



CAS CLINIQUE ALK

Nellie DELACOURT
Camille Guibert
(et Karine DURAND)
CHU de Limoges



NOUS SOMMES EN DÉCEMBRE 2012...

Mme A., 65 ans, non fumeuse, sans exposition professionnelle

Bon état général: PS 1

Pleurésie droite récidivante révélatrice d'un adénocarcinome bronchique lobaire supérieur droit de stade IV

T3NxM1a (plèvre, lymphangite carcinomateuse ?)

Absence de mutation EGFR, KRAS

Faible marquage ALK par immuno-histochimie, confirmation par FISH

**➡ Adénocarcinome pulmonaire stade IV
ALK + EML4-**



EPIDÉMIOLOGIE

Réarrangement de ALK: 5% des CBNPC, 95 % adénocarcinomes

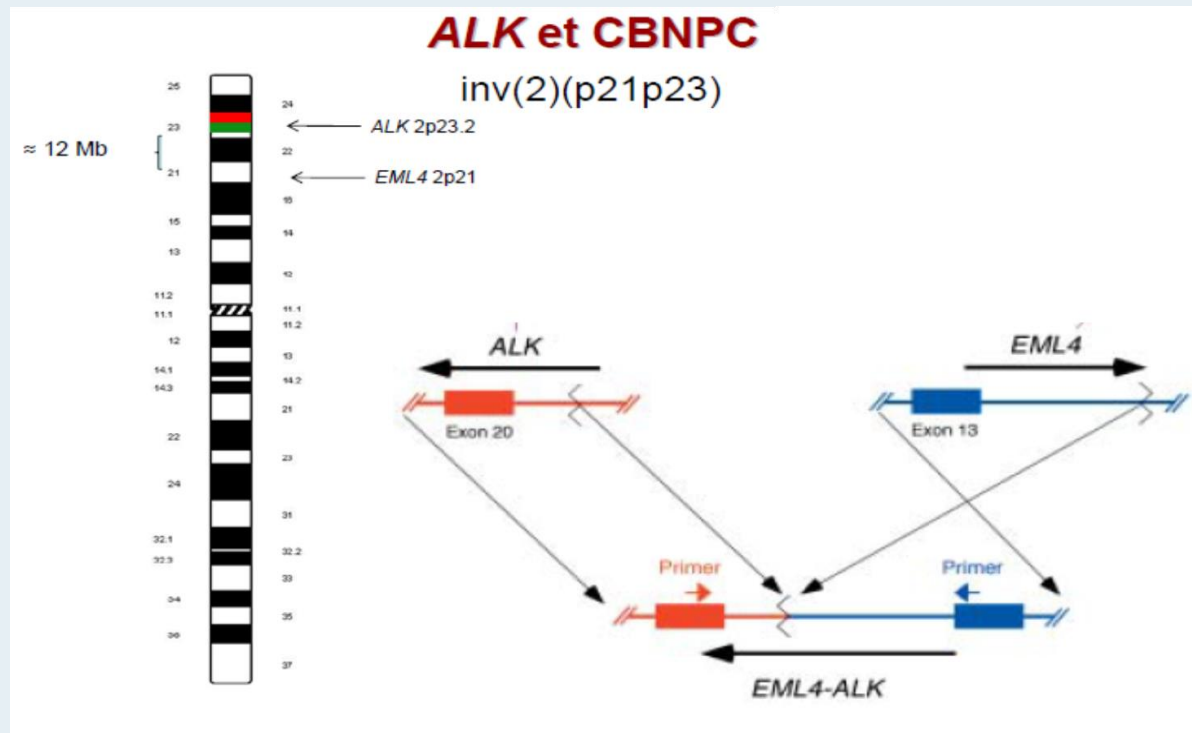
Patients **jeunes** (55-58 ans), **sexe féminin** 60 %, **non fumeurs** 60 % ou sevrés

