

# Les patients avec translocation ALK

Anne-Claire TOFFART

01/02/2018

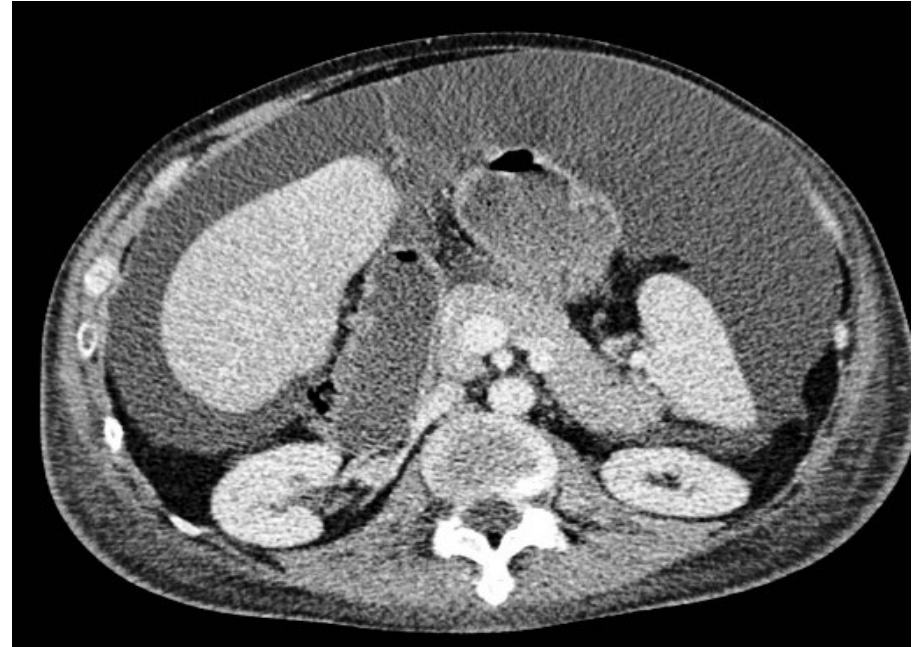
# Liens d'intérêt

- Liens d'intérêt : Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Vifor Pharma
- Liens d'intérêt en relation avec la présentation :  
Novartis, Pfizer, Roche

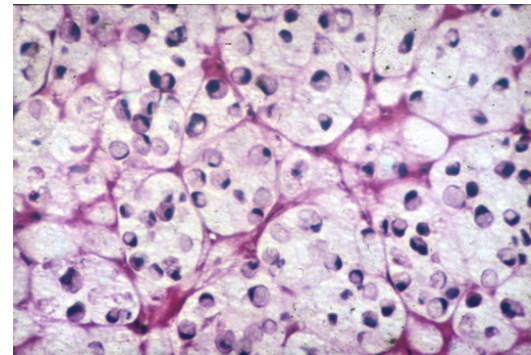
# Au travers l'histoire de 5 patients ALK+

- Particularités cliniques au diagnostic
- Diagnostic du réarrangement de *ALK*
- Réponse rapide et prolongée
- Les métastases cérébrales
- Conduite à tenir en cas de progression
- Nouvelles toxicités
- Place du pemetrexed et du bevacizumab

# Cas 1, Mr C 50 ans, non fumeur



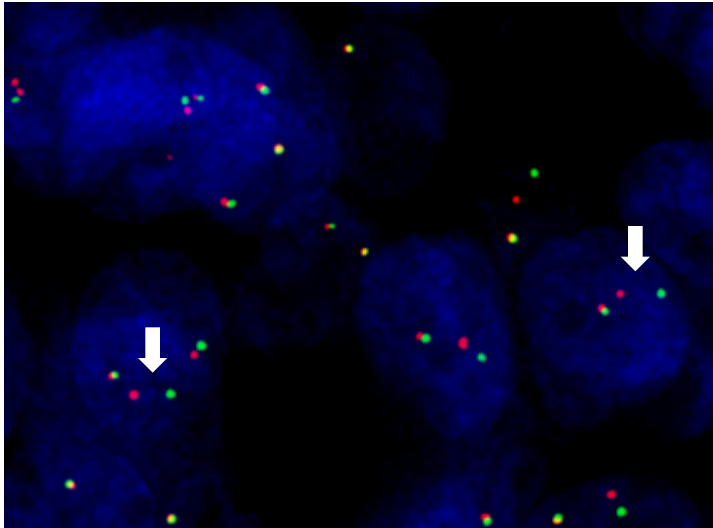
- Adénocarcinome avec cellules en bague à chaton



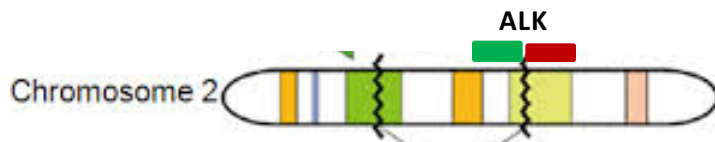
➤ Plateforme de biologie moléculaire

# Diagnostic du réarrangement ALK

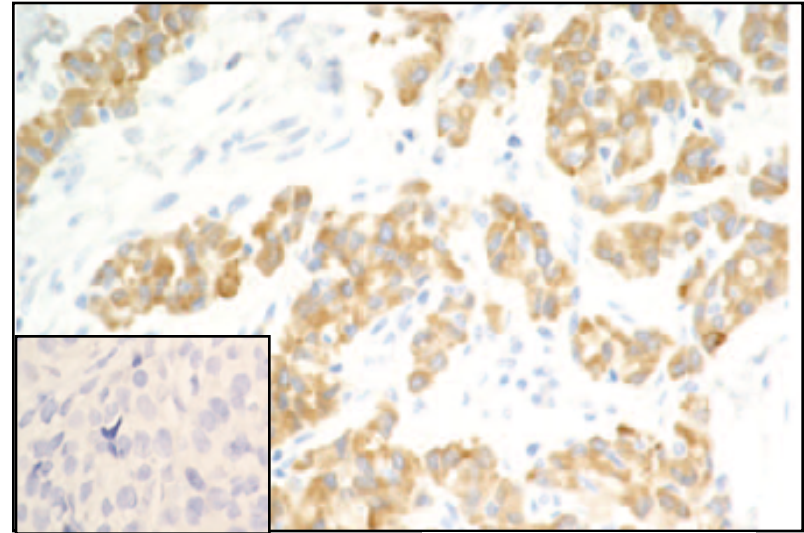
## Hybridation in situ : technique de référence



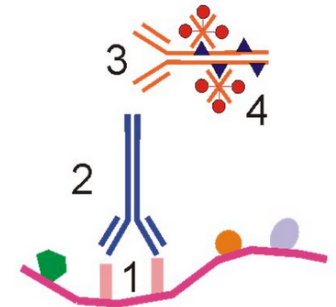
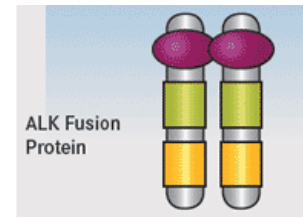
Sonde fluorescente *ALK*



