

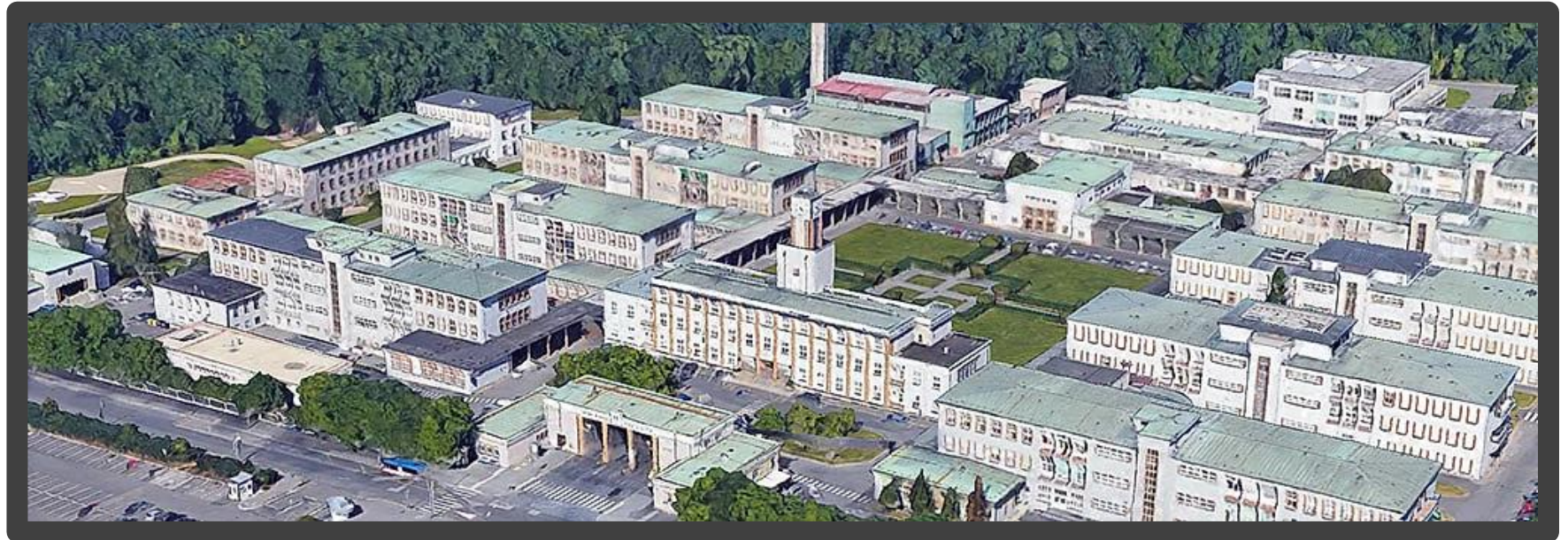
Bronchogenní karcinom při plicní fibróze

Pro Emauzy

1.6.2023

Ladislav Lacina

Pneumologická klinika,
FTN Praha-Krč



Google Earth

Příčiny úmrtí pacientů s IPF

IPF
66% (80)

BCA
6% (7)

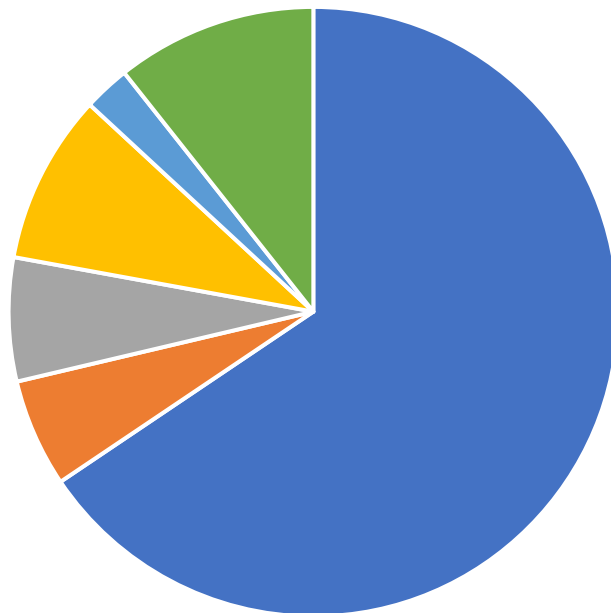
kard.
6% (8)

neznámo
9% (11)