Atteinte des séreuses et ganglionnaire fréquente

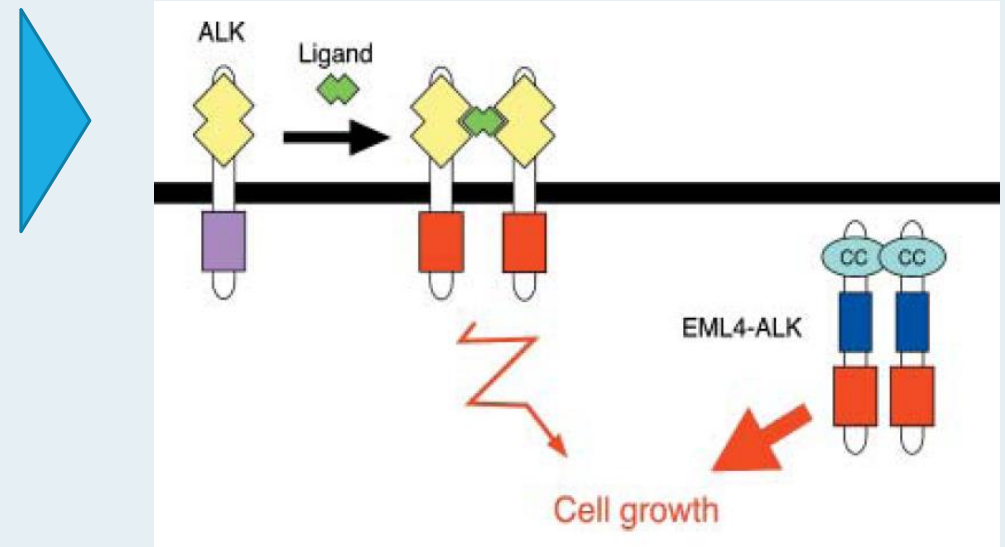
Pronostic défavorable

Intérêt d'une médecine personnalisée pour cette population rare : **iALK**

RÉARRANGEMENT ALK



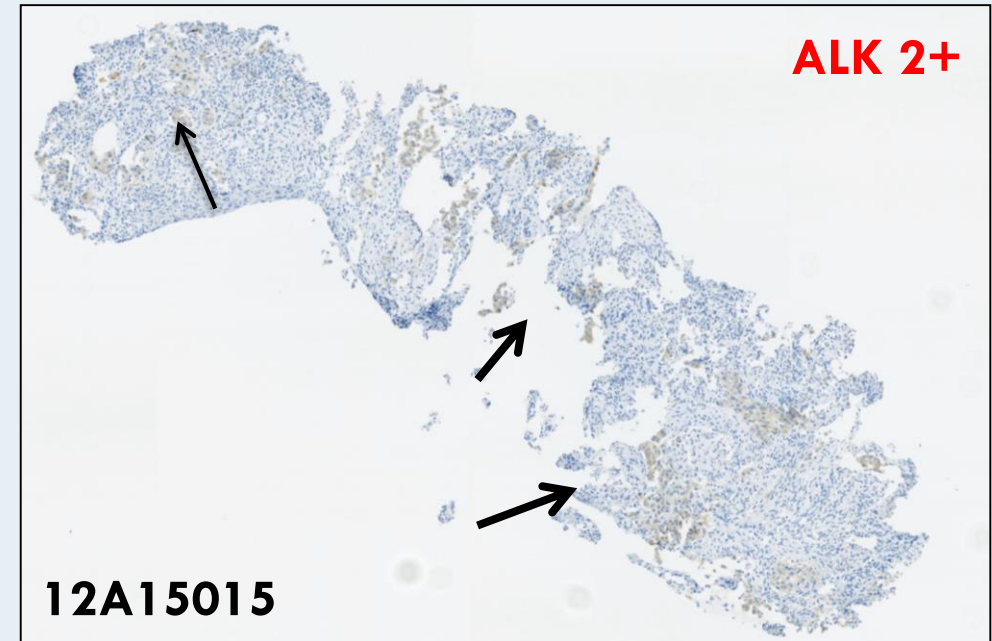
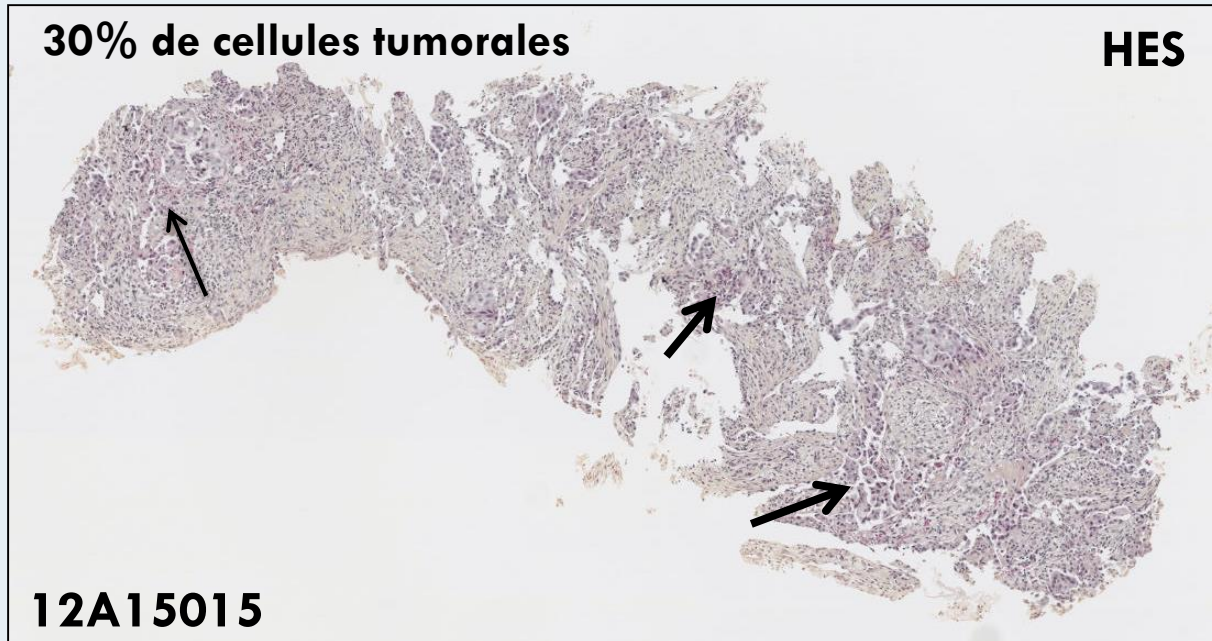
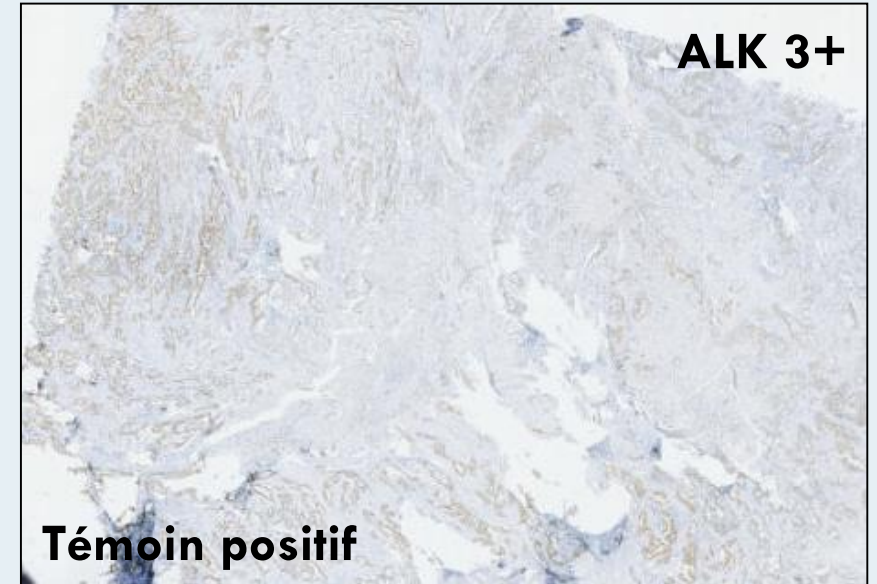
- Inversion d'un des deux partenaires (Ex.EML4)
- **Transcrits de fusion et pouvoir transformant +++**



