

Jak na léčbu ALK-pozitivního NSCLC?

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.¹; MUDr. Marie Drösslerová²;
MUDr. Juraj Kultán³; MUDr. Helena Čoupková⁴;
MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.⁵; MUDr. Markéta Černovská⁶

¹Klinika pneumologie a ftizeologie FN, Plzeň; ²Pneumologická klinika 1. LF UK a TN, Praha;
³Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc; ⁴Masarykův onkologický ústav, Brno; ⁵Plicní oddělení,
Vítkovická nemocnice, Ostrava; ⁶Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Úvod

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.; Klinika pneumologie a ftizeologie FN, Plzeň

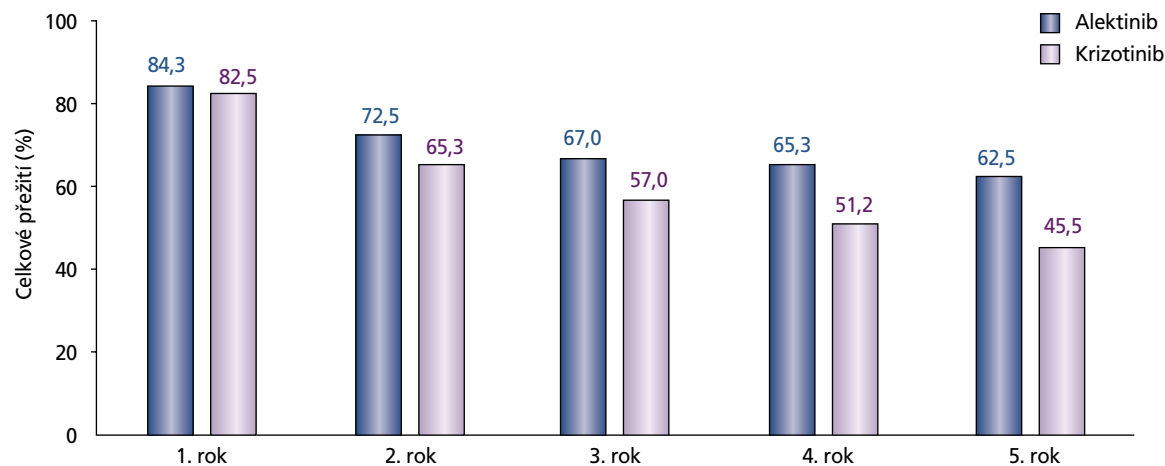
Přestavba genu ALK (anaplastic lymphoma kinase) je jednou z řady genetických proměn, které jsou zjišťovány u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Gen kódující ALK se nachází na chromozomu 2 a kóduje tyrosinkinázový receptor. U ALK-pozitivních NSCLC prochází gen ALK přeskupením (také známým jako translokace) uvnitř chromozomu. Translokace ALK jsou intrachromozomálním přeskupením, které má za následek strukturální změnu chromozomu a fúzi dvou genů, což vede k expresi fúzního proteinu ALK. Fúzní proteiny ALK podporují růst nádoru a přežívání prostřednictvím aberantní aktivace signálních drah, které se podílejí na regulaci přežití a prolifera-

ci buněk. Nejčastějším fúzním partnerem pro ALK u NSCLC je EML4 (tj. EML4-ALK fúze). Přítomnost této přestavby nám slouží jako ukazatel, kterým směrem by se měla odvíjet volba optimální léčby pacienta.

Přestavby bývají prokazovány u 3–5 % pacientů s NSCLC. Nejčastěji se jedná o pacienty s adenokarcinomem, nekuřáky nebo slabé kuřáky, mladší pacienty, s mírnou převahou žen. Až 35 % ALK-pozitivních pacientů má v době diagnózy mozkové metastázy a až v 50 % případů dochází k progresi do centrálního nervového systému (CNS).

Po zavedení krizotinibu, prvního registrovaného selektivního TKI ALK, vstoupily do klinické praxe také další, selektivnější TKI, které se vyznačují vyšším průnikem do centrálního nervového systému – TKI ALK 2. generace (ceritinib, alektinib a brigatinib) a TKI 3. generace (lorlatinib).

obrázek 1 Míra celkového přežití v ITT populaci ve studii ALEX (Podle 4)



Superiorita alektinibu byla hodnocena v rozsáhlé klinické studii III. fáze ALEX srovnávající alektinib s krizotinibem. Léčba alektinibem zde vedla v porovnání s krizotinibem k 3x delšímu přežití bez progresie (34,8 vs. 10,9 měsíce; HR: 0,43). Alektinib rovněž prokázal vyšší účinnost v CNS a oddálil progresi v CNS v porovnání s krizotinibem u pacientů v 1. linii léčby pokročilého ALK-pozitivního NSCLC, a to bez ohledu na přítomnost metastáz v CNS při zahájení léčby či absolvování předchozí radioterapie. Sekundárním cílem studie ALEX bylo sledování celkového přežití (OS) pacientů. V současné době jsou již pro léčbu alektinibem k dispozici data s mediánem sledování 48,2 měsíce, která byla prezentována na konferenci ASCO 2020. Data pro hodnocení OS jsou stále nezralá (37 % událostí v populaci ITT). Medián OS nebyl pro pacienty léčené alektinibem dosud dosažen (medián OS pro krizotinib činil 57,4 měsíce; HR: 0,67) – rozdíl mezi terapeutickými rameny byl signifikantní ($p = 0,0376$). Po 5 letech přežívalo významně více pacientů léčených alektinibem (62,5 %) než krizotinibem (45,5 %) (obrázek 1). Přínos alektinibu byl konzistentní napříč většinou hodnocených podskupin pacientů. Dlouhodobé sledování potvrdilo dobrou bezpečnost a snášenlivost alektinibu.

Práce McCusker a spol., která inspirovala tento článek, komplexně pokrývá problematiku diagnostiky a léčby ALK-pozitivního NSCLC a text doplňuje pohled kolegů z klinické praxe na jednotlivé klíčové body současného stavu léčby tohoto onemocnění v České republice.

