

Kazuistiky pacientů s ALK pozitivním NSCLC a mozkovými metastázami

Petra Zemanová^{1,2}, Milada Zemanová¹, Vladimír Černý³

¹Onkologická klinika, VFN a 1. LF UK v Praze

²1. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, VFN a 1. LF UK v Praze

³Radiodiagnostická klinika, VFN a 1. LF UK v Praze

Kazuistiky popisují případy mladého pacienta a mladé pacientky, jimž byl diagnostikován generalizovaný nemalobuněčný plicní adenokarcinom s mozkovými metastázami a ALK translokací. Mozkové metastázy jsou detekovány u 30 % pacientů s ALK pozitivním NSCLC v době stanovení diagnózy nádorového onemocnění. Následná diskuze se zabývá intrakraniální účinností jednotlivých ALK inhibitorů.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, ALK inhibitory, mozkové metastázy.

Case reports of patients with ALK-positive NSCLC and brain metastases

The present case reports describe a young male and a young female patient diagnosed with generalized non-small cell lung adenocarcinoma with brain metastases and ALK translocation. Brain metastases are detected in 30% of patients with ALK-positive NSCLC at the time of cancer diagnosis. The discussion section deals with the intracranial efficacy of individual ALK inhibitors.

Key words: non-small cell lung carcinoma, ALK inhibitors, brain metastases.

Popis první kazuistiky

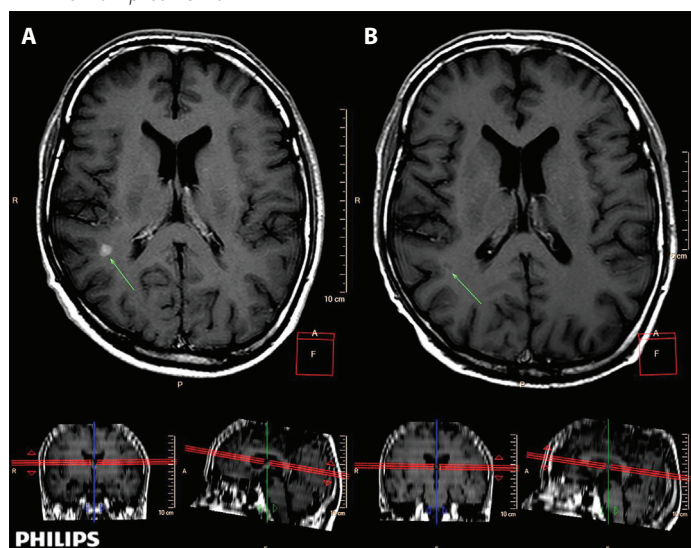
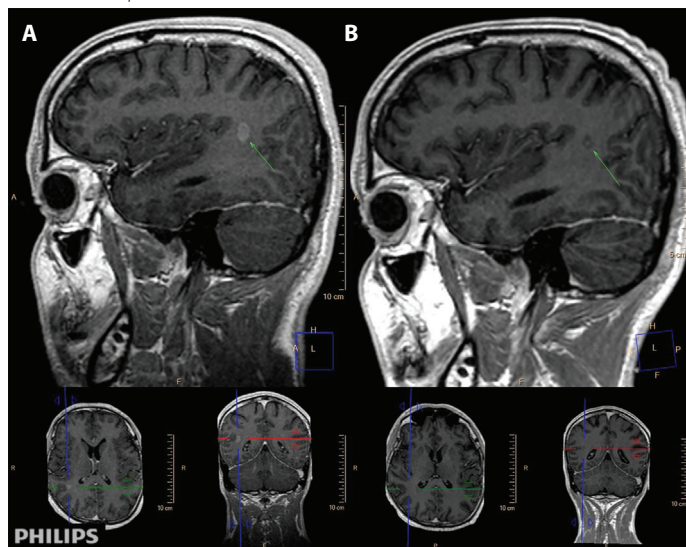
Kazuistika popisuje případ 40letého pacienta, celoživotního nekuřáka. Pacientovi byla ve 22 letech diagnostikována Bechtěrevova choroba, pro kterou byl v minulosti léčen imunosupresivní terapií (glukokortikoidy, biologická léčba).