## Immunohistochimie

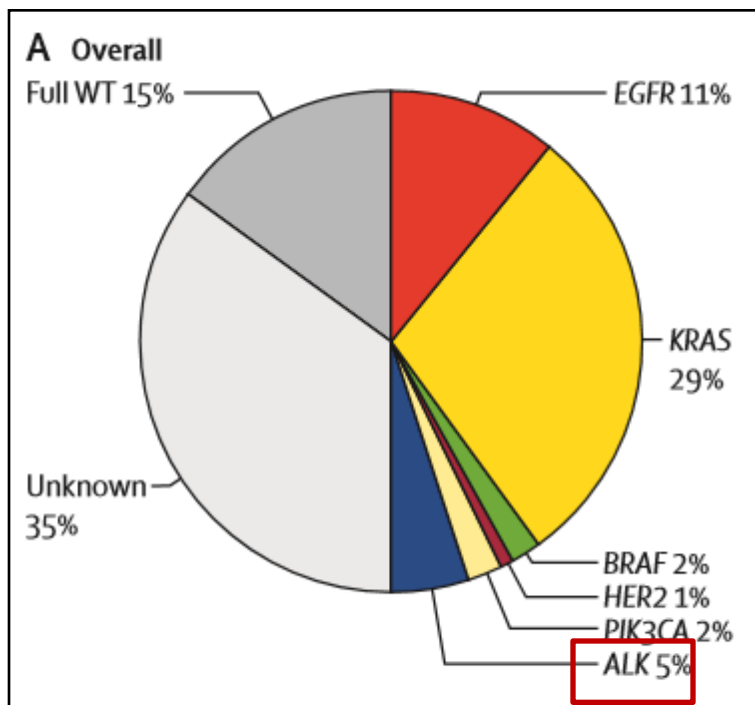


Anticorps anti-ALK



- Technique FISH:
  - Prélèvement comportant un nombre suffisant de cellules tumorales (**au moins 100 noyaux intacts**).
  - **Seuil de positivité de 15% de cellules réarrangées.**

# Caractéristiques épidémiologiques

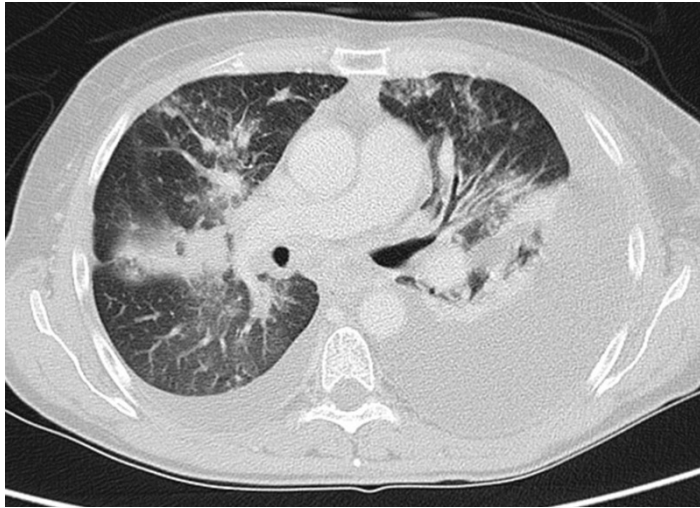


	ALK		
	Rearranged	Wild-type	Unknown
Number (%)	388 (2%)	7746 (41%)	10545 (56%)
Age (median)	61.2†	65.0†	65.1†
Sex‡			
Male	206 (53%)†	5016 (65%)†	6725 (64%)†
Female	180 (46%)†	2675 (35%)†	3766 (36%)†
Ethnic origin			
Asian	5 (2%)	38 (1%)	65 (2%)
Other	238 (98%)	3304 (99%)	4261 (98%)
Smoking history			
Never	116 (43%)†	697 (19%)†	960 (18%)†
Former			
Current	60 (22%)†	1422 (38%)†	2151 (41%)†

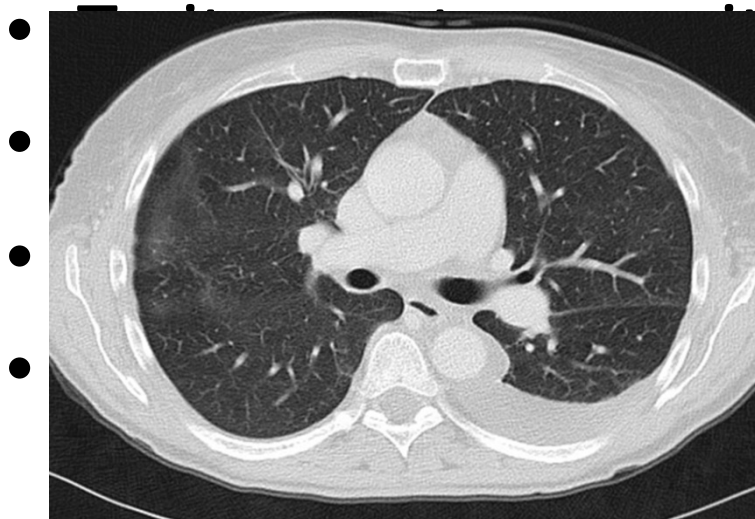
➤ Chez non fumeur, 14% de ALK+

# Cas 2, Mme P 56 ans

TDM du 06/01/2015



TDM du 26/02/2015



inib (ASCEND4)

