

# Aktuálne možnosti diagnostiky a liečby pacientov s ALK+ NSCLC

Onkol. Supl., 2020;15(S4):4-6

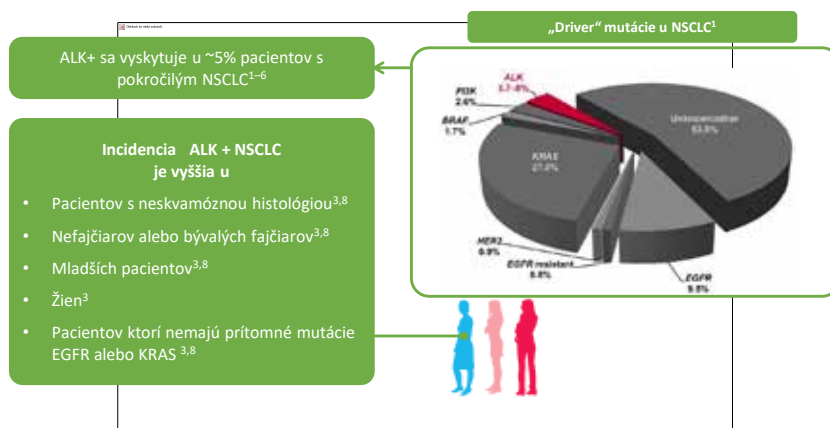
ALK pozitívni pacienti sú dôležitou podskupinou NSCLC. Tento typ sa vyskytuje približne u 5 % pacientov. Incidencia ALK positivity je vyššia u pacientov s neskvamóznou histológiou, u nefajčiarov alebo bývalých fajčiarov, mladších pacientov, žien a u pacientov, ktorí nemajú prítomné mutácie EGFR alebo KRAS (obrázok 1).

Diagnostika pacientov je založená na dvoch základných metodikách – imunohistochemii a FISH metodike. Ako ALK pozitívny sa hodnotí pacient v prípade positivity oboch metodík, ako aj v prípade pozitívnej imunohistochemie a hraničnej, prípadne negatívnej FISH. V prípade FISH positivity a negatívnej imunohistochemie je vhodné doplniť vyšetrenie next generation sequencing. Cabillic a Hochmair na ESMO 2018 prezentovali 26 pacientov s nezhodami výsledkov imunohistochemie a FISH. Odpovede na liečbu boli u skupiny imunohistochemicky negatívnych a FISH pozitívnych 62 %, 38 % pacientov neodpovedalo. V skupine IHC+ a FISH negat. odpovedali všetci pacienti.

Prvým ALK inhibítorom, ktorý bol skúšaný v klinických štúdiách, a ktorý našiel aj uplatnenie v klinickej praxi, bol krizotinib. V štúdiu PROFILE 1014 bol medián prežívania pacientov na liečbe krizotinibom 10,9 mesiaca verzus 7 mesiacov u pacientov s chemoterapiou. Z vedľajších účinkov boli najčastejšie prítomné poruchy zraku, nevoľnosť a zvýšenie hepatálnych testov, ostatné vedľajšie príznaky boli sporadické (obrázok 2).

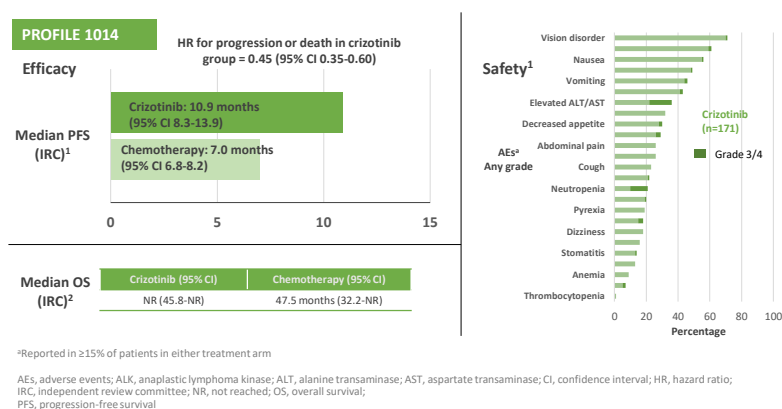
Druhým ALK inhibítorom, ktorý bol skúšaný v štúdiu ASCEND-4, bol ceritinib. Jej výsledky boli taktiež jednoznačné. Medián času do progresie v krizotinibovom ramene bol 16,6 mesiaca verzus 8,1 mesiaca pri podávaní chemoterapie. Z vedľajších účinkov sa vyskytli najčastejšie nevoľnosť, zvýšené hepatálne testy, občasné boľenie brucha, ostatné príznaky boli viac-menej sporadické (obrázok 3).