V říjnu 2021 byl pacient na dovolené v Itálii. Pro progredující dušnost do stadia NYHA IV byl akutně vyšetřen v tamější nemocnici. Byl zjištěn objemný perikardiální výpotek s ECHO známkami srdeční tamponády a provedena perikardiocentéza se získáním 1 050 ml serosanguinolentní tekutiny. Cytologicky byly ve výpotku nalezeny nádorové buňky. Po návratu do České republiky bylo pokračováno ve vyšetřovacím procesu nádorového onemocnění. Doplněné CT trupu prokázalo tumor levého horního plicního laloku s mnohočetnými

mi plicními ložisky v obou plicích, bilaterální mediastinální lymfadenopatii, podbrániční lymfadenopatii, perikardiální výpotek, jaterní a kostní metastázy. Bronchoskopický nálezný vyloučil endobronchiální propagaci nádorového onemocnění. Byl proveden endobronchiální ultrazvuk (EBUS) s nálezem zvětšených levostřanných hilových, subkarinních a oboustranných dolních paratracheálních lymfatických uzlin. Lymfatické uzliny pozice 11L a 7 byly punktovány a získaný materiál byl zpracován do cytobloku. V uzlinách byly prokázány metastázy nemalobuněčného plicního adenokarcinomu. Při vyšetření prediktivních markerů byla detekována ALK translokace. Ostatní targetabilní mutace a PD-L1 byly negativní. K dokončení stagingu bylo zhotoveno MRI mozku, které neprokázalo intrakraniální nádorovou diseminaci. Staging byl tedy uzavřen

jako T4 N3 M1c (kontralaterální plíce, kosti, játra, podbrániční lymfadenopatie), klinické stadium IVB dle 8. TNM klasifikace. Pacient byl v dobrém výkonnostním stavu (PS 1). V první linii generalizovaného ALK pozitivního NSCLC byl indikován brigatinib (90 mg/den první týden, poté 180 mg/den), který pacient užíval od listopadu 2021 do října 2022. Rovněž byla zahájena antiresorpční terapie, denosumab 120 mg až 4 týdny. V únoru 2022 byla na CT trupu zaznamenána parciální regrese plicního postižení a mediastinální lymfadenopatie a úplné vymizení jaterních metastáz a podbrániční lymfadenopatie. Mimo CT trupu byl pacient sledován MRI mozku v intervalu až 3 měsíce.

V říjnu 2022 bylo na MRI mozku popsáno 15 mozkových metastáz velikosti od 2 do 7 mm (obrázek 1A, obrázek 2A). Pacient neje-

Obr. 1. Obrázek 1A (vlevo) – MRI mozku v říjnu 2022, obrázek 1B (vpravo) – MRI mozku v prosinci 2022**Obr. 2.** Obrázek 2A (vlevo) – MRI mozku v říjnu 2022, obrázek 2B (vpravo) – MRI mozku v prosinci 2022

vil známky neurologického postižení. Na CT trupu nebyla patrná progresse nádorového onemocnění. Byla provedena paliativní radio-terapie neurokrania o celkové dávce 30 Gy/10 frakcí a ve druhé linii systémové léčby byl indikován lorlatinib (100 mg/den), který byl schválen na paragraf 16. Terapie lorlatinibem byla zahájena koncem října 2022.

