

Úspěšná terapie české pacientky s ROS1 translokací crizotinibem

Successful Therapy of Czech Patients with ROS1 Translocation by Crizotinib

Svatoň M., Pešek M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Cílená terapie plicního karcinomu přinesla významné zlepšení prognózy pro řadu nemocných s EGFR senzitivními mutacemi a ALK translokacemi. Další klinické studie prokázaly jako potenciálně možný cíl i ROS1 translokaci. Naše kazuistika přináší patrně prvně v české literatuře dokumentovaný případ úspěšného použití crizotinibu u pacientky s ROS1 translokací. Léčba byla dobře tolerována a nadále pokračuje, kdy na kontrolním PET/CT vyšetření byla pozorována parciální regrese onemocnění. ROS1 translokace se tak stává dalším nadějným cílem pro naše nemocné, kdy by dle našeho názoru měla proběhnout diskuze o jeho zařazení mezi základní genetická vyšetření u nemocných s plicními adenokarcinomy.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – ROS1 – crizotinib

Summary

Targeted therapy of lung cancer has brought significant improvement in prognosis for a lot of patients with EGFR-sensitive mutations and ALK translocations. Other clinical studies have shown ROS1 translocation as another potential target. Our case report brings probably the first successful use of crizotinib in a patient with ROS1 translocation in the Czech Republic. Treatment was well-tolerated and persists continually. During the control PET/CT scans, partial regression of the disease was observed. ROS1 translocation becomes another promising target for our patients. Therefore, in our opinion, serious discussion about its inclusion among the basic genetic testing in lung adenocarcinomas should occur.

Key words

non-small cell lung cancer – ROS1 – crizotinib

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martin Svatoň
Klinika pneumologie a ftizeologie
LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň
e-mail: svatonm@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 11. 2015

Přijato/Accepted: 7. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201663>

Úvod

Nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) představuje i nadále vedoucí příčinu nádorových úmrtí celosvětově [1], kdy pětiletá prognóza přežití je i v pokročilých stadiích stále nedobrá [2]. Možný zvrat přinesla pro pacienty se řídícími mutacemi tzv. cílená terapie [3]. Její první užití je spojené s EGFR senzitivními mutacemi [4], avšak brzy se začaly objevovat i další vhodné cíle. Mezi ně patří i translokace genu *ROS1* [5]. Crizotinib byl zprvu určen pro pacienty s translokací genu *ALK*, nicméně byla známá i jeho citlivost vůči dalším potenciálním poruchám nádorového genomu [6]. Mezi ně patří i *ROS1* translokace, kde crizotinib úspěšně obstál v klinické studii fáze I [7].

Kazuistika

Pacientka (53 let), nekuřačka, v osobní anamnéze vyjma vředové choroby žaludku bez vážnějších komorbidit, byla zprvu vyšetřována na lokálním interním oddělení pro nově vzniklý otok krku. Jeho příčinou byla pomocí ultrasonografického vyšetření (USG) určena trombóza vena jugularis interna. Neprodleně byla zahájena antikoagulační terapie a zároveň byl vyšetřován důvod nově vzniklé trombózy. Na základě genetického vyšetření byla prokázána Leidenská mutace v heterozygotní formě. Ta však tvořila nejspíše jen částečný podíl na tomto stavu. Jako hlavní příčina se jevil především nově objevený suspektní plicní tumor na RTG plic vpravo. Následně bylo

