

# E SE? UMA EXPLORAÇÃO PRÁTICA SOBRE COMO INDIVIDUALIZAR CUIDADOS CLÍNICOS EM CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) AVANÇADO E ALK-POSITIVO

<http://medscape.org/spotlight/alk-positive-nscl-portuguese>

**Justin Gainor, MD:** Olá, sou Justin Gainor, oncologista médico da Harvard Medical School no Massachusetts General Hospital em Boston, [Massachusetts,] EUA.

**Ben Solomon, MD:** E eu sou Ben Solomon, oncologista médico do Peter MacCallum Cancer Center em Melbourne, Austrália.

**Rasheda Persinger, NP:** E eu sou Rasheda Persinger, enfermeira chefe do Johns Hopkins Sidney Kimmel Cancer Center em Washington, DC.

**Dr. Gainor:** Bem-vindo a este programa intitulado "E se? Uma exploração prática sobre como individualizar cuidados clínicos em câncer de pulmão de não pequenas células avançado e ALK-Positivo". Hoje vamos discutir o seguinte relacionado ao câncer de pulmão avançado ALK (quinase do linfoma anaplásico) positivo. Em primeiro, alinhando a seleção do tratamento para o paciente individual, segundo, manejando eventos adversos e terceiro, colaborando como parte da equipe multidisciplinar.

De um modo geral, definimos 3 gerações diferentes de inibidores de ALK - inibidores de ALK de primeira geração, segunda geração e terceira geração. O medicamento típico de primeira geração é o crizotinibe. Temos 3 medicamentos de segunda geração aprovados pela Food and Drug Administration (FDA): alectinibe, brigatinibe e ceritinibe. E temos 1 medicamento de terceira geração aprovado pela FDA, lorlatinibe. Agora, quando olhamos para as diretrizes de prática clínica, tanto a European Society for Medical Oncology quanto a National Comprehensive Cancer Network divulgaram diretrizes de prática relacionadas ao câncer de pulmão ALK-positivo. E vemos realmente uma superabundância, certo? Temos 5 diferentes terapias direcionadas aprovadas para este subconjunto molecular único de câncer de pulmão. Então, como decidimos qual é o agente e a sequência ideais para nossos pacientes?

Bem, apesar das 3 gerações diferentes, agora temos uma abundância de estudos randomizados de fase 3 que ajudaram a orientar nossa seleção de tratamento, e isso é realmente o que informa essas diretrizes. Atualmente, existem 2 estratégias dominantes em ambos os conjuntos dessas diretrizes para o manejo de primeira linha do câncer de pulmão ALK-positivo. Uma estratégia é começar com um inibidor de ALK de segunda geração, como alectinibe ou brigatinibe. Destacamos esses agentes devido ao equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade. E, começando com esses agentes e após a progressão da doença, é preciso observar se há progressão sistêmica da doença, ou seja, uma progressão mais ampla, ou se é uma progressão isolada em um único local. Quando se trata de um único local da doença,

geralmente usamos terapias ablativas locais e continuamos a terapia direcionada, enquanto quando há uma progressão mais ampla da doença, normalmente passamos para um inibidor de ALK subsequente, como lorlatinibe, nesse cenário.

Uma abordagem alternativa é começar com o inibidor de terceira geração lorlatinibe, e isso é realmente baseado no estudo CROWN de fase 3. E nesse estudo, o lorlatinibe foi superior ao agente de primeira geração crizotinibe. Portanto, essa é outra estratégia sobre a qual falaremos hoje.

Após a progressão com lorlatinibe, acho que agora essa é mais uma zona livre de dados, onde ainda estamos aprendendo quais são os mecanismos de resistência e qual é a estratégia ideal. Mas eu diria que usaríamos uma estrutura semelhante, que é essa progressão isolada, ou oligoprogressão, ou é uma progressão mais sistêmica? No cenário da oligoprogressão, normalmente trataríamos com terapia ablativa local.

