



Penetración en cerebro de Lorlatinib: Incidencias acumuladas de progresión en SNC y NO SNC con Lorlatinib en pacientes con cáncer de Pulmón de células no pequeñas ALK Positivo.

Introducción

Las metástasis en SNC son una complicación conocida en el cáncer de pulmón de células no pequeñas con ALK (cinasa del linfoma anaplásico, siglas en inglés) positivo, presentándose en aproximadamente 30% de los pacientes al momento del diagnóstico.

Los inhibidores de ALK (TKIs) incluyendo el de primera generación crizotinib y los de segunda generación, son tratamientos estándar para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) ALK positivo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados con crizotinib recaerán con el tiempo debido al desarrollo de resistencia.

Lorlatinib fue específicamente diseñado para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y es un potente y selectivo inhibidor de ALK y ROS1 de tercera generación con una amplia cobertura de ALK mutacional. Usando marcadores radiológicos y tomografía por emisión de positrones, lorlatinib ha demostrado alta permeabilidad de la BHE y rápido consumo en cerebro de animales. Lorlatinib

también mostró actividad antitumoral en modelos de tumor intracraneal ALK positivo.

Un estudio en curso fase I/II demostró una robusta actividad antitumoral general e intracraneal de lorlatinib en pacientes con CPCNP ALK positivo, de los cuales la mayoría tenían metástasis en SNC desde el diagnóstico y presentaron falla de tratamiento con ≥ 1 ALK TKI. En base a los datos de este estudio la FDA aceleró la aprobación de lorlatinib para el tratamiento con CPCNP ALK positivo con metástasis que tengan progresión de la enfermedad con crizotinib y ≥ 1 ALK TKI distinto o que tenga progresión de la enfermedad en tratamiento con alectinib o ceritinib como primer ALK TKI.

Con el fin de evaluar en el escenario clínico los efectos de lorlatinib en la penetración en cerebro, se realizó un reporte del análisis de progresión en SNC y no SNC en pacientes con CPCNP con ALK positivo previamente tratados con ALK TKIs desde la fase II del estudio fase I/II.

Materiales y métodos

Se trata de un ensayo en curso, abierto, multicéntrico, de un solo brazo, fase II.

Fueron incluidos pacientes con CPCNP metastásico con ALK o ROS1 histológica o citológicamente confirmados.

Fue requerido, también, un ECOG ≤ 2 y, ≥ 1 lesión extracraneal medible según Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Los pacientes fueron registrados en expansión de cohortes de acuerdo al status ALK (EXP 1-5) o ROS1 (EXP6) y antecedentes de tratamiento. Este análisis fue enfocado en pacientes ALK positivo previamente tratados registrados en EXP2-5. Los criterios de inclusión para esta cohorte ALK positivo fueron:

EXP2: Progresión luego de haber recibido solamente crizotinib

EXP3A: Progresión luego de crizotinib y/o haber recibido 1 ó 2 esquemas de quimioterapia antes o después de crizotinib.

EXP3B: Progresión luego de un tratamiento ALK TKI de

segunda generación con o sin quimioterapia.

EXP4: Pacientes ALK positivo con progresión de enfermedad luego de dos tratamientos ALK TKIs con o sin quimioterapia.

EXP5: Pacientes ALK positivo con progresión de enfermedad luego de tres tratamientos ALK TKIs con o sin quimioterapia.

Los pacientes recibieron lorlatinib 100mg una vez por día vía oral hasta progresión, toxicidad inaceptable, muerte, o abandono.

Los pacientes fueron analizados por eventos de progresión de enfermedad, categorizados como progresión en SNC o no SNC, según el ICR (*independent central radiology review*). Todas las lesiones nuevas o progresión de lesión preexistente en SNC fueron consideradas como progresión en SNC, mientras que cualquier lesión nueva o progresión de lesión preexistente fuera del SNC fueron consideradas como progresión no SNC.

Resultados

Pacientes

En este análisis fueron reportados datos de 198 pacientes con CPCNP con ALK positivo que habían recibido ≥ 1 ALK TKI y ≥ 1 dosis de lorlatinib (EXP2-5). De estos pacientes, 59 recibió crizotinib como único primer ALK TKN (EXP2-3A) Y 139 recibieron ≥ 1 ALK TKI de segunda generación primero (EXP3-5). En el momento del diagnóstico se presentó Metástasis en el SNC en 37 (62.7%) pacientes de EXP2-3A y en 94 pacientes (67.6%) de EXP3B-5. Entre pacientes con metástasis en SNC desde el momento del diagnóstico en EXP2-3A y EXP3B-5, respectivamente, ocho (21.6%) y treinta (31.9%) tuvieron lesiones cerebrales irradiadas con progresión. A la fecha de cierre del análisis la duración media de seguimiento de sobrevida libre de progresión fue de 18.2 meses en EXP2-3A y 19.1 en EXP3B-5

Progresión en SNC vs progresión fuera del SNC

En pacientes con metástasis en SNC en el momento del diagnóstico las tasas de incidencia acumulada de progresión en SNC y no SNC fueron, respectivamente, 16% y 11% a los 6 meses, y 22% y 22% a los 12 meses.