Po dvou měsících léčby lorlatinibem si pacient stěžuje na námahovou dušnost NYHA III a bolesti v pravém podžebří. Zjištěný pravostranný pleurální výpotek byl punktován se získkem 1 500 ml cytologicky ověřeného maligního výpotku. Výrazná nádorová progresse byla zaznamenána na CT trupu v prosinci 2022 (velikostní i početní progresse metastatického postižení plic, karcinomatózní lymfangoitida, progresse mediastinální lymfadenopatie, no-

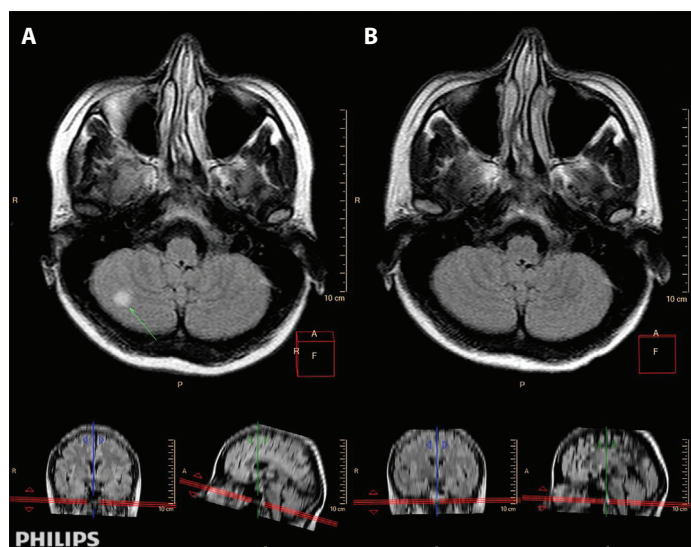
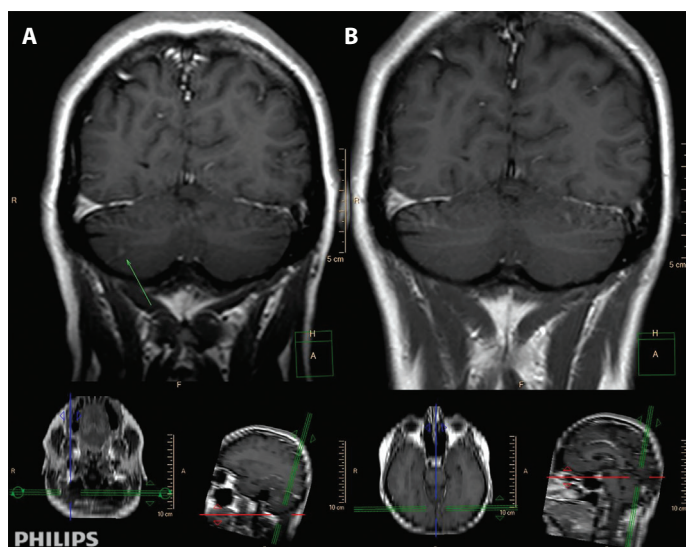
vě zvětšené lymfatické uzliny parakardiálně a intraabdominálně v okolí malé křivky a hilu jater, opětovně mnohočetné jaterní metastázy velikosti do 2 cm). Došlo však k regresi metastatického postižení CNS (obrázek 1B, obrázek 2B). K vyloučení nádorové transformace do malobuněčného karcinomu a k získu dostatečného množství materiálu k provedení sekvenování nové generace (NGS) byla provedena bronchoskopie s transbronchiální punkcí pravostranné hilové uzliny. V cytobloku byl prokázán NSCLC adenokarcinom stejného profilu jako v původní biopsii z roku 2021. Chemoterapie ve složení CBDCA AUC 5 + paclitaxel 200 mg/m² a protilátka proti VEGF bevacizumab 15 mg/kg i.v. à 3 týdny byla zahájena koncem prosince 2022 ve třetí linii systémové léčby. Současně bylo požádáno

o přidání atezolizumabu na paragraf 16 dle výsledků klinické studie IMPOWER 150.

Popis druhé kazuistiky

Kazuistika prezentuje případ 44leté pacientky, která v minulosti kouřila 15 cigaret denně po dobu 15 let. Pacientka v předchozí době nádorového onemocnění užívala inhační LABA/LAMA preparát pro diagnózu CHOPN II/A dle GOLD klasifikace.