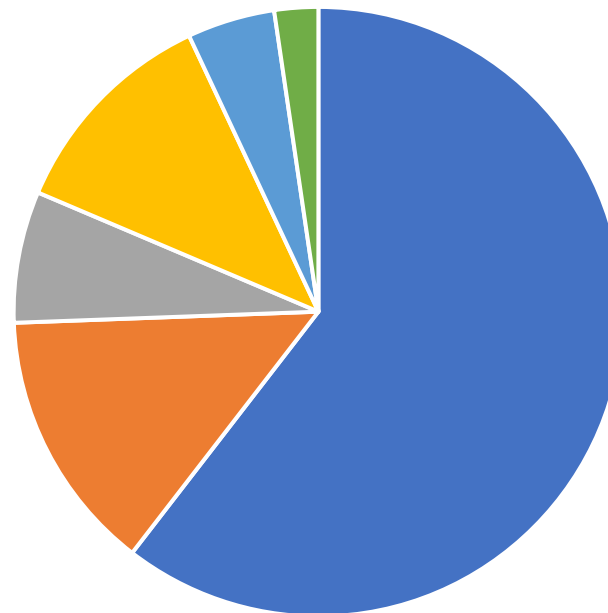
Covid-19
2% (3)

jiné
11% (13)

FTN Krč



FN Bulovka



IPF
60% (26)

BCA
14% (6)

kard.
12% (3)

neznámo
7% (3)

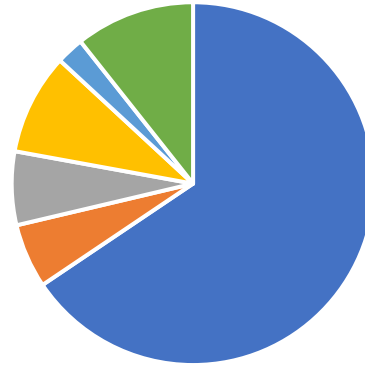
Covid-19
5% (2)

jiné
2% (1)

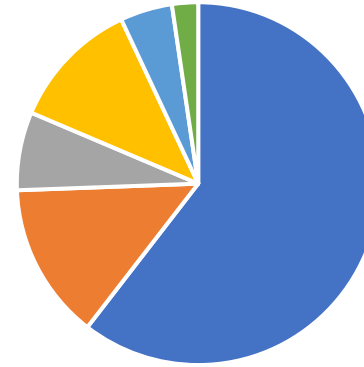
několik poznámek...

- Kolik pac. s IPF + BCA zemřelo na IPF ?
- Kde sledování pac. s IPF + BCA ?
 - Jen PNE-okno amb?
 - Souběžně PNE-onko + IPP amb?
 - Případ od případu?

FTN Krč



FN Bulovka



další



- Co pac. léčení pro BCA s pomalým rozvojem IPP?

minimální abnormality plicního intersticia (ILA)

*: „Prevalence BCA u IPF je 5-48%“

** : „sledujeme-li pac. s IPF,
pak u 12-18% se rozvine BCA“

Všechny IPP dohromady:

- cca 5% riziko rozvoje BCA



(*) Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al.. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ 2012; 15: 829–835.

