

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 progresu 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.

KNIŽNÍ NOVINKA



Jan Bauer

METASTAZUJÍCÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Nová paradigma, nové výzvy

Cílem publikace je podat srozumitelný přehled o nových poznatcích v biologii, imunitě a diagnostice mCRC ve vztahu k existujícím a nově se objevujícím možnostem léčby. Stručně jsou vždy popsány mechanismy účinku léčiv, léčebné výsledky jsou obvykle uvedeny ve formě tabulek nebo grafů, přičemž zahrnuty jsou pouze výsledky z rozhodujících randomizovaných a/nebo kontrolovaných studií.

Maxdorf 2022, 296 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-730-3, Cena: 595 Kč, Formát: 160 × 225 mm, brožovaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz