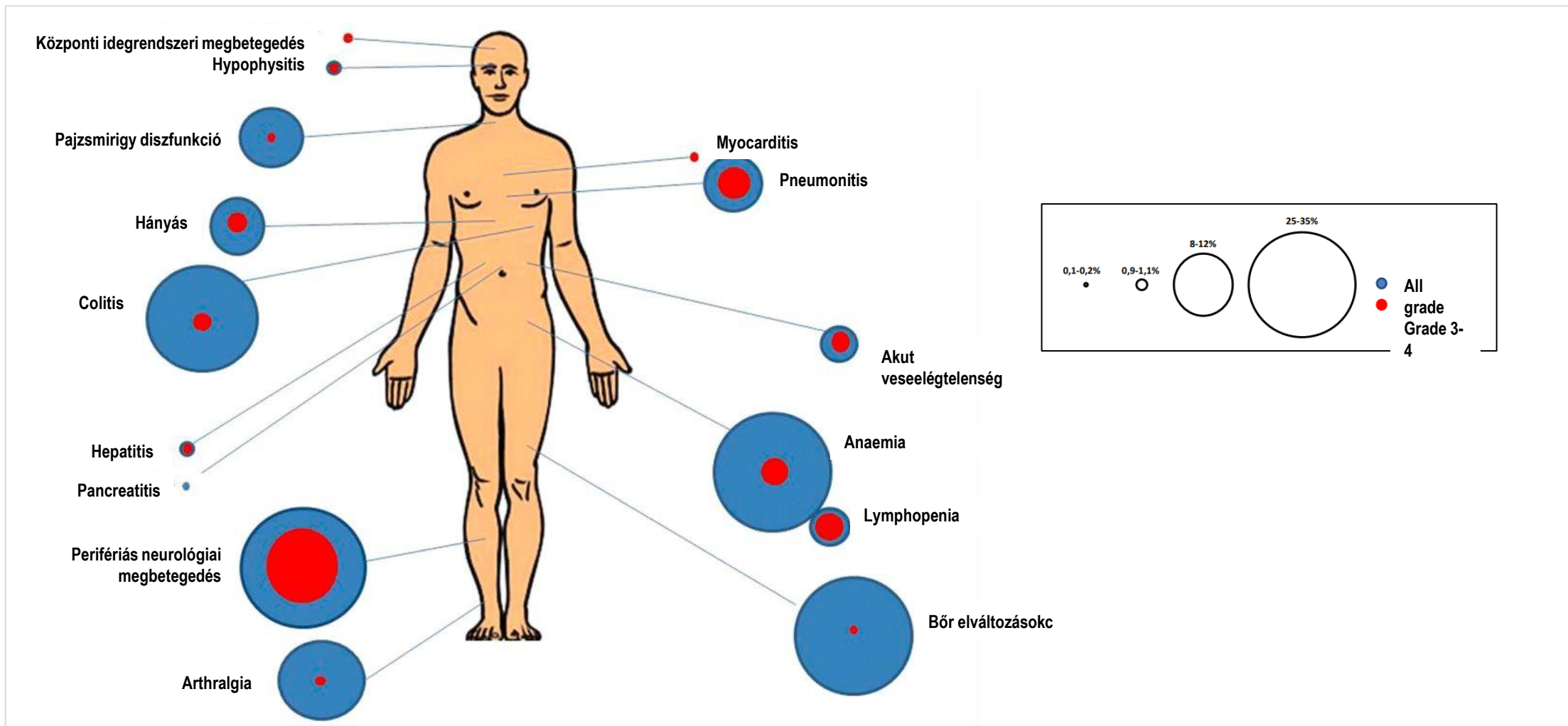
CASPIAN: Adding Durvalumab to Chemotherapy Improved OS³



