

# Chromozómové prestavby u pacientov s pľúcnym adenokarcinómom – nové možnosti cielenej liečby

RNDr. Katarína Hlinková

Laboratórium molekulovej a klinickej genetiky LF UK a DFNSP, Bratislava

Chromozómové prestavby, ktoré vedú k vzniku fúzných génov, zohrávajú významnú úlohu v onkogenéze. Kým donedávna bola prítomnosť fúzných génov obmedzená len na hematologické a mezenchymálne malignity, nedávne objavy odhalili ich prítomnosť aj pri epiteliálnych malignitách. Prestavby génu *ALK* (kinázy anaplastického lymfómu) definujú molekulárnu podskupinu nemalobunkového pľúcneho karcinómu (NSCLC) s výraznou liečebnou odpoveďou na *ALK* inhibítor krizotinib. V súčasnosti boli identifikované prestavby génov *ROS1* (repressor of silencing 1 – represor utlmenia génovej expzie) a *RET* (rearranged during transfection – prestavený počas transfekcie), ktoré predstavujú novú molekulárnu podskupinu pľúcnych adenokarcinómov. Vzhľadom na intenzívny výskum inhibítorov týchto receptorových tyrozínkináz môžeme v blízkej budúcnosti očakávať ich implementáciu do rutínnej klinickej praxe.

**Kľúčové slová:** *ALK*, *ROS1*, *RET*, tyrozínkinázové inhibítory.

## Chromosomal rearrangements in lung adenocarcinoma – new treatment options

Chromosomal rearrangements resulting in gene fusions are frequently involved in carcinogenesis. Until recently, their presence was limited on hematologic and mesenchymal neoplasms. However, recent studies have demonstrated that epithelial malignancies can also harbor recurrent gene fusions. Rearrangement of *ALK* gene (anaplastic lymphoma kinase) defines a molecular subtype of NSCLC with significant therapeutic response to *ALK* inhibitor crizotinib. Recently been identified rearrangements of *ROS1* and *RET* genes which represent new molecular subtype of lung adenocarcinoma. Given to intensive research of these tyrosine kinase inhibitors, we can expect that will be implemented in routine clinical care in the near future.

**Key words:** *ALK*, *ROS1*, *RET*, tyrosine kinase inhibitors.

Nemalobunkový pľúcny karcinóm je heterogénne ochorenie vznikajúce akumuláciou genetických a epigenetických zmien počas viackrokového procesu progresie tumoru. Vplyvom týchto zmien dochádza k aberantnej aktivácii onkogénnych signálnych dráh, ktoré vedú k inhibícii apoptózy, indukcii proliferácie a metastázovania. Genomické profily jednotlivých podtypov NSCLC sú odlišné, pričom vzájomná prítomnosť dvoch riadiacich mutácií v nádorových bunkách je veľmi zriedkavá. Tento poznatok viedol k rozdeleniu pľúcneho karcinómu do geneticky definovaných podskupín, v ktorých sa stanovili jednotlivé diagnostické a terapeutické ciele (1). Prítomnosť mutácií v génoch *EGFR* (receptor epidermálneho rastového faktora) a *KRAS* (homológ onkogénu Kirsten rat sarcoma vírusu) definuje prvé dve podskupiny pľúcneho adenokarcinómu. Tyrozínkinázové inhibítory (TKI) gefitinib a erlotinib sú dnes bežnou súčasťou terapeutickú intervencie u pacientov s aktivujúcimi mutáciami *EGFR* génu. V súčasnosti sa do popredia dostáva tretia genetická podskupina NSCLC charakteristická špecifickými chromozómovými prestavbami. V roku 2007 boli identifikované chromozómové prestavby *ALK* génu vedúce k onkogénnej aktivácii kinázy anaplastického lymfómu (*ALK*), ktoré spustili intenzívny vývoj *ALK* inhibítorov.