(**) Yoo H, Jeong BH, Chung MJ, Lee KS, Kwon OJ, Chung MP. Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2019 Aug 14;19(1):149

Riziko rozvoje BCA stoupá v čase

Počet let od dg IPF vs. kumulativní incidence:

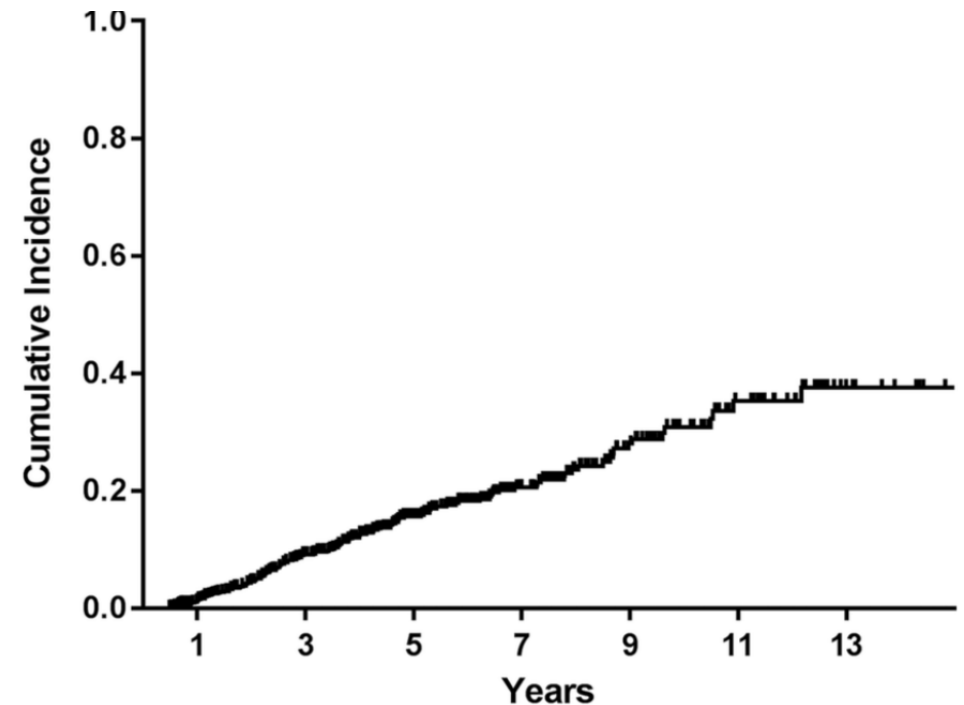
1 rok: BCA v 1,1 - 3,3%

5 let: BCA v 15 - 16%

10 let: BCA v 31 - 55%

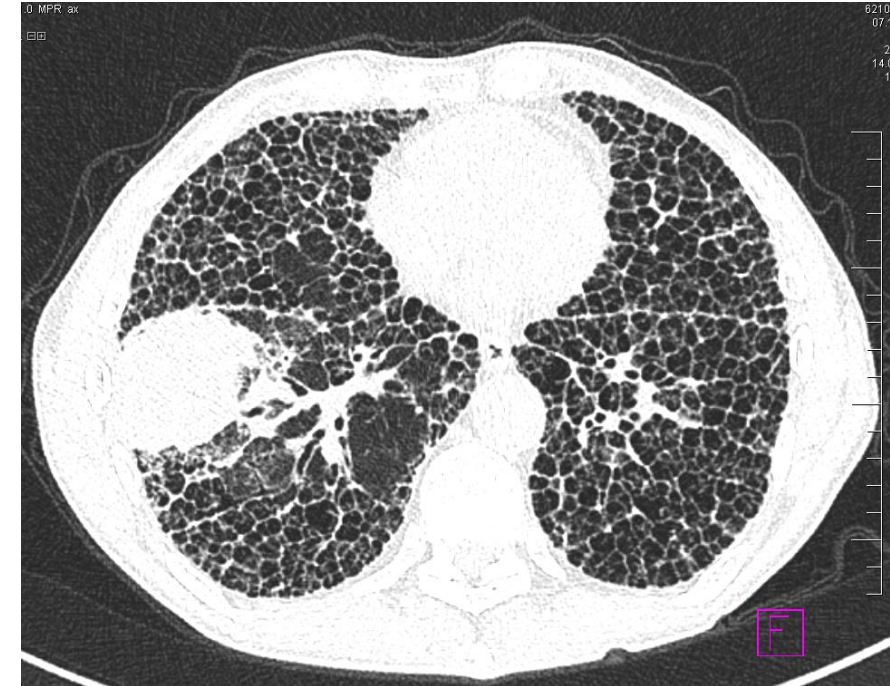
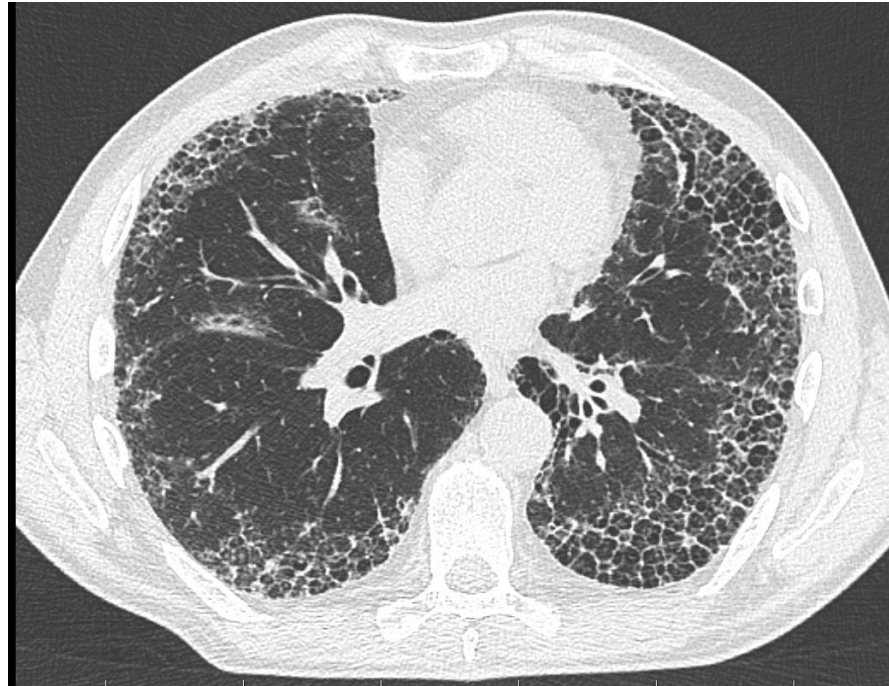
