

Nádory pleury

Jakubíková Lenka

Klinika nemocí plicních a TBC

FN Brno, LF MU

Benigní nádory pleury

- mezenchymální původ – ze submezoteliální vrstvy
- je **10x vzácnější** než maligní
- jasné vymezení jednoho uzlu

Histologicky :

fibrom, lipom, myom, fibrolipom,
lymfangioendotheliom, neurom, chodnrom,
osteofibrom, angiom ...

Maligní mezoteliom - definice a historie

- Mezoteliomy jsou nádory serózních blan – vznikají z pleury, peritonea, perikardu, tunica vaginalis testis a ovariálního epitelu.
- Je jeden z nejmalignějších a nejhůře ovlivnitelných nádorů.
- Poprvé r.1767 –zmíněn nádor pohrudnice , podrobnější popsán Laennecem r.1819, první morfologický popis ve Wagnerově zprávě 1870.
- Biggs r. 1890 použil termín endoteliom plery
- Eastwod a Martin r.1921 upřesnili jako mezoteliom

Epidemiologie

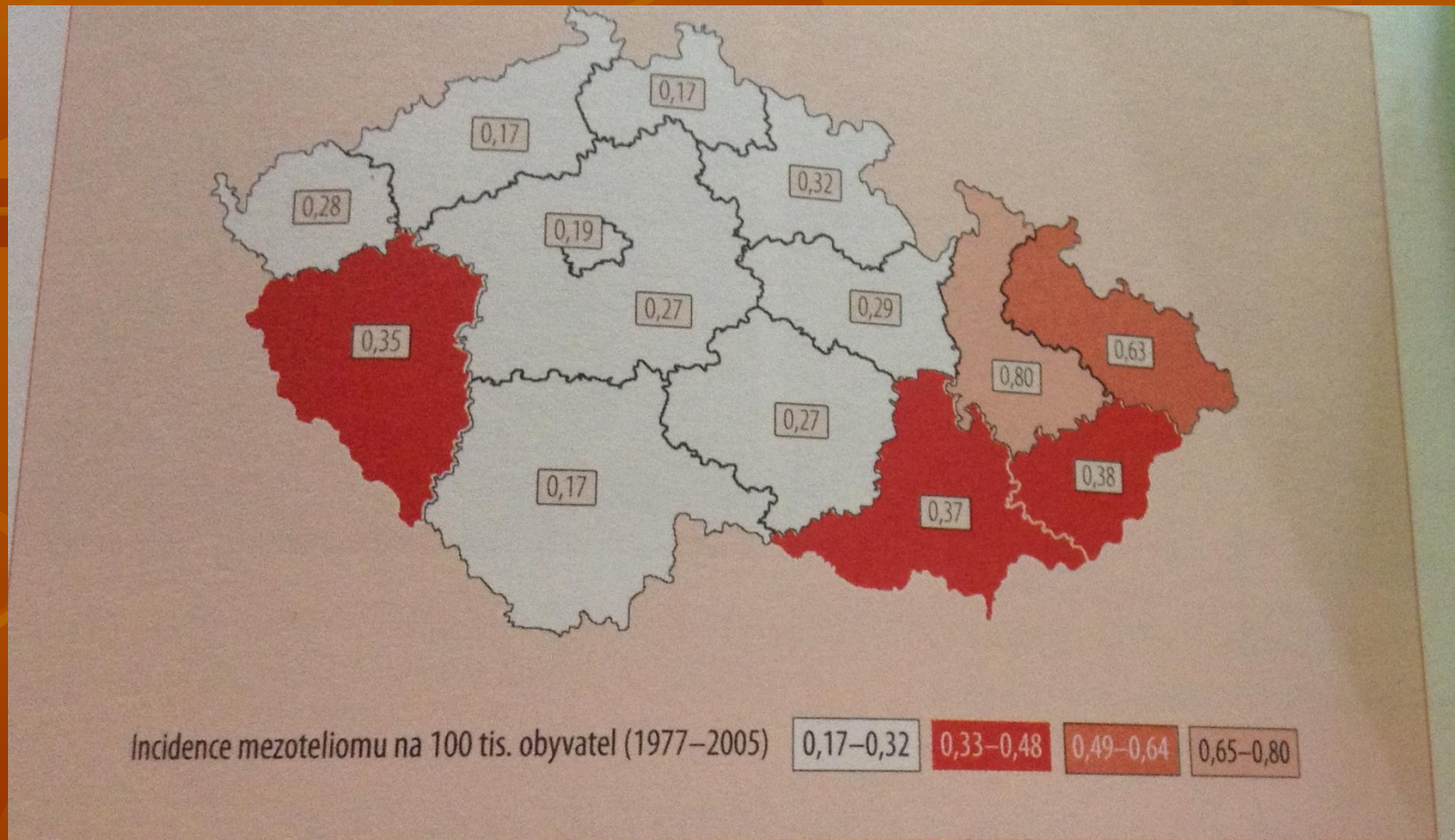
- mezoteliom představuje 0,1 – 0,2% všech nádorů
- 80% mezoteliomů vzniká v pleurálním prostoru
- incidence u žen 1 – 2,5 / 1 mil., u mužů odhad 10 – 60 / 1 mil.
- prevalence u mužů 2 – 4 : 1
- maximum výskytu mezi 55. – 60. rokem věku

- Do roku 1900 popsáno asi 100 případů difuzního mezoteliomu pleury
- Asociace s azbestem popsána až r. 1943 Wedlerem.
- Průkazné práce o vlivu azbestu uvedeny r. 1963 Wagnerem a Smithersem

Etiologie a rizikové faktory

- U 50-80% nemocných zjištěna expozice azbestu
 - Perioda latence 20 – 40 let
 - U 20 – 50% nemocných bez zřejmé expozice azbestu – při histol.vyš. identifikována azbestová vlákna (ale menší množství než u profesionální expozice)
-
- Možnost vzniku mezoteliomu i u krátkodobé náhodné expozici azbestu
 - Severoafričtí horníci pracující více než 10let v dole na krocidolit – onemocněno jen 4,5%.

Incidence maligního mezoteliom



- Od 60.let do 80.let minulého století se výskyt mezoteliomu zvýšil u mužů 3,5krát a u žen 1,4krát.
- Od 70.let zavedena regulace spotřeby a využití azbestu – očekáváme vliv na pokles incidence mezoteliomu až po roce 2020.

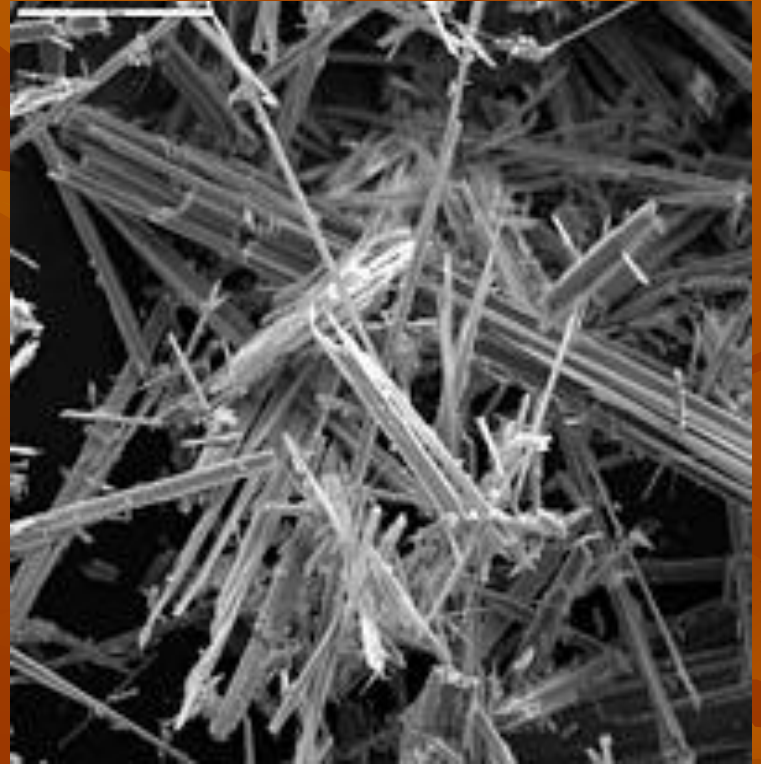
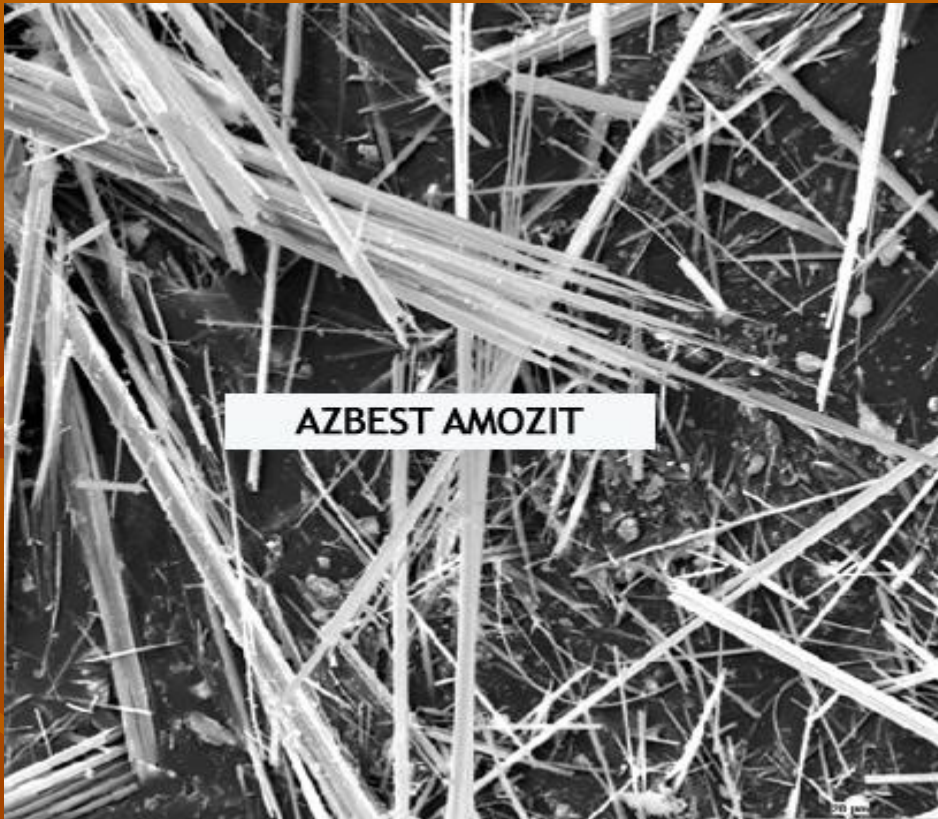
- Pracovně je v současnosti exponováno azbestu asi 125 miliónů lidí.
- Vysoký výskyt nádoru je zaznamenáván v Turecku, významný vzestup hlásilo Dánsko.
- Nejvýznamnější zdroj expozice :
azbestocementová krytina na střechách, žáruvzdorné izolace v budovách, vysokotlakové desky, těsnění k součástem strojů pracujících za vysokých teplot, brzdové obložení, těsnění a izolace v dopravních prostředcích, vodovodní a kanalizační potrubí.

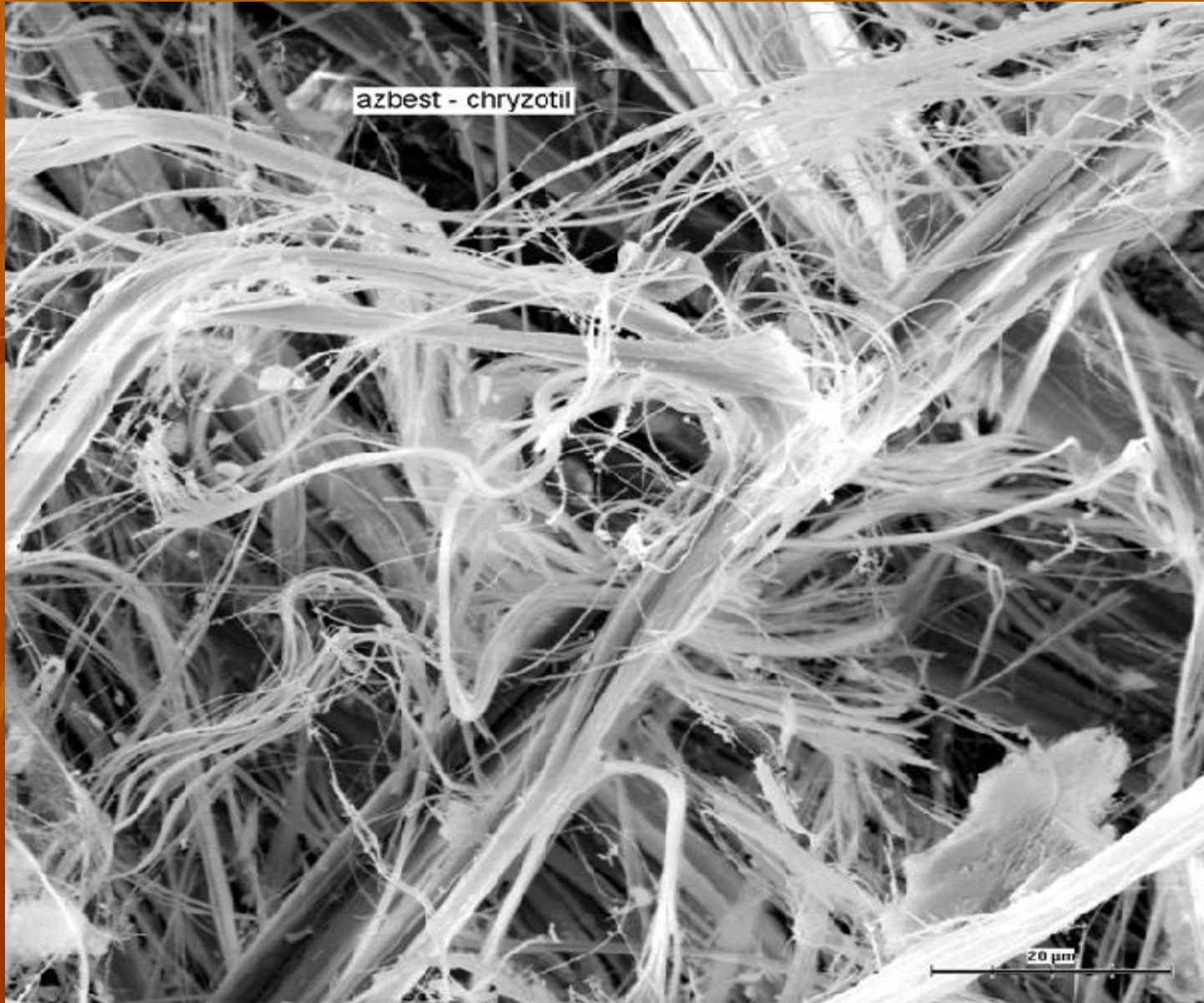
Typy azbestu

- Karcinogenní účinek azbestu je více důsledkem jeho **fyzikálních** vlastností než chemické struktury.
- **Azbest (osinek)** je minerál ze skupiny **silikátů** vyskytující se v přírodě ve 2 hlavních formách:
 - **serpentina (chryzotil = bílý azbest)** nejméně nebezpečný, ale nejširší využití
 - forma **amfibolická** : **krocidolit - modrý azbest**
amosit – hnědý azbest,
aktinolit , tremolit , anthofilit

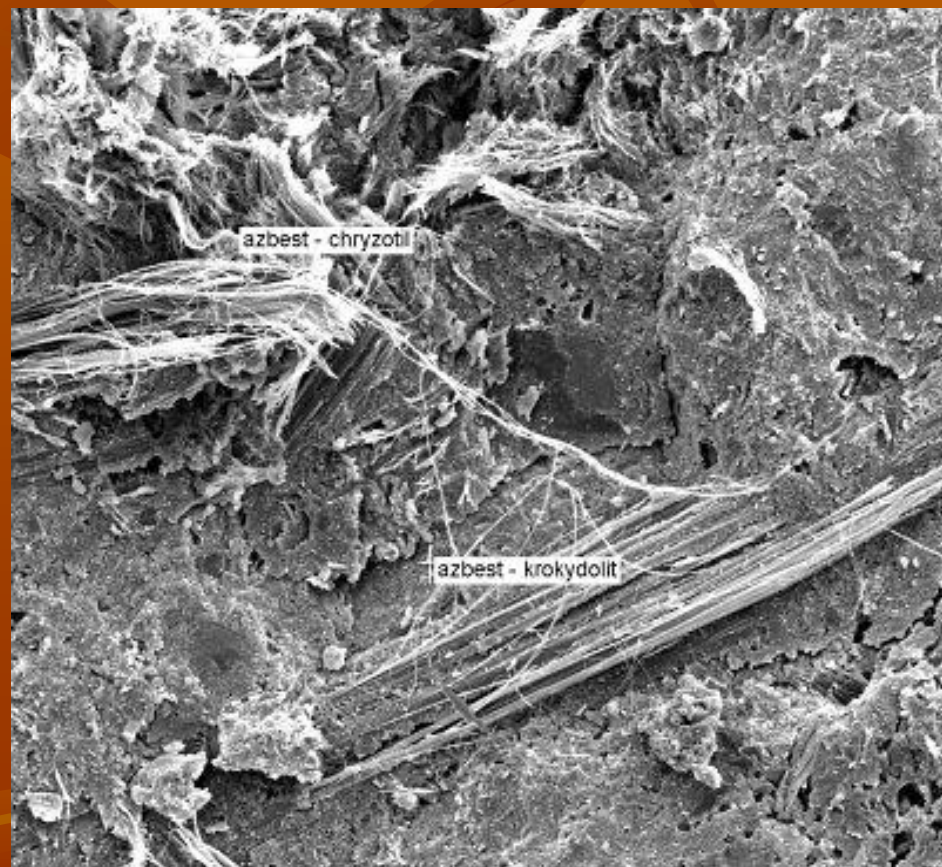
Patogeneze vzniku mezoteliomu

- Vlákniťa struktura všech azbestových minerálů – délka mnohonásobně převyšuje průměr (tloušťku).
- Chrysotil – fibrily v průměru od 0,02 μm
- Krocidolit – fibrily do 0,1 μm
délka vlákna dosahuje až několika desítek mm
- azbestová vlákna delší než 15 μm nedokáže eliminovat ani mukociliární transport ani fagocytózou alveolárnímio makrofágy





■ krocidolit



■ Nejvíce kancerogenní jsou amfibolické formy azbestu

■ **respirabilní vlákno** – nejsnáze způsobující

fibroprodukcí : délka : průměr $> 3:1$

průměr vlákna $< 3 \mu\text{m}$

délka vlákna $> 5 \mu\text{m}$

- Respirabilní azbestové vlákno se dostává do malých dýchacích cest –absence řasinkového epitelu – do alveolů --- vstupuje do plic – aktivace makrofágů, lyzosomální enzymy + cytokiny --- vznik zánětlivé reakce až fibroza perzistující řadu let po ukončení expozice
- Azbestová vlákna vykazují **pleurotropii** –tj. schopnost migrovat k pleuře a subpleurálně se akumulovat
- Mezotelové bb. jsou až 10krát citlivější k poškození azbestem než epiteliální buňky.

respirabilní azbestové vlákno

tkáňová

zánětlivá reakce

fibroza

nitrobuněčná úroveň

deregul. c-sis onkogen

alveol. makrofágů

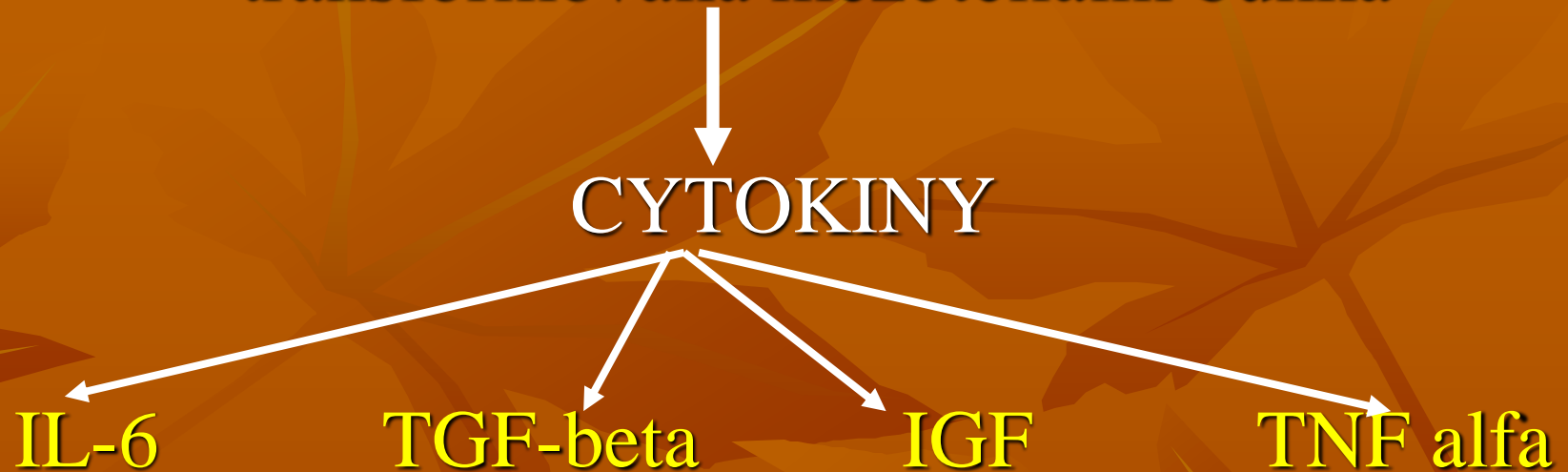
(PDGF)

volné kyslíkové radikály

buňky mezotelu

poškození DNA,
mutageneze, exprese
onkogenů

transformovaná mezoteliální buňka

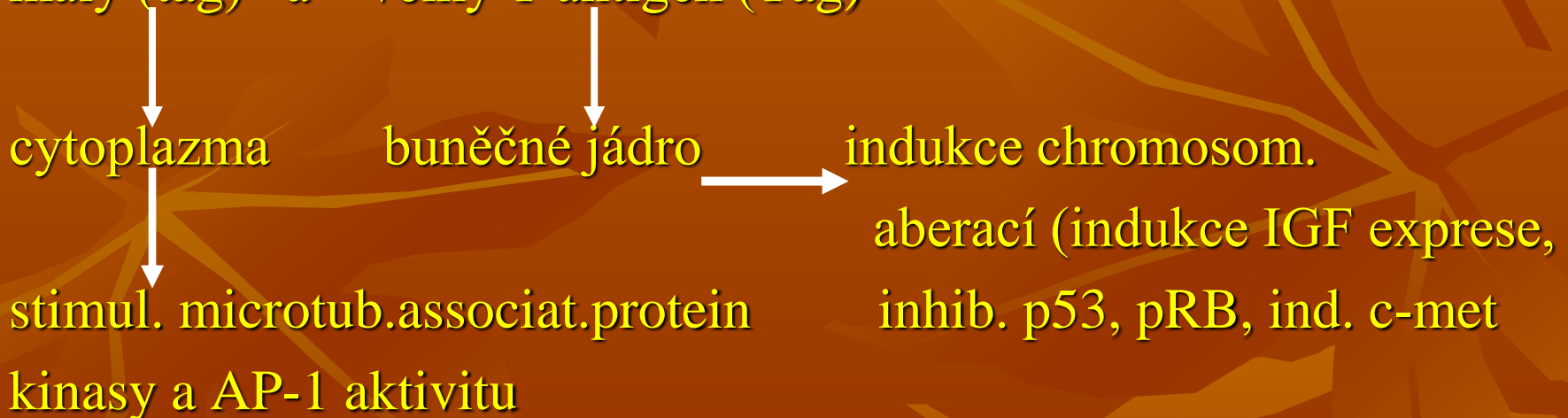


Snižují protinádorovou obranyschopnost
individuální riziko po expozici azbestu
vztah ke genetickému polymorfismu
metabolických genů GSTM-1 a NAT-2

Kouření - potencuje kancerogenní působení azbestu

- U 20 – 50% nemocných bez zřejmé expozice azbestu – při histol.vyš. identifikována azbestová vlákna (ale menší množství než u profesionální expozice)
- Možnost vzniku mezoteliomu i u krátkodobé náhodné expozici azbestu
- Severoafričtí horníci pracující více než 10let v dole na krocidolit – onemocněno jen 4,5%.

- rizikové profese – lodní průmysl, elektrikáři, topenáři, tesaři, svářeči, instalatéři
- **Zeolit** = půdní silikát (Anatolská oblast Turecka), erionit
- **SV40** – simian virus – DNA virus – malý (tag) a velký T antigen (Tag)



sekvence SV40 nalezena u 29 z 48 (60%) vzorků mezoteliomu

- Vlákna retinovaná v plicní tkáni jsou holá
později se vytvoří obal --- vznik
azbestových tělísek.

- Detekce ze **sputa** a hlavně
z **BAL**, pokud se uvolní z
tkáně na povrch epitelu
dýchacích cest a do
bronchiálního sekretu



Histopatologie mezoteliomu

- vznik z mezodermy, ale může mít i diferenciaci epitelovou --- 3 základní typy
 - * EPITELOIDNÍ mezoteliom
 - * SARKOMATOIDNÍ mezoteliom
 - * SMÍŠENÝ neboli bifázický typ

Aneuploidie

časté delece a translokace chromosomů 1p22, 3p21, 6q14-q21, 6q16-q21, 6p21-q23, 6q25...

(Yates, 1997; Carbone, 1994, DeVita, 2005; Boccheta, 2003; Klein, 2002)

vyčleněné podtypy

- dezmozplastický
 - papilární
 - adenomatoidní
 - trabekulární
-
- **lokalizovaný** a **difúzní** typ mezoteliomu

Epiteloidní mezoteliom - nejčastější

předstváje asi 60% všech mezoteliomů

- prognosticky lepší
- Nutné odlišení od benigních zánětlivých procesů s **mezoteliální hyperplazií**, od metastazujícího adenokarcinomu plic, vaječníků, žaludku, ledvin i prostaty

pozit. markery: calretinin, cytokeratiny CK 5/6, WT-1, D2-40

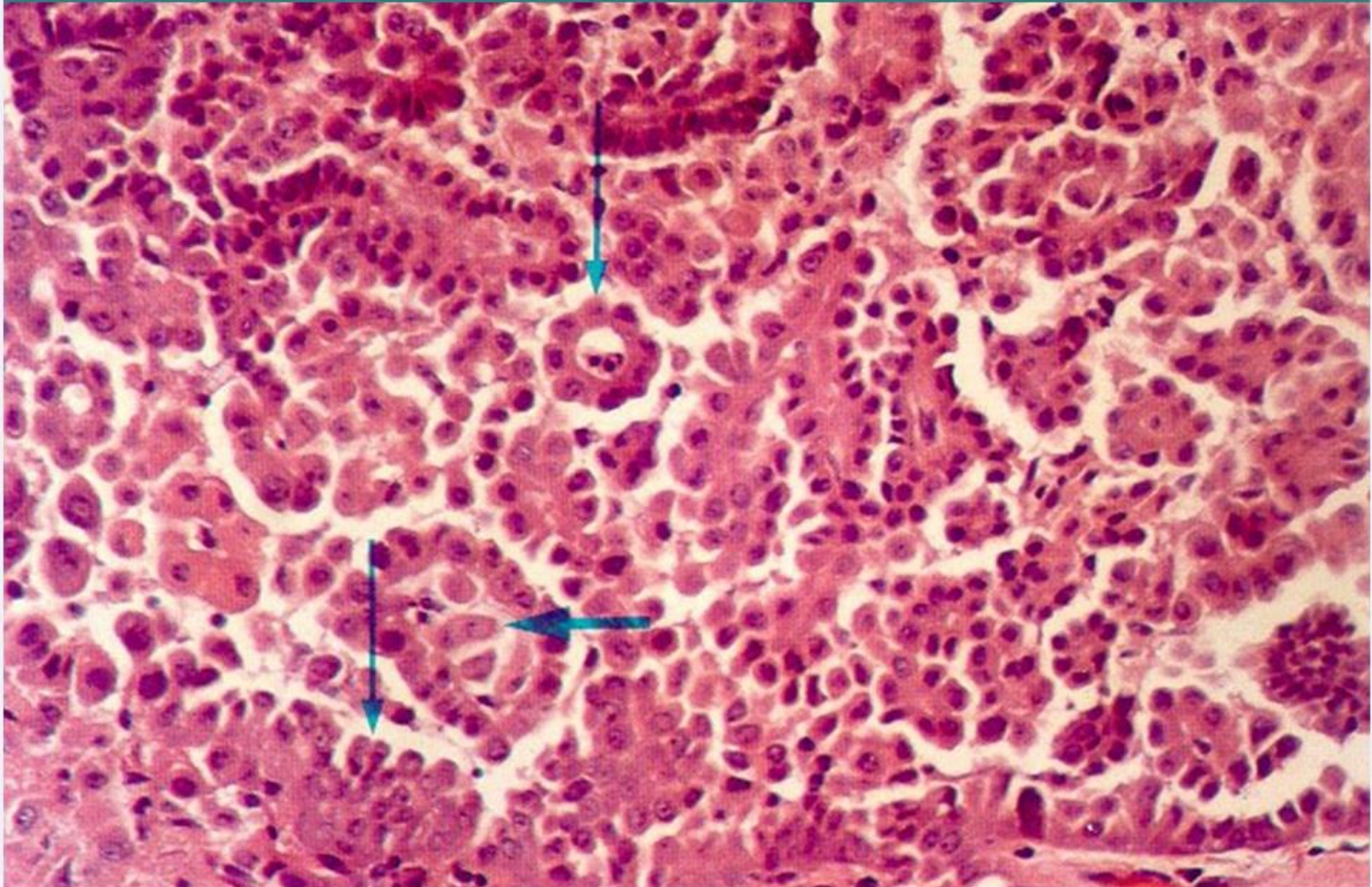
negat. markery: CEA, MOC-31, B72.3, Bg8, BerEP4, TTF-1, CD 15 nebo p63