Krizotinib, inhibítor tyrozínkinázového receptora *ALK* a receptora pre hepatocytový rastový faktor (*HGFR*, *c-MET*) je dostupnou cieleňou liečbou pre pacientov s pokročilým NSCLC, u ktorých bola potvrdená prítomnosť prestavby *ALK* génu (2). Rozsiahle genetické štúdie odhalili novú podskupinu pľúcneho adenokarcinómu, ktorá je charakteristická chromozómovými prestavbami receptorových tyrozínkinázových génov *ROS1* (repressor of silencing 1 – represor utlmenia génovej expzie) a *RET* (rearranged during transfection – prestavený počas transfekcie). Oba gény zahrnuté v týchto prestavbách dávajú vznik fúznym proteínom s vysokou onkogénnou aktivitou (3). Vzhľadom na ich jedinečný výskyt v nádorových bunkách sú vhodnými kandidátmi na cieleňú liečbu. Personalizovaná liečba tejto novej geneticky definovanej podskupiny pľúcnych adenokarcinómov bude s najväčšou pravdepodobnosťou v blízkej budúcnosti implementovaná do klinickej praxe.

## Chromozómové prestavby *ALK* génu

Gén *ALK* je lokalizovaný na chromozóme 2 v oblasti 2p23 a kóduje transmembránový receptor s tyrozínkinázovou aktivitou, ktorý patrí do inzulínovej rodiny receptorov. Za fyziologických podmienok je exprimovaný v nervovom systéme, kde zohráva významnú úlohu v zabezpečení rovnová-

hy medzi proliferáciou, diferenciáciou a prežívaním neurálnych progenitorov počas embryonálnej fázy neurogenézy. Chromozómová prestavba *ALK* génu bola prvýkrát identifikovaná pri anaplastickom veľkobunkovom lymfóme, kde je fúznym partnerom gén *NPM* (nukleofosmín). Iné typy prestavieb *ALK* génu boli opísané v súvislosti s inflamatorným myofibroblastovým tumorom, ezofageálnym skvamocelulárnym karcinómom a difúznym veľkobunkovým B lymfómom. Aberantná aktivácia *ALK* kinázy je súčasťou onkogenézy viacerých epiteliálnych malignít, pričom amplifikácia a aktivujúce mutácie *ALK* génu boli opísané aj u pacientov s neuroblastómom. Aktivácia *ALK*, či už v dôsledku naviazaní ligandu, alebo chromozómovou prestavbou *ALK* génu, zohráva dôležitú úlohu v onkogenéze solidných tumorov (4).

Chromozómové prestavby *ALK* génu sa vyskytujú u 5 – 7% pacientov s NSCLC. Chromozómová prestavba, pri ktorej dochádza k spojeniu génu *ALK* s génom *EML4* (echinodermálny mikrotubulami asociovaný proteín 4), bola prvýkrát opísaná skupinou japonských vedcov v roku 2007. Gén *EML4* je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 2 v oblasti 2p21 a kóduje proteín zohrávajúci významnú úlohu v správnom usporiadaní mikrotubulov pri mitotickom delení bunky. *EML4* a *ALK* sú rovnako lokalizované na chromozóme 2p, avšak v opačnej orientácii, pričom vzdialenosť medzi

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(3): 173–176

nimi je 12 megabáz. Fúzny gén *EML4-ALK* vzniká malou paracentrickou inverziou *inv(2)(p21;p23)*. V súčasnosti bolo identifikovaných niekoľko variantov tohto fúzneho génu, ktoré sa vzájomne líšia dĺžkou génu *EML4*. Všetky fúzne varianty pozostávajú z rovnakej štruktúry tvorenej intracelulárnou kinázovou doménou ALK a transmembránovou a extracelulárnou doménou *EML4* (5). V súčasnosti bolo u pacientov s NSCLC identifikovaných niekoľko ďalších fúzných partnerov *ALK*. Prehľad jednotlivých typov chromozómových prestavieb *ALK* génu identifikovaných u pacientov s NSCLC je zobrazený na obrázku 1.