Pac s IPF sice nežijí dlouho...

...ale zvýšený význam IPF+BCA v éře
antifibrotické léčby



Cumulative incidence of lung cancer development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using Kaplan-Meier curve. Cumulative incidences were 1.1% at 1 year, 8.7% at 3, 15.9% at 5, and 31.1% at 10 years

Intersticiální plicní nemoci a nádory



2015



ztracen ze sledování

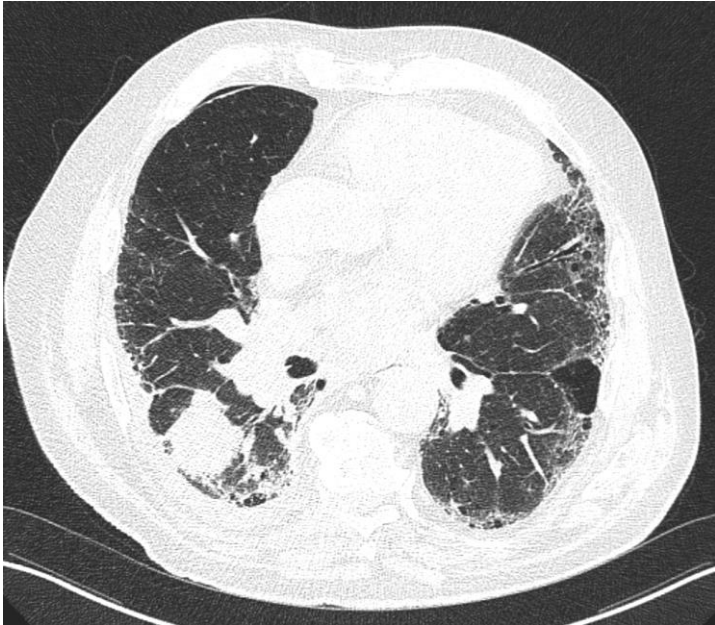


2022

BCA + IPF

vs.