1. Jak diagnostikujeme přestavbu genu ALK?

Pro detekci přestaveb ALK v tkáňových vzorcích jsou v souladu s doporučeními IASLC a CAP (International Association for the Study of Lung Cancer/College of American Pathology) využívány různé metody, jako jsou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a imunohistochemie (IHC).⁵ K těmto metodám se přidává rovněž sekvenování nové generace (NGS), které překonává limity mnohočetných testů zaměřených pouze na jeden gen, vede k podobným výsledkům jako IHC a dokáže identifikovat mutace spojené se získanou rezistencí i mimo genové fúze.⁶

Nověji lze mutace ALK stanovovat rychle, minimálně invazivně a vysoce specificky pomocí vyšetřování cfDNA („tekutá biopsie“). Výsledky studie NILE prezentované na výroční konferenci Americké asociace pro výzkum rakoviny v roce 2019 ukázaly, že pomocí analýzy cfDNA lze detekovat všech sedm biomarkerů zahrnutých v guidelines IASLC/CAP (G7) – EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK, ROS1, BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), RET (REarranged during Transfection), MET (hepatocyte growth factor receptor) a ERBB2 (human epidermal growth factor receptor 2) – se stejnou úspěšností jako při analýze tkáňových vzorků. Mimoto pomocí analýzy cfDNA bylo možno získat výsledek genotypizace u 32,9 % pacientů s nedostatkem tkáně, nekompletní genotypizací či

negativitou biomarkerů při vyšetřování tkáňových vzorků. Pozitivní prediktivní hodnota analýzy cfDNA pro genotypizaci G7 biomarkerů činila 100 %.⁷

Využití tekuté biopsie při stanovení diagnózy je vhodné zvážit u pacientů, u nichž je zapotřebí molekulární analýza, a to především při nedostatku tkáně, riziku oddálení stanovení diagnózy a při kontraindikacích biopsie. Podle IASCL je průkaz přestavby ALK pomocí tekuté biopsie dostačující k zahájení terapie pomocí léčby cílené na ALK.⁸

I Komentář z klinické praxe

MUDr. Marie Drösslerová; Pneumologická klinika

1. LF UK a TN, Praha

Gen ALK (anaplastické lymfomové kinázy) je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 2. Kóduje transmembránový protein ALK s tyrosinkinázovou aktivitou. Translokace genu ALK vede ke zvýšené expresi ALK proteinu a v konečném důsledku k nádorovému bujení. Nejčastějším typem translokace je EML4-ALK, která je přítomna zhruba u 5 % pacientů s adenokarcinomem, především u nekuřáků. Karcinogeneze může být vzácně navozena fúzí genu ALK i s některým z dalších partnerů (například KIF5B, KLC1, TPR).

Detekce přestavby ALK se v České republice provádí primárně pomocí imunohistochemického vyšetření v referenčních laboratořích. Vyšetření spočívá ve stanovení přítomnosti nebo nepřítomnosti exprese výsledného proteinu. Je prováděno pomocí značených protilátek. U definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, adenoskvamózní karcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS, tj. NSCLC blíže nespecifikovaný) by se mělo testovat „reflexně“, tj. automaticky v momentě stanovení diagnózy, u jiných nádorových subtypů a u resekátů na vyžádání onkologa. K vyšetření je potřeba nejméně 100 buněk ve shluku. Diagnostika z cytologie/nátěru se neprovádí, není validována.

Dle Společnosti českých patologů se za definitivní pozitivní výsledek imunohistochemie pokládá 3+ při vyšetření s protilátkou D5F3 či 5A4 nebo výsledek hodnocený jako „pozitivní“ při vyšetření certifikovaným kitem D5F3 Ventana. Na základě definitivních pozitivních výsledků lze indikovat léčbu.

V případech positivity imunohistochemie 1+ a 2+ se jedná o nejednoznačný výsledek, existuje totiž malé procento falešné positivity, a je nutno provést ověření přestavby ALK metodou FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace). FISH se provádí na žádost onkologa. Jde o molekulárně-genetickou metodu umožňující lokalizaci a identifikaci specifických úseků DNA. Toto vyšetření je však možné pouze ve specializovaných laboratořích a je poměrně nákladné.

Pokud je výsledek imunohistochemie 0+, vyšetření je s definitivně negativním výsledkem a dále se metodou FISH neověřuje.

Metody NGS (next generation sequencing) a cfDNA (volná cirkulující DNA, „tekutá biopsie“) se v České republice zatím standardně nepoužívají.

2. Jak léčíme pacienty s přestavbou genu ALK v 1. linii?

V současné době jsou v 1. linii léčby pacientů s pokročilým ALK-positivním NSCLC využívány nejčastěji TKI 2. generace, v některých zemích světa nicméně zůstává standardem krizotinib. Jeho účinnost v porovnání s chemoterapií založenou na platině byla prokázána v randomizované klinické studii III. fáze PROFILE 1014, ve které byla léčba krizotinibem spojena se zvýšením četnosti léčebných odpovědí (ORR; 74 % vs. 45 %; $p < 0,001$) a prodloužením přežití bez progresu (PFS; 10,9 vs. 7,0 měs.; HR: 0,45; $p < 0,001$).^{9,10}

Ve Spojených státech amerických jsou nyní standardem léčby nemocných s pokročilým ALK-positivním NSCLC alektinib a ceritinib. V randomizované klinické studii ALEX přímo porovnávací alektinib oproti krizotinibu byla dokumentována superiorita alektinibu – u pacientů léčených alektinibem byla zaznamenána vyšší ORR (82,9 % vs. 75,5 %; $p = 0,09$), delší PFS (34,8 vs. 10,69 měs.; HR: 0,43) (obrázek 2) i nižší výskyt nežádoucích účinků (NÚ) stupně 3–5 (44,7 % vs. 51,0 %).¹¹ Významným zjištěním je rovněž to, že při „upfront“ použití alektinibu je PFS mnohem delší než kumulativní PFS dosažitelné při sekvenční léčbě různými TKI ALK a že terapie alektinibem je spojena se signifikantním snížením kumulativní incidence mozkových metastáz v porovnání s krizotinibem.¹² Ceritinib prokázal svoji superioritu v porovnání s chemoterapií založenou na platině a pemetrexedu v randomizované klinické studii III. fáze ASCEND-4 (ORR: 72,5 % vs. 26,7 %; PFS: 16,6 vs. 8,1 měs.) a vykazoval také vysokou intrakraniální aktivitu, jeho širší využití ovšem může limitovat profil toxicity: v pivotní klinické studii byly úpravy dávky nebo přerušování léčby nutné u 80 % pacientů léčených ceritinibem vs. u 45 % nemocných léčených chemoterapií¹³ (studie ASCEND-8 však později ukázala, že při užívání ceritinibu s jídlem je možné dosáhnout zmírnění NÚ, zejména gastrointestinální toxicity;

dávka 450 mg užívaná s jídlem přitom vedla k podobné systémové expozici jako dávka 750 mg užívaná nalačno).¹⁴

