

ALK řízený nemalobuněčný karcinom plic – prevence, profylaxe a léčba mozkových metastáz

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň

Autor předkládá kazuistiky dvou nemocných, kteří jsou dlouhodobě léčeni pro pokročilé ALK řízené adenokarcinomy plic s využitím řady léčebných modalit včetně více linií chemoterapie. První pacient prodělal systémovou léčbu více linií a paliativní ozáření mozku, druhý prodělal původně operaci plic a ozáření mediastinu, operaci mozkové metastázy, oba pacienti byli postupně léčeni krizotinibem, ceritinibem a aktuálně jsou více než 3 roky léčeni alektinibem. Oba absolvovali opakované ošetření drobných metastáz v mozku Leksellovým gama nožem. Oba nemocní žijí více 13 a 10 let od stanovení diagnózy.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, EML-4-ALK translokace, cílená léčba, krizotinib, ceritinib, alektinib, chemoterapie, radioterapie.

ALK-driven non-small cell lung cancer: prevention, prophylaxis, and treatment of brain metastases

The author presents case reports of two patients who have been receiving long-term treatment for advanced ALK-driven lung adenocarcinoma with the use of a number of therapeutic modalities including several lines of chemotherapy. The first patient received several lines of systemic treatment and palliative brain irradiation; the other patient had lung surgery and mediastinal irradiation as well as surgery for brain metastasis; both patients were successively treated with crizotinib and ceritinib, and have now been on treatment with alectinib for more than three years. They both underwent repeat treatment for small brain metastases using the Leksell gamma knife. The two patients have been alive for more than 13 and 10 years since diagnosis, respectively.

Key words: non-small cell lung cancer, EML-4-ALK translocation, targeted therapy, crizotinib, ceritinib, alectinib, chemotherapy, radiotherapy,

Úvod

EML-4-ALK řízené NSCLC (nemalobuněčné karcinomy plic) jsou charakteristické častým výskytem mozkových metastáz již v době stanovení diagnózy. V průběhu léčby cíleným preparátem 1. generace krizotinibem dochází k progresi do CNS až u 50 % pacientů.

Inhibitory ALK vyšších generací představují účinnější léčebnou alternativu, střední doba života těchto nemocných se dle některých studií dostala již nad hranici pěti let.

Metastatické postižení mozku patří nesporně k nepříznivým prognostickým faktorům a vyžaduje účinnou a urgentní

terapii. Naše dvě pozorování dokládají, že existuje reálná možnost dosažení dlouhodobé remise i v takových situacích s využitím kombinací léčebných postupů a systematického dlouhodobého sledování vývoje onemocnění.

Délka sledování a opakovaných léčebných intervencí přesáhla v obou uvedených případech dobu deseti let od stanovení diagnózy.

Kazuistika první

Pacient 52letý muž, celoživotní nekuřák, přijat v červenci 2008. Pomocí VTS s klínovitou resekci byl prokázán adenokarcinom levé plic

s mnohočetnými metastázami do levé plíce, s paramaligním výpotkem a se susp. metastázami do pravého dolního plicního laloku.

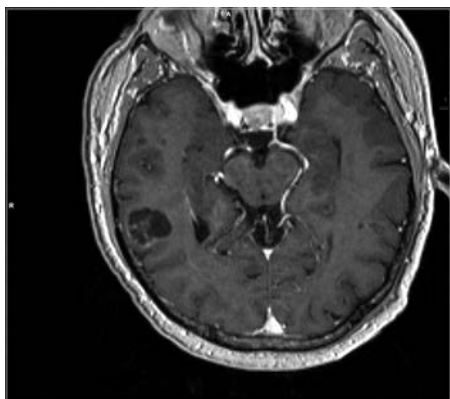
U nemocného byla provedena genetická vyšetření nádorové tkáně, mutace EGFR ani KRAS nebyly nalezeny.

