

Když ani čtyři ALK inhibitory nestačí

Martin Svatoň¹, Jan Baxa², Petr Mukenšnabl³, Tomáš Vaněček⁴, Miloš Pešek¹

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň a LF UK v Plzni

²Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň

³Šiklův ústav patologie, FN Plzeň

⁴Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň

Naše kazuistika popisuje případ nekuřáka s generalizovaným plicním adenokarcinomem s ALK translokací. Po úvodních dvou liniích chemoterapie byl získán přístup ke crizotinibu, na kterém brzy došlo ke vzniku drobné druhostranné léze, vyhodnocené jako metastáza v kontralaterální plicí. Progresi v pravé plicí ale nezabránilo ani užití ALK inhibitorů vyšší generace (ceritinib, alectinib, lorlatinib). Následně bylo prokázáno, že příčinou této progresie není metastatické onemocnění pravé plicce v podobě adenokarcinomu, ale přeměna ve skvamózní plicní karcinom s ALK translokací. Tímto sdělením bychom proto rádi upozornili na tuto eventualitu, kdy při atypickém radiologickém vývoji je na zvážení rebiopsie progredující léze.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, ALK translokace, tyrosinkinázové inhibitory.

When not even four ALK inhibitors are enough

Our case report describes a non-smoker with generalized pulmonary adenocarcinoma with ALK translocation. After the first two lines of chemotherapy, access to crizotinib was obtained. However, very soon, a second, small-sized lesion has developed, described as a metastasis in the contralateral lung. Subsequent use of higher generation ALK inhibitors (ceritinib, alectinib, lorlatinib) did not prevent progression in the right lung. It was shown later that the cause of this progression is not metastatic spread of adenocarcinoma in the right lung, but transformation to squamous lung carcinoma with ALK translocation. With this article, we would like to draw your attention to this eventuality, when rebiopsy of progressive lesion should be considered in case of atypical radiological development of lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, ALK translocation, tyrosine kinase inhibitors.

Úvod

Plicní karcinom patří nadále mezi tumory s největší mortalitou (1). Nicméně v posledních letech došlo k výraznému pokroku v léčebných možnostech, mezi které patří i cílená léčba. Mezi ni patří i ALK tyrosinkinázové inhibitory cílící na translokaci genu ALK (2). Po úvodním crizotinibu se postupně dostaly do praxe inhibitory druhé a třetí generace, které mohou překonat rezistenci vzniklou na předchozí cílený preparát (3). Jak ale ukazuje naše kazuistika, ani nasazení čtyřech druhů ALK inhibitorů (crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib) nemusí vést ke kýženému úspěchu v podobě regredujícího nálezu. V našem případě hrál významnou roli duplicitní

plicní tumor skvamózní histologie v podobě histologicky transformované metastázy adenokarcinomu vlevo se zachovalou přítomností ALK translokace.

Kazuistika

Nekuřák, 57 let, bez chronických onemocnění, bez rodinné zátěže stran tumorů, v anamnéze byla práce svářeče, se dostavil na naši kliniku v září 2017 pro plicní adenokarcinom, diagnostikovaný na spádovém pracovišti. Tam původně přišel počátkem srpna 2019 pro kašel, bolest na hrudi a hubnutí. Následným vyšetřením bylo vysloveno podezření na plicní tumor. Byla provedena bronchoskopie s průkazem tumorózní-

ho uzávěru ascendentní větve levého horního bronchu, cytologický nález z aspirace odpovídal nejspíše adenokarcinomu. Doplněné PET/CT (obrázek 1) prokázalo centrálně uložený tumor levé plicce vycházející z horního plicního laloku (max. 55 mm), který vrůstal do mediastina, s postižením levostranných hilových a oboustranných mediastinálních lymfatických uzlin a metastázami do obou nadledvin. Dle TNM 8. edice bylo onemocnění stážováno jako T4N3M1c, st. IVB. Vedlejším nálezem byla drobná segmentární plicní embolie, dle sonografického vyšetření zdrojem v trombóze levé dolní končetiny – pacient byl zajištěn proto nízkomolekulárním heparinem. Z nálezu na MRI mozku bylo vysloveno

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

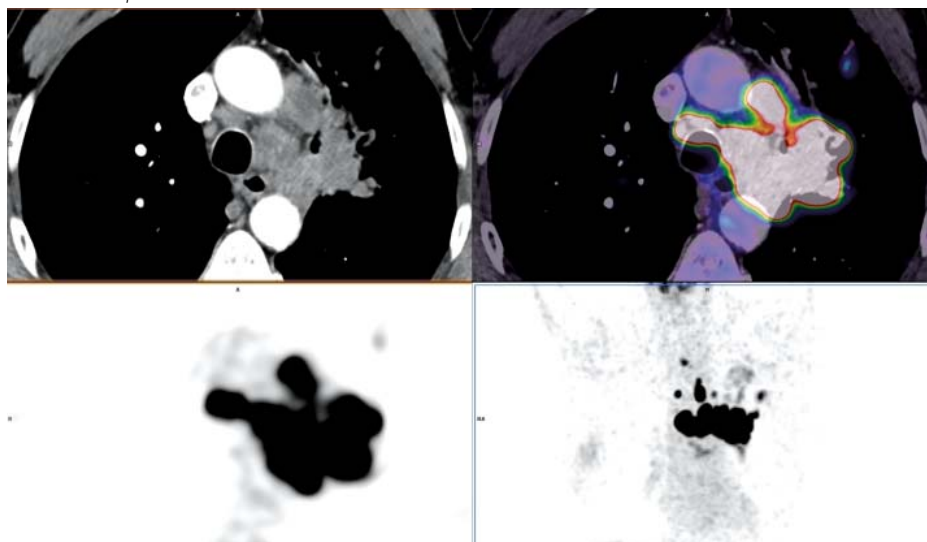
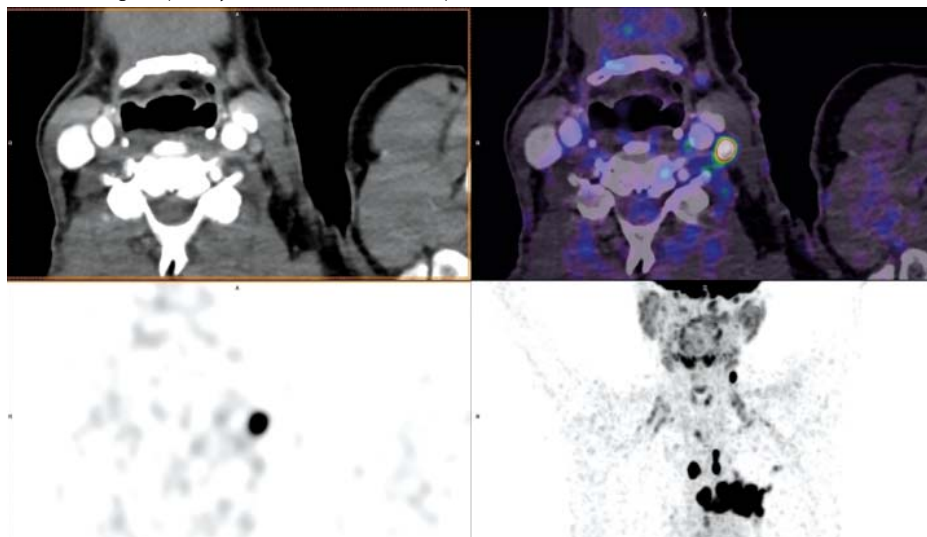
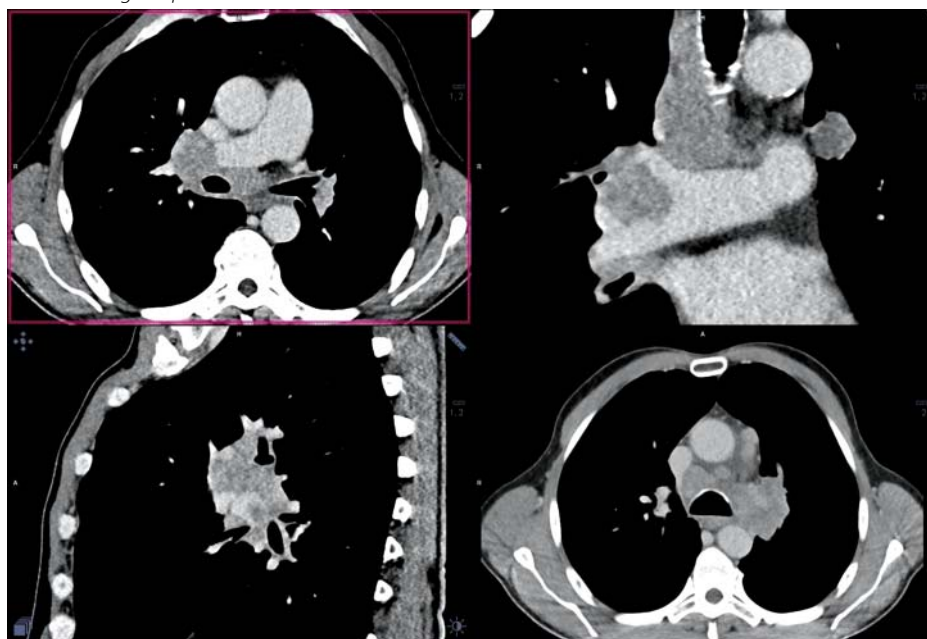
MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., svatonm@fnplzen.cz