Assim, com esse pano de fundo, passaremos a uma discussão prática de como individualizar o atendimento, e faremos isso com um estudo de caso. Nosso caso é o de uma advogada de 52 anos. Ela nunca fumou e tem um histórico médico de obesidade e procurou um otorrinolaringologista por causa de 2 meses de rouquidão. Como parte de sua avaliação, ela foi submetida a uma laringoscopia, que revelou paralisia unilateral das pregas vocais. Com base nisso, uma tomografia computadorizada do tórax e pescoço foi realizada, seguida por uma tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) com base nos achados iniciais da TC. E eu mostrei o PET-CT aqui. Portanto, descobriu-se que essa paciente tinha avidéz acentuada de fluorodesoxiglicose (FDG) de linfonodos mediastinais muito centrais e não pode ser totalmente apreciado neste PET. No entanto, se você observar atentamente a imagem da direita, há uma área suspeita de metástase pleural.

Portanto, essa paciente foi submetida a uma cirurgia toracoscópica videoassistida para confirmar a presença de doença metastática. E nesse procedimento, descobriu-se que ela tinha várias placas brancas pequenas e sésseis em toda a pleura. A patologia confirmou adenocarcinoma metastático consistente com um câncer de pulmão primário e que, com base nas imunocolorações, era fator de transcrição da tireoide 1 (TTF-1) positivo, napsin A positivo. E em nossa instituição, realizamos a imuno-histoquímica para ALK e, neste caso, a imuno-histoquímica para ALK foi positiva. No entanto, também enviamos o sequenciamento de próxima geração (NGS) direcionado, que confirmou uma EML (sigla em inglês para echinoderm microtubule-associated protein-like 4) para a fusão ALK, uma variante 1, bem como uma mutação p53. Então, vou fazer uma pausa por um segundo e perguntar ao Ben, qual é sua estratégia típica de testes moleculares em sua instituição?

**Dr. Solomon:** Acho que essa é uma pergunta muito importante, Justin. Acho que é fundamental identificar os drivers moleculares em pacientes para que possamos colocá-los no tratamento ideal. Portanto, a abordagem de testes para garantir que os tumores tenham testes adequados para os drivers moleculares antes de iniciar a terapia é fundamental. Usamos uma abordagem semelhante. Usamos imuno-histoquímica para ALK, ligante de morte programada 1 (PD-L1), cujos resultados obtemos praticamente ao mesmo tempo, obtemos a histologia e o diagnóstico e depois fazemos, como você, um painel direcionado.

Agora, a prática varia em todo o país, mas acho importante que os médicos saibam o que seus laboratórios fazem e certifiquem-se de que sejam feitos testes para os tratamentos disponíveis.

E eu acho que há valor na abordagem de fazer a imuno-histoquímica, bem como os painéis direcionados, ou também o sequenciamento de próxima geração, porque pode haver atrasos na obtenção dos resultados do NGS, enquanto a imuno-histoquímica, recebemos de volta rapidamente e, no caso da ALK, é muito confiável. A forte positividade da imuno-histoquímica da ALK é um bom indicador da presença de um rearranjo da ALK.

**Dr. Gainor:** Acho que esse é um ponto importante, e é por isso que parte do nosso fluxo de trabalho é fazer a imuno-histoquímica. Rasheda, eu queria saber suas perspectivas. Esse é um período cheio de ansiedade para nossos pacientes, e você também os conhecerá desde o início. Você pode nos contar um pouco sobre como aconselha os pacientes sobre o papel dos testes moleculares, especialmente durante esse período de espera?

**Rasheda Persinger:** Com certeza. O que eu descobri que tem sido muito benéfico para os pacientes é entender porque estamos esperando, certo? Porque para os pacientes, eles têm um diagnóstico de câncer de pulmão, há alguma suspeita de que possa haver um estágio IV, ou de que se tornará metastático, e é nisso em que eles realmente se concentram, por que não começaram o tratamento ontem. Portanto, nosso papel, não apenas como enfermeiro clínico, como enfermeiro coordenador ou como enfermeiro navegador, nossa função é garantir que tenhamos uma comunicação aberta com os pacientes para garantir que eles entendam, em seus termos, por que é importante para obter este exame e perfil molecular completo e por que precisamos disso para garantir a terapia ideal.

