**Nádory bronchů a plic**

**- Benigní** - např. plicní hamartom, inflamatorní myoblastický tumor, glomus tumor (vzácné)

**- Plicní karcinoid** - zpravidla benigní, existují i atypické či maligní formy. KO - rostoucí nádor a tedy může uzavírat bronchy (kašel, fokální kolaps či emfyzém, krvácení) a někdy může produkovat serotonin (tzv. karcinoidový syndrom - záchvatovitý průjem, zarudnutí kůže či cyanóza)

**- Maligní** - nejčastější epitelové (**plicní karcinomy**) ostatní jako mezenchymové (benigní či maligní, např. fibrosarkom, lymfom) jsou vzácné.

**- Metastázy do plic** - častý orgán pro metastázy (hematogenně, lymfatickou cestou či prorůstáním), jsou zpravidla mnohočetné. Karcinom tlustého střeva nejdříve do jater, posléze do plic. Tumor rekta může zakládat plicní metastázy ihned (portokavální anastomózy). Dále epiteliální tumory, melanoblastom, mezenchymální tumory (např. leiomyosarkom dělohy), germinální tumory.

**Plicní karcinomy**

- Většinou vychází z epitelových struktur bronchů (často se mluví tedy o bronchogenním karcinomu).

**Epidemiologie:**

- Dg. mezi 35.-85. rokem, nejčastěji mezi 55.-66. rokem. Poměr ženy:muži 1:2, nicméně incidence u mužů stagnuje či mírně klesá, u žen prudce stoupá. Incidence celková 11% (dáno hlavně incidencí u žen - 52%), největší je v ústeckém a karlovarském kraji.

- Ve střední a východní Evropě vč. ČR mezi nejčastější nádory u mužů.

- U kuřáku častěji skvamózní karcinom, u nekuřáku častěji adenokarcinom.

**Rizikové faktory:**

- Kouření cigaret: věk zahájení kouření, počet cigaret (Nad index 70 zvýšené riziko vzniku karcinomu, věk + pack-years ＝ index, number of pack-years ＝ (number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked, např.: 20 cigaret/den po dobu 1 roku je 1 pack-year, 15 cigaret/den po dobu 40 let je 30 pack-year), typ cigaret (vapování, tlející tabák, cigarety aj.)

- Pasivní kouření: riziko 1.34%

- Profesionální zátěž: azbest, radon, Ni, Cr, polycyklické sloučeniny.

- Koincidence s jinými onemocněními: CHOPN (1 z 4 bude mít karcinom), plicní fibrózy aj.

- Dědičné faktory.

**Dělení:**

**I) Histopatologická klasifikace:**

1. **Nemalobuněčný karcinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC)** - 85%:
* Adenokarcinom - 38,5%
* Skvamózní karcinom - 20%
* Velkobuněčný karcinom - 3%
1. **Malobuněčný karcinom (small-cell lung cancer, SCLC)** - 15%
2. Další - Adenoskvamózní karcinom, karcinom typu slinných žláz

**II) Makroskopická klasifikace:**

- forma hilová (začíná ve velkých bronších a roste do lumen, stenotizuje ji a současně prorůstá do okolní tkáně), forma lobární (per continuam prorůstá do laloku), forma peribronchiální (šíří podél jednotlivých bronchiálních větví), forma lymfangitická (šíření v lymfatických cestách), forma pulmomediastinální (šíření z hilu plíce hlavně do mediastina), forma pleuropulmonální (z plicního hilu na pleuru), Pancoastův nádor ve hrotu plíce (infiltruje se do okolních struktur včetně plexus brachialis a sympatickou nervovou tkáň, projevuje se parézou HK a Hornerovým syndromem - mióza, ptóza a enoftalmus), karcinom v jizvě a mnohouzlová forma.

- Sekundární změny: kolaps části plíce, vznik atelektázy (kolaps průdušky a uzávěr části dýchacích cest, což vede k nevzdušnosti dané plíce), hromadění hlenu před uzávěrem a vzniku bronchiektázií (ireverzibilní rozšíření bronchů doprovázeno jejich chronickým zánětem) a sekundární zánětlivé změny (poststenotické bronchopneumonie, abces). Nádorová tkáň se může spojit a tvořit kaverny, v jejich rozsahu může dojít k erozi cév a k masivnímu smrtelnému krvácení.

- Metastázy: lymfatickou cestou (uzliny plicního hilu, později mediastinální a krční uzliny), hematogenní cestou (nadledviny, játra, kosti a mozek).

**Klinika:**

1. **Asymptomatičtí pacienti**
2. **Bronchopulmonální a extrapulmonální symptomy:**
* Kašel (změna charakteru kašle)
* Dušnost (v důsledku atelektázy, obstrukci dýchacích cest)
* Hubnutí
* Expektorace
* Bolest na hrudi
* Hemoptýza
* Pneumonie za stenózou s či bez horečky
* Syndrom horní duté žíly
* Projevy metastáz
* Paraneoplastický syndrom (klinické projevy nádoru manifestující se ve tkání, kde se nádor nevyskytuje):

- Endokrinní a metabolické (většina u malobuněčného karcinomu): ACTH (adrenokortikotropní hormon) - způsobuje Cushingův syndrom (obezita faciotrunkálního typu, měsíčkovitý obličej, hypertenze, hyperglykémie, virilizace a amenorea), ADH - způsobuje SIAD (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu), gynekomastie, PTHrP (parathormon related peptide) - způsobuje hyperkalcémii.