ALGORITHME DE DÉPISTAGE

- 1 Screening moléculaire: **immuno-histochimie**, technique de référence, détection sur-expression de la protéine sous forme d'un marquage cytoplasmique
- 2 Confirmation par **FISH sauf si 3+** : mise en évidence ré-arrangement intra-chromosomique

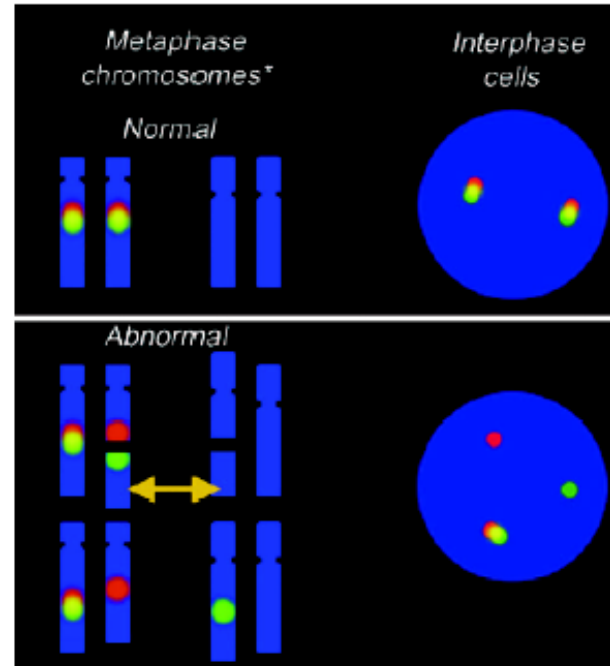
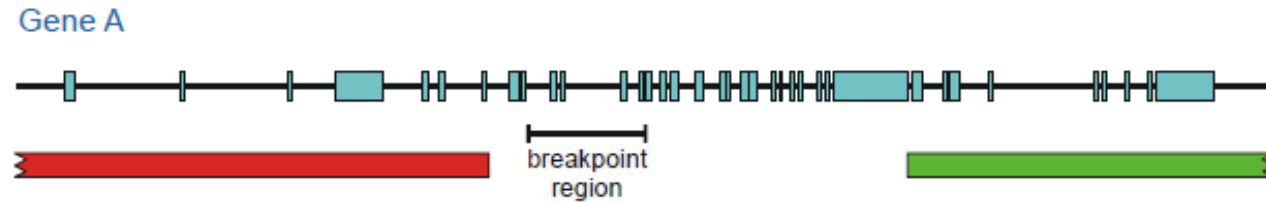
HISTOLOGIE ET IMMUNOHISTOCHEMIE