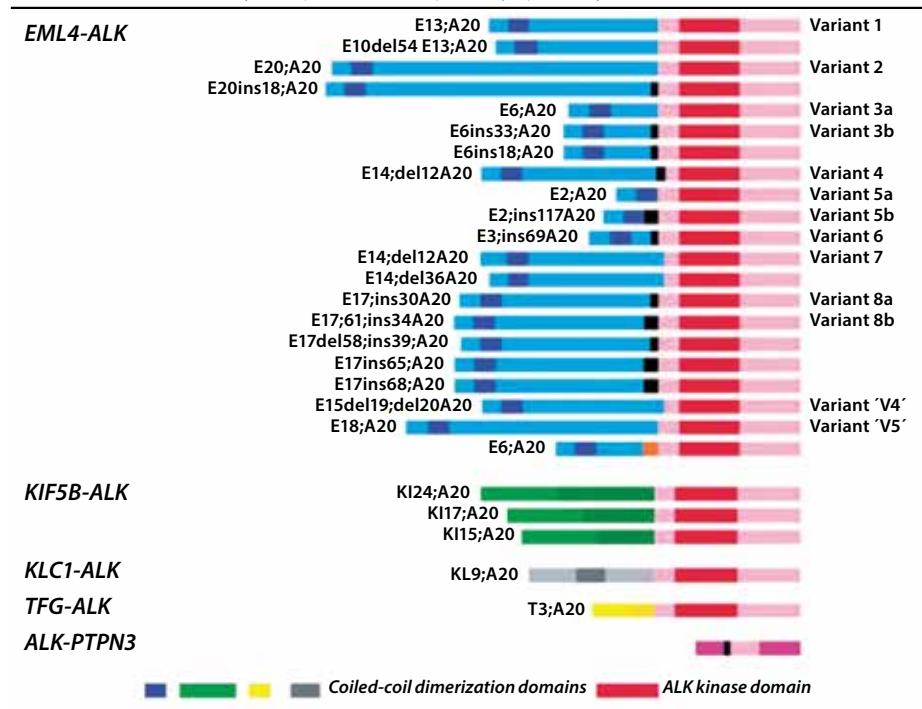
### ALK inhibítory pri NSCLC

Aktivácia ALK v dôsledku chromozómových prestavieb má onkogénny charakter, a preto predstavuje vhodný terapeutický cieľ. Krizotinib, malomolekulový tyrozínkinázový inhibítor ALK a c-MET, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s potvrdenými prestavbami *ALK* génu. Viazá sa do ATP väzobného miesta ALK kinázy, zabraňuje autofosforylácii kinázových domén a vedie tak k selektívnej inhibícii rastu a indukcii apoptózy. Výsledky prvej fázy klinického skúšania u pacientov s NSCLC s pozitívnou prestavbou *ALK* génu potvrdili celkovú mieru odpovede u 57 % a 6-mesačné prežitie bez progresie u 72 % pacientov (2). Avšak rovnako ako v prípade liečby inými cieľenými TKI, aj v prípade liečby krizotinibom dochádza k získanej rezistencii. Získaná rezistencia na krizotinib sa vo väčšine prípadov objavuje do jedného roka od začatia liečby. Molekulárne analýzy potvrdili prítomnosť viacerých sekundárnych mutácií *ALK* génu, ktoré sú asociované s rezistenciou na krizotinib. Takmer vo všetkých prípadoch ide o substitučné bodové mutácie, ktoré vedú k zámene aminokyselín v polypeptidovom reťazci. Mechanizmus ich rezistencie je v súčasnosti veľmi intenzívne skúmaný. Vplyvom týchto mutácií dochádza buď k zabráneniu väzby krizotinibu do ATP väzobného miesta, alebo ku konformačným zmenám kinázovej domény (6). V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie druhej generácie ALK inhibítorov (LDK378 a AP26113), ktoré vykazujú sľubné liečebné výsledky aj v prítomnosti rezistentných mutácií.