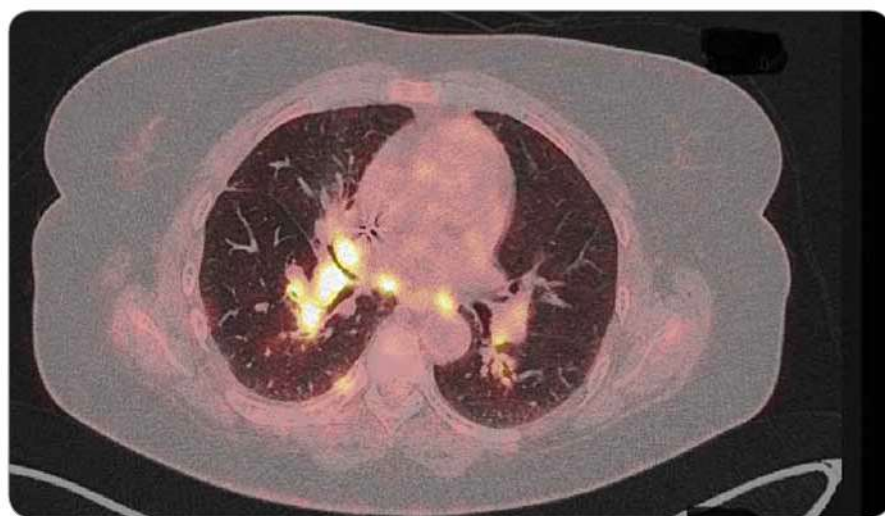
doplněno CT plic a mediastina, kde bylo popsáno ložisko v periférii horního laloku pravé plíce (segment S1) velikosti max. 25 mm. Pomocí dalších standardních stagingových vyšetření (USG břicha a nadklíčků, bronchoskopie – BFSK, CT mozku) nebyla prokázána generalizace onemocnění. Cytologicky byl tumor verifikován jako adenokarcinom z aspirace při BFSK. Nemocná po předoperačním zavedení kaválního filtru pro přetrvávající trombotický uzávěr absolvovala pravou horní lobektomií s disekcí mediastinálních uzlin. Biopsie byla překvapením. Ukázalo se, že kromě radikálně odstraněného tumoru jsou pozitivní i ipsilaterální mediastinální uzliny. Klinické předoperační stadium IA bylo tedy pooperačně přestážováno na stadium IIIA a po rekonvalescenci nemocné byla zahájena odpovídající adjuvantní chemoterapie platinovým dubletem (cisplatina + vinorelbin). Plánovaná sekvenční radioterapie musela být odložena pro zvracení po 2. cyklu chemoterapie. Do podpůrné medikace byl tedy přidáván aprepitant s dobrým efektem. Po 3. cyklu se však opět objevila nauzea a přechodné zvracení. Ve 4. cyklu byla proto místo cisplatiny užitá carboplatina a uvažováno o sekvenční radioterapii po jeho dokončení. Po čtyřech cyklech chemoterapie však PET/CT prokázalo progresi mediastinální lymfadenopatie s nově aktivními uzlinami i v skalenické oblasti vpravo. Po předvedení případu na multidisciplinárním týmu byla zahájena chemoterapie 2. linie s pemetrexedem (radio-

terapie nebyla doporučena pro rozsah postižení). Tato monoterapie přinesla dlouhé období kontroly tumoru (stabilní onemocnění), kdy bylo podáno celkem devět cyklů pemetrexedu. Následně PET/CT však prokázalo opět progresi onemocnění v mediastinálních lymfatických uzlinách (obr. 1) a navíc poukázalo na hilovou, oboustrannou krční a pravostannou nadklíčkovou lymfadenopatii. Rovněž nebylo možné vyloučit drobné plicní a pleurální metastázy. V mezidobí byla u nemocné zjištěna translokace genu *ROS1* a dle recentně publikované studie s crizotinibem připadala tato léčba silně v úvahu (při vědomí již omezených ostatních léčebných možností). Nejprve však bylo nutné schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny, neboť se zatím nejedná o léčbu se schválenou indikací ani úhradou. Zdravotní pojišťovna vyšla našemu požadavku vstříc a terapie byla zahájena v červenci 2015. Po prvotní stabilizaci onemocnění došlo v září k parciální regresi nálezu potvrzeného na PET/CT. Zde kromě parciální regrese mediastinální lymfadenopatie (obr. 2) byla v parciální regresi i ostatní výše popsaná lymfadenopatie a rovněž i pleurální a plicní metastázy. Nemocná nyní (1/2016) nadále pokračuje v léčbě, kdy vyjma počátečních lehkých průjmů (které ustoupily po necelém měsíci terapie) nebyly zaznamenány žádné další nežádoucí účinky. Kvalita života pacientky je velmi dobrá, dle ECOG klasifikována jako PS1.

Diskuze

Gen *ROS1* není normálně v plicní tkáni exprimován [8]. Jeho ligand není dosud znám, nicméně jeho nitrobuňkové dráhy (vedoucí k buněčné proliferaci, migraci a potlačení apoptózy) poukazují na onkogenní účinky nadměrné exprese tohoto genu [9,10]. Trvalá aktivita *ROS1* pak může být navozena jeho translokací, které byly pozorovány i u pacientů s karcinomy plic [8]. V současné době je známo min. 6 fúzních partnerů genu *ROS1* u NSCLC (CD74, ESR, LRIG3, SDC4, SLC34A2, TPM3), naopak kódovaný rozsah *ROS1* domény je stále stejný [11].

Výskyt tohoto onkogenu je uváděn u plicních tumorů zhruba u 1 % populace, některé práce popisují i vyšší vý-



Obr. 1. PET/CT z 22. 6. 2015 před zahájením léčby crizotinibem.

skyt [5,12,13]. Vzhledem k značné podobnosti s genem *ALK* nepřekvapí vyšší zastoupení těchto translokací u pacientů s adenokarcinomem, nekuřáků/lehkých kuřáků a žen [13]. Zlatým standardem diagnostiky je metoda FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace), která na rozdíl od PCR (polymerázová řetězová reakce) dokáže spolehlivě detekovat různé fúzní partnery genu *ROS1* [5,12–14]. Imunohistochemie je metoda vhodnější spíše pro prvotní screening. Je cenově přijatelnější ve srovnání s metodou FISH, avšak může vykazovat falešnou pozitivitu [5,12–14].

