

Charakteristika pľúcneho karcinómu u mladých dospelých

MUDr. Radka Cahajlová, MUDr. Peter Kasan, MUDr. Mária Černá, CSc., MUDr. Marián Marták, MUDr. Milada Veselá, MUDr. Lucia Denková, MUDr. Zuzana Švihelová-Lišková, MUDr. Lýdia Ďordajová, MUDr. Ivan Čavarga, PhD.

Oddelenie klinickej onkológie, Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky, LF SZU a UNB Ružinov Bratislava

Cieľ práce: Cieľom práce je vytvorenie charakteristiky pľúcneho karcinómu u mladých dospelých na príklade vlastného súboru pacientov a publikovaných údajov.

Súbor pacientov a metódy: V časovom intervale od mája 2006 do februára 2016 bolo na našom onkologickom oddelení liečených alebo sledovaných celkovo 23 pacientov vo veku od 23 do 39 rokov. Sledované parametre boli priemerný vek, pohlavie, histologický typ nádoru, mutačný status, štádium, anatomická lokalita nádoru, výskyt onkologických ochorení v rodine a abúzus cigariet.

Výsledky: Súbor tvorilo 23 pacientov vo veku od 23 do 39 rokov, z toho 12 žien a 11 mužov. Histologicky bolo diagnostikovaných 21 adenokarcinómov (91,3 %), jeden epidermoidný a jeden malobunkový karcinóm. U štyroch pacientov bola zistená ALK mutácia, jeden pacient mal aktivujúcu mutáciu EGFR (delécia v exóne 19), jedna pacientka mala detegovanú ROS-1 mutáciu. V 13 prípadoch je mutačný status neznámy. Až 16 (69,6 %) pacientov bolo v čase stanovenia diagnózy v IV. štádiu ochorenia. Napriek tomu bola väčšina pacientov v dobrom výkonnostnom stave. Ôsmi pacienti boli fajčiari (34,8 %). Karcinóm pľúc bol dokumentovaný v rodine dvoch pacientov. S výnimkou jedného chorého všetci pacienti absolvovali aspoň jeden liečebný režim (operačný zákrok, rádioterapia, chemoterapia, cielená liečba). **Záver:** Väčšina štúdií zameraných na pľúcny karcinóm u mladých pacientov uvádza prevahu pľúcnych adenokarcinómov, ktoré boli v našom súbore výrazne dominantné (91,3 %). Miernu prevahu mali ženy, 8 pacienti boli fajčiari. Napriek nízkemu percentu pacientov, u ktorých bol mutačný status vyšetrený, si môžeme všimnúť detekciu 4 ALK, 1 EGFR a jednej ROS-1 aktivujúcej mutácie. Hoci 16 pacientov bolo v čase stanovenia diagnózy v IV. štádiu ochorenia, ich výkonnostný stav bol vyhovujúci na začatie onkologickej liečby.

Kľúčové slová: mladí dospelí, mutačný status, výkonnostný stav, adenokarcinóm, cielená liečba

The characteristics of lung cancer in young adults

Purpose: We create characteristics of lung cancer in young adults using the own group of patients and published data.

Patients and methods: 23 young adults (from 23 to 39 years old) were treated at our oncology department from May 2006 till february 2016. Monitored characteristics were mean age, gender, histological type of tumor, mutation status, anatomical location, the incidence of cancer in the family and abuse of cigarettes.

Results: The group consists of 23 patients aged from 23 to 39 years, including 12 women and 11 men. Histologically, 21 patients had diagnosis of adenocarcinoma (91.3 %), one squamous cell cancer and one small cell lung cancer. In 4 patients was found ALK mutation, one patient had an activating EGFR mutation (deletion of exon 19), 1 patient had detected ROS – 1 mutation. The mutation status was unknown in 13 cases. 16 subjects were diagnosed at stage IV of disease. Nevertheless, the majority of them were in good performance status. 8 patients were smokers (34.8 %). Lung cancer were documented in relatives of 2 patients. Except for one subject, all patients had at least one treatment regimen (surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy).

Conclusion: Lung adenocarcinoma was strongly dominant histological type of cancer in our patients' group. The superiority of adenocarcinoma histology has been confirmed by other published studies, too. 8 patients were smokers, there was slight women prevalence. The mutation status was examined in the low percentage of patients. However, we can see 4 ALK positive tumors, 1EGFR and one ROS – 1 positive tumor. 16 patients were in stage IV at the time of diagnosis. Despite of this fact, their performance status was satisfactory to start the oncology treatment.