BCA + IPF + emfyzém



Metaanalýza: % BCA při IPF (*)

Kwak, J. Korea

10% vs. 25%

Tossemati, Itálie

9% vs. 19%

Portillo, Španělsko

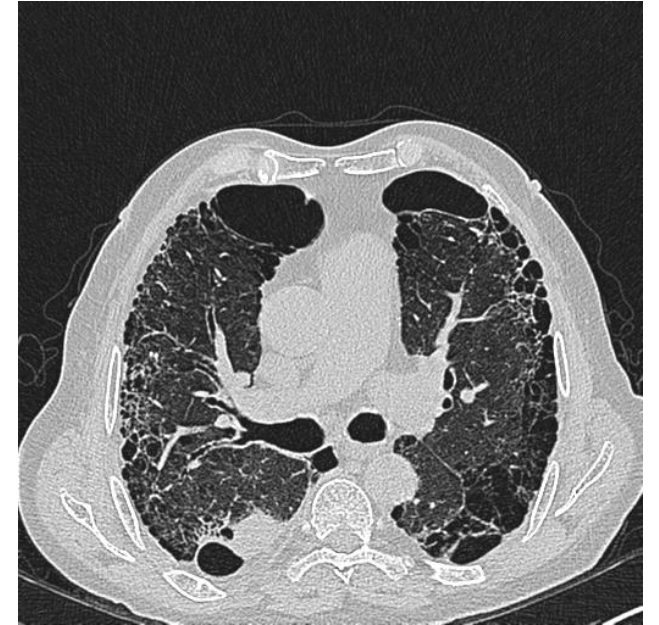
8% vs. 20%

Inomata, Japonsko

13% vs. 86%

↙
Ø krabičkoroky: 43 vs. 64

stanovení z pitev



(*) Chen Q, Liu P, Zhou H, Kong H, Xie W. An increased risk of lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema patients with usual interstitial pneumonia compared with patients with idiopathic pulmonary fibrosis alone: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2021 Jan-Dec;15:17534666211017050.

Sdílení rizikových faktorů - kouření

Kuřácké intersticiální plicní nemoci:

- DIP (deskvamativní intersticiální pneumonie)
- RB-ILD (respirační bronchiolitida s postižením intersticia)
- PLCH (plicní histiocytóza z Langerhansových buněk)
- *SRIF („smoking related interstitial fibrosis“)*

S kouřením asociované plicní nemoci:

- IPF (idiopatická plicní fibróza)
- AEP (akutní eosinofilní pneumonie)
- RF-ILD (plicní fibróza u revmatoidní artritidy)
- *SRIF („smoking related interstitial fibrosis“)*

Bronchogenní karcinom
(85-90% z kouření)

