

Liečba nemalobunkového karcinómu pľúc s ALK prestavbou

MUDr. Zuzana Pribulová

Oddelenie klinickej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Karcinóm pľúc je najčastejšia príčina úmrtia súvisiaca s rakovinou a má vo svete za následok viac ako jeden milión úmrtí ročne. Štandardným chemoterapeutickým režimom pri pokročilom a metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) je chemoterapia na podklade platiny, pričom pri výbere cytostatickej liečby zostáva histologicky subtyp dôležitým prediktívnym faktorom. Monoklonálna protilátka anti-VEGF bevacizumab je indikovaná pri prvej línii liečby pokročilého alebo metastatického NSCLC s neskvamóznou histológiou v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. Testovanie pokročilého NSCLC na prítomnosť somatických genetických alterácií vrátane EGFR (receptor epidermálneho rastového faktora) mutácie a *EML4-ALK* prestavby predikuje odpoveď na účinnosť špecifickej cielenej liečby a je kľúčovým faktorom na výber najvhodnejšej možnosti liečby pre pacientov. Krizotinib je prvý vo svojej triede tyrozínkinázovým inhibítorom (TKI) a je to štandardná terapia pre pacientov s NSCLC s ALK-prestavbou. Získaná rezistencia definovaná ako progresia nádoru po iniciálnej odpovedi krizotinibom sa zdá nevyhnutným dôsledkom danej liečby. Inhibítory tyrozínkinázy často prinášajú dramatické klinické odpovede v molekulárno-definovanej skupine pacientov s rakovinou pľúc.

Niekoľko ALK-TKI novej generácie ukázalo sľubnú aktivitu u pacientov rezistentných na krizotinib. Ceritinib, alectinib a brigatinib sú vyso-koselektívne inhibítory ALK u pacientov rezistentných na krizotinib vrátane pacientov už úvodne s prítomnými mozgovými metastázami. Táto práca poskytuje prehľad o liečbe NSCLC s prestavbou ALK, komplexný a heterogénny problém získanej rezistencia na TKI pri NSCLC s fokusom na NSCLC s ALK prestavbou.

Kľúčové slová: nemalobunkový karcinóm pľúc, prestavba *EML4-ALK*, získaná rezistencia na krizotinib, ceritinib, alectinib.

Treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality that results in more than one million death each year in the world. Standard chemotherapeutic regimen for treatment of advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients includes platinum-based chemotherapy. Nowadays, histological subtype is considered as an important predictive factor in selecting from different cytotoxic drugs. The monoclonal antibody anti-VEGF bevacizumab is also indicated for the first-line treatment of advanced or metastatic non-squamous NSCLC in combination with platinum-based chemotherapy. Testing advanced NSCLC for the presence of somatic targetable genetic alterations, including EGFR (epidermal growth factor receptor) mutation and ALK rearrangements, which predicts responsiveness to specific targeted therapies, is a crucial factor for selecting the most appropriate treatment option for patients. Crizotinib is the first-in-class ALK TKI and it is standard therapy for patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. Acquired resistance, defined as tumor progression after initial response, seems to be an inevitable consequence of this treatment approach. The tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy frequently induces dramatic clinical responses in molecularly defined cohorts of patients with lung cancer.

Several next-generation ALK-TKI have shown promising activity in crizotinib-resistant patients. Ceritinib, alectinib and brigatinib are highly selective ALK inhibitors in crizotinib-resistant patients, including those with CNS metastases. This brief review provides an overview of ALK-rearranged NSCLC treatment, complex and heterogeneous problem of acquired resistance to TKI therapy in NSCLC, with a focus on ALK-rearranged NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, *EML4-ALK*, aquired resistance to crizotinib, ceritinib, alectinib.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(6): 363–367

Úvod

Pokroky v genomike a molekulárnej biológii prinášajú vďaka identifikovaniu aberantných proteínov v nádorových bunkách nové atraktívne ciele pre onkologickú liečbu, aj keď karcinóm pľúc v našich podmienkach zostáva naďalej ochorením s vysokou incidenciou a mortalitou napriek pokrokom v oblasti včasnej diagnostiky.

Oproti minulosti, keď bola jedinou liečebnou možnosťou u pacientov s pokročilým a metastatickým karcinómom pľúc chemoterapia, rádioterapia alebo chirurgia, dnes môžeme liečiť inhibíciou intracelulárnej kinázovej domény re-

ceptora pre epidermový rastový faktor (epidermal growth factor receptor), prestavby aktivácie v *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) géne a iných cieľov (VEGFR 1-3, FGFR 1-3, PDGFR alfa/beta, RET) pomocou tyrozínkinázových inhibítorov (TKI).