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. B): 40–43

Článek přijat redakcí: 28. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2020

Obr. 1. Vstupní PET/CT – září 2017**Obr. 2.** Progrese po 2 cyklech úvodní chemoterapie – PET/CT leden 2018**Obr. 3.** Progrese při léčbě docetaxelem – CT duben 2018

podezření na drobnou (4 mm) metastázu vlevo frontodorzálně a pravděpodobnou tečkovitou

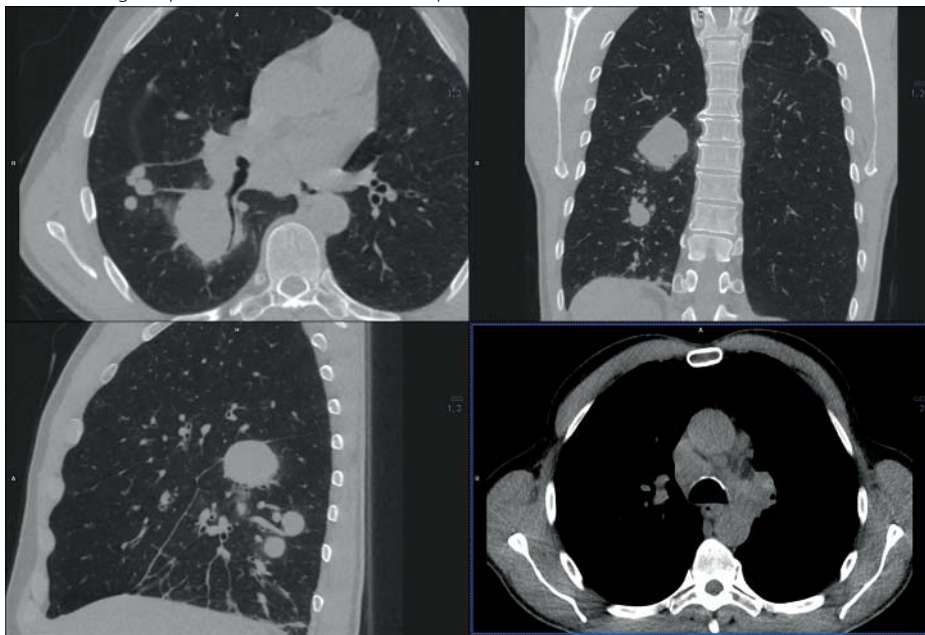
metastázu vpravo frontolaterálně, obě byly asymptomatické. Funkční vyšetření bylo bez