Key words: young adults, mutation status, performance status, adenocarcinoma, targeted therapy

Úvod

Skupinu mladých dospelých podľa NCCN smerníc tvoria pacienti, u ktorých bola diagnóza malígneho ochorenia stanovená vo veku od 15 do 39 rokov (1). Vo všeobecnosti incidencia malígnych ochorení s vekom stúpa. Výnimkou je napríklad akútna lymfoblastová leukémia typická pre detský vek, Hodgkinove lymfómy alebo testikulárne nádory, ktorých incidencia

kumuluje práve v uvedenom vekovom rozhraní (2). Pľúcny karcinóm je u mladých dospelých zriedkavou diagnózou. Väčšina štúdií sa mladými pacientmi s pľúcny karcinómom zaoberá len okrajovo. Nedostatok nových poznatkov a neskorá diagnostika pravdepodobne výrazne prispievajú k nepriaznivým trendom v ich prežívaní. Uzavretou nie je ani téma karcinómu pľúc mladých dospelých ako osobitej klinicko-pato-

logickej entity. V tomto článku sa budeme snažiť vytvoriť charakteristiku karcinómu pľúc u mladého pacienta na základe sledovania vlastnej skupiny chorých a závery porovnať s výsledkami doteraz publikovaných štúdií.

Súbor pacientov a metódy

V časovom intervale od mája 2006 do februára 2016 bolo na našom oddelení liečených,

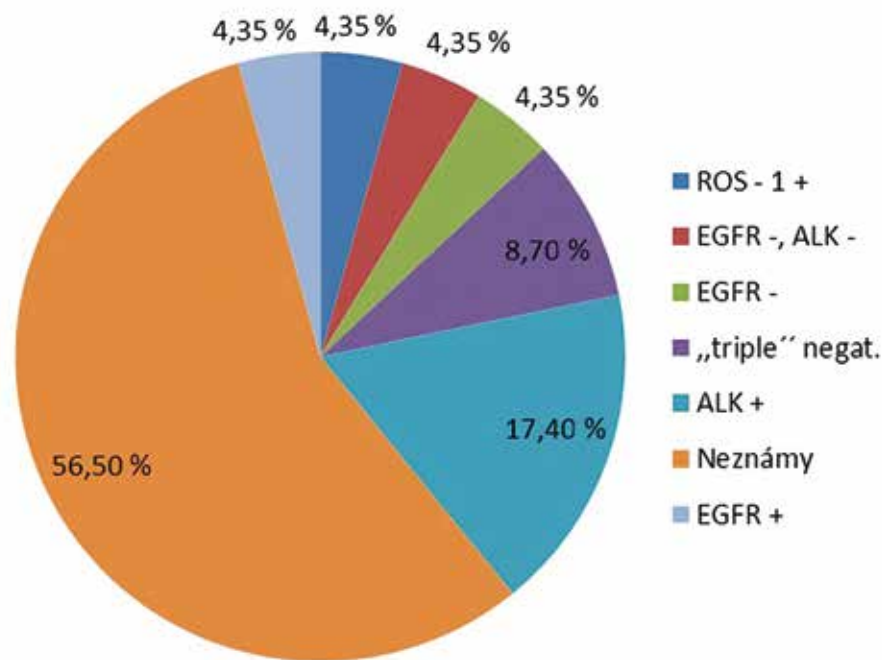
Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 173–175

respektíve sledovaných celkovo 23 pacientov zo skupiny tzv. mladých dospelých (pacienti, u ktorých bola diagnóza pľúcneho karcinómu stanovená vo veku od 15 do 39 rokov). Sledované parametre boli histologický typ, anatomické uloženie nádoru, mutačný status nádoru (sledované boli mutácie EGFR, ALK a ROS-1) a štádium ochorenia. Z charakteristík pacientov sme sa zamerali na celkový výkonnostný stav v čase stanovenia diagnózy, komorbidity, abúzus nikotínu a rodinnú anamnézu.