FISH

Principe

Sondes "split-signal" ou "break-apart"



- Principe: 2 sondes marquées (couleurs #) qui flanquent la région des points de cassure du gène d'intérêt
- Détection de translocations
- Indépendant du gène partenaire
- Interprétation plus facile +++:
 - diminue le risque de signaux « faux-positifs »
 - lecture plus facile

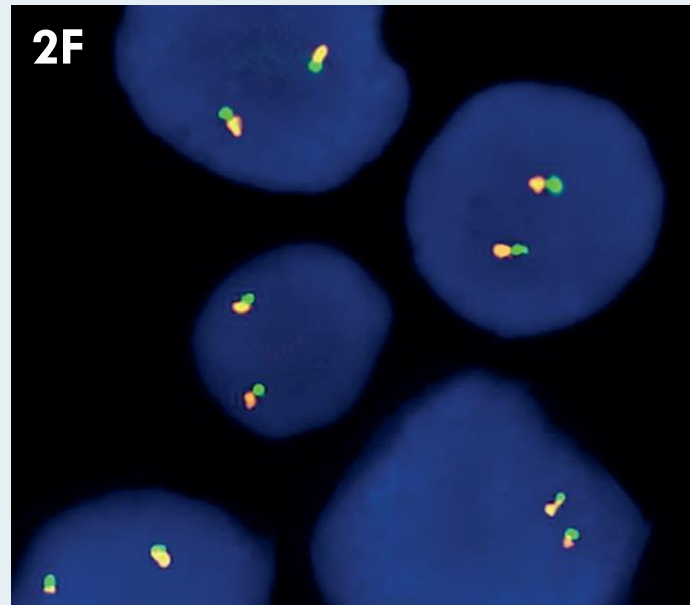
FISH

Seuil de positivité :