**Dr. Gainor:** Ok. Voltando ao nosso caso. Portanto, essa paciente foi submetida à conclusão de seus estudos de estadiamento, que incluíam uma ressonância magnética cerebral, que mostrou múltiplas lesões intracranianas consistentes com metástases. A maior lesão tinha 1,7 centímetros com leve hiperintensidade de alargamento circundante. Devo acrescentar que essa paciente não era sintomática na época.

Então, Ben, essa é uma paciente recém-diagnosticada com câncer de pulmão ALK-positivo e metástases no sistema nervoso central (SNC), e sabemos que há uma fusão ALK. Como você abordaria essa paciente em um cenário de primeira linha?

**Dr. Solomon:** Sim, então as metástases cerebrais são um problema realmente importante para pacientes com câncer de pulmão em geral. Elas têm um impacto tremendo nos pacientes, não apenas em termos de sintomas, mas em termos de consequências funcionais sobre o que eles podem fazer em termos de, por exemplo, dirigir, buscar os filhos na escola. Portanto, pensar em como lidar com metástases cerebrais é uma parte e um componente realmente essencial de nosso gerenciamento. No contexto do câncer de pulmão com rearranjo ALK, temos a sorte de que os medicamentos que temos sejam muito ativos no cérebro, e isso se aplica em particular aos inibidores de segunda e terceira geração. Então, em primeiro lugar, eu diria que o estadiamento, incluindo imagens do cérebro, idealmente com uma ressonância magnética, é uma parte importante da avaliação dos pacientes. E então, se você encontrar metástases cerebrais, é importante uma estratégia adequada para lidar com a doença.

Agora, no contexto de que, antes das terapias eficazes que temos agora, os pacientes faziam radioterapia cerebral total para metástases múltiplas. E esse tratamento é um tratamento que tem toxicidades tanto a curto prazo, mas também a longo prazo. E esse é um tratamento do

qual realmente nos afastamos com essas novas terapias realmente eficazes. Portanto, acho que uma parte importante da seleção do tratamento é colocar o paciente, colocá-lo em um tratamento que tenha 70% a 80% de chance de causar uma resposta, uma resposta significativa, às vezes até uma resposta completa no cérebro. E esse seria o meu passo inicial.

Eu, como parte da equipe multidisciplinar, falaria com meus colegas de radioterapia, colegas de oncologia sobre o paciente. E eu planejava repetir o exame de imagem logo no início do tratamento, 6 ou 8 semanas, para ter certeza de que as coisas estavam indo na direção certa em termos do SNC.

**Dr. Gainor:** E qual agente você escolheria?

**Dr. Solomon:** Então, acho que temos uma escolha de agentes. Temos bons dados de eficácia no SNC para alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe. E pensando apenas nos dados que temos dos ensaios sobre a atividade de penetração no SNC no cérebro, sinto que o alectinibe e o brigatinibe são praticamente equivalentes em termos de eficácia. Lorlatinibe pode ser um pouco mais eficaz em termos de penetração no SNC, e sabemos que lorlatinibe também pode ser eficaz em tumores que progrediram após alectinibe e brigatinibe. Então, acho que se fosse pensar no agente mais eficaz para o SNC, eu pensaria no lorlatinibe. Mas eu também acrescentaria que o alectinibe e o brigatinibe são ambos muito bons no cérebro.

**Dr. Gainor:** Ótimo. E com que rapidez você vê as respostas? Você disse para obter uma imagem repetida em um intervalo curto, o que seria isso?