**Obrázok 1.** ALK+ NSCLC ako dôležitá podskupina NSCLC



1. Barlesi, et al. ASCO 2013 (updated data from congress presentation); 2. Dearden, et al. Ann Oncol 2013  
3. Gridelli, et al. Cancer Treat Rev 2014; 4. Hallberg, et al. Nat Rev Cancer 2013; 5. Rikova, et al. Cell 2007; 6. Soda, et al. Nature 2007  
7. American Cancer Society 2013; 8. Perez, et al. Lung Cancer 2014; 9. Lindeman, et al. J Thorac Oncol 2013; 10. Leigh, et al. J Clin Oncol 2014

**Obrázok 2.** ALK inhibítory v prvej línii: PROFILE 1014



\*Reported in  $\geq 15\%$  of patients in either treatment arm

AEs, adverse events; ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IRC, independent review committee; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

1. Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014;371:2167-2177; 2. Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2018;36:2251-2258

Prvou head-to-head štúdiou pri ALK inhibítoroch v prvej línii bola štúdia ALEX. V jednom ramene boli pacienti s alektinibom 600 mg 2-krát denne, v druhom s krizotinibom 250 mg 2-krát denne. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie, sekundárne ciele boli celkové prežitie, čas do CNS progresie, celkový počet odpovedí, trvanie odpovedí, kvalita života a bezpečnosť. Štúdia ALEX jednoznačne potvrdila superioritu alektinibu, kde čas do progresie (podľa hodnotenia investigátorom) bol 34,8 mesiaca verzus necelých 11 mesiacov pri liečbe krizotinibom. Celkové prežitie bolo taktiež lepšie pri alektinibe (obrázok 4).

Ďalšou head-to-head štúdiou v prvej línii bola štúdia ALTA-1L, kde sa porovnával brigatinib 180 mg po 7-dňovej iniciačnej dávke 90 mg s krizotinibom. Primárnym cieľom bol čas do progresie. Sekundárne ciele boli sledovanie celkových odpovedí, celkové prežitie a bezpečnosť. PFS (podľa hodnotenia investigátorom) bolo 29,4 mesiaca oproti 9,2 mesiaca pri krizotinibe. Krivky celkového prežívania sa prekrývajú, pretože 44 % pacientov z krizotinibového ramena prešlo po progresii ochorenia do ramena s brigatinibom. Pri vyhodnotení pacientov s mozgovými léziami v čase zaradenia do

štúdie a času do ich progresie, bol tak-  
tiež potvrdený nesporný efekt brigatinibu  
proti krizotinibu, kde medián intrakra-  
niálnej progresie bol 24 verus 5,6 me-  
siaca. Brigatinib má z vedľajších účinkov  
najčastejšie zvýšenie CPK, hypertenziu,  
zvýšenie hepatálnych parametrov a kožné  
príznaky (obrázok 5).

V určitom momente začne ochro-  
nenie progredovať. Môže ísť o oligopro-  
gresiu so solitárnou novou léziou, prí-  
padne o oligoprogresiu len do centrálne-  
ho nervového systému, ktorá je pri tomto  
type liečby najčastejšia, prípadne môže  
ísť o systémovú progresiu. Mechanizmy  
vzniku rezistencie na krizotinib sú naj-  
častejšie sekundárne mutácie, prípadne  
vytvorenie nových onkogénnych dráh  
a ešte aj v súčasnosti je mnoho prípa-  
dov, ktoré nie sú jasné a sú predmetom  
skúmania. Je namieste aj otázka, či po  
zlyhaní ALK inhibítora vykonať rebiopsiu.  
NCCN guideliney neodporúčajú, ESMO  
guideliny odporúčajú, ale výsledky re-  
biopsie nerozhodujú o ďalšej liečbe.

