

Teigiamo anaplazinės limfomos kinazės atžvilgiu metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas precizinės onkologijos eroje

TREATMENT OF ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE POSITIVE METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE ERA OF PRECISION ONCOLOGY

GEDIMINAS VASILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantys pacientai sudaro 2–7 proc. visų NSLPV atvejų. ALK translokacija dažniausiai nustatoma fluorescencinės *in situ* hibridizacijos, imunohistocheminiais arba naujos kartos genomo sekoskaitos tyrimais. Šiai ligai gydyti gali būti skiriami pirmos, antros arba trečios kartos tirozino kinazės inhibitoriai, pasižymintys skirtingu klinikiniu poveikiu ir toksiškumo profiliu. Remiantis klinikinėmis tyrimų duomenimis, geriausi išgyvenamumo be ligos progresavimo rodikliai stebimi pacientams, gydomiems lorlatinibu. Nustačius ligos progresavimą, rekomenduojamas pakartotinis naviko histologinis tyrimas, siekiant identifikuoti atsparumo mechanizmą ir paskirti tolesnį gydymą.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, anaplazinės limfomos kinazė, tirozino kinazės inhibitoriai.

Summary. Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 2–7% of all NSCLC cases. ALK rearrangements are typically identified by fluorescence in situ hybridization (FISH), immunohistochemistry (IHC), or next-generation sequencing (NGS). Treatment options include first, second, and third-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which vary in clinical efficacy and toxicity profiles. Clinical trials have demonstrated that lorlatinib provides the longest progression-free survival. In cases of disease progression, repeat histological analysis of the tumor is recommended to identify resistance mechanisms and guide subsequent therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, anaplastic lymphoma kinase, tyrosine kinase inhibitors.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1709>

IVADAS

Anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantys pacientai sudaro gana nedidelę, tačiau kliniškai itin svarbią grupę – maždaug 2–7 proc. visų NSLPV atvejų [1, 2]. ALK mutacijos dažniau nustatomos jaunesniems, niekada nerūkiusiems arba mažai rūkiusiems pacientams, taip pat tiems, kuriems diagnozuota adenokarcinoma [2].

Nors šios ligos paplitimas yra santykinai mažas, ALK teigiamo plaučių vėžio nustatymas yra itin reikšmingas, nes sudaro galimybes taikyti veiksmingą gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (TKI). Šie vaistai – vienas precizinės onkologijos metodų – leidžia individualizuoti gydymą ir reikšmingai pagerina išgyvenamumo rezultatus, palyginti su tradicine chemoterapija.

DIAGNOSTIKA

Įtarus NSLPV ir atlikus pradinį radiologinį tyrimą, būtinas histologinis patvirtinimas, verifikuojant

pirmąją naviką arba metastazes. Dabartinėse onkologų draugijų gairėse rekomenduojama tirti visų pacientų, sergančių neplokščialąsteliu NSLPV, ALK translokacijas, nepriklausomai nuo rūkymo anamnezės arba kitų klinikinių savitumų [3, 4].

ALK geno pokyčiai gali lemti kinazės baltymo raiškos padidėjimą, kuris nustatomas imunohistocheminiu tyrimu. Šis metodas rekomenduojamas siekiant atrinkti pacientus tolesniems tyrimams arba skirti gydymą TKI, naudojant validuotus reagentų rinkinius. Pagrindinis šio metodo trūkumas – tikimybė nepastebėti retesnių ALK geno mutacijų [4, 5]. Fluorescencinė *in situ* hibridizacija (angl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) laikoma auksiniu standartu ALK translokacijoms nustatyti ir pacientams atrinkti gydyti TKI [4, 5]. Nors FISH pasižymi dideliu specifiskumu, jam atlikti ir rezultatams interpretuoti reikalingas specializuotas personalas ir įranga [5]. Imunohistocheminiai ir FISH tyrimai tinkami greitam ALK teigiamo plaučių vėžio

nustatymui, ypač esant ribotiems klinikinio centro ištekliams arba būtinybei greitai nustatyti diagnozę.

Genomo naujos kartos sekoskaita (NKS) leidžia vienu metu įvertinti visus rekomenduojamus taikinius TKI terapijai bei nustatyti šimtus kitų genų, reikšmingų vėžio vystymuisi. Nors šis metodas brangesnis, jis leidžia aptikti retesnius ALK translokacijos variantus, kurių nepavyksta nustatyti atlikus imunohistocheminius arba FISH tyrimus, taip galima tiksliau parinkti vaistą, veikiantį specifines mutacijas [6]. Be to, NKS suteikia galimybę tirti kraujo plazmoje cirkuliuojančią laisvąją naviko deoksiribonukleorūgštį (DNR), o tai itin svarbu tais atvejais, kai biopsijos atlikti neįmanoma arba siekiama nustatyti atsparumo mechanizmus ligos progresavimo laikotarpiu [3].