Léčba

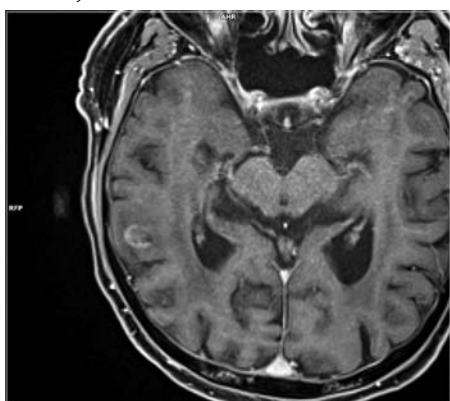
Byla provedena opakovaně talkáž pleury a nemocný byl léčen:

- 2 cykly pemetrexed-cisplatina do poloviny září 2008, poté následovala progresie;
- erlotinib polovina října 2008 – únor 2009, ukončeno pro progresi;

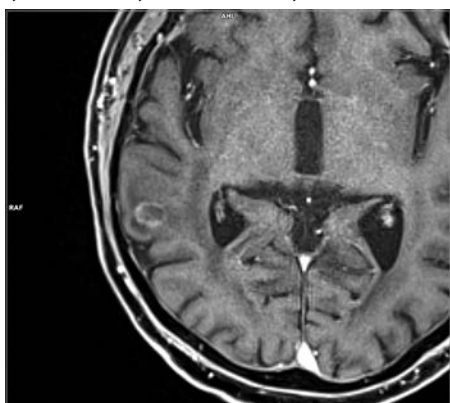
Obr. 1. MR mozku 2013 – mnohočetné metastázy v mozku, mozečku i v mozkovém kmeni



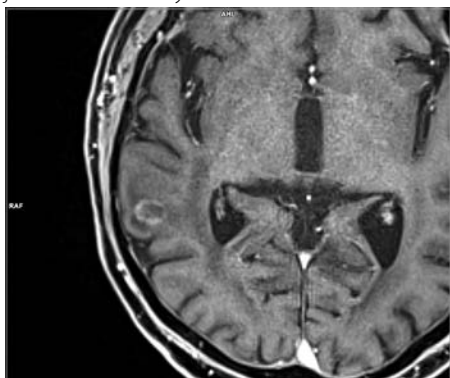
Obr. 2. MR mozku 2018 – částečná regrese mozkových metastáz



Obr. 3. MR mozku 2019 – stacionární nález, velikostí a vzhledem se nemění prstencitě se na periferii sytící metastázy v obou mozkových hemisférách



Obr. 4. MR mozku 2019 kontrolní lehká progresie jedné z metastáz vysoko frontálně



- 3 cykly monoterapie docetaxelem do dubna 2009 rovněž progresi;
- 7 cyklů p.o. vinorelbinem červenec 2009–listopad 2010 – efekt stabilizace do listopadu 2010, poté doložena progresi, při celkově dobrém stavu pacienta.

Osudový okamžik první

Koncem roku 2010 bylo konstatováno selhání dosavadní léčby. Nemocný byl v celkově dobrém stavu a přál si být dále léčen. Na plzeňském Šiklově ústavu patologické anatomie vyvinul dr. Petr Grossmann a spol. metodiku průkazu stavu genu ALK, do té doby byla tato vyšetření prováděna jen v USA a v Japonsku. Kolegové z Kliniky zobrazovacích metod provedli transparietální biopsii nádoru pod PET/CT kontrolou. V získaném vzorku tkáně se podařilo nalézt translokaci genu ALK. Nemocný obdržel cestou programu soucitného přístupu společnosti Pfizer preparát krizotinib. V průběhu této léčby bylo dosaženo částečné remise nemoci po dobu 22 měsíců. Poté došlo k progresi nádoru v plicích a dále se objevily metastázy do mozku. Bylo provedeno ozáření krania (RTO nemocnice Cheb, červenec 2013, 30 Gy).

Osudový okamžik druhý

Naděje na dosažení další remise pokročilého nádoru po selhání 1. linie celkové léčby vzbuzoval preparát ceritinib. Program časného přístupu byl k dispozici v Německu, nemocný byl po roce paliativní a symptomatické léčby do tohoto programu zařazen. Léčba ceritinibem probíhala prvních 6 měsíců v Německu za našich průběžných kontrol, poté byl nemocný převeden do programu časného přístupu na naší klinice. Bylo dosaženo kompletní remise mozkových metastáz a stabilizace nitrohrudního nálezu.