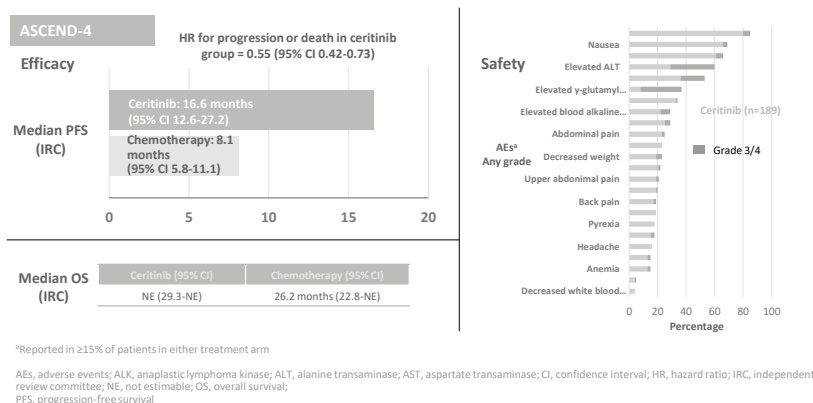
Po zlyhaní krizotinibu v prvej línii  
sú k dispozícii výsledky štúdií s alekti-  
nibom a ceritinibom. Alektinib dosiahol  
PFS 8,9 mesiaca, ceritinib 6,9 mesiaca.

ALK inhibítory v druhej línii po zly-  
haní krizotinibu skúmala aj štúdia ALTA,  
kde sa porovnávali dva totožné produkty,  
a to brigatinib 90 mg a brigatinib 180 mg.  
Dávka 180 mg sa ukázala jednoznačne  
účinnější, čas do progresie bol 16,7 me-  
siaca verus 11,6 mesiaca v ramene s 90  
mg. U pacientov s mozgovými metastáza-  
mi medián do progresie bol pri dávke 180  
mg podávanej 1-krát denne 18,4 mesiaca  
verus 12,8 mesiaca pri dávke 90 mg.

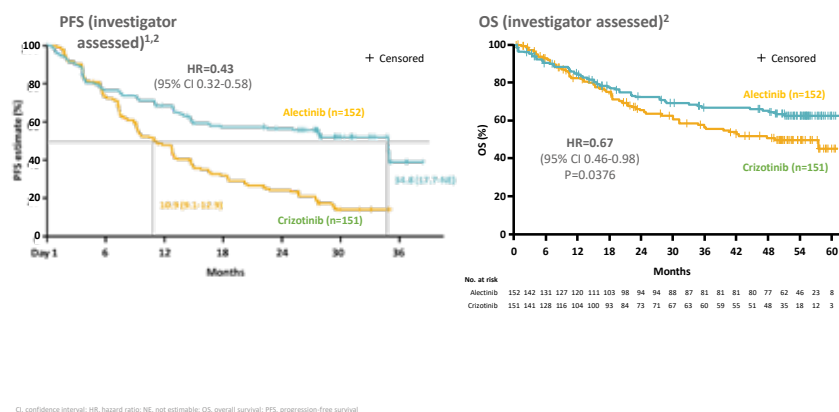
V tabuľke je zhrnuté to, čo bolo  
doteraz prezentované. Po zlyhaní krizo-  
tinibu, keď podávame ceritinib, medián  
PFS sa pohybuje okolo 6,9 a objektívne  
odpovede u 56 % pacientov. Pri alekti-  
nibe medián PFS je do 9 mesiacov, počet  
odpovedí 48 %. Pri brigatinibe PFS 16,7  
mesiaca a počet odpovedí percentuálne  
62 %. Lorlabinib dosiahol medián PFS  
13,5 a 57 % odpovedí, ensartinib medián  
PFS 9 a počet odpovedí 69 % (obrázok 6).