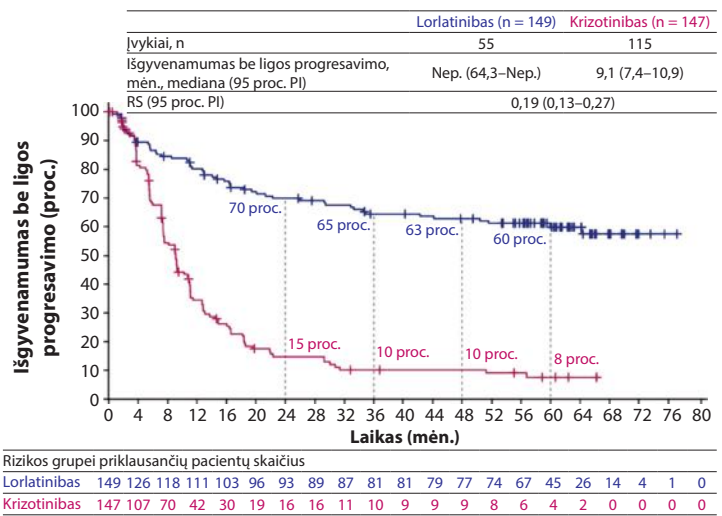
GYDYMAS

TKI atsiradimas iš esmės pakeitė metastazavusio ALK teigiamo NSLPV gydymo praktiką. I kartos TKI krizotinibas III fazės klinikiniam tyrimo PROFILE 1014 parodė ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija (atitinkamai – 10,9 mėn. ir 7,0 mėn.; rizikos santykis (RS) – 0,45) [7]. Dažniausios krizotinibo nepageidaujamos reakcijos – regos sutrikimai, viduriavimas, pykinimas ir edema. Nepaisant veiksmingumo, krizotinibo intrakranijinis aktyvumas buvo ribotas: gydymo metu metastazės galvos smegenyse išsivystė arba progresavo 47–54 proc. pacientų, o 20 proc. pacientų, kuriems pradžioje metastazių nebuvo, jos atsirado [8]. Šie rezultatai paskatino II kartos TKI kūrimą.

III fazės ALEX tyrimo alektinibas parodė reikšmingą pranašumą prieš krizotinibą (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai siekė 34,8 mėn. ir 10,9 mėn.; RS – 0,43) [9]. Intrakranijinio progresavimo rizika alektinibo grupėje buvo 0,14–0,19 [10]. Trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 52 proc. pacientų; dažniausi sutrikimai – anemija, padidėjęs kepenų fermentų kiekis ir pneumonija [9]. Kitas II kartos TKI – brigatinibas – ALTA-1L tyrimo taip pat pasižymėjo ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresavimo, palyginti su krizotinibu (mediana – 24,0 mėn. ir 11,1 mėn.; RS – 0,48), ir mažesne ligos progresavimo galvos smegenyse rizika (RS – 0,44) [11]. Dažniausios brigatinibo nepageidaujamos reakcijos buvo virškinamojo trakto sutrikimai, padidėjęs kreatinofosfokinazės kiekis kraujyje, kosulys ir padidėjęs aminortransferazių aktyvumas. Trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos

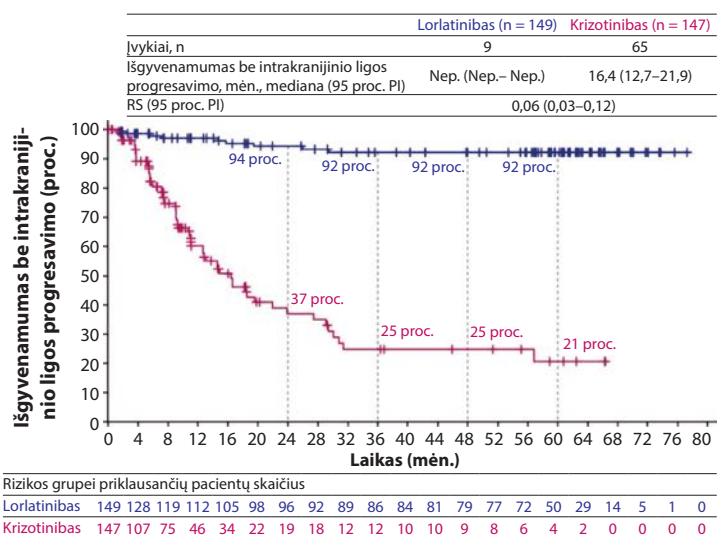
reakcijos nustatytos 78 proc. pacientų. Galiausiai, III fazės ASCEND-4 tyrime TKI ceritinibas buvo lyginamas su chemoterapija platinos pagrindu. Ceritinibo grupėje stebėtas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (atitinkamai – 16,6 mėn. ir 8,1 mėn.; RS – 0,55) [12]. Dažniausios nepageidaujamos ceritinibo reakcijos – viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir padidėjęs alanino aminortransferazės kiekis.