**Dr. Solomon:** Sim, então o fantástico sobre esses agentes é que eles funcionam muito rapidamente, e sabemos que, na doença extracraniana, os pacientes podem obter alívio dos sintomas poucos dias após o início do tratamento. E descobertas semelhantes, coisas semelhantes também acontecem no cérebro. Acredito que um exame, mesmo com 6 semanas, provavelmente mostrará evidências de uma resposta nesse cenário. E os pacientes que apresentam sintomas provavelmente se sentirão melhor muito mais rápido, mais rápido do que isso.

**Dr. Gainor:** Ótimo. E então, um paciente como esse normalmente seria discutido em seu conselho multidisciplinar de tumores?

**Dr. Solomon:** Com certeza. Eu acho que é fundamental que os pacientes sejam discutidos e acho que isso se torna ainda mais importante. O paciente que você descreveu era assintomático, mas às vezes as coisas podem ser realmente muito complicadas com lesões maiores, lesões causando sintomas. E acho que a contribuição de toda a equipe, incluindo os neurocirurgiões, os oncologistas de radiação, bem como os oncologistas médicos e os enfermeiros, é fundamental.

**Dr. Gainor:** Então Rasheda, mencionamos, Ben mencionou o lorlatinibe como um agente particularmente penetrante no SNC que ele consideraria no cenário de primeira linha para esse paciente. Quando você se encontra com um paciente e vai iniciar o lorlatinibe, o que você diz aos pacientes? Como você descreve a logística da administração, mas também o que eles podem esperar em relação aos efeitos colaterais?

**Rasheda Persinger:** Acho que também, se eu pudesse voltar um pouco atrás, antes de falar sobre como tomar o medicamento, quais são os efeitos colaterais comuns, estou conversando com meu parceiro médico a respeito de, sabemos, temos um painel lipídico atualizado? O que chama a atenção neste caso particular é que esse paciente é obeso. Portanto, eu gostaria de ter certeza de que temos uma linha de base antes.

Em relação aos eventos adversos (EAs) relacionados ao brigatinibe e alectinibe, [com] alectinibe, estou analisando mais o edema, a constipação, a mialgia. Mais uma vez, verificando os exames laboratoriais também. E com o brigatinibe, estou olhando para aquela náusea, aquela diarreia, aquela erupção cutânea e aquela hipertensão, precisamos ter certeza de que temos todas as informações, mesmo que não estejam tomando um anti-hipertensivo, para garantir que estamos observando isso.

E então, quando estou me reunindo com o paciente, estou fazendo exatamente isso. Estou educando-os sobre o papel, por que escolhemos isso? Portanto, é importante que os profissionais de prática avançada (APPs, advanced practice providers), que o enfermeiro entenda por que o médico decidiu por esse medicamento em particular. Porque, 9 em cada 10 vezes, os pacientes estão perguntando e também esperam esse tipo de base de conhecimento do enfermeiro. Portanto, quero ter certeza de que o paciente entende completamente por que estamos iniciando esse tratamento, o que é a fusão ALK, o que isso significa para o paciente, como eles devem tomá-lo?

Em seguida, falo sobre os efeitos colaterais comuns que observamos, ou eventos adversos. Não apenas digo isso, como quero que eles repitam isso para mim de alguma forma e, em seguida, encerro garantindo que eles entendam a comunicação aberta. Eu quero que eles saibam que podem ligar para mim, a enfermeira navegadora, para que possam nos informar.

Eu não quero que seja um caso, porque muitas vezes com esses pacientes que estão fazendo essas terapias orais, nós os vemos no início com muita regularidade, mas depois com o passar do tempo, talvez não os vejamos, mas talvez mensalmente ou assim por diante. Portanto, não quero esperar um mês inteiro para que eles cheguem e agora tenham sintomas de grau 3. Então para mim, do meu ponto de vista, é muito importante que os pacientes entendam, que recebam a literatura sobre o assunto, que entendam que precisamos dos laboratórios, porque precisamos dos laboratórios, o que significa esse medicamento? E esse é o meu papel como profissional de enfermagem.