V roku 2007 japonskí autori prvýkrát opísali fúziu génu *ALK* s génom *EML4* (echinoderm microtubule associated protein like 4). Išlo o 6,7 % (5/75) pacientov s NSCLC z Japonska (1). Jeho percentuálne zastúpenie v našej populácii tvorí približne 3 – 5 % pacientov s karcinómom pľúc. V súčasnosti sa neopisuje významnejší rozdiel medzi ázijskou a západnou populáciou (2).

Klinicko-patologické determinanty u pacientov s fúznym génom *EML4-ALK* sú: mladší pacienti, všetky podtypy adenokarcinómu, najmä však histologický nález solídneho karcinómu s prstenovitými bunkami a mucinózneho kribriiformného adenokarcinómu (4, 5). Ďalej sú to: absencia fajčenia, prípadne minimálne fajčenie v minulosti a ukončené fajčenie pred viac ako rokom (1, 3). Avšak tieto charakteristiky nie sú smerodajné, pretože boli už opísané prípady aj u starších pacientov s fajčiarskou anamnézou. Preto klinická charakteristika je insuficientná a k diagnostike *ALK* prestavby génu je nutné molekulárne testovanie.

Fúzny gén *EML4-ALK*

EML4 gén je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 2 (2p21) a kóduje proteín, ktorý hrá dôležitú úlohu pri správnom usporiadaní mikrotubulov v cytoplazme bunky. *ALK* gén sa nachádza na 2p23 a kóduje transmembránový receptor s tyrozínkinázovou aktivitou, ktorý patrí do superrodiny receptorov pre inzulín (1). Funkcia tohto proteínu u človeka nie je dosiaľ známa, avšak predpokladá sa jeho účasť pri vývoji mozgu a diferenciácii nervových buniek vzhľadom na jeho vysokú expresiu v nervovom systéme pri včasnej embryogenéze. Gény *EML4* a *ALK* sú lokalizované v opačnej orientácii na 2p a vzdialenosť medzi nimi je 12 megabáz (Mb). Fúzny gén *EML4-ALK* je preto dôsledkom malej paracentrickej inverzie (p21p23). Môžu vznikáť rôzne varianty, súčasťou fúzneho génu je vždy intracelulárna kinázová doména proteínu ALK (teda gén *ALK* je prítomný v rozsahu exónov 20-29). Naopak, transmembránová a extracelulárna doména pochádza z génu *EML4*. Najčastejšími variantmi sú variant 1 a variant 3a/b. Ďalšími fúznymi partnermi môžu byť TFG (transforming growth factor), KIF5B (kinesin family member 5B) a KLC1 (kinesin light chain) (6-8). Všetky opísané genetické aberácie na 2p, ktoré postihujú gén *ALK*, majú transformačný potenciál (1,9,10).

Analogicky k EGFR, ALK-fúzny proteín spúšťa signálnu dráhu cez mitogén-aktivovanou proteínkinázou (mitogen-activated protein kinase – MAP) a fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K) -AKT-mTOR, ktorou sa aktivuje bunková proliferácia a prežívanie (11, 12).

Diagnostika prestavby *ALK* génu

Fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH)

V diagnostike *ALK*-pozitívneho NSCLC sa považuje v súčasnosti za zlatý štandard využitie break-apart sondy na detekciu inv(2)(p21p23), pričom jej výhodou pri použití break-apart prób je schopnosť stanovenia všetkých možných prestavieb génu *ALK*, aj bez prítomnosti *EML4* ako partnera. Na druhej strane nedokáže rozlíšiť medzi jednotlivými variantmi daného fúzneho génu vrátane určenia neznámych fúzií. Pozitivita je potvrdená, ak sa vo vyšetrovanej vzorke zistí viac ako 15 % pozitívnych nádorových buniek (minimálne 50 nádorových jadier). Zároveň môže byť nevýhodou malá vzorka, kde nie je dostatok buniek (13, 14). Daným testom je zároveň možné vyšetriť archívne vzorky vo forme parafrínových bločkov, v ktorých je tkanivo fixované formalínom (formalin fixed paraffin embedded-FFPE).