ge e

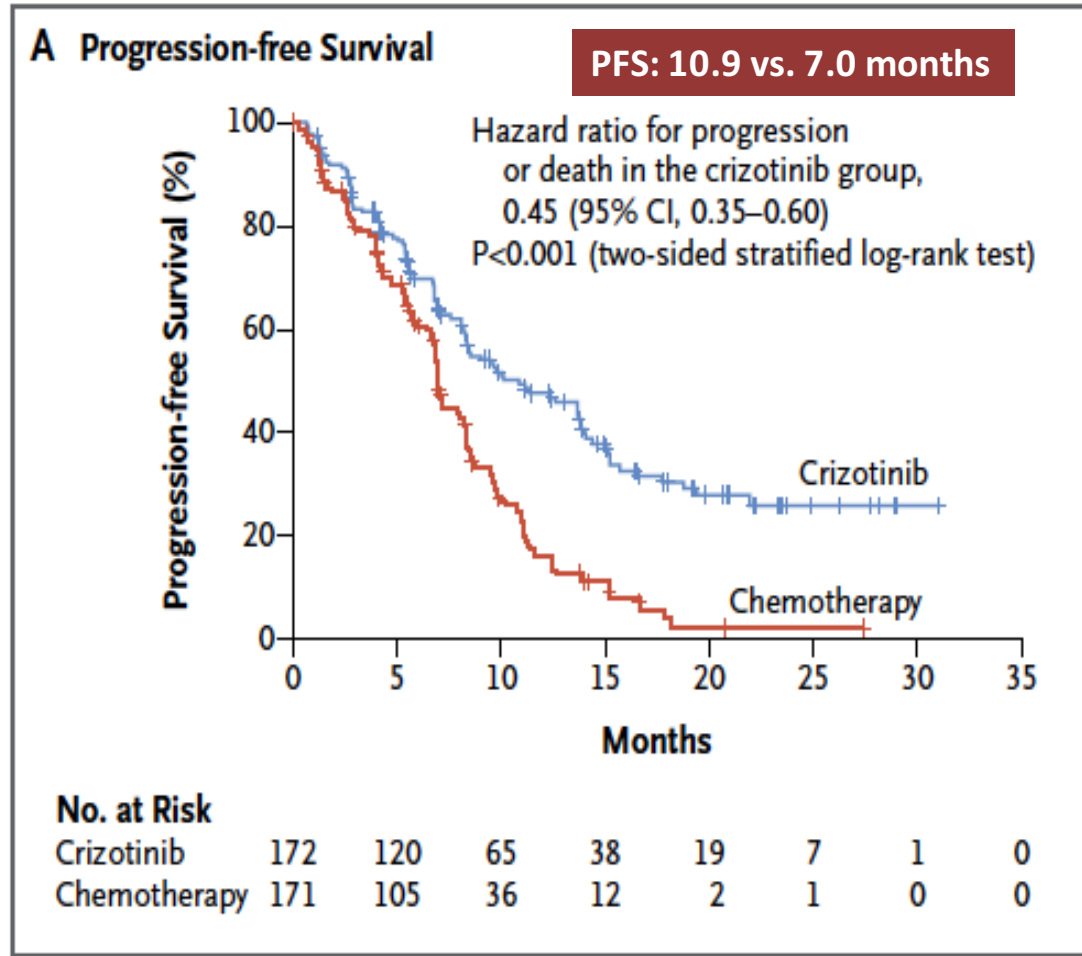
quill

du s



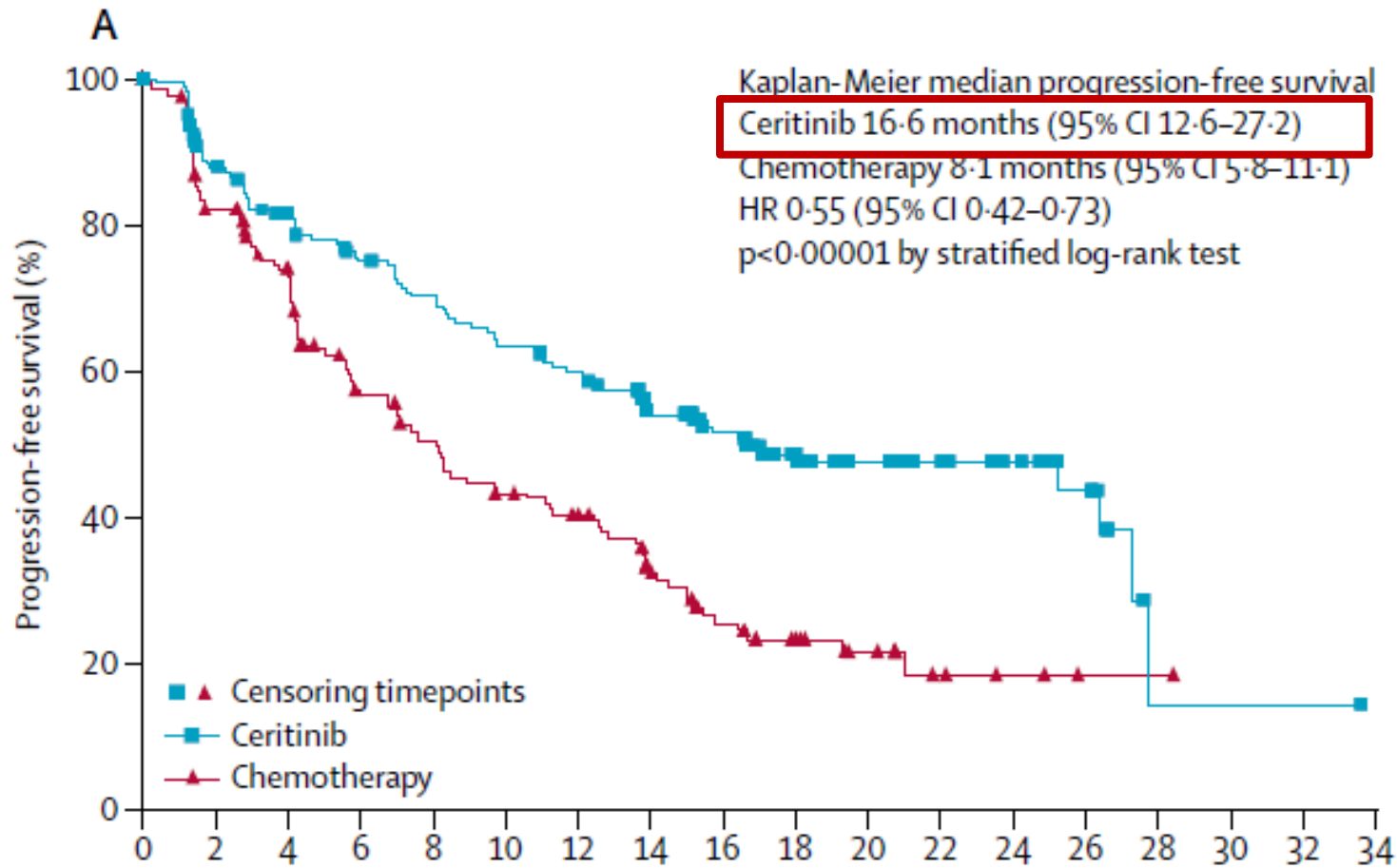


# 1<sup>ère</sup> ligne: crizotinib, PROFILE 1014



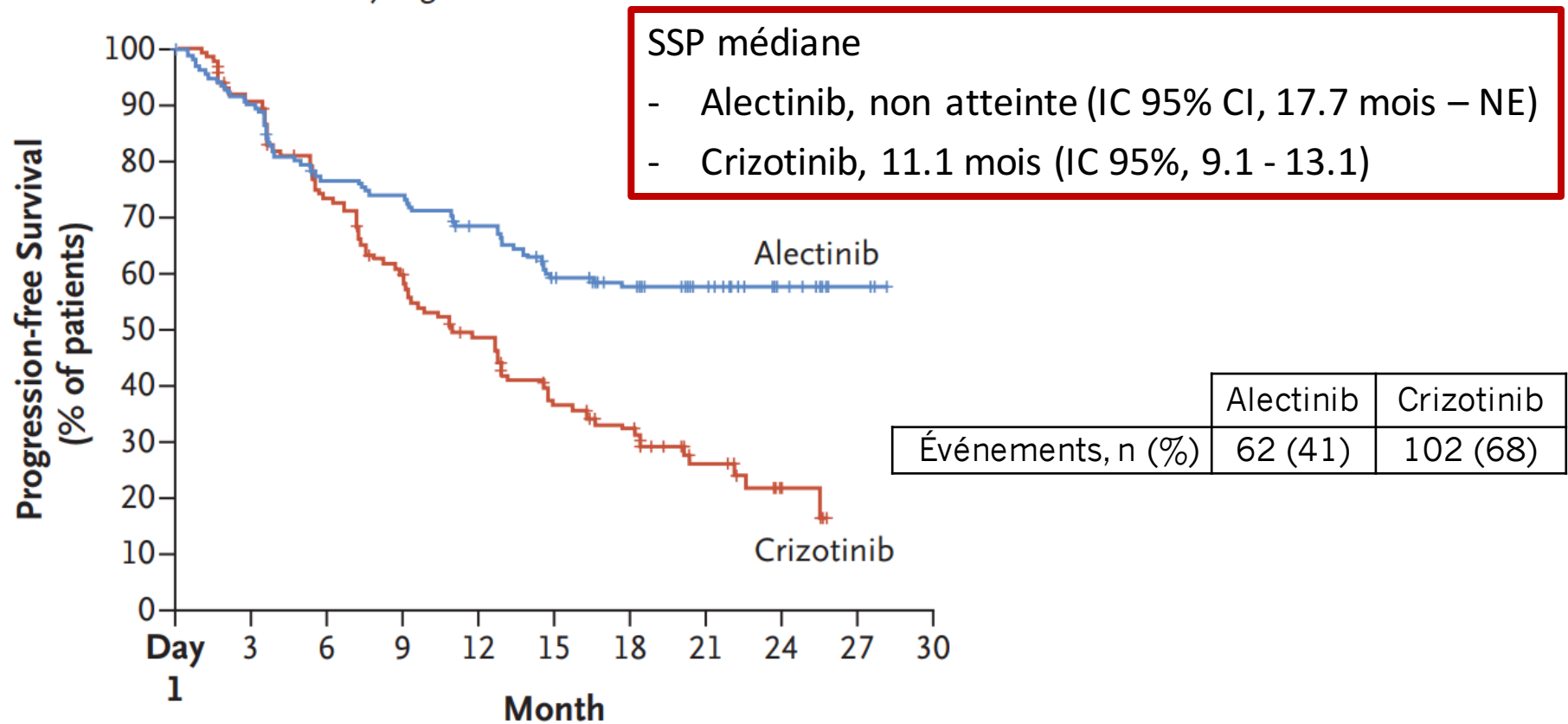


# 1<sup>ère</sup> ligne: ceritinib, ASCEND-4



# 1<sup>ère</sup> ligne: alectinib, ALEX

Hazard ratio for disease progression or death,  
0.47 (95% CI, 0.34–0.65)  
P<0.001 by log-rank test