Superiorita vůči krizotinibu byla demonstrována rovněž v případě dalšího TKI ALK 2. generace brigatinibu – v klinické studii ALTA-1L přeživalo bez progresu po 12 měsících 67 % pacientů léčených brigatinibem vs. 43 % nemocných léčených krizotinibem ($p < 0,001$). U všech TKI ALK 2. generace i u lorlatinibu byla prokázána aktivita v CNS.²

Vzhledem k prodloužení PFS, snížení rizika mozkových metastáz a příznivému bezpečnostnímu profilu se tedy jeví jako nejvhodnější alektinib. Bohužel dosud nebyly provedeny žádné klinické studie, které by alektinib přímo porovnály s dalšími TKI ALK 2. generace či s lorlatinibem.

Komentář z klinické praxe

MUDr. Juraj Kultan;

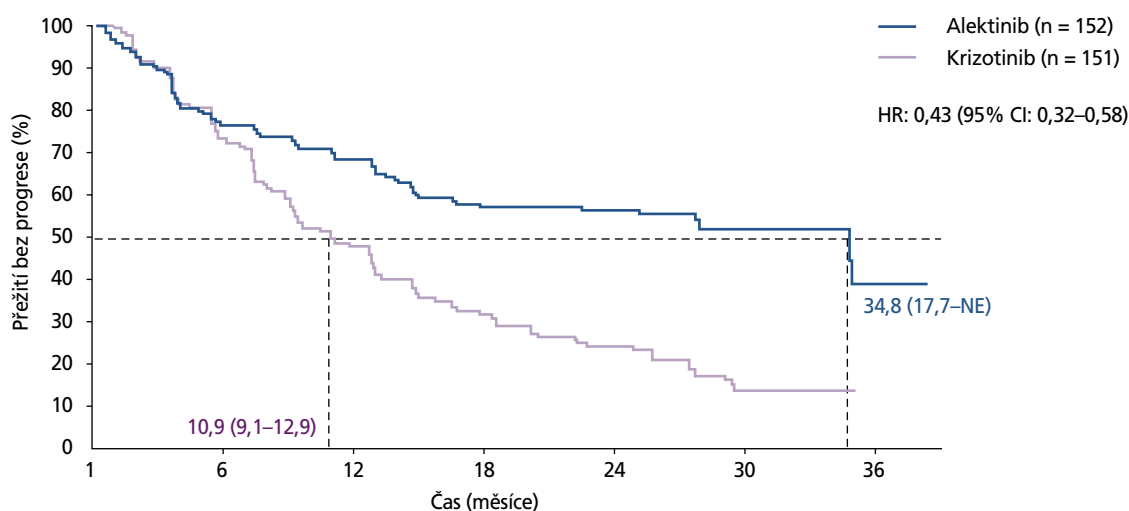
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

Nasazení inhibitoru ALK u pacientů s prokázanou translokací genu ALK je nezbytnou záležitostí v intencích precizní medicíny. Přestože jde o menší část z celkového počtu nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), může právě tato podskupina pacientů při správně vedené léčbě dosáhnout na výrazný prospěch, promítnutý do parametrů mediánu přežití bez progresu (PFS), celkového přežití (OS) a kvality života.

Prvním inhibitorem ALK, který jsme mohli využít v rámci SLP a později i ve standardní léčebné praxi v ČR, byl krizotinib. První zkušenosti jsme nasbírali v terapii předléčených pacientů s přestavbou genu ALK, později byl tento lék schválen i do 1. linie léčby. Oproti dosavadnímu standardu léčby (chemoterapii) přinesl zlepšení parametrů PFS i OS. Jako častá příčina selhání léčby krizotinibem však byla i v rámci ČR pozorována generalizace do centrálního nervového systému (CNS).

Z inhibitorů ALK 2. generace máme v ČR největší zkušenosti s podáváním alektinibu, který jsme zpočátku využí-

obrázek 2 Přežití bez progresu ve studii ALEX (Podle 34)



vali opět v rámci programu SLP. V současné době již může alektinib standardně použít u dospělých pacientů se stavem výkonnosti (PS) 0–2 dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), u kterých byla validovaným testem v akreditované laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu ALK, a to 1) v 1. linii léčby lokálně pokročilého (stadium IIIB) či metastazujícího NSCLC nebo 2) u pacientů, kteří již byli léčeni krizotinibem v předchozí linii léčby a u nichž došlo k progresi onemocnění. Léčbu je možné podávat do progresse onemocnění, resp. neakceptovatelné toxicity. Alektinib překonává omezení krizotinibu z hlediska průniku do CNS a zlepšuje tím prognózu nemocných.

Kromě již známých dat prokazujících trojnásobně delší medián PFS ve srovnání s krizotinibem v 1. linii léčby jsou k dispozici už i údaje o 5letém přežití, ve kterém alektinib prokázal rovněž superioritu. Dle práce Peterse a spol. bylo ve studii III. fáze ALEX 5letého přežití v rameni s alektinibem dosaženo u 62,5 % pacientů vs. v rameni s krizotinibem u 45,5 % pacientů; medián OS byl u krizotinibu 57,4 měsíce, zatímco u alektinibu nebyl v době publikace studie dosažen (HR: 0,67). Tato data, společně se srovnatelnou toxicitou obou léčiv, která odpovídá i našim zkušenostem z klinické praxe, favorizují alektinib v jeho podání již v 1. linii léčby. Jak je uvedeno výše, tyrosinkinázové inhibitory ALK mají být nasazeny do léčby co nejdříve od stanovení diagnózy, neboť časové prodloužení může zhoršovat výsledky léčby. Alektinib se stal v reálné klinické praxi v ČR lékem volby v 1. linii terapie NSCLC s prokázanou přestavbou ALK.