Imunohistochemia (IHC)

Imunohistochemická detekcia ALK proteínu má veľký potenciál ako skriningová metóda pre *ALK* prestavbu pri NSCLC. Jej nespornou výhodou je ľahká dostupnosť, rýchlosť s nízkymi nákladmi na vyšetrenie. Ide o detekciu chimérického proteínu v FFPE rezoch pomocou špecifickej protilátky (15).

Medzi skúmanými protilátkami sa potvrdila vysoká senzitivita a špecificita s monoklonálnou protilátkou D5F3 zosilnenia IHC značenia (Ventana) so špecificitou 99 % a senzitivitou 100 % (16). Zatiaľ zostáva aj pri pozitívite IHC nutnosť overenia *ALK* prestavby FISH metódou.

RT-PCR

Reverzná transkripcia (RT) s následnou amplifikáciou pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction-PCR (RT-PCR) predstavuje rýchlu a veľmi citlivú metódu na detekciu fúzných génov (15). Ako už bolo spomínané vyššie, *EML4-ALK* existuje v niekoľkých rôznych variantoch, preto musí PCR prebiehať s niekoľkými súbormi vhodných párov primerov tak, aby boli všetky varianty zachytené. Touto citlivou metodikou môžeme rozlíšiť jednotlivé varianty fúzneho génu, prípadne detegovať nové na rozdiel od FISH či IHC, kedy dokážeme len pozitívitu ALK. Benefitom tejto metodiky je vysoká citlivosť aj pri nízkom zastúpení nádorových buniek v nádorovom tkanive. Nevýhodou danej metodiky je nutnosť vyšetrenia natívneho tkaniva, keďže väčšina vzoriek je fixovaných formalínom, kde dochádza k degradácii RNA, zároveň sa nemusia detegovať vzácne alebo neznáme fúzne gény.

Krizotinib

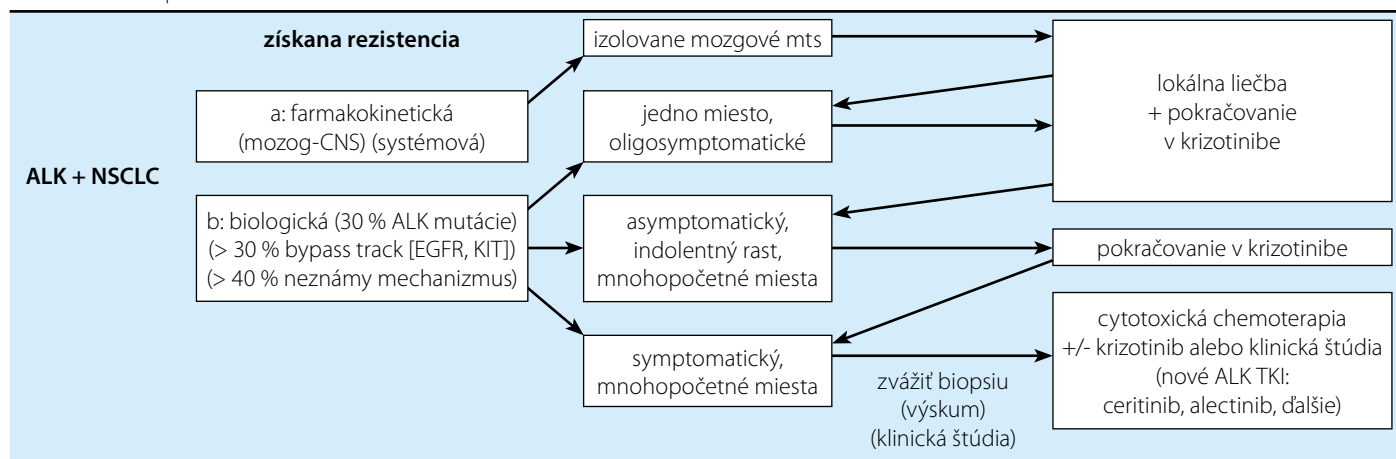
Niekoľko klinických štúdií potvrdilo u pacientov s *ALK* prestavbou benefit liečby ALK TKI. Krizotinib bol prvým skúmaným liekom v danej populácii pacientov. Ide o selektívny nízkomolekulárny inhibítor receptorovej tyrozínkinázy ALK-receptora a jeho onkogénnych variant, receptora pre hepatocytový rastový faktor (c-MET/HGFR) a ROS-1 receptora (repressor of silencing 1 – repressor utlmenia génovej expície). Viaže sa do ATP väzobného miesta ALK kinázy, zabraňuje autofosforylácii kinázových domén a vedie k selektívnej inhibícii rastu a indukcii apoptózy. V klinických štúdiách fázy I a II krizotinib priniesol približne 60 % liečebných odpovedí s predĺžením času do progresie od 7 – 10 mesiacov u pacientov predliečených chemoterapiou s *ALK+* prestavbou. Išlo o klinické štúdie PROFILE 1005 a 1001, kde primárnymi cieľmi

