

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 modalities 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.