**Dr. Gainor:** Isso é fantástico. Na minha própria prática, é muito para cobrir em 1 visita ou até 2 visitas. Você está analisando os testes moleculares, o estadiamento, o prognóstico, quais são as opções terapêuticas, quais são os efeitos colaterais. É algo que tem que ser feito em várias visitas. E também envolvemos nossos APPs assim como nosso farmacêutico. Na verdade, nosso farmacêutico liga para os pacientes alguns dias depois que o medicamento é enviado para lembrá-los sobre quando tomá-lo, interações medicamentosas, coisas assim.

**Dr. Solomon:** Se posso acrescentar mais uma coisa, Justin e Rasheda, acho que a comunicação, não apenas com o paciente, mas com seus cuidadores, sua família, acho que é fundamental nisso. E particularmente quando estamos falando sobre alguns dos efeitos colaterais, como os efeitos colaterais do SNC, fazer com que a família do paciente entenda o

que pode acontecer, acho que ajuda na notificação precoce e no gerenciamento eficaz dessas toxicidades.

**Dr. Gainor:** Essa é uma ótima observação, e acho que abordamos os efeitos colaterais mais comuns do lorlatinibe. Falamos sobre as elevações do colesterol. Vemos ganho de peso, o que é realmente problemático ao longo do tempo. Edema e esses efeitos neurocognitivos. Acho que são esses os que mais nos preocupam.

E Ben, com relação ao seu ponto de vista, às vezes não é o paciente que está percebendo esses efeitos neurocognitivos, é o parceiro. Percebi um aumento da irritabilidade. Portanto, essa também é uma parte importante da equipe de atendimento.

Gostaria de perguntar agora; conversamos sobre a possibilidade de usar o lorlatinibe como nossa terapia. Então digamos que esse paciente não tinha metástases cerebrais. Isso influenciaria sua tomada de decisão?

**Dr. Salomão:** Então, acho que não temos dados de ensaios clínicos que respondam a essa pergunta definitivamente. Não temos estudos que comparem diretamente inibidores de segunda geração com inibidores de terceira geração. Então eu acho que é uma questão em aberto. Meu pensamento sobre isso foi influenciado por alguns dados recentes que temos do estudo CROWN. E o que esses dados mostraram foi que em pacientes que não tinham metástases cerebrais, o tratamento com lorlatinibe foi eficaz na prevenção do desenvolvimento de metástases cerebrais. Assim, nesse estudo, mesmo após 3 anos de acompanhamento, apenas 1 de 112 pacientes desenvolveu uma metástase cerebral. E falamos anteriormente sobre o significado das metástases cerebrais, e acho que estamos no topo do tratamento de metástases cerebrais. Mas acho que algo novo para nós, como médicos, e importante para os pacientes, é a prevenção de metástases cerebrais. Então isso influenciou meu pensamento sobre pacientes sem metástases cerebrais. Então eu vou discutir isso com os pacientes. Também discutirei os inibidores de segunda geração. Teremos uma discussão sobre toxicidades e, juntos, faremos uma escolha sobre qual terapia usaremos naquele cenário.

**Dr. Gainor:** Sim, não, acho que todos esses são ótimos pontos, e minha abordagem é bastante semelhante a essa. Para mim, a decisão não se baseia apenas nas metástases cerebrais. Você fez alusão aos dados atualizados do CROWN. Achei isso convincente mesmo fora do cérebro. É sempre perigoso fazer essas comparações cruzadas, mas temos que tomar uma decisão por nossos pacientes. Diante de nós, temos que escolher 1 medicamento. E então eu acho que mesmo em termos de atividade sistêmica com lorlatinibe inicial, vendo uma sobrevida livre de progressão (SLP) mediana que ainda não foi alcançada, bem como a alta taxa de resposta, acho que esses dados são realmente convincentes. Mas você está certo, também precisa ser contrabalançado com base no perfil de efeitos colaterais.