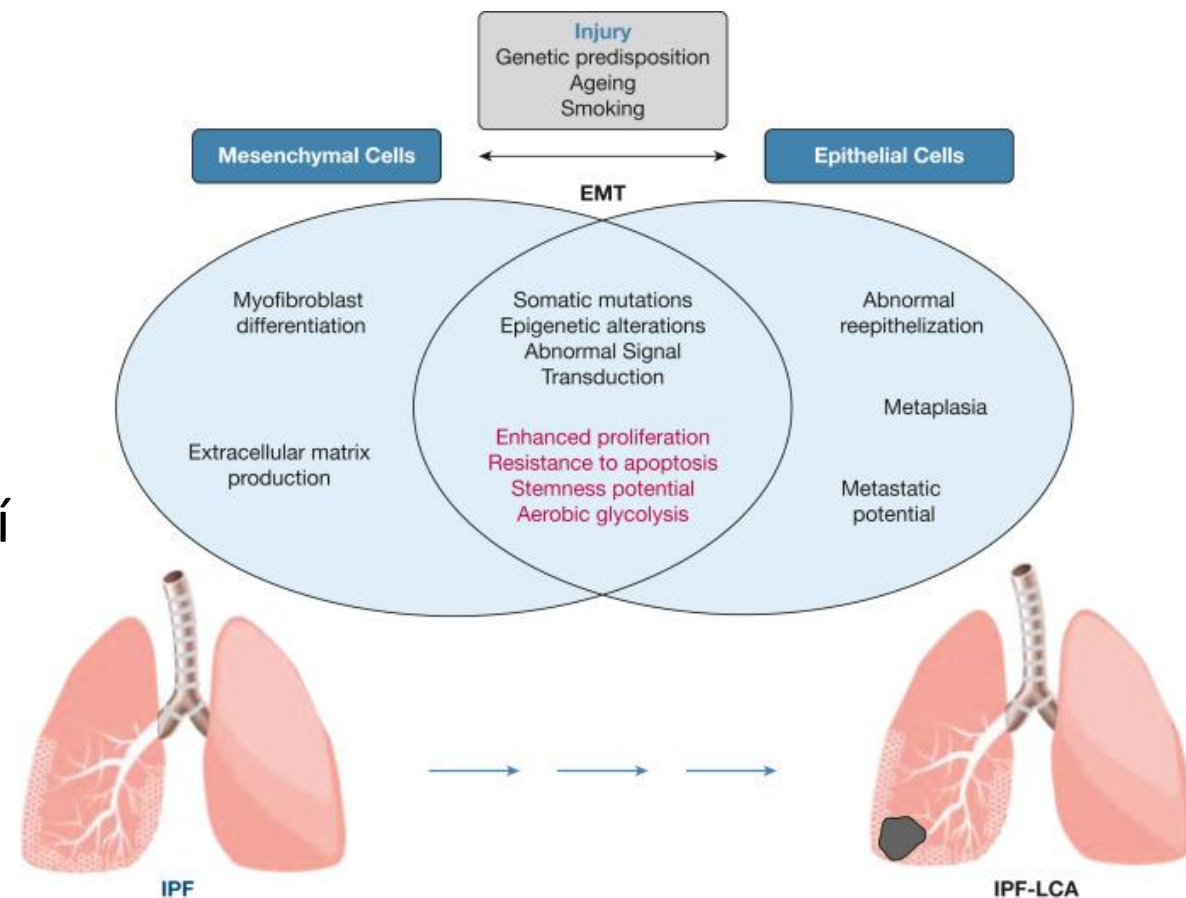
Ca hrtanu
(95-100% z kouření)

Ca jícnu
(RR kuřák-nekuřák: 6-8x)

Většina dalších malignit
(RR kuřák-nekuřák: 2-4x)

Částečné sdílení patogeneze IPF a BCA

- Částečné sdílení signálních molekul
 - Růstové faktory: TGF- β , PDGF, VEGF, FGF, CTGF
 - Cytokiny: CCL2, IL-13
 - Profil mucinů a molekuly oxidativního stresu
- Známé mutace (a epigenetické změny) vedoucí k BCA i fibróze: (TERT, P53, SMAD4)
- Susp. provokující účinek srašťujících sil při fibróze (*)
 - i v jiných orgánech (**)

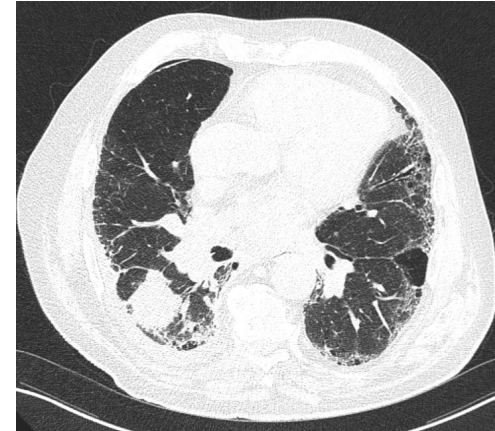


(*) Wang C, Yang J. Mechanical forces: The missing link between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Eur J Cell Biol.* 2022 Jun-Aug;101(3):151234.

(**) Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020 Apr;1873(2):188356

Jsou nádory u (I)PF něčím specifické?

