

ALK+ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Възможности за терапевтично повлияване

ALK инхибиторите са стандартна терапия за лечението на метастазирал ALK позитивен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБД). Тяхната ефективност и превъзходство по отношение на цитостатичната терапия се доказва в редица рандомизирани клинични изпитвания. Този вид НДКБД е сравнително рядък и се отличава с определени клинични характеристики – по-често млада възраст, по-често аденокарциномна хистология, по-чест при непушачи и по-често мозъчно ангажиране. Към настоящия момент има шест медикамента, одобрени за лечението на ALK-позитивния НДКБД, които приложени последователно водят до обща преживяемост при тази популация повече от 5 години. В хода на терапията обаче неминуемо възниква резистентност към терапията, което е свързано с прогресия на болестта. Детайлното познаване на различните ALK инхибитори, токсичният им профил, както механизмите на резистентност са ключови за осигуряването на най-добро лечение при болните с този вид НДКБД.



Въведение

г-р Мила Петрова,
дм, г-р Димитро
Манов, г-р Петя
Кралева

Клиника по
медицинска
онкология,
МБАЛ „Надежда“,
гр. София

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) е трансмембранна киназа, кодирана от ALK гена, разположен на хромозома 2, която принадлежи към суперфамилията на инсулиновите рецептори. ALK регулира различни сигнални пътища, включени в клетъчната пролиферация и диференциация като AKT/PI3K^[1], STAT3^[2,3], RAS/RAF/MAPK и други.

Протеинът ALK е открит за първи път през 1994 г. при анапластичния едроклетъчен лимфом от *Morris и колеги*^[4]. Около 60% от този вид лимфони се причиняват от хромозомна транслокация между късото рамо на хромозома 2 и дългото рамо на хромозома 5, в резултат на което се получава фузионен ген NPM-ALK. Продукт на този ген е дефектен ALK протеин,

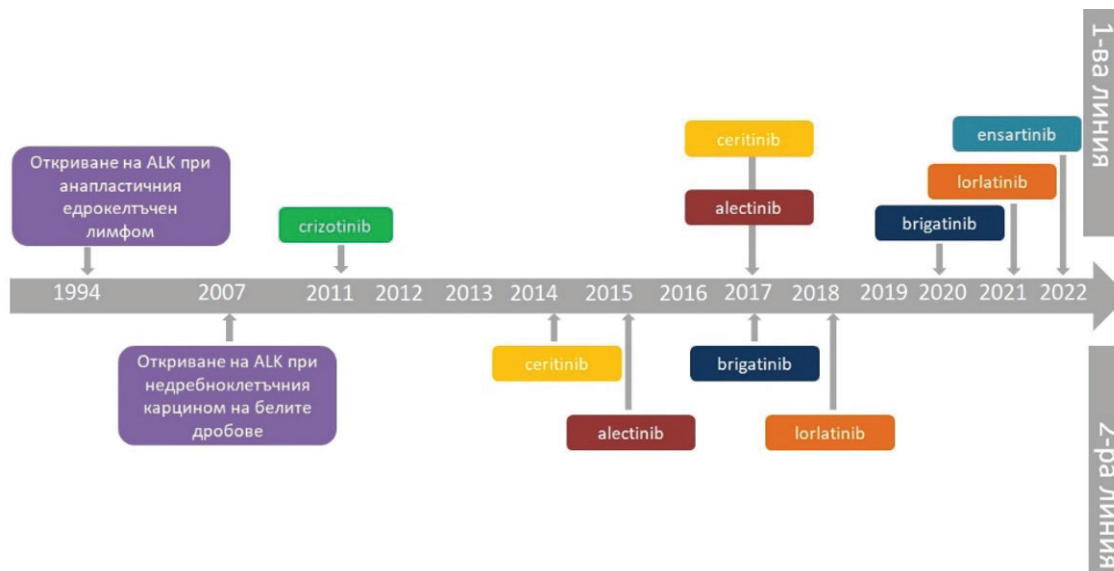
който е активиран непрекъснато.

