Léčba nemocných s nemalobuněčným plicním karcinodem s přestavbou genu ALK

Ondřej Venclíček

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Článek předkládá stručné shrnutí základních teoretických poznatků o nemalobuněčném plicním karcinomu s mutací v genu pro anaplastickou lymfomkinázu (ALK), dále rozebírá současné možnosti onkologické léčby cílené na řídící mutaci ALK – inhibitory signální dráhy ALK a aktuální možnosti jejich použití v podmínkách České republiky.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC), anaplastická lymfomkináza (ALK), biologická léčba, tyrozinkinázové inhibitory (TKI).

Treatment of patients with non-small cell lung cancer with ALK rearrangement

The article presents a brief summary of the basic theoretical knowledge of non-small cell lung cancer harbouring mutation in the anaplastic lymphomkinase (ALK) gene. It also discusses the current possibilities of oncology therapy targeting the ALK mutation – the inhibitors of ALK signaling pathway and current options of their use in the Czech Republic.

Key words: non small cell lung cancer (NSCLC), anaplastic lymphom kinase (ALK), biological therapy, tyrosinkinase inhibitors (TKI).

Úvod

Věkově standardizovaná incidence zhoubných novotvarů bronchu a plicí (C34 dle mezinárodní klasifikace nemocí) byla v roce 2015 v České republice 28,73, mortalita ve stejném roce 22,89. Ve srovnání se zahraničím se ČR ve výskytu zhoubného novotvaru průdušnice, průdušky a plicí (C33, C34) nachází na 13. pozici. V posledních letech má incidence mírně klesající trend (1).

Ve srovnání s hrubou incidencí a mortalitou ostatních zhoubných nádorů v ČR jsou karcinomy plic u mužů na 3. místě v incidenci (85,4) a na 1. příčce v mortalitě (73,9). U žen zauímají rovněž 3. místo v incidenci (39,3) a 2. v mortalitě (31,5). Prevalenční data udávají, že v ČR v roce 2015 žilo 7 098 mužů, a 4 334 žen s plicním nádorem. Více než 70 % pacientů, bez ohledu na pohlaví, je diagnostikováno v pokročilém klinickém stadiu III nebo IV, bez možnosti radikální léčby (2).

Z morfoloického hlediska převažuje nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell

lung cancer – NSCLC). V rámci této kategorie se u žen se častěji vyskytuje adenokarcinom (34,6 %), u mužů skvamózní karcinom (32,8 %). Obecně se však ukazuje trend nárůstu zastoupení adenokarcinomu, bez ohledu na pohlaví (1, 2).

Skupina plicních adenokarcinomů se dále člení dle molekulárně-genetických vlastností. Standardem diagnostiky je dnes kromě určení morfoloické diagnózy i vyhledávání řídících mutací. Běžně se pátrá po mutacích v genu pro epidermální růstový faktor (EGFR) a v genu pro ALK (anaplastická lymfomkináza). Řídící mutace jsou terčem cílené onkologické léčby.

Gen, který kóduje ALK protein, je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 2 (2p23). ALK je transmembránový tyrozinkinázový receptor, vyskytuje se v nervovém systému v období embryogeneze a postnatálně mizí, u dospělého člověka je zastoupen pouze minimálně v nervových a endoteliálních buňkách a pericytech. Přestavba ALK u NSCLC byla poprvé objevena

v roce 2007 v Japonsku. Genetické abnormality ALK se kromě NSCLC vyskytují i u řady jiných nádorových onemocnění. Inverzí na krátkém raménku chromozomu 2 vzniká fúzní gen EML4-ALK (EML4 – echinoderm mikrotubule associated protein-like 4), který kóduje chimérický protein s tyrozinkinázovou aktivitou. EML4 není jediným možným fúzním partnerem, například u difuzního velkobuněčného lymfomu dochází k fúzi s TFG (TRK fused gene). Existuje více variant EML4-ALK, které vznikají v závislosti na tom, kde přesně se inverze odehraje. Signální dráhy, které tento protein spouští, vedou k proliferaci nádorové buňky a k inhibici apoptózy. Cílená onkologická léčba pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) blokuje aktivitu defektního EML4-ALK proteinu (3, 4).