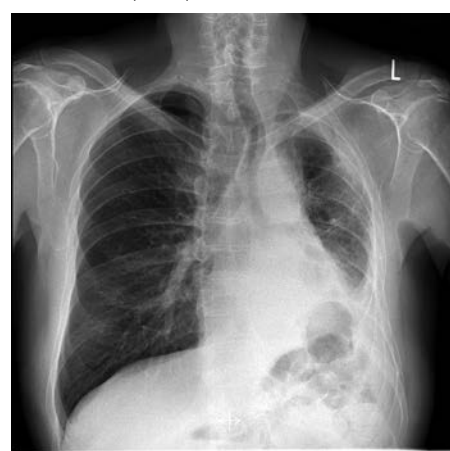
Nemocný léčbu dobře toleroval, nález byl dlouhodobě stabilizovaný, nicméně v listopadu 2016 došlo k progresi v CNS, kdy došlo ke zvětšení metastázy temporálně vpravo a objevily se i 4 nové metastázy. Nemocný byl indikován k ozáření mozkových metastáz gamma nožem, které bylo provedeno v nemocnici Na Homolce v Praze.

Následně jsme pokračovali v léčbě ceritinibem při remisi onemocnění, zvažovali jsme

Obr. 5. RTG plic – polovina března 2015



Obr. 6. RTG plic – polovina června 2016



i možnost výměny pravého kolenního kloubu pro velmi pokročilou artrózu.

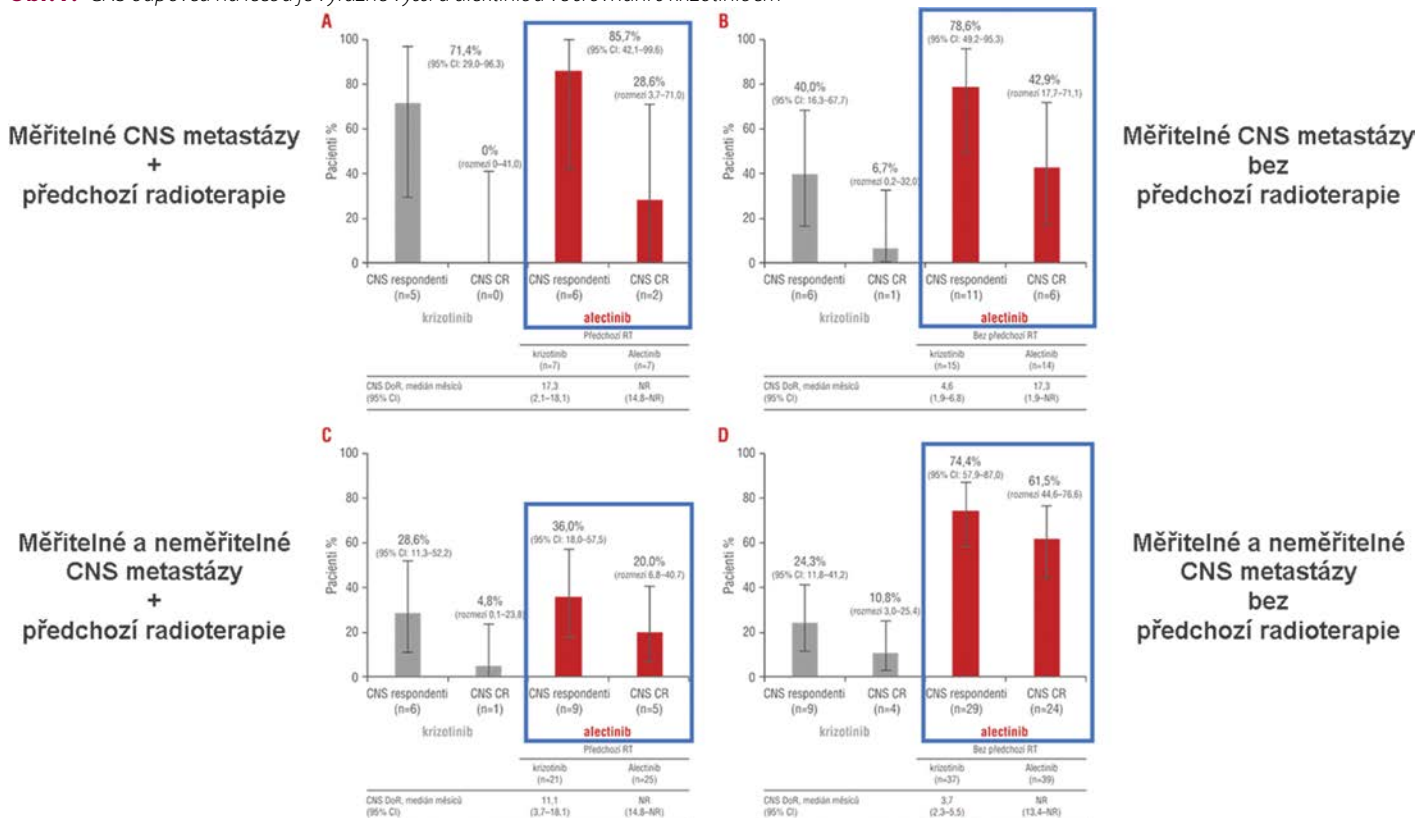
V červnu 2018 byla na kontrolním MR mozku prokázána mnohočetná ložiska – cca 15, velikosti 3–7 mm, některé s kolaterálním edémem a s centrálními nekrózami.