v oboch štúdiách bol podiel liečebných odpovedí (ORR) podľa RECIST kritérií. Sekundárnymi hodnotenými ukazovateľmi boli dĺžka trvania odpovede (DCR), podiel kontroly v 8. a 12. týždni a prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Na podklade týchto údajov bol krizotinib schválený Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA – Food and Drug Administration) v roku 2011 a Európskou liekovou agentúrou (EMA – European Medical Agency). V klinickej randomizovanej štúdií fázy III PROFILE 1007 (n = 347) bol krizotinib porovnávaný s monoterapiou chemoterapie (pemetrexed alebo docetaxel) u predliečených pacientov systémovou chemoterapiou obsahujúcou cisplatinu. Primárnym cieľom danej štúdie bolo PFS, sekundárne ciele boli ORR, DCR a celkové prežívanie. V ramene s krizotinibom sa dosiahlo vyššie percento liečebných odpovedí než v ramene s chemoterapiou (65 % vs. 20 %, p < 0,0001) a signifikantne dlhšie PFS 7,7 mesiaca pre krizotinib vs. 3,0 mesiaca s chemoterapiou (HR 0,49, p < 0,0001) (17). Pacienti, ktorí boli liečení pemetrexedom, dosiahli PFS 4,2 mesiaca a 30 % ORR v porovnaní s 2,6 mesiaca a 9 % ORR liečených docetaxelom. Celkové prežívanie bolo bez štatisticky signifikantného rozdielu vďaka povolenému prechodu pacientov z ramena s chemoterapiou do ramena s krizotinibom v čase progresie ochorenia. (20,3 mesiaca pre krizotinib vs. 22,8 mesiaca pre chemoterapiu).

Kasan et al. (18) na tohtoročnej konferencii WCLC v Denveri prezentoval výsledky retrospektívnej štúdie 20 pacientov liečených krizotinibom, ktorí zlyhali pri kombinovanej chemoterapii obsahujúcej cisplatinu v slovenskej populácii. Dosiahnuté údaje boli povzbudivé a konzistentné s doteraz publikovanými údajmi. (medián PFS 13,0, 95 % CI: 7,0 – 18,0, medián OS 19,0 mesiaca).

Účinnosť krizotinibu v 1. línii liečby potvrdila klinická štúdia PROFILE 1014, kde bolo skúmaných 343 pacientov. Porovnávacím ramenom bola kombinovaná chemoterapia pemetrexed s cisplatinou alebo karboplatinou. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie. Táto práca potvrdila superioritu krizotinibu v zmysle počtu objektívnych RR (74 % pre krizotinib vs. 45 % pre chemoterapiu, p < 0,0001), ako aj splnenie primárneho cieľa (medián PFS 10,9 mesiaca s krizotinibom vs. medián PFS 7,0 mesiaca pre chemoterapiu, HR 0,45, p < 0,0001). Medián celkového prežívania nebol dosiahnutý v žiadnej skupine, výsledok pravdepodobne spôsobený aj možnosťou liečby krizotinibom v ramene s chemoterapiou (cross-over až v 70 % v ramene s chemoterapiou). Toto zlepšenie sa premietlo

Schéma. ALK ca pľúc



aj do zlepšenej kvality života a ústupu bolesti, kašľa, dýchavice a únavy (20). Aktuálne je krizotinib schválený v EÚ do 1. línie liečby pri ALK + ochorenia pokročilého NSCLC s potvrdenou FISH metódou bez nutnosti určenia translokačného partnera.