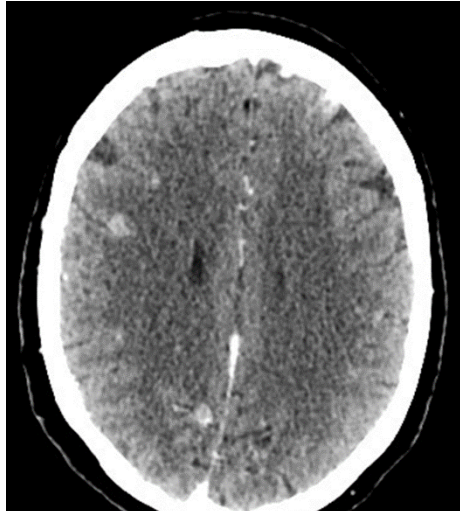
## No. at Risk

Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	

# Cas 3

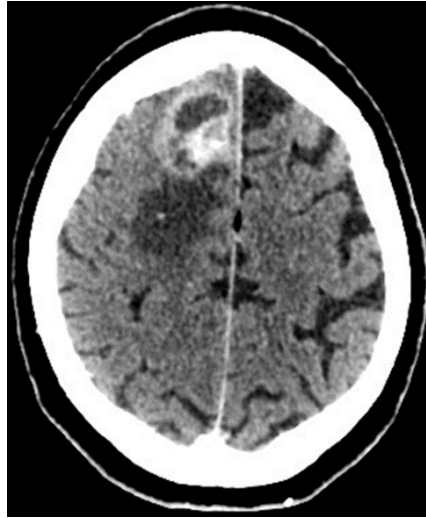
12/2015

RTc + poursuite crizo



Sous crizotinib depuis 09/2015

07/2016



Ceritinib

09/2016

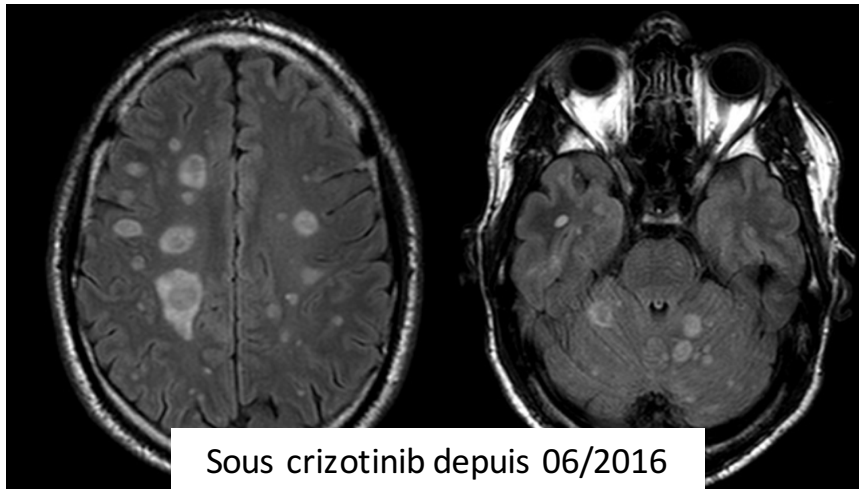


# Cas 4

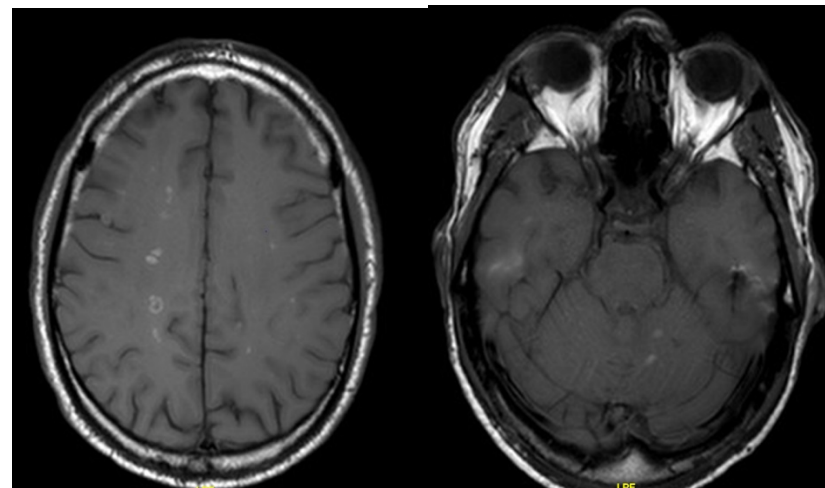
10/2017

Alectinib (ATALK)