Osudový okamžik třetí

Nemocného se podařilo zařadit jako posledního z plánovaného počtu pacientů s programem časného přístupu alektinibem.

Komplikace při léčbě

V říjnu 2018 byl pacient léčen pro náhle vzniklý septický stav, jehož příčinou byla perforující divertikulitida tlustého střeva se sterkorální peritonitidou, byla provedena kolostomie. Po celou dobu léčby a následně až dosud (od června 2018) pokračuje pacient v léčbě alektinibem, trvá remise nádoru v oblasti hrudníku a částečná regrese mozkových metastáz. Nemocný se cítí dobře, v současnosti je zvažováno zanoření kolostomie.

Obr. 7. CNS odpověď na léčbu je výrazně vyšší u alektinibu ve srovnání s krizotinibem

Gadgeel S, et al. Ann Oncol 2018; 29(11): 2214–2222.c

Obr. 8. ALEX – Přímé srovnání ALECENSA vs. krizotinib**ALEX – globální MULTICENTRICKÁ studie fáze III^{1,2}**

ALEX
(n = 303)
Pacienti bez předchozí léčby,
stadium IIIB/IV ALK+ NSCLC*, PS 0–2

Randomizace 1 : 1

ALECENSA® 600 mg
2× denně (n = 152)

krizotinib 250 mg
2× denně (n = 151)

Primární cílový partner:
PFS dle hodnocení řešitele

- Střední doba trvání léčby: ALECENSA® 17,9 měsíce; krizotinib 10,7 měsíce
- Střední doba trvání sledování: ALECENSA® 18,6 měsíce (interval 0,5–29,0), krizotinib 17,6 měsíce (interval 0,3–27,0)
- Obě studijní ramena byla vyvážená

SPC Alecensa, datum poslední revize textu 31. 5. 2018; Peters, et al. NEJM 2017

Diskuze

Základní poznatky ze studie ALEX, týkající se efektivity léčby alektinibem u nemocných s pokročilými ALK pozitivními karcinomy a přítomností mozkových metastáz (obr. 8).

Nemocný je celkově léčen 11 let pro adenokarcinom plic st. IV. Postupně byl léčen 3 inhibitory ALK (krizotinib, ceritinib, alektinib) a profitoval dlouhodobě z každého z nich.

Pozornost zasluhují relativně dlouhá časová období, kdy nemocný čekal na cílenou léčbu. U krizotinibu bylo toto období cca 8 měsíců, u ceritinibu bezmála rok od selhání předchozího léku.

Dlouhodobé systematické sledování pacientů s ALK pozitivními karcinomy plic může pomoci odhalit asymptomatické mozkové metastázy. U ojedinělých metastáz lze využít

ozáření gamma nožem, rozsáhlejší šíření nádoru vyžaduje změnu systémové léčby.