Krizotinib po progresii

U väčšiny pacientov s pokročilým ALK pozitívnym NSCLC sa postupne vyvinie progresia ochorenia (PD), ktorá je pozorovaná do jedného roka od začatia liečby krizotinibom. Tento jav je pozorovaný aj u pacientov liečených EGFR TKI pri NSCLC s potvrdenou EGFR mutáciou (EGFRm). V súčasnosti máme údaje, ktoré podporujú liečbu EGFR TKI po progresii ochorenia pri EGFRm ochorení. Taktiež prerušenie liečby EGFR TKI pri rádiologickej progresii ochorenia môže viesť k vzplanutiu symptómov ochorenia (v literatúre označovaný jav ako „disease flare“) v podobe zhoršenia celkového stavu a môže viesť až k úmrtiu (20). Tento stav bol opísaný aj pri prerušení liečby krizotinibom (21). V roku 2014 bola publikovaná retrospektívna analýza pacientov zahrnutých v štúdiách PROFILE 1001 a PROFILE 1005 s potvrdenou progresiou ochorenia pri krizotinibe, ktorá skúmala benefit krizotinibu po progresii ochorenia (CBPD – crizotinib beyond PD) u 194 pacientov. Títo pacienti museli mať liečbu krizotinibom po progresii viac ako tri týždne. Pacienti, ktorí mali ako najlepšiu odpoveď progresiu ochorenia pri začatí liečby krizotinibom, boli vylúčení z klinického skúmania. Sledovanými cieľmi boli charakteristika pacientov, ktorí progredovali pri krizotinibe, miesta progresie a celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, ktorí nepokračovali v liečbe krizotinibom pri potvrdennej progresii ochorenia. Stodvadsať pacientov (62 %) pokračovalo v krizotinibe viac ako tri týždne, kým 74 pacientov (38 %) bolo liečených krizotinibom

menej ako tri týždne po progresii. Čas sledovania bol 25,2 týždňa. Ďalšou analýzou bolo sledovanie miesta progresie u pacientov pokračujúcich v liečbe krizotinibom (n = 138). Medzi týmito pacientmi malo 51 % progresiu v mozgu na rozdiel od pacientov, ktorí nepokračovali a mali progresiu v pečeni (38 %) a zároveň v mozgu (28 %). Medián OS pacientov s CBPD od progresie bol 16,4 mesiaca oproti 3,9 mesiaca u pacientov bez CBPD. Pri subanalýze pacientov, ktorí nepokračovali v krizotinibe po progresii, ale mali ďalšiu inú liečbu, bol ich medián OS 5,4 mesiaca (HR 0,38, 95 % CI 0,22 – 0,66; p = ,0005). Celkový medián prežívania od úvodného začatia liečby krizotinibom bol signifikantne dlhší pre pacientov s CBPD v porovnaní s pacientmi bez pokračujúcej liečby krizotinibom po progresii (29,6 mesiaca vs. 10,8 mesiaca (22).

Je známy fakt, že mozog je najčastejšie miesto progresie, a to až takmer v polovici prípadov. Väčšina malých molekúl TKI vrátane krizotinibu má nízky pomer CSF/plazma. Krizotinib je substrát pre P-glykoproteín, ktorý je vysokoexprimovaný v endotelových bunkách mozgových vlásočnic, preto dochádza k jeho efluxu z intracelulárneho priestoru a tým k slabšej penetrácii do CNS. K daným predklinickým údajom prebehla retrospektívna analýza ako aj následné prospektívne skúmanie intrakraniálnej účinnosti krizotinibu v 1. línii liečby u 171 pacientov v klinickej štúdii PROFILE 1014, z toho u 39 pacientov s potvrdeným metastatickým postihnutím mozgu. V danej populácii sa potvrdila vyššia miera liečebných odpovedí (77 % vs. 28 % v skupine s chemoterapiou, p < 0,001), zlepšené prežívanie bez progresie, ako aj vyššia intrakraniálna kontrola ochorenia u populácie pacientov bez postihnutia CNS (medián PFS 11,1 vs. 7,2 mesiaca, HR 0,51, p < 0,001) a taktiež v populácii už úvodne s metastatickým postihnutím mozgu (medián PFS 9,0 vs. 4,0 mesiaca, HR

0,40, p < 0,001). Tieto údaje boli prezentované na tohtoročnej celosvetovej konferencii o rakovine pľúc v Denveri (23).

V súčasnosti zostáva optimálnou možnosťou liečby pri izolovanej progresii v mozgu alebo oligoprogresii ochorenia (vytvorenie novej lézie alebo zväčšenie jednej lézie, ktorá bola pôvodne kontrolovaná liečbou) pokračujúca liečba v krizotinibe kombinovaná s lokálnou liečbou (rádioterapia alebo chirurgická liečba) (obrázok). Aj pacienti s pomalým a bezpríznakovým rastom viacerých lézií pôvodne kontrolovaných liečbou môžu mať klinický prospech z pokračujúcej liečby. V prípade rýchlej symptomatickej progresie je indikovaná zmena systémovej liečby.