Crizotinib, použitý ve 3. linii léčby, představuje zástupce cílených léčiv ze skupiny tyrozinkinázových inhibitorů s účinností krom u translokací genu *ROS1* především u nemocných s translokací genu *ALK*, což je dáno již zmíněnou značnou podobností těchto molekul [15–17]. U *ALK* translokací je obvykle podáván v dávce 250 mg dvakrát denně [18]. Ve studii fáze I u *ROS1* translokací bylo užito stejné dávkování s velmi slibnou objektivní odpovědí dosahující 72 % [7]. Na základě těchto výsledků jsme se rozhodli pokusit se změnit negativní vývoj onemocnění i u naší pacientky, což se ukázalo jako dobrý krok. Dle kontrolního PET/CT vyšetření bylo dosaženo parciální regrese onemocnění.

Crizotinib obecně (zkušenosti jsou zejména od nemocných s *ALK* translokací) vykazuje dobrý profil tolerability, kdy k nejčastějším nežádoucím účinkům (obvykle nižšího stupně) patří zejména poruchy vizu, gastrointestinální obtíže, elevace jaterních enzymů a periferní otoky [19]. Při terapii je třeba dávat pozor jednak na vznik potenciálně letální pneumonitis a prodloužení QTc intervalu a dále pak na případné interakce, neboť se jedná o látku metabolizovanou jaterním cytochromem CYP3A [19]. Naše pacientka měla pouze přechodně lehké průjmy, další typické nežádoucí účinky jsme dosud nepozorovali.

Rovněž jsme u naší nemocné pozorovali velmi dobrý efekt terapie pemetrexedem. Lze tudíž spekulovat, zda stejně jako u jeho použití u *ALK*omů není zvýšená citlivost k tomuto druhu chemoterapie [20]. Další studie srovná-



Obr. 2. PET/CT z 21. 9. 2015 po dvou měsících léčby crizotinibem.

vají crizotinib s pemetrexedem a dalšími chemoterapeutiky u pacientů s *ROS1* translokacemi by v tomto směru mohly napovědět více.

Závěr

Naše kazuistika přináší (dle našich znalostí) první český případ úspěšné terapie pacienta s *ROS1* translokací crizotinibem. Tato terapie byla velmi dobře tolerovaná a přinesla významné zlepšení osudu naší nemocné.

Literatura

- Zhao C, Li X, Li J et al. Detecting *ALK*, *ROS1* and *RET* fusion genes in cell block samples. *Transl Oncol* 2014; 7(3): 363–367. doi: 10.1016/j.tranon.2014.04.013.
- Jakopovic M, Thomas A, Lopez-Chavez A. From platinum compounds to targeted therapies in advanced thoracic malignancies. *Anticancer Res* 2014; 34(1): 477–482.
- Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ et al. Personalized medicine in non-small cell lung cancer: is *KRAS* a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4769–4777. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4365.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- Bergethson K, Shaw AT, Ou SH et al. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(8): 863–870. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
- Awad MM, Shaw AT. *ALK* inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014; 12(7): 429–439.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
- Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: *ROS1* fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4040–4045. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2851.
- El-Deeb IM, Yoo KH, Lee SH. *ROS* receptor tyrosine kinase: a new potential target for anticancer drugs. *Med Res Rev* 2011; 31(5): 794–818. doi: 10.1002/med.20206.
- Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase *ROS* in development and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1795(1): 37–52. doi: 10.1016/j.bbcan.2008.07.006.
- Chin LP, Soo RA, Soong R et al. Targeting *ROS1* with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1625–1630. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826baf83.
- Mescam-Mancini L, Lantuéjoul S, Moro-Sibilot D et al. On the relevance of a testing algorithm for the detection of *ROS1*-rearranged lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2014; 83(2): 168–173. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.019.
- Warth A, Muley T, Dienemann H et al. *ROS1* expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology* 2014; 65(2): 187–194. doi: 10.1111/his.12379.
- Choi CM. Overview of *ALK* and *ROS1* rearranged lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 75(6): 236–237. doi: 10.4046/trd.2013.75.6.236.
- Heigener DF, Reck M. Crizotinib. *Recent Results Cancer Res* 2014; 201: 197–205. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_11.
- Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LI, Kobayashi S et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in *ROS1*-translocated lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(7): 1086–1090. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182570919.
- Rothschild SJ, Gautschi O. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(5): 473–480. doi: 10.1016/j.clcc.2013.04.006.
- Gridelli C, Peters S, Sgambato A et al. *ALK* inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300–306. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.002.
- Curran MP. Crizotinib: in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs* 2012; 72(1): 99–107. doi: 10.2165/11207680-000000000-00000.
- Esfahani K, Agulnik JS, Cohen V. A systemic review of resistance mechanisms and ongoing clinical trials in *ALK*-rearranged non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 174.