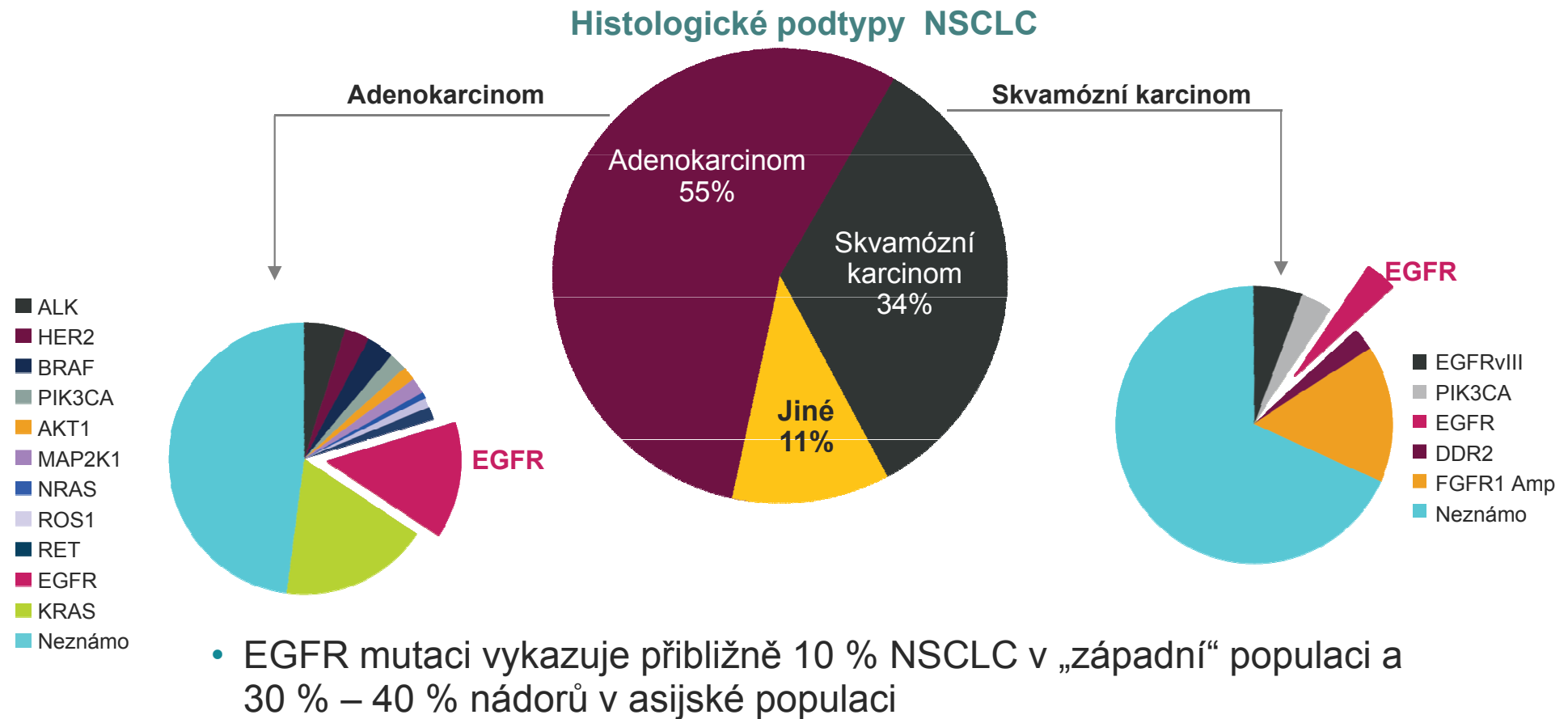


KAZUISTIKA PANÍ UČITELKY

MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D.

Klinika nemocí plic a tuberkulózy LF MU a
FN Brno

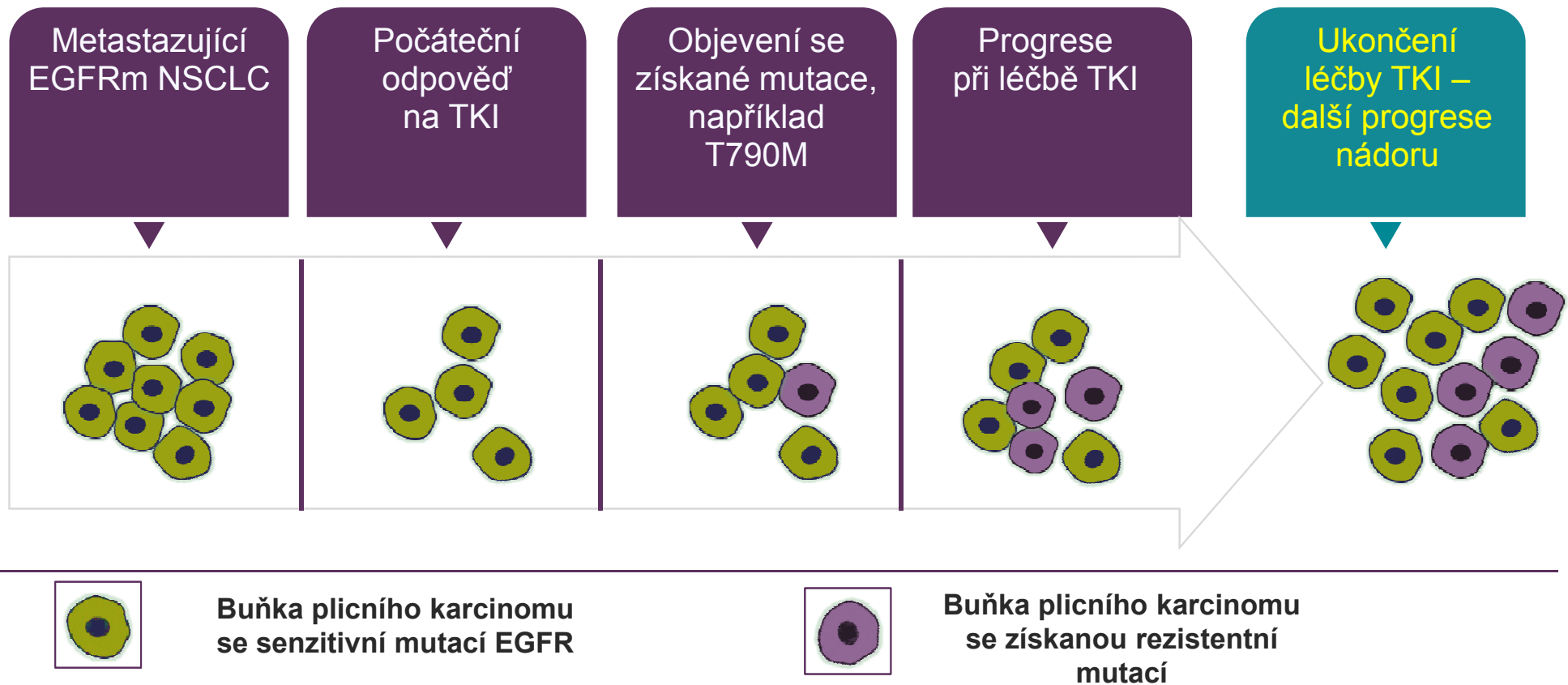
Klasifikace NSCLC se vyvíjí směrem od histologické k molekulární subtypizaci nádoru



AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová kináza; MAP2K1, mitogenem aktivovaná proteinová kináza typu 1; NRAS, plasmatická tyrozinová kináza; PIK3CA, katalytická podjednotka alfa-4,5-difosfát 3-kinázy; RET, receptorová tyrozinová kináza; ROS1, receptorová tyrozinová kináza