Fibrosarkomatozní mezoteliom

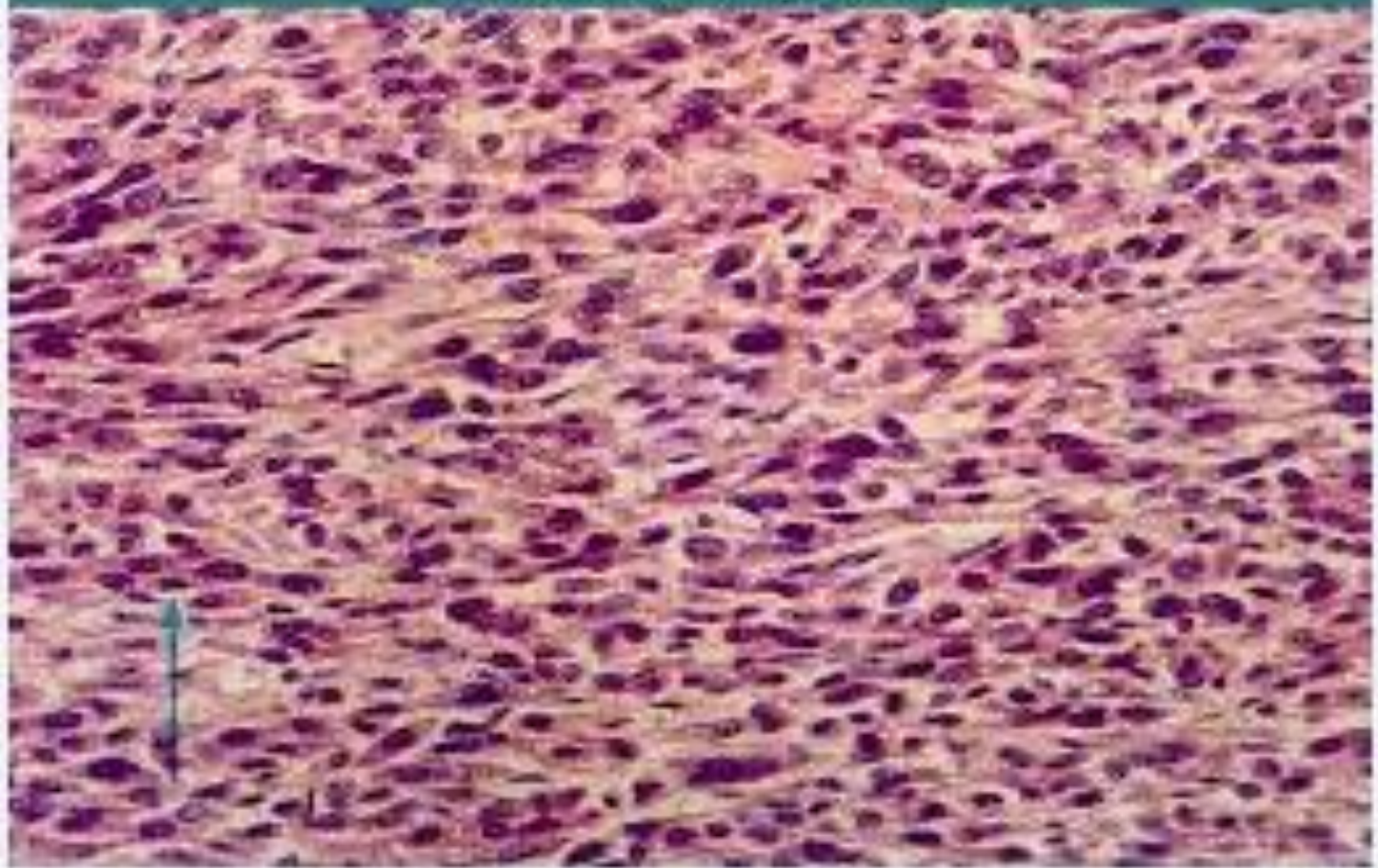
odlišení od:

- fibrosarkom,
- maligního fibrózní histiocytom
- maligního schwanom,
- synoviální sarkom
- hemipericytom

Mezoteliom



Mezoteliom pleury



Diagnostika mezoteliomu

- **Skiagram hrudníku** v zadopřední a bočné projekci
- Evakuace pleurální tekutiny – pak CT hrudníku (umožnění lepšího zhodnocení nádorové léze)
- **CT hrudníku** – nepravidelné nebo uzlovité ztluštění pleury, kalcifikace, posouzení LU mediastina

Diagnostika mezoteliomu

- **Magnetická rezonance** – lépe posoudí prorůstání do hrudní stěny, bránice či perikardu
- **Sonografické vyš.**- umožní spolehlivě punktovat výpotek menšího rozsahu
- **Bronchoskopie** – zpravidla negativní, ale měla by být vždy provedena!
- Vyšetření **pleurálního výpotku** –makroskopicky bývá hemoragický. Může být značně viskozní (kys. hyaluronová).

Diagnostika mezoteliomu

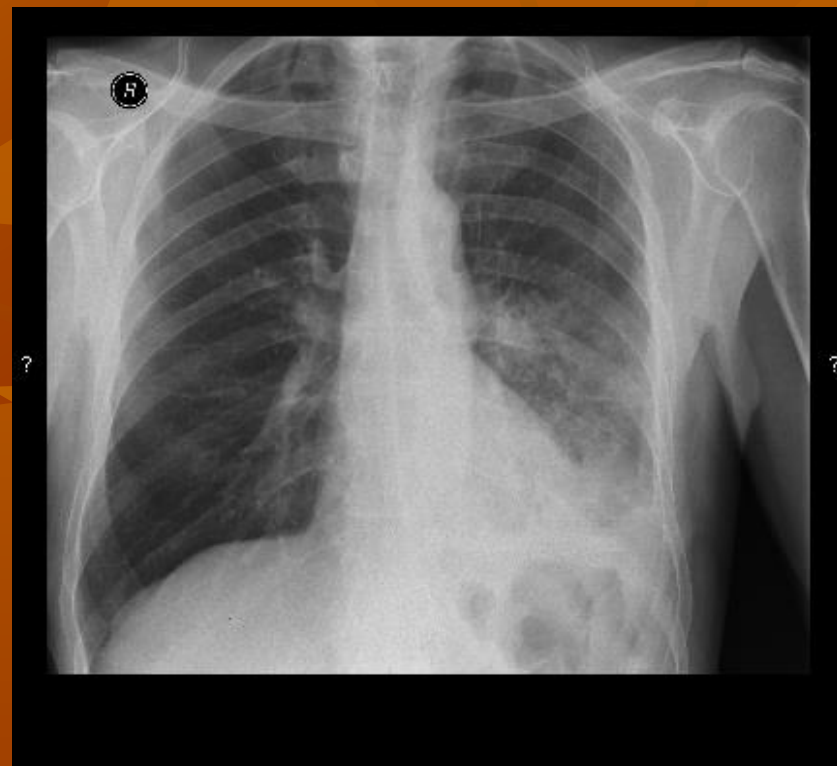
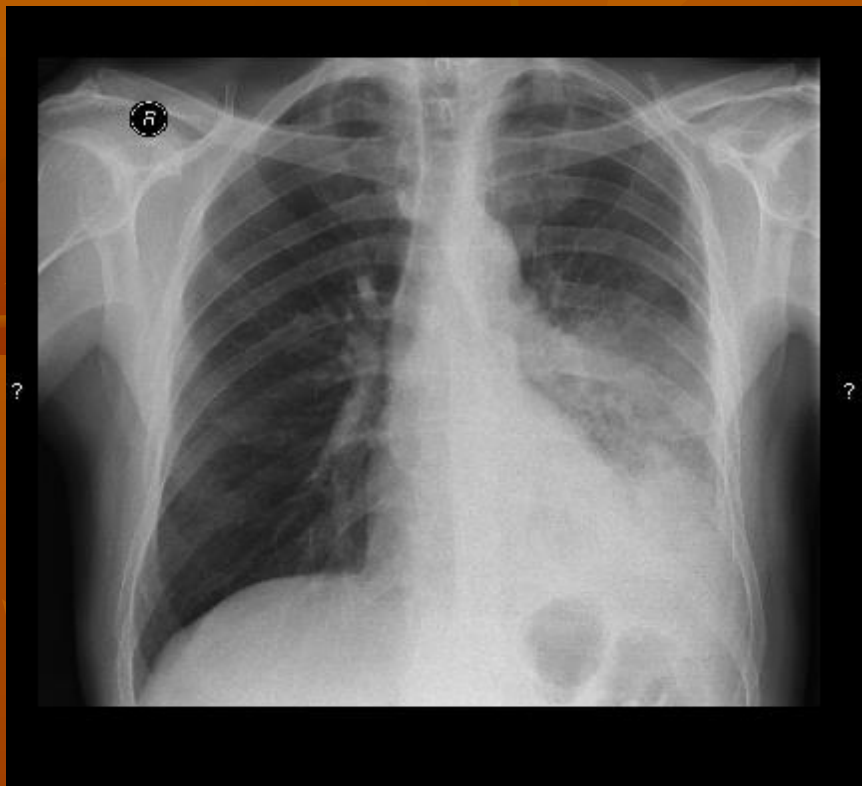
VYŠETŘENÍ PLEURÁLNÍHO VÝPOTKU –

- makroskopicky bývá hemoragický
- může být značně viskozní (kys. hyaluronová)
- cytologické vyš. – aktivované mezotelie – není snadné odlišit od nádorových buněk

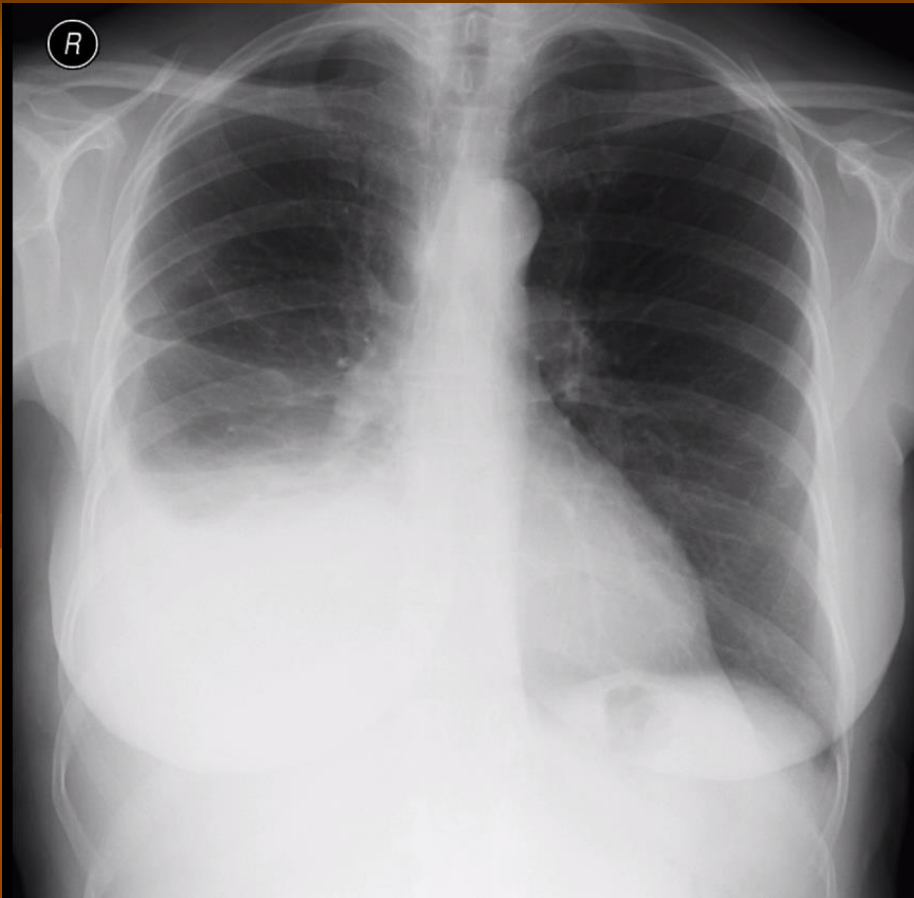
Diagnostika mezoteliomu

- Nutná histologie k jednoznačnému stanovení dg.
 - punkce transtorakálně pod CT
 - biopsie videotorakoskopicky
 - biopsie torakotomicky (zřídka)

Mediastinoskopie a PET/CT před extrapleurální pneumonektomií



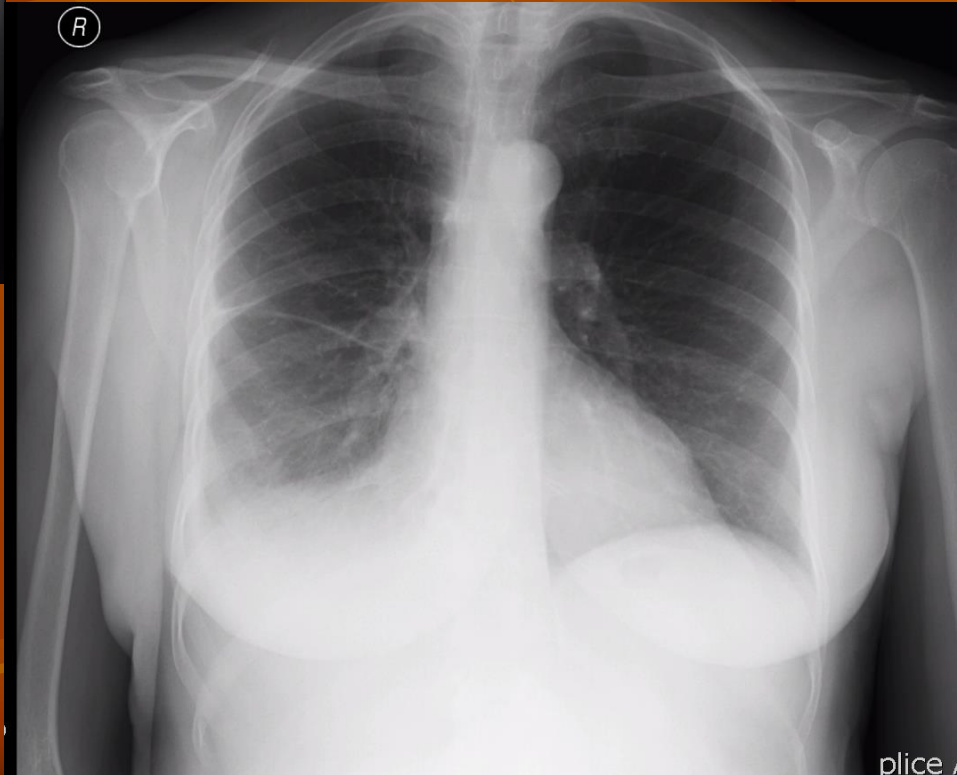
75-letý pacient s mezoteliom vlevo, částečná regrese po již druhém cyklu chemo v kombin. pemetrexed + cisplatin