Echinoderm Microtubule-associated protein-Like-4 (EML4)-ALK е друг фузионен ген, който е открит за първи път през 2007 г. и се среща при недребноклетъчен карцином на белите дробове (НДКБД)^[5]. Този ген е резултат от сливането (фузията) на EML-4 и ALK гените чрез инверсия в рамките на късото рамо на хромозома 2, като полученият белтък стимулира карциногенезата чрез активиране на тирозинкиназа.

ALK пренарежданията се срещат при 3-8% от всички болни с НДКБД^[6,7]. Най-често пациентите са по-млади (средна възраст <60 години), диагностицирани са с аденокарцином и са непушачи. Освен това, ALK-позитивният НДКБД се отличава с по-висок риск от мозъчно метастазирание^[8,9]. Благогарение на развитието на ти-

розинкиназните инхибитори на ALK (ALK-TKI), лечението на този вид НДКБД се подобри значително през последното десетилетие с достигане на медиана на общата преживяемост при метастатично заболяване от 5 години. Противотуморният ефект на ALK тирозинкиназните инхибитори е резултат от свързването им към АТР частта от интрацелуларния тирозинкиназен домайн, регулиращ сигналната трансдукция. Към момента са налични шест одобрени ALK-TKI, като непрекъснато текат клинични изпитвания на нови ALK-TKI (четвърта генерация), както и изпитвания за комбиниране на одобрените ALK-TKI с ангиогенезни инхибитори, immune checkpoint инхибитори и с химиотерапия за подобряване на общата преживяемост при тези болни (Фиг. 1).

Ключови думи:
недребноклетъчен
белодробен
карцином, ALK,
таргетна
терапия



Фигура 1:
Одобрени тирозинкиназни инхибитори на ALK на първа и втора линия

Одобрени ALK TKI

Crizotinib

Crizotinib е мултикиназен тирозинкиназен инхибитор, който блокира ALK, c-MET и ROS1, като той е първият одобрен ALK-TKI за лечението на ALK-позитивен НДКБД. Проучването PROFILE 1005, фаза II, при претретиранни пациенти с ALK-позитивен НДКБД демонстрира медиана на свободната от прогресия преживяемост (PFS) от 8.4 месеца (95% CI: 7.1-9.7) и медиана на общата преживяемост от 21.8 месеца (95% CI: 9.4-24.0)^[10]. PROFILE 1007 е фаза III клинични изпитване, проведено сред пациенти с ALK-позитивен НДКБД, с прогресия на заболяването след първа линия платина-базирана химиотерапия^[11]. В проучването пациентите са рандомизирани да получат Crizotinib или химиотерапия като втора линия на лечение. Резултатите показват медиана на PFS 7.7 месеца (95% CI: 6.0-8.8) за Crizotinib и 3.0 месеца за химиотерапия (95% CI: 2.6-4.3) със значително подобрение на честотата на обективен отговор и неговата продължителност.

На базата на тези резултати през 2013 г. медикаментът е регистриран като втора линия терапия при болни с ALK-позитивен НДКБД, прогресирали на първа линия платина-базирана химиотерапия. Впоследствие през 2014 г. PROFILE 1014 сравнява Crizotinib срещу платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение при ALK-позитивен НДКБД^[12,13]. Резултатите показват медиана на PFS 10.9 месеца (95% CI: 8.3-13.9) за рамото с Crizotinib срещу 7.0 месеца (95% CI: 6.8-8.2) за рамото с химиотерапия (HR 0.45 (95% CI: 0.35-0.60)). Допълнителният анализ на данните показва превъзходство на медикамента и по отношение на честотата на обективния отговор ($p < 0.001$), както и продължителността на отговора ($p < 0.001$). Така Crizotinib получава регистрацията и като първа линия терапия при ALK-позитивен НДКБД. По-новите анализи на проучването PROFILE 1014 показват, че медианата на общата преживяемост при пациентите в експерименталното рамо с Crizotinib не е достигната (95% CI: 45.8-NR), докато в контролното рамото тя е 47.5 месеца (95% CI: 32.2-NR), което не е статистически

