

Cílem bylo ověření bezpečnosti, proveditelnosti a účinnosti lokální konsolidační radio-terapie a/nebo chirurgické resekce rezidua nemoci u pacientů po 8 týdnech iniciační léčby brigatinibem, u kterých nedošlo k vymizení nemoci. První data byla prezentována na Světovém kongresu karcinomu plic (WCLC) v Singapuru v roce 2023. V populaci 34 pacientů s mediánem věku 56 let měla většina (82 %) vstupně polytopní metastatické onemocnění, tj. celkem více než tři metastázy. Mozkové metastázy mělo 41 % jedinců. Histologicky převažovaly adenokarcinomy (97 %). Míra odpovědi po osmi týdnech užívání brigatinibu byla 100 %, částečnou odpověď mělo 79 % účastníků, u 21 % byl nález stacionární. V případě menšího počtu perzistencí (max. 3) byla lokálně ošetřena všechna rezidua, u vyššího počtu rozhodoval o počtu ošetřených fokusů ošetřující lékař. Plánovanou léčbu úspěšně dokončilo 32 ze 34 pacientů. Co se týče konsolidační terapie, převažovala lokální radioterapie (79 %), samostatnou chirurgickou resekci podstoupilo 9 % účastníků a kombinace byla indikována u 6 %. Při radioterapii i chirurgii bylo využito několik odlišných postupů (Tab. 1). Celkem 19 z 29 ozařovaných pacientů užívalo brigatinib i v průběhu radioterapie. Z pohledu bezpečnosti nebyly detekovány žádné nežádoucí události stupně 5, nežádoucí účinek stupně 4 se objevil u jednoho pacienta (bronchopulmonální hemoragie) a nežádoucí účinky stupně 3 se objevily u 4 pacientů (anémie, pneumonitida, ezofagitida, zvracení spolu s nauzeou). Po prvním roce bez progresu přezívalo 94 % pacientů, ve dvou letech 80 % a ve třech 66 %. Prognosticky lepším faktorem bylo lokální ošetření všech reziduálních fokusů. Při retrospektivním srovnání doby bez progresu ve studii BRIGHTSTAR a dat registrační studie ALTA-1L byla kombinace brigatinibu s lokální konsolidační terapií po třech letech úspěšnější (66 % vs. 47 % pacientů) (4).

ALTA-1L – léčba po progresi na brigatinibu (6)

Již výše zmiňovaná registrační studie ALTA-1L zkoumala účinnost a bezpečnost brigatinibu v první linii léčby pokročilého a metastatického ALK pozitivního NSCLC. Po progresi na brigatinibu bylo 30 pacientů v další linii léčeno ALK TKI, a z toho 16 jedinců lor-

latinibem. Medián věku ve skupině pacientů léčených ALK TKI v sekvenci byl 57,5 let a 53 % jedinců mělo prokázány mozkové metastázy. Po selhání brigatinibu bylo 7 pacientů léčeno alektinibem, 1 kombinací alektinibu s chemoterapií. Šest pacientů dostalo krizotinib, 15 jedinců bylo léčeno lorlatinibem a jeden kombinací lorlatinibu s ramucirumabem. Celková populace pacientů dosáhla ve druhé linii léčby s ALK TKI po brigatinibu mediánu PFS 16,1 měsíců, u pacientů léčených lorlatinibem po brigatinibu byl medián PFS 25,6 měsíce. Medián PFS2, neboli medián trvání léčby od zahájení léčby brigatinibem ve studii ALTA-1L do progresu či úmrtí na druhé linii, byl v celkové populaci 51,6 měsíce a u pacientů léčených lorlatinibem 74,7 měsíce. Stejně dlouhý byl u všech pacientů (včetně léčených lorlatinibem) medián OS (74,7 měsíce).