Rezistence v důsledku získané mutace je nejčastější příčinou progresse onemocnění ¹



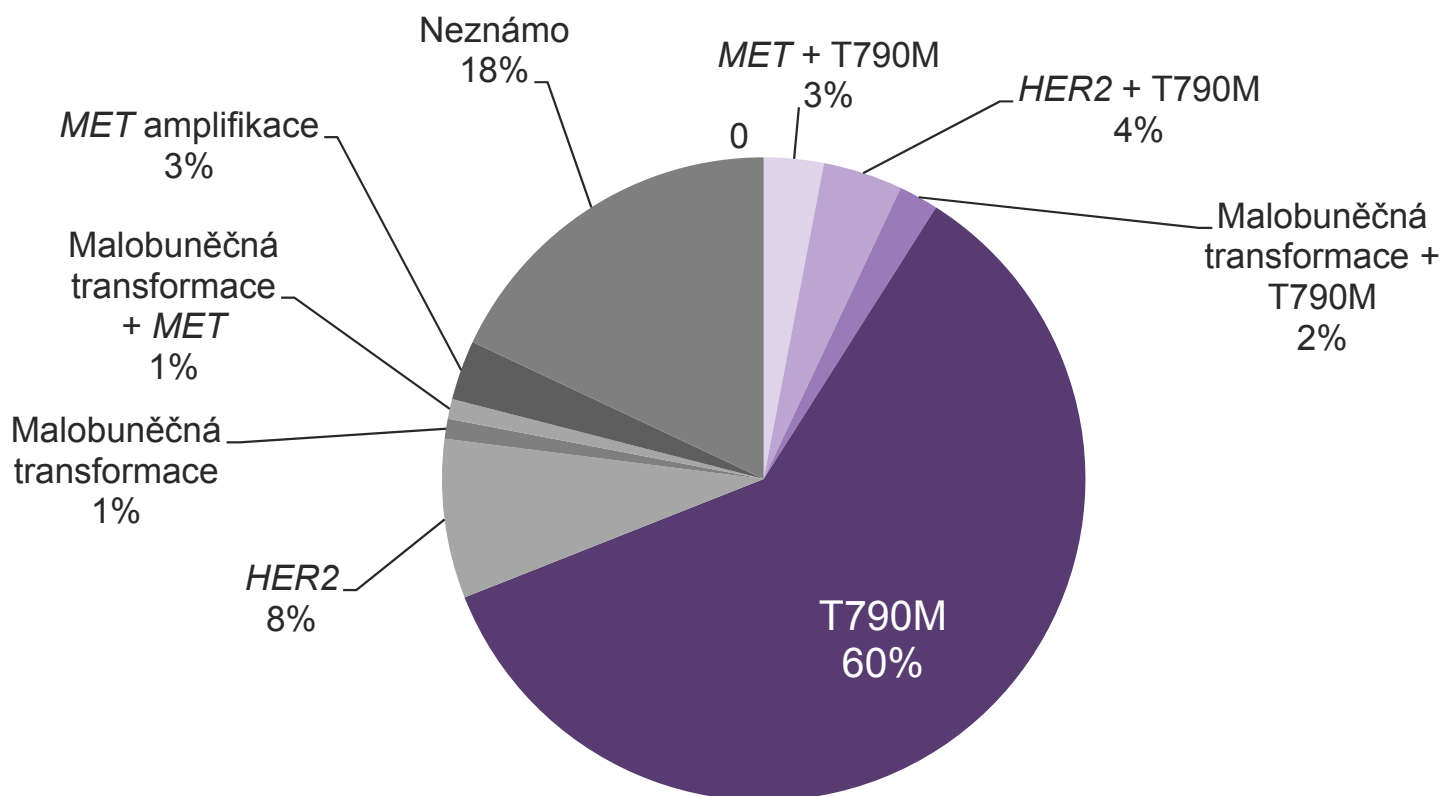
U většiny pacientů s metastazujícím EGFRm NSCLC dojde v průběhu léčby TKI v 1. linii k progresi v průběhu 8–14 měsíců²



Mutace EGFR T790M patří k nejčastějším příčinám získané rezistence vůči léčbě EGFR TKI

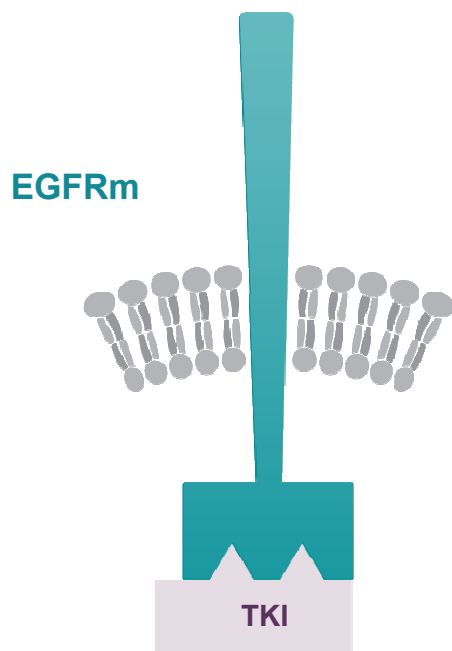
Téměř dvě třetiny pacientů s metastazujícím EGFRm NSCLC, u kterých došlo při léčbě EGFR TKI k progresi, vykazovaly přítomnost získané mutace EGFR T790M

Četnosti různých mechanismů získané rezistence.



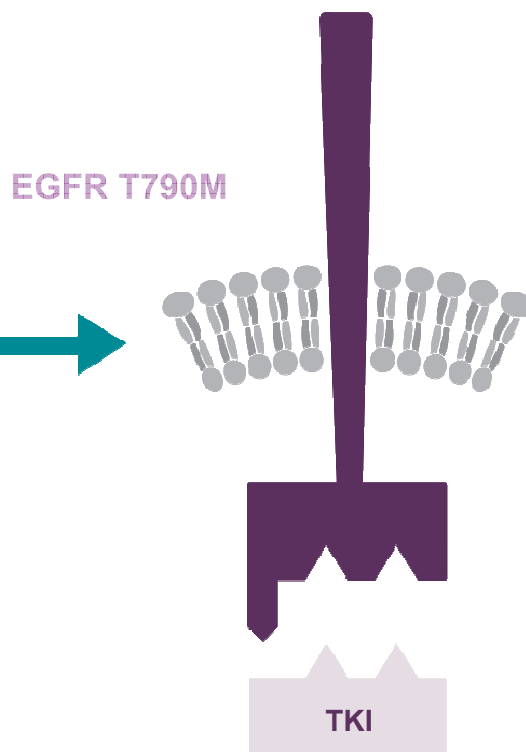
Získaná rezistence vůči léčbě EGFR TKI

Léčba 1. linie
EGFR TKI



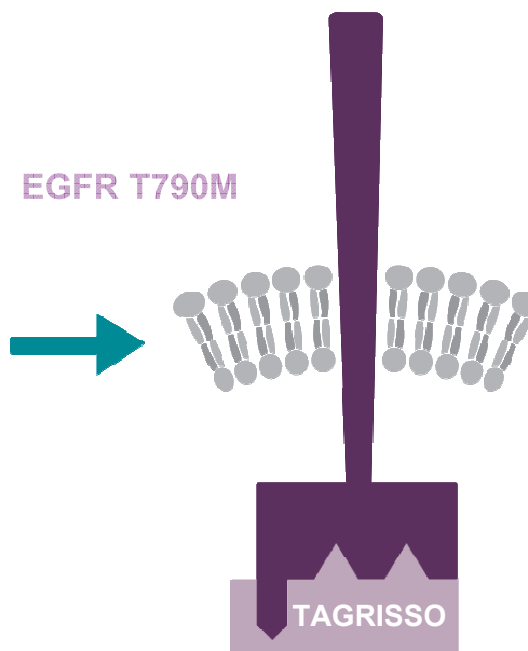
- 1. a 2. generace TKI inhibuje EGFR signalizaci

Získaná mutace EGFR T790M
odpovědná za rezistenci



- Mutace T790M vede k rozvoji získané rezistence

TAGRISSEO



- TAGRISSEO inhibuje jak EGFR-senzitivní mutace, tak mutaci EGFR T790M, odpovědnou za rezistenci vůči TKI 1./2. generace



TAGRISSE® (osimertinib): Léčebné indikace

Indikace

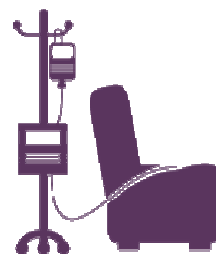
TAGRISSE je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic s prokázanou mutací T790M receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR).