V říjnu 2021 byla pacientka přeléčena antibiotiky pro chrapot. Pro protrahovaný průběh dysfonie byla pacientka odeslána k ORL vyšetření, při kterém byla zjištěna paréza levostranné hlasivky. Doplněné CT trupu zobrazilo objemný tumor levého horního plicního laloku velikosti 10 × 7 × 6 cm s propagací do mediastina, zvětšené nekrotické lymfatické

Obr. 3. Obrázek 3A (vlevo) – MRI mozku v listopadu 2021, obrázek 3B (vpravo) – MRI mozku v červenci 2022**Obr. 4.** Obrázek 4A (vlevo) – MRI mozku v listopadu 2021, obrázek 4B (vpravo) – MRI mozku v červenci 2022

INZERCE

uzliny v obou plicních hilech, subkarinní, pravostranné dolní paratracheální a nadklíčkové uzliny a nejasné ložisko v hrudním obratli Th12. PET/CT potvrdilo generalizaci nádorového onemocnění (FDG hypermetabolický tumor v horním laloku levé plicé, vícečetné splývající lymfatické uzliny v mediastinu, v plicních hilech a supraklavikulárně bilaterálně, osteolytická ložiska v obratlových tělech Th12, L3, v artikulárním výběžku L2 vpravo a lopatě levé kosti kyčelní, dále hypermetabolické ložisko v pravém jaterním laloku a v obou nadledvinách oboustranně). MRI mozku prokázalo metastázu velikosti 1,5 cm v pravé mozečkové hemisféře (obrázek 3A, obrázek 4A). Dle zobrazovacích metod byl staging tedy T4N3M1c, klinické stadium IVB. Bronchoskopicky byla zjištěna tumorózní stenóza segmentálních bronchů S1-3 vlevo. Z této lokalizace byla provedena endobronchiální excize. Histologicky byl prokázán nemalobuněčný plicní adenokarcinom, ALK pozitivní (fúze genů EML4 exon 13 – ALK exon 20), bez nálezu jiných řídicích mutací (EGFR, ROS1 negativní). PD-L1 exprese byla zastižena v 80 % nádorových buněk.

Vzhledem k dobrému výkonnostnímu stavu (PS 0) byla v listopadu 2021 zahájena léčba brigatinibem (90 mg/den první týden, poté 180 mg/den). Lokální ošetření mozkové metastázy nebylo indikováno při absenci neurologických symptomů. Po absolvování 3 měsíců léčby ALK inhibitorem byla dosažena významná parciální remise na kontrolním CT trupu. Došlo k parciální regresi primárního plicního ložiska, ke zmenšení mediastinálních a nadklíčkových lymfatických uzlin, ke sklerotizaci kostních ložisek a ke kompletnímu vymizení jaterních a adrenálních metastáz. Proto pacientka pokračovala a pokračuje až dosud v léčbě brigatinibem s vynikající tolerancí bez výskytu nežádoucích účinků. V červenci 2022 byla zaznamenána na kontrolním MRI kompletní regrese mozkové metastázy (obrázek 3B, obrázek 4B). Restagingová CT zobrazení potvrzují léčebnou odpověď ve smyslu významné parciální remise včetně posledního CT z ledna 2023.

Diskuze

ALK (anaplastic lymphoma kinase) translokace je detekována u 2–5 % nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), s predominant-

ním výskytem u adenokarcinomů, mladších pacientů s věkovým mediánem 52 let a s absencí kuřácké anamnézy nebo slabých kuřáků (1). ALK gen kóduje transmembránovou receptorovou tyrosinkinázu zastávající funkci ve vývoji centrální nervové soustavy. Bylo popsáno několik typů aberantních přeskupení genu ALK s jinými geny umístěnými na různých chromozomech. Nejčastějším fúzním partnerem je gen EML4 (echinoderm mikrotubule – associated protein – like 4). Translokací ALK-EML4 dochází ke vzniku fúzního transkriptu podmiňujícího hyperstimulaci podřízených signálních kaskád (např. RAS/RAF/MAPK, PI3K/mTOR) s následnou deregulací buněčného růstu, proliferace a přežití nádorových buněk (2).