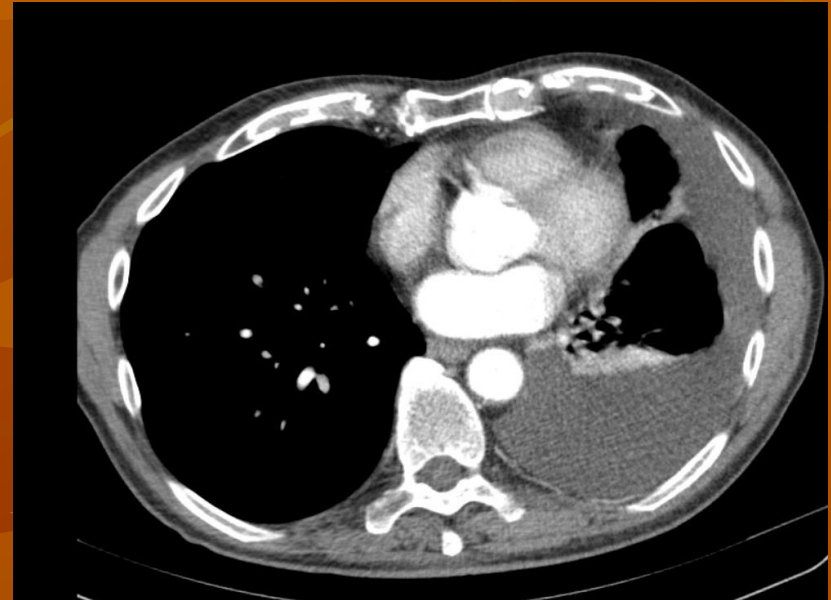
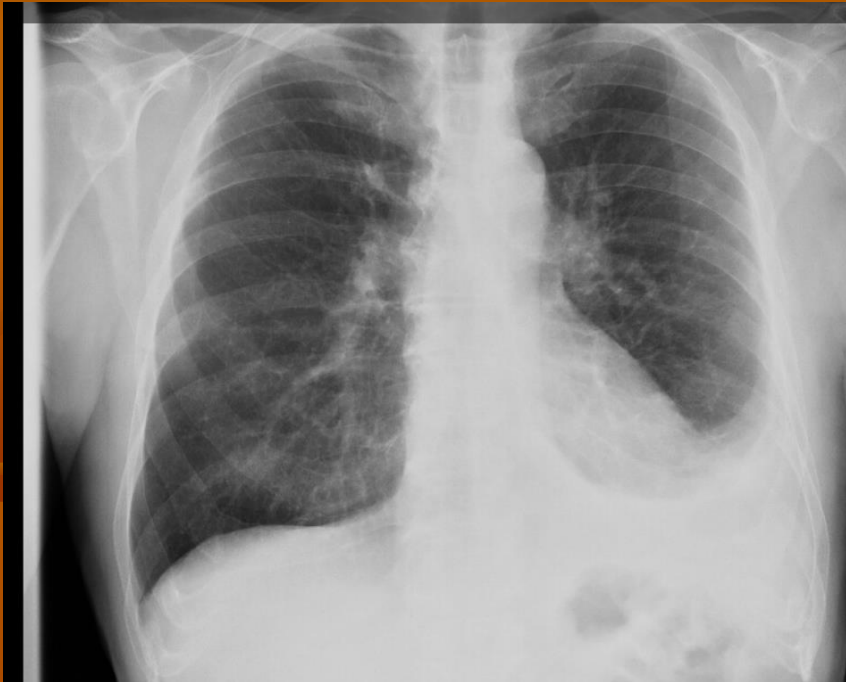


Před léčbou



Po léčbě

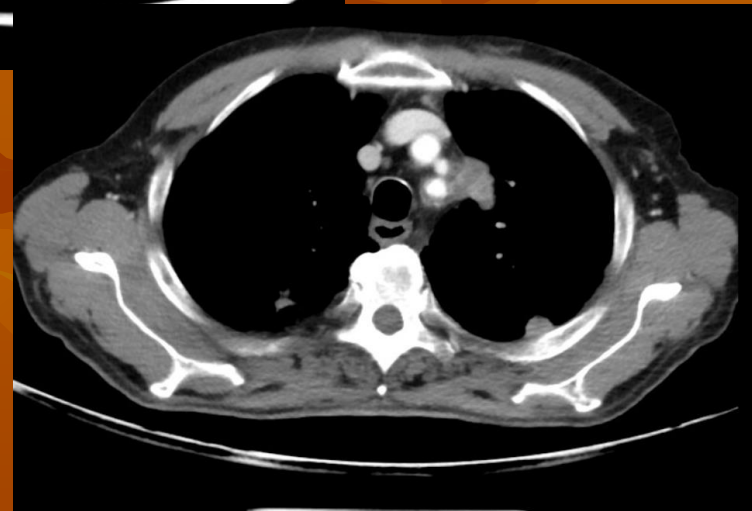
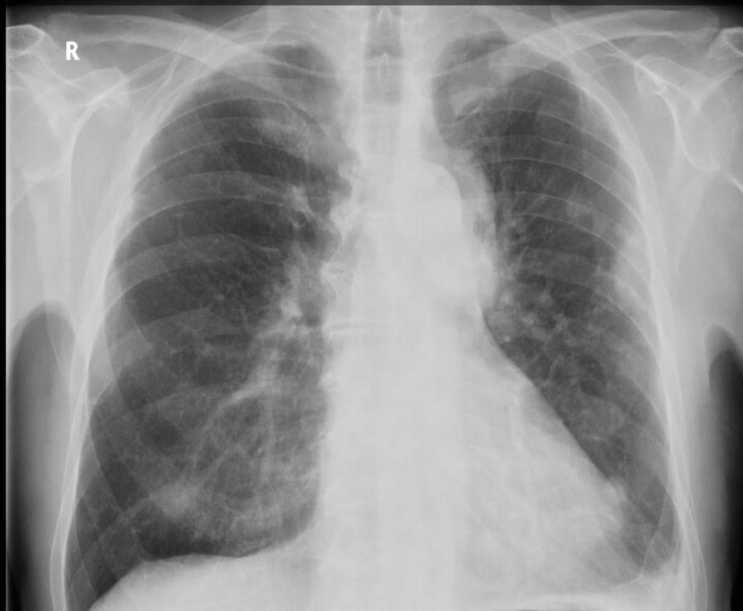




Maligní mezoteliom pleury

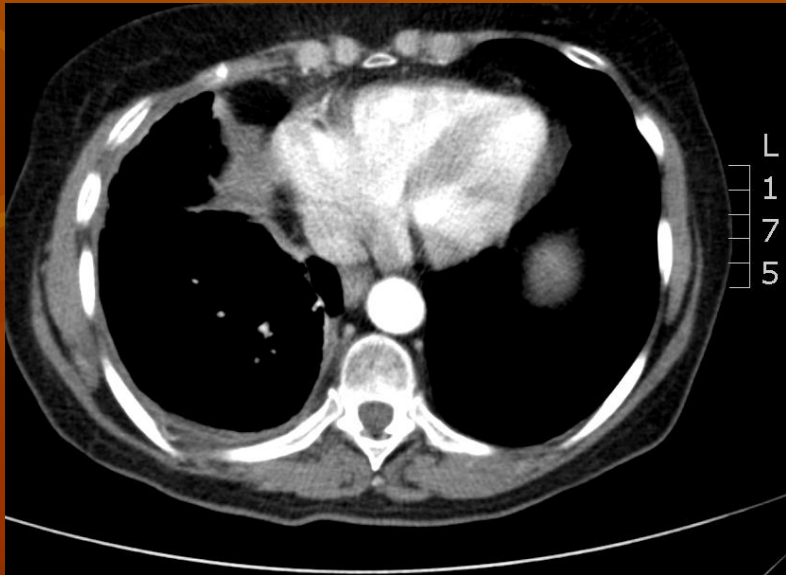
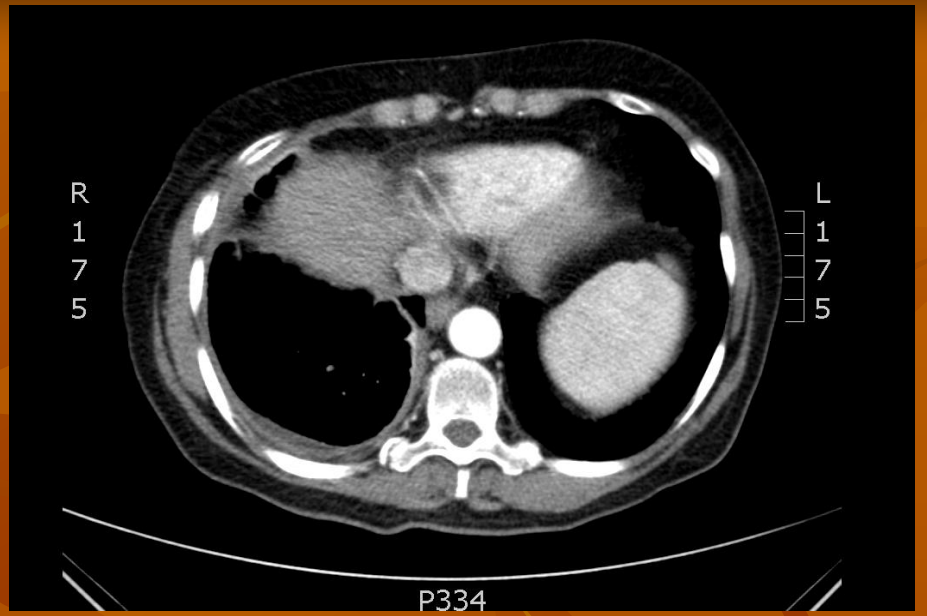
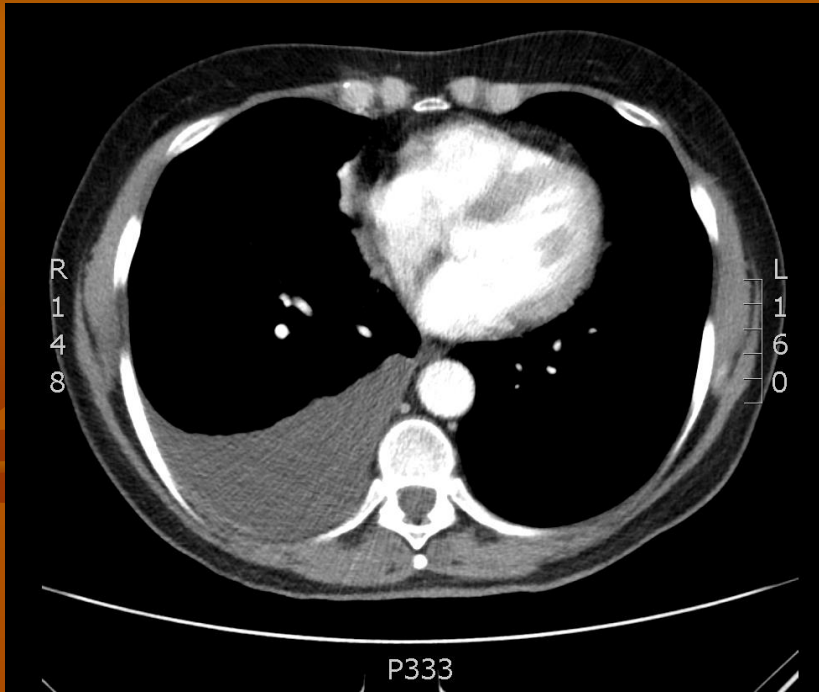
- dg. histologicky 26.7.2017 z biopsie pleury při pleuroskopii (maligní mezoteliální proliferace)
- stabilní po dobu 15 měsíců (nepřál si léčbu)
- od 3/19 progrese postižení pleury + bilat hilová lymfadenopatie - T4N3M1a, klin stadium IV