Obvyklý léčebný postup
Lokálně pokročilý nebo metastazující EGFRm NSCLC

gefitinib
afatinib
erlotinib

Vyšetření EGFR T790M mutace při progresi
(v plasmě nebo v nádorové tkáni)

EGFR T790M-

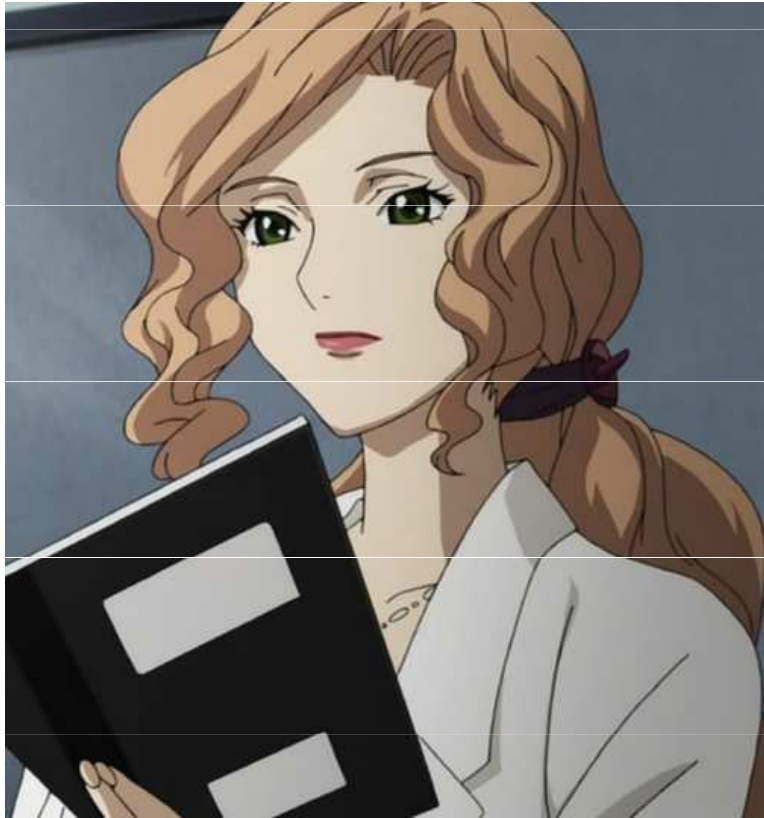


Alternativní léčba

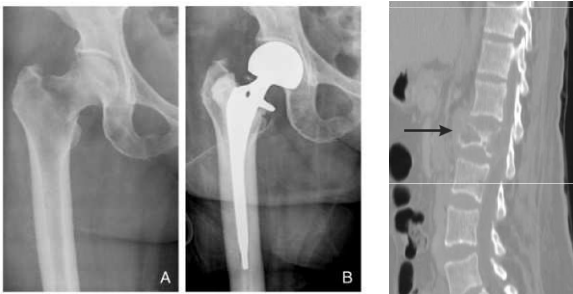
EGFR T790M+



Kazuistika

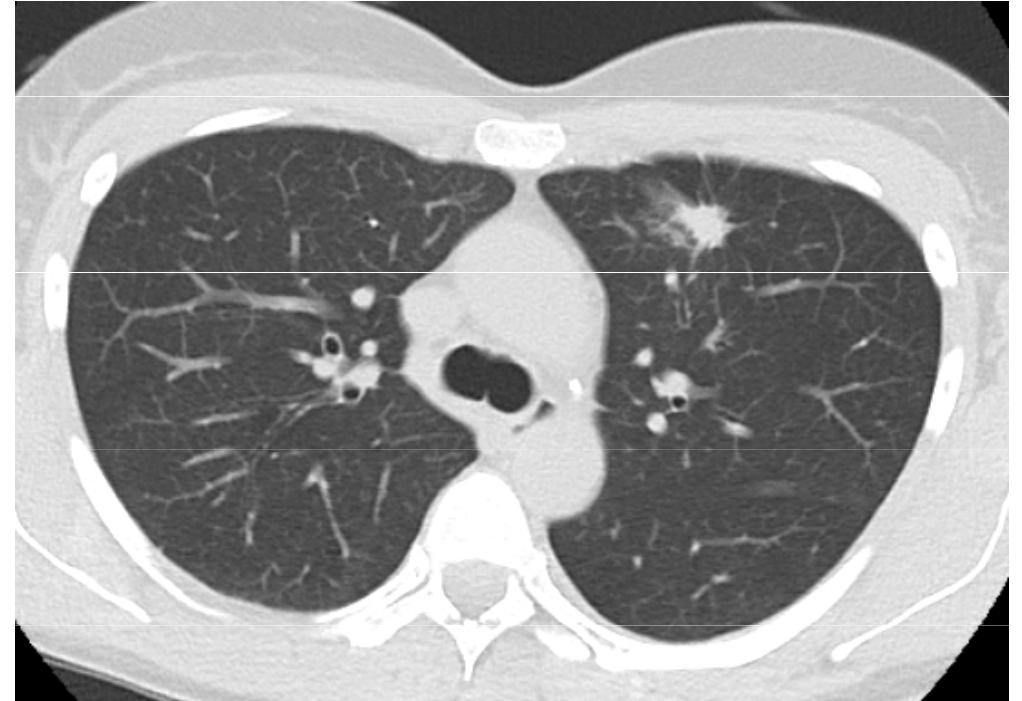
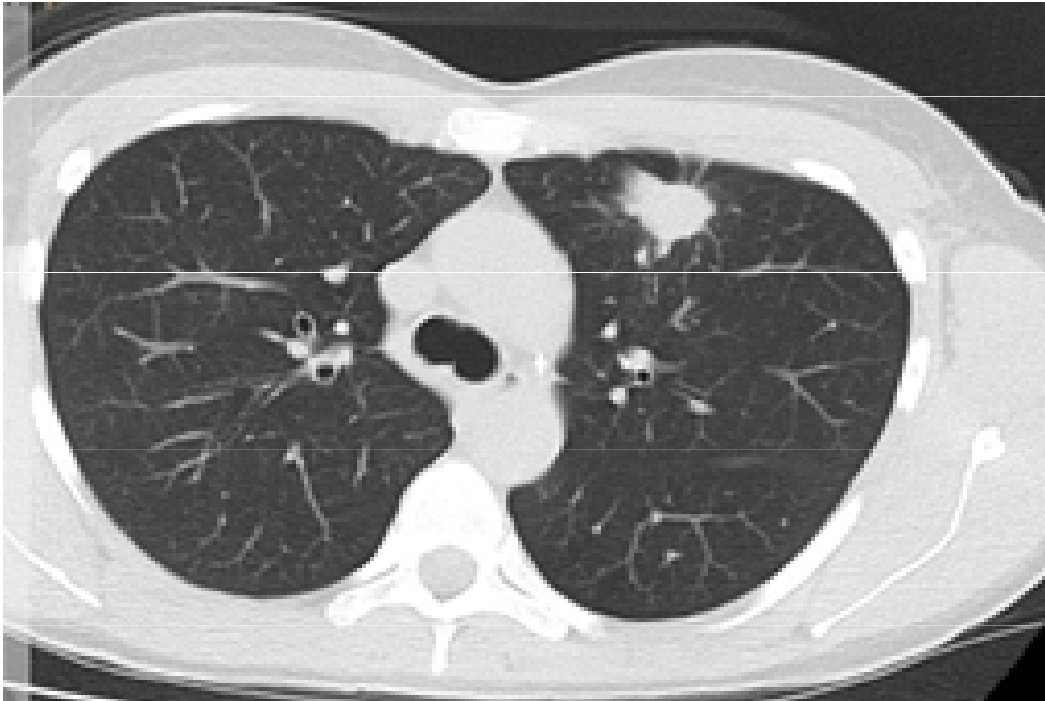