12/2017

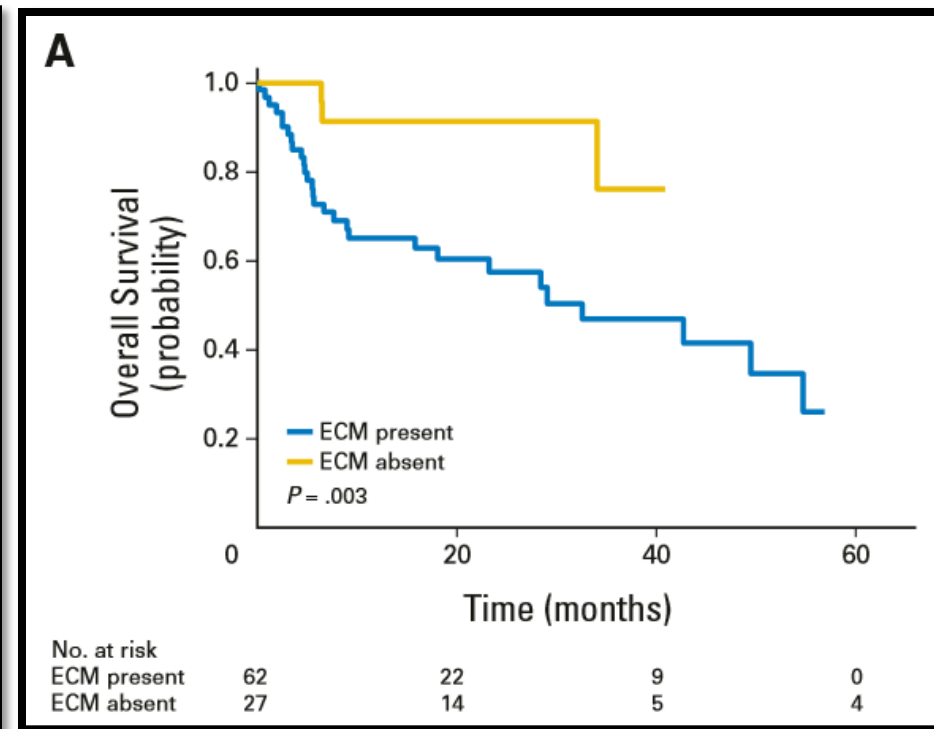
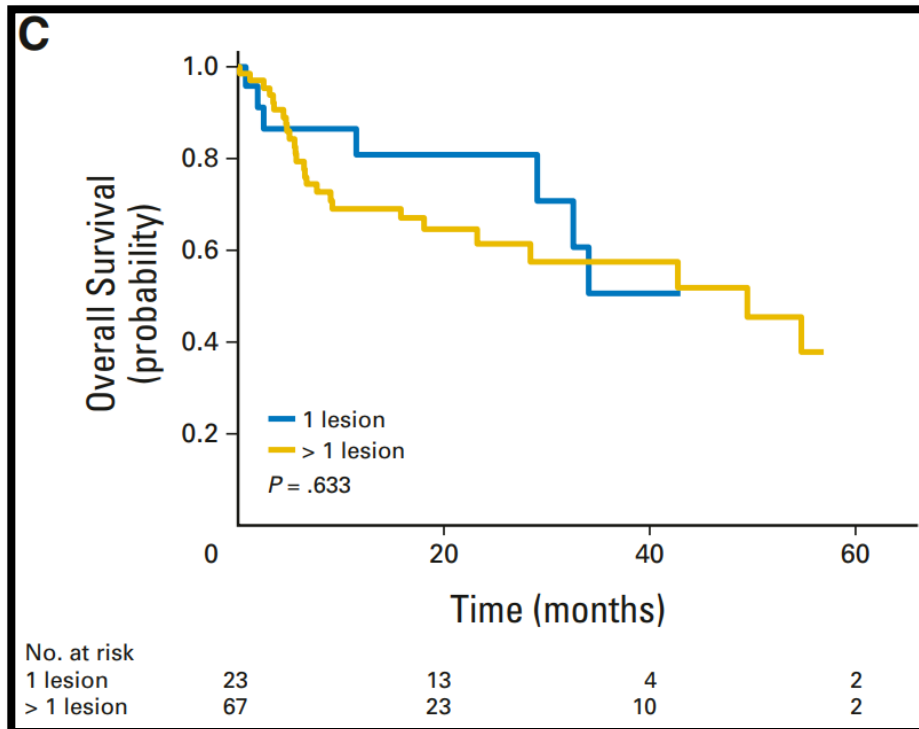


Sous crizotinib depuis 06/2016

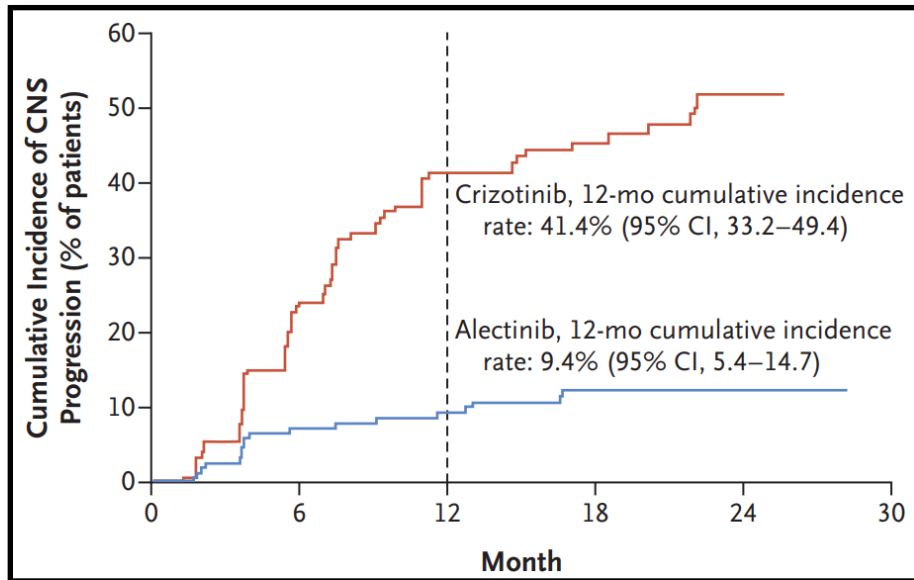


# ALK+ et métastases cérébrales

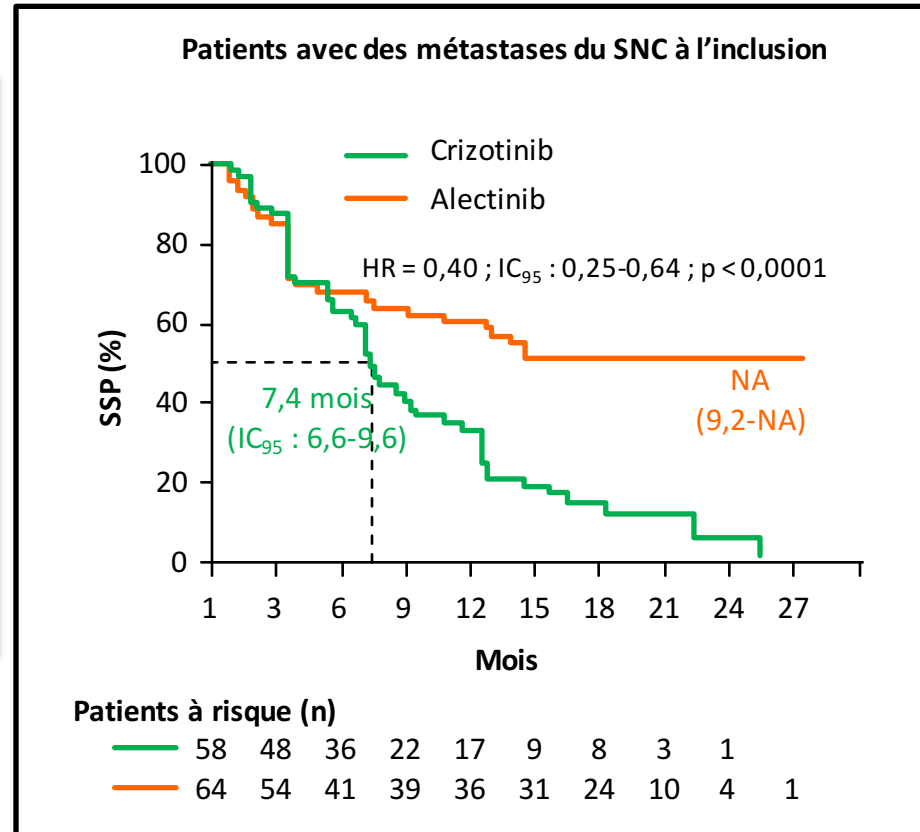
- SNC 1<sup>er</sup> site de progression chez 46% des patients, seul site chez 40%
- Étude rétrospective sur 90 patients ALK+ avec métastases cérébrales



# Métastases cérébrales, ALEX



Peters, et al. *N Engl J Med* 2017

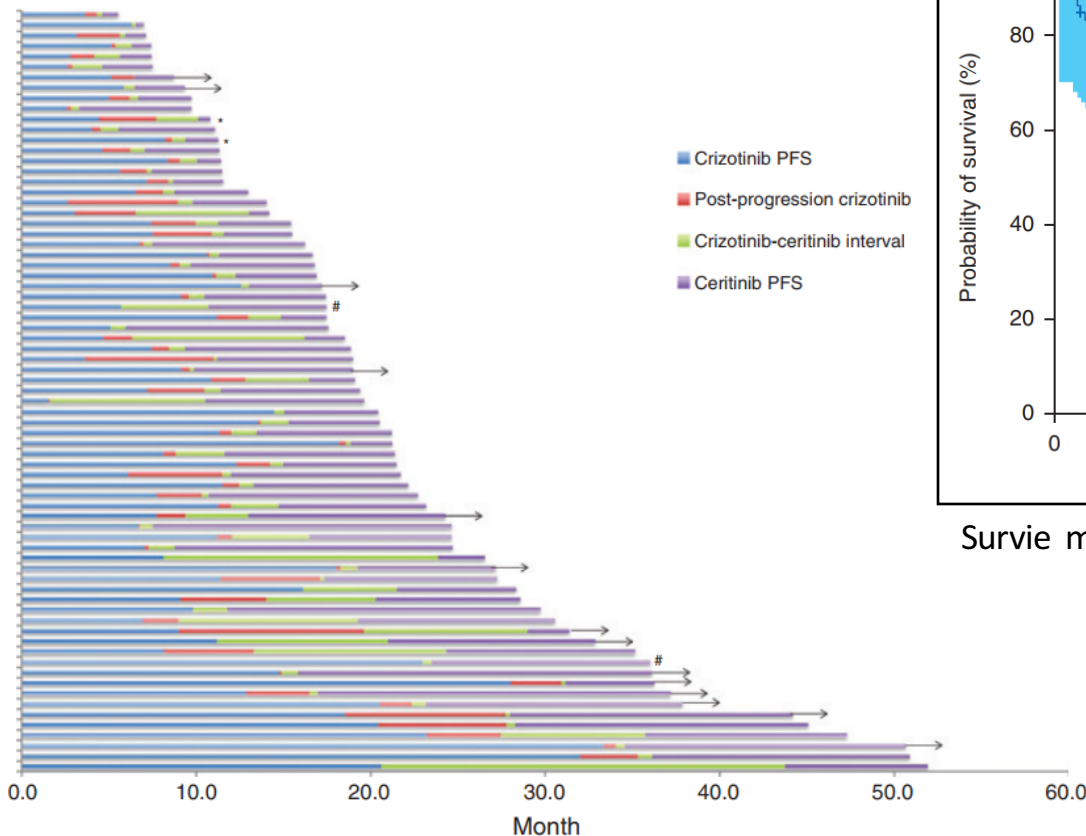


ESMO 2017 - D'après Gadgeel S et al., abstr. 12980\_PR, actualisé  
D'après la lettre du cancérologue

# Poursuite du crizotinib après progression RECIST

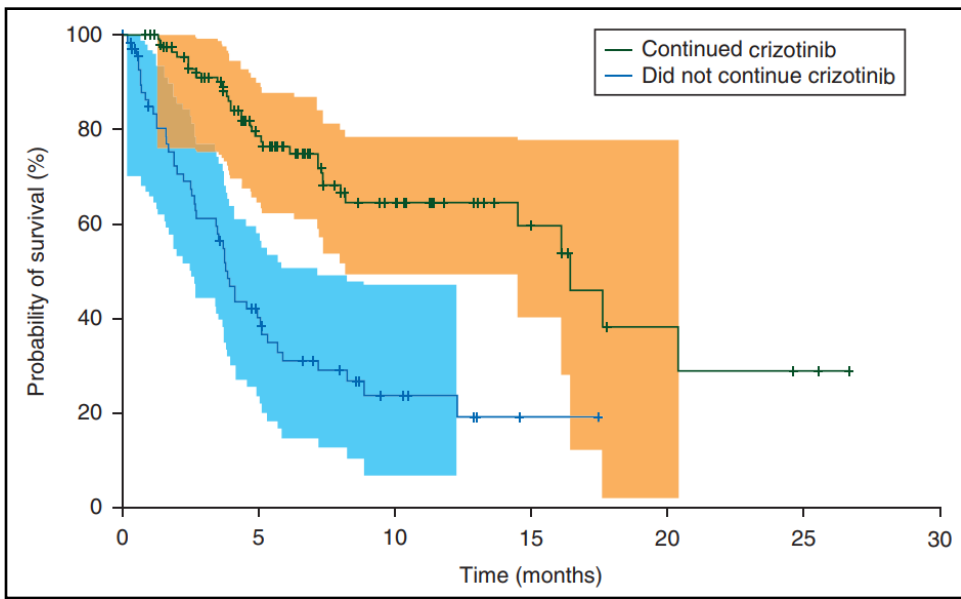
- 73 patients traités par crizotinib puis ceritinib
- 73% des patients en progression continuent le crizotinib (durée médiane de 3,1 mois)

