

Katarzyna Stencel^{1,2}, Renata Langfort³, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Rola diagnostyki i leczenia — rak płuca z obecnością rearanżacji ALK

The role of diagnostics and treatment — lung cancer with ALK rearrangement

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stencel K, Langfort R, Ramlau R. The role of diagnostics and treatment — lung cancer with ALK rearrangement. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Stencel
Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: katarzyna.stencel@skpp.edu.pl
r.langfort@igichp.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej zarówno w Polsce, jak i na świecie. W ostatnim czasie zwiększa się zachorowalność na raka gruczołowego płuca i obecnie stanowi on około 45% wszystkich rozpoznanych nowotworów płuca. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego nieplaskonabłonkowego raka płuca, przede wszystkim z rakiem gruczołowym, rakiem zawierającym komponent gruczolakoraka, rakiem wielkokomórkowym, a także chorzy z nowotworem o nieokreślonym podtypie histologicznym mogą odnieść korzyść z leczenia celowanego, w przypadku gdy badania molekularne potwierdzą obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR*, rearanżacji w genie *ALK*, *ROS1* czy *NTRK* bądź mutacji w genie *BRAF*. Stwierdzenie rearanżacji w genie *ALK* jest dodatnim czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia, wiążą się z poprawą jakości życia chorych, a ponadto wykazują odmienny, lepiej tolerowany przez chorych profil toksyczności.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono sekwencję diagnostyczną oraz zarejestrowane opcje terapeutyczne dla chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rearanżacja *ALK*, ALK-TKI, kryzotynib, alektynib, brygatynib, certynib

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of cancer-related deaths both in Poland and worldwide. Recently, the incidence of lung adenocarcinoma has been increasing and currently it accounts for about 45% of all diagnosed lung cancers. Patients diagnosed with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC), especially with adenocarcinoma, cancer containing adenocarcinoma component, large cell carcinoma, as well as patients with not otherwise specified (NOS) cancer may benefit from targeted therapy if molecular tests confirm the presence of activating *EGFR* gene mutations, *ALK*, *ROS1* or *NTRK* rearrangement, or *BRAF* gene mutations. The *ALK* gene rearrangement is a positive predictive marker of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) effectiveness, which are more effective than standard chemotherapy in this population, are associated with improving the quality of life and also indicate a different, more tolerable toxicity profile.

This study presents the diagnostic sequence and registered treatment options for patients with ALK-positive NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, *ALK*-rearrangement, ALK-TKI, crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib

Wprowadzenie

W ciągu ostatniej dekady w istotny sposób zmieniło się podejście do diagnostyki i leczenia raka płuca. Przez wiele lat największe znaczenie w wyborze sposobu leczenia, zwłaszcza w zaawansowanych postaciach choroby, miał podział raka na drobnokomórkowego (DRP) i niedrobnokomórkowego (NDRP). Określenie podtypu NDRP nie było istotne, gdyż nie wpływało na rodzaj stosowanej chemioterapii lub radiochemioterapii.

Rozwój biologii molekularnej, wykrycie mutacji aktywujących i głównych szlaków sygnałowych biorących udział w powstawaniu i progresji NDRP oraz wprowadzenie terapii celowanej z wykorzystaniem inhibitorów kinaz spowodowały radykalne zmiany w zasadach rozpoznawania raka płuca i w wyborze metody leczenia [1, 2]. Rearanżację w genie *ALK* stwierdza się u około 3–7% chorych na NDRP. Zaburzenie to dotyczy prawie wyłącznie chorych na raka gruczołowego płuca i częściej osób niepalących. Chorzy z obecnością rearanżacji w genie *ALK* klinicznie charakteryzują się często zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia oraz węzłów chłonnych nadobojczykowych, obecnością wysięku opłucnowego, a także osierdziowego czy otrzewnowego oraz wysokim odsetkiem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [3]. Chorzy ci wymagają indywidualnego podejścia terapeutycznego i zaplanowania strategii leczenia od samego początku. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała dotąd kilka drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (*ALK-TKI*, *tyrosine kinase inhibitor*) do leczenia systemowego zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii — część spośród nich dostępna jest także w Polsce w ramach programu lekowego. Nie bez znaczenia są sekwencja zastosowania poszczególnych inhibitorów oraz ich aktywność w obrębie OUN; pod uwagę należy wziąć również profil toksyczności poszczególnych *ALK-TKI*.

Diagnostyka morfologiczna, ocena czynników predykcyjnych w raku płuca

Aktualny algorytm diagnostyczny ściśle zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od postaci morfologicznej raka. U chorych, u których możliwe jest wykonanie zabiegu chirurgicznego, wystarczające jest określenie typu raka (rak drobnokomórkowy wobec raka niedrobnokomórkowego), bez konieczności precyzowania podtypu NDRP. W grupie chorych w zaawansowanym stadium nowotworu, którzy stanowią ok. 80%, istotne jest nie tylko określenie podtypu NDRP (rak płaskonabłonkowy wobec raka gruczołowego), ale także zabezpieczenie materiału do oceny czynników predykcyjnych umożliwiających wyselekcjonowanie

osób, u których byłoby możliwe zastosowanie odpowiedniego leczenia, przede wszystkim terapii celowanej i immunoterapii [1, 4, 5].