- žena, 46 let
- učitelka angličtiny
- nikdy nekouřila, dosud zdravá, PS1
- 3/2016 dg. nízce diferencovaný adenokarcinom horního laloku levé plíce, klin. st. IV s maligním pleurálním výpotkem a metastázami skeletu
- EGFR M+ delece v exonu 19
- symptomy: bolesti, dušnost,
- v dubnu 2016 dochází k patologické subkapitální fraktuře stehenní kosti vlevo, která byla řešena totální endoprotézou
- ECOG – PS 1-2



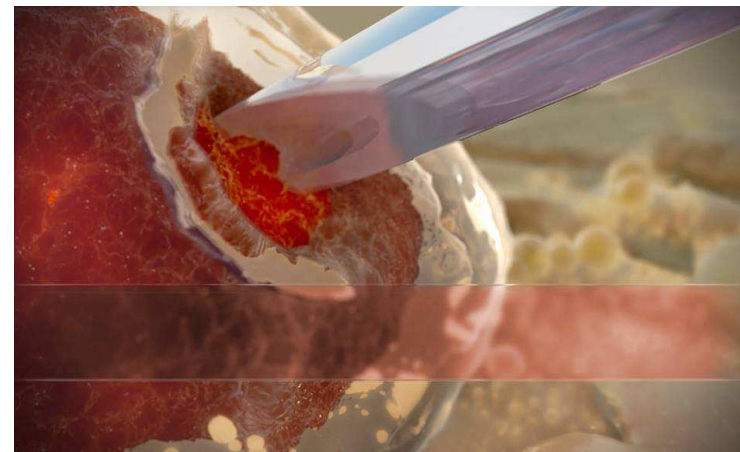
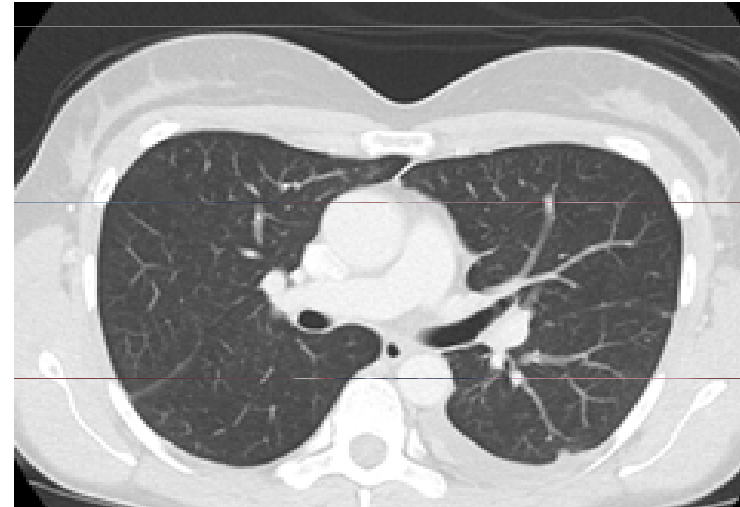
Zahájení léčby afatinibem a denosumabem

Afatinib 4/2016 – 7/2017 (15 měsíců)



Průkaz rezistentní mutace

- 7/2017 klinické zhoršení stavu, pleurální bolest, zjištěn pleurální výpotek vlevo
- provedena probatorní punkce pleurálního výpotku z níž prokázána mutace T790M