Palyginti neseniai klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti III kartos TKI lorlatinibas pasižymėjo kaip vienas veiksmingiausių vaistų, skirtų ALK teigiamam metastazavusiam NSLPV gydyti. III fazės CROWN klinikinio tyrimo penkerių metų rezultatai parodė šio vaisto pranašumą prieš krizotinibą (1 pav.). Anksčiau



1 pav. Penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal III fazės klinikinio CROWN tyrimo duomenis

n – pacientų skaičius; Nep. – nepasiekta; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



2 pav. Laikas iki intrakranijinio ligos progresavimo, remiantis III fazės CROWN klinikinio tyrimo duomenimis, ketinamoje gydyti (angl. *intention-to-treat*) populiacijoje

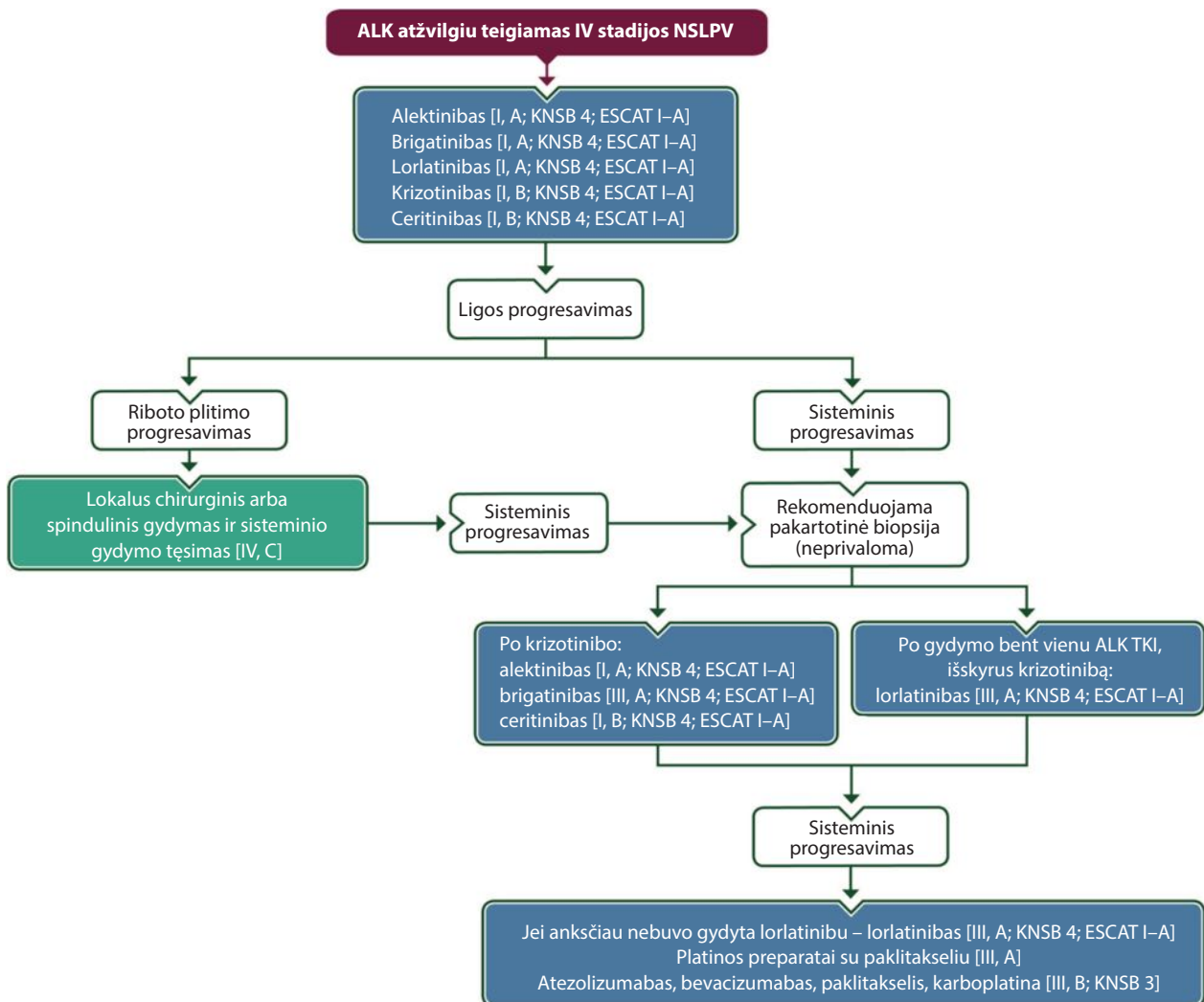
n – pacientų skaičius; Nep. – nepasiekta; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