- Poursuite du crizotinib après progression RECIST PROFILE 1001 et 1005



Gainor et al. *Clin Cancer Res* 2015

Survie globale à partir du début du crizotinib



Survie médiane: Poursuite crizotinib, 29,6 mois (23,1-NR)  
Arrêt du crizotinib, 10,8 mois (2,9-14,7)

Ou S-HI et al. *Ann Oncol* 2014

# Mécanismes de résistance après ITK anti-ALK

A

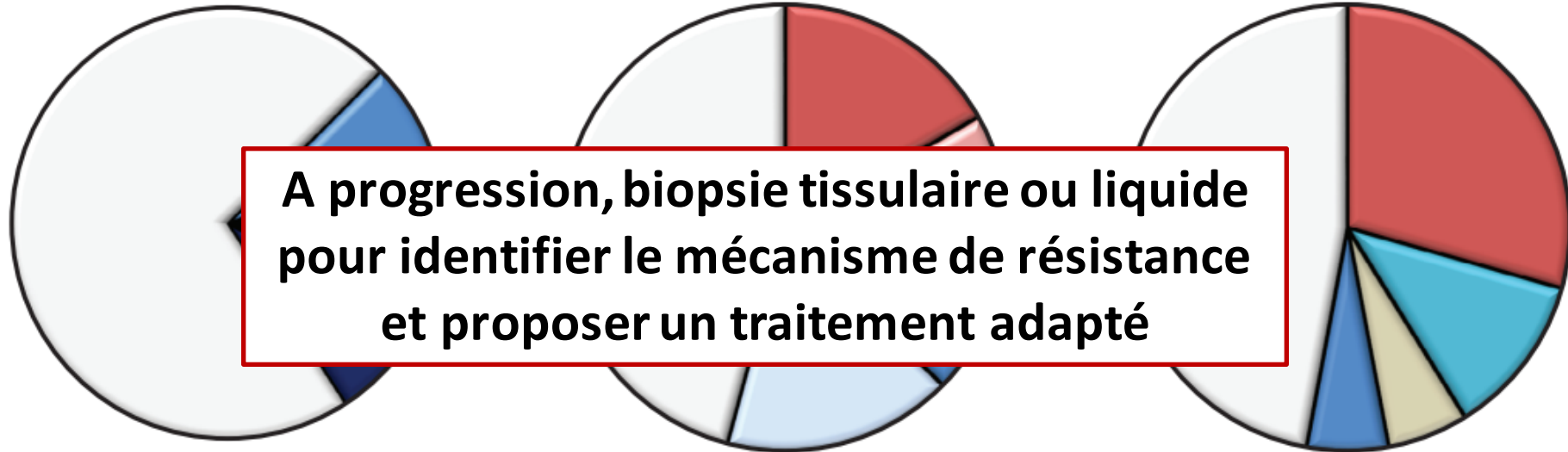
Crizotinib-resistant specimens  
N = 55

B

Ceritinib-resistant specimens  
N = 24

C

Alectinib-resistant specimens  
N = 17



L1196M

G1269A

C1156Y

I1171T/N/S

ALK WT

G1202R

G1202del

F1174C/L

V1180L

S1206Y

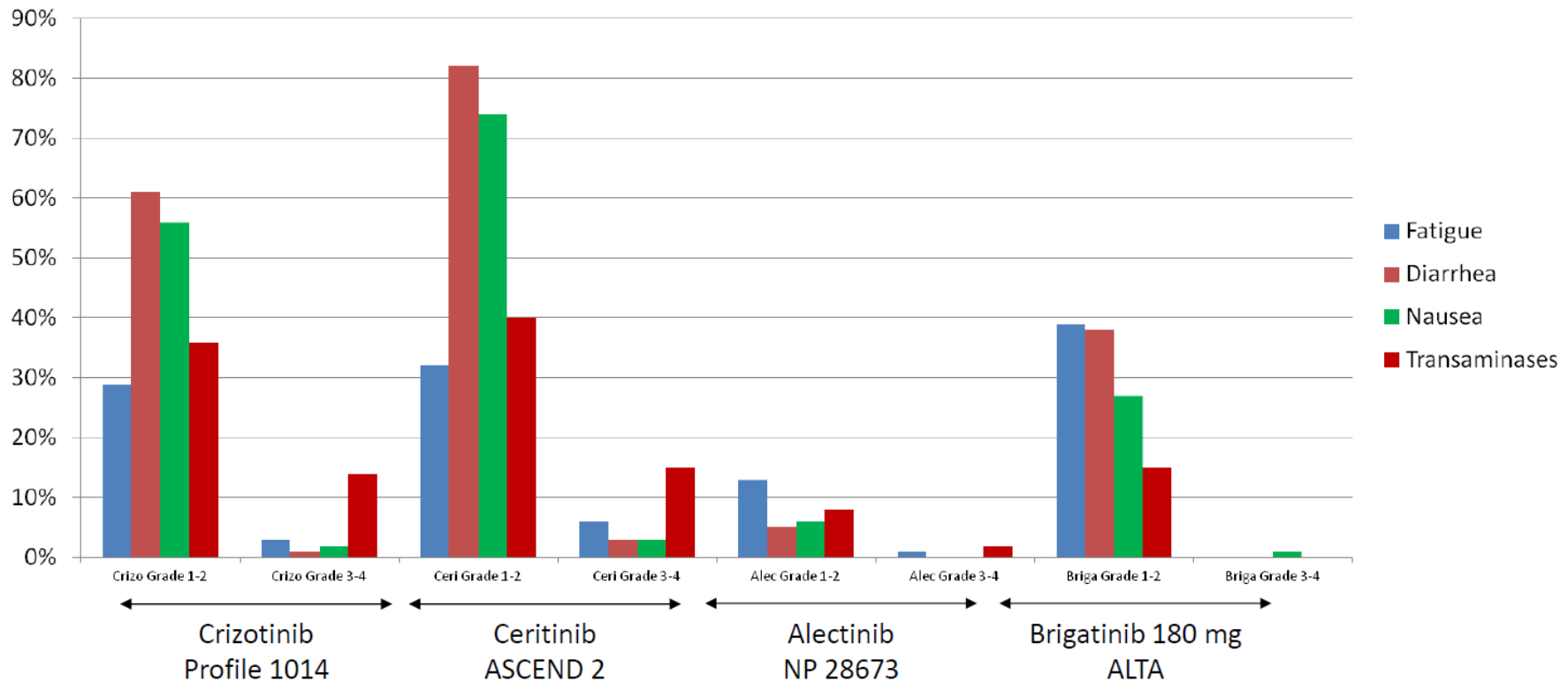
E1210K

≥ 2 ALK mutations<sup>a</sup>

ALK amplification<sup>b</sup>



# Toxicités des ITK de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération



Solomon et al. N Engl J med 2014

Felip et al. ASCO 2015

Ou et al. ASCO 2015

# Cas 5, Mme C 92 ans

## Toxicité du lorlatinib

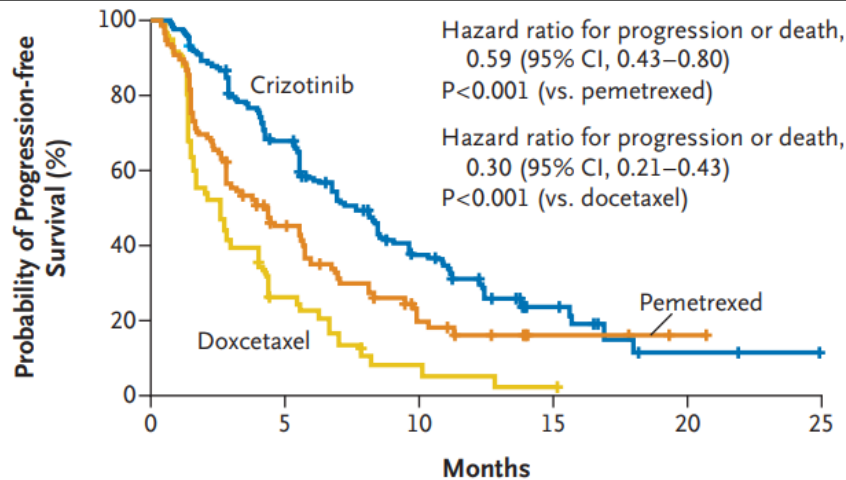
	Grade 1–2	Grade 3
Hypercholesterolaemia*	32 (59%)	5 (9%)
Hypertriglyceridaemia*†	18 (33%)	3 (6%)
Peripheral oedema	21 (39%)	0
Peripheral neuropathy*	21 (39%)	0
Cognitive effects*	12 (22%)	1 (2%)
Speech effects*	10 (19%)	0
Lipase increased†‡	7 (13%)	2 (4%)
Weight increased	6 (11%)	3 (6%)
Fatigue	8 (15%)	0
Mood effects*	8 (15%)	0
Amylase increased†‡	7 (13%)	0
AST increased	6 (11%)	1 (2%)
Constipation	7 (13%)	0
Tinnitus	7 (13%)	0
Vision disorder*	7 (13%)	0
Oedema	6 (11%)	0
Nausea	6 (11%)	0