### Chromozómové prestavby *ROS1* génu

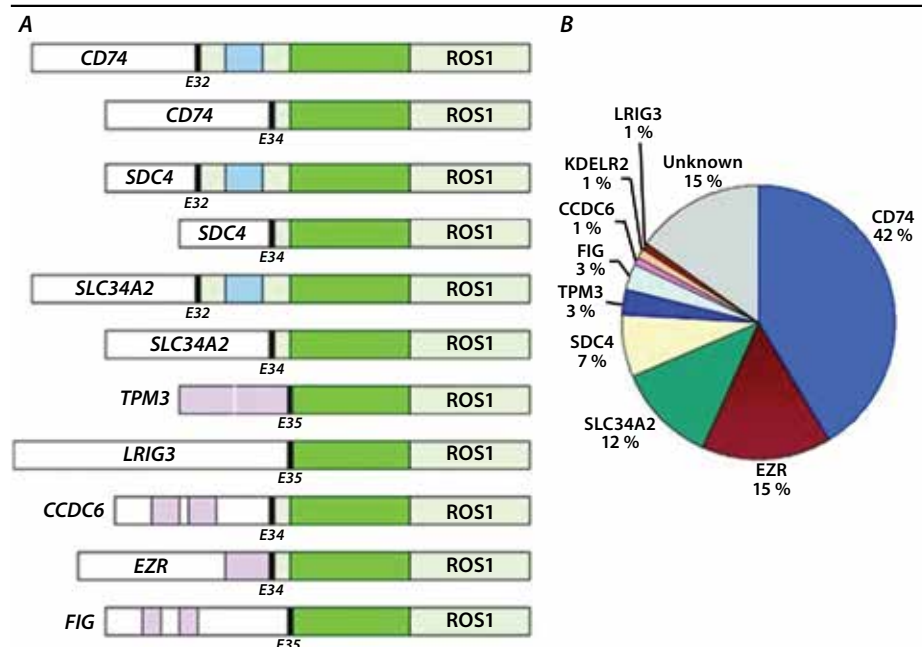
Gén *ROS1* je lokalizovaný na chromozóme 6 v oblasti 6q21, obsahuje 44 exónov a kóduje 259 kDa proteín. *ROS1* receptorová tyrozínkináza obsahuje extracelulárnu doménu, hydrofóbny transmembránový región a intracelulárnu kinázovú doménu. Napriek tomu, že *ROS1* má najrozsiahljšiu extracelulárnu doménu zo všetkých ľudských

**Obrázok 1.** Prehľad jednotlivých typov chromozómových prestavieb *ALK* génu u pacientov s NSCLC (5) Fúznymi partnermi *ALK* génu sú gény *EML4* (echinoderm microtubule associated protein 4), *TGF* (transforming growth factor), *KIF5B* (kinesin family member 5B) a *KLC1* (kinesin light chain 1). Nomenklatúra jednotlivých variantov pozostáva zo začiatočného písmena názvu génu, pričom jednotlivé čísla uvedené za týmito písmenami odpovedajú príslušným exónom v mieste zlomu.



**Obrázok 2.** Typy chromozómových prestavieb *ROS1* génu u pacientov s NSCLC a frekvencia ich výskytu (8)

- A) Fúznymi partnermi *ROS1* génu sú gény *CD74* (cluster of differentiation 74), *SLC34A2* (solute carrier family member A2) *TMP3* (tropomyosin 3), *SDC4* (syndecan 4), *LRIG3* (leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 3) a *EZR* (ezrin).  
B) Frekvencia výskytu jednotlivých chromozómových prestavieb *ROS1* génu



receptorových tyrozínkináz, žiadny ligand *ROS1* nebol dosiaľ objavený. Aktiváciou *ROS1* kinázy dochádza k stimulácii *STAT3*, *PI3K/AKT* a *RAS/MAPK/MEK* signálnych dráh (7). Chromozómové prestavby *ROS1* génu boli identifikované pri viacerých onkologických malignitách vrátane cho-

langiokarcinómov (8,7 %), glioblastómov (1 %) a pľúcnych adenokarcinómov (2 %).

Chromozómové prestavby *ROS1* génu u pacientov s NSCLC boli objavené v roku 2007. V štúdiu skúmajúcej aktiváciu tyrozínkináz boli identifikované dva typy fúzných génov *SLC34A2-ROS1*

**Obrázok 3.** Sledovanie liečebnej odpovede na krizotinib u pacienta s prestavbou *CD74-ROS1*

a identifikácia sekundárnej mutácie G2032R (12)

A) Monitorovanie liečebnej odpovede na krizotinib u pacienta s prestavbou *ROS1* génu *CD74-ROS1*

B) Výsledok sekvenačnej analýzy *CD74-ROS1* pred liečbou (triplet GGA kódujúci glycin) a v čase rezistencie na krizotinib (triplet AGA kódujúci arginín)

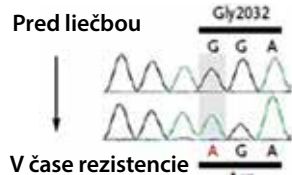
C) Prítomnosť sekundárnej mutácie c.6094G>A, p.Gly2032Arg vo vzorkách tumoru hrudnej steny, pravých a ľavých pľúc, mediastinálnej lymfatickej uzliny a malígneho pleurálneho výpotku.