E assim, Rasheda, talvez você possa falar um pouco mais. Você nos contou como aconselha os pacientes que estão iniciando o tratamento com lorlatinibe. Isso acontece da mesma forma com o alectinibe ou brigatinibe, ou quais são algumas das toxicidades que você deseja destacar ao aconselhar os pacientes para os inibidores de segunda geração?

**Rasheda Persinger:** Bem, obviamente, quando estou aconselhando o alectinibe, é um pouco diferente do lorlatinibe porque não vemos essas alterações neurocognitivas, nem vemos a

elevação do colesterol e triglicerídeos e assim por diante. E assim é um pouco diferente. É mais para eles saberem que pode dar cansaço, pode ter prisão de ventre, ainda pode ter edema também. E também em termos de mialgia, certificando-se de que eles estejam cientes disso.

E também fornecendo, atenuando ou fornecendo intervenções antecipadas para os pacientes, especialmente quando você mencionou edema, mesmo com lorlatinibe e também com brigatinibe de como eles podem lidar com isso e, portanto, sabendo que você provavelmente precisará lembrá-los. Além disso, como você disse, também, Justin, não será em apenas uma única sessão onde você examinará esses efeitos colaterais com esses pacientes. Mas em termos de como fazer as coisas de maneira diferente em relação ao alectinibe e ao brigatinibe, obviamente sem os efeitos neurocognitivos e lipídicos, é apenas garantir que eles entendam quais são os efeitos colaterais e que suas perguntas sejam respondidas em tempo real e que eles tenham essa comunicação, novamente, como Ben mencionou, não apenas em termos do paciente, mas também dos cuidadores.

**Dr. Gainor:** Ótimo. Então, o que realmente aconteceu com essa paciente? Portanto, após uma discussão aprofundada entre alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe, essa paciente finalmente iniciou o tratamento de primeira linha com lorlatinibe. No início, apresentou alguns efeitos de elevação do colesterol de grau 2 e efeitos neurocognitivos de grau 2. Mencionei que essa paciente era advogada e ela descreveu que achava muito difícil para ela realizar várias tarefas ao mesmo tempo. Ela normalmente trabalhava em várias telas de computador, e isso se tornou bastante problemático.

E para o manejo dessa paciente, começamos com uma estatina e reduzimos a dose de lorlatinibe para 75 miligramas de 100 e mantivemos por alguns dias e depois reduzimos a dose, e ela notou uma melhora significativa. E, felizmente, quando analisamos seus exames, vimos uma melhora significativa, conforme ilustrado à esquerda, no pré-tratamento, e à direita, no pós-tratamento, e você pode ver que isso ocorreu após apenas 6 semanas, uma redução significativa nessa lesão mediastinal bem como uma resposta intracraniana significativa. Então, talvez eu pergunte ao Ben, qual é o tempo de duração de alguns desses efeitos? Isso é típico para a elevação do colesterol? É típico para os efeitos cognitivos?

**Dr. Solomon:** Em primeiro lugar, é gratificante ver uma resposta tão boa, mas acho que queremos que os pacientes vivam mais, mas também queremos que eles vivam melhor, então acho que o manejo da toxicidade é fundamental.

Em termos de curso de tempo, as elevações lipídicas que vemos muito cedo, então concordo com o ponto de vista de Rasheda sobre a importância de obter um nível de colesterol basal. E, muitas vezes, após o primeiro ciclo ou, definitivamente, após o segundo ciclo, você verá elevações no colesterol ou nos lipídios. Felizmente, isso é muito fácil lidar com estatinas, e é importante saber qual estatina usar. A rosuvastatina é a que costumo usar inicialmente para colesterol elevado e o fibrato para triglicerídeos elevados.