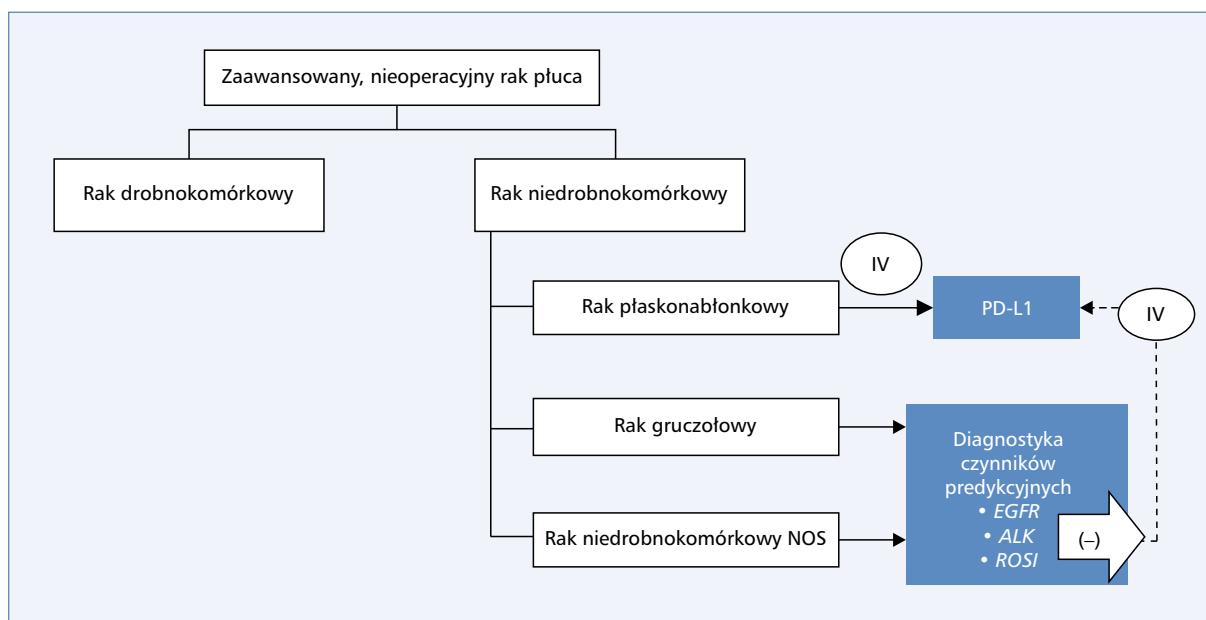
W ok. 70% przypadków rozpoznanie podtypu NDRP jest możliwe na podstawie cech morfologicznych stwierdzanych w standardowym barwieniu H + E (hematoksyлина + eozyna). W pozostałych przypadkach niezbędne jest wykonanie badań dodatkowych: histochemicznych (barwienie na obecność śluzu w komórkach raka) i immunohistochemicznych (IHC), które umożliwiają określenie postaci morfologicznej NDRP [2, 6, 7].

Ze względu na unikatowy charakter materiału, na podstawie którego ustala się rozpoznanie (materiał cytologiczny i/lub drobne, kilkumilimetrowe wycinki), wykorzystuje się głównie dwa najbardziej czułe i specyficzne markery IHC: tarczycowy czynnik transkrypcyjny typu 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor*) i p40. Ekspresja TTF-1 w komórkach nowotworowych wskazuje na różnicowanie gruczołowe raka, natomiast p40 — na płaskonabłonkowe. W ok. 10% przypadków, mimo wykonania badań dodatkowych, nie udaje się określić podtypu raka, wówczas nowotwór jest określany jako rak niedrobnokomórkowy typu NOS (NDRP-NOS) [2, 6, 7].

Diagnostyka czynników predykcyjnych odbywa się według określonego algorytmu, zgodnie z którym u osób z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym NDRP gruczołowym lub NOS najpierw dokonuje się oceny mutacji w genie *EGFR*, w przypadku negatywnego wyniku — oceny ekspresji i/lub rearanżacji w genie *ALK*, a następnie rearanżacji genu *ROS1* [1, 3, 4]. U chorych w IV stopniu zaawansowania choroby z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym bądź gruczołowym i NDRP-NOS z niepotwierdzoną obecnością biomarkerów istnieje możliwość przeprowadzenia predykcyjnego testu IHC w celu oceny ekspresji białka liganda receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) kwalifikującej do leczenia inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (tzw. lekami immunokompetentnymi) (ryc. 1) [4].

Mutacja w genie *EGFR* dotyczy ok. 10% chorych na NDRP o morfologii gruczolakoraka. Wykrycie mutacji w eksonach 18–21 genu *EGFR* jest wskazaniem do leczenia celowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej w pierwszej linii. Podstawową metodą wykorzystywaną w diagnostyce mutacji genu *EGFR* jest technika reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w czasie rzeczywistym (*real time PCR*), która charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Pozwala na wykrycie zaburzeń w materiale skąpokomórkowym, zawierającym nawet $\geq 1\%$ komórek nowotworowych [1, 4, 5, 8].

W przypadku braku mutacji *EGFR* w komórkach NDRP następny krok stanowi ocena nieprawidłowości w genie *ALK*. *ALK* należy do rodziny insulinowego receptora kinazy tyrozynowej, który prawidłowo wykazuje ekspresję w rozwijającym się układzie nerwowym.



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny w zaawansowanym, nieoperacyjnym raku płuca

W 2007 roku stwierdzono występowanie rearanżacji w genie *ALK* w NDRP. Jest ona następstwem fuzji dwóch genów: *ALK* i *EML4*, które w warunkach prawidłowych znajdują się na przeciwległych końcach tego samego krótkiego ramienia chromosomu 2p. W wyniku wewnątrzchromosomalnej inwersji zachodzącej w obrębie chromosomu 2p dochodzi do fuzji obu genów i powstania fuzyjnego białka *EML4-ALK*, co w konsekwencji prowadzi do stałej aktywacji szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego, stymulacji proliferacji komórek nowotworu i hamowania apoptozy [4, 9, 10]. Oprócz najczęściej występującej rearanżacji *EML4-ALK* w NDRP pojawiają się również inne rodzaje translokacji w genie *ALK* (*TGF-ALK*, *KIF5B-ALK*, *KLC1-ALK*), które nie mają prawdopodobnie wpływu na efekt leczenia [9–11].

Zaburzenia w genie *ALK* stwierdza się przede wszystkim u chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowym, często o utkaniu litym bądź zawierającym komponent sygnetowatokomórkowy, śluzowy lub zrazikowy sitowaty, rzadziej brodawkowy. Chorzy z potwierdzoną mutacją w genie *ALK* stanowią zwykle grupę nieco młodszą od pozostałych chorych z NDRP. Na ogół są to osoby niepalące lub palące niewiele (≤ 10 paczkolet) [9, 10].

Najczęściej uznaje się, że mutacja *ALK* jest wykluczająca w odniesieniu do mutacji *EGFR* i *KRAS*, choć pojawiają się informacje o możliwości współistnienia obu zaburzeń.

Do niedawna głównym zwalidowanym testem diagnostycznym stosowanym w wykrywaniu rearanżacji genu *ALK* była metoda fluorescencyjnej hybridyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), z wykorzystaniem specjalnie znakowanych sond. To bardzo

dobra metoda, która wymaga jednak odpowiedniego zaplecza diagnostycznego, przede wszystkim specjalnego mikroskopu fluorescencyjnego i wykwalifikowanego personelu. Ponadto jest kosztowna, trudna w interpretacji i czasochłonna. Inną wadę tego badania stanowi nietrwałość reakcji. Po pewnym czasie sygnał ulega zanikowi, uniemożliwiając ponowną ocenę preparatów [4, 5, 9, 12].

Obecnie z bardzo dobrymi efektami stosuje się predykcyjny test immunohistochemiczny z przeciwciałem anti-D5F3, bardziej dostępny, tańszy, niewymagający dodatkowego zaplecza diagnostycznego poza standardowo wykorzystywanym w zakładzie patomorfologii [4, 5, 9].