V mikroskopicky normálnom tkanive pečene sa mutácia nenachádzala.

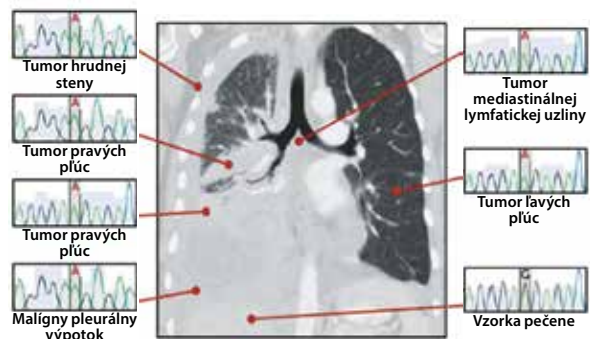
#### A) CT snímka hrudníka



#### B) Mutácia G2032R



#### C) Detekcia mutácie G2032R *ROS1* génu vo vzorkách z autopsie



a *CD74-ROS1*. Intenzívny výskum *ROS1* prestavieb u pacientov s NSCLC viedol k odhaleniu ďalších fúzných partnerov *ROS1* génu. Typy chromozómových prestavieb génu *ROS1* a frekvencia ich výskytu je zobrazená na obrázku 2. Rozsiahle štúdie skúmajúce prevalenciu prestavieb génu *ROS1* u pacientov s NSCLC uskutočnené na skupine viac ako 2000 pacientov potvrdili 2 % výskyt (8).

Najčastejším fúznym partnerom *ROS1* génu je *CD74* (invariabilný reťazec HLA-antigénov triedy II), ktorý tvorí viac ako 40 % všetkých prestavieb. Vzniká translokáciou t(5;6)(q32;q22), ktorá vedie k vzniku fúzneho proteínu s dvomi transmembránovými doménami. *CD74* je transmembránový glykoproteín asociovaný s hlavným histokompatibilným komplexom druhej triedy (MHC II). Je exprimovaný bunkami prezentujúcimi antigén, pričom jeho expresia bola potvrdená aj v epiteliálnych bunkách. *CD74* zohráva významnú úlohu v tumorigenéze a angiogenéze. Predstavuje receptor pre inhibičný faktor migrácie makrofágov (MIF), ktorý po väzbe s *CD74* zvyšuje reguláciu protizápalových cytokínov a ovplyvňuje proliferáciu a bunkový cyklus. Úloha *CD74-ROS1* v onkogenéze pľúcneho karcinómu je veľmi intenzívne študovaná (9).

Fúzny gén *SLC34A2-ROS1* vzniká translokáciou t(4;6)(q15.2;q22). Výsledkom tejto fúzie je spojenie N-terminálnej oblasti *SLC34A2* (solute

carrier family member A2 – člen rodiny solubilných prenášačov A2) s transmembránovou oblasťou *ROS1*, čím vzniká skratený fúzny proteín s dvomi transmembránovými doménami. *SLC34A2* je transportný proteín zabezpečujúci prenos fosfátov cez membránu a predstavuje tak kľúčový regulátor ich homeostázy. *SLC34A2* je veľmi silne exprimovaný v pľúcach, čo potvrdzuje jeho významnú úlohu v zachovaní fyziologickej funkcie pľúc. Jeho expresia v pľúcach prebieha len v alveolárnych bunkách 2. typu, kde môže byť zahrnutý v spätnom vychytávaní fosfátu, ktorý je nevyhnutný na syntézu alveolárneho surfaktantu. Genetické zmeny v *SLC34A2* sú špecificky asociované s patologickými zmenami pľúc, pričom mutácie v tomto géne sú hlavnou príčinou vzniku pľúcnej alveolárnej mikrolitiázy (10).