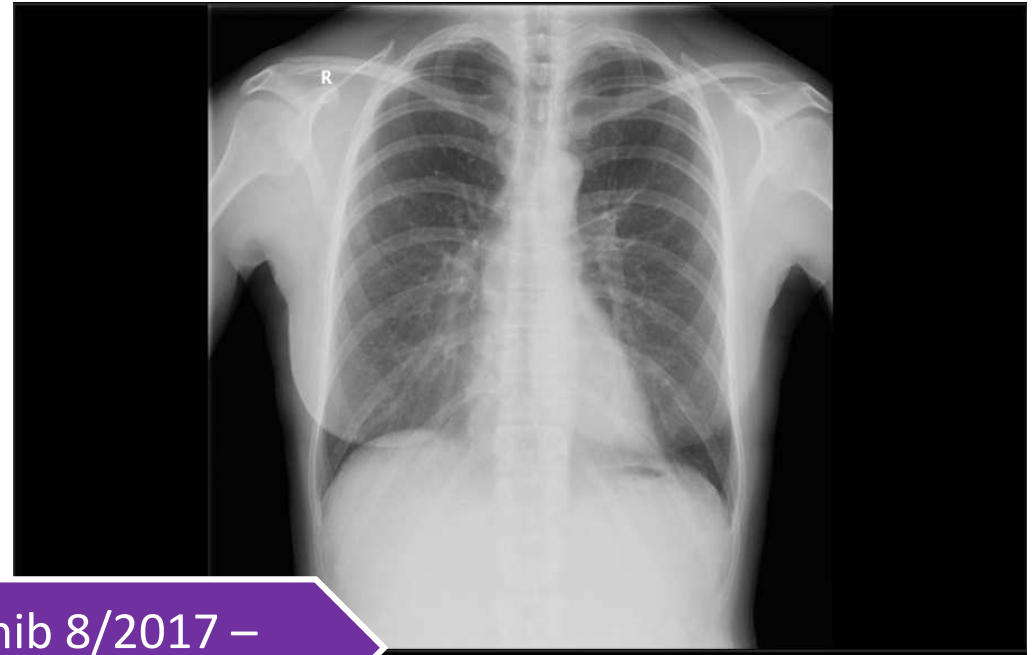


Cílená léčba osimertinibem

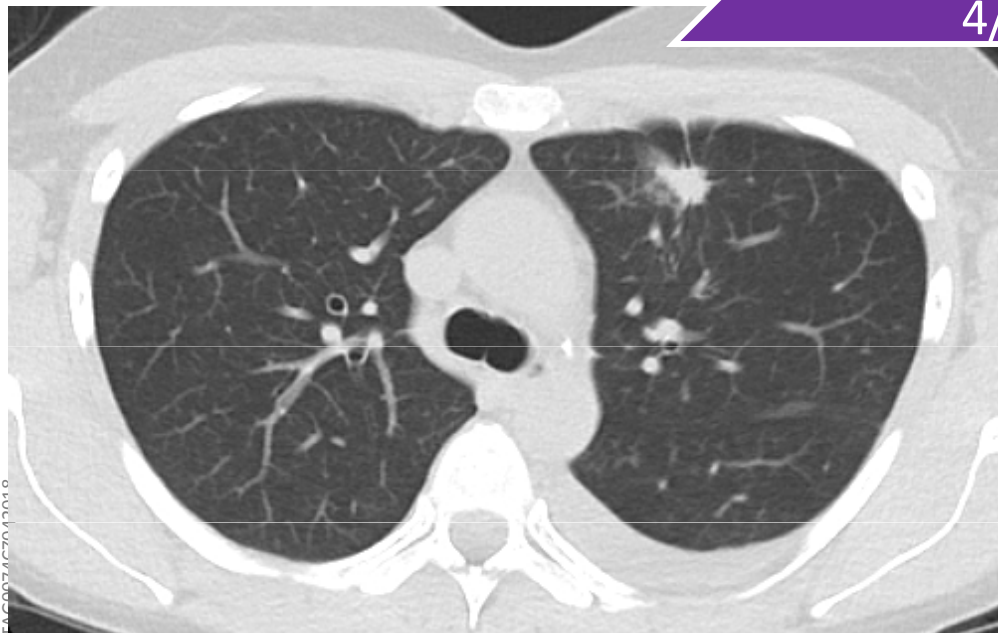
- zahájena v dávce 80 mg
1x denně od 8/2017
- při léčbě došlo k regresi
pleurálního výpotku
- došlo k zlepšení bolesti
i dušnosti



Cílená léčba osimertinibem - Tagrisso®



Osimertinib 8/2017 –
4/2018



Závěr

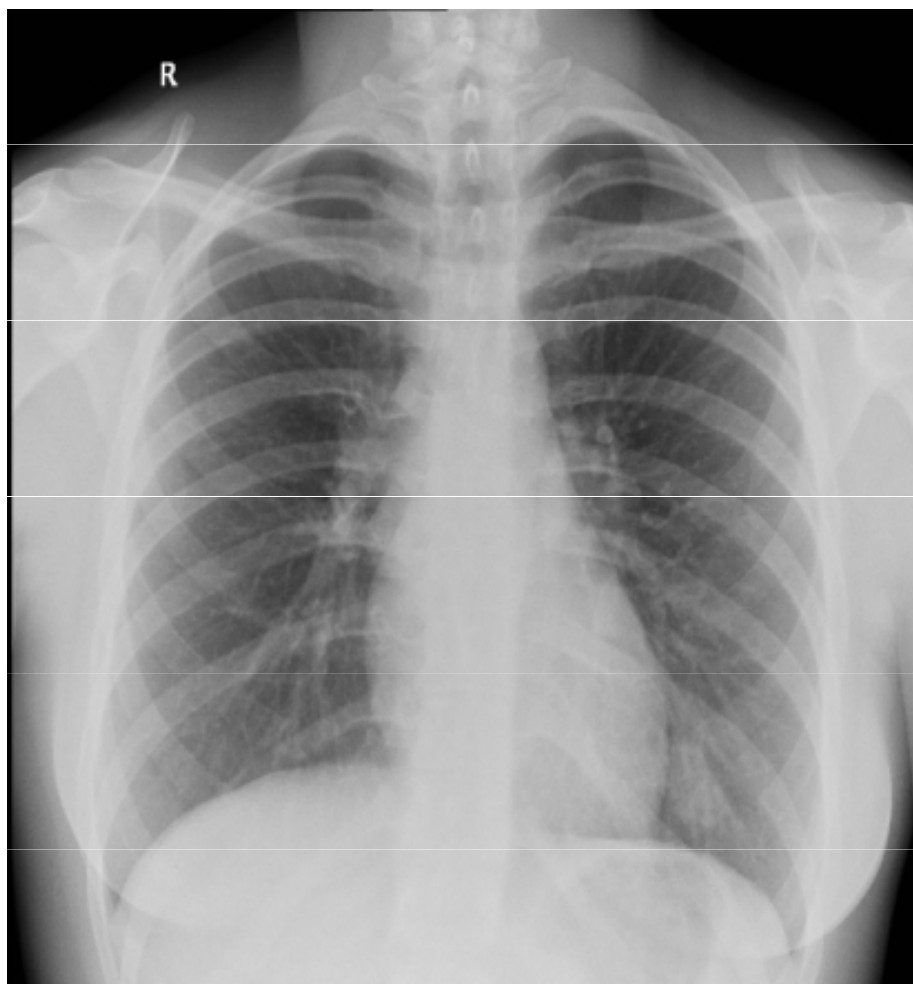
Uvedená kazuistika dokládá léčebné možnosti cílené léčby - osimertinibu u metastazujícího nádoru plic s výskytem mutace T790M, ukazuje oproti konvenční léčbě chemoterapií významně vyšší přežití při komfortním perorálním podání a významně nižší toxicitě.

Kazuistika vietnamské dívky



- Žena, 22 let, vietnamka
- Anamnesticky – v rodině bez výskytu závažnějších onemocnění, nekuřačka, alergie na trávy pylu a roztoče.
- Déle než měsíc potíže s dýcháním, kašle, sípe, při menší námaze lapá po dechu, přes noc je to horší, pozoruje tlak na hrudníku, bolesti neudává.

Klinické a zobrazovací vyšetření

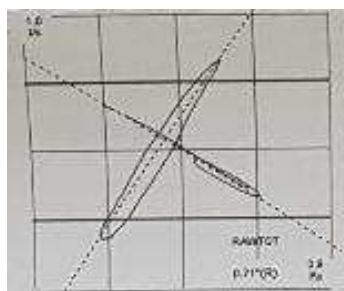
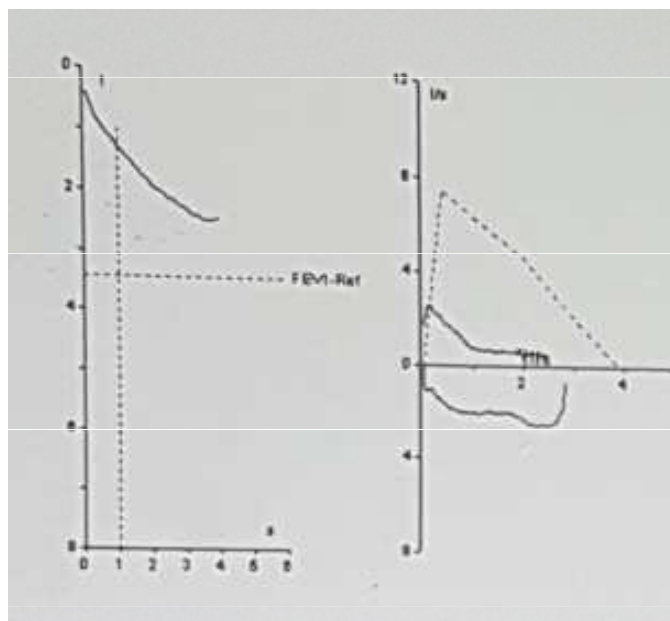


- Klinicky četné pískoty a vrzoty oboustranně.
- CRP 21, KP bez respirační insuficience, ostatní laboratorní vyšetření v normě.
- Nasazena ATB léčba, podány bronchodilatační infuze včetně kortikoidů, bronchodilatační léčba a inhalační kortikoidy
- Do týdne přijata pro nelepšící se potíže

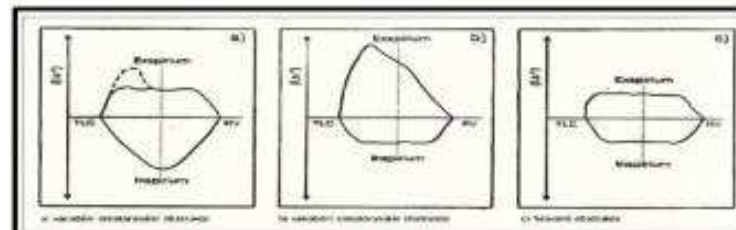
Návrh dalšího vyšetření?