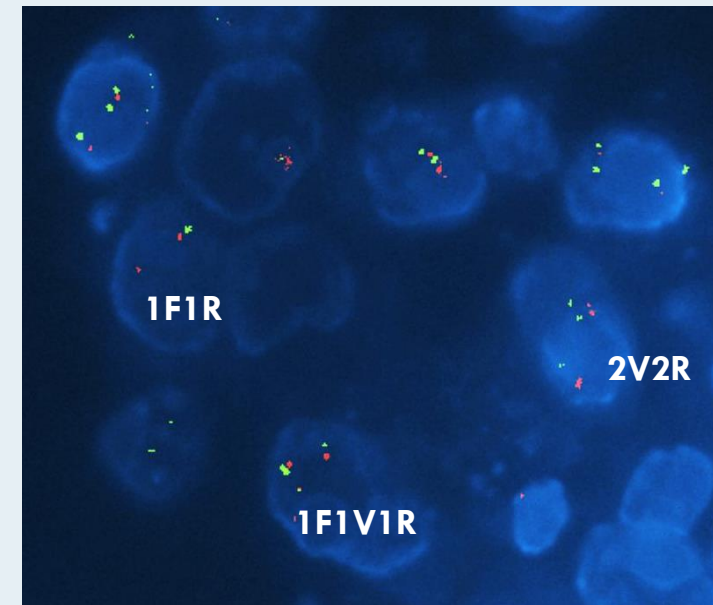
> 15% de cellules transloquées

Sur **au moins 60** noyaux

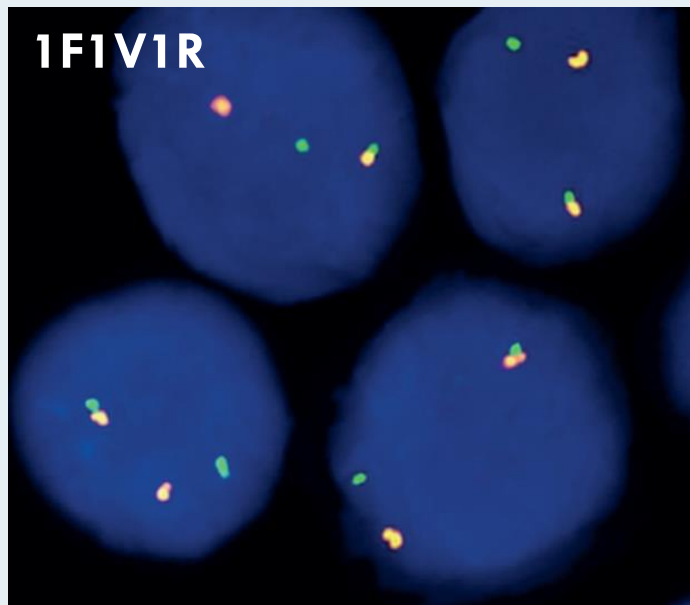
Témoin négatif



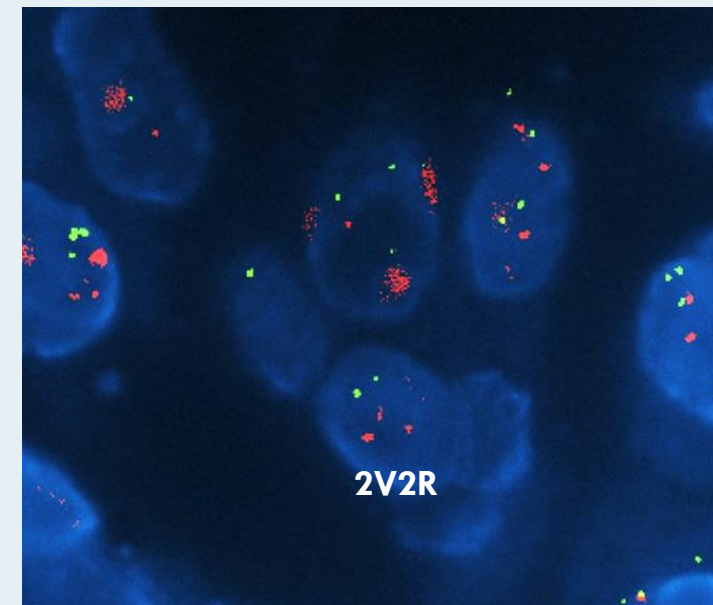
12A15015



Témoin positif



12A15015





TRAITEMENT DE 1^{ÈRE} LIGNE: CHIMIOTHÉRAPIE

Décembre 2012
CT 6 cures

CDDP- PEMETREXED- BEVACIZUMAB 3 cures

➤ TDM février 2013: **réponse partielle** (volumineux épanchement pleural droit, ADP médiastinales, condensations LSD + LM, septa inter-lobulaires, épanchement péricardique circonférentiel minime, pas de localisation secondaire à distance)

+ 3 cures supplémentaires

➤ TDM avril 2013: √√ épanchement pleural droit et nodule postérieur LSD (12 vs 22 mm),
√√ lymphangite, √√ épanchement péricardique





TRAITEMENT DE MAINTENANCE

BEVACIZUMAB 3 cures

➤ TDM juillet 2013: stabilité

+ 3 cures supplémentaires

➤ TDM octobre 2013: **réponse partielle** thoracique (régression significative de l'épanchement pleural, légère diminution du volume de la lésion LSD)

+ 3 cures supplémentaires

➤ TDM décembre 2013: stabilité

Décembre 2012
01 CT 6 cures
Maintenance

02

03

04

05



TRAITEMENT DE MAINTENANCE

+ 4 cures supplémentaires

➤ TDM avril 2014: **stabilité** des lésions cibles, apparition de micro-nodules sous pleuraux + intra-parenchymateux non cibles

PS 0, patiente asymptomatique, BU -, absence HTA secondaire

+ 3 cures supplémentaires

➤ TDM juin 2014: **PROGRESSION THORACIQUE** (majoration pleurésie, réapparition épanchement péricardique et lymphangite carcinomateuse, stabilité ganglionnaire, augmentation cibles pulmonaires, apparition nouvelles cibles pyramide basale droite)

HTA secondaire traitée par TAREG

Décembre 2012

01

CT 6 cures
Maintenance
16 cures

02

03

04

05

CRIZOTINIB (XALKORI[®]): iALK 1G

2^{ème} ligne

AMM: 2012

CBNPC ALK+ avancés pré-traités par chimiothérapie à base de sels de platine

PROFILE 1005 (2012): SSP 8,1 mois
PROFILE 1007 (2013): SSP 7,7 mois

1^{ère} ligne

AMM : 2015

Extension d'indication
Meilleur profil de survie
Taux de réponse > 2nde ligne

PROFILE 1014 (2014): SSP 10,9 mois

Argument supplémentaire pour screening ALK dès diagnostic



TRAITEMENT DE 2^{NDE} LIGNE: CRIZOTINIB (XALKORI[©])