#### Inhibitory *ROS1*

*ROS1* a *ALK* kinázy sú evolučne príbuzné. Kinázové domény *ROS1* a *ALK* vykazujú 49 % homológiu aminokyselinových sekvencií, pričom homológia ATP väzobného miesta je až 77 %. Tento poznatok viedol k skúmaniu aktivity *ALK* inhibitorov v tumoroch s *ROS1* fúznymi génmi. Výsledky týchto štúdií jednoznačne podporili tvrdenia, že *ALK* inhibitory sú vhodnými inhibitorami *ROS1*. *ALK* inhibitor TAE684 vykazoval aktivitu

v bunkových líniiach pľúcneho karcinómu, ktoré obsahovali fúzny gén *SLC34A2-ROS1*. Rovnaká účinnosť bola pozorovaná aj v prípade krizotinibu, čo viedlo k prvej fáze klinického skúšania. Predbežné výsledky prezentované na ASCO a ESMO 2012 potvrdili účinnosť krizotinibu u pacientov NSCLC s prestavbami génu *ROS1* s 57 % objektívnou mierou odpovede a 80 % mierou kontroly ochorenia po 2 mesiacoch (11). Súčasné kazuistiky však ukazujú na skorý nástup získanej rezistencie na krizotinib spôsobený sekundárnou mutáciou *ROS1* génu, ktorá vzniká po 3 – 4 mesiacoch od začatia liečby (obrázok 3). Mutácia G2032R sa vyskytuje v kinázovej doméne *ROS1* a je analógom mutácie G1202R v *ALK* kinázovej doméne. Obe mutácie vedú k sterkej interferencii s väzobným miestom liečiva a spôsobujú tak vysokú mieru rezistencie nielen na krizotinib, ale na všetky doteraz vyvinuté generácie *ALK* inhibitorov. Na prekonanie rezistencie na krizotinib bude v tomto prípade nevyhnutné vytvoriť nové zlúčeniny, ktoré špecificky cieľia na tieto mutácie (12).

#### Chromozómové prestavby *RET* génu

*RET* protoonkogén je lokalizovaný na chromozóme 10, v oblasti 10q11.2 a obsahuje 21 exónov. Produktom *RET* génu je receptorová tyrozínkináza s extracelulárnou, transmembránovou a intracelulárnou kinázovou doménou. Hlavné ligandy *RET* proteínu patria do rodiny neurotrofických faktorov, ktoré regulujú neurogenézu, prežívanie a diferenciáciu neurónov a zohrávajú podstatnú úlohu v odpovedi nervového systému na zápal a poškodenie. Neurotrofické faktory sa nachádzajú aj v dýchacích cestách, pričom počas alergického zápalu dochádza k zvýšeniu ich hladiny v respiračnom systéme. Aktiváciou *RET* proteínu dochádza k aktivácii viacerých signálnych dráh zahrnujúcich *RAS/RAF/ERK*, *PI3K/AKT* a *JNK* signálne dráhy (13).

Chromozómové prestavby *RET* génu boli prvýkrát identifikované u pacientov s papilárnym karcinómom štítnej žľazy (PTC), ktoré sa vyskytujú u viac ako 20 % sporadických a 80 % indukovaných karcinómov. Chromozómové prestavby *RET* génu u pacientov s NSCLC boli identifikované v roku 2012 štyrmi nezávislými skupinami. Z celkového počtu 2 650 pacientov s pľúcny karcinómom bola potvrdená prestavba *RET* génu u 1 % pacientov (14).

Najčastejším fúznym génom u pacientov s NSCLC je *KIF5B-RET*, ktorý vzniká pericentrickou inverziou 10p11.22–q11.21. Fúzny gén vedie k expresii chimérickej *RET* tyrozínkinázy, ktorá spontánne indukuje bunkovú transformáciu. V súčasnosti bolo identifikovaných viac ako 7 variantov fúzneho génu *KIF5B-RET*. Najčastejšia

forma fúzneho génu obsahuje exóny 1-15 *KIF5B* kódujúce superhelikálnu štruktúru, tzv. coiled-coil doménu, zodpovednú za dimerizáciu proteínov a exóny 12-20 *RET* génu kódujúce kinázovú doménu schopnú aktivovať signálne dráhy (15).

