

Kazuistika pacientky s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivní přestavbou genu ALK léčené v 1. linii alectinibem

Leona Koubková

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Přestavba genu ALK (anaplastická lymfomová kináza) patří u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) ke genetickým změnám, které nám predikují účinnost cílené léčby ALK inhibitory. V současné době máme k dispozici již tři generace ALK inhibitorů. Alectinib, současný standard prvoliniové léčby ALK pozitivního NSCLC, je vysoce selektivní a potentní inhibitor ALK a RET tyrosinkinázy a od 1. 11. 2019 má i v České republice stanovenou úhradu v 1. linii léčby ALK+ NSCLC (1, 2).

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, přestavba genu ALK, ALK inhibitory, alectinib.

Case report of a patient with metastatic non-small cell lung cancer with positive ALK gene rearrangement treated in the first line with alectinib

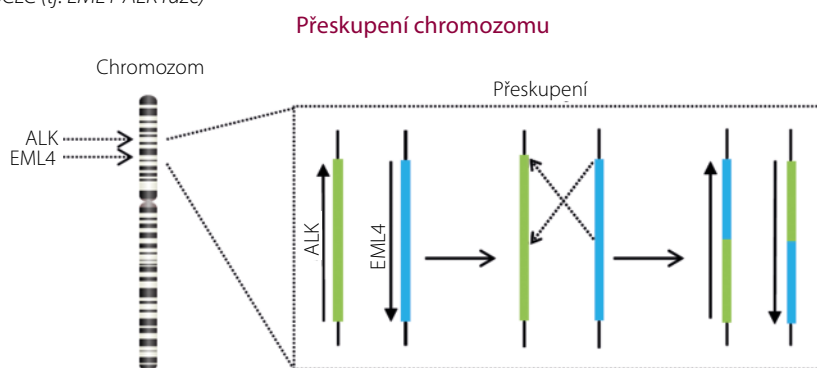
ALK gene rearrangement (anaplastic lymphoma kinase) is a genetic change in non-small cell lung cancer (NSCLC) that predicts the effectiveness of targeted ALK inhibitor therapy. Nowadays, we have three generations of ALK inhibitors. Alectinib, the current standard for the first line treatment of ALK positive NSCLC, is a highly selective and potent inhibitor of ALK and RET tyrosine kinase and since 1st November 2019 is reimbursed in the Czech Republic as the first line treatment of ALK + NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, ALK gene rearrangement, ALK inhibitors, alectinib.

Úvod

Fúze kinázy anaplastického lymfomu (ALK) se vyskytuje u 3–5% NSCLC, často u mladších pacientů, s mírnou převahou žen, lehkých kuřáků nebo nekuřáků s adenokarcinomem. Gen ALK je nejčastěji fúzován s genem EML4 (echinoderm mikrotubule associated protein-like 4). Tyto dva geny tvoří nový gen EML4-ALK prostřednictvím inverzní fúze (obrázek 1). EML4-ALK fúze má více než 21 různých forem podle místa zlomu. Citlivost různých fúzních forem na ALK inhibitory se může lišit. ALK fúzní proteiny podporují růst nádoru a přežívání prostřednictvím aberantní aktivace signálních drah, které se podílejí na regulaci přežití a proliferaci buněk (3).

Obr. 1. ALK+ NSCLC je definován přeskupením ALK genu; EML4 je nejčastější fúzní partner pro ALK u NSCLC (tj. EML4-ALK fúze)



Soda, et al. *Nature* 2007; Rikova, et al. *Cell* 2007; Hallberg and Palmer. *Nat Rev Cancer* 2013; Roskoski. *Pharmacol Res* 2013.
Bai, et al. *Mol Cell Biol* 1998; Fujimoto, et al. *Proc Natl Acad Sci* 1996; Bai, et al. *Blood* 2000; Zamo, et al. *Oncogene* 2002.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Leona Koubková, Leona.Koubkova@fnmotol.cz