■ No statistical improvement in OS with durvalumab + trema + EP

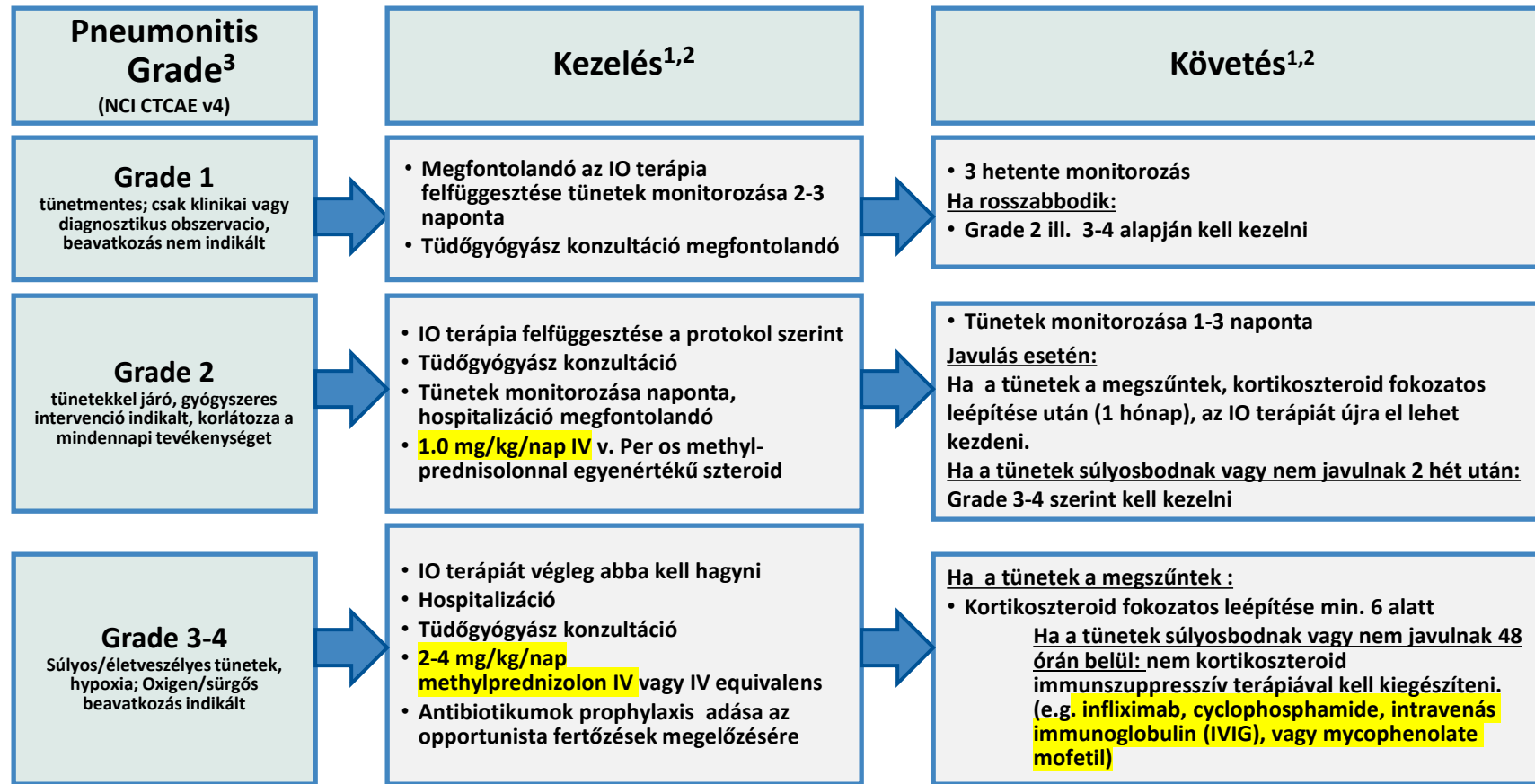


Anti-PD-1/PD-L1 (IO) kezeléssel összefüggő mellékhatások



Immunrendszeri eredetű pulmonális mellékhatások kezelése^{1,2}

A betegeknél monitorozni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejüvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzőes eredetű és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni¹



Patients on IV steroids may be switched to an equivalent dose of oral corticosteroids (e.g. prednisone) at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is observed. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be taken into account when switching to the equivalent dose of oral corticosteroids.

1. Opdivo (nivolumab) alkalmazási előírás 2018. 09. 20.
2. Weber et al. TheOncologist 2016;21:1230–1240
3. Nemkívánatos eseményekre vonatkozó közös terminológiai kritériumok (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. CTCAE) 4.0. változat 2010. június

Pneumonitis grade 3,4 súlyosságban 1% gyakorisággal



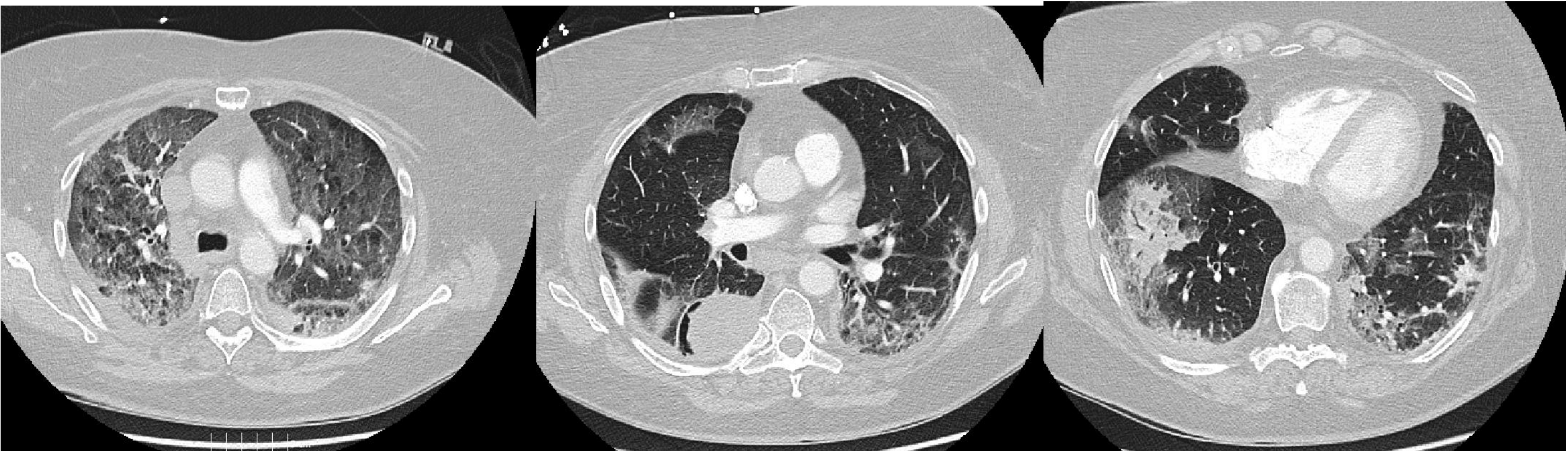
- száraz köhögés
- újkeletű fulladás vagy ingerköhögés
- lázas állapot v. subfebrilitás

Az immunterápia (PD 1 és PDL1 gátló) által okozott pneumonitis nem megbízhatóan azonsítható kétirányú mellkas röntgenen.