3. Jak léčíme pacienty s přestavbou genu ALK a rezistencí k TKI?

U většiny pacientů s iniciální odpovědí na léčbu TKI ALK dochází během jednoho až dvou let k relapsu a přibližně u 50 % nemocných se v průběhu terapie objeví metastázy v CNS.^{9,16} Podkladem selhání léčby je vznik rezistence vůči TKI ALK, přičemž mechanismy rezistence mohou být jak závislé na ALK (mutace či amplifikace genů), tak na ALK nezávislé (aktivace alternativních signálních drah). Mechanismy rezistence závislé na ALK zahrnují mutace v kinázové doméně a vyskytují se asi u 20 % pacientů předléčených krizotinibem. „Gatekeeper“ mutací je L1196M, která je analogická mutaci T790M EGFR. Významnou mutací je rovněž G1202R, jež s sebou přináší rezistenci vůči všem druhogeneračním TKI ALK. Výskyt této mutace po léčbě krizotinibem je vzácný (2 %), častěji se objevuje po terapii TKI ALK 2. generace (21–43 %).^{17,18}

Po selhání TKI ALK 2. generace se na základě dostupných dat jeví slibně TKI ALK 3. generace lorlatinib, který se vyznačuje vysokou účinností nezávisle na mechanismu rezistence, tj. i u pacientů s mutacemi L1196M nebo G1202R. Ve studii II. fáze u nemocných předléčených krizotinibem byla při terapii lorlatinibem dokumentována ORR 69 % a medián PFS nebyl dosažen; nejčastějšími NÚ souvisejícími s léčbou byly hypercholesterolemie (81 %) a hypertriglyceridemie (60 %). U pacientů progredujících po terapii dvěma nebo více TKI ALK (včetně ceritinibu a alektinibu) dosáhla

ORR 39 % a medián PFS byl 6,9 měsíce.¹⁹ Zatímco ve skupině s rezistencí vůči krizotinibu byla ORR u pacientů s detekovatelnými mutacemi ALK (73 % při vyšetření plazmy i tkáňových vzorků) i u nemocných bez detekovatelných mutací ALK (75 % při vyšetření plazmy, 73 % při vyšetření tkáňových vzorků) podobná, ve skupině s rezistencí vůči jednomu či dvěma TKI ALK 2. generace byla ORR vyšší u pacientů s detekovatelnými mutacemi (62 %, resp. 69 %) než u nemocných bez detekovatelných mutací (32 %, resp. 27 %).¹⁸ Aktivita brigatinibu po selhání alektinibu byla omezená (ORR 17 %).²⁰ Tyto výsledky dokládají, že růst většiny nádorů rezistentních vůči krizotinibu je stále řízen ALK, a tyto nádory jsou proto citlivé na následnou léčbu TKI ALK. Naproti tomu pacienti s nádory rezistentními vůči TKI ALK 2. generace bez detekovatelných mutací ALK hůře odpovídají na následnou léčbu TKI ALK, což může signalizovat vývoj rezistence, jejíž mechanismy nejsou závislé na ALK.²¹

Mechanismy rezistence nezávislé na ALK mohou spočívat v aktivaci alternativních signálních drah, epitelialně-mezenchymálním přechodu nebo změně histologie nádoru.^{22,23} V klinické studii zaměřené na mechanismy rezistence vůči krizotinibu bylo jen 28 % případů rezistence způsobeno genetickými alteracemi postihujícími cíl tohoto léku. Předpokládané mechanismy rezistence zahrnovaly alteraci receptorů EGFR, KIT (mast/stem cell growth factor receptor) a IGF-1 (insulin-like growth factor 1) a aktivaci signálních drah závislých na fosforylaci.^{23,24} Jako vzácný mechanismus rezistence byla popsána též transformace v malobuněčný karcinom plic (SCLC).²⁵ Je zapotřebí dalších studií zkoumajících tyto nedostatečně objasněné mechanismy a hodnotících účinnost kombinovaných léčebných strategií u pacientů s ALK-rezistentním NSCLC – u nemocných s progresí na léčbě TKI ALK bez identifikovaného mechanismu rezistence přetrvávají nenaplněné potřeby.

Vznikne-li v průběhu léčby TKI ALK 1. nebo 2. generace podezření na progresi onemocnění, je volbou – s ohledem na specifitu z hlediska detekce mutací ALK – odběr a vyšetření tekuté biopsie, naproti tomu u pacientů s podezřením na transformaci v SCLC je nutná tkáňová biopsie (ta by měla být provedena i u nemocných, u nichž se mechanismus rezistence nepodaří odhalit pomocí tekuté biopsie). Testování cfDNA je preferováno, neboť umožňuje detekci nejen intrinsických mutací ALK, ale i aktivace alternativních („objízdných“) drah. Je-li zaznamenána oligoprogrese, lze zvážit lokoregionální radioterapii v kombinaci s pokračováním léčby TKI ALK (v průběhu radiační léčby mozkových metastáz se za účelem minimalizace rizika neurotoxicity léčba TKI ve dnech aplikace radioterapie přerušuje a znovu zahajuje den po ukončení radiační léčby).²⁶

I Komentář z klinické praxe

MUDr. Helena Čoupková;

Masarykův onkologický ústav, Brno

U nemalobuněčného bronchogenního karcinomu, zvláště u adenokarcinomů, se v posledním desetiletí stále

více uplatňuje personalizovaná terapie. To znamená, že se u každého konkrétního pacienta hledá „léčba šitá na míru“ na základě charakteristik nádoru a pacienta.

Tento princip je respektován i v léčbě ALK+ nádorů, samozřejmě s ohledem na současnou možnost dostupnosti vhodných léků.