Mutace ALK se vyskytuje zhruba u 5 % NSCLC, téměř výlučně se jedná o adenokarcinomy, bez řídící mutace EGFR či KRAS, častěji pozorujeme přítomnost ALK mutace u neku-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Venclíček, vencilcek.ondrej@fnbrno.cz

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 182–184

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 19. 6. 2018

Tab. 1. Inhibitory tyrozinkinázoové aktivity ALK

ALK TKI	Generace	Průnik do CNS	Dostupnost v ČR
Crizotinib	I.	nedostatečný	Úhrada do 2. linie léčby, po selhání chemoterapie
Ceritinib	II.	diskutabilní	Registrován pro léčbu v 1. linii po selhání crizotinibu, k datu 10. 5. 2018 bez úhrady
Alectinib	II.	ano	Registrován pro léčbu v 1. linii po selhání crizotinibu, k datu 10. 5. 2018 bez úhrady
Brigatinib	II.	ano	K datu 29. 5. 2018 v ČR bez registrace
Lorlatinib	III.	ano	K datu 29. 5. 2018 v ČR bez registrace

řáků, či bývalých slabých kuřáků a mladších pacientů. Není bez zajímavosti, že se u pacientů s ALK pozitivním NSCLC ve srovnání s ostatními NSCLC častěji vyskytují trombembolické příhody – 36 % pacientů s pokročilým ALK pozitivním NSCLC, versus 8–15 % ostatních pokročilých NSCLC (5, 6).

Podle posledního doporučení z roku 2016, které vzniklo na základě mezioborového konsenzu, se detekce ALK přestavby provádí pomocí imunohistochemie a v případě slabé, či středně silné positivity, či nejednoznačného výsledku, je na místě konfirmace pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) (7).

Možnosti cílené onkologické terapie NSCLC s ALK přestavbou

V současnosti existují tři generace inhibitorů tyrozinkinázoové aktivity ALK (ALK TKI). Do první generace spadá crizotinib, druhá generace zahrnuje ceritinib, brigatinib a alectinib, lékem ze třetí generace ALK TKI je lorlatinib.

Crizotinib

Crizotinib patří do I. generace ALK TKI. Pro uvedení crizotinibu do klinické praxe byla zásadní randomizovaná studie fáze III PROFILE 1014, která srovnávala účinnost crizotinibu s účinností pemetrexedu v kombinaci s platinovým derivátem, na skupině pacientů s pokročilým ALK pozitivním NSCLC, v první linii léčby. Studie probíhala v letech 2011–2013 a prokázala superioritu crizotinibu. Medián progression-free survival (PFS) byl 10,9 měsíce při léčbě crizotinibem a 7 měsíců při léčbě chemoterapií. Nejčastější nežádoucí účinky léčby crizotinibem byly poruchy zraku (71 % pacientů), průjem (61 % pacientů), otoky (49 % pacientů), dále hepatopatie (grade 3 a 4 dle ECOG u 14 % pacientů) a neutropenie (grade 3 a 4 dle ECOG u 11 % pacientů) (8).

Progrese onemocnění (PD) při léčbě crizotinibem se velmi často projevuje ve formě metastáz centrálního nervového systému

(CNS), což je způsobeno nedostatečným průnikem crizotinibu hematoencefalickou bariérou. Crizotinib je substrátem p-glykoproteinu (p-gp), který jej transportuje z mozkomíšního moku zpět do krve. Rezistence na crizotinib se dá členit do tří zhruba stejně častých skupin: změna molekulárního cíle, tzn. vznik sekundární mutace ALK (mutace L1196M, G1269A, C1156Y, L1152R, I1171T, F1174V, G1202R, E1210K), dále aktivace alternativní signální dráhy a nakonec skupina dosud nepoznaných mechanismů. Výskyt rezistentních nádorů vede k potřebě dalších generací ALK TKI (9).