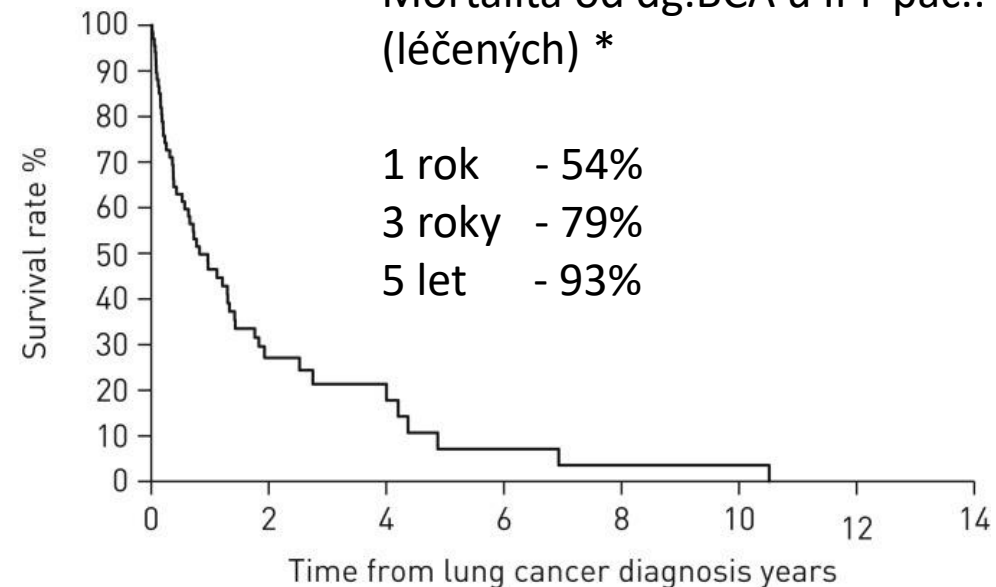
- Převaha epidermoidních karcinomů (SqLC)
- Ale atyp. lokalizace SqLC:
 - 1) V obl. výrazného postižení fibrózou
 - 2) Rozhraní fibrotické a nefibrotické oblasti*....centrálně jen výjimečně*



Jsou nádory u IPF agresivnější než u jiných pacientů?

- Nevím (*?? rozdíl doubling time u neléčených ??*)
- Rozhodně jsou ale horší léčebné výsledky

Mortalita od dg.BCA u IPF pac.:
(léčených) *



(*) Kato E, Takayanagi N, Takaku Y, Kagiya N, Kanauchi T, Ishiguro T, Sugita Y. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ERJ Open Res. 2018 Feb 2;4(1):00111-2016

Léčba BCA při plicní fibróze

časná stadia (díky pravidelným RTG) x špatné plicní funkce
periferní lokalizace riziko exacerbace fibrózy (při chir, CHT, RT)

Resekce: Pooperační mortalita: cca 8% vs. 1-2% u non-PF BCA (*)

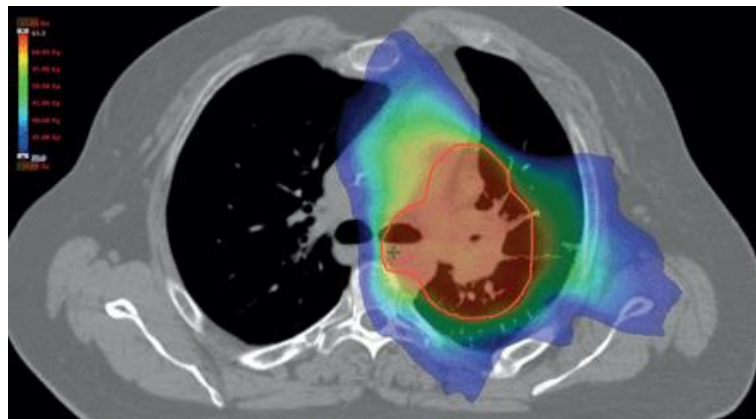
Exacerbace (I)PF: 8-15% s mortalitou cca 40% (*)

Lobektomie výrazně rizikovější než menší výkony
- U TU do 2cm preferovat menší resekce (**)

(*) Goto T. Measuring Surgery Outcomes of Lung Cancer Patients with Concomitant Pulmonary Fibrosis: A Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2018 Jul 4;10(7):223.