Kazuistika

Tricetiletý nekuřák, profesionální sportovec v té době bez jakýchkoli komorbidit a alergií se stal v červenci 2021 při jízdě na motorce účastníkem dopravní nehody. Rychlá záchranná služba ho následně převezla na Urgentní příjem Fakultní nemocnice Bulovka, kde byl komplexně vyšetřen. Kardiopulmonálně byl kompenzován, závažná traumata se neprokázala a pacient mohl být propuštěn do domácího ošetřování. Na skiagramu hrudníku však radiolog jako vedlejší nález popsal podezřelý ložiskový stín v pravém horním plicním poli. Muž byl proto odeslán do ambulance Kliniky pneumologie 3. LF UK a FNB k dovyšetření. Vzhledem k velmi suspektnímu nálezu jsme doplnili celotělové PET/CT (Obr. 1, 2), které prokázalo FDG-avidní tumor levé plicce s vícečetnými metastázami v plicích, lymfatických uzlinách a krčním obratli. Současně absolvoval také bronchoskopické vyšetření s ultrasonograficky naváděnou transbronchiální biopsií postižených uzlin v regii 4L a 7. Histologicky byl prokázán nemalobuněčný plicní karcinom – adenokarcinom. Vzorek jsme také odeslali k NGS vyšetření prediktivních markerů, které prokázalo přítomnost mutace v genu pro anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK). Mutace EGFR a ROS-1 byly negativní a PD-L1 exprese činila 5 %. Po doplnění magnetické rezonance hlavy jsme finální staging uzavřeli jako IVB klinické stadium – nere-sekabilní karcinom plic. Následně byl pacient

cestou multidisciplinárního týmu indikován k terapii s brigatinibem, ALK inhibitorem druhé generace. Po bezproblémové iniciační fázi pokračoval ve standardním dávkování 1 tableta, 180 mg à 24 hodin. Od zahájení terapie letos v létě uběhnou již 3 roky. Pacient léčbu toleruje velmi dobře bez nutnosti přerušování. Epizodicky pozorujeme pouze asymptomatické elevace hladiny kreatinikázy, které nás dočasně vedly k redukci dávky dle protokolu na 120 mg 1× denně. Při dlouhodobém sledování však tyto výkyvy časově korelují se zvýšenou svalovou zátěží a tréninkovým plánem nemocného, který je členem reprezentačního lakrosového týmu a s léčbou samotnou zřejmě nesouvisí. Při posledním kontrolním PET/CT v prosinci 2023 jsme zaznamenali stacionární téměř kompletní regresi nádorového postižení (Obr. 3, 4). Mladý muž pokračuje v zavedené terapii, studuje a žije spokojeným rodinným a rodičovským životem bez výraznějšího omezení.

Diskuze

Studie BRIGHTSTAR u předem definované skupiny pacientů prokázala potenciál lokální ablativní terapie u pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic, kteří odpovídali na léčbu brigatinibem. Studie však probíhala pouze v rámci jednoho centra na velmi malém vzorku pacientů a data nedosahují síly multicentrických, a hlavně randomizovaných studií. Nicméně studie dokazuje, že v individuálních případech je kombinace například radioterapie s cílenou léčbou možná.

Ostatně danou problematikou se zabývala celá řada odborníků v rámci EORTC-ESTRO OligoCare konsorcia v květnu 2023. Rozsáhlá systematická analýza dostupných literárních zdrojů byla provedena za účelem evaluace rizik toxicity kombinace stereotaktické radioterapie u pacientů léčených cílenou léčbou nebo imunoterapií. Výsledky se staly podkladem pro diskuzi řady mezinárodně uznávaných odborníků v rámci Delphi konsenzu, který však poukázal na složitost problematiky a doporučil prospektivní zkoumání jednotlivých indikací.

Zásadní otázkou zůstává, zda při radio-terapii cílenou léčbu dočasně přerušovat, či pokračovat opravdu konkomitantně. Ve studii BRIGHTSTAR pokračování léčby nemělo výraznější vliv na výslednou toxicitu, malý počet účastníků je však limitací.