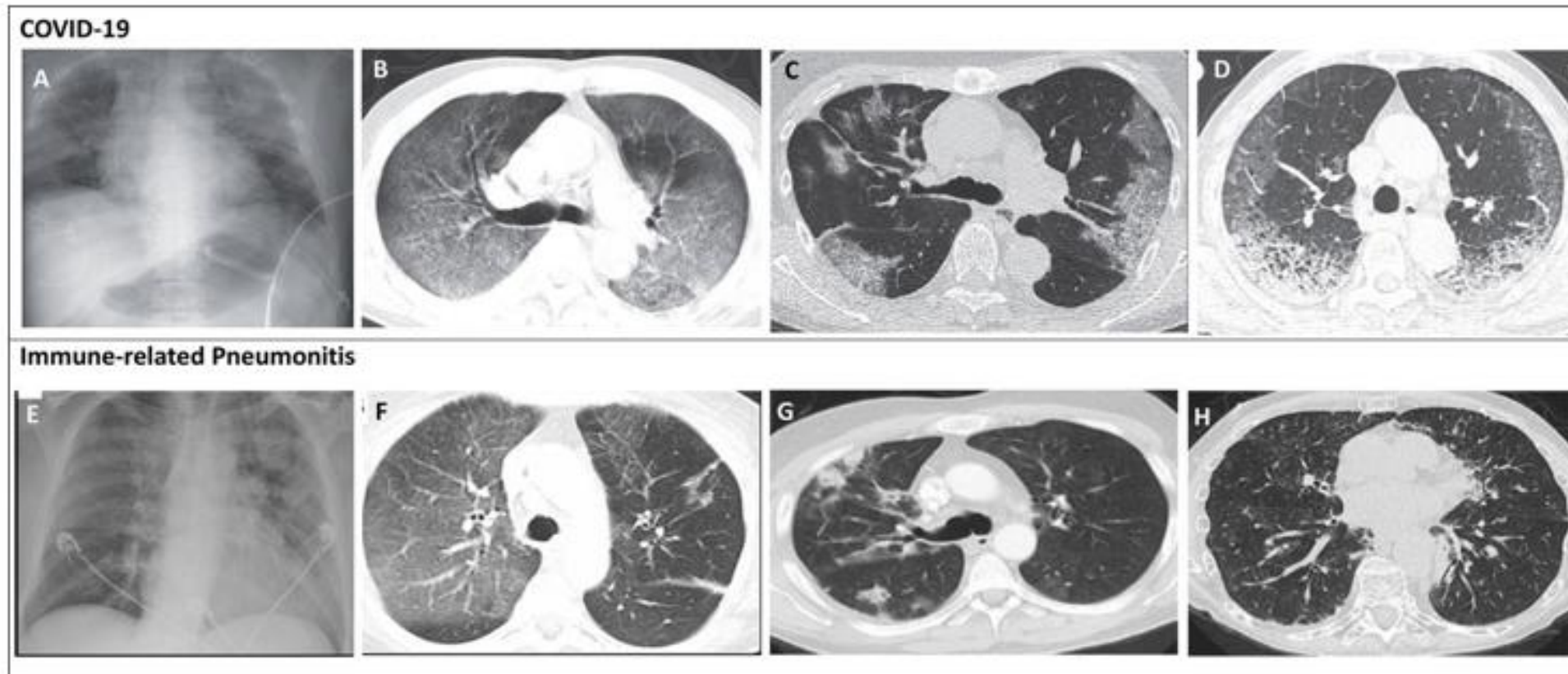


Saját beteg 2021.12.30:

III: B std adenocc. pulm miatt szinkron kemoradioterápia
10 nappal az első fenntartó durvalumab kezelés után légzési
elégtelenség, irreverzibilisnek bizonyult

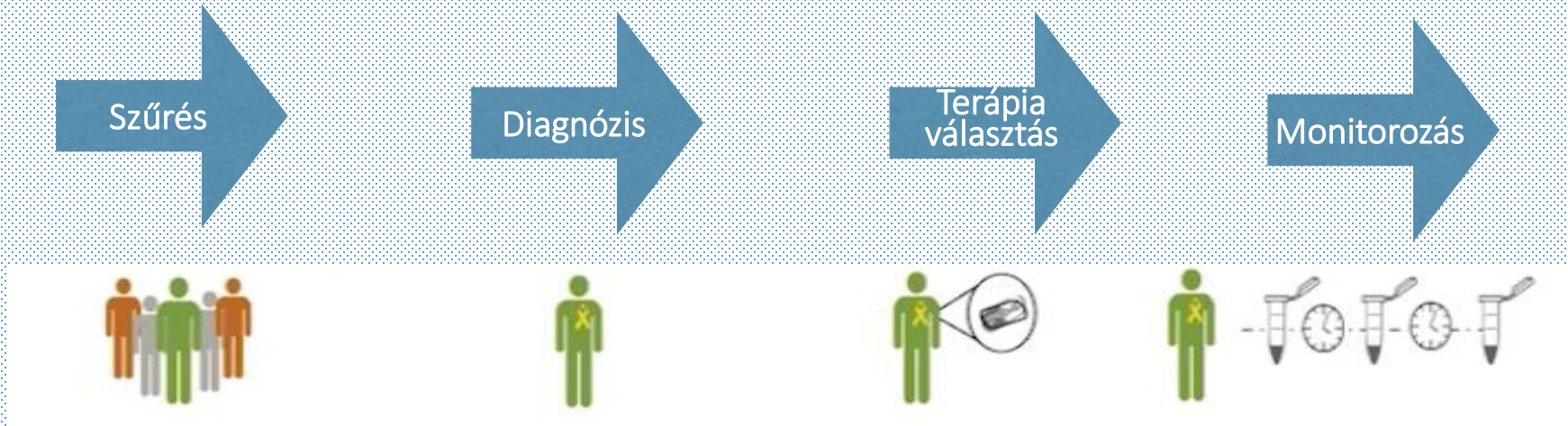


IR pneumonitis ? COVID-19 pneumónia?



Jarushka Naidoo et al. *J Immunother Cancer*
2020;8:e000984

Lehetőségek a tüdőrák mortalitásának javítására



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

Szövetteni diagnózis
Molekuláris vizsgálat
Prognosztikai faktorok

Prediktív biomarkerek
meghatározása célzott
terápiákhoz,
immunterápiákhoz

Terápiás válasz
Progresszió
Kiújulás



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Köszönöm a figyelmet!