En pacientes sin metástasis en SNC las tasas de incidencia acumulada de progresión no SNC fueron mas altas versus las de progresión en SNC (24% vs 9% a los 6 meses y 43% vs 9% a los 12 meses, respectivamente).

En pacientes que habían recibido ≥ 1 ALK TKI de segunda generación primero (EXP3-5) con metástasis en SNC desde el momento del diagnóstico, las tasas de incidencia acumulada de progresión no SNC fueron más altas versus las de progresión en SNC (25% vs 14% a los 6 meses y 35% vs 23% a los 12 meses, respectivamente).

Los pacientes sin metástasis en SNC también tuvieron tasas de incidencia acumulada más altas de progresión no SNC vs progresión en SNC.

Actividad intracraneal antitumoral

En EXP2-3A, de 37 pacientes 24 presentaron metástasis del SNC mesurable desde el diagnóstico, mientras que en EXP3B-5, de los 94 pacientes 57 de ellos presentaron metástasis del SNC mesurable desde el diagnóstico. De los 57 pacientes en EXP3B-5, 31 de ellos consiguió respuesta intracraneal.

Leptomeningitis/carcinomatosis meníngea

Lorlatinib también resultó activo en los dos pacientes ALK positivo con enfermedad leptomeningea desde el momento del diagnóstico.

Seguridad

Los eventos adversos (EA) relacionados al tratamiento asociados al SNC (de cualquier grado) fueron reportados en 71 de 131 pacientes con metástasis de SNC, y en 33 de 67 pacientes sin metástasis en SNC. Los EA grado 3 -4 asociados al SNC ocurrió en 2.3% y 7.5% de los pacientes con y sin metástasis en SNC, respectivamente.

Los EA asociados a SNC, relacionados al tratamiento, mas frecuentes fueron efectos cognitivos y del humor, en pacientes con y sin metástasis en SNC.

Discusión

Los hallazgos en este estudio indican que lorlatinib tiene una fuerte actividad en el SNC en pacientes con CPCNP ALK+, previamente tratados, con o sin metástasis del SNC desde el momento del diagnóstico en quienes haya progresado la enfermedad al tratamiento con crizotinib y/o ALK TKIs de segunda generación.

Entre los pacientes con metástasis en SNC desde el diagnóstico previamente tratados con crizotinib o con otro ALK TKI de segunda generación, las tasas de incidencia acumulada de progresión de SNC a los 12 meses fue relativamente baja (22-23%), y las curvas de incidencia acumulada mostraron que la probabilidad de progresión extracraneal fue mayor a la intracraneal, indicando que lorlatinib es altamente activo en metástasis de SNC.

En este estudio, en los pacientes sin metástasis en SNC las mayores tasas de incidencia acumulada de progresión en no SNC que en SNC en ambos grupos indicó que lorlatinib podría también prevenir la diseminación de metástasis al cerebro en CPCNP ALK positivo.

Aunque estos resultados deben ser interpretados con precaución, dado el pequeño número de pacientes en algunos subgrupos, estos datos respaldan aun mas la actividad antitumoral intracraneal sustancial vista en pacientes tratados

previamente con crizotinib solamente o con otro ALK TKI de segunda generación en este estudio fase II.

Los resultados de el estudio muestran que la fuerte actividad en SNC del lorlatinib podría calmar la necesidad de un tratamiento adicional con terapias locales directas en SNC. Así, lorlatinib representa una opción de tratamiento altamente efectiva para pacientes con progresión en SNC en tratamiento con ALK TKIs, incluyendo TKIs de segunda generación con penetración en cerebro.

Las tasas de incidencia acumulada de progresión en SNC mas bajas que en progresión no SNC reportadas, junto con los resultados de eficacia previamente reportados, podrían sugerir que lorlatinib presenta mayor duración de actividad en SNC que en sitios extracraneales.

Los EAs asociados a SNC reportados con lorlatinib fueron, en general, leves a moderados.

En general, los resultados de este análisis mostraron que lorlatinib es activo en el tratamiento y prevención de metástasis de SNC en pacientes con CPCNP con ALK positivo con o sin metástasis en el diagnóstico cuya enfermedad haya progresado durante el tratamiento con crizotinib y/o un ALK TKIs de segunda generación.

Referencia:

Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Targ Oncol.* 15, 55-65 (2020).