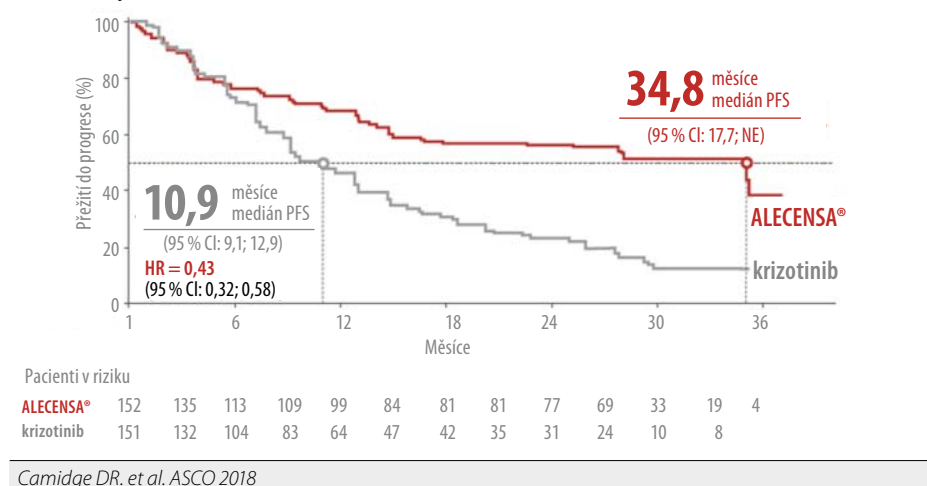
Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. D): 71–74

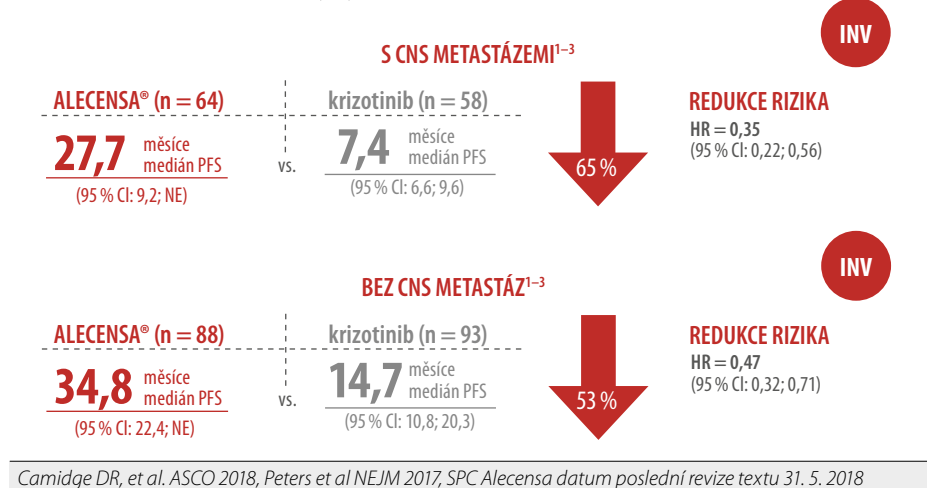
Článek přijat redakcí: 9. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2020

Obr. 2. Trojnásobně delší medián PFS



Obr. 3. Delší PFS bez ohledu na výskyt CNS metastáz



Obr. 4. Léčí CNS metastázy; kompletní remise v CNS u 38 % pacientů

	ALECENSA®	krizotinib
CNS ORR	81 % (n = 17/21) (95 % CI: 58,1; 94,6)	50 % (n = 11/22) (95 % CI: 28,2; 71,8)
CNS CR	38 % (n = 8/21)	5 % (n = 1/22)
Medián CNS DOR	17,3 % měsíce (95 % CI: 14,8; NR)	5,5 % měsíce (95 % CI: 2,1; 17,3)

CR – úplná odpověď; ORR – výskyt objektivních odpovědí; DOR – doba trvání odpovědi
Peters, et al. NEJM 2017

Alektinib je vysoce selektivní a potentní inhibitor ALK a RET tyrosinkinázy, vykazující dobrou účinnost v CNS (1). Superiorita přípravku byla hodnocena v rozsáhlé klinické studii fáze III ALEX srovnávající alektinib s krizotinibem (4). Na základě výsledků této studie se alektinib stal současným standardem prvoliniové léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové

kinázy. Na konferenci ASCO 2018 byly prezentovány aktualizované výsledky studie ALEX, které dle hodnocení řešitele prokázaly snížení rizika progresu o 57 % a významné prodloužení mediánu PFS (doba do progresu nemoci) u alektinibu na 34,8 měsíce proti 10,9 měsíce při léčbě krizotinibem (obrázek 2). K významnému prodloužení mediánu PFS došlo i pacientů s CNS metastázami při vstupu do studie (27,7

měsíce při léčbě alektinibem a 7,4 měsíce při léčbě krizotinibem) s 84 % snížením rizika progresu do CNS. Byla prokázána i vysoká léčebná odpověď metastáz zjištěných již při vstupu do studie, kde více než 1/3 pacientů s měřitelnými CNS metastázami dosáhla kompletní odpovědi při léčbě alektinibem (obrázky 3 a 4). I přes delší dobu trvání léčby alektinibem (27,0 vs. 10,8 měsíce) byl výskyt závažných nežádoucích účinků nižší ve skupině pacientů léčených alektinibem.