- A) spirometrie a bronchodilatační test
- B) bronchoskopie
- C) CT hrudníku
- D) PET-CT
- E) PET-MR

Spirometrie



Obr. 11: Křivka průtok-objem, typy obstrukcí



Smyčka průtok / objem

Parametr	Jednotka	Náležitá h.	Měřená	%Nál.
VC	l	3.95	3.00	76
ERV	l	1.35	1.03	76
IRV	l		1.12	
IC	l	2.58	1.97	76
IC/TLC	%	51	38	75
FVCex	l	3.95	2.50	63
FEV1	l	3.45	1.25	36
FEV1/FVC	%	84	50	59
FEV1/IVC	%	84	42	49
PEF	l/s	7.43	2.54	34
MEF75	l/s	6.42	1.48	23
MEF50	l/s	4.68	0.65	14
MEF25	l/s	2.26	0.61	27
MEF25-75	l/s	4.18	0.74	18
Aex	l ² /s		2.57	
Parametr	Jednotka	Náležitá h.	Měřená	%Nál.
FRC(TGV)	l	2.81	3.19	113
TLC	l	5.36	5.16	96
VC	l		2.81	
RV	l	1.46	2.16	148
TGV/TLC	%	49	62	126
RV/TLC	%	27	42	152
Raw	kPa/(l/s)	0.30	0.71	236
sGAW	l/kPa/s	1.48	0.44	30

Hospitalizace

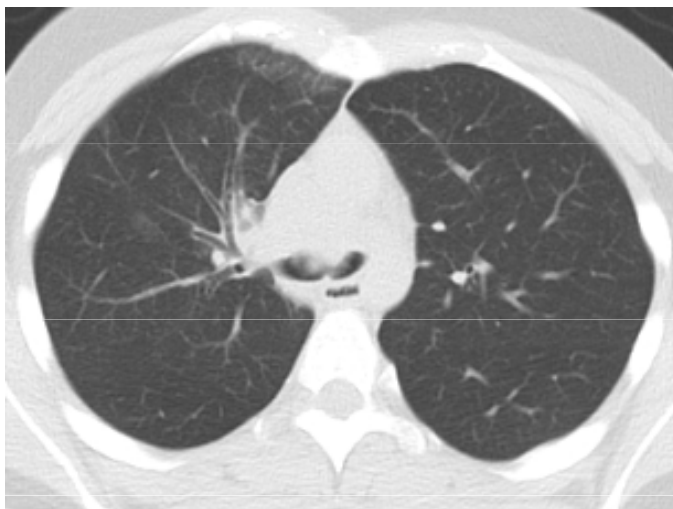
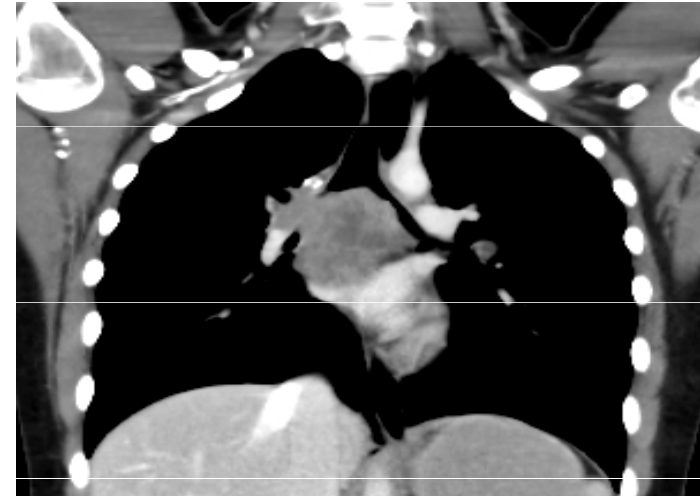
Laboratoř:

- IgE **233** (0-90)
- hCG menší než 2 (0 - 5)
SCCA 0.7 (0 - 1.5)
- AFP 1.08 (0.74 - 7.29)
- CYFRA **7.99** (0 - 3.3)
- NSE **25.5** (0 - 16.3)

Bronchoskopie

- trachea je volná
- hlavní karina není identifikovatelná, je zavzata do hrbolaté na dotyk lehce krvácející infiltrace, která se šíří do obou hlavních bronchů tak, že jsou ze 2/3 obturovány a dorzálně zbývá štěrbina, která umožňuje ventilaci

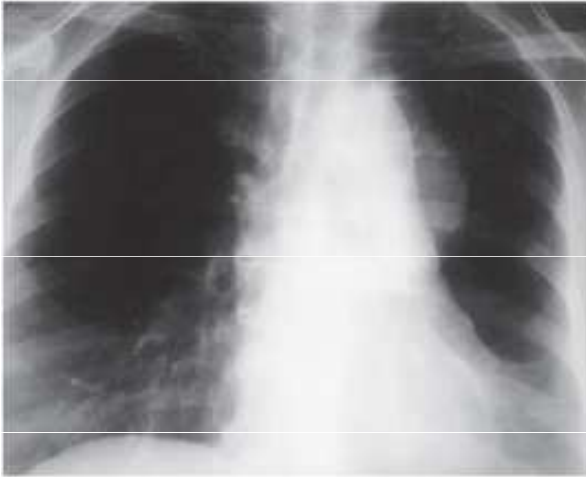
CT hrudníku vstupní



Diferenciální diagnostika?

- A) Lymfom
- B) Germinální tumor (teratom)
- C) Karcinom plic (NSCLC/SCLC)
- D) Karcinoid
- E) Jiný primární plicní tumor

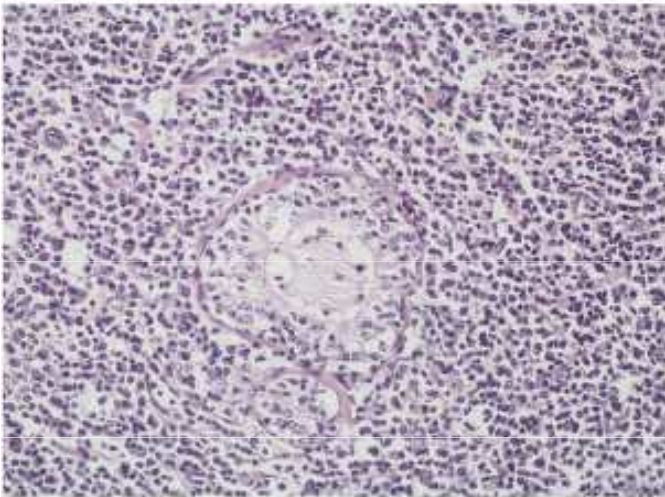
B- lymfom



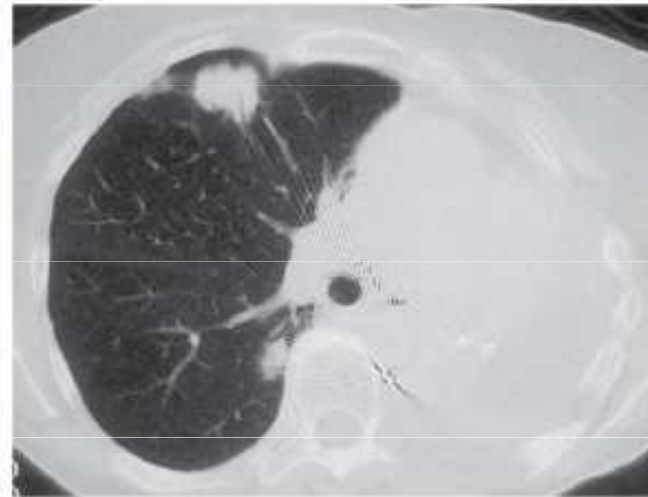
a.



b.



c.



d.