U našeho nemocného se podařilo dosáhnout další – v pořadí druhé remise mozkových metastáz podáním alektinibu, po předchozích dvou liniích cílené léčby.

Kazuistika druhá

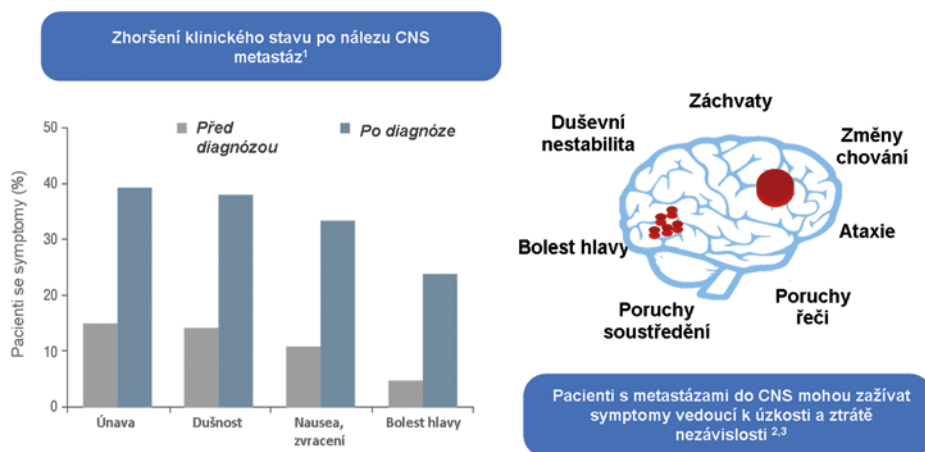
Muž, v době dg. 32 let, celoživotní nekuřák, profesí stavební inženýr, OA: nevýznamná, pouze otec měl karcinom tlustého střeva. Diagnostika: srpen 2011, adeno Ca levé plic st. IV, T4, N2–3, M1a (metastatické postižení pleury vlevo), 2012 – EGFR mutace negativní, translokace v genu ALK.

Léčba

Léčba 1. linie chemoterapie: 2011–2012 kombinace vinorelbin + cisplatina + bevacizumab – 6 cyklů, dále udržovací léčba bevacizumabem.

Léčba 2. linie: krizotinib 5/2012–5/2016 – kompletní remise onemocnění;

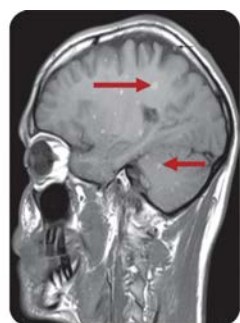
5/2016 – metastázy nádoru do mozku, následovala resekce 2 metastatických ložisek, 3 ložiska ošetřena gama nožem 10/2016;

Obr. 9. CNS metastázy jsou spojeny se zhoršenou kvalitou života

ALK – anaplastická lymfomová kináza; QoL – kvalita života

Retrospektivní analýza ALK+ NSCLC pacientů s CNS metastázami, kteří byli léčeni krizotinibem, poolovaná data z databáze USA

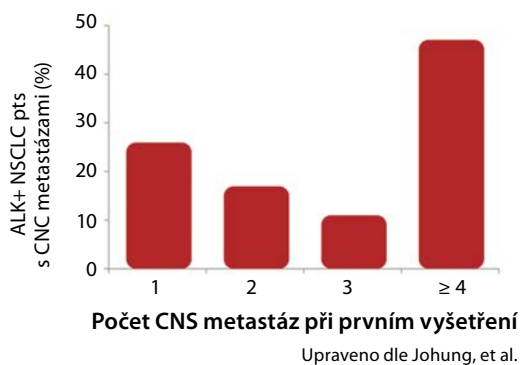
1. Guerin, et al. J Med Econ 2015; 2. Vachani, et al. OncoLink 2016; 3. Wong, et al. Curr Oncol 2008

Obr. 10. CNS metastázy u ALK+ NSCLC

**~35 % pacientů s ALK+ NSCLC již při diagnóze
~50 % pacientů na krizotinibu progreduje do CNS
CNS metastázy jsou spojovány:**

