

Efecto adverso psiquiátrico con lorlatinib; medicamento con poca experiencia de uso

SANTOS MORÍN L, LOMBARDEO PIN M, MATEOS EGIDO E, VELAZ SUÁREZ MA

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Fecha de recepción: 20/02/2019 - Fecha de aceptación: 11/04/2019

RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es la causa más frecuente de neoplasia maligna mortal en todo el mundo. Los tratamientos selectivos moleculares han supuesto un avance importante en el tratamiento del CPNM en pacientes determinados cuyos tumores albergan diversas mutacio-

nes tales como EGFR, BRAF, reordenamiento ALK o ROS. El lorlatinib es un TKI selectivo de ALK con capacidad para penetrar en el cerebro y con gran actividad contra las fusiones de ALK y ROS1, incluidas las mutaciones de resistencia. Se describe el caso de una mujer con cáncer de pulmón no microcítico que presenta efecto adverso psiquiátrico en relación a lorlatinib.

Palabras clave: **Lorlatinib, reordenamiento-ROS1, reacción psiquiátrica.**

Adverse psychiatric effects with lorlatinib, a medicine that has not been widely used

SUMMARY

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common cause of death worldwide. Selective molecular treatments have been

an important advance in the treatment of NSCLC in certain patients whose tumors have diverse mutations such as EGFR, BRAF, ALK rearrangement or ROS.

Lorlatinib is an ALK-selective TKI that it is able to penetrate the brain and it has highly activity against ALK and ROS1 fusions, including resistance mutations. We describe the case of a woman with non-small cell lung cancer who has an adverse psychiatric effect in relation to lorlatinib.

Key Words: **Lorlatinib, ROS1-rearrangement, psychiatric effect.**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es la causa más frecuente de neoplasia maligna mortal en todo el mundo y suele diagnosticarse en estadios avanzados, en los que el tratamiento es fundamentalmente paliativo. Los tratamientos selectivos moleculares han supuesto un avance importante en el tratamiento del CPNM en pacientes determinados cuyos tumores albergan diversas mutaciones tales como EGFR, BRAF, reordenamiento ALK o ROS.

ROS1 es un receptor de TK con actividad quinasa constitutiva y el dominio quinasa es retenido en la proteína de fusión ROS1. Los reordenamientos en ROS1 se han identificado en un 1-2% de los CPNM, preferentemente en no fumadores o con hábito tabáquico ligero y al igual que ocurre en ALK, con histología de adenocarcinoma. Aunque ROS1 puede fusionarse hasta con 9 regiones diferentes, CD74 es la más común y al igual que ocurre con otros oncogenes, dichas fusiones se caracterizan por estar presentes en tumores que carecen de alteraciones genéticas en otros oncogenes muy importantes en el CPNM como EGFR y ALK. De manera similar al reordenamiento de ALK, la fusión de ROS1 produce la activación de vías de señalización implicadas en control de la proliferación celular, supervivencia y ciclo celular como STAT3, PI3K/AKT/mTOR y RAS-MAPK/ERK^{1,2}.

La proteína ROS1 muestra una gran homología en su secuencia de aminoácidos con la proteína ALK incluyendo su dominio tirosin-quinasa (TK), lo que la ha convertido en potencial diana para los inhibidores de ALK, tales como crizotinib, lorlatinib o brigatinib.

El lorlatinib es un TKI selectivo de ALK con capacidad para penetrar en el cerebro y una gran actividad contra las fusiones de ALK y ROS1, incluidas las mutaciones de resistencia. Posee una actividad antineoplásica significativa en los pacientes con metástasis cerebrales tras el tratamiento con inhibidores de ALK^{1,2}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 55 años de edad, raza blanca, exfumadora desde hace 15 años, diagnosticada de CPNM con histología de adenocarcinoma, con metástasis pulmonares, linfangitis carcinomatosa y ausencia de metástasis cerebrales, con estadio patológico E-IVa (AJCC/UICC TNM, 8ª edición).

Se realizó estudio molecular mediante el análisis de PCR del gen EGFR para la detección de las mutaciones del exón 18 G719X (G719A, G719C y G719S), deleciones y mutaciones complejas en el exón 19, S768I, T790M, inserciones en el exón 20 y mutación L858R en el exón 21. Las mutaciones y/o inserciones resultaron negativas. También resultó negativo para

reordenamiento ALK y expresión de receptores de PD-L1, siendo sin embargo, positivo para reordenamiento de ROS1.

Se inició tratamiento de primera línea de quimioterapia con cisplatino y pemetrexed, siendo necesario reducción de dosis de cisplatino en 2 ciclos por emesis. Recibió 4 ciclos en total (de enero a marzo de 2015), al final de los cuales en tomografía por emisión de positrones - tomografía axial computarizada (PET-TAC) se observó respuesta parcial tanto metabólica como de tamaño.