Ceritinib

Ceritinib je lékem z II. generace ALK TKI. Kromě vysoce selektivní inhibice ALK působí i na insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R). Je účinný i v případě přítomnosti mutací L1196M, G1269A, či S1206Y, které jsou rezistentní vůči léčbě crizotinibem. I v případě léčby tímto lékem dochází k rozvoji sekundárních mutací a aktivaci alternativních signálních drah. Mutace, rezistentní vůči ceritinibu jsou F1174C/V, G1202R a G1202del. Penetrace hematoencefalické bariéry je diskutabilní, stejně jako crizotinib je substrátem pro p-gp. Ve studii fáze II, provedené na skupině 246 pacientů s pokročilým, ALK pozitivním NSCLC, byl medián PFS 18,4 měsíce u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni ALK TKI a 6,9 měsíce u pacientů předléčených ALK TKI. Ve studii fáze III ASCEND 4, srovnávající ceritinib s léčbou pemetrexedem v kombinaci s platinovým derivátem na skupině pacientů s pokročilým,

ALK pozitivním NSCLC, v 1. linii léčby, bylo v ceritinibové skupině dosaženo mediánu PFS 16,6 měsíce a 8,1 měsíce v případě léčby chemoterapií. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby ceritinibem v provedené studii patřil průjem (85 % pacientů), nevolnost (69 % pacientů), zvracení (66 % pacientů), a elevace jaterních enzymů (60 % pacientů). Další studie fáze III s ceritinibem probíhají (9, 10, 11).

Alectinib

Stejně jako ceritinib patří do II. generace ALK TKI. Jedná se o vysoce selektivní inhibitor ALK, který překonává některé mutace, které způsobují rezistenci na léčbu crizotinibem (L1196M, G1269A a C1156Y), má ale své vlastní rezistentní mutace (I1171T/N/S, G1202R, V1180L). Alectinib není substrátem pro p-glycoprotein a má tedy dobrou penetraci do mozkomíšního moku. V japonské studii fáze I/II, provedené na 46 pacientech s pokročilým, ALK pozitivním NSCLC, kteří nebyli předléčení ALK TKI, bylo dosaženo mediánu PFS více než 29 měsíců. Interim analýzy probíhajících studií fáze III (japonská J-Alex a mezinárodní ALEX), které zkoumají efekt alectinibu ve srovnání s crizotinibem v první linii léčby pacientů s pokročilými ALK pozitivními NSCLC, přinesly výsledky, svědčící pro superioritu alectinibu. V době interim analýzy studie ALEX byl medián PFS v rameni s crizotinibem 10,2 měsíce, kdežto u pacientů léčených alectinibem nebylo mediánu PFS dosaženo. Recentní data, publikovaná na ASCO 2018, udávají PFS 10,9 měsíce pro crizotinib a 34,8 měsíce pro alectinib. Spektrum nežádoucích účinků odpovídá ALK TKI, nicméně závažné nežádoucí účinky grade 3 až 5 dle ECOG byly v uvedené studii méně frekventní v alectinibové skupině (41 % versus 50 % u pacientů na crizotinibu) (9, 12, 13).

Brigatinib

Další z II. generace ALK TKI. Opět vykazuje efekt vůči mutacím, které způsobují rezistenci na léčbu crizotinibem a má velmi dobrý efekt na metastatické postižení CNS. Ve studii fáze I/II na skupině pacientů, u kterých selhala léčba crizotinibem, bylo dosaženo mediánu PFS 12,3 měsíce. Aktuálně probíhají studie fáze II a III. Brigatinib byl v USA pro léčbu pokročilého, ALK pozitivního NSCLC, u kterého selhala léčba crizotinibem, schválen FDA (Food and Drug Administration) ve zrychleném režimu. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nevolnost, průjem, únava, kašel, bolesti hlavy a poruchy zraku. Jako nezávažnější nežádoucí účinek byla zaznamenána pneumonitida (9, 14, 15).