- se zvýšenou morbiditou
- snížením doby očekávaného přežití
- signifikantní redukcí kvality života

**Častý výskyt
mnohočetných
CNC metastáz**



Costa, et al. J Clin Oncol 2011; Guerin, et al. J Med Econ 2015; Johung, et al. J Clin Oncol 2016

10/2016 – progresse nádoru v levém plicním hilu a mezihrudí, ošetřeno ozářením v dávce 60 Gy (10/2016–11/2016);

10/2016 žádost o schválení ceritinibu pa.16, která byla zamítnuta;

Léčba 3. linie: 10/2016–6/2017 kombinace pemetrexed + cisplatinu;

6/2017 – progresse onemocnění, následuje konzultace léčebných možností s onkologickým specialistou ve Francii, nemocný obdržel darem ceritinib, léčba trvala cca 1,5 měsíce.

Léčba 4. linie: 11/2017 – zahájena léčba alektinibem v rámci programu časného přístupu.

1/2018 – 3 metastatická ložiska v mozku ošetřena LGN (Leksellův gama nůž).

Postupná regrese metastatických ložisek v mozku, kontrolní PET/CT neprokázalo viabilní nádorové metastázy.

10/2018 – nemocný má normální kvalitu života, sportuje, nepocituje nežádoucí účinky celkové léčby.

Na konci srpna 2019 následovalo ošetření drobné mozkové metastázy LGN v pražské Nemocnici Na Homolce.

Kontrola v březnu 2021 – nemocný pokračuje v léčbě alektinibem, cítí se zcela dobře, pracuje sportuje. Současný nález na skiagra-

mech hrudníku i na CT vyšetření je shodný s nálezem v lednu 2018. Zde jsou přítomny rozsáhlé fibrotické změny při opouzdřeném a převážně organizovaném pohrudničním výpotku, s retrakcí mediastinu na postiženou stranu.

Diskuze

Cílená léčba EML-4 ALK inhibitory vyšších generací zlepšuje frekvence léčebných odpovědí, délky času do progresu nemoci i celkovou délku života nemocných. Naše zkušenosti s alektinibem dokládají jeho dlouhodobý efekt i v situacích, kdy je podán po selháních předchozích léků podobného mechanismu účinnosti.

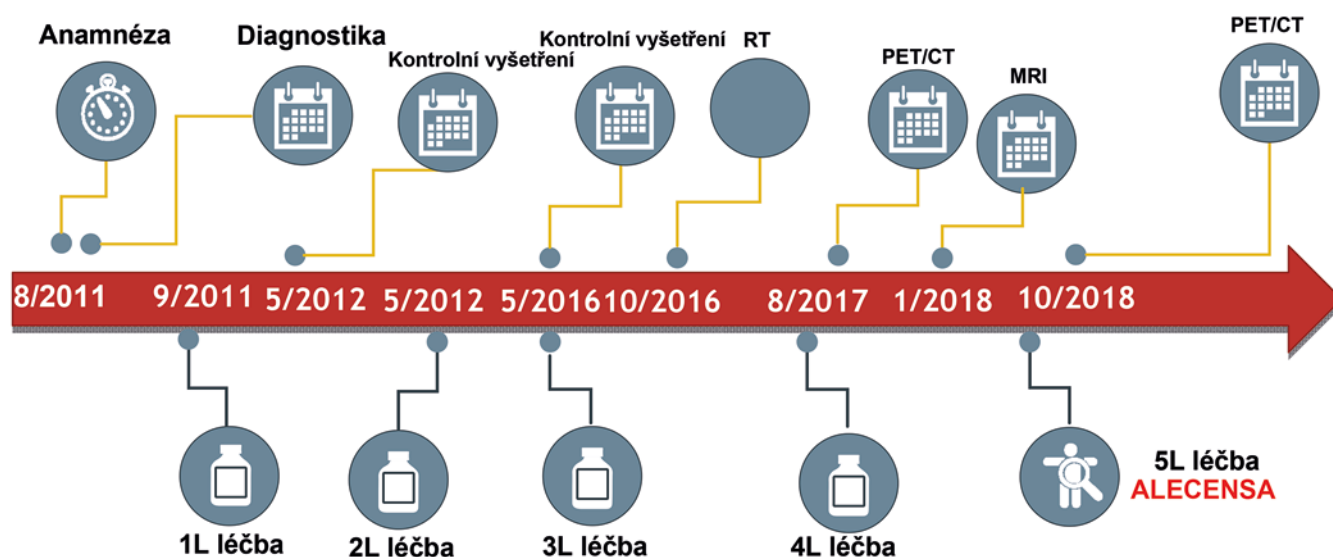
Při sledování vývoje nemoci je nezbytné provádět v rámci kontrolních vyšetření pravidelně i kontroly CT či lépe MR mozku. I když některé studie dokládají snížení rizika progresu nádorového postižení do mozku při léčbě alektinibem jak v případech metastáz nově vzniklých, tak i těch, které byly již dříve zjištěny a léčeny například radioterapií, mohou se nové metastázy objevit i v průběhu léčby alektinibem. Naši nemocní prodělali radioterapii mozkových metastáz opakovaně, druhý z uvedených absolvoval i neurochirurgickou operaci.