ALK inhibítory druhej generácie

Napriek údajom o účinnosti a kontrole ochorenia krizotinibu v CNS a prolongácii trvania odpovede sa vytvára rezistencia na krizotinib v podobe sekundárnych mutácií v ALK géne (30 %). Najčastejšími mutáciami sú L1196M, ktorá je analógna k mutácii EGFR T790 a G1269A. Ďalšími sú S1206Y, 1151Tins, C1156Y, F1174L a iné (24,25). Dnes už niektoré druhogeneračné ALK inhibítory dokážu prekonať sekundárne mutácie ALK. Mutácie G1202R sú refraktérne na ceritinib a alectinib, a bunky s mutáciou F1174C nie sú senzitivné na ceritinib, pričom údaje na citlivosť k alectinibu nie sú (24, 26, 27). Ďalšími známymi mechanizmami rezistencie sú ALK amplifikácia (15 %), aktivácia tyrozínkinázového receptora pre EGFR (30 %), KRAS IGF-1R, amplifikácia cKIT alebo neznámy mechanizmus (28).

Ceritinib

Aktuálne najpreskúmanejším druhogeneračným ALK inhibítom je ceritinib. Daný liek *in vitro* inhibuje okrem ALK aj receptor pre inzulín podobný rastový faktor-1 (Insulin-Like Growth Factor 1- IGF-1R). Predklinické štúdie

Tabuľka. Klinické štúdie s krizotinibom a ďalšími ALK-inhibítormi pri NSCLC s ALK prestavbou

Liek	Štúdia	Fáza	Predchádzajúca liečba ALK-TKI	Počet pac.	ORR	PFS	OS	CNS ochorenie
Crizotinib	PROFILE 1001	1	Nie	143	60,8 %	9,7 M	„odhadovane 6 M: 87,9 % 12 M: 74,8 %“	
	PROFILE 1005	2	Nie (chemoterapia Áno)	439	53 %	8,5 M		
	PROFILE 1007	3	„Nie (chemoterapia na báze platiny Áno)“	„347 173 vs. 174“	65 % vs. 20 %	7,7 vs. 3,0 M	12,2 vs. 12,1 M	
	PROFILE 1014	3	Nie	„343 172 vs. 171“	74 % vs. 45 %	10,9 vs. 7,0 M	„pravdepodobnosť 12 M: 84 % vs. 79 %“	
Ceritinib	ASCEND-1	1	Áno (163/246)	246	58 %	8,2 M	12 M: 65 %	ORR: 54 %
	ASCEND-2	2	ano	140	39 %	5,7 M	14,9 m	ORR: 33 %
	ASCEND-3	2	nie	124	64 %	11,1 M	12M: 81,5 %	ORR: 58 %
Alektinib	AF-001JP	1/2	Nie	„Fáza 1: 24 Fáza 2: 46“	„93,5 % CR: 19,6 %“	27,7 M	„12 M: 83 % 24 M: 79 %“	
	AF001JG	1/2	Áno	Fáza 1: 47	„55 % CR: 196 %“	N/A		ORR: 52 %
	ALEX	3	„Nie (alectinib 600mg 2 x 1/ crizotinib 250 2 x 1)“	286			prebieha	
	J-ALEX	3	„Nie (alectinib 300mg 2 x 1/ crizotinib 250 2 x 1)“				prebieha	
„Brigatinib (AP26113)“	Gadgeel et. Al.	1/2	Áno	57	72 %	10,9 M		69 % zlepšenie CNS ochorenia

poukázali na aktivitu ceritinibu pri mutáciách L1196M a G1269A vyskytujúcich sa pri rezistencii na krizotinib (27). V klinickej štúdií fázy I, kde bolo zaradených 114 pacientov s maximálnou tolerovateľnou dávkou 750 mg denne, bolo RR 58 % a medián PFS bol 7,0 mesiaca. Medzi 80 pacientmi, ktorí boli predliečení krizotinibom, RR bolo 56 % a odpovede boli pozorované bez závislosti detegovanej mutácie. Najčastejšie pozorovanou toxicitou boli elevácia hepatálnych transamináz a gastrointestinálna toxicita (nauzea, hnačky) (29). V súčasnosti sú už údaje aj u nepredliečených pacientov ALK inhibítormi s robustnou liečebnou odpoveďou v oboch skupinách pacientov, či už bez, alebo s metastázami v mozgu publikované na tohtoročnej ASCO konferencii (schéma). V roku 2014 bol ceritinib schválený FDA pre liečbu ALK-positívneho metastatického NSCLC u pacientov, ktorí netolerujú krizotinib alebo ktorí progredovali pri krizotinibe. V apríli 2015 bol registrovaný aj EMA.