Kolejnym obecnie wymaganym badaniem predykcyjnym jest ocena nieprawidłowości w genie *ROS1*. Rearanżację w genie *ROS1* stwierdza się u ok. 1–2% chorych na NDRP, niepalących, głównie z rozpoznaniem rakiem gruczołowym. Zaburzenie występuje w obrębie długiego ramienia chromosomu 6 (6q22), kodującego białko pełniące funkcję receptora z wewnątrzkomórkową domeną kinazy tyrozynowej. Podobnie jak w przypadkach nieprawidłowości w genie *ALK*, również w genie *ROS1* pojawiają się różne fuzje genu, spośród których najczęstsza jest *CD74-ROS1* [1, 4, 5, 9]. Wykrycie rearanżacji *ROS1* pozwala na zastosowanie terapii kryzotyningiem.

W Polsce refundowaną metodą oznaczenia zaburzeń w genie *ROS1*, wpisaną do programu leczenia NDRP, jest metoda FISH, obarczona wcześniej wspomnianymi niedogodnościami. W Stanach Zjednoczonych oraz w wielu krajach Europy Zachodniej stosuje się test immunohistochemiczny wykorzystywany jako badanie przesiewowe. Pozytywne wyniki reakcji immunohisto-

chemicznych wymagają potwierdzenia metodą FISH, negatywne natomiast uznaje się za wiążące [1, 4, 5].

Mimo coraz większego rozpowszechnienia metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*), która umożliwia jednoczesowe wykrycie wielu nieprawidłowości genetycznych, w tym również *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, techniki jednogenowe są nadal powszechnie stosowane na świecie. Uzasadnia to przede wszystkim fakt, że są bardziej dostępne, szybsze i mniej kosztowne. Dodatkowo, uzyskane w badaniu NGS wyniki wątpliwe lub rozbieżne z danymi klinicznymi wymagają potwierdzenia testami jednogenowymi [13].

Pierwsza linia leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK

Pierwszym zarejestrowanym przez FDA drobnocząsteczkowym ALK-TKI był kryzotynib. Jest to inhibitor pierwszej generacji, cząsteczka hamująca nie tylko kinazę tyrozynową ALK, ale także kinazy tyrozynowe c-MET i ROS1. Jej skuteczność i bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym PROFILE 1014 [14]. Do analizy włączono 343 chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę do momentu progresji choroby bądź wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (n = 172) lub standardową chemioterapię pierwszej linii (pemetreksed w dawce 500 mg/m² w skojarzeniu z pochodną platyny: cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna w dawce AUC 5 lub 6 mg/ml/min do maksymalnie 6 cykli) (n = 171). Chorzy z ramienia z chemioterapią mieli możliwość przejścia do ramienia z kryzotynibem po stwierdzeniu progresji choroby (*crossover*). Wykazano przewagę kryzotynibu nad chemioterapią w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*). Mediana PFS wynosiła odpowiednio 10,9 miesiąca wobec 7 miesięcy, a zastosowanie kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zmniejszało ryzyko progresji choroby aż o 55% w porównaniu z chemioterapią [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,45; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,60; p < 0,001]. Ponadto u chorych otrzymujących kryzotynib stwierdzono istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (74% wobec 45%). Nie wykazano różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), co wynikało najprawdopodobniej z konstrukcji badania (*crossover*): w badaniu PROFILE1014 odsetek chorych z ramienia z chemioterapią, u których stosowano kryzotynib po progresji choroby, wyniósł blisko 85% [14]. W 2018 roku

opublikowano wyniki analizy końcowej wpływu zastosowania kryzotynibu w pierwszej linii leczenia na OS chorych. Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 46 miesięcy, po wyeliminowaniu za pomocą odpowiednich narzędzi statystycznych efektu *crossover* wykazano, że zastosowanie kryzotynibu zmniejsza ryzyko zgonu o blisko 65% (mediana OS 59,8 miesiąca dla kryzotynibu wobec 19,2 miesiąca dla chemioterapii; HR 0,346; 95% CI 0,081–0,718). Zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie od samego początku leczenia poprawia więc rokowanie chorych i jest skuteczniejsze od standardowej chemioterapii pierwszej linii [15].

Alektynib jest ALK-TKI drugiej generacji, który — co bardzo istotne w przypadku ALK-dodatniego raka płuca — wykazuje również wysoką aktywność w obrębie OUN. Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku u chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni, oceniano w badaniu klinicznym ALEX i porównano je bezpośrednio ze skutecznością i bezpieczeństwem ALK-TKI pierwszej generacji. Do tego wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego włączono 303 chorych, których losowo przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego alektynib w dawce 600 mg 2 razy na dobę (n = 152) lub do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę (n = 151). Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 17,6 miesiąca dla kryzotynibu oraz 18,6 miesiąca dla alektynibu progresję choroby lub zgon chorego odnotowano odpowiednio u 68% i 41% chorych. Po okresie 12 miesięcy progresji choroby nie stwierdzono u 68,4% chorych w ramieniu z alektynibem oraz u 48,7% chorych w ramieniu z kryzotynibem (HR 0,47; 95% CI 0,34–0,65; p < 0,001). Wykazano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie PFS u chorych leczonych alektynibem aż o ponad 15 miesięcy w porównaniu z kryzotynibem. U chorych w ramieniu z alektynibem mediana PFS wynosiła 25,7 miesiąca wobec 10,4 miesiąca w ramieniu z kryzotynibem (HR 0,50; 95% CI 0,36–0,70; p < 0,001) [16]. Podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society for Clinical Oncology*) w 2018 roku przedstawiono uaktualnione wyniki dotyczące PFS. Wykazano, że zastosowanie alektynibu zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 57% w porównaniu z kryzotynibem i wydłuża PFS aż o ponad 2 lata (mediana PFS 34,8 miesiąca wobec 10,0 miesięcy odpowiednio dla alektynibu i kryzotynibu; HR 0,43; 95% CI 0,32–0,58) [17]. Dane dotyczące OS nie zostały jeszcze ostatecznie podsumowane. Protokół badania klinicznego ALEX nie przewidywał możliwości *crossover*, jednak część chorych leczonych kryzotynibem po progresji choroby otrzymywała alektynib w ramach innego badania klinicznego lub programu rozszerzonego dostępu [16].

Innym ALK-TKI drugiej generacji zarejestrowanym w pierwszej linii leczenia jest certynib. Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego

III fazy ASCEND 4 włączono 376 chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia z certynibem w dawce 750 mg na dobę (n = 189) lub do ramienia z chemioterapią (cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna w dawce AUC 5–6 mg/ml/min w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² do 4 cykli z możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedem) (n = 187). W badaniu wykazano przewagę certynibu nad chemioterapią w zakresie PFS (mediana PFS odpowiednio 16,6 miesiąca wobec 8,1 miesiąca; HR 0,55; 95% CI 0,42–0,73; p < 0,00001). U chorych leczonych certynibem odnotowano również istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*), który wyniósł 72,5% w ramieniu z certynibem wobec 26,7% w ramieniu z chemioterapią [18].

Dostępne są również wstępne wyniki badania klinicznego III fazy ALTA-1L, w którym bezpośrednio porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo kolejnego inhibitora drugiej generacji — brygatynibu — i inhibitora pierwszej generacji — kryzotynibu. Do badania włączono 275 chorych na ALK-dodatniego NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni, i losowo przydzielono ich w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego brygatynib w dawce 180 mg na dobę (n = 137) oraz kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę (n = 138). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. W analizie pośredniej, którą przeprowadzono po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 11 miesięcy dla brygatynibu i 9,3 miesiąca dla kryzotynibu, w ramieniu z brygatynibem wykazano istotnie zwiększony odsetek chorych, u których nie stwierdzono progresji choroby po 12 miesiącach (67% wobec 43% w ramieniu z kryzotynibem; HR 0,49; 95% CI 0,33–0,74; p < 0,001). Wykazano również przewagę brygatynibu w zakresie ORR (71% wobec 60%) oraz odsetka odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (*intracranial response*) (78% wobec 29%) [19]. Uaktualnione wyniki badania klinicznego ALTA-1L po okresie obserwacji z medianą wynoszącą ponad 2 lata wskazują, że zastosowanie brygatynibu wiąże się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 57% (HR 0,43; 95% CI 0,31–0,61) w porównaniu z kryzotynibem [20]. Brygatynib jest zatem kolejnym skuteczniejszym od kryzotynibu ALK-TKI w leczeniu pierwszej linii. W lutym tego roku EMA wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania brygatynibu w pierwszej linii leczenia; lek oczekuje na rejestrację FDA w tym wskazaniu.

Obecnie prowadzone jest otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, w którym porównywane są bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kryzotynibem i lorlatynibem chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego raka płuca, którzy nie byli dotychczas leczeni [21]. Lorlatynib to ALK-TKI trzeciej generacji,

który jest skuteczny w odniesieniu do największej liczby różnych mutacji oporności powstających pod wpływem leczenia ALK-TKI niższych generacji.

Druga i kolejne linie leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji w genie *ALK* kluczowe znaczenie ma zastosowanie ALK-TKI już w pierwszej linii leczenia. Jeśli jednak tak się nie stanie, na przykład ze względu na brak materiału do oznaczenia rearanżacji w genie *ALK* i konieczność natychmiastowego rozpoczęcia leczenia z uwagi na pogarszający się stan ogólny chorego, należy bezwzględnie dążyć do pobrania materiału tkankowego i poszukiwania zaburzeń molekularnych przed kwalifikacją do kolejnej linii leczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu wcześniejszej linii terapii opartej na pochodnych platyny oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy PROFILE 1007. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę lub standardową chemioterapię drugiej linii (pemetreksed w dawce 500 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. Wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść z zastosowania kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią drugiej linii. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 7,7 miesiąca i 3 miesiące (HR 0,49; 95% CI 0,37–0,64; p < 0,001), a odsetek odpowiedzi odpowiednio 65% i 20% (p < 0,001). W badaniu nie wykazano korzyści w zakresie OS, prawdopodobnie z uwagi na możliwość zastosowania kryzotynibu u chorych z ramienia otrzymującego standardową chemioterapię drugiej linii po stwierdzeniu u nich progresji choroby (*crossover*) [22].

U chorych, u których do progresji choroby doszło w trakcie leczenia kryzotynibem, zastosowanie ALK-TKI kolejnej generacji jest skuteczniejsze niż zastosowanie chemioterapii. Skuteczność alectynibu w leczeniu sekwencyjnym potwierdzono już w jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy, którego pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR wynoszący 48% [23]. Przewagę alectynibu nad chemioterapią u chorych, u których stwierdza się oporność na kryzotynib, potwierdzono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy ALUR, do którego włączono 107 chorych. Dopuszczano wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii systemowej. Chorych przydzielono losowo

w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego alektynib w dawce 600 mg 2 razy na dobę ($n = 72$) lub chemioterapię zgodną z wyborem badacza (pemetreksed w dawce 500 mg/m² lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie) ($n = 35$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS i w ramieniu z alektynibem wykazano jego wydłużenie w porównaniu z chemioterapią (mediana PFS odpowiednio 9,6 wobec 1,4 miesiąca; HR 0,15; 95% CI 0,08–0,29; $p < 0,001$). Odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących alektynib wyniósł 37,5%, podczas gdy u chorych leczonych chemioterapią zaledwie 2,9% [24].

Kolejnym ALK-TKI, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w grupie chorych z progresją choroby w trakcie leczenia kryzotynibem, był brygatynib. Do wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego II fazy ALTA włączono 222 chorych po wcześniejszej chemioterapii, niezależnie od liczby kolejnych linii leczenia, i losowo przydzielono ich do ramienia otrzymującego brygatynib w dawce 90 mg na dobę (ramię A, $n = 112$) i do ramienia otrzymującego brygatynib w dawce 180 mg na dobę, po uprzednim 7-dniowym leczeniu dawką wysycającą 90 mg na dobę (ramię B, $n = 110$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był ORR, który wyniósł 45% dla dawki 90 mg i 54% dla dawki 180 mg. Jednym z drugorzędowych punktów końcowych był PFS, a jego mediana wynosiła 9,2 miesiąca oraz 12,9 miesiąca odpowiednio dla niższej i wyższej dawki brygatynibu. Dawkę 180 mg na dobę ustalono jako dawkę ocenianą w dalszych badaniach klinicznych [24]. W 2020 roku opublikowano uaktualnione wyniki badania klinicznego ALTA po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 19,6 miesiąca dla ramienia A i 24,3 miesiąca dla ramienia B. Mediana PFS wyniosła 9,2 miesiąca wobec 16,7 miesiąca odpowiednio dla ramienia A i B, podczas gdy mediana OS 29,5 miesiąca wobec 34,1 miesiąca odpowiednio dla chorych otrzymujących 90 mg i 180 mg brygatynibu [26]. Skuteczność leczenia sekwencyjnego cerytynibem oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy ASCEND 5, do którego włączono 231 chorych na ALK-dodatniego NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. U chorych włączonych do badania stwierdzono wcześniej progresję choroby w trakcie lub po leczeniu jedną bądź dwiema liniami chemioterapii oraz progresję w trakcie leczenia kryzotynibem. Chorych przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego cerytynib w dawce 750 mg na dobę na czczo ($n = 115$) bądź pemetreksed w dawce 500 mg/m² lub docetaksel w dawce 75 mg/m² ($n = 116$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS, a drugorzędowymi między innymi OS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz odpowiedź wewnątrzczaszkowa. W badaniu wykazano, że stosowanie cerytynibu wiązało się z 51-procentową redukcją ryzyka progresji choroby (mediana PFS 5,4 miesiąca dla cerytynibu oraz 1,6 mie-

siąca dla chemioterapii; HR 0,49; 95% CI 0,36–0,67; $p < 0,0001$). Wykazano również olbrzymią różnicę w ORR, który wynosił odpowiednio 39,1% i 6,9%. Mimo wysokiej skuteczności cerytynib charakteryzuje się niestety niekorzystnym profilem toksyczności [27].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lorlatynibem, ALK-TKI trzeciej generacji, oceniano w badaniu klinicznym II fazy, w którym chorych przydzielono do sześciu kohort: EXP1 — chorzy, którzy nie byli dotychczas leczeni, EXP2 — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu jedynie kryzotynibem, EXP3A — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu kryzotynibem oraz jedną lub dwiema liniami chemioterapii zastosowanymi przed kryzotynibem lub po kryzotynibie, EXP3B — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu kryzotynibem oraz jednym innym ALK-TKI i dowolną liczbą linii chemioterapii, EXP4 — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu dwoma ALK-TKI, oraz EXP5 — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu trzema ALK-TKI. U chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden ALK-TKI (EXP2–5), ORR wynosił 47%, natomiast odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej — 63%. U chorych, którzy byli leczeni jednym ALK-TKI — kryzotynibem (EXP2–3A), ORR wynosił 69,5%, natomiast u chorych leczonych kryzotynibem i jednym albo dwoma lub więcej innymi ALK-TKI ORR wynosił odpowiednio 32,1% i 38,7% (mediana PFS 6,9 miesiąca) [28]. Dostępne ALK TKI oraz ich badania rejestracyjne zestawiono w tabeli 1.

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej ALK a aktywność w obrębie OUN

U około 40% chorych na NDRP z obecnością rearanżacji w genie *ALK* w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty w OUN. ALK-dodatnie nowotwory płuca wykazują pewnego rodzaju neurotropizm, co związane jest prawdopodobnie z udziałem białka ALK w rozwoju układu nerwowego [29]. Aktywność wewnątrzczaszkową poszczególnych ALK inhibitorów opisano w tabeli 2.

U ponad 30% chorych leczonych kryzotynibem dochodzi do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a najczęstszą lokalizacją progresji zmian przerzutowych bądź nowych ognisk przerzutowych jest OUN. W badaniu klinicznym ALEX uwagę zwróciła duża aktywność wewnątrzczaszkowa alektynibu. W chwili włączenia do badania przerzuty w OUN występowały u 42% chorych w ramieniu z alektynibem i u 38% chorych w ramieniu z kryzotynibem. Wykazano, że czas do progresji zmian przerzutowych w OUN był istotnie dłuższy u chorych otrzymujących alektynib. Skumulowane ryzyko progresji zmian lub powstania

Tabela 1. Dostępne ALK-TKI i ich badania rejestracyjne

Lek	Badanie kliniczne	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Ramię kontrolne	Rejestracja FDA/EMA
Pierwsza linia leczenia				
Kryzotynib	PROFILE 1014 [14, 15]	mPFS 10,9 wobec 7,0 miesiący HR 0,45; $p < 0,001$ 95% CI 0,35–0,60 mOS 59,8 wobec 19,2 miesiąca, HR 0,346; 95% CI 0,081–0,718	Cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed	2011/22.10.2015
Cerytynib	ASCEND-4 [18]	mPFS 16,6 wobec 8,1 miesiąca HR 0,55; $p < 0,00001$ 95% CI 0,42–0,73	ChT oparta na pochodnych platyny	26.05.2017/18.05.2017
Brygatynib	ALTA-1L [19, 20]	12-miesięczny PFS 67% wobec 43% HR 0,49; $p < 0,001$ 95% CI 0,33–0,74 HR dla PFS 0,43 95% CI 0,31–0,61	Kryzotynib	Brak/brak
Alektynib	ALEX [17]	mPFS 34,8 wobec 10,0 miesiący HR 0,43; 95% CI 0,32–0,58)	Kryzotynib	6.11.2017/12.10.2017
Kolejne linie leczenia				
Kryzotynib	PROFILE 1007 [22]	mPFS 7,7 wobec 3,0 miesiący HR 0,49; $p < 0,001$ 95% CI 0,37–0,64	Docetaksel/pemetreksed Druga linia leczenia po niepowodzeniu ChT opartej na pochodnych platyny	2011/19.07.2012
Cerytynib	ASCEND-5 [27]	mPFS 5,4 wobec 1,6 miesiąca HR 0,49; $p < 0,0001$ 95% CI 0,36–0,67	Docetaksel/pemetreksed Progresja po jednej lub dwóch liniach ChT oraz kryzotynibie	29.04.2014/26.02.2015
Brygatynib	ALTA [26]	ORR 45% wobec 54% mPFS 9,2 wobec 12,9 miesiąca	90 mg na dobę wobec 180 mg na dobę Progresja po dowolnej liczbie linii ChT oraz kryzotynibie	28.04.2017/20.09.2018
Alektynib	ALUR [24]	mPFS 9,6 wobec 1,4 miesiąca HR 0,15; $p < 0,001$ 95% CI 0,08–0,29	Docetaksel/pemetreksed Progresja po jednej linii ChT i kryzotynibie	11.12.2015/15.12.2016

ChT — chemioterapia; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression free survival*) — mediana czasu wolnego od progresji choroby; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

przerzutów w OUN po 12 miesiącach leczenia ALK-TKI wynosiło 41,4% dla kryzotynibu i 9,4% dla alektynibu, było zatem ponad czterokrotnie niższe u chorych otrzymujących ALK-TKI drugiej generacji [16]. Mediana PFS dla chorych z obecnością zmian przerzutowych w OUN wynosiła 27,7 miesiąca w grupie leczonej alektynibem oraz 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kryzotynib (HR 0,35) [17]. Alektynib ma mniejszą masę cząsteczkową niż kryzotynib. Cząsteczka alektynibu jest bardziej lipofilna, łatwiej przenika przez barierę krew–mózg, a ponadto nie jest substratem dla glikoproteiny p (P-gp), co pozwala na osiągnięcie wyższego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym [29].

Uaktualnione wyniki badania klinicznego ALTA-1L po okresie obserwacji z medianą wynoszącą ponad 2 lata również wskazują, że zastosowanie brygatynibu u chorych, u których w chwili włączenia stwierdza się obecność zmian przerzutowych w OUN, wiąże się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 76% w po-

równaniu z kryzotynibem (HR 0,24; 95% CI 0,12–0,45) [20]. U chorych leczonych brygatynibem po stwierdzeniu progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wynosił 50% i 67% odpowiednio u chorych otrzymujących niższą (90 mg) i wyższą dawkę brygatynibu (180 mg). Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej wynosiła u tych chorych odpowiednio 9,4 miesiąca i 16,6 miesiąca [26]. U chorych leczonych cerytynibem w pierwszej linii również odnotowano istotnie wyższy odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w odniesieniu do standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (72,7% wobec 27,3%) [18]. Dla lorlatynibu odsetki odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wynosiły 87% oraz 53,1% odpowiednio dla kohort EXP2–3A oraz dla kohort EXP4–5 [28].

Obecnie u chorych z bezobjawowymi przerzutami w OUN zaleca się rozpoczęcie leczenia od drobnocząsteczkowych ALK-TKI następnych generacji, które

Tabela 2. Aktywność ALK-TKI w ośrodkowym układzie nerwowym

Pierwsza linia leczenia ALK-TKI		ALK-TKI w drugiej i kolejnych liniach leczenia (po niepowodzeniu leczenia innym ALK-TKI)	
Kryzotynib			
PROFILE1014 [14]	icORR 50% icDOR 5,5 miesiąca		
Cerytynib			
ASCEND-4 [18]	icORR 73% icDOR 16,6 miesiąca	ASCEND-5 [27]	icORR 35% icDOR 6,9 miesiąca
Alektynib			
ALEX [16]	icORR 81% icDOR 17,3 miesiąca	ALUR [24]	icORR 54%
Brygatynib			
ALTA-1L [20]	icORR 83% icDOR NR HR dla PFS 0,24	ALTA 180 mg [26]	icORR 67% icDOR 16,6 miesiąca

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; icDOR (*intracranial duration of response*) — czas trwania odpowiedzi na leczenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; icORR (*intracranial overall response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji choroby

penetrują do OUN. U chorych leczonych kryzotynibem w przypadku izolowanej bezobjawowej progresji w OUN zaleca się w pierwszej kolejności zmianę inhibitora na inhibitor o wysokiej aktywności w OUN, co pozwala na odroczenie radioterapii mózgowia [29]. Aktywność wewnątrzczaszkową poszczególnych ALK inhibitorów opisano w tabeli 2.

Sekwencja leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK

Słuszność koncepcji leczenia sekwencyjnego ALK-TKI potwierdzono w retrospektywnym francuskim badaniu klinicznym IFCT-1302 CLINALK. W analizie uwzględniono dane pochodzące od 318 chorych na ALK-dodatniego NDRP, którzy otrzymywali kryzotynib w ramach programu rozszerzonego dostępu oraz już po zarejestrowaniu leku. W badaniu przeprowadzono między innymi wieloczynnikową analizę OS chorych leczonych kryzotynibem jako pierwszym inhibitorem ALK, z następowym leczeniem inhibitorami kolejnych generacji po progresji choroby (n = 84, 32%). Wykazano, że u tych chorych, którzy po progresji choroby otrzymali inhibitory kolejnych generacji, mediana OS wynosiła 25 miesięcy, a licząc od rozpoznania przerzutowego raka płuca — aż 89,6 miesiąca, i była istotnie dłuższa niż u chorych, u których po progresji w trakcie leczenia kryzotynibem zastosowano chemioterapię lub jedynie najlepsze leczenie wspomagające. Badacze podkreślają jednak, że jakiegokolwiek leczenie po progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem otrzymało tylko 60% chorych, natomiast inhibitory kolejnej generacji — jedynie 32% chorych [30]. Wynikało to najczęściej ze związanego z progresją choroby pogorszenia stanu ogólnego

chorego oraz z dynamicznie przebiegającej progresji w obrębie OUN. Wobec tego oraz w odniesieniu do najnowszych danych z badań klinicznych uzasadnione wydaje się rozpoczęcie terapii od ALK-TKI wykazującego wysoką aktywność w obrębie układu nerwowego. Zastosowanie alektynibu w pierwszej linii leczenia wiąże się z wydłużeniem PFS o ponad 24 miesiące (34,8 miesiąca wobec 10 miesięcy) w porównaniu z rozpoczęciem terapii od kryzotynibu [16]. Podobnie zastosowanie brygatynibu w pierwszej linii leczenia zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 57% w porównaniu z kryzotynibem z wydłużeniem OS o ponad 4 miesiące (mediana OS 29,5 miesiąca wobec 34,1 miesiąca) [19]. Niezwykle istotne jest odroczenie radioterapii OUN u chorych, którzy w większości są w młodszym wieku, aktywni zawodowo, rodzinie i społecznie. W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia ALK-TKI drugiej generacji możliwe jest leczenie ALK-TKI trzeciej generacji — lorlatynibem, którego aktywność pokrywa największe spektrum wtórnych mutacji oporności na ALK-TKI niższych generacji.

Działania niepożądane inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK

Inhibitory kinazy tyrozynowej ALK wykazują odmienny profil toksyczności niż chemioterapia. Najczęstsze działania niepożądane kryzotynibu, raportowane u co najmniej 5% chorych leczonych w ramach badania klinicznego PROFILE 1007, obejmowały charakterystyczne dla tej grupy leków zaburzenia widzenia pod postacią osłabienia ostrości wzroku czy zamglonego widzenia oraz biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,

