

Brigatinib v léčbě pacientů s ALK pozitivním NSCLC – výsledky studií BRIGHTSTAR a ALTA-1L

Daniel Krejčí

Klinika pneumologie, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Použití ALK tyrozinkinázových inhibitorů (ALK TKI) je dnes standardem léčby pacientů s pokročilým či metastatickým ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic. V indikaci od první linie léčby máme k dispozici tři generace ALK TKI – krizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib. Posílení protinádorového efektu cílené léčby přidáním radioterapie je zatím předmětem výzkumu, možnosti využití v praxi jsou zatím nejisté zejména s ohledem na riziko toxicity. Studie BRIGHTSTAR zkoumala možnosti využití lokální konsolidační léčby u pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří odpověděli na léčbu brigatinibem. Výsledky potenciál konsolidační terapie podpořily. V případě prokázané progresse na první linii s brigatinibem byl ve studii ALTA-1L prokázán benefit sekvenční léčby s jiným ALK TKI.

Klíčová slova: brigatinib, nemalobuněčný karcinom plic, konsolidační léčba.

Brigatinib in ALK positive NSCLC – BRIGHTSTAR and ALTA-1L clinical trials

ALK tyrosine kinase inhibitors (ALK TKIs) have become standard of care in patients with advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). There are three generations of ALK TKIs available – crizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib. Intensification of targeted treatment effect by adding radiotherapy is still the subject of research especially with regard to the risk of toxicity. The BRIGHTSTAR study investigated the potential for local consolidation treatment in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who responded to treatment with brigatinib. The results supported the potential of consolidation therapy. In the case of progression, the benefit of sequential treatment with another ALK TKI was demonstrated in the ALTA-1L study.

Key words: brigatinib, non-small cell lung cancer, consolidation therapy.

Úvod

Přestavba v genu ALK se vyskytuje asi u 4–5 % pacientů s plicním adenokarcinomem (1). Většina pacientů s touto mutací či fúzí je v první linii léčena tyrozinkinázovým inhibitorem dle doporučení Modré knihy České onkologické společnosti z roku 2024. V České republice máme k dispozici ALK inhibitory první, druhé i třetí generace – krizotinib, alectinib, brigatinib a lorlatinib. Až u 95 % pacientů dojde pouze k částečné (inkompletní) odpovědi s perzistentním reziduem (2). Proto byla zahájena klinická studie BRIGHTSTAR, zkoumající bezpečnost a účinnost kombinace lokální kon-

solidační terapie pacientů v kombinaci s léčbou brigatinibem, s cílem maximalizovat účinnost léčby a snížit riziko progresse a vzniku rezistencí.

V případě selhání terapie s brigatinibem v první linii léčby pak data klinické studie ALTA-1L podporují využití dalšího ALK TKI v sekvenci.

BRIGHTSTAR – konsolidační terapie při odpovědi na léčbu brigatinibem

Jedná se o investigátorem iniciovanou studii, která probíhala v University of Texas, MD Anderson Cancer Center v Houstonu v USA.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

This work was supported by the Charles University research program Cooperatio 34-Internal disciplines.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(3):201-203

<https://doi.org/10.36290/oxon.2024.037>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 5. 2024

MUDr. Daniel Krejčí

daniel.krejci@bulovka.cz

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 redukcí 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 odpovíděli 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.

U našich pacientů individuální zkušenosti máme, jedná se však o jednotky nemocných. Většinou se jednalo o radioterapii u oligoprogrese či v indikaci konsolidace.

U pacienta z výše zmíněné kazuistiky jsme zatím o konsolidační radioterapii neuvvažovali, i když by počtem reziduí vstupní kritéria dle protokolu studie BRIGHTSTAR zřejmě splnil. V případě oligoprogrese budeme o možnostech radioterapie určitě dis-

kutovat v rámci našeho multidisciplinárního týmu.

V případě jednoznačné, spíše polytopní progresie budeme s ohledem na nově publikované výsledky studie ALTA-1L uvažovat o indikaci lorlatinibu v další linii léčby.

Stejně tak jako ve studii BRIGHTSTAR se uvedené výsledky studie ALTA-1L opírají o malý počet pacientů. Nelze z nich proto vyvozovat jednoznačné závěry, nepochybně

jsou však racionálním argumentem o úhradu požádat.

Závěr

Cílená terapie u pacientů s prediktivními markery je preferovaná léčebná modalita. Kombinace s lokální konsolidační terapií je zřejmě možná, nicméně je třeba velmi individuálního přístupu. Stejně tak při volbě další léčby v sekvenci.

LITERATURA

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364(6):588. PMID: 20979469; PMCID: PMC3014291.
2. Bivona TG, Doebele RC. A framework for understanding and targeting residual disease in oncogene-driven solid cancers. *Nat Med.* 2016;22(5):472-478. doi: 10.1038/nm.4091. PMID: 27149220; PMCID: PMC5384713.
3. Yasir E, Gandhi S, Antonoff M, et al. BRIGHTSTAR: a pilot trial

of local consolidative therapy (LCT) with brigatinib in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve ALK-rearranged advanced NSCLC. *JCO.* 2020;38:9624-9624. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9624.

4. Elamin Y, Gandhi S, Saad M, et al. OA22.04 BRIGHTSTAR Local Consolidative Therapy with Brigatinib in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve ALK-Rearranged Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023;18(11):S96.

5. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with

targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):e121-e132. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5. PMID: 36858728.

6. Delmonte A, Ahn M, Ghosh S, et al. Real-World Treatment Patterns and Effectiveness of Subsequent Treatments Following First-line (1L) Brigatinib for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) from ALTA-1L. *ELCC 2024: Prague: Poster #38P.*