Alektinib

Ďalším druhogeneračným ALK inhibítormi je alektinib, ktorý preukázal v predklinických štúdiách silnú antitumorovú aktivitu pri nádorových bunkách s expresiou *EML-ALK* fúzneho onkogénu a zároveň pri sekundárnych rezistentných mutáciách. Extrapolovaná koncentrácia alektinibu v CNS po perorálnom užití 600 mg dvakrát denne je 2,69 nmol/l, presahuje koncentráciu *in vitro* IC₅₀ 1,9 nmol/l, čo svedčí pre vysokú koncentráciu v CNS (30). U nepredliečených pacientov s ALK

inhibítormi sa dosiahla liečebná odpoveď 93,5 % (46 pacientov) s mediánom PFS 27,7 mesiaca (95 % CI: 26,9 – NR), pričom u pacientov s asymptomatickými mozgovými metastázami bol dosiahnutý medián trvania liečebnej odpovede 14,8 mesiaca a 2-ročné prežívanie 79 % (95 % CI: 63 – 89) (31). Na tohtoročnej konferencii ASCO bola prezentovaná účinnosť alektinibu u pacientov predliečených krizotinibom. V skupine predliečených chemoterapiou bola dosiahnutá odpoveď 44,8 % s kontrolou choroby v 77,1 %, v skupine bez chemoterapie v 69,2 % a s kontrolou ochorenia v 84,6 %. Medián trvania odpovede bol 11,2 mesiaca (95 % CI: 9,6 – NR) a medián PFS 8,9 mesiaca (95 % CI: 5,6 – 11,3). Pre lepší toxický profil by mohol byť alektinib vhodný aj u pacientov v horšom výkonnostnom stave a starších pacientov.

Brigatinib (AP26113)

Brigatinib je TKI, ktorý inhibuje ALK, EGFR a ROS1. V prebiehajúcich štúdiách fázy I/II potvrdil účinnosť u predliečených pacientov s krizotinibom s dosiahnutím ORR 67 %. Taktiež v predklinických štúdiách na bunkových líniách s *EML4-ALK* mutáciami preukázal aktivitu pri mutáciách rezistentných na krizotinib alebo alektinib (L1196M, V1180L) (32). V štúdií fázy I/II (n = 49, pacienti s potvrdenými mozgovými metastázami) potvrdil významnú intrakraniálnu antitumorovú aktivitu a trvajúcu odpoveď u pacientov, ktorí progredovali pri krizotinibe s dosiahnutím PFS 22,3 mesiaca a medián trvania intrakraniálnej odpovede bol 18,9 mesiaca, tabuľka (33).

Záver

Identifikácia a následne cieleňá liečba podľa onkogénnej mutácie priniesla revolúciu v liečbe karcinómu pľúc. Hoci dosiahneme krizotinibom markantnú a dlhotrvajúcu odpoveď, v priebehu 1 – 2 rokov dochádza k vzniku rezistencie s limitovanou účinnosťou v CNS, preto sa v súčasnosti venuje pozornosť výskumu druhogeneračných ALK inhibítormi. Mnohé práce potvrdzujú, že v jednom tumore sa môžu zistiť rozdielne genetické alterácie, čo svedčí pre potenciálnu heterogenitu mechanizmov rezistencie. Preto v klinickej praxi by mala byť snahou klinika realizovať rebiopsiu nádoru, čo môže viesť k objasneniu príčiny vzniku rezistencie. Zostáva otázkou, či bude nutná biopsia z viacerých miest ochorenia alebo postačí z jedného ložiska pri známej heterogenite rezistentných mechanizmov. Ďalšou z možností by mohlo byť vyšetrenie cirkulujúcej voľnej DNA z krvi, otázne je však, či by klinicko adekvátne objasnila mechanizmus rezistencie.