- Neurologické (většina u SCLC): úbytek neuronů a Purkyňových buněk způsobující encefalopatii, myastenický syndrom, periferní neuropatie a polymyozitida.

- Kachexie

- Hematologické: trombózy a embolie, migrující tromboflebitidy, anémie, leukocytóza, trombocytóza, koagulopatie.

**Diagnostika (staging dle TNM a grading - G):**

- Anamnéza

- Zobrazovací metody: RTG s+p (22% náhodný nález na RTG s+p), CT plic a mediastina, MRI plic a mediastina (zaměřený hlavně na Pancoustův tumor, hrudní stěnu či postižení cév), PET/CT.

- Výsledky histologického a/nebo cytologického vyšetření:

- Bronchoskopie (rigidní, flexibilní): nálezy - přímé tumorózní změny, nepřímé tumorózní změny (expanze tumoru zvenku bronchu), normální nález. Viditelné léze se verifikují (aspirace, biopsie na histologické vyšetření, pomocí kartáčku na cytologické vyšetření, laváž).

- VATS (videoasistovaná torakoskopie): biopsie/resekce části plicního parenchymu.

- VAMS (videoasistovaná mediastinoskopie)

- Transparietální biopsie: pod CT kontrolou

- Tumor-Markery: CEA (karcinoembryonální antigen), NSE (neuron specifická enoláza), CYFRA (cytokeratinové fragmenty) aj.

**TNM klasifikace u NSCLC (staging):**

1. **T - primární nádor:**
* **TX** - primární nádor nelze hodnotit, nebo je prokázán na základě přítomnosti maligních buněk ve sputu nebo v bronchiálním výplachu, není viditelný zobrazovacími metodami.
* **T0** - bez známek primárního nádoru
* Tis - karcinom in situ (maligní buňky jsou celém rozsahu epitelu, alen nepřekračují bazální membránu, nejsou tedy známky invaze).
* **T1** - nádor do 3 cm, obklopený plící či viscerální pleurou, bez BSK známek postižení proximálněji, než lobární bronchus (tj. ne hlavní bronchus).

 - **T1a** - nádor do 2 cm v největším rozměru.

 - **T1b** - nádor větší než 2 cm, menší než 3 cm v největším rozměru.

* **T2** - nádor větší než 3 cm, menší než 7 cm v největším rozměru, nebo nádor s některou z následujících charakteristik:

- postihuje hlavní bronchus 2 cm od kariny

- šíří se na viscerální pleuru

- je spojen s atelektázou nebo obstruktivní pneumonitis, která se šíří k oblasti hilu, nepostihuje však celou plíci.

- **T2a** - nádor větší než 3 cm, menší než 5 cm.

- **T2b** - nádor větší než 5 cm, menší než 7 cm.

* **T3** - nádor větší než 7 cm, nebo nádor jakékoliv velikosti, který se šíří přímo do některé z následujících struktur - hrudní stěna, bránice, n. phrenikus, mediastinální pleury, parietálního perikardu, nebo nádory hlavního bronchu ve vzdálenosti méně než 2 cm od kariny, ale bez postižení kariny, nebo spojen s atelektázou nebo obstrukčním zánětem celé plíce.
* **T4** - nádor jakékoliv velikosti šířící se do následujících struktur - mediastinum, srdce,velké cévy, trachea, jícen, těla obratlů, karina, nebo nádor s maligním pleurálním výpotkem, samostatný nádorový uzel je v jiném stejnostranném laloku, než primární nádor.
1. **N - regionální mízní uzliny:**
* **NX** - nelze hodnotit
* **N0** - bez metastáz
* **N1** - metastázy ve stejnostranných peribronchiálních, hilových, intrapulmonálních uzlinách
* **N2** - metastázy ve stejnostranných mediastinálních a/nebo subkarikálních uzlinách.
* **N3** - metastázy v druhostranných mediastinálních, hilových uzlinách nebo metastázy v stejnstranných či druhostranných skalenických nebo supraklavikulárních uzlinách.
1. **M - vzdálené metastázy:**
* **MX** - nelze hodnotit
* **M0** - bez vzdálených metastáz
* **M1** - vzdálené metastázy,

- **M1a** - nádorový uzel v druhstranném laloku.

- **M1b** - vzdálené metastázy.

**Histopatologický grading - G:**

* **GX** - stupeň diferenciace nelze hodnosti
* **G1** - dobře diferencovaný
* **G2** - středně diferencovaný
* **G3** - nízce diferencovaný
* **G4** - nediferencovaný

**Terapie u NSCLC:**

- Kurativní terapie (buď úplné vyléčení, což je vzácné, nebo výrazné zmenšení nádoru) vs. paliativní léčba.