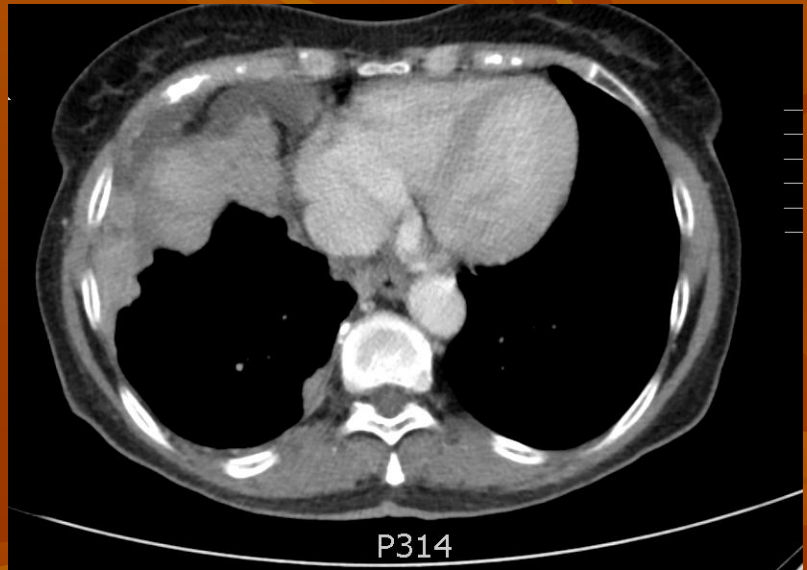
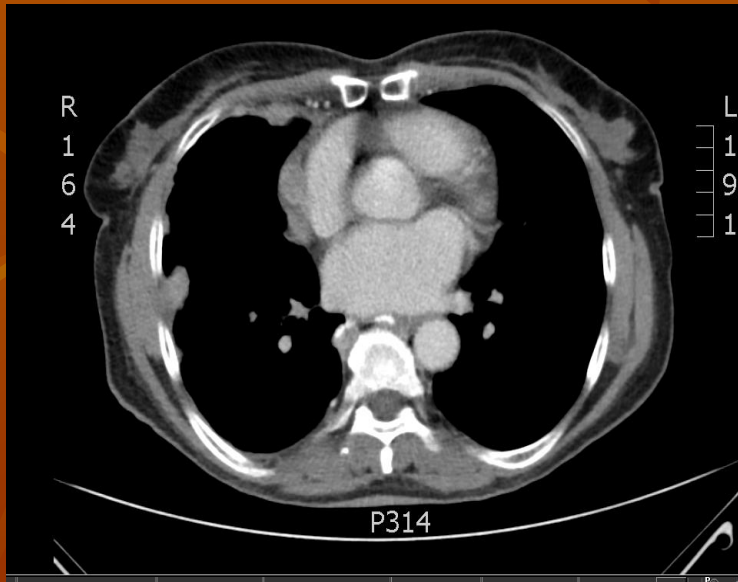
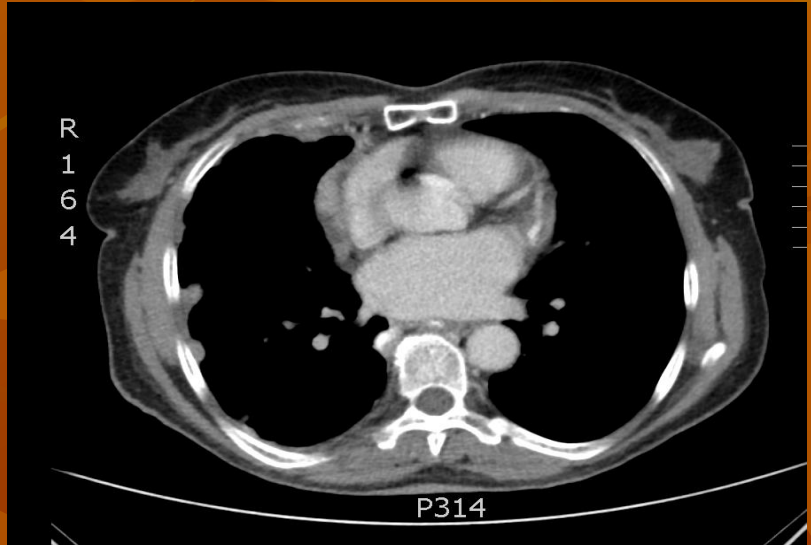
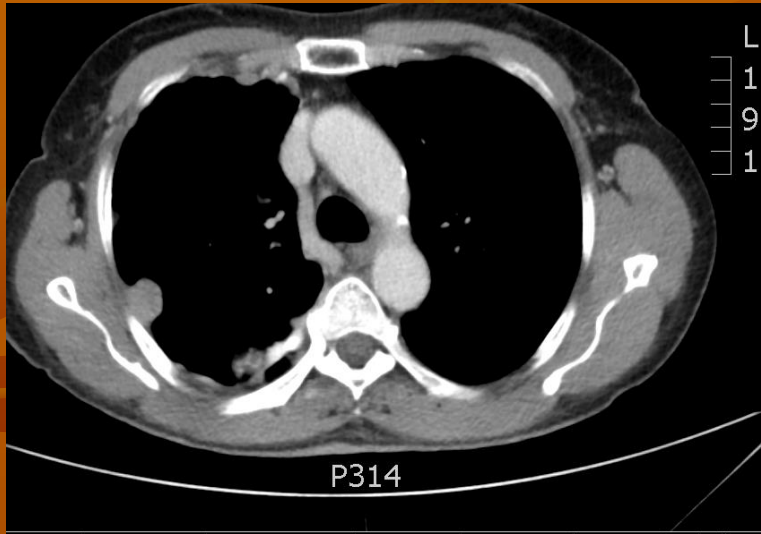


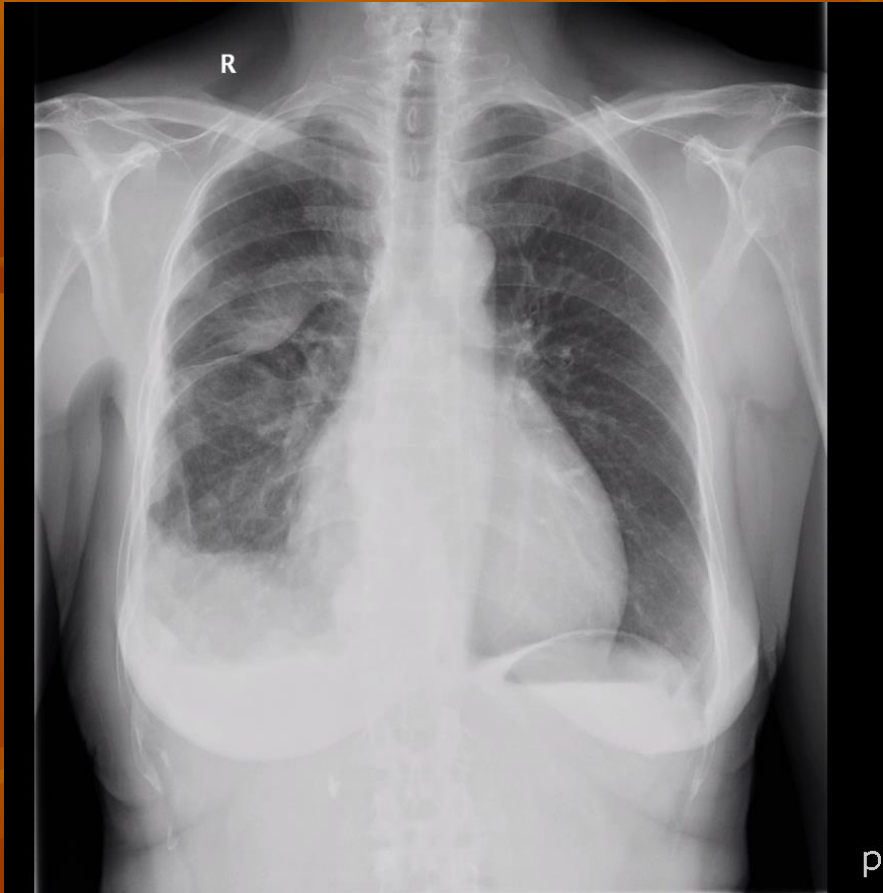


- od 3/19 progrese postižení pleury + bilat hilová lymfadenopatie - T4N3M1a, klin stadium IV









Klinické příznaky

- Celkové (15 – 30%)

slabost, únava, ztráta váhy

- Lokální

dušnost (80%), kašel (60%), bolest na hrudi

(40%)

- Paraneoplastické

IGF – hyperglykémie

TNF alfa – váhový úbytek

- 60-65% případů mezoteliomu se nachází v pravém hemitoraxu

Souvislost s anatomickou stavbou dýchacích cest -

- větší dispozice azbestových respirabilních vláken v pravé plíci

- 5% případů je přítomno bilaterální postižení

Solubilní peptidy podobné mezotelinu (SMRP)

- **Mesothelin-related peptid** – zvýšení u epiteloidního a bifazického MMP
- **OSTEOPONTIN** – glykoprotein s vazbou na integrinové a CD44 recept. Vhodný k odlišení benigních pleurálních změn způsobených expozicí azbestu
- **Solubilní megakaryocyty potencující faktor (MPF).**

Senzitivita se udává od 16 do 80 %

Mezoteliom klasifikace TNM

TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE

T - Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

T1 nádor postihuje stejnostrannou parietální pleuru, s nebo bez fokálního postižení viscerální pleury

T1a nádor postihuje stejnostrannou parietální (mediastinální, diafragmatickou) pleuru, bez postižení viscerální pleury

T1b nádor postihuje stejnostrannou parietální (mediastinální, diafragmatickou) pleuru, s fokálním postižením viscerální pleury

T2 nádor postihuje jakýkoliv povrch stejnostranné pleury, nejméně s jedním z následujících znaků:

- splývající nádor viscerální pleury (včetně fisury)
- postižení svaloviny bránice
- postižení plicního parenchymu

T3¹⁾ nádor postihuje jakýkoliv povrch stejnostranné pleury, nejméně s jedním z následujících znaků:

- postižení fascia endothoracica
- průnik do tuku mediastina
- solitární ložisko nádoru postihující měkké tkáně hrudní stěny
- netransmurální postižení perikardu

Poznámka: ¹⁾ T3 označ. nádor lokálně pokročilý, avšak potencionálně operabilní

T4²⁾

nádor postihuje jakýkoliv povrch stejnostranné pleury, nejméně s jedním z následujících znaků:

- difuzní nebo multifokální postižení měkkých tkání hrudní stěny
- jakékoliv postižení žebra
- invaze skrze bránici do peritonea
- postižení některého orgánu(ů) mediastina
- přímé šíření do druhostranné pleury
- invaze do páteře
- šíření na vnitřní povrch perikardu
- perikardiální výpotek s pozitivní cytologií
- invaze do myokardu
- invaze do plexus brachialis

Poznámka: ²⁾ T4 označ. nádor lokálně pokročilý, technicky neresekovatelný

N - Regionální mízní uzliny

- NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- N0 regionální mízní uzliny bez metastáz
- N1 metastáza v stejnostranné bronchopulmonální a/nebo hilové mízní uzlině (uzlinách)
- N2 metastáza v subkarinální mízní uzlině (uzlinách) a/nebo v stejnostranné vnitřní mamární či mediastinální mízní uzlině (uzlinách)
- N3 metastáza v druhostranné mediastinální, vnitřní mamární nebo hilové uzlině (uzlinách) a/nebo v stejnostranné nebo druhostranné supraklavikulární či skalenické mízní uzlině (uzlinách)

M - Vzdálené metastázy

- MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
- M0 bez vzdálených metastáz
- M1 vzdálené metastázy

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium IV	T4	jakékoliv N	M0
	jakékoliv T	N3	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Shrnutí - klasifikace, klinická stádia

stadium	rozsah postižení	TNM
Ia	ipsilaterální parietální pleura	T1aN0M0
Ib	dtto+ojed.ložiska na viscerální	T1bN0M0
II	postiž. parietální, mediastin., brániční či viscerální pleury + min.1 z možností: svalovina bránice, splývající postiž. viscerální pleury, prorůstání z visc. do plic	T2N0M0
III	dtto + možnost: - fascia endothoracica, mediastinální tuk, prorůstání do měkkých tkání stěny hrudní, netransmurální postižení perikardu	T1-3 N1-2 M0
IV	dtto + možnost difuzní či multifokální prorůstání do stěny, do bránice s postiž. peritonea, přímé šíření na kontral.pleuru, šíření do orgánů mediastina, do páteře, na vnitřní perikard či myokard	T4N0-3 každé TN3 každé TM1

Léčebné možnosti - chirurgie

- **extrapleurální pneumonektomie EPP** = blokové odstranění tkání hemitoraxu vč. parietální a viscerální pleury, postižené líce, mediastin.LU, bránice a perikardu.

(perioperační mortalita 18% - 31%) –stádium Ia

- **parietální pleurektomie/dekortikace P/D**

stádium Ib, II a III.

Riziko lokální recidivy : P/D 64 - 72%,

EPP 31 - 65%

Riziko vzdálených meta : EPP 41 - 44%.

P/D 10 - 36%

Chirurgie u MMP

- Výhoda indukční chemoterapie
- Prognosticky pozitivní pro chirurgické řešení:
 - časné stádium
 - ženy, epiteloidní typ

přežívání po P/D + multimodální léčba (CHT) lepší než po EPP (HE=1,4; $p < 0.001$)

Léčebné možnosti -radioterapie

- radioterapie – adjuvantní pooperační ozáření **55Gy** po EPP – pak jen 13% riziko lokální recidiv.
- **předoperační** radioterapie v dávce **21 Gy**
- **Paliativní analgetická radioterapie**
- hypertermie + fotodynamická terapie bez efektu na dobu přežití
- intersticiální brachyterapie

Imunoterapie

historie: INF gama --- schopnost indukce buněčné diferenciace

IL-2 --- aktiv. LAK buněk --- indukce cytolytické
odpovědi

V současnosti se probíhá klinické hodnocení
imunoterapie

typu **check-point inhibitorů** anti PD-1 terapie
(pembrolizumab, nivolumab)

humánní protilátka proti CTLA-4 - tremelimumab

vakcíny se zaměřením např. na **mezotelin**

- chemoterapie – starší cytostatika v monoterapii i kombinacích bez efektu na prodloužení přežívání

Studie EMPHACIS

	pemetrexed + cisplatina	//	cisplatina
medián přežití	12,1 měs.		9,3 měs.
med.do progrese	5,7 měs.		3,9 měs.
celková odpověď	41,2 %		16,7 %



- **MAPS – randomizovaná multicentrická studie fáze II/III s bevacizumabem + pemetrexed 200 mg/m² a cisplatina 75 mg/m².**
- ze sledovaných 448 pacientů dostalo 223 pacientů bevacizumab
- tito nemocní měli medián celkového přežití **signifikantně delší** než pacienti na standardní chemoterapii
(**18,8 měsíce** vs. 16,7 měsíce, HR 0,76, 95% CI: 0,61–0,94, p = 0,015)

- Signifikantní rozdíl byl také u mPFS (9,59 vs. 7,49 měsíce, HR 0,62, 95% CI: 0,50–0,75, $p < 0,0001$).
- Vysoká koncentrace VEGF v krvi byla nepříznivým prognostickým faktorem.
- Léčba bevacizumabem byla sice spojena s vyšším výskytem vedlejších reakcí stupně 3–4 (71,2 % vs. 62,1 %), ale přinesla zlepšení kvality života a signifikantní snížení únavy.