Mimo ALK inhibície sa ukázala účinná aj inhibícia heat-shock proteínu 90 (Hsp90). Hudbou budúcnosti by mohla byť liečba na podklade vyšetrenia sekvenácie budúcej generácie, ktorou by sme mohli identifikovať presné mutácie v ALK kináze, eventuálne iné mutácie génov vedúce k rezistencii a cielene liečiť. Napríklad, pri prítomnosti mutácie G1202R, ktorá môže byť asociovaná s KIT amplifikáciou, by mohla byť prínosom kombinácia nového ALK-inhibítora so súčasťou c-KIT inhibíciou. Aké kombinácie rôznych skupín liekov, ktorými by

sme mohli prekonať TKI rezistenciu, budú cieľom ďalšieho prospektívneho skúmania. Taktiež vieme, že jednotlivé skúmané ALK inhibítory môžu mať rozdielnú senzitivitu k jednotlivým mutáciám, čo by opäť mohla byť jednou z možností liečiť podľa zistenej konkrétnej sekundárnej mutácie a následne cielej liečby. Okrem správnej voľby ALK inhibítora bude nutné skúmať aj optimálnu sekvenciu ALK inhibítorov. V závere je nutné poznamenať, že veľa liečebných cieľov pri NSCLC, akými sú ALK, ROS1 a RET (rearranged during transfection – prestavený počas transfekcie), bolo zistených aj pri iných malignitách, a preto budú všetky práce zaoberajúce sa získanou rezistenciou prínosom, ako manažovať nádory s rovnakými genetickými alteráciami. Porozumenie problematike získanej rezistencie a vývoj inovatívnych liečebných stratégií prinesie zlepšenie starostlivosti pacientov, ktorí majú rakovinu pľúc.

Literatúra

- Soda M, Choi YI, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-alk fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566.
- Santarpia M, Altavilla G, Rosell R. Alectinib: a selective, next-generation ALK inhibitor for treatment of ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015; 1-14.
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac IR, et al. The biology and treatment of EML4-alk non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(10):1773–1780.
- Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize alk-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009;15(16):5216–5223.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-alk. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253.
- Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:3143-9.
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. Identification of novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96:464-7.
- Takeuchi K, Soda M, Sakata S, et al. KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS ONE*. 2012;7:e31323.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6618–6624.
- Choi YL, Takeuchi K, Soda M, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;68(13):4971–4976.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693–1703.
- Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4275–4283.
- Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res*. 2010;16(22):5581–5590.
- Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):459–465.
- Vašíková A. EML4-ALK fúzy genu pacientu s pľúcňím karcinómom: biologie, diagnostika a cieleňá terapie. *Klin Onkol*. 2012;25(6):434–439.
- Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*. 2010;16(5):1561–1571.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385–2394.
- Kasan P, Beržinec P, Plank L, et al. Crizotinib in Advanced ALK-Positive NSCLC-A Retrospective Multicenter Study in the Slovak Republic. *Journal of Thoracic Oncology* 2015;10;(Suppl: P2.01-025).
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167–2177.
- Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6298–6303.
- Pop O, Pirvu A, Toffart AC, et al. Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2012;7:e1–e2.
- Ou SHI, Jänne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of Oncology*. 2014;25:415–422.
- Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of first-line crizotinib vs chemotherapy in ALK-positive NSCLC. Presented at: 16th World Conference on Lung Cancer; September 6-9 2015; Denver, CO; Abstract MINI31.04.
- Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4:120ra17.
- Doebele RC, Pilling AB, Aisner D, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1472–1482.
- Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett*. 2014;351:215–221.
- Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4: 662–673.
- Isozaki H, Takigawa N, Kiura K, et al. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancer*. 2015;7:763–783; doi:10.3390/cancers7020763.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189–1197.
- Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1119-28.
- Tamura T, Seto T, Nakagawa K, et al. Updated data of a phase 1/2 study (AF-001JP) of alectinib, a CNS-penetrant, highly selective ALK inhibitor in ALK-rearranged advanced NSCLC. *Rad Oncol*. 2014;90(suppl):56.
- Squillace RM, Anjum R, Miller D, et al. AP26113 possesses pan-inhibitory activity versus crizotinib-resistant ALK mutants and oncogenic ROS1 fusions. *Cancer Res*. 2013;73:Abstract 5655.
- ELCC 2015 News: Brigatinib (AP26113) Shows Intracranial Anti-tumour Activity in ALK-positive NSCLC patients with Brain Metastasis Following Crizotinib.

MUDr. Zuzana Pribulová

Oddelenie klinickej onkológie, VOÚ
Rastislavova 43, 041 91 Košice
pribulova@vou.sk