ventilační poruchy. Stav výkonnosti nemocného byl hodnocen jako PS 1. Na našem pracovišti byla zopakována bronchoskopie s cílem bioptického odběru materiálu pro přesné určení morfologie tumoru a genetická vyšetření. Byl potvrzen plicní adenokarcinom, genetické vyšetření (sekvencování nové generace = NGS a potvrzeno pomocí fluorescenční in situ hybridizace = FISH) prokázalo EML4-ALK translokaci.

Nejprve bylo provedeno ozáření mozkových metastáz gamanožem (zde na MRI prokázáno již 8 metastáz) a následně vzhledem k absenci úhrady ALK inhibitoru v této době, byla zahájena v listopadu 2017 chemoterapie (cisplatina + pemetrexed). Na kontrolním PET/CT vyšetření (obrázek 2) po 2 cyklech léčby došlo k parciální regresi metastáz do nadledvin, ostatní nálezy byly v rámci stabilizace onemocnění, ale pro novou metastázu do lymfatické krční uzliny byl nález celkově hodnocen jako progresivní onemocnění. Byla proto zahájena 2. linie chemoterapie s docetaxelem a zároveň podána žádost o úhradu crizotinibu.

K progresi při léčbě docetaxelem došlo na CT v dubnu 2018 (obrázek 3) ve smyslu progresu lymfadenopatie v mediastinu, nově patrný uzlinové metastázy vpravo při plicním hilu. MR mozku bylo bez známek metastáz. Bylo plánováno zahájení podávání již schváleného crizotinibu. Průběh se však zkomplikoval bolestmi na hrudi a zhoršením celkového stavu způsobenými recidivou plicní embolie s oběhovou nestabilitou a perikardálním výpotkem (punkcí potvrzen maligní původ – cytologicky adenokarcinom). Nemocný byl proto přijímán cestou regionálního interního pracoviště na kardiologickou JIP, kde byl heparinizován za přechodné nutnosti oběhové podpory. Následně byl při opětovně prokázané trombóze dolní končetiny zaveden kavální filtr, poté byl pacient převeden při stabilizaci stavu na nízkomolekulární heparin. Crizotinib byl proto podáván až od června 2018, kdy CT před zahájením léčby prokázalo navíc ještě drobný fluidothorax vlevo.

První kontrolní CT vyšetření (obrázek 4) po 3 měsících léčby (září 2018) prokázalo další progresi onemocnění při nově prokázané drobné (5 mm) metastáze v pravé plicí a pravostrannou nadklíčkovou lymfadenopatii, samotný primární tumor byl mírně zmenšen (o 20 %). Léčba crizotinibem byla proto ukončena a v říjnu 2018 byla zahájena léčba ceritinibem.

Obr. 4. Progrese při léčbě crizotinibem – CT září 2018**Obr. 5.** Progrese při léčbě ceritinibem – CT listopad 2018

Při horšícím se skiagrafickém nálezu bylo CT indikováno již na konci listopadu 2018 (obrázek 5), kdy byla prokázána opět progrese nálezu. Konkrétně byla metastatická ložiska v pravé plíci ve výrazné progresi ve velikosti i počtu, též mírně progredovala pravostranná nadklíčková lymfadenopatie, samotný primární tumor vlevo byl stacionární. Léčbu ceritinibem jsme proto museli ukončit. Na základě vývoje nálezu však bylo otázkou, zda metastázy vpravo jeví stejné charakteristiky jako primární ložisko.