значимо ($p = 0.0978$). Обяснение за липсата на статистически значима разлика по отношение на OS и високата честота на наблюдаван кросовър – 84.2%. Crizotinib се характеризира със слаба пенетрация през кръвно-мозъчната бариера^[14,15], което води до ниска концентрация на медикамента в цереброспиналната течност, слаба активност в централната нервна система (ЦНС) и висок риск от развитие на резистентност. В проучванията с Crizotinib процентът пациенти с прогресия на болестта в ЦНС на фона на лечението с TKI е значително по-висок в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия (ITT популация: 24% срещу 10%). Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции за медикамента са зрителните нарушения (диплопия, фотофобия и замъглено зрение), докладвани при 73% от пациентите, както и гастроинтестиналните нарушения – диария при 66% и гадене при 59% от пациентите. Към настоящия момент Crizotinib се използва в клиничната практика много по-рядко поради слабата си интракраниална активност и по-кратък PFS в сравнение с останалите ALK-TKI.

Ceritinib

Ceritinib е одобрен като втора и последваща линия лечение на ALK-позитивен НДКБД през 2014 г. на база резултатите от клиничните изпитвания ASCEND-1^[26] и ASCEND-2^[16], където медикаментът е прилаган след прогресия на Crizotinib или при изразена токсичност към Crizotinib. В първото проучване, фаза I, при ALK-TKI наивната кохорта медианата на PFS е 18.4 месеца (11.1-NE), докато в кохортата болни, получавали преди това Crizotinib, медианата на PFS е 6.9 месеца (5.6-8.7). Във второто проучване, фаза II, Ceritinib е изследван при пациенти, които са получили поне две предходни линии на лечение и медианата на PFS е 5.7 месеца (95% CI: 5.4-7.6 месеца). ASCEND-4 е фаза III клинично изпитване, в рамките на което пациенти с нелекуван до момента ALK-позитивен НДКБД са рангомизирани да получават Ceritinib срещу платина-базирана химиотерапия като първа линия лечение. Медианата на PFS за Ceritinib е 16.6 месеца (95% CI: 12.6-27.2) срещу 8.1 месеца (95% CI: 5.8-11.1) за рамото с химиотерапия^[17]. Медианата на OS не е достигната в рамото с Ceritinib (95% CI: 29.3-NE), докато за рамото с химиотерапия тя е 26.2 месеца (95% CI: 22.8-NE), (HR: 0.73 (95% CI: 0.50-1.08), $p=0.056$). На база на резултатите от ASCEND-4 през 2017 г. Ceritinib получи одобрение като първа линия на лечение на ALK-позитивен НДКБД. Въпреки че понастоящем няма директно рангомизирано сравнение между Crizotinib и Ceritinib, индиректен анализ показва, че Ceritinib превъзхожда Crizotinib по отношение на медианата на PFS (25.2 срещу 10.8 месеца), (HR 0.64 (95% CI: 0.47-0.87). При OS обаче няма статистически значима разлика – HR 0.82 (95% CI: 0.54-1.27)^[18].

По отношение на интракраниалната активност на ceritinib, ASCEND-4 демонстрира честота на интракраниален обективен отговор 72.7% за Ceritinib срещу 27.3% за химиотерапия сред пациенти с мерими мозъчни лезии преди началото на лечението.

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции на Ceritinib са гастроинтестинални (диария – 85%, гадене – 69%, повръщане – 66%) и чернодробни (покачване на ALT – 60%) нарушения. ASCEND-8 е клинично проучване, сравняващо по-ниска доза на Ceritinib, приемана с храна, спрямо стандартната по отношение на ефикасност и токсичност (450 mg срещу 750 mg). Резултатите показват, че 450 mg Ceritinib, приеман едновременно с храна, е с еднаква ефикасност и значително по-добра гастроинтестинална поносимост в сравнение с Ceritinib 750 mg, приеман на гладно^[19]. Въпреки това към момента Ceritinib е най-рядко използваният ALK-TKI поради гастроинтестиналната му токсичност и поради факта, че в проучването ASCEND-4, довело до одобрението на препарата като първа линия лечение, контролното рамо на Ceritinib не е Crizotinib.

Alectinib

Alectinib е ALK-TKI от втора генерация и понастоящем един от най-използваните медикаменти за първа линия на лечение. J-ALEX е фаза III клинично проучване, проведено сред 207 пациенти в Япония, сравняващо Alectinib в доза 300 mg два пъти дневно срещу Crizotinib 250 mg два пъти дневно при нелекувани пациенти с ALK-позитивен НДКБД^[20,21]. Медианата на PFS (първична крайна точка на проучването) е 34.1 месеца (95% CI: 22.1-NE) в рамото с Alectinib и 10.2 месеца в рамото с Crizotinib (95% CI:

8.3-12.0) (HR 0.37 (95% CI: 0.26-0.52)). По отношение на OS не е установена статистически значима разлика между рамената (HR 0.80 (95% CI: 0.35-1.82), $p=0.3860$). ALEX е фаза III клинично проучване, което повтаря дизайна на J-ALEX сред пациенти от кавказката раса. Дозата на Alectinib обаче е повишена на 600 mg два пъти дневно. Проучването демонстрира медиана на PFS 34.8 месеца (95% CI: 17.7-NE) за рамото с Alectinib и 10.9 месеца (95% CI: 9.1-12.9) за рамото с Crizotinib – HR: 0.43 (95% CI: 0.32-0.58). По отношение на OS данните от проучването все още не са напълно зрели, като медианата на OS за рамото с Alectinib не е достигната, а за рамото с Crizotinib е 57.4 месеца (HR: 0.67 (95% CI: 0.46-0.98) при честота на кросовър 53.5%. Данните за по-добра медиана на PFS и OS на Alectinib спрямо Crizotinib се потвърждават и от друго клинично изпитване – ALESIA^[22].

В проучването ALEX се наблюдава статистически значимо по-висока честота на интракраниален отговор при пациентите, лекувани с Alectinib спрямо Crizotinib. При болни с мерими мозъчни лезии преди стартиране на терапията тя е 81% за Alectinib срещу 50% за Crizotinib. Прогнозността на наблюдавания отговор, независимо от провеждането на предходна лъчетерапия, също е в полза на Alectinib.

Най-честите нежелани лекарствени реакции на медикамента са анемия (20%), периферен едем (17%), миалгия (16%), увеличени чернодробни ензими (15%), гадене (14%) и диария (13%). Анализ на двете проучвания показва, че Alectinib има по-добър токсичен профил в сравнение с Crizotinib, като докладваните нежелани лекарствени реакции степен 3-5 са 41 срещу 50% респективно.

Lorlatinib

Lorlatinib е трета генерация високо-селективен ALK-TKI, разработен първоначално като медикамент, таргетиращ резистентните на първа и втора генерация TKI мутации, и се отличава с изключителна мозъчна пенетрация. Неговата молекула е забележителна поради макроцикличния си строеж, което я прави по-малка и по-компактна от останалите ALK-TKI и осигурява ефикасност при редица резистентни на останалите медикаменти мутации като G1202R. В клинично изпитване фаза II медикаментът е изпитван в няколко кохорти болни като първа, втора и последващи линии на лечение при ALK-позитивен НДКБД, като резултатите показват много добра ефикасност на Lorlatinib при претретиранни болни със значителен отговор по отношение на мозъчното ангажиране. Lorlatinib води до честота на обективен отговор от 47%, а при пациенти с мозъчни метастази – до интракраниален отговор от 63%^[23]. Така през 2018 г. FDA одобрява медикамента при ALK позитивен НДКБД като последваща линия лечение след прогресия на Crizotinib и друг ALK-TKI, или като втора линия терапия след прогресия на втора генерация ALK-TKI.

CROWN е фаза III клинично проучване, сравняващо Lorlatinib срещу Crizotinib като първа линия на лечение при пациенти с ALK-позитивен НДКБД^[24]. Трябва да се отбележи, че към момента на стартирането на проучването все още в клиничната практика стандартът за лечение на първа линия ALK-позитивен НДКБД е Crizotinib. На дванадесетия месец от проследяването 78% от болните на Lorlatinib са живи и без прогресия на заболяването в сравнение с 39% от тези на Crizotinib – HR 0.28 (95%

CI 0.19-0.41), $p < 0.001$. Lorlatinib гемонстрира висока интракраниална активност, като честотата на обективния интракраниален отговор е 82%, а при 71% от болните е постигнат пълен радиологичен отговор. В резултат на тези данни през 2021 г. Lorlatinib е одобрен като първа линия лечение на ALK-позитивен НДКБД.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции в рамките на Lorlatinib са хиперхолестеролемия (70%), хипертриглицеридемия (64%), отоци (55%), покачване на телото (38%), когнитивни нарушения (21%). Първите две нежелани лекарствени реакции се менажират лесно с регулация на дозата и прием на статини и понижаващи триглицеридите медикаменти. Когнитивните нарушения обикновено се проявяват през първите 2-3 месеца от лечението и най-често са степен 1; обикновено те са напълно обратими при преустановяване на лечението и дори и при непроменена доза на медикаменти намаляват и изчезват 3-5 месеца след стартирането му.

Преди публикуването на резултатите от проучването CROWN Lorlatinib беше чест избор за лечение на пациенти, прогресиращи на друг ALK-TKI, но понастоящем неговата употреба на първа линия става все по-честа.

Brigatinib

Brigatinib е второ поколение ALK-TKI, изследван първоначално сред пациенти с ALK-позитивен НДКБД, прогресиращи по време на лечение с Crizotinib. ALTA е фаза II клинично проучване, включващо 222 пациенти в две кохорти с различни дози (90 mg срещу 180 mg дневно) с първична крайна точка честота на обективен отговор. В първата кохорта постигнатата честота е 46% (95%

CI: 35-57%), а във втората 56% (95% CI: 45-67%)^[25]. На базата на тези резултати Brigatinib беше одобрен от FDA през 2017 г. като втора линия на лечение на пациенти с ALK-позитивен НДКБД с прогресия след лечение с Crizotinib или при пациенти, нетолериращи Crizotinib.

ALTA-1L е фаза III клинично проучване, сравняващо Brigatinib срещу Crizotinib по отношение на PFS като първична крайна точка^[26-28]. Медианата на PFS за експерименталното рамо с Brigatinib е 24 месеца (95% CI: 18.4-43.2) срещу 11.1 месеца за контролното рамо с Crizotinib (95% CI: 9.1-13.0); HR: 0.48 (95% CI: 0.35-0.66). Първоначалните данни за OS не установяват статистически значима разлика между рамената HR: 0.81 (95% CI: 0.53-1.22), $p = 0.305$. Допълнителни анализи впоследствие установяват, че OS се повлиява от два основни фактора – по-висока честота на кросовър към Brigatinib и по-висока честота на последващо противотуморно лечение след прогресия в рамките на Crizotinib. При оценка на OS след корекция за наблюдавания кросовър, той е в полза на Brigatinib с HR 0.54. В резултат на достигнатата първична крайна цел на ALTA-1L Brigatinib беше одобрен от FDA през 2020 г. като първа линия на лечение на ALK-позитивен НДКБД. Впоследствие няколко изпитвания оценяват ефикасността на Brigatinib като втора линия на лечение след прогресия на ALK-TKI от втора или трета генерация^[29-31]. Резултатите показват медиана на PFS 8.72 месеца след прогресия на Alectinib, 10.33 месеца след прогресия на Ceritinib и 7.5 месеца след прогресия на Lorlatinib.

В проучването ALTA-1L честотата на интракраниалния отговор за пациенти с мерими мозъчни лезии е

таблица 1

МЕДИАНА НА PFS, ЧЕСТОТА НА ОБЕКТИВЕН ОТГОВОР (ORR) И ИНТРАКРАНИАЛЕН ОТГОВОР ЗА ОДОБРЕНИТЕ ALK-ТКИ

| ALK TKI | Медиана PFS (95%) | ORR (95% CI) | Интракраниален отговор (95% CI) |
|------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|
| Crizotinib | 10.9 (8.3-13.9) | 74% (67-81%) | NA |
| Ceritinib | 16.6 (12.6-27.2) | 72.5% (65.5-78.7%) | 72.7% (49.8-89.3%) |
| Alectinib | 34.8 (17.7-NR) | 82.9% (76-88.5%) | 82.9% (76-88.5%) |
| Brigatinib | 29.4 (21.2-NR) | 71% (62-78%) | 78% (52-94%) |
| Lorlatinib | NR (11.4-NR) | 90% (73.5-97.9%) | 66.7% (9.4-99.2%) |
| Ensartinib | 26.2 (9.2-NR) | 80% (54.8-93%) | 64.3% (38.8-83.7%) |

78% в рамото с Brigatinib и 26% в рамото с Crizotinib. Окончателните резултати на проучването показват, че медианата на продължителността на отговора при тези болни е 27.9 месеца спрямо 9.2 месеца в двете рамена.

Най-честите докладвани нежелани лекарствени реакции, независимо от степента на тежест, са диария (52%), повишаване на креатинина (46%), кашлица (35%), артериална хипертония (32%), покачване на чернодробните ензими (25%). Най-честите нежелани лекарствени реакции степен 3 и повече са покачване на креатинфосфокиназата (24%) и повишаване на липазата (14%).

Ensartinib

Ensartinib е ALK-ТКИ от нова генерация, чиято ефективност е изследвана при 160 болни с ALK позитивен НДКБД, които са прогресирали на Crizotinib^[32]. Резултатите показват честота на обективен туморен отговор от 52%, и интракраниален туморен отговор от 70% при пациентите с мерими мозъчни метастази. В проучването eXalt3, фаза III, Ensartinib се сравнява с Crizotinib при 290 пациенти с нелекуван ALK позитивен НДКБД^[33]. Докладваната средна PFS за изпитвания медука-

мент е 25.8 месеца (95% CI: 0.03-44.0) срещу 12.7 месеца в рамото за Crizotinib (95% CI: 0.03-38.6), (HR: 0.51 (95% CI: 0.36-0.72)). Средната продължителност на отговор в рамото на Ensartinib не е достигната (95% CI: 22.0-NR), докато за Crizotinib тя е 27.3 месеца (95% CI: 12.9-NR). Проучването все още не е приключило набирането на пациенти.

Докладваният интракраниален туморен отговор на Ensartinib е 64 спрямо 21% за Crizotinib при болни с мозъчни метастази преди стартиране на терапията. По отношение на токсичния профил на медукаментта най-често срещаните странични реакции от всякаква степен са обрив (68%), повишение в чернодробните ензими (48%), сърбеж (26.6%), гадене (22.4%), констипация (20.3%), повишен креатинин (14%).

Сравнение между шестте ALK-ТКИ са показани на Табл. 1.

Избор при ALK-ТКИ

Приложението на различни ALK-ТКИ за лечение на ALK-позитивен НДКБД е своеобразно постижение в лечението на този тип заболяване. За съжаление, в хода на прилаганата терапия рано или късно настъпва

резистентност към медукамента и съответно прогресия на болестта^[34-37]. Така оптималната последователност в приложението на ALK-ТКИ се явява основен фактор в осигуряване максимална продължителност на живот при тези болни. Изборът на първа линия ALK-ТКИ се основава на системната и интракраниална ефективност на терапията, различните подвидове EML4-ALK варианти, механизмите за резистентност, токсичния профил на медукаментите и не на последно място наличните възможности за употреба на медукаментите. Така подходящи кандидати за първа линия лечение при този вид НДКБД се явяват едновременно три медукамента – Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib, които в рандомизирани клинични проучвания доказват своята по-добра ефективност спрямо стандарта към момента – Crizotinib. Клинични изпитвания, които пряко да сравняват посочените три молекули няма, ето защо изборът за първа линия лечение на ALK-позитивен НДКБД се базира на индиректни сравнения. Някои проучвания предполагат, че последователното приложение на ALK-ТКИ (първа генерация, последвана от втора и съответно трета) води до потенциална полза по отношение на OS^[38-41]. В противо-

речие с това се представят данните от проучването ALEX, където на базата на 5-годишно проследяване ползата по отношение на OS за първа линия Alectinib е 62.5% в сравнение с 45.5% за Crizotinib. Тези резултатите се потвърждават и от други клинични изпитвания, при които ползата от втора генерация ALK-TKI като първа линия лечение е по-голяма в сравнение с последователното приложение на първа и втора линия ALK-TKI^[17,20,26,42]. Друг важен момент при избора на първа линия ALK-TKI е времето на стартиране на лечение. В проучването ASCEND-1 кривите за PFS на пациентите, получаващи първа линия лечение със Ceritinib, достигат плато при 50%, което доказва продължителна полза на медукаментата в рамките на две години; феномен, който не се наблюдава при последователното приложение на Ceritinib след Crizotinib. Същото се доказва и при проучванията с други втора и трета генерация ALK-TKI; при всички случаи ранното приложение на втора или трета генерация ALK-TKI води до по-ранно достигане на плато в PFS кривата.

По отношение на „победител“ за първото място в лечението на ALK-TKI все още категорични и базирани на рандомизирани клинични проучвания данни липсват. Lorlatinib към момента е единственият медукамент, който е одобрен за приложение след прогресия на Alectinib или Brigantiniб, блокирайки най-честата ALK-TKI мутация, която възниква в хода на терапията – G1202R (около 1/3). От друга страна, честотата на G1202R при диагностициране на заболяването е относително по-рядка, което поставя под въпрос дали Lorlatinib би следвало да бъде първа линия лечение. Проучването ALK Master Protocol ще даде отговор на

този въпрос – тук на базата на установения погвид мутация в EML4-ALK фузионния ген се определя видът ALK-TKI, с който да се стартира терапията (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737994>).

До получаване резултатите от това клинично изследване изборът за определяне на първа линия ALK-TKI се базира на достъпността на медукаментата, неговия токсичен профил и не на последно място от избора на пациента. Като цяло повечето ALK-TKI имат добра поносимост с изключение на Ceritinib, който със своята гастроинтестинална токсичност отстъпва на останалите медукаменти от тази група. От друга страна честотата на нежелани реакции, водещи до редукция дозата на медукаментата или до трайно преустановяване на приема му, са сравними за трите медукаментата Alectinib, Brigantiniб, Lorlatinib в проучванията ALEX, ALTA-1L, CROWN. Alectinib се свързва най-често с повишение на чернодробните ензими и анемия, докато Brigantiniб – с хипертония и завишени стойности на СРК. Докладваните случаи на ранно развиващи се белодробни усложнения на фона на Brigantiniб като втора и последваща линия терапии (8%) в проучването ALTA, където медукаментът е първи избор на лечение, са значително по-малко. От друга страна, майки предвид комплайанса на пациента, не трябва да се пропуска и фактът, че Alectinib има дневна препоръчителна доза от 8 таблетки; докато за Brigantiniб – едва една таблетка на ден. Специфични нежелани лекарствени реакции на Lorlatinib са когнитивните нарушения (21%) и промените в настроението (16%). И докато в началото имаше много критики към медукаментата именно предвид тези странични реакции, опитът

впоследствие показва, че те се проявяват обикновено през първите два месеца от терапията, най-често са степен 1 и 2 и се повлияват успешно или чрез редукция в дозата на препарата, или чрез краткотрайно преустановяване на лечението. Като причина за тези специфични нежелани реакции се приема инхибирането на киназа В в тропомозиновия рецептор в ЦНС.

Заключение

ALK TKI имат изключителна ефективност в лечението на ALK позитивния белодробен карцином. ALK-TKI втора генерация показват статистически по-добър PFS и мозъчна активност в сравнение с Crizotinib при нелекувани пациенти, поради което в момента са стандартна първа линия терапия. Те са с добър токсикологичен профил и с контролируеми нежелани лекарствени реакции. Въпреки това в даден момента възниква резистентност към терапията и съответно прогресия на болестта. Най-честата причина за това е развитието на G1202R мутация, която отлично се блокира от Lorlatinib. Важна стъпка за определяне последователността в лечението на ALK позитивния НД-КБД е изучаване механизмите на резистентност при лечението с различни генерации ALK-TKI. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.