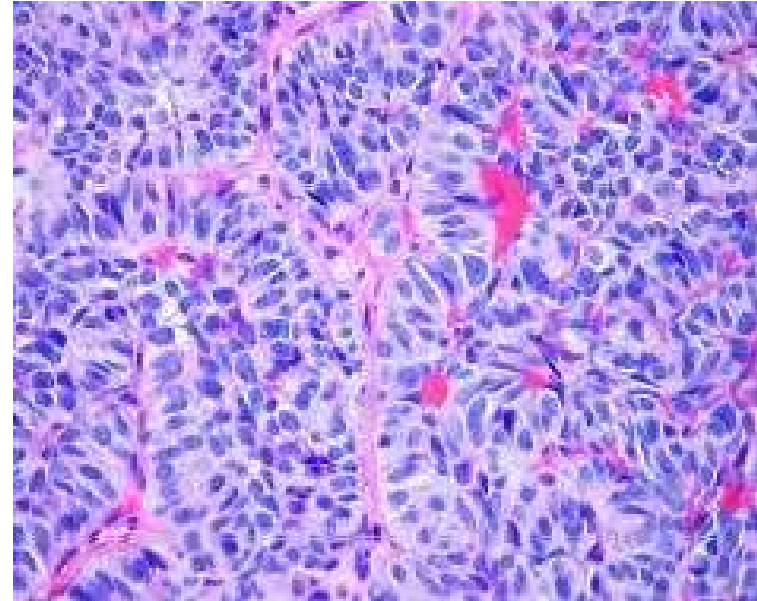
Intrapulmonární teratom

- Vzácný germinální nádor.
- Způsobuje bolesti, kašel a hemoptýzu.
- Základní léčba je chirurgická



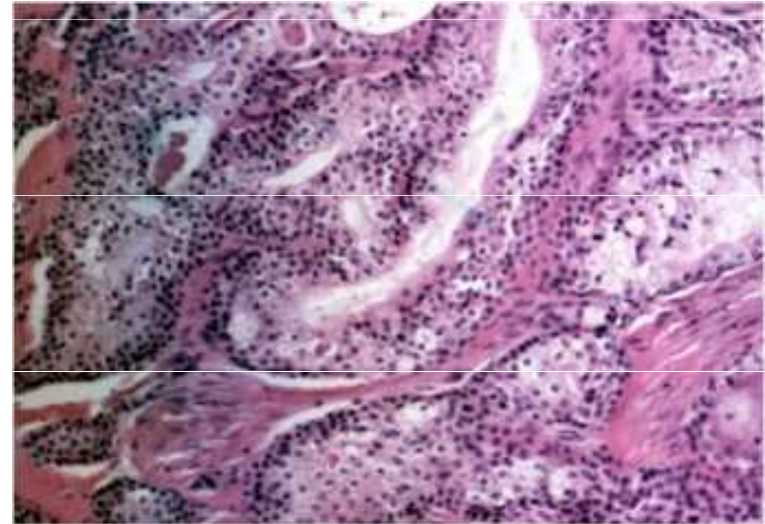
Plicní karcinoidy

- Tvoří cca 1 % plicních nádorů, incidence 0,5-1,5/10⁵.
- Řadí se k maligním plicním nádorům.
- Typické karcinoidy se vyskytují spíše u mladších, atypické u starších.
- Převažuje centrální lokalizace (>80%), zbylé periferně, mohou metastazovat do jater, kostí, mozku, nadledvin a ovarií



Histologie

- nekrotický tumor tvořený dominantně splývajícími skvamózními nádorovými čepy okrskovitě s monocelulární keratinizací. Součástí nádoru jsou řídce roztroušeny světlé buňky s drobnějšími tmavými jádry odpovídající buňkám mucinózním, které jsou pozitivní při barvení na hlen.
- Imuno: p63+, CK5/6+, TTF1-, CD5-, CD117-, CK7+, CK20 fok.+, chromogranin-, synaptofyzin-

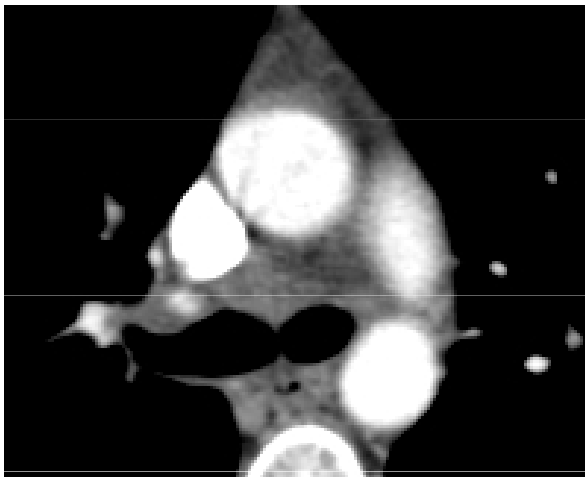
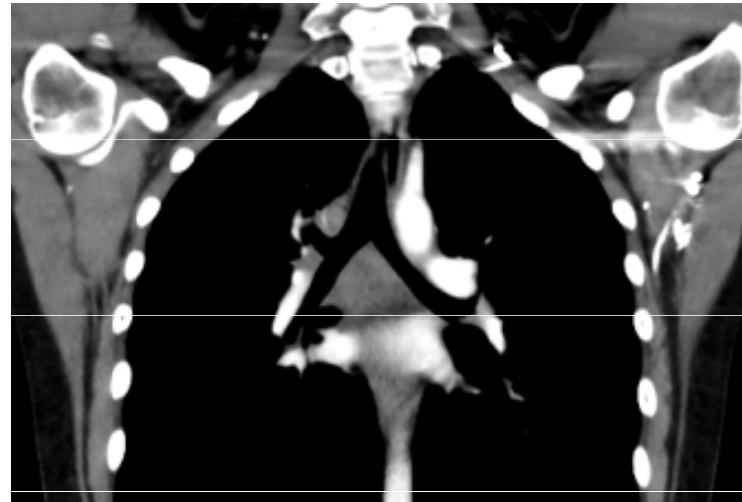


- Závěr: **mukoepidermoidní karcinom (high grade)**

Mukoepidermoidní karcinom

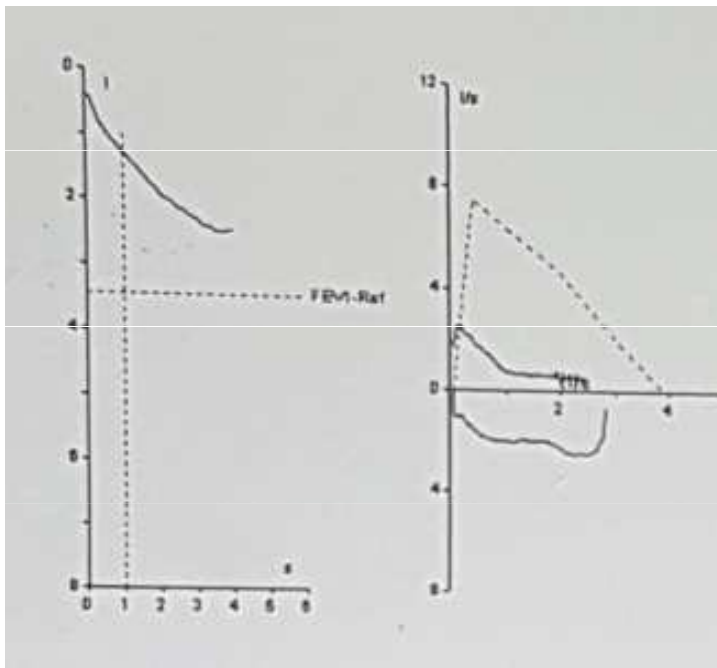
- Vzácný maligní tumor ze slinných žláz (< 1%), vzniká v malých slinných žlázkách bronchů.
- Vyskytuje se u mladých lidí, není spojován s kouřením.
- Symptomy jsou kašel, hemoptýza, bronchitida, pískoty, teploty, bolesti na hrudníku a proto bývá často diagnostikován jako astma, CHOPN nebo pneumonie.
- Histologicky se rozlišuje na low-grade a high grade.
- Léčba – podobná jako NSCLC, nejlépe operace.
- Prognóza: 95% pacientů s low-grade přežívá 5 let, u high grade je 5-leté přežití < 10%.