Medzi iné typy chromozómových prestavieb *RET* génu u pacientov s NSCLC patria chromozómové inverzie, ktoré boli prvotne opísané u pacientov s PTC. Fúznymi partnermi *RET* génu sú v tomto prípade gény *CCDC6* (coiled-coil domain containing 6 – gén, kódujúci proteín 6, obsahujúci coiled-coil doménu) a *NCOA4* (nuclear receptor coactivator 4 – koaktivátor nukleárneho receptora 4), ktorých spojením dochádza k vzniku *RET/PTC* onkogénov. V oboch prípadoch ide o balancované inverzie, ktoré zahŕňajú 3,0 kb intrón *RET* génu. Tieto fúzne gény sú široko exprimované vo viacerých ľudských tkanivách. Obsahujú dimerizačné domény, ktorými zabezpečujú aktiváciu *RET* kinázovej domény nezávisle od väzby ligandu (16).

### Inhibitory RET

V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie skúmajúce účinnosť inhibitorov vandetanibu (Caprelsa) a cabozantinibu (Cometriq) u pacientov s pokročilým NSCLC s prestavbami *RET* génu. Vandetanib je multikinázový inhibitor, ktorý cieľi *RET*, *VEGFR2*, *VEGFR3* a *EGFR*. Účinnosť vandetanibu u pacientov s NSCLC sa skúmala ešte pred objavením prestavieb *RET* génu v štyroch rozsiahlych klinických skúškach. Dve klinické štúdie boli zamerané na účinnosť vandetanibu v monoterapii, po zlyhaní tyrozínkinázového inhibítora *EGFR* (ZEPHYR trial) a v druhej a tretej línii liečby v porovnaní s erlotinibom (ZEST trial). Ďalšie dve klinické štúdie hodnotili účinnosť vandetanibu v kombinácii s chemoterapiou, s docetaxelom (ZODIAC trial) a pemetrexedom (ZEAL trial). Výsledky týchto klinických štúdií, bohužiaľ, nepotvrdili zlepšenie celkového prežitia (17). Vandetanib však vykazuje výraznú liečebnú účinnosť u pacientov s medulárnym karcinómom štítnej žľazy s mutáciami v *RET* géne. V marci 2012 bol vandetanib schválený spoločnosťou FDA na liečbu týchto pacientov. Výsledky klinického skúšania fázy II skúmajúcej účinnosť vandetanibu u pacientov s NSCLC s prestavbami *RET* génu by mali byť čoskoro známe.

### Klinicko-patologické znaky pacientov s chromozómovými prestavbami

Klinicko-patologické znaky u pacientov s chromozómovými prestavbami génov *ALK*, *ROS1* a *RET* sú veľmi podobné. Prestavby *ALK* génu sa vyskytujú najčastejšie u pacientov s histologickým podtypom adenokarcinómu. Napriek tomu, že

prestavba *ALK* génu bola prvýkrát identifikovaná u aktívneho fajčiara, väčšina pacientov sú nefajčiari, prípadne bývalí fajčiari (menej ako 10 balíkov cigariet za rok), ktorí ukončili fajčenie pred  $\geq 1$  rokom. Viaceré štúdie potvrdili aj výrazný vekový rozdiel medzi pacientmi s prestavbou *ALK* génu a neporušeným *ALK* génom. Prestavba *ALK* génu sa častejšie vyskytovala u mladších pacientov ( $\leq 60$  rokov) s vekovým priemerom 52 rokov. Prítomnosť prestavby *ALK* génu vylučovala prítomnosť aktivujúcich mutácií v génoch *EGFR* a *KRAS* (18).

Klinicko-patologické znaky pacientov s prestavbami *ROS1* génu sú rovnaké ako v prípade prestavieb génu *ALK*. Pacienti s prestavbami *ROS1* génu sú slabí fajčiari alebo nefajčiari, s histológiou adenokarcinómu a sú mladšieho veku. Prestavby *ROS1* génu sa neprekrývajú s inými onkogenetickými javmi, akými sú mutácie génov *EGFR*, *KRAS* a prestavby *ALK* génu (7). Podobné znaky boli pozorované aj u pacientov s prestavbami *RET* génu, pre ktorých je charakteristický mladší vek ( $\leq 60$  rokov), absencia fajčenia, skoré metastázovanie do lymfatických uzlín, zlá diferenciácia tumoru a solídny predominantný podtyp adenokarcinómu (19).