Juin 2014 : cibles masse LSD 24 mm, lésion péri bronchique pyramide basale 13 mm

Crizotinib 250 mg x 2/jour

Bilan à 5, 8, 11, 14 mois : **stabilité**

Bilan à 18 mois (janvier 2016) : **PROGRESSION** (+46 % lésions cibles, apparition lésion osseuse T12)

IRM rachis: atteinte bi-focale T12 et L1, pas d'atteinte intra-canalaire, pas de prise de contraste épidurale

Introduction biphosphonates

Décembre 2012
01 CT 6 cures
Maintenance
16 cures

Progression thoracique
Juin 2014

02 CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016


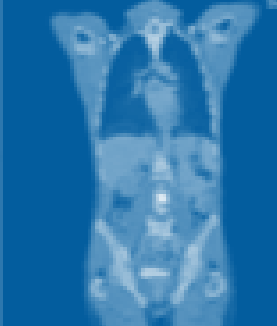

03

04

05

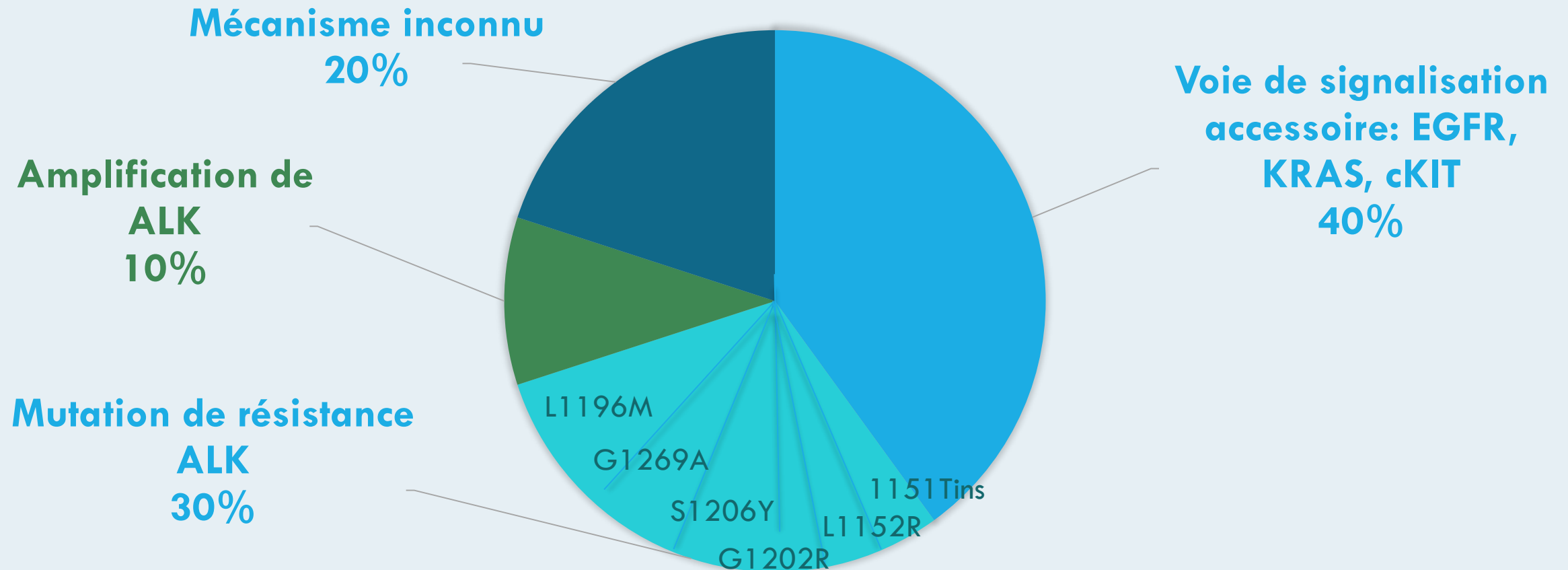
PROGRESSION SOUS CRIZOTINIB

1- Identifier le type de progression clinico-radiologique

Progression lente a/pauci-symptomatique Maintien du bénéfice clinique	Oligo-progression	Progression multi-site
		
<p>Poursuivre CRIZOTINIB jusqu'à la progression RECIST Surveillance rapprochée</p>	<p>*Progression cérébrale isolée: traitement local (RT stéréotaxique, exérèse) et maintien CRIZOTINIB si bonne tolérance et contrôle de la maladie extra-cérébrale</p> <p>*Progression extra-cérébrale isolée: traitement local moins accessible, discussion RCP</p>	<p>Stratégie séquentielle: iALK 2G CERITINIB ALECTINIB BRIGATINIB</p>

PROGRESSION SOUS CRIZOTINIB

2- Identifier le mécanisme biologique : résistances acquises



PROGRESSION SOUS CRIZOTINIB

3-Intérêt des re-biopsies?