Primární rezistence ALK+ nádorů vůči léčbě TKI ALK je vzácná a její příčiny nejsou zcela známy. Důvody mohou být různé, např. u smíšených nádorů existence více nádorových populací současně. Převažující je sekundárně získaná rezistence, vzniklá po léčbě TKI ALK. Asi u 20 % pacientů se při léčbě TKI ALK 1. generace (krizotinib) vyvine rezistence závislá na ALK, často mutace L1196M, která je citlivá k léčbě TKI ALK 2. generace, např. k ceritinibu. Asi jen u 2 % nemocných po léčbě krizotinibem může vzniknout mutace G1202R, kde ani terapie léčivy 2. generace není účinná. Vznik této mutace je příčinou progresu nádoru častěji až po 2. linii léčby (ve 21–43 %), v tomto případě je nutno sáhnout po TKI ALK 3. generace lorlatinibu, který však zatím nemá v České republice přiznání úhrady ze zdravotního pojištění.

Kromě výše popsaného může k sekundární rezistenci dojít mechanismy nezávislými na ALK, např. aktivací alternativních signálních drah, nebo dokonce i změnou histologického typu nádoru. Je patrné, že s každou vyšší linií léčby můžeme očekávat vznik dalších nečekaných příčin získané rezistence, proto se nelze spoléhat jen na empirickou volbu léčby, ale je nutno získat podklady pro odůvodněné nasazení léčebného prostředku, který by byl účinný i v léčbě těchto nově vzniklých mutací.

Docílit toho lze provedením tzv. tekuté biopsie (cfDNA), pomocí níž nejen zjistíme, zda trvá pozitivita ALK a jestli vznikla nová rezistentní forma mutace, ale také můžeme detekovat rezistenci vzniklou na podkladě aktivace objížděné dráhy nezávislé na genu ALK (amplifikace MET, reaktivace MAPK, aktivace SCR, mutace PIK3CA, epitel-mezenchymální tranzice a další). Pokud je z technického hlediska možno provést i biopsii z nádoru, kromě materiálu k opakovanému molekulárně-genetickému vyšetření získáme cenné informace i o možné změně histologického typu tumoru. V České republice u ALK+ pacientů v současné době řešíme nejčastěji léčbu 2. linie po progresi při léčbě krizotinibem, který byl u nemocných nasazen do 1. listopadu 2019, kdy byla do 1. linie schválena úhrada alektinibu.

Od tohoto data většina pacientů dostala v 1. linii alektinib a zatím úspěšně pokračuje v terapii bez známek progresu (v našem ústavu zatím nedošlo k progresi u žádného pacienta). Z praktického hlediska je vhodné při známkách progresu po krizotinibu provést tekutou biopsii a nasadit TKI ALK 2. generace alektinib nebo ceritinib (další TKI ALK 2. generace brigatinib dosud nemá v ČR stanovenou úhradu). Pokud dojde k další progresi, je nutno opět zopakovat tekutou biopsii, pokud možno provést také biopsii z nádoru s histologickým vyšetřením a léčbu stanovit podle výsledku. Při opakovaném zjištění mutace ALK je vhodné požádat revizního lékaře zdravotní pojišťovny o schválení TKI ALK 3. generace lorlatinibu na základě § 16 zákona č. 48/1997 Sb.,

o veřejném zdravotním pojištění. Pokud po selhání léčby 2. linie neprokážeme mutaci ALK ani jinou, nově vzniklou, řídící mutaci, je namísto aplikovat chemoterapii (dvojkombinace založená na platinovém derivátu). Pokud se jedná jen o lokoregionálně pokročilé onemocnění, je vhodné zvážení paliativní radioterapie. Zvláštní skupinu tvoří ALK+ nemocní, kteří byli v 1. linii léčeni v rámci klinických studií jiným lékem než krizotinibem (např. ceritinibem). Zde se může dobře uplatnit TKI ALK 3. generace, ale ani lorlatinib nemusí být účinný pro nově vzniklou mutaci ALK na lorlatinib rezistentní (např. L1198F), která může být naopak citlivá i na TKI ALK 1. generace (krizotinib). Proto je zde nutné opakovat tekutou biopsii, abychom našli pro pacienta odpovídající léčbu.

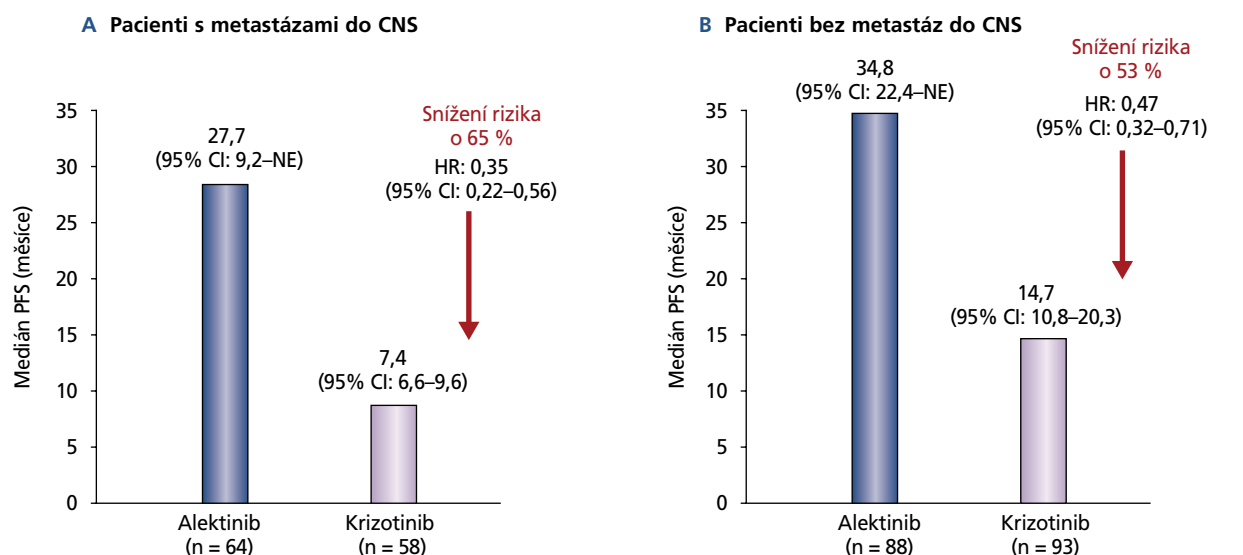
Rozhodování o léčbě ALK+ pacientů není jednoduché, ale v rámci terapie pacientů s plicními nádory tvoří tu optimističtější část. Nemocní s ALK+ nádory mohou při správně zvolené personalizované léčbě dosahovat dlouhodobých remisí, s významně delším přežitím, než bylo donedávna známo (podle publikace J. M. Pacheco a kol. z dubna 2019 v *Journal of Thoracic Oncology* měli adekvátně léčení pacienti ALK+ ve IV. klinickém stadiu medián přežití 6,8 roku).