Vzhľadom na relatívne nízku prevalenciu chromozómových prestavieb a náročnosť genetického vyšetrenia sa v súčasnosti skúma vhodnosť selekcie pacientov na genetické vyšetrenie. Selektívny výber pacientov na základe klinicko-patologických znakov viedol k výrazne zvýšenému percentu pacientov s prestavbami *ALK* z pôvodných 5 – 7 % na 29,6 % (20). Avšak existujú aj prípady prestavieb týchto génov, ktoré sú v rozpore s uvedenými klinickými charakteristikami. Prítomnosť prestavby *ALK* génu bola potvrdená aj u pacienta so skvamocelulárnym karcinómom, u fajčiara vo veku 76 rokov, ako aj v prítomnosti *EGFR* a *KRAS* mutácií. Vhodnosť selektívneho výberu pacientov je rozporuplná, a preto si bude vyžadovať ďalšie štúdie (21).

### Záver

Objavenie chromozómových prestavieb génu *ALK* u pacientov s NSCLC viedol k intenzívnemu skúmaniu ďalších fúzných génov v patogenéze pľúcneho karcinómu. Genetické zmeny *ROS1* a *RET* rovnako zahŕňajú chromozómové prestavby, ktorých výsledkom je vznik chimérickej fúznej kinázy schopnej onkogennej transformácie. Chromozómové prestavby týchto génov vo väčšine prípadov vylučujú prítomnosť iných riadiacich mutácií, a tak predstavujú vhodný terapeutický cieľ. Klinické štúdie skúmajúce účinnosť *ROS1* a *RET* inhibitorov priniesli sľubné výsledky. Už čoskoro tak môžeme očakávať príchod novej efektívnej cielej liečby pre túto malú podskupinu pacientov.

### Literatúra

- West L, Vidwans SJ, Campbell NP, et al. A novel classification of lung cancer into molecular subtypes. *PLoS ONE*. 2012;7:1–11.
- Sai-Hong IO, Barlett CH, Mino-Kenudson M, et al. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged NSCLC: A success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *The Oncologist*. 2012;17:1351–1375.
- Bos M, Gardizi M, Schildhaus HM, et al. Activated RET and ROS: two new driver mutations in lung adenocarcinoma. *Translation Lung Cancer Research*. 2013;2:112–121.
- Roskoski R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): Structure, oncogenic activation, and pharmacologic inhibition. *Pharmacological Research*. 2013;68:68–94.
- Peters S, Taron M, Budendorf L, et al. Treatment and detection of ALK-rearranged NSCLC. *Lung Cancer*. 2013;81:145–154.
- Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancer. *Science Translational Medicine*. 2012;4:1–25.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:863–870.
- Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *The Oncologist*. 2013;18:865–875.
- Jun HJ, Johnson H, Bronson RT, et al. The oncogenic lung cancer fusion kinase CD74-ROS activates a novel invasiveness pathway through E-Syt1 phosphorylation. *Cancer Research*. 2012;72:3764–3774.
- Sai-Hong IO, Tan J, Yen Y, Soo RA. ROS1 as a druggable receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. *Expert Review Anticancer Therapy*. 2012;12(4):447–456.
- Shaw AT, Camidge DR, Engelman J, et al. Clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 rearrangement. *Annals of Oncology*. 2012;30:7508.
- Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:2395–401.
- Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010;16:593–641.
- Pao W, Hutchinson KE. Chipping away at the lung cancer genome. *Nature Medicine*. 2012;18:349–3514.
- Seok Y, Lee W-Ch, Shin J-Y, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Research*. 2012;22:436–445.
- Takeuchi K, Soda M, Toqashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusion in lung cancer. *Nature Medicine*. 2012;18:378–81.
- Boer RH. Vandetanib in advanced non-small cell lung cancer: a promise unfulfilled. *Translation Lung Cancer Research*. 2013;2:E7–E9.
- Gainor JF, Varghese AM, Ou I, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: An analysis of 1683 patients with non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013;19:1–9.
- Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:4352–4359.
- Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, et al. Detection of ALK fusion in lung cancer using fluorescence in situ hybridization. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2012;20:426–431.
- Franco R, Marino FZ, Cantile M. ALK rearrangement in lung cancer: Is patients filtering possible? *Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2012;2:6.

### RNDr. Katarína Hlinková

Laboratórium molekulej a klinickej genetiky LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
k.hlinkova@gmail.com