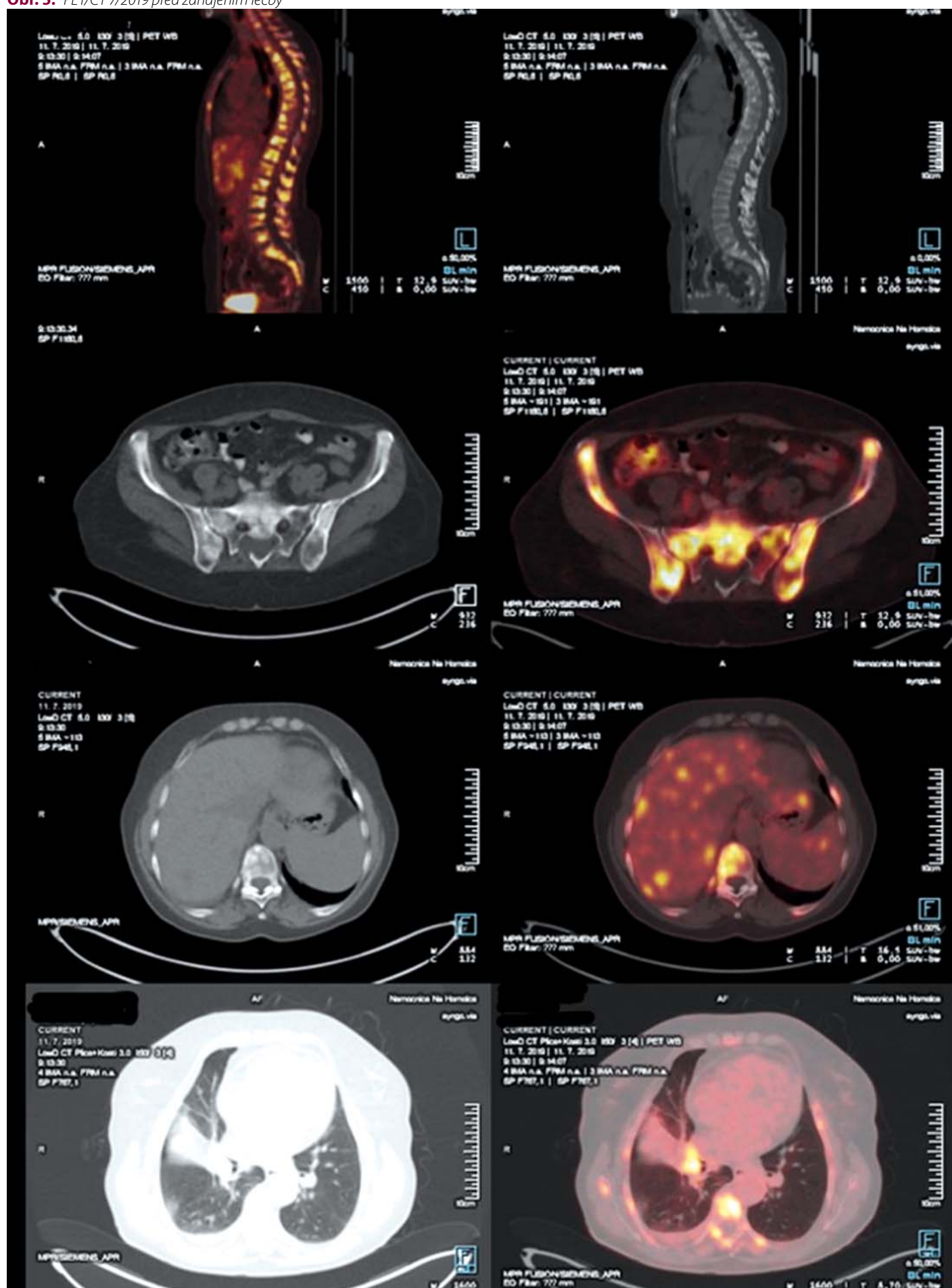
V České republice mohli být pacienti progresující při léčbě krizotinibem a později i v 1. linii léčení alektinibem pouze díky podpoře firmy Roche. Od 1. 11. 2019 je i v České republice alektinib hrazeným standardem prvoliniové léčby pacientů s ALK pozitivním NSCLC bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost CNS metastáz v okamžiku zahájení léčby s tím, že více než trojnásobně prodlužuje PFS ve srovnání s krizotinibem (2, 4).