4. Jak léčíme pacienty s NSCLC s přestavbou ALK a metastázami do CNS?

Metastatické postižení CNS je u 20–30 % pacientů s ALK-positivním NSCLC přítomno již při stanovení diagnózy a v průběhu onemocnění se jeho incidence zvyšuje na 50 %.^{27,16} Míra penetrace do CNS stoupá s využitím TKI vyšších generací – krizotinib proniká do CNS velmi omezeně (poměr koncentrace v mozkomíšním moku a plazmě je roven 0,0026),²⁸ což vysvětluje, proč je CNS postižen až u 70 % nemocných s progresí onemocnění při léčbě krizotinibem.²⁷ V minulosti, před érou druhogeneračních TKI ALK, byla standardem terapie pacientů s NSCLC a metastázami v CNS lokoregionální léčba – resekce a/nebo radioterapie (ozáření celého mozku [WBRT] nebo stereotaktická radiochirurgie [SRS]), neboť při kombinaci radiační léčby a krizotinibu bylo prokázáno prodloužení přežití.²⁹ Alektinib ovšem, na rozdíl od krizotinibu, není substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu, a proto dosahuje vyšších koncentrací v CNS. V souladu s tím bylo v klinické studii III. fáze ALEX pozorováno signifikantně delší přežívání bez progresu onemocnění v CNS při terapii alektinibem v porovnání s krizotinibem, a to jak u pacientů s metastázami v CNS při vstupu do studie (HR: 0,40), tak u nemocných bez metastáz v CNS při vstupu do studie (HR: 0,51).¹²

Vysoká intrakraniální aktivita alektinibu i dalších TKI ALK 2. generace umožňuje u nemocných s asymptomatickým postižením CNS oddálení radioterapie; léčbu druhogeneračními TKI ALK lze – vzhledem k očekávané rychlé odpovědi – zvážit také u mírně symptomatických pacientů za předpokladu pečlivé monitorace při multidisciplinárním

obrázek 3 Snížení rizika progresu do CNS u pacientů ve studii ALEX podle přítomnosti mozkových metastáz na počátku léčby alektinibem (Podle 12,35)



přístupu. Pacientům s rozsáhlým nebo symptomatickým postižením CNS by měla být podána lokoregionální terapie (WBRT či SRS) v kombinaci s léčbou vhodným TKI ALK.

I Komentář z klinické praxe

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.; Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice, Ostrava

Přítomnost mozkových metastáz v době stanovení diagnózy nemalobuněčného karcinomu plic nebo jejich pozdější vznik jako známka progresu základního onemocnění byla a je obávanou komplikací. Vzhledem k tomu, že léčba inhibitory ALK je zahajována vždy až v případech lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění jako léčba celková, je – i přes počáteční nebo ve většině případů i dlouhodobě úspěšnou léčbu – prezentace mozkových metastáz se svými neurologickými projevy významným okamžikem k rozhodnutí o další léčbě. Dobře zvladatelná jsou při dnešních technických možnostech a chirurgických přístupech oligometastatická stadia nemoci. Přesto klinik stojí před situací, kdy je třeba stav nemocného poměrně rychle vyřešit, neboť v opačném případě je osud pacienta nezvratný. Proto je samotné oddálení vzniku mozkových metastáz, jejich příznivé ovlivnění v případě jejich přítomnosti v době zahájení léčby nebo přímo zabránění jejich vzniku pro osud pacienta zásadní.

V průběhu nádorové klonální evoluce vzniká vůči tyrosinkinázovým inhibitorům ALK rezistence. Ta je buďto závislá na ALK, kdy vzniká na základě sekundární mutace v kinázové doméně ALK, nebo na podkladě genové amplifikace. Vyšší účinnost dalších generací tyrosinkinázových inhibitorů ALK spočívá ve schopnosti překonávání a snižování počtu těchto sekundárních mutací rezistentních vůči tyrosinkinázovým inhibitorům. Může se ovšem také

jednat o rezistenci nezávislou na ALK, která vzniká na podkladě nádorové heterogenity a uplatněním alternativních onkogenních spouštěčů. Další možností je rovněž farmakologická rezistence, například v důsledku nedostatečné penetrace léku do CNS.

V preklinických studiích vedla inhibice tyrosinkinázy ALK k blokadě dostředivé signální dráhy včetně blokady STAT3 a PI3K/AKT a k indukci apoptózy nádorových buněk. Alektinib *in vitro* a *in vivo* prokázal aktivitu proti mutantním formám enzymu ALK, včetně mutací zodpovědných za rezistenci vůči krizotinibu. Hlavní metabolit alektinibu (M4) prokázal *in vitro* obdobnou potenci a aktivitu. Podle preklinických údajů není alektinib substrátem P-glykoproteinu ani BCRP (protein rezistence karcinomu prsu), které jsou oba efluxními transportéry v hematoencefalické bariéře. Alektinib je vysoce selektivní a potentní inhibitor tyrosinkinázy ALK a RET, a je proto schopný se distribuovat do centrálního nervového systému a přetrvávat v něm.

Od dalších generací tyrosinkinázových inhibitorů ALK je očekávána ještě vyšší účinnost z hlediska penetrace a aktivity vůči vzácnějším mutacím.