Data are n (%). Two (4%) of 54 patients had grade 4 hypercholesterolaemia events. No grade 5 treatment-related adverse events were reported.

- 08/2016, 2<sup>ème</sup> ligne **ATU lorlatinib** 100 mg/J
- **A 3 semaines, dysarthrie et ralentissement psychique.**  
TDMc normale  
Parallèlement, **cauchemars++** et **confusion** occasionnelle  
Diminution lorlatinib à 75 mg/J.  
En 4 jours, disparition des symptômes
- 02/2017, **LDL-C 4.36 g/l**, TG 3.52 g/l,  
Introduction atorvastatine 40 mg  
Normalisation du bilan lipidique
- 09/2017, AVC sans séquelle. LDL-C 4 g/L.  
Majoration atorvastatine à 80 mg  
Normalisation du bilan lipidique

# Intérêt du pemetrexed et du bevacizumab

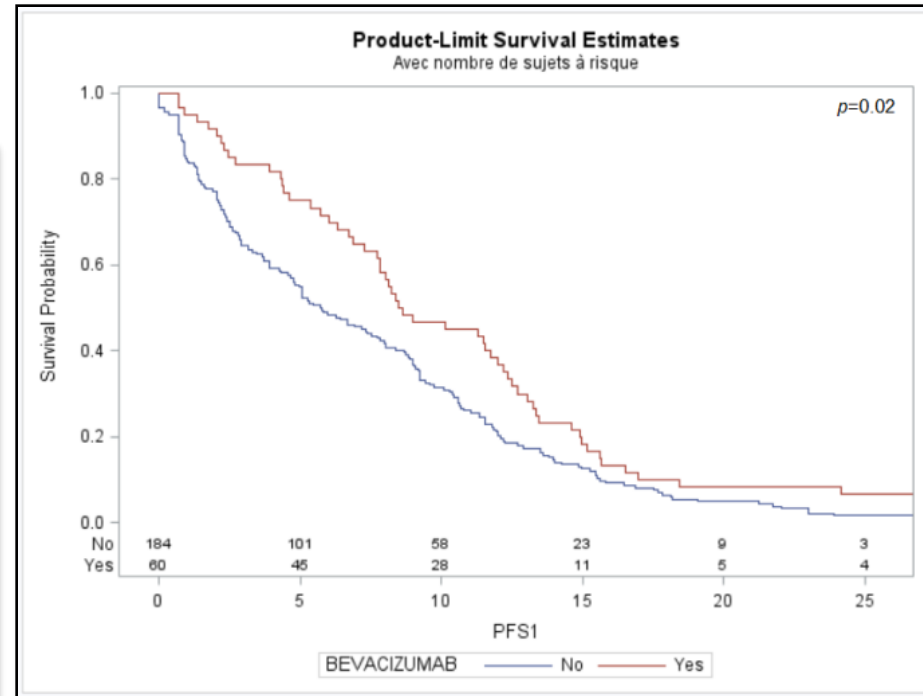
PROFILE 1007



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	172	93	38	11	2	0
Pemetrexed	99	36	2	3	1	0
Docetaxel	72	13	3	1	0	0

Shaw, et al. *N Engl J Med* 2013

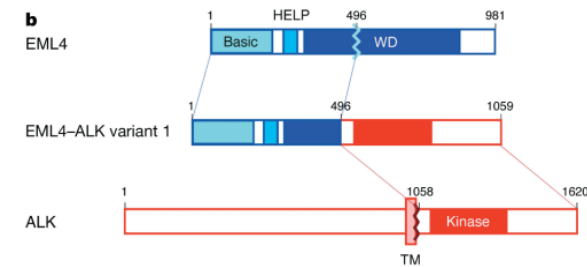
IFCT 13-02 CLINALK



PFS	pCT-BEVA (N=60)	pCT (N=184)
Evènements, n (%)	60 (100)	184 (100)
Median (95% CI), mois	8.6 (7.3-12.0)	5.8 (4.7-7.7)
Log-rank p-value = 0.026		

Duruisseaux, et al. *CPLF* 2017

# Les patients ALK+



- Atteinte des séreuses
- Présentation initiale souvent grave
- Diagnostic par IHC/FISH
- 1<sup>ère</sup> ligne crizotinib et ceritinib. En attente de l'alectinib
- Progression cérébrale ++
- A progression, biopsier pour comprendre mécanisme de résistance et adapter lignes ultérieures
- A progression: ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib
- Intérêt pemetrexed et bevacizumab

# Cas 6, Mr R 47 ans en 2009