Výsledky

V časovom intervale od mája 2006 do februára 2016 bolo na našom oddelení liečených, respektíve sledovaných celkovo 23 pacientov zo skupiny tzv. mladých dospelých. Priemerný vek pacientov bol 32,13 roku. Najmladšia pacientka mala v čase stanovenia diagnózy len 23 rokov, najstarší pacient 39 rokov. Miernu prevahu mali osoby ženského pohlavia v pomere 12 : 11. Anatomicky išlo o 10 pravostranných nálezov, 11 tumorov ľavých pľúc, jeden nález bol centrálny a jeden bilaterálny. Patologickým vyšetrením bolo diagnostikovaných 21 adenokarcinómov (čo predstavuje 91,3 % zo všetkých nádorov), jeden epidermoidný a jeden malobunkový karcinóm. Vzhľadom na to, že genetické vyšetrenie mutácií EGFR, ALK a ROS-1 neboli na začiatku sledovania štandardne dostupné, v 13 prípadoch je mutačný status neznámy. Napriek tomu sme u 6 pacientov zaznamenali prítomnosť aktivujúcich mutácií, ktoré predisponujú chorých s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom pľúc na cieľnú liečbu. Z počtu pacientov, u ktorých bol mutačný status vyšetrený, teda ide až o 60 % pozitivitu (zastúpenie v celom súbore pacientov tvorí 26,1 %). V štyroch prípadoch išlo o ALK prestavbu, jeden pacient mal aktivujúcu mutáciu EGFR (delécia v exóne 19), jedna pacientka mala detegovanú prítomnosť ROS-1 mutácie. U dvoch chorých boli všetky tri vyšetrené mutácie negatívne, ďalší dvaja mali vyšetrenú len niektorú z mutácií, ktoré boli negatívne (graf). V čase stanovenia diagnózy bolo 16 pacientov (t. j. 69,6 %) v IV. štádiu ochorenia. V I., II. a III. štádiu boli po dvaja pacienti, v jednom prípade nebolo štádium ochorenia bližšie špecifikované. Napriek tomu bola väčšina pacientov (13 pacientov, čo je 56,5 %) v dobrom výkonnostnom stave (tabuľka). Z pridružených ochorení boli najčastejšie tyreopatie (štyria pacienti), arteriálna hypertenzia (päť pacientov), dvaja pacienti udávali operačný zákrok pre kongenitálnu pľúcnu malformáciu. Pľúcny karcinóm sa v rodinnej anamnéze vyskytol len u druhostupňových

Graf. Zastúpenie aktivujúcich mutácií vo vlastnom súbore pacientov



Tabuľka. Štádium ochorenia verzus výkonnostný stav

Štádium ochorenia	Počet pacientov (%)	Výkonnostný stav (PS)	Počet pacientov (%)
I.	2 (8,7 %)	0	13 (56,5 %)
II.	2 (8,7 %)	1	3 (13 %)
III.	2 (8,7 %)	2	2 (8,7 %)
IV.	16 (69,6 %)	3	1 (4,3 %)
Neudané	1 (4,3 %)	4	4 (17,4 %)

príbuzných dvoch pacientov, karcinóm prsníka v troch rodinách. S výnimkou jedného chorého všetci pacienti absolvovali aspoň jeden liečebný režim (chirurgická liečba, rádioterapia, chemoterapia, cieľná liečba). Operačný zákrok podstúpilo 6 pacientov, z toho jeden pacient následne dostal konkomitantnú chemorádioterapiu, dvaja adjuvantnú chemoterapiu. V prípade jednej pacientky nebola zaistovacia liečba po radikálnej chirurgickej liečbe potrebná. Spomínaní štyria pacienti zo skupiny zoperovaných sú t. č. v observácii bez nutnosti ďalšej liečby. Okrem toho z celého súboru pacientov prežíva ešte jedna (ALK pozitívna) pacientka liečená II. líniou liečby – crizotinib. Prežívanie ostatných pacientov sa pohybovalo v rozmedzí od jedného mesiaca do štyroch rokov.