V ČR je možno v 1. linii léčby ALK- pozitivních pacientů volit mezi krizotinibem a alektinibem. Z pohledu metastáz do CNS v přímém srovnání prokázal alektinib vyšší účinnost než krizotinib u pacientů s metastázami do CNS i bez nich. U pacientů bez metastáz významně snížil riziko progresu do CNS o 53 %, a sice na medián doby do progresu 34,8 měsíce vs. 14,7 měsíce u krizotinibu (obrázek 3). U pacientů s mozkovými metastázami prodloužil alektinib čas do progresu do CNS na 27,7 měsíce oproti krizotinibu, kde byl dosažen medián PFS pouhých 7,4 měsíce, tedy se snížením rizika progresu o 65 %. Alektinib prokázal v primární analýze, že léčí stávající metastázy a brání vzniku nových a kumulativně redukuje riziko progresu v CNS o 84 %.

V podmínkách úhrady v ČR je prvoliniová léčba druho-generačním alektinibem možná a je pro svou vysokou účinnost i bezpečnost podávání včetně dobře zvladatelných a předvídatelných nežádoucích účinků využívána. Léčba je v Komplexních onkologických centrech dostupná a hrazená. Primárně je nutno se zaměřit na včasné testování všech potenciálních pacientů dle dohodnutých pravidel diagnostikujícími pneumology či onkology. Je také důležité pacienty při zahájení léčby došetřit na možnost metastatického postižení mozku (nejlépe pomocí CT a MR) a v průběhu léčby je tímto způsobem pravidelně monitorovat. Tímto způsobem lze na progresi nemoci v CNS v daném čase přiměřeně léčebně reagovat. Kombinace těchto přístupů může pacientovi přinést v současnosti největší prospěch.

5. Jak postupovat po selhání TKI?

Základem léčby pacientů s ALK-pozitivním NSCLC progresujícím po léčbě TKI ALK v nepřítomnosti mutací, na které by bylo možno zacílit léčbu, zůstává chemoterapie založená na platině. V této indikaci je zkoumána také léčba inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce, kombinace TKI ALK s imunoterapií však zatím nevedla k příznivým výsledkům – zařazování do studie I./II. fáze hodnotící nivolumab a krizotinib v 1. linii léčby (CheckMate 370) bylo ukončeno pro významnou hepatotoxicitu,³⁰ podobně tomu bylo i ve studii s kombinací nivolumabu a ceritinibu. Na druhou stranu ve studii fáze Ib/II s kombinací avelumabu a lorlatinibu (JAVELIN Lung 101) a ve studii s kombinací atezolizumabu a alektinibu byl profil toxicity zvládnutelný.^{31,32} Povzbudivé výsledky přinesla rovněž podskupinová analýza studie IMpower150 hodnotící účinnost kombinace atezolizumabu, bevacizumabu a chemoterapie, malý vzorek pacientů s ALK-pozitivním NSCLC však nedovoluje vyvozovat jednoznačné závěry.³³

I Komentář z klinické praxe

MUDr. Markéta Černovská; Pneumologická klinika

1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Cílená terapie přináší u ALK-pozitivních nemalobuněčných plicních karcinomů v porovnání s běžnou chemoterapií vyšší frekvenci léčebných odpovědí, prodloužení času do progresu onemocnění i prodloužení celkové doby života nemocných. Vyjma toho je oproti chemoterapii většinou lépe snášena a má lepší bezpečnostní profil. V současné době máme k dispozici několik inhibitorů ALK: krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib a lorlatinib, přičemž úhradu ze zdravotního pojištění má v současné době pouze krizotinib a alektinib. U většiny pacientů s počáteční odpovědí na inhibitory ALK bohužel dochází do 2 let ke vzniku rezistence vůči těmto lékům. Při progresi nádoru a vyčerpání možností léčby inhibitory ALK přichází v úvahu léčba chemoterapií platinovými dublety, případně i v kombinaci s bevacizumabem. Jednou z dalších možností je kombinovaná chemoimunoterapie s antiangiogenní léčbou bevacizumabem a imunoterapií atezolizumabem.

Tato léčebná kombinace však nemá úhradu ze zdravotního pojištění. Možná je případně i imunoterapie pembrolizumabem (též nemá úhradu).

Imunoterapie zaměřená na ovlivnění kontrolních bodů imunitní reakce je standardní léčebnou modalitou v léčbě NSCLC. Využívány jsou zejména tzv. checkpoint inhibitory, které jsou cíleny na receptory na povrchu buněk, které interagují s imunitním systémem. Cílem těchto léků je posílit a obnovit protinádorovou imunitu pacienta. Na rozdíl od chemoterapie, jejíž účinek je většinou dočasný, může imunoterapie působit dlouhodobě. Do onkologické léčby se imunoterapie dostává již od 1. linie léčby.

Atezolizumab (bez ohledu na míru exprese PD-L1) v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou může být u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK-pozitivním NSCLC indikován po selhání vhodných možností cílené léčby.

Pembrolizumab v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musejí být předtím léčeni cílenou terapií. Bohužel v České republice nebyla zatím pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro pembrolizumab v monoterapii či v kombinaci s chemoterapií stanovena úhrada (stav k 1. 3. 2020).

Výsledky dříve publikovaných studií naznačily, že u pacientů s mutací genů EGFR/ALK nemá imunoterapie v monoterapii ve srovnání s chemoterapií přínos, protože se předpokládá, že patologická aktivace signální dráhy se může podílet na imunosupresivním nádorovém mikroprostředí a napomáhá tím imunitnímu úniku. Současná data však naznačují, že kombinovaná imunoterapeutická léčba může být přínosem i pro pacienty s mutacemi. Bevacizumab má kromě známého antiangiogenního účinku také vliv na imunomodulaci. Upravuje imunosupresivní nádorové mikroprostředí navozené aktivací receptorů VEGF. Inhibice VEGF také indukuje „normalizaci vaskularizace“, a v důsledku normalizace nádorové vaskulatury se zvyšuje infiltrace nádoru T-lymfocyty. Je také známo, že přidání bevacizumabu k chemoterapii potencuje účinnost cytostatik, protože jim usnadňuje průnik do nádoru, v němž vlivem bevacizumabu dochází k poklesu nitronádorového tlaku. A poslední práce ukázaly, že dalšího zvýšení účinnosti lze dosáhnout léčebnou trojkombinací antiangiogenní léčby s chemoterapií a imunoterapií.