CHT II.linie a biologická terapie

- NEEEXISTUJE obecně akceptovaný režim
pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin (16%, přežití 9,6 měs)
- NEEFEKTIVNÍ : ITK-EGFR, inhib.PDGFR
- Perspektivní multikinázové inhibitory :
- **Nintedanib** (multikinázový inhibitor :VEGF, FGF, PGF , Src a Abl signalizace)
- **semaxanib** (VEGF i VEGFR)
- **thalidomid** (VEGF, TNF α , bFGF),
- **vatalanib** (VEGFR-1, -3, PDGFR a c-Kit) - 11% PR, 66% SD
- **sunitinib** (VEGFR, PDGFR, c-kit, Flt-3)
- **ranpirnáza** (inhib. tRNA)
- **inhibitory histondeacetylázy** –zábrana deacetylace a obnova kontroly nad buněčným cyklem

příznivé prognost. faktory

- PS 0
- věk do 55 let
 - ženy
- stádium I
 - epiteliální varianta
- normální počet trom a leu
 - nepřítomnost bolesti
- pH pleurální tekutiny nad 7,3
- vyšší poměr pleurální/sérová glukoza

Prognostické faktory

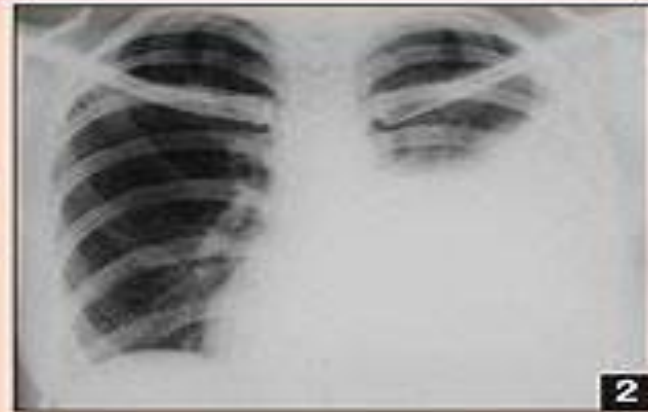
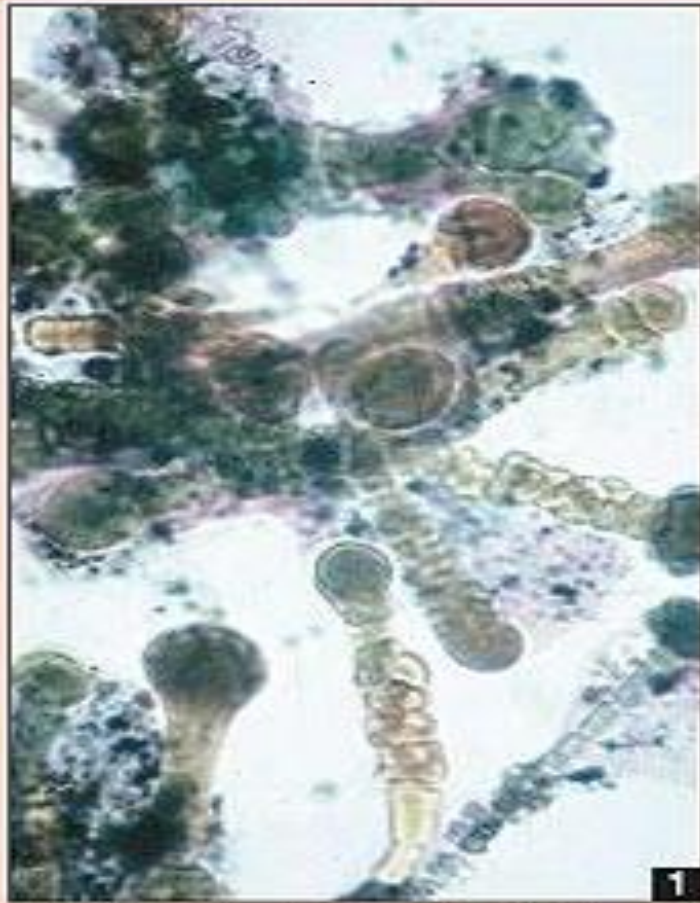
- medián přežití podle léčných stádií:
 - stádium I – 29,9 měs.
 - stádium II – 19 měs.
 - stádium III – 14 měs.
 - stádium IV – 12 měs.

Genetické změny u MMP

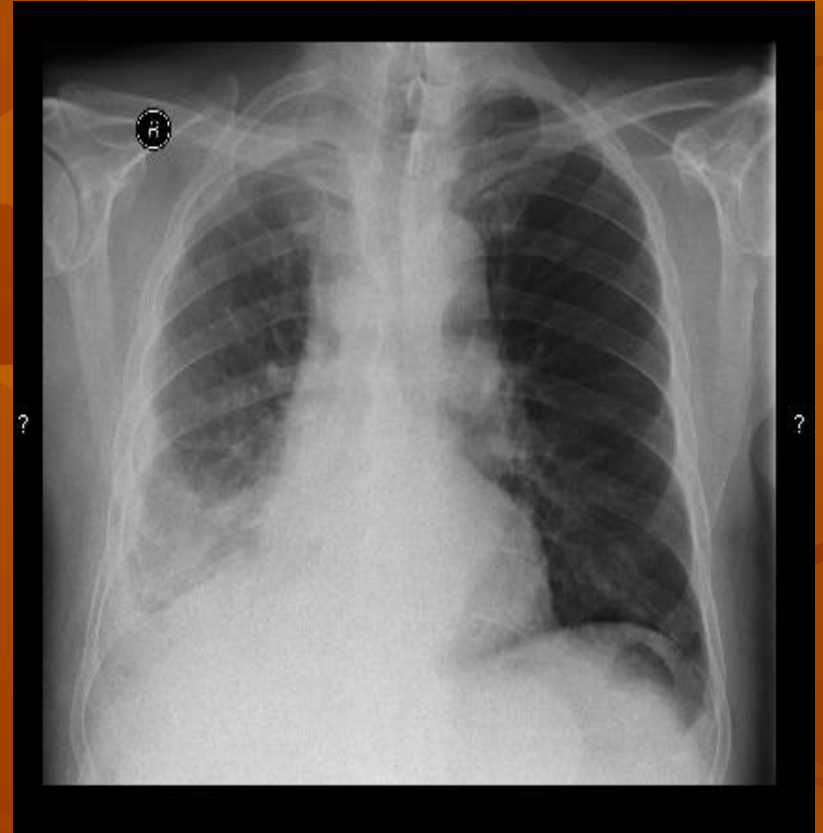
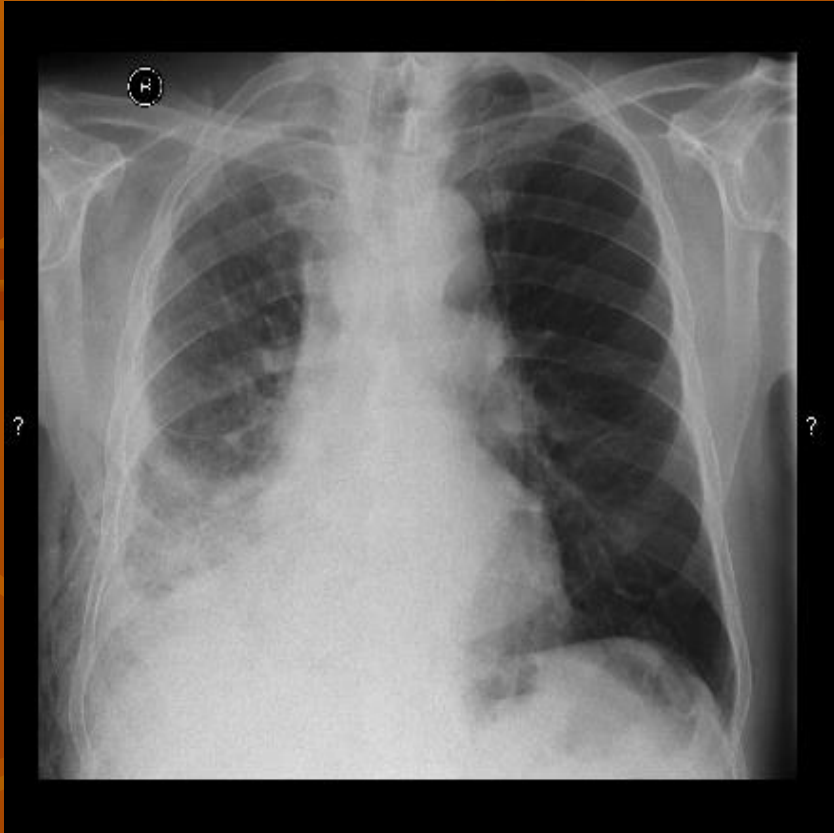
- důležitá je inaktivační mutace genu BAP1 (proteinu 1 asociovaného s BRCA1), což je i potenciální cíl epigenetické terapie
- vyskytuje se u 60 % MMP včetně jeho dědičného výskytu
- delece P16 je spojena se špatnou prognózou a je přítomna pouze u MMP, ale ne u pleurální hyperplazie.
- zkoumány signalizační dráhy např. YAP1 nebo Merlin a jejich interakce

České zkušenosti s MMP

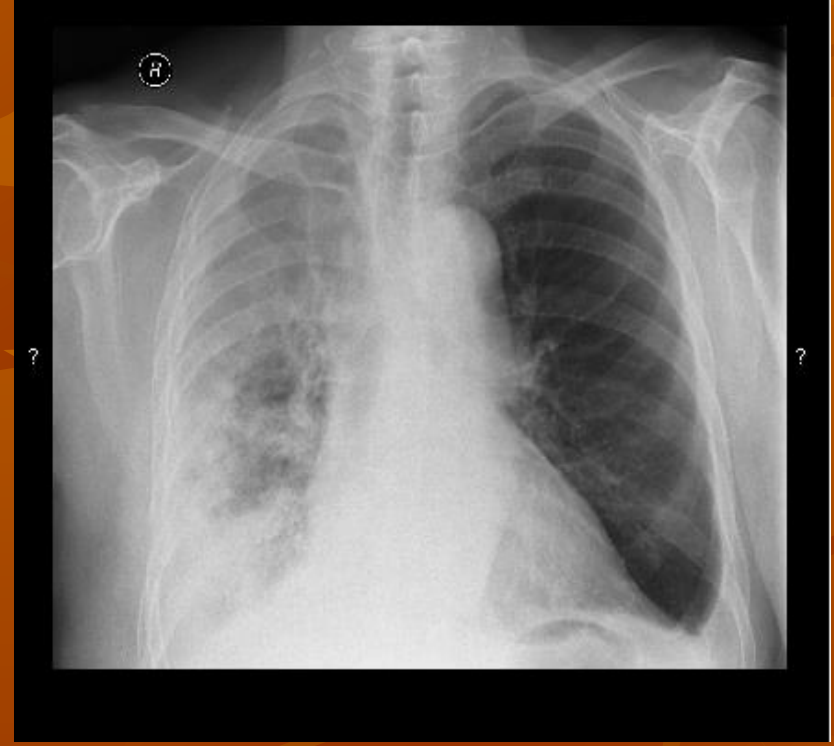
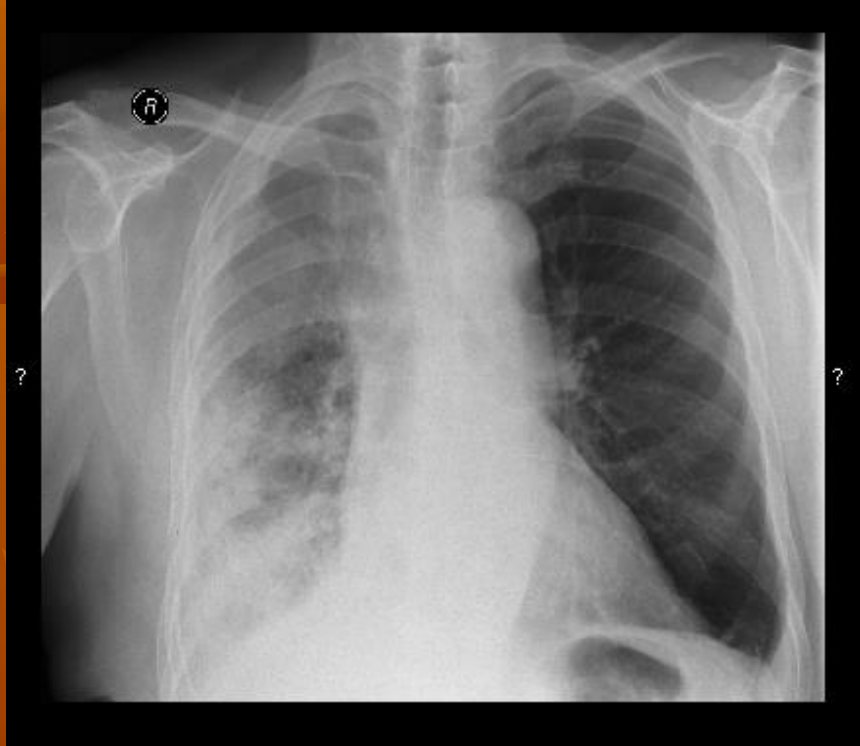
- Soubor 249 nemocných, 66 žen a 183 mužů, průměrný věk byl 63 let.
- Nejčastějším typem byl epiteloidní MMP u 167 nemocných.
- Kompletní remise byla prokázána u 2 %, parciální remise u 26 %, stabilizace u 47 % nemocných.
- **Medián celkového přežití byl 19,8 (95% CI, 16,2–23,4) měsíce a PFS 9,1 (95% CI, 7,6–10,7) měsíce, dvouleté přežití 21,9 %**



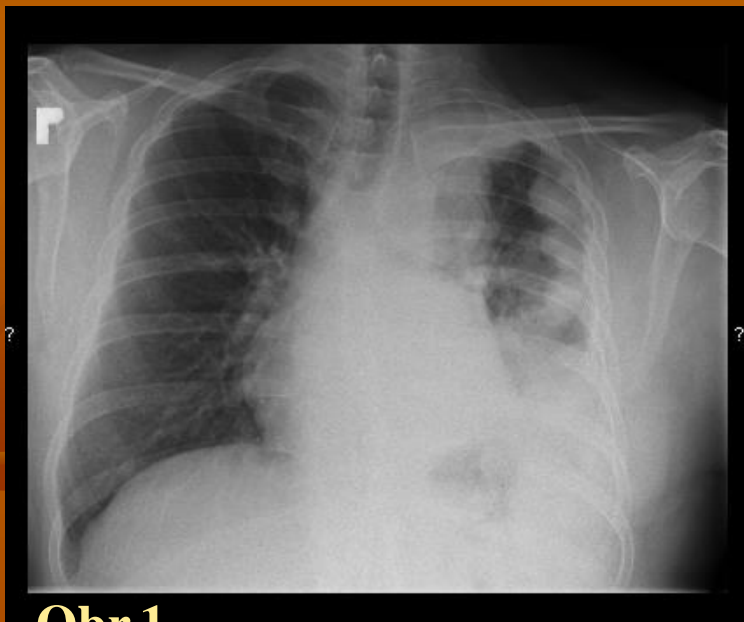
- Obr. 1 – Azbestová tělíška v bronchoalveolární tekutině
Obr. 2 – Maligní mezoteliom vlevo – pleurální tekutina
Obr. 3 – Maligní mezoteliom vpravo – CT hrudníku



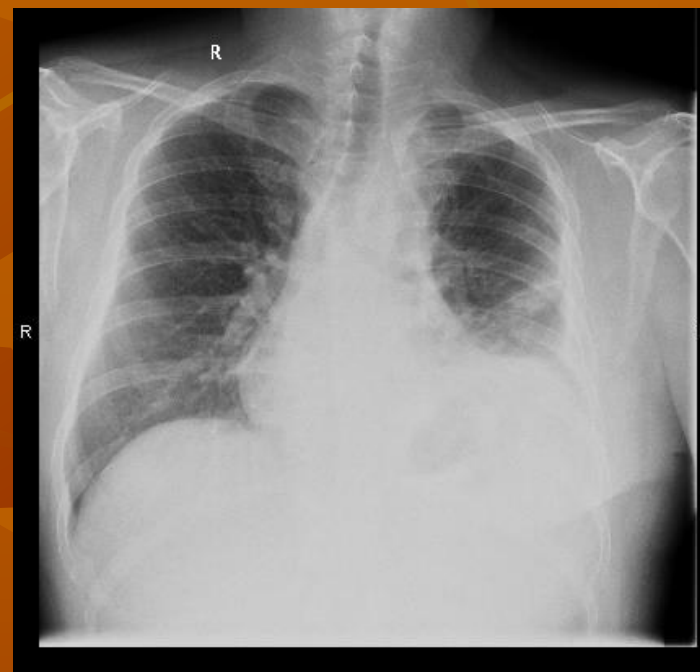
71-letý pacient s maligním mezoteliom vpravo po 4 cyklech CHT pemetrexed + cisplatin, 26 měsíců po ukončené léčbě