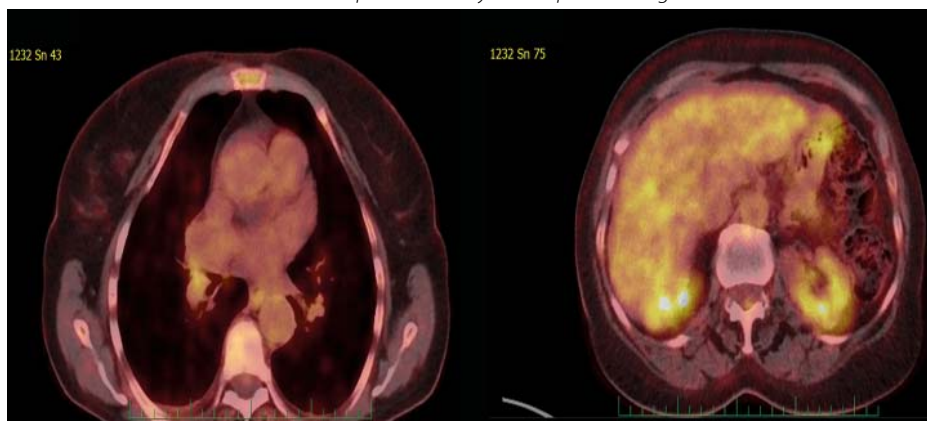
Vzhledem k tomu, že léčba ALK inhibitory ve většině případů vede k výrazné léčebné odpovědi a významně prodlužuje život pacientů, je nezbytné klást důraz na to, aby testování přestavby genu ALK v indikovaných případech nebylo opomenuto. V České republice je toto testování prováděno reflexně u všech adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinomů, adenoskvamózního karcinomu a NSCLC NOS (blíže nespecifikovaného). Testování u skvamózního karcinomu je doporučováno na vyžádání klinika především u nekuřáků.

Kazuistika

V době dg. 63letá pacientka, nekuřačka, s anamnézou okulární formy myasthenia gravis a hluboké žilní trombózy (HŽT) pravého bérce na plné antikoagulační terapii nízkomolekulárním heparinem (LMWH) od 5/2019 byla od 4/2019 vyšetřována pro suchý dráždivý kašel v místě bydliště. Na RTG hrudníku 6/2019 popsán ložiskový stín vpravo parakardiálně, doplněno CT plic, kde byla popsána vs. pozánětlivá rezidua ve středním plicním laloku vpravo a drobnější rezidua v S6 vpravo, obraz mediastinální a hilové lymfadenopatie vpravo – vs. reaktivní. Na CT však byly zachyceny mnohočetné ložiskové léze jater, proto doporučeno doplnit CT břicha. Bronchoskopie v polovině června 2019 bez výraznější patologie, pouze naznačeno rozšíření kariny pro pravý horní bronchus. Na konci 6/2019 CT břicha a malé pánve, kde parenchym jater

Obr. 5. PET/CT 7/2019 před zahájením léčby



Obr. 6. Kontrolní PET/CT začátek listopadu 2019 s výraznou parciální regresí

difúzně prostoupen mnohočetnými hypodenzními ložisky vzhledu metastáz do velikosti 24 mm, ve slezině 2 metastatická ložiska velikosti 14 a 8 mm, ve středním segmentu levé ledviny ložisko velikosti 13 mm, skelet difúzně prostoupen mnohočetnými osteoplastickými ložisky do velikosti 3 cm. Popsány nepravidelné defekty kontrastní náplně céka – dle popisu by mohly odpovídat TU infiltraci v dif. dg. stolice. Od 7/2019 byla pacientka hospitalizována na spádovém interním oddělení s diagnózou bilaterální plicní embolie dle plicní scintigrafie, vzniklé při plné antikoagulaci LMWH indikované z důvodu HŽT pravého bérce. Následně byla pacientka přeložena na Interní kliniku FN Motol k dalšímu dovyšetření. V průběhu hospitalizace provedena bronchoskopie s endobronchiálním ultrazvukem (EBUS), která histologicky nevýtěžná a komplikována krvácením s nutností hemostázy bronchoskopicky a přechodného pobytu na JIP. Bylo pokračováno v dovyšetřovacím procesu, doplněna biopsie ložiska v játrech pod CT kontrolou v červenci. Den po jejím provedení byla pacientka hemodynamicky nestabilní, proveden kontrolní UZ jater, kde pouze minimální lem tekutiny kolem jater (1 mm), bez přesvědčivých známek krvácení. Nicméně s ohledem na klinický stav nemocné a anamnézu krvácení byla pacientka přeložena k další observaci na JIP III. chirurgické kliniky, po stabilizaci stavu zpět na Interní kliniku. Pacientka byla intermitentně dependentní na oxygenoterapii, na RTG plic přetrvával stacionárně fluidthorax vpravo a suspektní infiltrativní změny.