Diskusia

Karcinóm pľúc vo všeobecnosti považujeme za ochorenie pacientov staršieho veku s maximom výskytu v intervale od 50 – 70 rokov (3). Napriek súčasnému klesajúcemu trendu sú naďalej dominantne zastúpení muži. Hlavným rizikovým faktorom je abúzus cigariet. Predpokladá

sa 20-ročná následnosť fajčenia a vzniku malignity (4). Histologicky ide v 35 – 40 % o adenokarcinóm, v 25 – 30 % o epidermoidný karcinóm, 15 – 20 % malobunkový a 10 % veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm. V 3 % sú zastúpené iné malignity (3). Vzorky adenokarcinómov v súčasnosti testujeme na prítomnosť EGFR, ALK a ROS-1 mutácií. Približne 10 % pacientov v Spojených štátoch má detekovateľnú EGFR aktivujúcu mutáciu, v ázijských krajinách ide až o 35 %. V 3 – 7 % prípadov je prítomná ALK fúzia génu, ROS-1 prestavbu zachytíme približne v 2 % (5). V nami sledovanej skupine mladých dospelých je charakteristika pľúcneho karcinómu odlišná, do úvahy však musíme vziať aj skreslenie spôsobené nízkym počtom pacientov pri raritnom výskyte tohto ochorenia v mladom veku. V prvom rade sa stiera rozdiel medzi zastúpením mužov a žien. Podobný výsledok s miernou prevahou zastúpenia žien opísali aj Skarin et al. Prípisyje to zvýšenej spotrebe cigariet medzi mladými ženami v posledných desaťročiach. Súčasne zdôrazňuje 1,5-násobne vyššie riziko vzniku karcinómu pľúc u žien fajčiarok v porovnaní s mužmi (6). Vyšší podiel žien v porovnaní

so skupinou starších pacientov bol referovaný aj z pozorovaní ďalších autorov. Druhou odlišnosťou je dominancia výskytu adenokarcinómu, ktorý bol diagnostikovaný až u 21 pacientov (t. j. 93,1 %). Epidermoidný a malobunkový karcinóm boli opísané len u jedného pacienta. Výrazné zastúpenie pľúcneho adenokarcinómu udávajú aj autori ďalších pozorovaní. Výnimkou je podskupina chorých z Talianska s prevahou epidermoidného karcinómu v štúdiu Bourkeho et al., v ktorej boli sledovaní pacienti pod 45 rokov z troch geografických lokalít – Talianska, Chicaga a Izraela (7). Vyšší podiel epidermoidného karcinómu bol referovaný aj z Poľska (8). Takmer 1,6-násobné riziko vzniku malobunkového karcinómu u mužov pod 45 rokov udávajú autori z nemocnice v Istanbule (9). Prítomnosť aktivujúcich mutácií predisponuje pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom na cieľnú liečbu. Ako prvý začal byť na Slovensku vyšetřovaný EGFR mutačný status v roku 2012, o rok neskôr pribudlo stanovenie ALK fúzie a následne v roku 2014 ROS-1 prestavby. Uvádzané roky sú vysvetlením, prečo viac ako polovica nami sledovaných pacientov nemá vyšetřený mutačný status. Aj napriek tomu bola u 6 z 10 vyšetřených pacientov zaznamenaná prítomnosť aktivujúcich mutácií (4 ALK fúzie, 1 EGFR aktivujúca mutácia a 1 ROS-1 prestavba), čo predstavuje až 60 % zastúpenie. Priemerný nižší vek nositeľov EML4-ALK fúzie uviedli Shaw et al. (10) pri snahe opísať ich charakteristiku a prežívania. Geoffrey R. Oxnard vybral z inštitucionálnej databázy celkového počtu 2 032 subjektov 70 pacientov s pľúcny karcinómom pod 40 rokov, u ktorých testoval prítomnosť EGFR, KRAS, ALK, BRAF, HER 2 a ROS-1 mutácií. V 47 % dokázal prítomnosť targetabilných mutácií EGFR, ALK, HER2 a ROS-1. Zaujímavé sú aj ďalšie charakteristiky pacientov, zhodujúce sa s charakteristikami našej skupiny – dominancia adenokarcinómu, nižšie percento fajčiarov, 61 % pacientov v čase stanovenia diagnózy v IV. štádiu ochorenia (11). Za hlavné príčiny pokročilosti ochorenia považujeme podcenenie príznakov a stanovenie nepresnej diagnózy lekárom pri