(**) Saito Y, Kawai Y, Takahashi N, Ikeya T, Murai K, Kawabata Y, Hoshi E. Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov;92(5):1812-7.

Radioterapie:



ilustrační obrázek, Google Images

velmi málo údajů

obavy z poradiační pneumonitidy

(RILI – radiation induced lung injury)

méně obavy z poradiační fibrózy zhoršující dosavadní fibrózu

signifikantní RILI:

- BCA bez fibrózy: 5-25%

- BCA+fibróza: cca 66%

Úmrtí po RT u BCA+fibrózy v důsledku RILI: cca 18% (fotonová RT)

Mortalita po 1.roce: 54% (fotony) či 44% (protony)

Možný prostor protonovou radioterapii

Kim H, Pyo H, Noh JM, Lee W, Park B, Park HY, Yoo H. Preliminary result of definitive radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer who have underlying idiopathic pulmonary fibrosis: comparison between X-ray and proton therapy. *Radiat Oncol.* 2019 Jan 28;14(1):19.

Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, et al.. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010; 5: 32

Systemová léčba:

málo údajů

– pacienti s fibrózami nebyli zařazováni do reg. studií

obavy z polékové pneumonitidy (resp. exacerbace PF)

- četnost postCHT exacerbace PF: 5-20%
- podle větších metaanalýz: 8%

Některá cytostatika jsou bezpečnější než jiná (*)

- CHT s paclitaxelem: ≈ 5%
- CHT s pemetrexedem: > 10%
- CHT II.linie s docetaxelem: 28%
- CHT II.linie s vinorelbinem: <5%
- CHT s gemcitabinem: 43%

Riziko AE-PF při CHT patrně může být značně sníženo **antifibrotiky (**)**
(Pirfenidonem či Nintedanibem)

(*) Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jul;6(7):1242-6.

(**) Yamamoto Y, Yano Y, Kuge Tet al.. Safety and effectiveness of pirfenidone combined with carboplatin-based chemotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. Thorac Cancer 2020;11(11):3317-3–325

Systemová léčba:

málo údajů

– pacienti s fibrózami nebyli zařazováni do reg. studií

obavy z polékové pneumonitidy (resp. exacerbace PF)

- četnost postCHT exacerbace PF: 5-20%
- podle větších metaanalýz: 8%

Některá cytostatika jsou bezpečnější než jiná (*)

- CHT s paclitaxelem: ≈ 5%
- CHT s pemetrexedem: > 10%
- CHT II.linie s docetaxelem: 28%
- CHT II.linie s vinorelbinem: <5%
- CHT s gemcitabinem: 43%

Riziko AE-PF při CHT patrně může být značně sníženo **antifibrotiky (**)**
(Pirfenidonem či Nintedanibem)

(*) Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jul;6(7):1242-6.

(**) Yamamoto Y, Yano Y, Kuge Tet al.. Safety and effectiveness of pirfenidone combined with carboplatin-based chemotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. Thorac Cancer 2020;11(11):3317-3–325

Systemová léčba – imunoterapie (IT):

- Plicní fibróza se považuje za kontraindikaci IT
- Pac. s PF byly kontraindikováni pro reg. studie

Pneumonitidy při anti-PD-L1 léčbě

Ve studii: IT samotná: 2,5-5% IT/CHT: 7-10%

V „reálném světě“: 7-19%

A u pac. s fibrózami?

- omezená retrospektivní data
- špatně odlišené klinické a subklinické PF
- u PF cca 2x-4x častěji než u non-PF
 - tj. kolem 15-40%

- většinou nikoliv smrtelné

- příčina smrti u BCA+PF léčených IT je mnohem častěji nádor než pneumonitida či fibróza

—————> Asi bychom pac. s BCA+PF neměli automaticky upírat imunoterapii

Kanai O, Kim YH, Demura Y, et al.. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. Thorac Cancer 2018;9(7):847-855.

Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, et al.. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: a multicenter, open-label single-arm phase II trial. Lung Cancer 2019;134:274-278.

Děkuji za pozornost!