V časopise Lancet oncology boli  
publikované výsledky lorlatinibu po dvo-  
generačnom ALK TKI. V skupine EXP3B  
boli zaradení pacienti, ktorí mali jeden  
nekrizotinibový ALK režim, plus-mínus

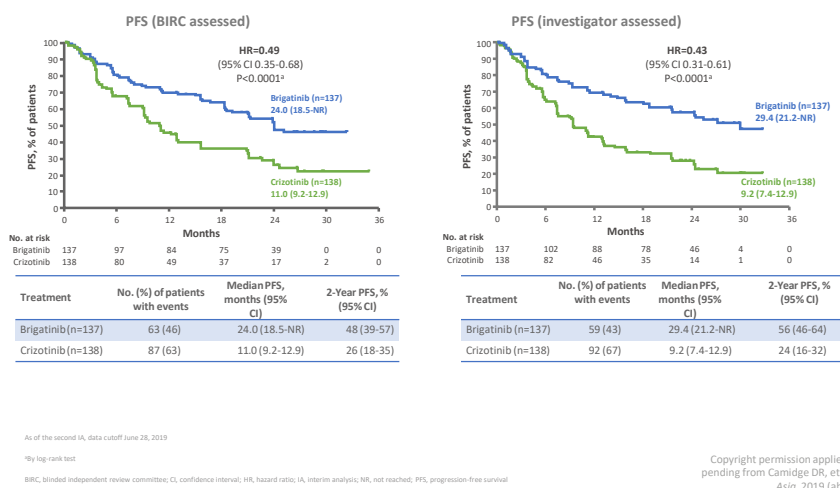
**Obrázok 3.** ALK inhibítory v prvej línii: ASCEND 4



**Obrázok 4.** ALK inhibítory v prvej línii: ALEX



**Obrázok 5.** ALK inhibítory v prvej línii: ALTA-1L



chemoterapiu. V skupine EXP 4-5 boli  
pacienti, ktorí mali dva alebo viac pred-  
chádzajúcich ALK režimov plus-mínus  
chemoterapia. Účinnosť bola potvrdená  
s mediánom trvania PFS 5,5 a 6,9.

Či po progresii pokračovať v lieč-  
be chemoterapiou spolu s ALK inhibí-

tormi, resp. bez nich, reportoval Lin na  
ASCO 2019. Jeho záver bol, že chemo-  
terapia plus ALK inhibítory majú čas do  
progresie 6,8 mesiaca verus 3,2 mesiaca  
pri samotnej chemoterapii.

Účinnosť imunoterapie u pa-  
cientov s ALK pozitivitou zatiaľ nebola

**Obrázok 6.** ALK inhibítory v druhej línii po zlyhaní krizotinibu

	N	fáza	predchádzajúce ALK TKI	ORR, %	Medián PFS, mes.
<b>Ceritinib</b>					
▪ ASCEND-1 <sup>[1]</sup>	163	I	krizotinib	56	6.9
▪ ASCEND-2 <sup>[2]</sup>	140	II	krizotinib	38.6	5.7
<b>Alektinib</b>					
▪ Shaw <sup>[3]</sup>	87	II	krizotinib	48	8.1
▪ Ou <sup>[4]</sup>	138	II	krizotinib	50	8.9
<b>Brigatinib</b>					
▪ ALTA <sup>[5]</sup>	222	II	krizotinib	51 (90 mg QD) 62 (180 mg QD)	9.2 (90 mg QD) 16.7 (180 mg QD)
<b>Lorlatinib<sup>[7]</sup></b>	54	I/II	1 (n = 14) 2-3 (n = 26)	57 42	13.5 9.2
<b>Ensartinib<sup>[8]</sup></b>	29	I/II	Krizotinib	69	9.0

- **FDA schválenie v tomto poradí: alektinib, ceritinib a brigatinib pri progresii na liečbe krizotinibom alebo netolerovaní krizotinibu; lorlatinib pri progresii na krizotinibe a ≥ 1 iného ALK TKI alebo na liečbe v prvej línii alektinibom alebo ceritinibom<sup>[9-12]</sup>**

Informácia tu uvedená zahŕňa klinické dáta týkajúce sa EMA neschválených indikácií liekov.