U přibližně 30 % ALK pozitivních NSCLC jsou v čase diagnózy detekovány mozkové metastázy (3). Přítomnost mozkových metastáz dramaticky zhoršuje prognózu pacientů (4). Mezi lokální léčebné modality CNS metastáz patří chirurgická resekce, stereotaktická radiotherapie a paliativní radiotherapie celé mozkovny (WBRT – whole brain radiotherapy). Volba výše uvedených lokálních léčebných metod závisí na velikosti, lokalizaci, počtu mozkových metastáz a celkovém stavu pacienta.

Vzhledem k prokázané účinnosti odrážející se v prodloužení celkového přežití, zlepšení kvality života a nižší toxicitě v porovnání s chemoterapií zaujímají ALK inhibitory dominantní postavení v up front liniích léčby pokročilých NSCLC s ALK translokací.

Krizotinib je prvním ALK inhibitorem s prokázaným přínosem v léčbě pokročilého ALK pozitivního doposud neléčeného NSCLC. Avšak jeho systémová účinnost se nepromítá do intrakraniální efektivity. Příčinou je nízká penetrance krizotinibu hematoencefalickou bariérou, a tudíž dosažení pouze nízké koncentrace krizotinibu v cerebrospinnální tekutině (5). Retrospektivní analýza klinických studií PROFILE 1005 a PROFILE 1007 prokázala nižší míru objektivní léčebné odpovědi mozkových metastáz ve srovnání s extrakraniálními metastázami (ORR 18 vs. 53 %) při terapii krizotinibem. Pacienti užívající krizotinib, u kterých byly mozkové metastázy ošetřeny radioterapií, mají delší čas do intrakraniální progresy (TTP 13,2 měsíce, 95% CI, 9,9 – not reached) než pacienti s lokálně neléčenými CNS metastázami (intrakraniální TTP 7 měsíců, 95% CI, 6,7–16,4) (5).

Nové generace ALK inhibitorů vykazují lepší klinickou účinnost a vyšší prostupnost do CNS v komparaci s krizotinibem. Nicméně mezi jednotlivými ALK inhibitory druhé a třetí generace chybí přímá komparace. V klinické studii fáze III ASCEND-4 zaměřené na efektivitu **ceritinibu** v první linii ALK pozitivních inoperabilních NSCLC dosáhl ceritinib ve skupině pacientů s CNS metastázami intrakraniální objektivní léčebné odpovědi (IC ORR) 46,3 %, míry intrakraniální kontroly nádorového onemocnění (IC DCR) 42,6 % a mediánu přežití bez nádorové progresy 10,9 měsíce versus 6,7 měsíce v rameni s chemoterapií (HR 0,7) (6).

V cerebrospinnální tekutině dosahuje **alectinib** 63–94 % sérové koncentrace (7). Na rozdíl od krizotinibu není alectinib substrátem pro exfluxní transportér P glykoprotein, který exportuje řadu léčiv z intrakraniálního prostředí. V klinické studii fáze III ALEX (alectinib vs. krizotinib v 1. linii ALK pozitivních NSCLC) předčil alectinib krizotinib ve všech sledovaných parametrech včetně intrakraniální účinnosti. Intrakraniální objektivní léčebná odpověď byla zaznamenána u 81 % pacientů s mediánem trvání intrakraniální léčebné odpovědi (IC DOR) 17,3 měsíce (95% CI, 14,8 – not estimable) ve skupině s alectinibem v komparaci s 5,5 měsíce (95% CI, 2,1–17,3) v rameni s krizotinibem. Při léčbě alectinibem došlo k progresi mozkových metastáz u 12 % pacientů ve srovnání s 45 % pacientů užívajících krizotinib (HR 0,16, $p < 0,001$). V dané klinické studii se intrakraniální objektivní léčebná odpověď nelišila mezi pacienty léčenými alectinibem, kteří podstoupili radioterapii CNS metastáz od těch, kteří radioterapii neabsolvovali (86 % vs. 79 %). Nicméně velký rozdíl v intrakraniální ORR byl zaznamenán při stejném porovnání u pacientů na terapii krizotinibem (71 % vs. 40 %) (8). Klinická studie fáze III ALUR zahrnovala pacienty s ALK pozitivním NSCLC, kteří progredovali na léčbě krizotinibem nebo na chemoterapii obsahující platinový derivát. Alectinib dosáhl signifikantního zlepšení oproti chemoterapii (IC ORR 54,2 % vs. 0 %, IC DCR 80,6 % vs. 28,6 %, mPFS 9,6 vs. 1,4 měsíce, HR 0,15, $p < 0,001$) (9).