negydytiems pacientams, sergantiems ALK teigiamu NSLPV, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana lorlatinibo grupėje nebuvo pasiekta viso vidutiniškai 60,2 mėn. trukusio stebėsenos laikotarpio metu, o krizotinibo grupėje ji siekė 9,1 mėn. (RS – 0,19) [13]. Tyrimo metu įvertintas ir lorlatinibo intrakranijinis veiksmingumas (2 pav.). Vidutinis laikas iki ligos progresavimo galvos smegenyse lorlatinibo grupėje taip pat nebuvo pasiektas, o krizotinibo grupėje jis siekė 16,4 mėn. (RS – 0,06). Tikimybė išvengti metastazių galvos smegenyse tyrimo laikotarpiu siekė 96 proc. lorlatinibo grupėje ir 27 proc. krizotinibo grupėje [13]. Šie rezultatai siejami su inovatyvia makrocikline lorlatinibo molekules struktūra, kuri pasižymi lipofiliškumu, o tai leidžia veiksmingiau prasiskverbti per hematoencefalinį barjerą, išlaikyti vientisumą ir prisijungti prie tikslinio taikinio [14]. Dažniausios lorlatinibo nepageidaujamos reakcijos – hiperlipidemija, edema, svorio didėjimas, periferinė neuropatija

ir kognityviniai sutrikimai [4, 13]. CROWN klinikinio tyrimo duomenimis, 33 proc. pacientų dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta vaisto dozė, tačiau aposteriorinės (angl. *post hoc*) analizės rezultatai parodė, kad dozės sumažinimas per pirmąsias 16 gydymo savaitių neturėjo reikšmingos įtakos išgyvenamumo be ligos progresavimo rodikliams [13].

Remiantis anksčiau aptartų klinikinių tyrimų duomenimis, Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*, ESMO) ir Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinis išsamus vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) rekomenduoja naujai diagnozuotam ALK teigiamam metastazavusiam NSLPV gydyti skirti alektinibą, brigatinibą arba lorlatinibą. Krizotinibo arba ceritinibo taikymas gali būti svarstomas individualiai, atsižvelgiant į ligos išplitimą centrinėje nervų sistemoje, paciento pasirinkimą bei vaistų toksiškumo profilį (3 pav.) [3, 4]. Gausus vaistų pasirinkimas ir II–III bei trečiosios



3 pav. ESMO rekomendacijos ALK atžvilgiu teigiamam metastazavusiam NSLPV gydyti

ALK – anaplatinės limfomos kinazė; ESMO – Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*); NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; KNSB – ESMO klinikinės naudos skalės balas; ESCAT – ESMO molekulinį taikinių klinikinio pritaikomumo skalė; TKI – tirozino kinazės inhibitorius.

kartos TKI tarpusavio palyginimo tyrimų stygius gali apsunkinti optimalios pirmos eilės terapijos pasirinkimą. Kita vertus, realiosios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad net 22 proc. pacientų miršta tarp pirmosios ir antrosios eilės gydymo [15]. Šie rezultatai pabrėžia, kad pacientų išgyvenamumui esminę reikšmę turi pirmos eilės gydymo pasirinkimas, todėl tikslinga iškart skirti vaistą, pasižymintį geriausiais klinikiniais rezultatais.

ATSPARUMAS IR TOLESNIS GYDYMAS

Nors pradinė TKI terapija dažnai būna veiksminga, ilgainiui išsivysto vėžio atsparumas. Jis gali išsivystyti dėl rezistentinių ALK mutacijų, pradinę mutavusį geną apeinančių signalinių kelių aktyvacijos arba histologinės adenokarcinomos transformacijos į smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Jei nustatomas riboto plitimo progresavimas, galima svarstyti lokalaus gydymo taikymą tęsiant sisteminę TKI terapiją [4].