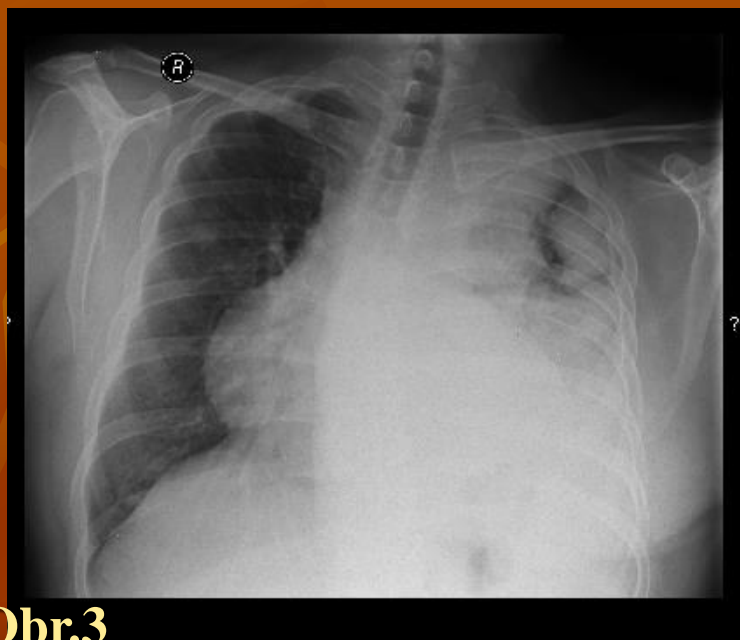
Stabilní onemocnění mezoteliom vpravo u 72-letého pacienta, po chemo a aplikaci talku torakoskopicky (18 měsíců)



Obr.1

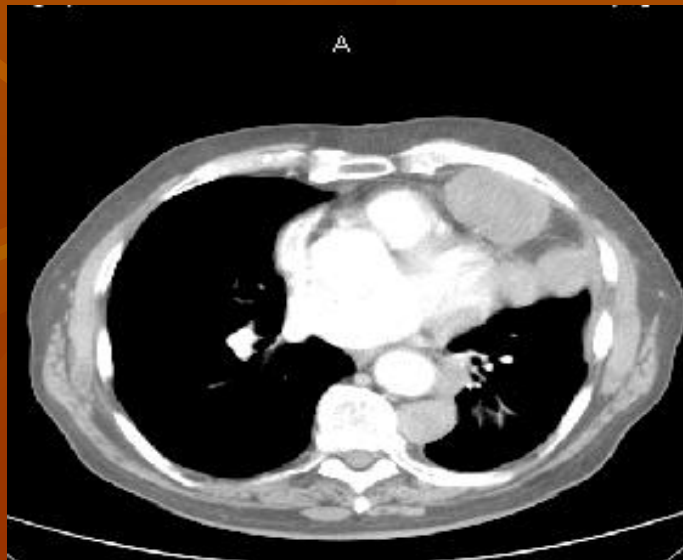
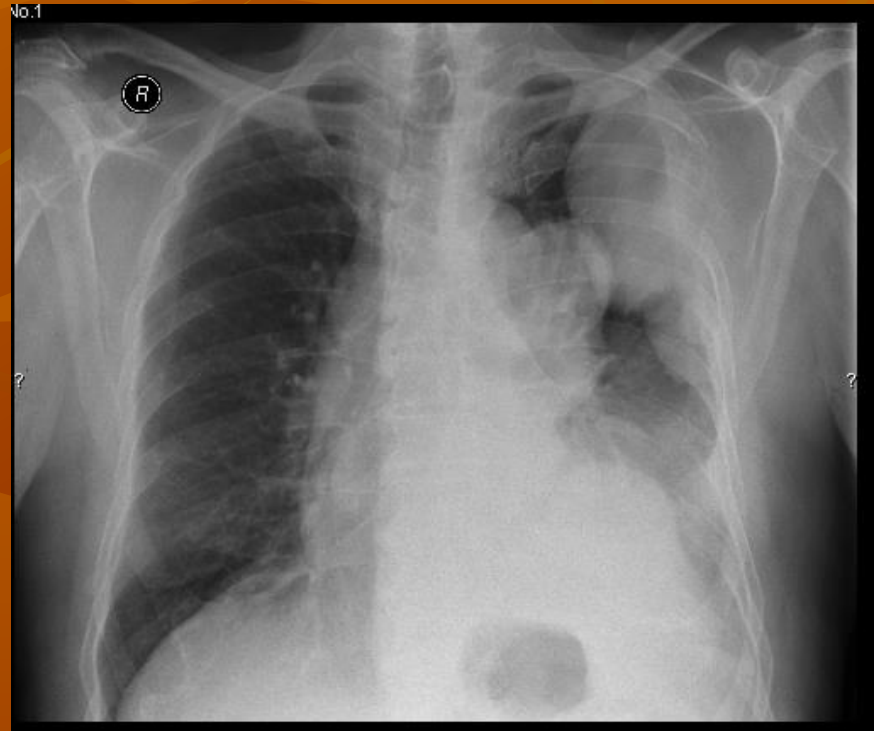
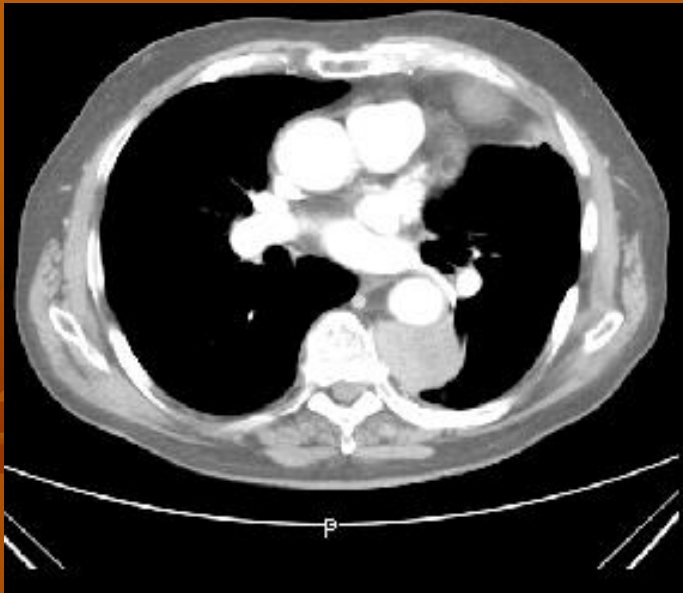


Obr.2

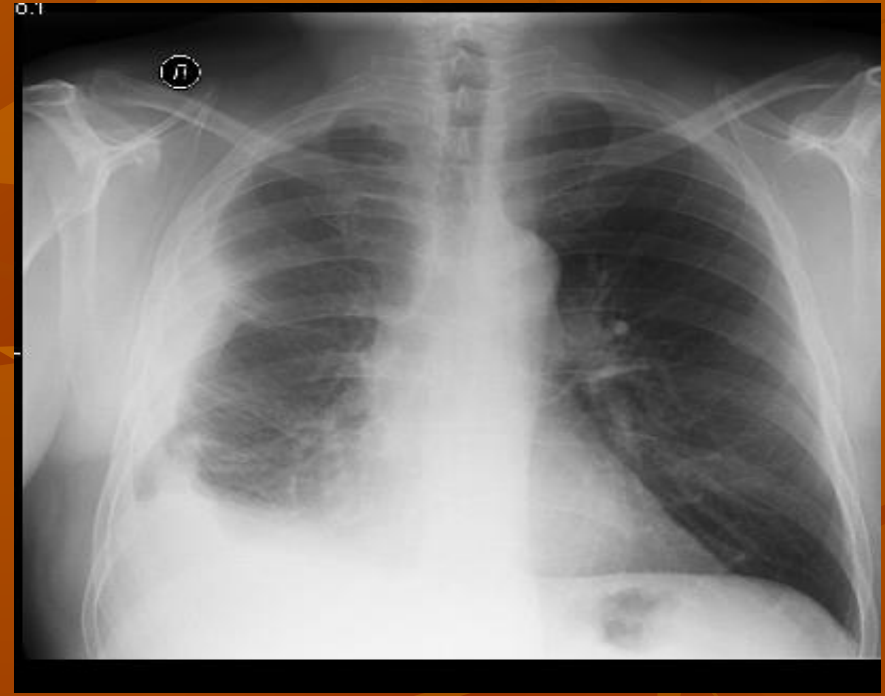
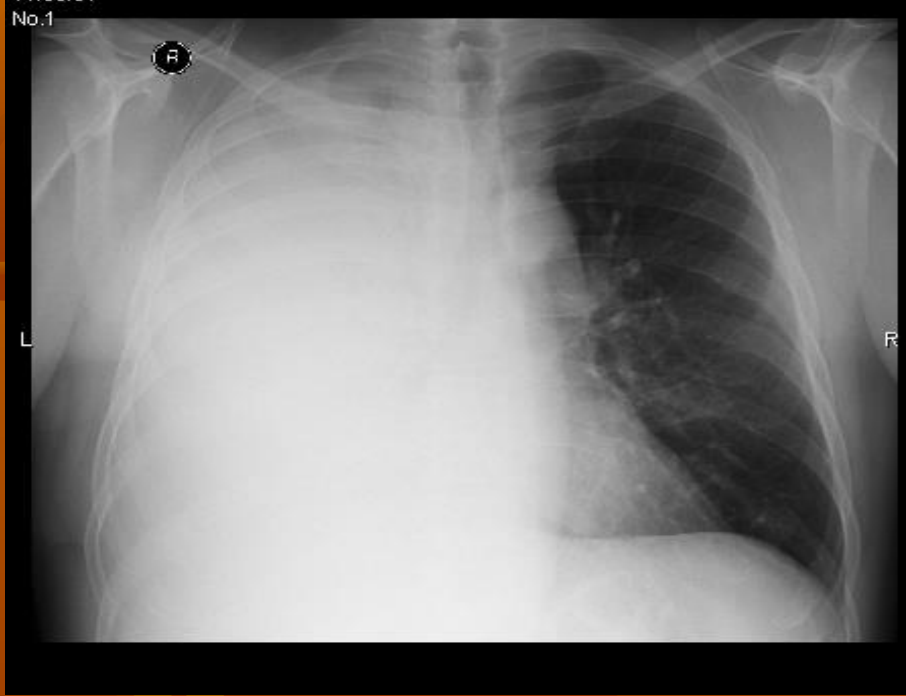


Obr.3

**34-letý pacient s mezoteliomem – regrese na ob.2 po chemo trvající 5,2 měsíce, ob.3 s progresí s nutností fenestrace perikardu.
Exitus za 14 měsíců od stanov.dg.**

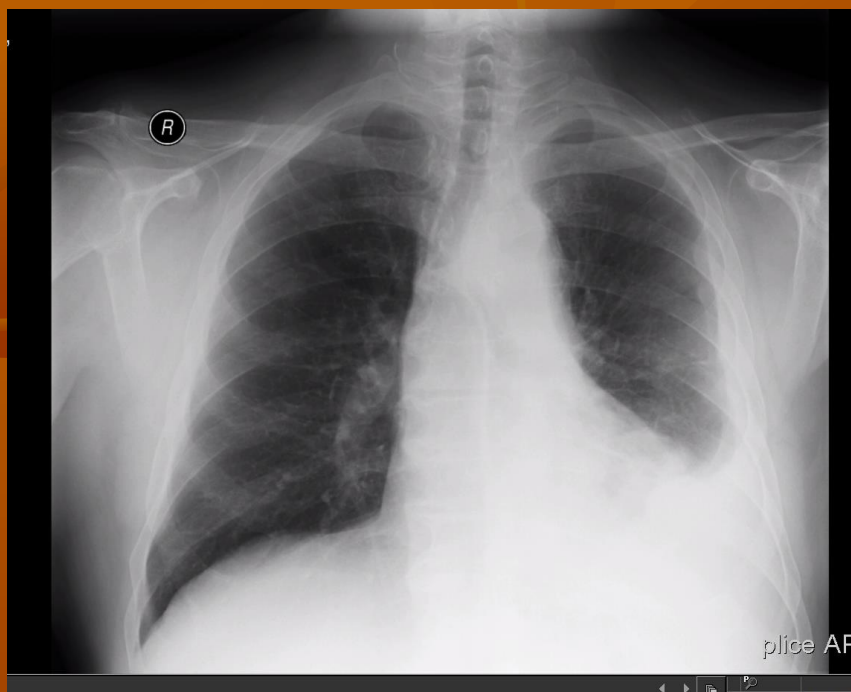


**Maligní mezoteliom u 70-letého pacienta vlevo s
Postižením prorůstáním do parenchymu s
endoskopickým nálezem s pozitivní histologií
epiteloidního typu maligního mezoteliomu**