- Nejlepší prognóza u dg. ve stádiu T1N0 (5-ti leté přežití 60%), neoperabilní lokoregionální či generalizované onemocnění je medián přežití 1 rok.

**- Klinické stádium I-IV dle TNM u NSCLC.**

1. Stadium I (IA - T1a,b a IB - T2a, vše N0, M0)
* chirurgická léčba
* inoperabilní - radioterapie
* u IB následně lze zvážit adjuvantní chemoterapii
1. Stádium II (IIA - T2b N0 nebo T1a-T2a N1, IIB - T2b, N1 nebo T3 N0, vše M0)
* chirurgická léčba s následnou adjuvantní chemoterapií
* inoperabilní - konkomitantní (souběžná) chemoradioterapie, nebo sekvenční (následná) chemoradioterapie, kdy radioterapie je aplikována po ukončení chemoterapie
1. Stádium III (IIIA - T1-2 N2 nebo T3 N1-2 nebo T4 N0-1, IIIB - T4 N2 nebo T1-4 N3, vše M0)
* Operabilní tumor: resekce a adjuvantní chemoterapie (při vyšším postižení lze uvažovat o přídatné neoadjuvantní chemoterapie a adjuvantní radioterapii)
* Inoperabilní tumor: Konkomitantní chemoradioterapie.
1. Stádium IV (jakékoliv T a N, M1a, b)
* První linie systémová paliativní terapie: podávají se 2-6 cyklů, po 2. cyklu zhodnocení efektu léčby a pokud není léčba provázená toxicitou, pokračuje se dále.
* Udržovací léčba - pokračuje po skončení první linie systémové paliativní terapie (pemetrexed nebo pemetrexed/cisplatina - v režimu udržovací pokračovací léčby)

**Paliativní terapie:**

- Paliativní léčba syndromu HDŽ - systémová CHT či RT, před zahájením podat antiedématózní léčbu dexametazinem (24-40 mg/den) a diuretiky.

- Paliativní léčba maligního pleurálního výpotku - aplikace cytostatik (bleomycin) do pleurální dutiny, sklerotizace pohrudniční dutiny (po chemickém zánětu navozením aplikací např. tetracyklin či talek), zavedení trvalého dočasného drénu (v případě předpokládaného přežití v týdnech či dnech lepší opakovat pleurální punkce).

- Paliativní léčba obstrukce dýchacích cest - rekanalizace pomocí laseru, elektrokauteru či kryoterapie, brachyterapie, zavedení stentu.

**Možnosti systémové léčby u NSCLC:**

1. Chemoterapie
* První linie léčby: dvojkombinace platinového derivátu (cisplatina, karboplatina) s jedním následujícím cytostatikem (paklitaxel, docetaxel aj.). U adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu kombinace pemetrexed s cisplatinou.
* Druhá linie léčby: při další progresi onemocnění.
1. Biologická léčba (cílená molekulární terapie) - Většinou stádia IIIB a IV
2. Imunoterapie - MP, které modulují interakci mezi T-lymfocyty a nádorovými buňkami. NÚ (mohou se vyskytnout i několik měsíců po léčbě) - kožní toxicita, GIT, endokrinní a jaterní toxicita - důležité zahájení časné imunosupresivní léčby.

**Terapie u SCLC:**

- Agresivní skupina nádorů neuroendokrinního původu, časně metastazují.

- Střední doba přežití od stanovení diagnózy je 7-18 měsíců (při plné terapii), pacienti léčení symptomaticky přežívají 1-3 měsíce.

- Kombinovaná chemoradioterapie, u velmi časného stádia lze zvážit chirurgickou léčbu s adjuvantní chemoterapií. Při dosažení remise zvážit profylaktické ozáření CNS.

- **Typy nádorů z hlediska odpovědi na chemoterapii**:

 - Chemosenzitivní: kompletní či parciální remise v průběhu CHT, která trvá 90 dní od ukončení CHT.

 - Chemorezistentní: kompletní či parciální remise v průběhu CH, nicméně dojde k progresi onemocnění do 90 dnů od skončení CHT.

 - Chemorefrakterní: během CHT nedojde k remisi nádoru.

**Nádory pleury - Mezoteliom**

* mezotel (výstelka tělních dutin) - jedna vrstva plochých buněk nasedající na BM, pod ní subserózní vazivo, dělení mezoteliomu na mikroskopické formy tedy je na epiteliální, fibrózní a smíšená
* forma lokalizovaná, nebo difuzní
* benigní či maligní (charakteristické implantační metastazování - diseminace po seróze)
* lokalizace: pleura, perikard, peritoneum, periorchium
* KO - bolest na hrudi a dušnost, často hemoragický výpotek.
* Mezoteliom jako nemoc z povolání - mnohaletá expozice azbestu, od expozice do vzniku nádoru uplyne často až několik let.