Os efeitos colaterais cognitivos são algo, novamente, que tendemos a observar relativamente cedo, geralmente nos primeiros 2 ciclos. E isso é algo sobre o qual passo muito tempo conversando com pacientes e suas famílias. Eu agendo minhas visitas com bastante frequência desde o início. A telessaúde tem sido uma coisa maravilhosa por vários motivos,

mas facilita muito o agendamento de uma visita de telessaúde, por exemplo, mesmo após 2 semanas do início do tratamento. E eu tenho um limiar muito baixo para redução da dose mesmo com efeitos muito leves no SNC. E você mencionou anteriormente a irritabilidade. Bem, mesmo algo como uma parceira mencionar que seu marido parece um pouco mais mal-humorado do que o normal ou uma mãe estar um pouco menos paciente com seus filhos já é suficiente para eu pensar em interromper a dose e depois reduzi-la.

E o que eu acho realmente reconfortante é que aprendemos novamente com o estudo CROWN que os pacientes que têm uma redução de dose de 100 miligramas para 75 miligramas têm os mesmos resultados em termos de eficácia fora do cérebro, mas também dentro do cérebro. Acho que isso é reconfortante. E há alguns dados que estão sendo divulgados no cenário de linha posterior que também se aplicam.

**Dr. Gainor:** E se observarmos o teste molecular inicial dessa paciente, ela tinha a variante 1, mas uma mutação p53. Isso influencia você na escolha dos inibidores de ALK?

**Dr. Solomon:** Sim, temos muito a aprender, e aprendemos que as variantes e comutações, como a p53, podem ser prognósticas. Mas o que tem sido realmente interessante é que, particularmente com os inibidores de segunda e terceira geração, eles não parecem ser preditivos de benefícios. Então eu acho que eventualmente esse tipo de informação fará parte de uma análise molecular mais extensa de tumores que nos ajudará a nos guiar para a terapia. Mas para minha prática no momento, isso não muda o que faço em um nível prático. Não sei, Justin, você foi influenciado por variantes ou comutações ?

**Dr. Gainor:** Eu não. Apesar de nossa equipe fazer parte desse trabalho, no cenário de primeira linha, isso não está influenciando minha escolha de inibidores de ALK. Portanto, ainda temos nossas 3 opções, mas não acho que isso me guie de uma maneira ou de outra. Acho que os maiores guias em minha mente são metástases cerebrais e também comorbidades. Qual a idade do paciente? Quão frágil é o paciente? Existem comorbidades específicas que me deixam mais ansioso? Então, por exemplo, mencionamos os inibidores de segunda geração, temos o alectinibe e o brigatinibe . A toxicidade pulmonar de início precoce com brigatinibe me deixa nervoso se alguém estiver usando muito oxigênio para começar.

Portanto, a maneira como diferencio inibidores de segunda geração, inibidores de terceira geração e os fatores que uso para decidir entre esses agentes com meus pacientes. Primeiro, há a preferência do paciente, certo? Segundo, doença basal do sistema nervoso central. Acho que é um componente. E o terceiro, quais são as comorbidades e o status de desempenho do paciente. Portanto, existem algumas comorbidades que podem me direcionar para um lado ou para o outro. Por exemplo, se alguém tiver uma necessidade significativa de oxigênio no início, talvez eu seja um pouco mais cauteloso com o brigatinibe, com sua toxicidade pulmonar de início precoce, mesmo que seja um evento de baixa frequência. Da mesma forma, se alguém tem um histórico de doença psiquiátrica com ideação suicida anterior, posso me afastar logo de algo como lorlatinibe, onde me preocupo com seus efeitos sobre o humor. Então, acho que essas são algumas das coisas que levo em consideração também.

**Dr. Solomon:** Na verdade, Justin, acho que seu grupo publicou um artigo recente sobre preditores de toxicidade do SNC, e você mencionou o histórico de doença psiquiátrica anterior. Você encontrou alguma outra característica que fosse preditiva de toxicidade?