Bronchoskopicky se však nález vpravo nezdařilo jednoznačně verifikovat (vlevo byl opětovně potvrzen jako adenokarcinom) a bylo

proto zahájeno podávání tehdy dostupného alectinibu na konci listopadu 2018. Při tomto byla v prosinci 2018 naplánována a provedena transtorakální biopsie ložiska pravé plíce. Komplikací byl drobný apikální pneumotorax, který regredoval při konzervativní léčbě. CT v rámci provedené biopsie prokázalo další progresi onemocnění při zhoršení pravostranného nálezu (obrázek 6). Alectinib byl proto vysazen a byla zahájena léčba lorlatinibem (počátkem ledna 2019). Následně byla z výsledku biopsie objasněna příčina pravostranné progrese – jednalo se metastázu s histologickou transformací do skvamózního karcinomu (nadále nesoucího ALK translokaci).

Tomu odpovídala i brzká progrese CT nálezu (únor 2019) v plicích a uzlinových metastázách mediastina (obrázek 7).

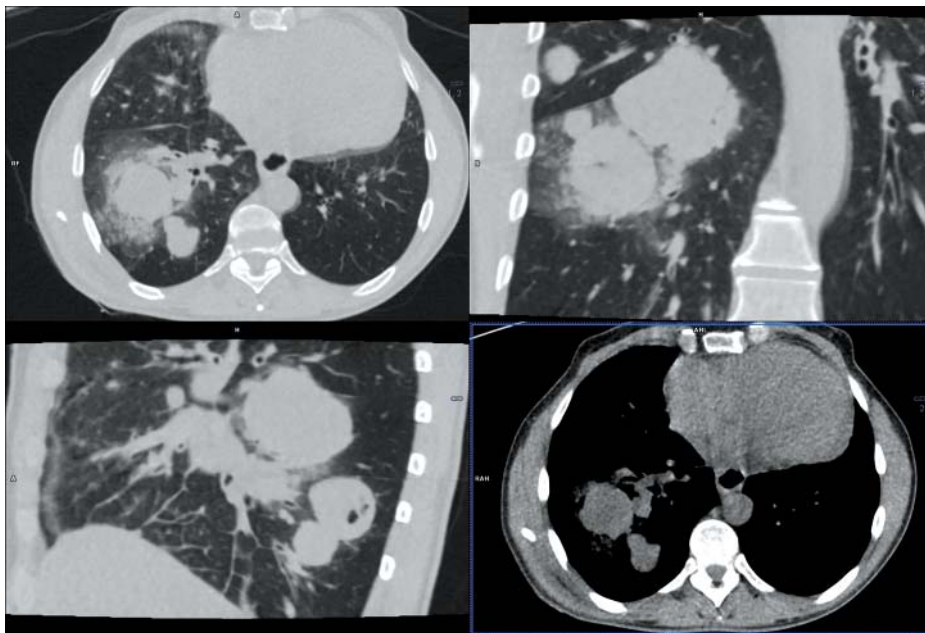
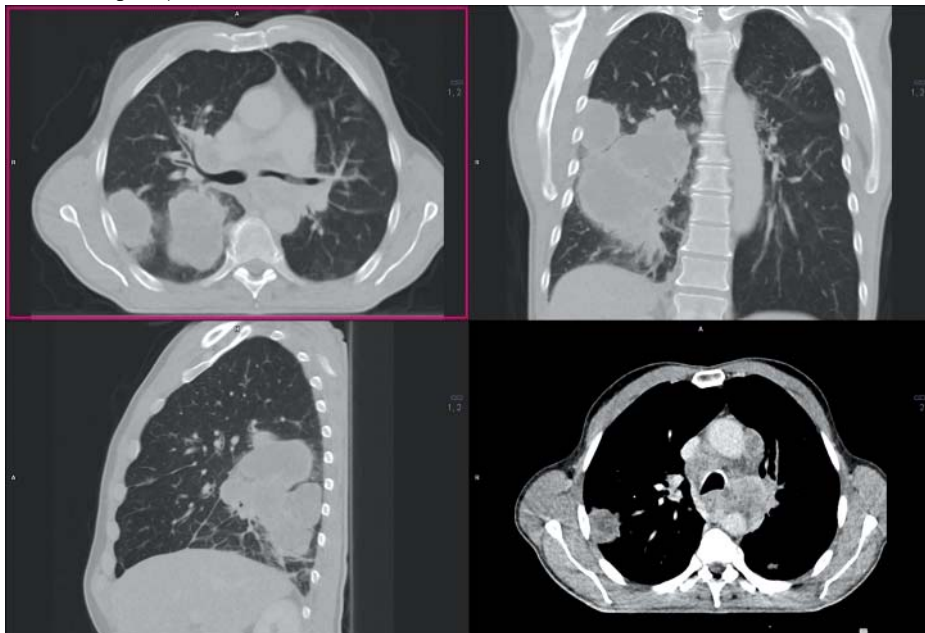
Bylo zvažováno podání chemoterapie, ale stav nemocného se dále horšil. Objevil se jednak chrapot při paréze levého rekurentu a zejména pak polykací obtíže se sníženým příjmem potravy, febrilie s produktivním kašlem a nádorové bolesti. Nemocný byl přijat k hospitalizaci k nastavení analgetické léčby, antibiotické terapii a vyšetření polykacích obtíží. Provedená gastroscopie prokázala tumorózní útlak jícnu s nutností stentáže. I přes komplexní léčbu stav nemocného dále progredoval a pacient exitoval na konci dubna 2019.