Cílenou léčbu ALK inhibitory podáváme nemocným s pokročilými stadii ALK řízených karcinomů plic po dobu trvání léčebné odpovědi, což může znamenat i několikaleté období, jako je tomu i u obou našich pacientů. Změny léčebného postupu jsou nutné při doložené progresi nádoru, kdy v úvahu přicházejí buďto podání ALK inhibitorů vyšší generace, systémová chemoterapie, nebo recentní a v našich podmínkách zatím bez úhrady zdravotních pojišťoven kombinace chemoterapie, antiangiogenního preparátu a léčby imuno-onkologické.

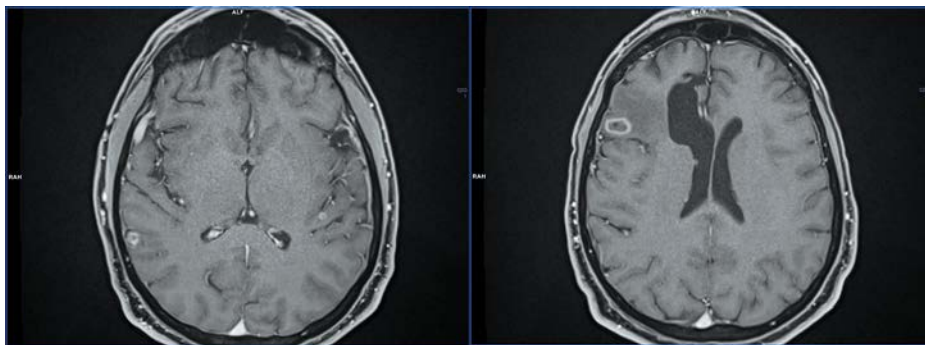
V současnosti je preferováno použití cílených léků vyšší generace před čekáním na progresi při prvotním podávání léku generace první. Naši nemocní však dostávali tyto léky ještě v době, kdy první ALK inhibitory přicházely na scénu a byly k dispozici pouze v rámci programu časného přístupu.

V situacích, kdy prokazujeme systémovou progresi nádoru spolu s postižením mozku současně, je změna systémové léčby dopl-

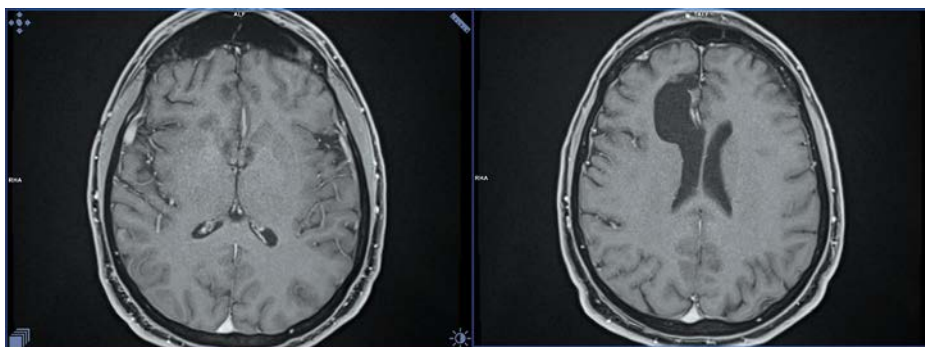
Obr. 11. Časová osa proběhlých vyšetření a změn léčby od data stanovení diagnózy