Účinnosť a/alebo bezpečnosť brigatinibu, lorlatinibu a ensartinibu v tejto indikácii nebola ešte stanovená.

1. Kim DW, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:452-463. 2. Crino L, et al. *J Clin Oncol.* 2016;34:2866-2873. 3. Shaw. *Lancet Oncol.* 2016;17:234. 4. Ou. *J Clin Oncol.* 2016;34:661. 5. Huber, *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 15 No. 3: 404-415. 7. Shaw. *Lancet Oncol.* 2017;18:1590. 8. Horn. *Clin Cancer Res.* 2018;24:2771. 9. Alektinib SPC. 10. Ceritinib SPC. 11. Brigatinib SPC. 12. Lorlatinib SPC.

potvrdená. Výsledky imunoterapie zo štúdie Real World u pacientov s ALK+ NSCLC v Spojených štátoch neprinesli výsledok, ktorý by nás oprávňoval u týchto pacientov podávať imunoterapiu. Zdá sa, že kombinácia imunoterapie a chemoterapie s bevacizumabom by mohla byť efektívna. Socinski v NEJM publikoval v roku 2018 štúdiu pacientov s EGFR, prípadne ALK pozitivitou, kde po pridaní atezolizumabu k platinovému režimu a bevacizumabu bolo 6-mesačné prežítie u 65 % verzus 52,7 u pacientov bez atezolizumabu. Dvanásťmesačné u 36,8 % verzus 21 %, s mediánmi PFS 6,1 verzus 9,7.

Aktualizované ESMO odporúčania pre ALK+ NSCLC z 15. septembra 2020, odporúčajú do prvej línie alektinib, krizotinib, ceritinib, brigatinib, ensartinib. V prípade progresie ochorenia, keď ide o oligoprogresiu, sa používa lokálna liečba, či už chirurgická alebo rádioterapia s následným pokračovaním v ďalšej liečbe pôvodným liekom. Pri systémovej progresii sa rozhodujeme podľa toho, čo mal pacient v prvej línii. Po krizotinibe sú vhodné produkty alektinib, ceritinib, brigatinib. V prípade, že mal pacient krizotinib a ešte iný ALK TKI inhibítor, je vhodná liečba lorlatinibom, v prípade ďalšej systémovej progresie ostáva chemoterapia.

Aká je situácia v reálnej klinickej praxi na Slovensku? Do 1. 6. 2019 mali všetci pacienti v prvej línii krizotinib, hoci liek nebol kategorizovaný, výnimočne v prvej línii bol ceritinib. V druhej línii mali ceritinib niektorí pacienti, liek nebol kategorizovaný. Od 1. 6. 2019 majú všetci pacienti možnosť absolvovať liečbu alektinibom. V druhej línii po alektinibe nastupuje lorlatinib, ale na Slovensku nie je dostupný. Po krizotinibe prichádzajú do úvahy ceritinib, brigatinib alebo alektinib.

ALKi sú účinnou liečbou pacientov s ALK+ NSCLC. Najčastejším relapsom ochorenia je centrálny nervový systém. Do CNS majú lepší prienik vyššie generácie ALKi (alektinib, ceritinib, brigatinib), ktoré môžu dosiahnuť dlhý čas prežívania nielen v prvej línii, ale aj po zlyhaní krizotinibu. Brigatinib považujeme za liek voľby v druhej línii s dobrou celkovou účinnosťou, ako aj účinnosťou pri mozgových metastázach s priaznivým bezpečnostným profilom a výhodným dávkovaním jednej tablety denne. Lorlatinib, tret'ogeneračný ALK inhibítor, preukázal účinnosť po zlyhaní druhogeneračných ALK inhibítorov. Chemoterapia plus-mínus atezo/beva je jednou z možností po liečbe ALK inhibítormi. Účelom rebiopsie nie je výber liekov, ale zber informácií do budúcnosti.

C-APROM/SK/ALUN/0008