Rezistentinės ALK geno mutacijos atsiranda maždaug 20 proc. pacientų, gydomų krizotinibu, ir 53–71 proc. pacientų, gydomų II kartos TKI [16]. Tarp jų dažniausiai nustatoma mutacija yra G1202R, pasireiškianti 21–43 proc. atvejų [16, 17]. Ši mutacija laikoma pagrindiniu atsparumo ceritinibui, alektinibui ir brigatinibui mechanizmu, o lorlatinibas šiuo metu yra vienintelis vaistas, veiksmingai veikiantis šią mutaciją [16–18].

ESMO ir NCCN gairėse rekomenduojama, ligai progresuojant, atlikti pakartotinę naviko biopsiją, siekiant nustatyti galimus su ALK nesusijusius vėžio atsparumo mechanizmus ir tinkamai parinkti tolesnę gydymo taktiką [3, 4]. Alektinibo, brigatinibo ir ceritinibo veiksmingumas, gydant ALK teigiamą išplitusį NSLPV, kuris progresuoja skiriant krizotinibą, patvirtintas klinikinių tyrimų duomenimis. Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicine Agency*, EMA) šiuos vaistus rekomenduoja kaip galimą antros eilės gydymą [19–21]. Lorlatinibas taip pat veiksmingas po gydymo krizotinibu, tačiau EMA jį rekomenduoja skirti kaip pradinį gydymą arba esant ligos progresavimui po gydymo II kartos TKI, atsižvelgiant į jo stiprų veiksmingumą prieš dažniausias, įskaitant rezistentines, ALK translokacijas [22].

Jei NSLPV progresuoja gydant lorlatinibu, tolesnis rekomenduojamas gydymas yra platinos pagrindu pagrįsta chemoterapija. Kol kas nėra įrodyta, ar papildomas imunoterapijos taikymas reikšmingai pagerina išgyvenamumą, nes pacientai, kuriems nustatytos ALK translokacijos, paprastai neįtraukiami į šių vaistų klinikinius tyrimus. Vienintelis klinikinis tyrimas, kuriame vertinti ALK arba epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijas turintys ir anksčiau TKI gydyti pacientai, buvo IMpower150. Šiame tyrime nustatyta, kad atezolizumabo derinys su chemoterapija (karboplati-

na, bevacizumabu ir paklitakseliu) užtikrino ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija be atezolizumabo (atitinkamai – 9,7 mėn. ir 6,1 mėn.; RS – 0,59) [23].

APIBENDRINIMAS

ALK atžvilgiu teigiamas metastazavęs NSLPV yra puikus precizinės onkologijos galimybių pavyzdys. Gerėjantis šios ligos atsparumo mechanizmų suvokimas ir veiksmingesnių vaistų kūrimas lėmė III kartos TKI – lorlatinibo – atsiradimą. Šis vaistas pasižymi ilgalaikiu veiksmingumu gydymo pradžioje ir gebėjimu veikti dažniausiai pasitaikančias rezistentines ALK mutacijas.

LITERATŪRA

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(18):1693–703.
2. Allen TC, Xiao Y, Yang B, Croix D, Abraham A, Redpath S, et al. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement prevalence in patients with advanced non-small cell lung cancer in the United States: retrospective real-world data. *Oncotarget*. 2021; 12(23):2308–15.
3. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22(4):249–74.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(4):339–57.
5. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of American pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(3):323–58.
6. Lin C, Shi X, Yang S, Zhao J, He Q, Jin Y, et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019; 131:62–8.
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2167–77.
8. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1881–8.
9. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020; 31(8):1056–64.
10. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alelectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol*. 2018; 29(11):2214–22.
11. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(12):2091–108.
12. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017; 389(10072):917–29.
13. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-

- positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol.* 2024; 42(29):3400–9.
14. **Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, Brooun A, Burke BJ, Collins MR, et al.** Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem.* 2014; 57(11):4720–44.
 15. **Bauman JR, Liu G, Preeshagul I, Liu SV, Melosky B, Abrahami D, et al.** Real-world treatment sequencing and effectiveness of second- and third-generation ALK tyrosine kinase inhibitors for ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2024; 195:107919.
 16. **Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al.** Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov.* 2016; 6(10):1118–33.
 17. **Pan Y, Deng C, Qiu Z, Cao C, Wu F.** The Resistance mechanisms and treatment strategies for ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2021; 11:713530.
 18. **Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al.** PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell.* 2015; 28(1):70–81.
 19. **Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al.** Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018; 29(6):1409–16.
 20. **Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, West HL, Reckamp KL, Leighl NB, et al.** Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(3):404–15.
 21. **Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al.** Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7):874–86.
 22. **Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al.** Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12):1654–67.
 23. **Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al.** Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24):2288–301.