Diskuze

Naše kazuistika představuje postupné užití ALK inhibitorů, které by z dnešního pohledu již nebylo příliš racionální. Nicméně v dané době představoval crizotinib nasazený až ve vyšší linii léčby standard v podmínkách České republiky. Dnes již pochopitelně máme lepší možnosti, kdy můžeme léčit v první linii alectinibem a následně zvažovat žádost o lorlatinib do linie druhé.

I tak ovšem existuje ještě nemalá část pacientů, kteří jsou léčeni staršími typy ALK inhibitorů a je třeba proto pro ně hledat další léčebnou sekvenci při progresi onemocnění. Obdobně tomu bylo u našeho pacienta. Při léčbě crizotinibem by vzhledem k oligoprogresi nálezu bylo teoreticky možné lokální ozáření progredujících míst a pokračování v léčbě crizotinibem (4). To však neumožňují podmínky úhrady, kdy je třeba danou léčbu ukončit (často v rozporu s mezinárodními doporučeními) při progresi onemocnění (5, 6). Bylo proto nutné hledat jinou léčebnou modalitu. Při již vyčerpaných dvou liniích chemoterapie by se dal dle úhrady teoreticky zvažovat erlotinib, ale jeho účinky jsou u pacientů s ALK translokacemi rozporupné (7). Získali jsme však přístup k ceritinibu, který disponuje jasnými klinickými daty k možnosti podání po vytvoření rezistence na crizotinib (8).

V době absence lorlatinibu bylo čelení následné (zpětně domnělé) progresi na ceritinib výzvou. O oligoprogresi se nejednalo, případné ozáření pravostranného progredujícího nálezu a další pokračování v léčbě ceritinibem se nám tedy nejevilo smysluplné. Navíc chování pravostranného nálezu vzbuzovalo otázku, zda jeví stejné charakteristiky jako stacionární nález vlevo.