CT regrese po chemoradioterapii

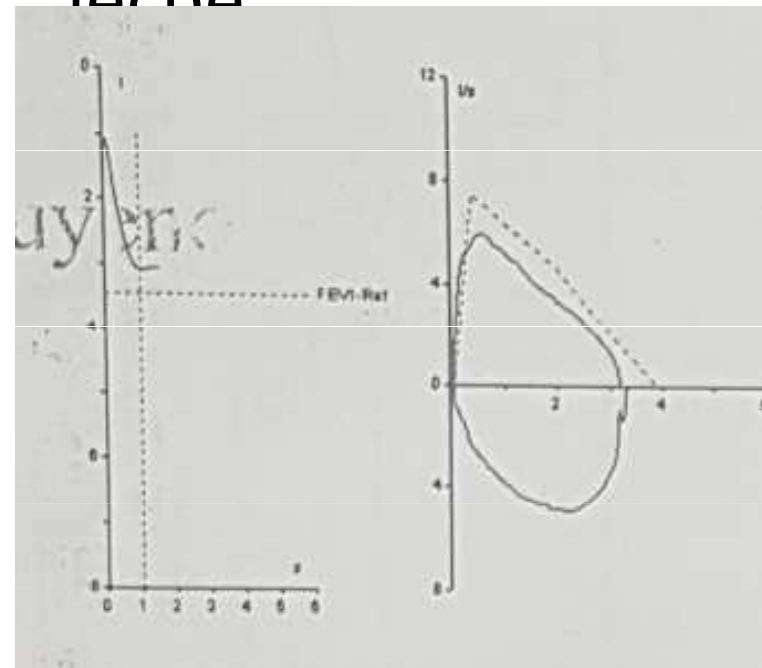


Spirometrie před a po léčbě

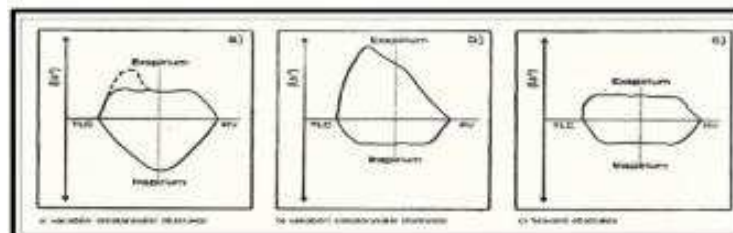
- Před léčbou



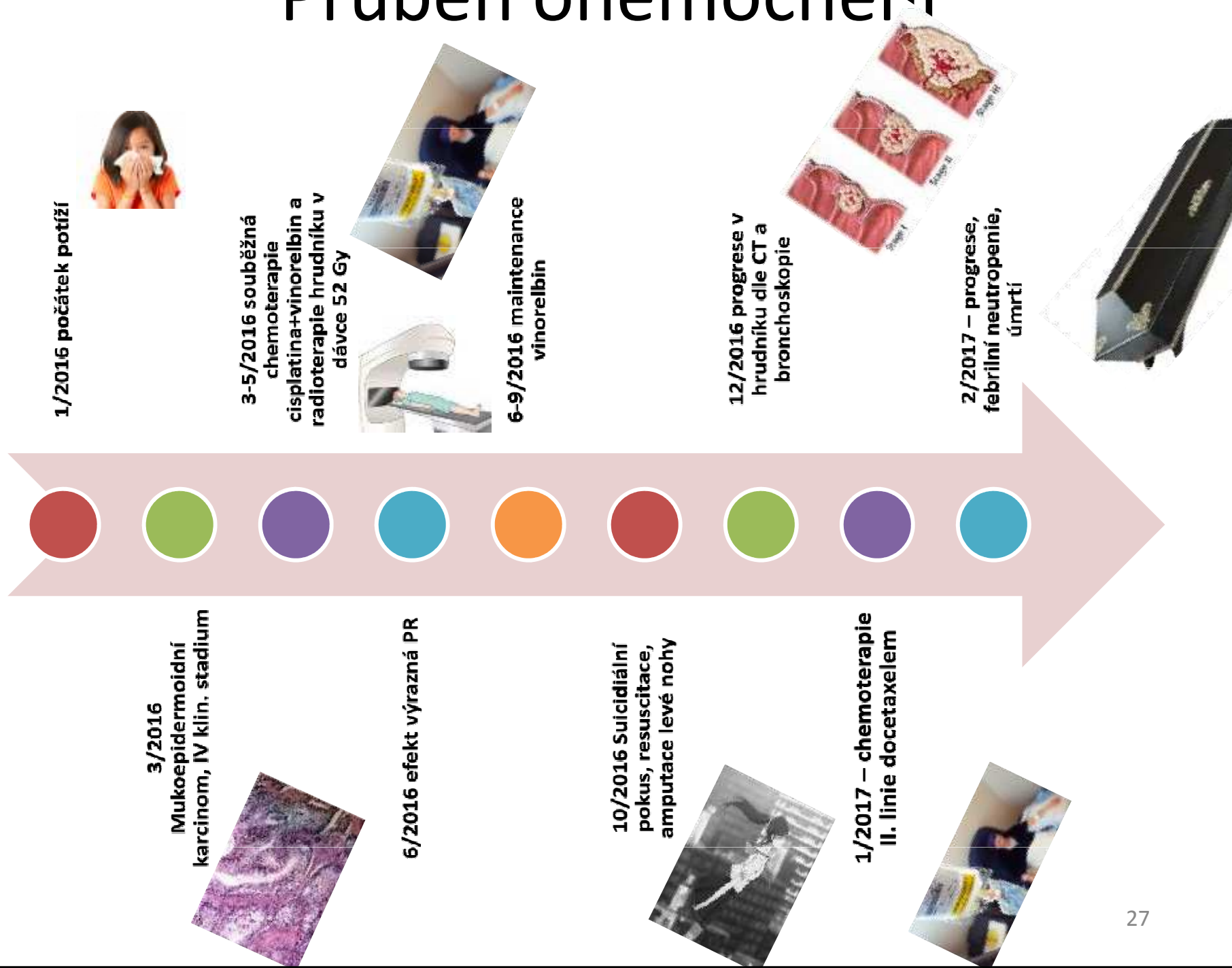
- Po kombinované léčbě



Obr. 11: Křivky průtok objem, typy obstrukcí



Průběh onemocnění



Závěr

Uvedená kazuistika ukazuje případ maligního nádorového onemocnění v dýchacích cestách, který klinicky připomíná obstrukční nemoc – astma bronchiale. Ukazuje na nutnost myslet na toto onemocnění a provést vyšetření k jeho vyloučení v rámci počáteční diferenciální diagnostiky, zvláště při přetrvávajících potížích při nasazené bronchodilatační léčbě.