CRP elevováno s postupným poklesem na zavedené ATB terapii. V biptované tkáni z jater byl prokázán metastatický adenokarcinomem, imunofenotyp nádorových buněk svědčil pro primární původ nádoru v plicích. Pacientka proto přeložena na naši kliniku. Na PET/CT v polovině července 2019 byla popsána generalizovaná FDG-avidní neoplazie s mnohočetným postižením skeletu (včetně těla C2 – bez osteolýzy), parenchymu jater, 3 hypermetabolická ložiska ve slezině, patologický hypermetabolismus glukózy v levé nadledvině a v malém nodulu vyklenujícím se ventrálně z levé ledviny – vs. metastatická ložiska, hypermetabolické struktury/lymfatické uzliny v pravém plicním hilu kolem bronchu pro střední lalok, v mediastinu. Nevzdušná struktura bazálně v pravé plicí (rozšířené interlobium, plochá dystelektáza v S4) s nízkou metabolickou aktivitou. Malý pleurální výpotek vpravo (oproti CT z 6/2019, ale objemnější). Hypermetabolismus glukózy v nezvětšeném levém ovariu, dif. dg. spíše metastatické postižení. Primární zdroj neoplazie z vyšetření jednoznačně nevyplyvá (obrázek 5). Na začátku srpna byly k dispozici výsledky molekulárně genetického vyšetření – EGFR mutace negativní, PD-L1 negativní, ALK difúzně imunohistochemicky 3+ pozitivní. U pacientky s generalizovaným bronchogenním karcinomem st. IVB byla díky podpoře firmy Roche zahájena 6. 8. 2019 léčba alectinibem, současně také bifosfonáty. Vzhledem k základní diagnóze byla doplněna v polovině srpna 2019 MR mozku, kde popsána suspektní leptomeningeální metastáza

okcipitálně vlevo s mírným povrchovým prokrvácením, v dif. dg. plošný meningeom s povrchovou kalcifikací, bez indikace k dalšímu ošetření.

Při léčbě alectinibem došlo po dimisi z naší kliniky k postupnému zlepšení klinického stavu pacientky, která dojíždí k pravidelným ambulantním kontrolám. Na MR mozku na konci října 2019 popsáno v levé hemisféře mozečku mapovité ložisko hemosiderinu v místě minule patrné leptomeningeální meta, která výrazně regredovala, další ložisko okcipitálně vlevo patrné pouze jako minimální syčení mening. Na kontrolním PET/CT začátkem listopadu 2019 došlo ve všech lokalizacích k výrazné regresi patologického nálezu. Popsány pouze okrsky zvýšené metabolické aktivity ve skeletu, drobný aktivní nodul v pravém plicním hilu a drobný okrsek vyšší metabolické aktivity v pravém laloku jater vs. představující zbytkovou viabilní neoplazii. Nová ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící pro přítomnost neoplazie v rozsahu vyšetření nenalezena (obrázek 6). Na PET/CT 2/2020 ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící pro viabilní neoplazii popsána nebyla.

Pacientka léčbu alectinibem toleruje bez nežádoucích účinků, snížila výrazně dávky analgetik a opiátů, zvládá běžné aktivity s velmi dobrou kvalitou života.

Závěr

Výše uvedená kazuistika ukázala na účinnost alectinibu v 1. linii léčby u pacientky s generalizovaným NSCLC, která vede významně ke zlepšení kvality jejího života.

Od 1. 11. 2019 je alectinib v České republice hrazen v 1. linii léčby u pacientů starších 18 let s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC, u kterých je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu ALK. Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu (PS) 0–2 dle ECOG a terapie je hrazena do progresu onemocnění (2).

*Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví
konceptního rozvoje výzkumné organizace
00064203 FN Motol, Praha.*

LITERATURA

1. SPC Alecensa. www.sukl.cz, datum poslední revize 31. 5. 2018.
2. Rozhodnutí SUKL. Č. j. sukl254317/2019, NPM 30. 9. 2019.
3. Song Z, Wang M, Zhang A. Alectinib: a novel second ge-

neration anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance. Acta Pharm Sin B 2015; 5(1): 34–7.

4. Peters S, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2017; 377(9): 829–838.