Détection mutation de résistance mais émergence nouveaux iALK

- ❖ Actifs sur ALK et voies accessoires
- ❖ Actifs sur les mutations de résistance au CRIZOTINIB
- ❖ Meilleure pénétration hémato-encéphalique

4-Intérêt des biopsies liquides?

Non applicable en pratique

OUI

Recherche tumeur multiples contingents
Matériel exploitable
2^{ème} progression
Analyse NGS

NON

Patient traité par CRIZOTINIB et option traitement CERITINIB
Biopsie non accessible

CERITINIB (ZYKADIA[®]): iALK 2G

> 2^{ème} ligne

AMM: 2015

CBNPC ALK+ avancés après
échec CRIZOTINIB

CLINALK (2015): SSP 5,4 mois, mSG
18,7 mois

SSP cumulée CRIZO puis CERL: 17,4 mois

1^{ère} ligne

> CRIZOTINIB vs chimiothérapie

Bonne réponse cérébrale

EI ++ : diarrhées 85 %, nausées 69
%, vomissements 66 %

ASCEND 4 (2017), SSP 16,6 mois



TRAITEMENT DE 3^{ÈME} LIGNE: CERITINIB (ZYKADIA[©])

Janvier 2016

CERITINIB : 750 mg/j

Bilan à 2 mois (avril 2016): **réponse partielle**, -58 % des lésions

Avis cimentoplastie: disparition des rachialgies, indication
biopsie osseuse T12 et L1 seule mai 2016 (**2^{ème} PROGRESSION**)

→ **anapath négative**

Décembre 2012

01 CT 6 cures
Maintenance 16
cures

Progression thoracique
Juin 2014

02 CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016

03 CERITINIB

04

05



TRAITEMENT DE 3^{ÈME} LIGNE: CERITINIB (ZYKADIA[©])

Bilan à 7 mois (juillet 2016): **stabilité thoracique**, apparition lésion secondaire hémicérébelleuse droite 5 mm

Patiente asymptomatique

IRM cérébrale: 4 lésions infra-centimétriques (cérébelleuse droite, pariéto-occipitale droite, pariétales droites)

= **OLIGO-PROGRESSION CEREBRALE ISOLEE**

Décembre 2012
01 CT 6 cures
Maintenance 16 cures

Progression thoracique
Juin 2014

02 CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016

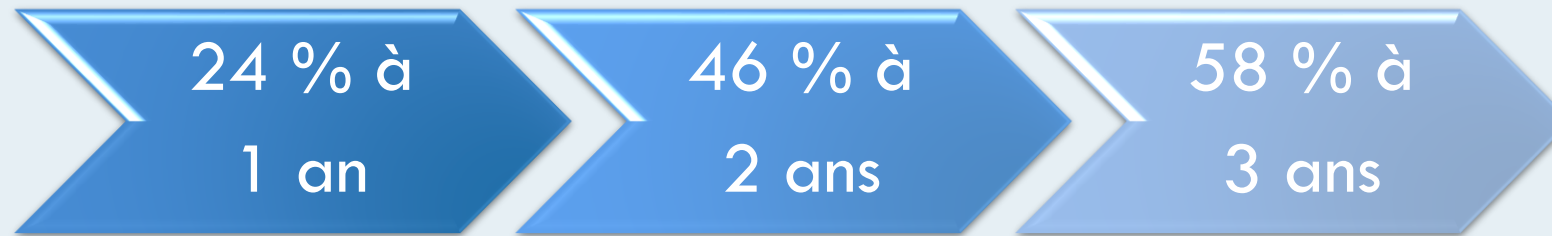
03 CERITINIB
7 M
Progression cérébrale
Juillet 2016

04

05

LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Augmentation incidence avec les lignes successives de traitement: incidence cumulative



Taux de contrôle plus faible: pénétration variable des TKI au niveau du SNC

Etude ALEX (2017): efficacité ALECTINIB > CRIZOTINIB

Importance du traitement local: neurochirurgie, radiothérapie stéréotaxique

Facteurs: symptomatologie, taille de la lésion, radiothérapie cérébrale préalable, pré-traitement par CRZ, réponse extra-cérébrale



LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Poursuite CERITINIB

Proposition traitement local:

-Avis Tours : radiothérapie stéréotaxique impossible

-Proposition EIT débutée en septembre 2016, 20 séances, 30 Gy

Bilan 11 mois (novembre 2016): stabilité cérébrale, progression thoracique quelques mm lésions connues

