

Nueva alternativa para Carcinoma de pulmón de célula no pequeña ALK positivo. Brigatinib vs Crizotinib

Mateo Bover Larroya, Oncología Médica, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: CPNM ALK traslocado, inhibidores de ALK, crizotinib, brigatinib

KEYWORDS: NSCLC ALK positive, ALK inhibitor, crizotinib, brigatinib

Especialidades: Neumología, Neurología, Oncología

Enlace revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280657>

ABSTRACT

Desde el descubrimiento de nuevos biomarcadores y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas se ha producido un cambio notable en la historia natural del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). La clasificación molecular de este tumor es esencial para establecer la pauta de tratamiento, de ahí que la determinación de traslocaciones del oncogén EML4-ALK sea tan importante a pesar de suponer solo un 3-5% de todos los CPNM (así como sus peculiaridades clínicas: pacientes jóvenes, escasamente fumadores, adenocarcinoma acinar o en células de anillo de sello)

Since the analysis of new biomarkers and the development of new targeted therapies, the natural history of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) has changed notably. The molecular classification of this tumor is essential to establish the course of treatment; that's why the testing of rearrangements in EML4-ALK is vital despite being present in only 3-5% of all NSCLC (it is also interesting to determine because of its specific clinical features: never or light smoking history, younger age and adenocarcinoma with signet ring or acinar histology)

RESUMEN

El empleo de un inhibidor de tirosin kinasa (TKI) en pacientes con CPNM ALK traslocados es preferible como terapia inicial de primera línea en comparación con el empleo de quimioterapia, tal y como se describía en un ensayo clínico (EC) fase III con crizotinib versus doble agente quimioterápico basado en platino.

El brigatinib hasta ahora había demostrado beneficio en el EC ALTA al ser administrado tras progresión a crizotinib, con especial respuesta a nivel de sistema nervioso central y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 16.7 meses; de ahí que se haya diseñado este estudio fase III ALTA-1L, abierto, multicéntrico y randomizado 1:1 a recibir brigatinib (180 mg) o crizotinib (250 mg) con el objetivo primario de esclarecer la SLP y como secundario las tasas objetivas de respuesta y la respuesta intracraneal. Para ello se incluyeron 275 pacientes (entre los cuales un 30% presentaba metástasis cerebrales de inicio) reflejando en el primer punto de corte interno (99 eventos para el evento primario: progresión de enfermedad o muerte) un 26%

de eventos en la rama de brigatinib y un 46% en la de crizotinib; estimando SLP a los 12 meses del 67% (brigatinib) y 43% (crizotinib) con HR 0.49. Las tasas de respuestas objetivas fueron del 71% para brigatinib y de 60% para crizotinib (78% vs 29% para datos de respuesta objetiva en enfermedad intracraneal, teniendo en cuenta que la progresión cerebral única ocurre más en la rama de crizotinib: 5% vs 1%).

Con respecto a la tolerabilidad se evidenciaron mayores toxicidades G3-G5 en la rama de brigatinib (61% vs 55%) si bien no clínicamente relevantes salvo por aparición de neumonitis intersticial en 3% vs 0.7% que conllevó a la suspensión del tratamiento en torno a 12% de pacientes con brigatinib frente a 9% de pacientes en la rama de crizotinib.

COMENTARIO

El empleo de TKIs para el tratamiento de CPNM ALK traslocado es esencial dados los ensayos que demuestran beneficio frente a quimioterapia si bien actualmente se deben esclarecer las diferencias entre ellos y el mejor esquema de tratamiento para los diferentes escenarios clínicos (alectinib, ceritinib, lorlatinib, ensartinib). El ALTA-1L demuestra superioridad de brigatinib con respecto a crizotinib en pacientes no tratados con terapia anti-ALK previamente, con respuesta tanto a nivel sistémico como intracraneal con un 51% de reducción del riesgo de progresión tras una mediana de seguimiento de 11 meses para brigatinib y 9.3 meses para crizotinib.

La terapia inhibidora de ALK reclamaría futuras comparaciones entre fármacos (como en el Ensayo ALEX con Alectinib y crizotinib) así como la determinación de supervivencia global, algo no explorado y que podría ser alterado por el crossover que habitualmente se ha contemplado en estos estudios.