Obr. 6. Progrese při léčbě alectinibem – CT prosinec 2018**Obr. 7.** Progrese při léčbě lorlatinibem – CT únor 2019

Bronchoskopie byla v tomto ohledu bohužel ne-diagnostická, proto jsme se v časové tísní rozhodli využít přístup k léčbě alectinibem. Jaká jsou data k léčbě alectinibem po ceritinibu? Bohužel velmi omezená. Gainor et al. poukazuje na možný účinek alectinibu při progresi onemocnění v centrální nervové soustavě (CNS) při léčbě ceritinibem na malém vzorku pacientů (9), což však nebyl náš případ. Naopak malá studie Oya et al. zabývající

se léčbou alectinibem při progresi i mimo CNS zdaleka tak optimisticky nevyznívá – parciální odpovědi dosáhli jen dva pacienti z osmi, přičemž pouze jen jeden z nich neměl předchozí CNS progresi (10). Naopak námi posledně užitý lorlatinib je již standardem léčby po selhání předchozích ALK inhibitorů druhé generace (11).

V našem případě se však posléze ukázalo, že není problém v neúčinnosti ALK inhibitorů

vyšších generací na nově vzniklé ALK mutace vyvolané tlakem předchozí léčby (12), ale o jiný histologický typ metastatické léze (byť nadále nesoucí ALK translokaci). Otázkou pochopitelně zůstává, zda se jednalo o metastázu původního adenokarcinomu, která se přeměnila na skvamózní karcinom či se jednalo o duplicitu. Duplicitní plicní karcinomy jistě též nejsou nejčastějším jevem, nicméně případy, ať už synchronní či metachronní duplicity adenokarcinomu a skvamózního karcinomu, byly v literatuře popsány vícekrát (13–17). Tomu by nasvědčoval i druhostranný nález. Proti této myšlence však ale svědčí přítomnost ALK transformace, které jsou velmi vzácné u primárních plicních skvamózních karcinomů (18). V zahraniční literatuře jsme pak dohledali dva případy nám podobné případy transformace adenokarcinomu s ALK translokací ve skvamózní karcinom (s nadále zachovalou ALK translokací) (19, 20). U prvního pacienta došlo k této transformaci po předléčení třemi ALK inhibitory a další ALK inhibitor již u něj zkoušen nebyl. U druhého pak došlo k transformaci po předléčení crizotinibem a alectinibem, kdy další ALK inhibitor (repotrectinib = TPX-0005) nevykazoval na takto změněný adenokarcinom žádný efekt – podobně jako v případech námi užitých ALK inhibitorů vyšších generací. V celkovém kontextu bychom se tedy přikláníli spíše k variantě kontralaterální plicní metastázy transformované ve skvamózní karcinom s ALK translokací.

Závěr

Naše kazuistika popisuje nemocného s verifikovaným plicním adenokarcinomem vlevo, kdy i přes nasazení cílené léčby ALK inhibitory 1. až 3. generace postupně progredoval nález v pravé plicí za stabilního onemocnění vlevo. Následně bylo zjištěno, že se jedná o metastázu v podobě skvamózního karcinomu v pravé plicí se stále přítomnou ALK translokací. Na tuto eventualitu je proto při atypickém vývoji onemocnění též třeba myslet a provést případně rebiopsii nových ložisek.

Tento projekt byl podpořen grantem AZV (grant No. 17–307484).

LITERATURA

1. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Fernandez E, et al. Recent lung cancer mortality trends in Europe: effect of national smoke-free legislation strengthening. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27(4): 296–302.
2. Friedlaender A, Banna G, Patel S, Addeo A. Diagnosis and

Treatment of ALK Aberrations in Metastatic NSCLC. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20(10): 79.

3. Ricciuti B, De Giglio A, Mecca C, et al. Precision medicine against ALK-positive non-small cell lung cancer: beyond crizotinib. *Med Oncol* 2018; 35(5): 72.

4. Metro G, Tazza M, Matocci R, et al. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib. *Lung Cancer* 2017; 106: 58–66.

Literatura u autora a na www.onkologiecs.cz