= **PROGRESSION LENTE ASYMPTOMATIQUE**

PS 1

Décembre 2012
01 CT 6 cures
Maintenance
16 cures

Progression thoracique
Juin 2014

02 CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016

Progression cérébrale
Juillet 2016

03 CERITINIB
7 M
11 M

Progression lente
Novembre 2016

04

05

ALECTINIB (ALECENSA[®]) : iALK 2G

> 2^{ème} ligne

Après CT et CRIZOTINIB

ALUR(2017): SSP 9,6 mois

2^{ème} ligne

ATU : 2017

> CRIZOTINIB tous groupes concernés en 1^{ère} ligne

Gain net si M+ cérébrale

J-ALEX(2017): NA vs 10,2 mois

ALEX(2017): NA vs 11 mois

**ATU en 2017: après échec
ou intolérance CRIZOTINIB**



TRAITEMENT DE 4^{ÈME} LIGNE: LORLATINIB iALK 3G

ATU ALECTINIB non disponible en France

Demande **ATU LORLATINIB 3^{ème} ligne** février 2017

Poursuite CERITINIB dans l'intervalle

Nausées matinales + apparition troubles mnésiques :
introduction corticothérapie orale, suspicion de **toxicité**
immédiate radiothérapie cérébrale

Scanner prématuré à J15: **stabilité** thoracique, régression
lésion cérébelleuse

Décroissance progressive de la corticothérapie





TRAITEMENT DE 4^{ÈME} LIGNE: LORLATINIB iALK 3G

Bilan 2 mois (avril 2017): **réponse partielle**

Bilan 5 mois (juillet 2017): **excellente réponse thoracique, réponse complète cérébrale**

Bilan 8 mois (octobre 2017): **majoration lésion LIG (8 mm vs 4 mm)**

Radiothérapie stéréotaxique impossible

Majoration troubles mnésiques + sd confusionnel

Décembre 2012
01
CT 6 cures
Maintenance 16 cures

Progression thoracique
Juin 2014

02
CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016

Progression cérébrale
Juillet 2016

03
CERITINIB
7 M
11 M

Progression lente
Novembre 2016

Février 2017

04
LORLATINIB
8 M

05

LORLATINIB: EFFETS INDÉSIRABLES

El rapportés par essai de phase II

Troubles du SNC :

- Ralentissement idéo-moteur, somnolence
- Troubles mnésiques: mémoire immédiate
- Désorientation temporo-spatiale, hallucinations visuelles

Hypercholestérolémie

Hyperglycémie



TRAITEMENT DE 4^{ÈME} LIGNE: LORLATINIB

DECLARATION PHARMACOVIGILANCE

IRM + avis neurologique: atrophie globale + hippocampique (maladie vasculaire ? Neuro-dégénérative sous jacente?)

Suspension LORLATINIB : régression partielle ralentissement idéo-moteur et troubles mnésiques

Accès ALECTINIB hors essai impossible: patiente non éligible

Demande **ATU BRIGATINIB**

Décembre 2012

01

CT 6 cures
Maintenance
16 cures

Progression thoracique
Juin 2014

02

CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016

03

CERITINIB
7 M
11 M

Progression cérébrale
Juillet 2016

Progression lente
Novembre 2016

Février 2017

04

LORLATINIB
8 M

TOXICITE SEVERE
Octobre 2017

05

TRAITEMENT DE 5^{ÈME} LIGNE: BRIGATINIB

Pause thérapeutique

Bilan 3 mois (février 2018): **PROGRESSION** thoracique et cérébrale occipitale

PL : hyperPie, pas d'argument pour MA

Mars 2018:

BRIGATINIB 90 mg/j puis 2/j

Bilan 1 mois (avril 2018): **PROGRESSION** thoracique et cérébrale

Décembre 2012

01 CT 6 cures
Maintenance
16 cures

Progression thoracique
Juin 2014

02 CRIZOTINIB
18 M

Progression multi-site
Janvier 2016

Progression cérébrale
Juillet 2016

03 CERITINIB
7 M
11 M

Progression lente
Novembre 2016

Février 2017

04 LORLATINIB
8 M

TOXICITE SEVERE
Octobre 2017

05 BRIGATINIB

EN CLAIR EN 2017

	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne
CRIZOTINIB	AMM	AMM	AMM
CERITINIB		AMM après échec CRIZOTINIB	
ALECTINIB		ATU après échec CRIZOTINIB	
LORLATINIB			ATU après échec CHIMIOThERAPIE / CRIZOTINIB / CERITINIB
BRIGATINIB		ATU après échec CRIZOTINIB et/ou CERITINIB et/ou ALECTINIB	

2018 ET DEMAIN...

ALECTINIB en 1ère ligne

Après **PROGRESSION**:

Poursuite + traitement local des oligo-progressions ?

LORLATINIB ?

BRIGATINIB ?

Re-biopsie ? Biopsie liquide ?

Nouveau profil de résistance ?

Associations? Anti HER2, VEGF



**MERCI
POUR VOTRE ATTENTION**