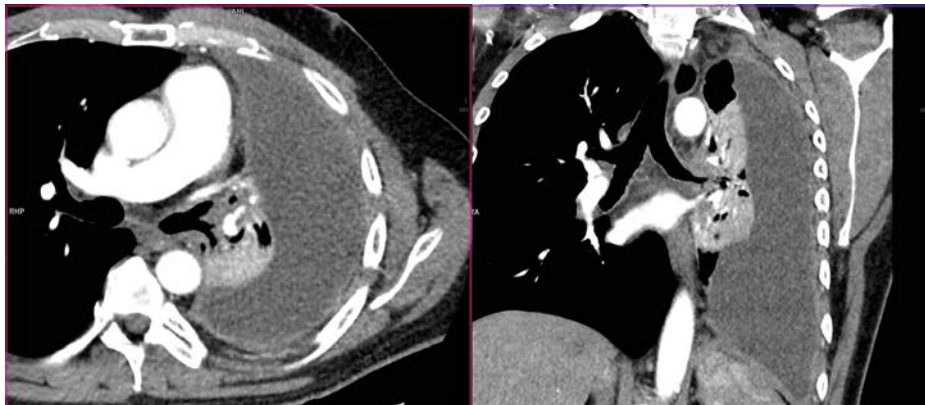
Obr. 12. MR mozku 1/2018



Obr. 13. MR mozku 9/2019



Obr. 14. CT 1/2018



něna dle možnosti o lokální intervenci nasnadě. V situacích, kdy se prokáže samotné metastatické postižení mozku, nelze obvykle rozlišit, zdali jde o metastázy obsahující řídící, případně na cílenou léčbu rezistentní fúze genu ALK, nebo o metastázu, která řídící mutace ALK neobsahuje vůbec. Tuto situaci jsme diagnostikovali u jiného našeho pacienta, cit. 1, pozorování č. 47 (1).

Nemocný byl primárně radikálně operován pro ALK řízený plicní karcinom. Po delším období sledování se manifestovala solitární metastáza do mozku, kterou neurochirurg radikálně odstranil.

Genetické vyšetření této metastázy však již přítomnost fúze genu ALK neprokázalo.

Nemocný je v průběhu dalších let po obou výkonech bez další terapie, v dlouhodobé remisi onemocnění. Pro cílenou terapii ALK řízených karcinomů plic máme k dispozici současně krizotinib, ceritinib a alektinib, lékem první volby je aktuálně posledně zmíněný lék. Při systémovém selhání je v další léčbě indikován lorlatinib, který však u nás nemá úhradu zdravotních pojišťoven. Léky blízké budoucnosti budou v tomto ohledu ještě brigatinib a ensartinib. Brigatinib (Alunbrig) má stanovenou úhradu jako lék ALK řízených pokročilých nemalobuněčných karcinomů plic s fúzí genů ALK v 1. linii od 1. 5. 2021.

Naše pozorování dokládají prospěšnost dlouhodobé strategie pravidelných kontrol spolu s využitím aktuálních možností cíle-

né i lokální léčby, která prokázala účinnost i v horizontu delším deseti let, kdy oba ne-

mocní žijí aktivním životem bez známek neurologického postižení v remisi pokročilého

a dříve opakovaně recidivujícího nádorového onemocnění.

LITERATURA

1. Pešek M, et al. Pneumoonkologie v kazuistikách. Praha: Maxdorf, pozorování 47, s. 189.
2. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 829–838
3. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive

(ALKp) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol*. 2018; 29: 2214–2222.

4. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-s-

mall-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020 Aug; 31(8): 1056–1064.

5. Tomasini P, et al. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. *Ther Adv Respir Dis*. 2019 Jan-Dec; 13:1753466619831906.