Lorlatinib

Zástupce III. generace ALK TKI, který překonává další rezistentní mutace a disponuje dobrým průnikem do CNS. Ve studii fáze I, provedené na pacientech s pozitivitou ALK či ROS protoonkoge-

nu 1 (ROS1), po selhání předchozí léčby ALK TKI I. a II. generace vykazoval lorlatinib jak systémový, tak intrakraniální efekt. Nabízelo by se tak jeho použití u pacientů s pokročilým ALK, či ROS1 pozitivním NSCLC po selhání předchozích ALK TKI. Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky léčby lorlatinibem zaznamenané v uvedené studii patří hypercholesterolemie (72 % pacientů), elevace triacylglycerolu (39 % pacientů), periferní neuropatie (39 % pacientů) a periferní edém (39 %

pacientů). V současnosti probíhá několik studií, včetně studie fáze III, která srovnává efekt lorlatinibu a crizotinibu v 1. linii léčby (9, 16).

Závěr

V ČR má z uvedených ALK TKI stanovenou úhradu pouze crizotinib, a to pro léčbu pacientů s pokročilým ALK pozitivním NSCLC, po selhání předchozí linie léčby platinovým dubletem. Je hrazen pacientům s performan-

ce status (PS) 0–2 dle ECOG a je podáván do známek progresu dle RECIST kritérií. Ceritinib a alectinib jsou v ČR registrovány k léčbě pacientů s pokročilým, ALK pozitivním NSCLC, a to jak v první linii, tj. u nepředléčených pacientů, tak u pacientů po selhání léčby crizotinibem, k datu 10. 5. 2018 však nemají stanovenou úhradu. Brigatinib a lorlatinib v České republice k datu 29. 5. 2018 registrovány nejsou. Přehledně uvedeno v tabulce (17).

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018–05–30]. Dostupný z: <http://www.svod.cz. Verze 7.0. 2007: 1802–8861>.
- Dušek L, Májecký O, Krejčí D, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v ČR. In: Skříčková J a kol. Základy moderní pneumoonkologie 2. vydání. Maxdorf Praha 2017: 20–47.
- Du X, Shao Y, Qin H, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Thorac Cancer [online]. 2018; 9(4): 423–430 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>.
- Soda M, Young LC, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature [online]. 2007; 448(7153): 561–566 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05945>.
- Laffert MV, Warth A, Penzel R, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a multi-centre ALK-testing. Lung Cancer [online]. 2013; 81(2): 200–206 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.04.015>.
- Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism. Clin Lung Cancer [online]. 2017; 18(2): 156–161 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.10.007>.
- Česká pneumologická a ftizeologická společnost: Sekce pneumoonkologická [online]. [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/stranka/56/sekce-pneumoonkologicka/>.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med [online]. 2014; 371(23): 2167–77 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: DOI: 10.1056/NEJMoa1408440.
- Katayama R. Therapeutic strategies and mechanisms of drug resistance in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer. Pharmacol Ther [online]. 2017; 177: 1–8 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.015>.
- Soria J, 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 [online]. 2017; 389(10072): 917–929 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: DOI:10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, et al. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol [online]. 2015; 16(13): e510–e521 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00013-3).
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [online]. 2017; 377(9): 829–838 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- 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 [online]. 2018; 36(15_suppl): 9043–9043 [cit. 2018–06–19]. Dostupné z: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9043.
- Abraham J. Brigatinib approval yields additional treatment options for crizotinib-resistant, ALK-positive NSCLC patients. J Community Support Oncol [online]. 2017; 15(6), e291 – e293 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: DOI: 10.12788/jcso.0380.
- Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. J Clin Oncol [online]. 2018; JCO2017775841 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: DOI: 10.1200/JCO.2017.77.5841.
- Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: An international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol [online]. 2017; 18(12): 1590–1599 [cit. 2018–05–30]. Dostupné z: DOI:10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Praha: SÚKL, 2010 [cit. 2018 05 30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.