malom počte prípadov v praxi. Napovedať môže výskyt pľúcneho karcinómu alebo inej malignity u prvostupňových príbuzných a abúzus nikotínu, ktoré sú však naďalej diskutovanými otázkami. V snahe o ovplyvnenie stavu bol v prípade mladých pacientov zaujatý agresívnejší liečebný prístup. Viac pacientov absolvovalo chirurgickú alebo kombinovanú systémovú liečbu. Vyššie percento pneumonektómii bolo referované zo štúdií autorov Tian et al. a Bernet et al. (12, 13). V prvom prípade sa radikalita výkonu priaznivo odrazila aj na celkovom prežívaní (12). V zásade platí, že mladý vek a dobrý výkonnostný stav (aj napriek mnohokrát pokročilému štádiu ochorenia) nám umožňujú pristupovať k liečbe týchto pacientov radikálnejšie. Dôležité sú výsledky štúdií s určením genetického profilu malignity. Pomerne častý záchyt genetických zmien, ktoré predikujú pacientov na cieľnú liečbu, nás vedie k reflexnému vyšetřeniu aktivujúcich mutácií. V neposlednom rade musíme u prežívajúcich pacientov myslieť aj na neskorú toxicitu našej intervencie. Zvlášť citlivou je téma zachovania fertility, keď má byť v spolupráci s gynekológom navrhnutá možnosť zmrazenia pohlavných buniek (kryoprezervácia).

Záver

Pacienti s karcinómom pľúc diagnostikovaným od 15 – 39 rokov (tzv. mladí dospelí) sú pomerne úzkou skupinou chorých so špecifickými potrebami a charakteristikami. Ochorenie je vo väčšine prípadov diagnostikované v pokročilom štádiu, napriek tomu nám dobrý výkonnostný stav a absencia komorbidít dovoľujú pristupovať k liečbe radikálnejšie. Ak operačný zákrok nie je indikovaný, na mieste je kombinovaná systémová liečba alebo chemo/rádioterapia. Pri pozitívite aktivujúcich mutácií lokálne pokročilého a metastatického ochorenia sa rozhodujeme pre cieľnú liečbu, ktorá má okrem terapeutického potenciálu aj relatívne dobre tolerovaný profil vedľajších účinkov. V neposlednom rade si treba uvedomiť, že vek pacienta zo skupiny mladých dospelých by nemal byť prekážkou v jeho zaradení do klinických štúdií.

Literatúra

1. Adolescent and Young adult Oncology. *NCCN Clinical Practice guidelines in oncology* [online]. Version 2. 2015. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aya.pdf>. Accessed March 3, 2015.
2. Bleyer A. Latest Estimates of Survival Rates of the 24 Most Common Cancers in Adolescent and Young Adult Americans. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2011;1(1):37–43.
3. Tan WW. Non-Small cell Lung Cancer. News and perspective [online]. *Medscape*. Updated: Dec. 15, 2015. Available from: <<http://emedicine.medscape.com/article/279960-overview#a5>>. Accessed March 16, 2016.
4. Cancer Care Ontario. Cancer Fact: Lung cancer rates now higher in young women than young men [online]. January 2006. Last modified: Nov. 18, 2013. Available from: <<https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?pagelid=9656>>. Accessed March 16, 2016.
5. Molecular Profiling of Lung Cancer. My Profiling of Lung cancer [online]. Last updated: January 26, 2016. Available from: <<https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/>>. Accessed February 16, 2016.
6. Skarin TA, Herbst SR, Leong LT, et al. Lung cancer in patients under age 40. *Lung cancer*. 2001;32(3):255–264.
7. Bourke W, Millstein D, Giura R, et al. Lung cancer in young adults. *Chest*. 1992;147(11):1723–29.
8. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Annals of Oncology*. 2002;13(7):1087–1093.
9. Elci CO, Akpinar-Elci M. The trend of small cell lung cancer among young men. *Lung cancer*. 2007;57(1):34–36.
10. Shaw TA, Yeap YB, Mino-Kenudson M, et al. Clinical Features and outcome of Patient With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *Journal of clinical Oncology*. 2009;27(26):4247–4253.
11. Oxnard GR, Heng CJ, Mach LS, et al. The spectrum of genomic alterations in young adult non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology*. 2013;31(suppl); abstr 8077.
12. Tian DL, Liu HX, Zhan L, et al. Surgery for young patients with lung cancer. *Lung cancer*. 2003;42(2):215–220.
13. Bernet F, Brodbeck R, Guenin MO, et al. Age does not influence early and late tumor – related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(3):913–918.

MUDr. Radka Cahajlová

Oddelenie klinickej onkológie
Klinika pneumológie, ftizeológie
a funkčnej diagnostiky
LF SZU a UNB Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
radka.cahajlova@gmail.com