**Dr. Gainor :** Algumas dessas outras características também eram um histórico de radiação anterior. Mas, como você mencionou no início, estamos tentando nos afastar dessa abordagem de radiação inicial. E então acho que parte disso é histórico, onde estávamos usando lorlatinibe no cenário de segunda ou terceira linha. E acho que talvez seja um bom assunto para falar, ok, nos últimos minutos aqui, seu paciente começa com um medicamento de segunda ou terceira geração, tem uma boa resposta e, finalmente, progride. E progride de forma mais difusa. Para os pacientes que você inicia com lorlatinibe , como você os aborda?

**Dr. Solomon:** Acho que estamos aprendendo que os mecanismos de resistência ao lorlatinibe de primeira linha são provavelmente diferentes dos mecanismos de resistência ao lorlatinibe de linha posterior. Em pacientes que receberam lorlatinibe depois de terem recebido anteriormente alectinibe ou brigatinibe , frequentemente observamos achados como mutações compostas. Existem medicamentos mais novos, inibidores de ALK de quarta geração que podem ser ativos nesse cenário. Ainda precisamos descobrir o grau de atividade com os ensaios em andamento.

Também vemos a ocorrência de coisas como amplificação do MET, o que pode sugerir algumas estratégias de tratamento. Mas em muitos pacientes, não conseguimos encontrar mecanismos de resistência acionáveis e temos que usar a quimioterapia. O que continua sendo uma importante opção de tratamento a ser discutida com os pacientes.

Com o lorlatinibe de primeira linha, ainda é relativamente cedo para entender os mecanismos de resistência. Mas achamos que é menos provável que ocorram mutações ALK e mais provável que a ativação de outras vias possa ser responsável por essa resistência. Portanto, acho que aprenderemos a melhor forma de tratar esses pacientes à medida que reunirmos mais dados.

**Dr. Gainor:** Ótimo. E então talvez cada um de nós possa fazer uma reflexão final. Vou começar com a Rasheda, talvez uma reflexão final sobre o manejo de pacientes ALK-positivos.

**Rasheda Persinger:** Com certeza. O papel do APP é sempre bom para educar. Certificando-se de que entendemos quais são as funções desses inibidores de ALK, como eles podem interagir, quais são os EAs e como podemos gerenciar esses sintomas com nossos médicos parceiros.

**Dr. Solomon:** Sim, acho que estamos em uma situação em que temos muitas boas opções, mas elas são diferentes. Elas têm diferentes perfis de toxicidade, por exemplo. Pequenas diferenças na eficácia. E acho importante que haja uma discussão entre o clínico e o paciente e uma tomada de decisão compartilhada sobre a melhor terapia. E eu acho importante também envolver a equipe multidisciplinar, envolver a família do paciente nessa discussão. E acho que tem sido tremendo, o progresso que fizemos nesse campo em um período muito curto. E acho que realmente precisamos continuar tentando ultrapassar os limites para obter melhores resultados para os pacientes.

**Dr. Gainor:** Acho que esse é um ótimo ponto, que é ultrapassar os limites. E tendo em mente que queremos que esses pacientes fiquem em terapia por anos. Por isso, é muito importante que estejamos equilibrando segurança e eficácia. E então o último ponto que eu gostaria de destacar é a ênfase nos testes. Que sem testar, os últimos 30 minutos são irrelevantes. Portanto, é fundamental que façamos testes moleculares para identificar esses pacientes, bem como a série de outras alterações oncogênicas que conhecemos. Porque as terapias direcionadas podem ser transformadoras para nossos pacientes. Então, com isso, gostaria de agradecer ao nosso público. Eu gostaria de agradecer a Rasheda. Gostaria de agradecer ao Ben por discutir esse caso comigo. E mais uma vez, obrigado ao nosso público.

*This transcript has not been copyedited.*

### **Isenção de responsabilidade**

Este documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse [www.medscape.org/viewarticle/993392](http://www.medscape.org/viewarticle/993392)

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Para assistência técnica, entre em contato com [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da WebMD Global, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em [medscape.org](http://medscape.org). Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos para uso na Europa e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2023 WebMD Global, LLC