Klinické studie fáze III ALTA-1L prokázala superioritu **brigatinibu** nad krizotinibem v léčbě pokročilých ALK pozitivních NSCLC, kteří nebyli doposud léčeni ALK inhibitorem.

U pacientů s měřitelnými vstupními mozgovými metastázami bylo při terapii brigatinibem dosaženo vyšší míry intrakraniální objektivní léčebné odpovědi (IC ORR 78 % vs. 26 %) a delšího mediánu intrakraniálního PFS (mPFS 24 vs. 5,5 měsíce, HR 0,29, $p < 0,0001$) ve srovnání s krizotinibem. Rovněž nebyl shledán signifikantní rozdíl v intrakraniální ORR u pacientů se vstupními CNS metastázami na léčbě brigatinibem, kteří podstoupili radioterapii mozkových metastáz v komparaci s pacienty, kteří užívali tento tyrosin kinázový inhibitor bez předchozí radioterapie CNS (50 % vs. 56 %) (10).

Lorlatinib, ROS1 a ALK inhibitor třetí generace, byl původně používán v léčbě pacientů

s pokročilým NSCLC refrakterním na jiný ALK inhibitor, neboť se lorlatinib vyznačuje účinností i proti rezistentním ALK mutacím G1202R a L1171T, které podmiňují nádorovou rezistenci na krizotinib, ceritinib, alectinib a brigatinib. Výhodou lorlatinibu je opět schopnost prostupu hematoencefalickou bariérou, a tedy dosažení intrakraniální ORR 54,2–56,1 % u pacientů předléčených jedním a/nebo více ALK inhibitory a IC ORR 66 % v první linii pokročilého ALK pozitivního NSCLC (11, 12).

Mezi další ALK inhibitory s prokázanou intrakraniální efektivitou patří **entrectinib**, selektivní inhibitor tyrosin kináz ALK, ROS1 a TRKA/B/C, a **ensartinib**, nový ALK inhibitor druhé generace (13, 14).

Závěr

Zavedení ALK inhibitorů druhé a třetí generace do terapie pokročilých ALK pozitivních NSCLC s mozkovými metastázami mění léčebné paradigma založené na nutnosti lokální léčby (chirurgická resekce, stereotaktická radioterapie, WBRT) asymptomatických mozkových metastáz. NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) a ESMO (European society for medical oncology) guidelines doporučují u pacientů s ALK pozitivním NSCLC a mozgovými metastázami s absencí neurologické symptomatologie zahájit léčbu ALK tyrosin kinázovým inhibitorem nové generace a lokální léčbu ponechat pro případ progresse CNS metastáz.

LITERATURA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-566.
3. 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 Jan 10;34(2):123-129.
4. Peters S, Bexelius C, Munk V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:139-162.
5. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, 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(17):1881-1888.
6. 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(10072):917-929.
7. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(5):1023-1028.
8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838.
9. Novello S, Mazières J, Oh JJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-1416.
10. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(12):2091-2108.
11. Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol.* 2021;32(5):620-630.
12. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018-2029.
13. Dilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-409.
14. Horn L, Infante JR, Reckamp KL, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2771-2779.