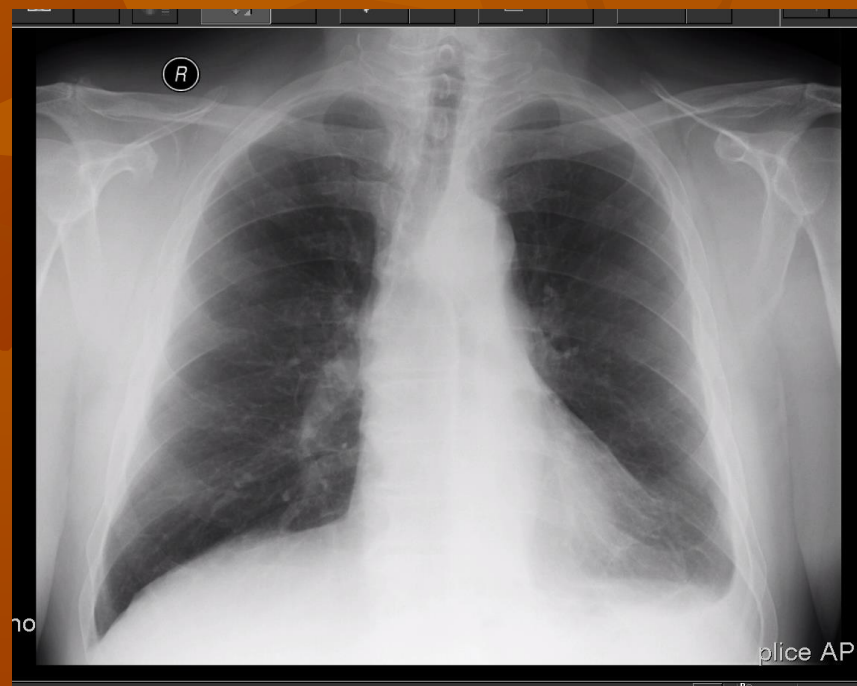


56-letý muž s MMP vpravo, po 6 cyklech karboplatin + pemetrexed

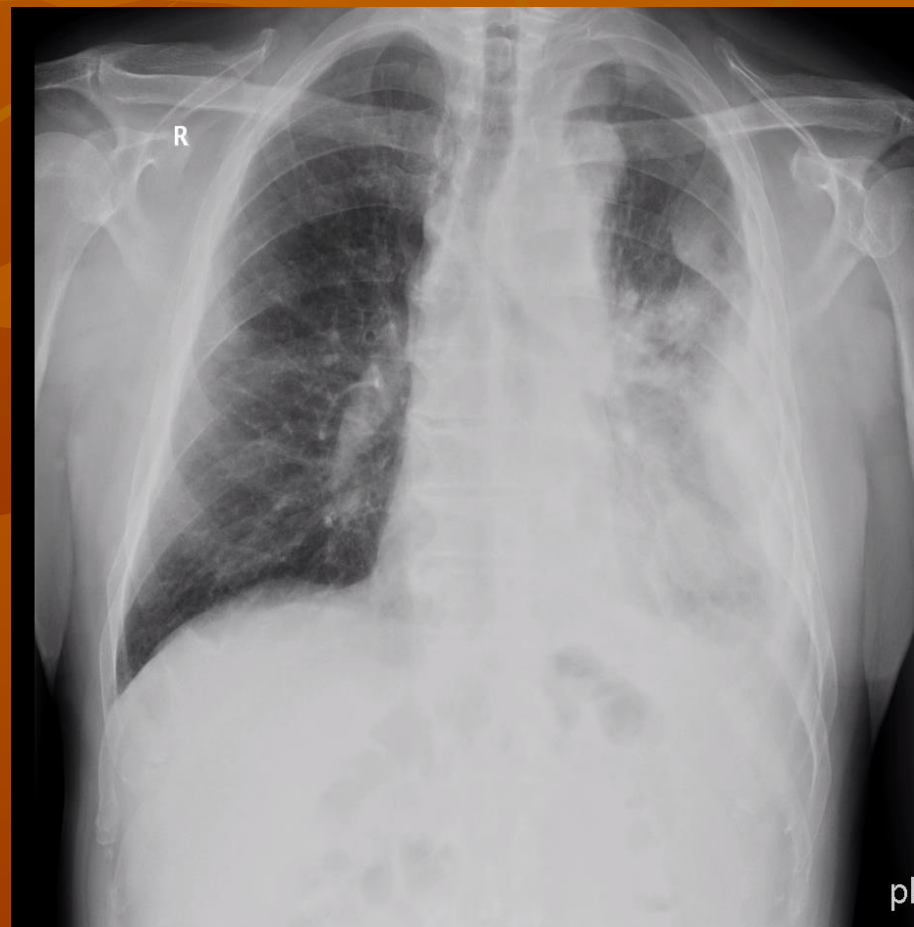
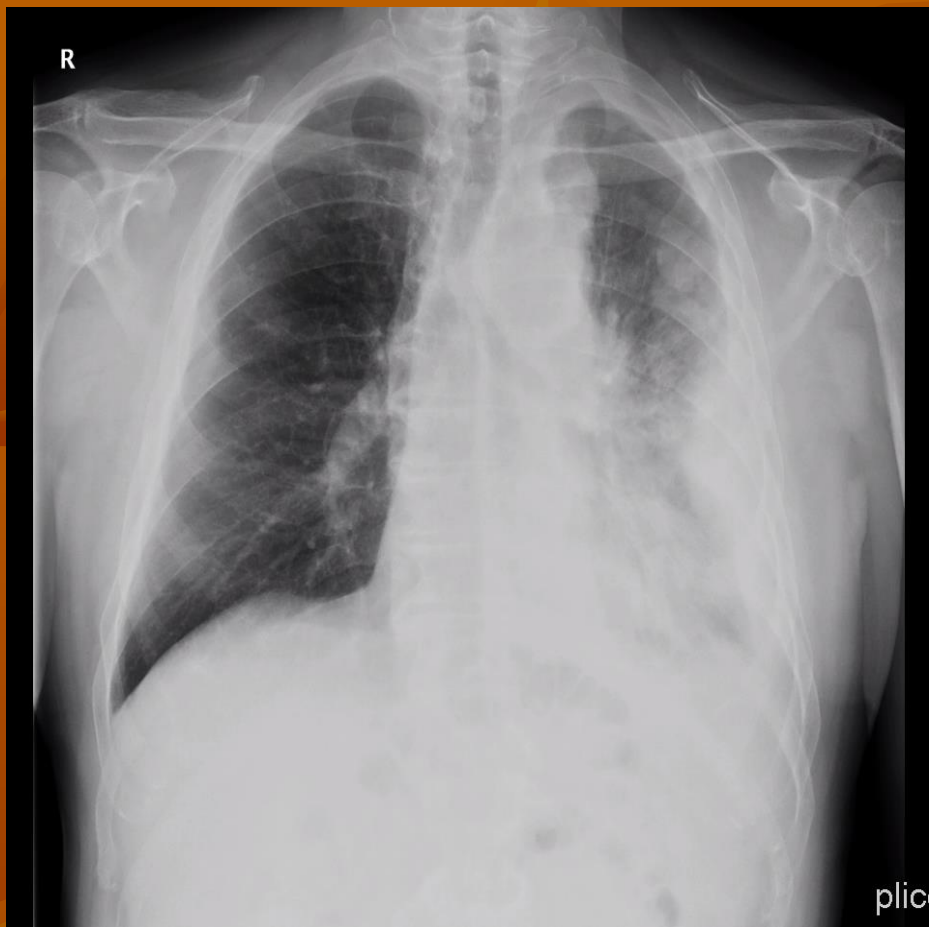
v době diagnózy



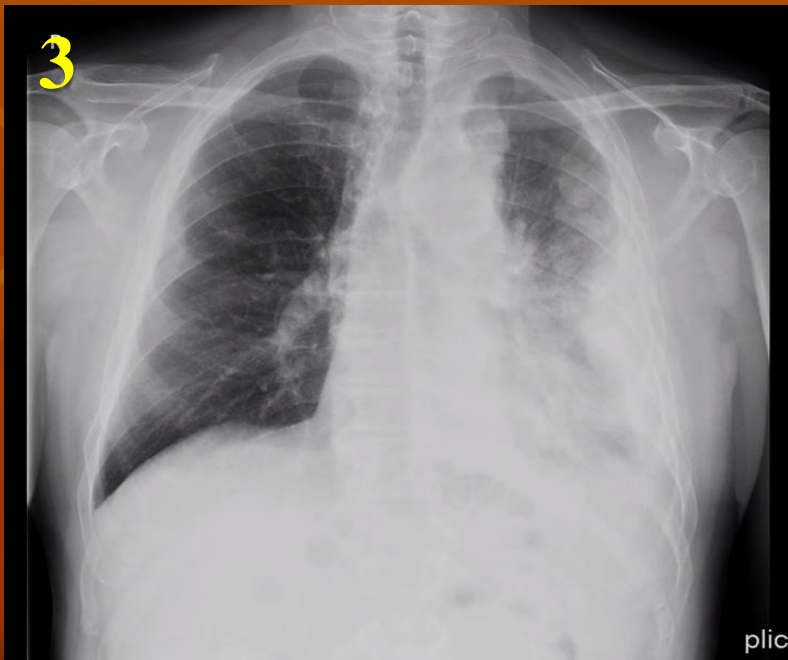
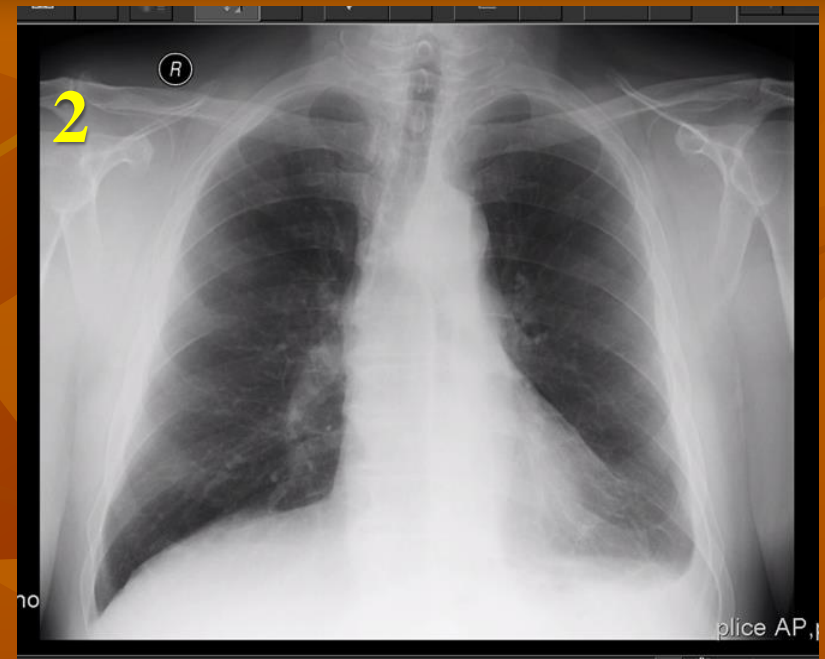
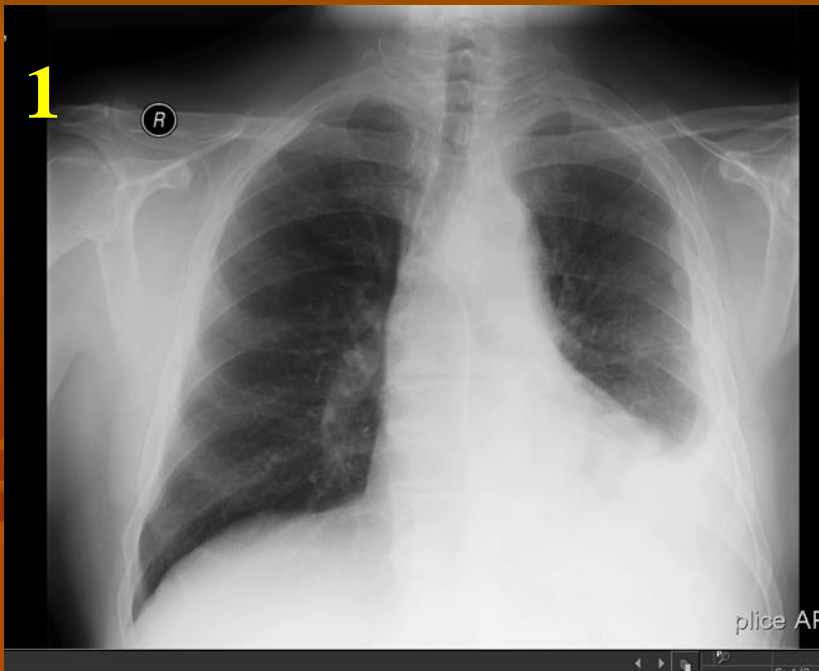
Po 6 cyklech pemetrexed +
cisplatina



Rtg snímky muže 76 let s maligním mezoteliom vlevo

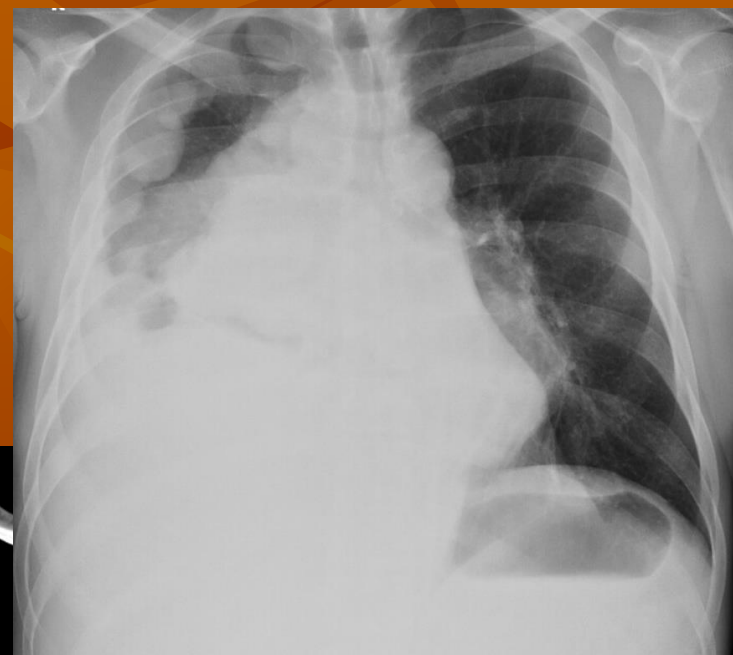
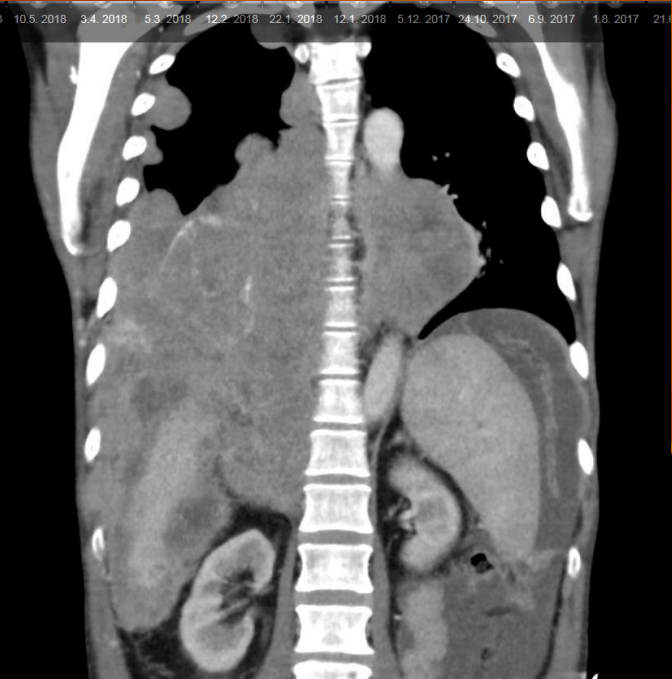


muž 76 let s maligním mezoteliom vlevo
progrese za 6 měsíců od ukončení léčby



- 1 – v době dg. před léčbou
- 2 – v době ukončení léčby
- 3 – progrese za půl roku

**Malignní mezoteliom pleury, dg. z VATS 7.12.2016, T3N2M1a, klin. st. IV,
epiteloidní typ, PS1 - D1C1 29.12.2016 v komb. pemetrexed 500
mg/m²+cisplatina 75mg/m² + stud. medikace (nintedanib nebo placebo)
- aplikace 6 cyklu chemoterapie 13.4.2017 v komb. pemetrexed 500
mg/m²+cisplatina 75mg/m² + stud. medikace (nintedanib nebo placebo)
- od 24.5.2017 do 22.9.2017 monoterapie nintedanib/placebo, ukončeno pro PD**





Děkuji za pozornost