obrzęki obwodowe, zaburzenia smaku, zawroty głowy czy zakażenia górnych dróg oddechowych. Działania niepożądane w większości miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter i dobrze poddawały się leczeniu objawowemu. Do najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii należały natomiast zmęczenie, wyłysienie, duszność i wysypka [22]. W badaniu klinicznym PROFILE 1014 najczęstsze działania niepożądane w ramieniu z kryzotylinibem obejmowały — podobnie jak w badaniu PROFILE 1007 — zaburzenia widzenia, biegunkę i obrzęki, natomiast w ramieniu z chemioterapią — zmęczenie, niedokrwistość oraz neutropenię [14]. Odsetek działań niepożądanych alektynibu i kryzotylinibu w badaniu klinicznym ALEX był podobny, natomiast oba inhibitory różniły się znacząco profilem toksyczności. Do działań niepożądanych występujących częściej w grupie leczonej alektynibem należały: niedokrwistość (20% wobec 5% w ramieniu z kryzotylinibem), bóle mięśniowe (16% wobec 1%), zwiększone stężenie bilirubiny (15% wobec 1%), zwiększenie masy ciała (10% wobec 1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (7% wobec 2%) oraz reakcje nadwrażliwości na światło (5% wobec 0%). Natomiast działania niepożądane występujące częściej u chorych otrzymujących kryzotylinib obejmowały: nudności (48% wobec 14% w ramieniu z alektynibem), biegunkę (45% wobec 12%) i wymioty (38% wobec 7%). Działania niepożądane w stopniu 3.–5. występowały częściej w ramieniu z kryzotylinibem (odpowiednio 41% dla alektynibu i 50% dla kryzotylinibu), wobec czego alektynib wydaje się lekiem bezpieczniejszym [16]. W przypadku brygatynibu odsetek działań niepożądanych pod postacią śródmiąższowego zapalenia płuc przy stosowaniu dawki 180 mg udało się skutecznie zredukować, wprowadzając tygodniowe leczenie dawką wysycającą 90 mg [26]. Najmniej korzystnym profilem toksyczności cechuje się przypuszczalnie cerytynib. Najczęstsze działania niepożądane cerytynibu, raportowane w ramach badania klinicznego ASCEND-4, obejmowały biegunkę, która występowała aż u 85% chorych, nudności (69%), wymioty (66%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (60%). Do najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii należały natomiast nudności i wymioty, które występowały jednak rzadziej niż u chorych leczonych cerytynibem (odpowiednio 55% i 36% chorych), oraz niedokrwistość (35%) [18]. W badaniu klinicznym ASCEND-5 do działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej w ramieniu z cerytynibem niż w ramieniu z chemioterapią, należały biegunka (odpowiednio aż 72% wobec 18%), nudności (66% wobec 24%), wymioty (52% wobec 5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (43% wobec 9%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (37% wobec 5%). Co najmniej jedna redukcja dawki leku ze względu na występowanie działań niepożądanych była konieczna aż u 61% cho-

rych w ramieniu z cerytynibem oraz u 18% chorych otrzymujących pemetreksed i 26% chorych otrzymujących docetaksel [27]. Częstość i intensywność działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w dość znaczący sposób utrudniała powszechne zastosowanie cerytynibu w dawce 750 mg na dobę (badania ASCEND-4 i ASCEND-5). W badaniu klinicznym I fazy ASCEND-8 porównano farmakokinetykę oraz częstość działań niepożądanych cerytynibu stosowanego w dawce 450 mg na dobę i 600 mg na dobę z niskotłuszczowym posiłkiem oraz cerytynibu podawanego w dawce 750 mg na dobę na czczo. Wykazano, że zastosowanie cerytynibu w dawce 450 mg na dobę z niskotłuszczowym posiłkiem i 750 mg na czczo charakteryzowała podobna farmakokinetyka, ale zastosowanie dawki 450 mg na dobę było związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Biegunkę stwierdzono u 43% chorych, nudności u blisko 30% chorych a wymioty u ponad 18% chorych. Stwierdzone działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym miały łagodne nasilenie (głównie stopień 1.), nie odnotowano działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. ani ciężkich działań niepożądanych. U żadnego chorego nie zakończono leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym [31]. Obecnie zalecana dawka cerytynibu to 450 mg na dobę z niskotłuszczowym posiłkiem.

Mimo że leczenie ALK-TKI jest tolerowane lepiej niż chemioterapia, to profile toksyczności poszczególnych inhibitorów są różne. Najbardziej charakterystyczne działania niepożądane poszczególnych ALK-TKI wymieniono w tabeli 3.

Możliwości zastosowania ALK-TKI w Polsce

Kwalifikacja do leczenia ALK-TKI w Polsce odbywa się zgodnie z kryteriami opisanymi w Programie lekowym (załącznik B6 — leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca). W ramach leczenia pierwszej linii u chorych, których nie poddawano wcześniej terapii systemowej, dostępne są inhibitor pierwszej generacji — kryzotylinib — oraz dwa inhibitory drugiej generacji — alektynib i cerytynib. Kryzotylinib można także zastosować w przypadku, gdy chory z obecnością rearanżacji w genie *ALK* był poddawany wcześniej chemioterapii (jedna lub dwie linie) i stwierdza się u niego progresję choroby. Leczenie alektynibem lub cerytynibem możliwe jest również w przypadku niepowodzenia leczenia innym ALK-TKI (między innymi po niepowodzeniu leczenia kryzotylinibem). Podstawowe kryterium kwalifikacji do leczenia ALK-TKI stanowi potwierdzenie obecności rearanżacji w genie *ALK* (badanie IHC, badanie FISH lub NGS). Chorzy, u których należy poszukiwać tego zaburzenia molekularnego, powinni mieć rozpoznane go

Tabela 3. Działania niepożądane inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK [32–34]

Działania niepożądane	Kryzotynib	Cerytynib	Alektynib	Brygatynib	Lorlatynib
Działania niepożądane w stopniu G3 u ≥ 5% chorych	↑ AST/ALT — 14% ↓ ANC — 11%	↑ ALT — 31% ↑ GGT — 29% ↑ ALP — 29% ↑ AST — 17% Biegunka — 5% Wymioty — 5%	↑ ALT — 5% ↑ AST — 5%	↑ CPK — 16% ↑ lipaza — 13% Nadciśnienie tętnicze — 10% ↑ amylaza — 5%	↑ cholesterol — 18% ↑ triglicerydy — 18% ↑ lipaza — 10% Duszność — 5,4%
SAE	38%	41%	26%	41%	32%
Powikłania związane z układem oddechowym	10,5%	14,7%	5,9%	13,5%	7,5%
Charakterystyczne działania niepożądane	Zaburzenia widzenia (błyski, słupy światła, zamglone widzenie) NEUTROPENIA	Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty)	NIEDOKRWISTOŚĆ	ILD, nadciśnienie tętnicze	Zaburzenia psychiczne, zaburzenia nastroju, mowy, snu
Konieczność redukcji dawki leku	21%	80%	16%	29%	22%
Punkt uchwytu	ALK ROS1 MET/HGF	ALK IGF-1	ALK	ALK EGFR	ALK ROS1 MET/HGF

ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) — kinaza chłoniaka anaplastycznego; ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza zasadowa; ALT (*alanine transaminase*) — aminotransferaza alaninowa; ANC (*absolute neutrophil count*) — całkowita liczba granulocytów; AST (*aspartate transaminase*) — aminotransferaza asparaginianowa; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza keratynowa; EGFR (*epidermal growth factor receptor*) — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; GGT — gamma-glutamylotranspeptydaza; HGF (*hepatocyte growth factor*) — czynnik wzrostu hepatocytów; IGF-1 (*insuline growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; ILD (*intestinal lung disease*) — choroba śródmiąższowa płuc; SAE (*serious adverse event*) — ciężkie działania niepożądane

raka gruczołowego płuca bądź NDRP z przewagą tego podtypu histologicznego. W przypadku kwalifikacji do leczenia alektynibem do grupy tej należy zaliczyć także chorych z rozpoznaniem raka wielkokomórkowego lub NOS-NDRP. W ramach programu lekowego istnieje możliwość leczenia ALK-TKI chorych z obecnością zmian przerzutowych w obrębie OUN. Warunki takiego postępowania to brak cech progresji po leczeniu miejscowym (neurochirurgicznym lub radioterapii), brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych oraz brak konieczności zwiększania dawek glikokortykosteroidów w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem leczenia ALK-TKI. W przypadku alektynibu, który wykazuje wysoką aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, istnieje możliwość leczenia systemowego chorych, których nie poddano wcześniej leczeniu miejscowemu. Warunkiem takiego postępowania także jest brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z zajęcia OUN.

Leczenie ALK-TKI prowadzi się do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Skuteczność leczenia jest określana w badaniach obrazowych według kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) co 3 miesiące, a toksyczność leczenia — na podstawie badań laboratoryjnych

wykonywanych co 4 tygodnie. W przypadku alektynibu należy pamiętać o konieczności monitorowania aktywności kinazy fosfokreatynowej (w pierwszym miesiącu leczenia co 2 tygodnie, następnie co 4 tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) [35].

Podsumowanie

Wprowadzenie do leczenia ALK-TKI pozwoliło na poprawę rokowania chorych na ALK-dodatniego NDRP. Obecnie jest kilka zarejestrowanych i refundowanych leków z tej grupy. W leczeniu pierwszej linii do wyboru dostępny jest zarówno inhibitor pierwszej generacji — kryzotynib, jak i dwa inhibitory drugiej generacji — alektynib i cerytynib. Kolejny ALK-TKI drugiej generacji — brygatynib — oczekuje na rejestrację i refundację. Ze względu na wyższą aktywność w obrębie OUN oraz dłuższy czas do progresji choroby zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitora drugiej generacji. W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem do leczenia sekwencyjnego dostępne są dwa inhibitory drugiej generacji — alektynib lub cerytynib. Kluczową rolę dla możliwości zastosowania ALK-TKI

odgrywają diagnostyka molekularna i potwierdzenie rearanżacji w genie *ALK*, a co za tym idzie — dostępność odpowiedniej ilości dobrego jakościowo materiału tkankowego do przeprowadzenia tych badań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Lindeman N, Cagle P, Aisner D, 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(3): 321–346, doi: [10.5858/arpa.2017-0388-cp](https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-cp).
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2015; International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- Kim H, Chung JH. Overview of clinicopathological features of ALK-rearranged lung adenocarcinoma and current diagnostic testing for ALK-rearrangement. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4(2): 149–155.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 Suppl 4(Suppl 4): iv192–iv237, doi: [10.1093/annonc/mdy275](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275), indexed in Pubmed: [32169226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169226/).
- Kalemkerian GP, et al. Narula N Kennedy EB : Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 911–919.
- Travis WD, Nicholson AG, Geisinger KR, et al. Tumors of the Lower Respiratory Tract. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. 2019. American Registry of Pathology, Arlington, Virginia.
- Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(3): 377–407, doi: [10.1016/j.jtho.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.005), indexed in Pubmed: [30572031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572031/).
- Mok TS, Carbone D, Hirsch FR. IASLC Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer. 2017.
- Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. Second Edition. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer. 2017.
- Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013; 31(8): 1105–1111, doi: [10.1200/JCO.2012.44.5353](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5353), indexed in Pubmed: [23401436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401436/).
- Ou SH, Zhu V, Nagasaka M. Catalog of 5' fusion partners in ALK-positive NSCLC circa 2020. *JTO Clinical and Research Reports.* 2020; 1(1): 100015, doi: [10.1016/j.jto.2020.100015](https://doi.org/10.1016/j.jto.2020.100015).
- Sholl LM, Weremowicz S, Gray SW, et al. Combined use of ALK immunohistochemistry and FISH for optimal detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(3): 322–328, doi: [10.1097/JTO.0b013e31827db604](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827db604), indexed in Pubmed: [23407557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407557/).
- Tsao MS, Yatabe Y. Old soldiers never die: is there still a role for immunohistochemistry in the era of next-generation sequencing panel testing? *J Thorac Oncol.* 2019; 14(12): 2035–2038, doi: [10.1016/j.jtho.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.007), indexed in Pubmed: [31757371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31757371/).
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–2177, doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440), indexed in Pubmed: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/).
- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2251–2258, doi: [10.1200/JCO.2017.77.4794](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794), indexed in Pubmed: [29768118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768118/).
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829–838, doi: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
- Camidge D, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. ASCO 2018 Annual Meeting.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, 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): 917–929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X), indexed in Pubmed: [28126333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/).
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
- Camidge R, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. ESMO Asia Congress, 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608>.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385–2394, doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886), indexed in Pubmed: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/).
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2): 234–242, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X), indexed in Pubmed: [26708155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708155/).
- Novello S, Mazières J, Oh IJ, 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): 1409–1416, doi: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121), indexed in Pubmed: [29668860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668860/).
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(22): 2490–2498, doi: [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904), indexed in Pubmed: [28475456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475456/).
- Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, 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): 404–415, doi: [10.1016/j.jtho.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.004), indexed in Pubmed: [31756496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756496/).
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, 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): 874–886, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X), indexed in Pubmed: [28602779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602779/).
- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, 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): 1654–1667, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1), indexed in Pubmed: [30413378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413378/).
- Wrona A, Dziadziuszko R, Jassem J. Management of brain metastases in non-small cell lung cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018; 71: 59–67, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.011), indexed in Pubmed: [30366200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366200/).
- Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017; 8(13): 21903–21917, doi: [10.18632/oncotarget.15746](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15746), indexed in Pubmed: [28423535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423535/).
- Cho B, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).
- Hou H, Sun D, Liu K, et al. The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 4109–4118, doi: [10.2147/CMAR.S190098](https://doi.org/10.2147/CMAR.S190098), indexed in Pubmed: [31190983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190983/).
- Zhu Q, Hu H, Weng DS, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 412, doi: [10.1186/s12885-017-3405-3](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3405-3), indexed in Pubmed: [28606126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606126/).
- Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated alk-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(7): 1233–1243, doi: [10.1016/j.jtho.2019.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.007), indexed in Pubmed: [30902613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902613/).
- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.