Prodloužení celkového přežití bylo prokázáno ve studii IMpower150, jejímž cílem bylo ověřit předpoklad, že imunomodulační účinek spojený s inhibicí angioneogeneze může mít synergický účinek s imunoterapeutickou léčbou prostřednictvím inhibitoru PD-L1. Jako partner do kombinace s atezolizumabem byl zvolen inhibitor VEGF bevacizumab. Hlavními sledovanými parametry bylo celkové přežití (OS) a doba do progresu (PFS). Obou cílů bylo dosaženo. V primární analýze byla hodnocena populace nemocných bez mutací EGFR, ALK (wild-type, WT), a to na základě výsledků různých dříve provedených imunoterapeutických studií, které neprokázaly prospěch imunoterapie ve srovná-

ní s chemoterapií u pacientů s mutacemi EGFR/ALK. Při sekundární explorativní analýze však byla hodnocena i populace pacientů s mutacemi genů EGFR a ALK. Výsledky studie IMpower150 prokázaly přínos na celkové přežití i dobu dogrese, a to jak ve skupině wild type populace, tak ve skupině pacientů s mutací EGFR nebo ALK. Studie IMpower150 tedy potvrdila přínos kombinované imunoterapeutické a antiangiogenní léčby na celkové přežití pacientů, a to ve všech předdefinovaných skupinách. Lze tedy předpokládat, že přidání atezolizumabu k bevacizumabu statisticky významně prodlužuje přežití nemocných s pokročilým NSCLC, a to bez ohledu na přítomnost či absenci mutace EGFR či ALK, stejně jako na expresi PD-L1 či přítomnost jaterních metastáz. Z této léčebné kombinace mají prospěch i nemocní, u nichž se přínos imunoterapie zatím nedařilo dostatečně prokázat.

Závěr

Terapie pacientů s NSCLC s přestavbou ALK se dynamicky vyvíjí a druhogenerační TKI ALK jsou nyní zavedenou léčbou 1. linie. Rozvíjí se rovněž metody vyšetřování cfDNA i tkáňových vzorků využívané v diagnostice (sekvenování nové generace – NGS), které by měly přinést další poznatky ohledně optimální léčebné sekvence. Některé otázky přesto zůstávají nezodpovězeny, zapotřebí je také bližší porozumění mechanismům rezistence. Využití crizotinibu může mít nadále význam v zemích, v nichž nejsou schváleny druhogenerační TKI ALK v 1. linii léčby. Zásadní je ovšem sekvenční užití TKI ALK dalších generací. Je zapotřebí prospektivních klinických studií, které by poskytly robustnější data ohledně účinnosti a úlohy imunoterapie v kombinaci s chemoterapií a definovaly postavení této terapie v armentáriu léčby u pacientů s ALK- pozitivním NSCLC.

Literatura

- Chia PL, John T, Dobrovic A, et al. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014;6:423–32.
- Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, et al. Central nervous system involvement in ALK-rearranged NSCLC: promising strategies to overcome crizotinib resistance. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16:615–23.
- McCusker MG, Russo A, Scilla KA, et al. How I treat ALK-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 2019;4:e000524. doi:10.1136/esmoopen-2019-000524.
- Peters S, Mok TSK, Gadkeel SM, et al. Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. ASCO 2020; meeting library: poster 9518PD.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the study of lung cancer, and the Association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2018;20:129–59.
- Letovanec I, Finn S, Zygora P, et al. Evaluation of NGS and RT-PCR methods for ALK rearrangement in European NSCLC patients: results from the European Thoracic Oncology platform Lungscape project. *J Thorac Oncol* 2018;13:413–25.
- Leighl NB, Page RD, Raymond VM, et al. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:4691–700.
- Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1248–68.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.
- Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2251–8.
- Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol* 2019;14:1233–43.
- Gadkeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018;29:2214–22.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.
- Cho BC, Kim D-W, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12:1357–67.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027–39.
- Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015;88:108–11.
- Chen C, He Z, Xie D, et al. Molecular mechanism behind the resistance of the G1202R-Mutated anaplastic lymphoma kinase to the approved drug ceritinib. *J Phys Chem B* 2018;122:4680–92.
- Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118–33.
- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654–67.
- Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1370–9.
- Lin JJ, Jiang GY, Josphura N, et al. Efficacy of alectinib in patients with ALK-positive NSCLC and symptomatic or large CNS metastases. *J Thorac Oncol* 2019;14:683–90.
- Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a mechanism of ALK inhibitor resistance in lung cancer independent of ALK mutation status. *Cancer Res* 2019;79:1658–70.
- Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med* 2012;4.
- van der Wekken AJ, Saber A, Hiltermann TJN, et al. Resistance mechanisms after tyrosine kinase inhibitors afatinib and crizotinib in non-small cell lung cancer, a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:107–16.
- Takegawa N, Hayashi H, Iizuka N, et al. Transformation of ALK rearrangement-positive adenocarcinoma to small-cell lung cancer in association with acquired resistance to alectinib. *Ann Oncol* 2016;27:953–5.
- Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1807–14.
- Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2015;33:1881–8.
- Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011;29:e443–5.
- Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol* 2016;34:123–9.
- Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation – positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol* 2018;13:682–8.
- Shaw AT, Lee S-H, Ramalingam SS, et al. Avelumab (anti-PD-L1) in combination with crizotinib or lorlatinib in patients with previously treated advanced NSCLC: phase 1b results from JAVELIN lung 101. *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):9008.
- Kim D-W, Gadkeel SM, Gettinger SN, et al. Safety and clinical activity results from a phase 1b study of alectinib plus atezolizumab in ALK + advanced NSCLC (aNSCLC). *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):9009.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288–301.
- Mok T, Camidge DR, Gadkeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;S0923–7534(20)39796-9.
- Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):abstract 9043.

Další literatura k dispozici v redakci.