Ante respuesta parcial y la posibilidad de inclusión en ensayo clínico (EC) en fase II (EUCROSS; EC para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con crizotinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado traslocado para ROS1), disponible en nuestro hospital, inició tratamiento con crizotinib (abril de 2015) a dosis plenas (250 mg cada 12 horas) durante 2 meses, tras los cuales se redujo la dosis en 2 ocasiones, por efectos adversos tanto hematológicos (neutropenia) como no hematológicos (alteraciones visuales y emesis). En mayo del 2018, finalizó tratamiento tras evidenciarse en TAC de tórax, abdomen y pelvis, voluminoso derrame pleural izquierdo de morfología atípica (71 mm de espesor), hipodenso de forma homogénea y engrosamiento e hipercaptación patológica pleural en relación con naturaleza metastásica.

En junio del 2018 inició tercera línea de tratamiento con lorlatinib (100 mg cada 24 h) como medicamento de uso compasivo. Como tratamiento domiciliario recibió enoxaparina, fentanilo, clonazepam, gabapentina, zolpidem. En el día 15 de tratamiento acudió a consulta donde refirió que desde el día 10 de tratamiento, se encontró desorientada en tiempo, espacio y persona con alteración de la conducta, por lo que se decidió suspensión del tratamiento con lorlatinib e ingreso por sospecha de progresión a nivel cerebral. Se descartó por los resultados de TAC y punción lumbar (PL). Se decidió interconsulta al Servicio de Psiquiatría, que describió el proceso como un cuadro de inquietud intensa acompañado por fenómenos sensorceptivos visuales y fenómenos Capgras.

Durante su estancia hospitalaria (48 horas) presentó clínica psiquiátrica, precisando administración de antipsicóticos (haloperidol y clorpromacina). Ante mejoría clínica, tras 6 días de ingreso, se decidió alta hospitalaria.

Tras 10 días sin tratamiento, se decidió reiniciar lorlatinib a la misma dosis. El día 7, tras la reanudación, se valoró y continuó tratamiento hasta el día 21, en el que presentó cuadro similar al descrito y se decidió suspensión definitiva del fármaco. Se observó respuesta parcial, a pesar de las interrupciones por toxicidad neurológica.

Finalmente se solicitó brigatinib como medicamento de uso compasivo.

DISCUSIÓN

El reordenamiento ROS1 está presente en una baja proporción (1-2%) de pacientes con CPNM. Los tumores con esta fusión son altamente sensibles a la inhibición ROS1, lo que hace de tales aberraciones un objetivo terapéutico importante.

Debido a la alta homología entre los dominios kinasa de ROS1 y de ALK, la mayoría de medicamentos que inhiben ALK, también muestran eficacia en ROS1. En el caso descrito se obtuvo estabilidad de la enfermedad con crizotinib durante 37 meses, al cabo de los cuales el tumor desarrolló resistencia y se inició lorlatinib.

Al inicio del tratamiento se evaluó la posibilidad de interacción de lorlatinib y el tratamiento domiciliario. *In vitro*, el metabolismo oxidativo de lorlatinib está mediado por el citocromo P450 (CYP3A4), con menor contribución de CYP3A5, CYP2C19 y CYP2C8, mientras que la glucuronidación está mediada principalmente por uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferase (UGT1A4), con menor contribución de UGT1A3. No se encontraron interacciones de relevancia clínica.

Los efectos adversos en el EC en fase II de lorlatinib fueron de leves a moderados, resolviéndose con reducción de dosis o retrasos en el tratamiento. El 81% presentó hipercolesterolemia, el 60% hipertrigliceridemia, el 43% edema, el 30% neuropatía periférica, el 18% incremento de peso, 18% efectos cognitivos, 15% cambios de humor, 13% fatiga, 11% diarrea, 10% artralgia y el 10% incremento de AST.

Puesto que los efectos experimentados por la paciente no se correspondían con los efectos adversos descritos en el EC y dado que la limitada penetración de la barrera hematoencefálica del crizotinib puede resultar en una alta incidencia de recurrencia cerebral, se pensó en la posibilidad de que el comportamiento de la paciente fuera resultado de una afectación cerebral.

Una vez descartada ésta y después de reintroducir el fármaco, la paciente volvió a experimentar los efectos descritos que fueron reportados al laboratorio que suministra el fármaco.

En conclusión, se quiere poner de manifiesto la necesidad de vigilar con frecuencia los efectos adversos asociados a un medicamento novedoso con el que se tiene poca experiencia de uso.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cáncer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4040-5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2851.
2. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1590-9. DOI: 10.1016/S1470-2045.