

Ciljana terapija u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica i mutacijom gena ALK

Targeted Therapy for the Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with ALK Gene Rearrangement

Melany Ćurić*, Vuk Prica

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za pulmologiju, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Karcinomi pluća nemalih stanica obuhvaćaju oko 85 % od ukupnog broja karcinoma pluća. Napretkom dijagnostike dokazane su određene mutacije na temelju kojih se razvija individualiziran pristup liječenju karcinoma pluća. Jedna od tih mutacija, zastupljena u 3-7 % pacijenata, mutacija je kinaze anaplastičnog limfoma (ALK). U liječenju uznapredovanog ALK pozitivnog karcinoma pluća nemalih stanica koriste se tri generacije lijekova. Prvoj generaciji pripada crizotinib, drugoj generaciji alectinib, ceritinib i brigatinib, dok trećoj generaciji pripada lorlatinib. Svi su superiorni u odnosu na dosadašnje tradicionalno liječenje kemoterapijom. Najsupriorniji od svih je lorlatinib koji pripada skupini treće generacije jer je još uvijek osjetljiv na rezistentne mutacije te najbolje prodire kroz krvno-moždanu barijeru. Cilj je ovog preglednog članka usporediti učinkovitost, sigurnost i mehanizme djelovanja te nuspojave navedenih lijekova. Ne može se porgiješiti odabirom bilo kojeg inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma s obzirom na dobru učinkovitost i sigurnost primjene.

Ključne riječi: inhibitori tirozin kinaze; kinaza anaplastičnog limfoma; neoplazme pluća

Abstract. Non-small cell lung cancer is represented in 85% of the total number of lung cancers. With the progress of diagnostics, certain mutations have been proven, since an individualized approach to the treatment of lung cancer is being developed. One of these mutations, present in 3-7% of patients, is the anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutation. Three generations of drugs are used in the treatment of advanced ALK positive non-small cell lung cancer. Crizotinib belongs to the first generation, alectinib, ceritinib and brigatinib to the second generation, and lorlatinib belongs to the third generation. All of them are superior to traditional chemotherapy treatment. The most superior of all is lorlatinib, which belongs to the third-generation group, because it is still sensitive to resistant mutations and best penetrates the blood-brain barrier. The aim of this review article is to compare the effectiveness, safety, mechanisms of action and side effects of the mentioned drugs.

Keywords: anaplastic lymphoma kinase; lung neoplasms; tyrosine kinase inhibitors

***Dopisni autor:**

Melany Ćurić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka,
Zavod za pulmologiju
Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: melany.curic01@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije i zadnjim podacima iz 2020. godine, karcinom pluća je među pet najčešće dijagnosticiranih zloćudnih novotvorina u svijetu, Europskoj uniji, pa tako i u Republici Hrvatskoj. U Republici Hrvatskoj, prema Registru za rak u 2020. godini, karcinom pluća je na drugom mjestu novodijagnosticiranih zloćudnih novotvorina u muškaraca i žena, dok je i dalje vodeći uzrok smrti u svih onkoloških bolesnika, a na drugom mjestu uzroka smrtnosti u općoj populaciji odmah iza kardiovaskularnih bolesti¹.

Liječenje uznapredovanog karcinoma pluća nemalih stanica još uvijek je izazov za liječnika, kao i za pacijenta. Daljnjim razvojem dijagnostike, otkrivanjem novih mutacija i posljedično novih ciljanih lijekova liječenje karcinoma pluća postaje još veći izazov u održavanju personaliziranog pristupa bolesnicima.

Posljednjih godina svjedoci smo da su zloćudne novotvorine, pa tako i karcinomi pluća, postale sve veći javnozdravstveni problem u većini razvijenih, ali i nerazvijenih zemalja. Konzumacija cigareta i drugih oblika duhanskih proizvoda, kao najčešći rizični čimbenik nastanka karcinoma pluća (u 85 % slučajeva), uzrokovala je sve veći porast novooboljelih. Zabilježeno je da je incidencija karcinoma pluća u muškoj populaciji u blagom opadanju, dok je, nažalost, u žena, nepušača i bivših pušača i dalje u porastu².

Karcinom pluća svrstavamo u dvije osnovne histopatološke skupine: karcinom pluća nemalih stanica – NSCLC (engl. *non-small cell lung cancer* – 85 %) i karcinom pluća malih stanica – SCLC (engl. *small cell lung cancer* – 15 %). Karcinom pluća nemalih stanica obuhvaća više različitih histoloških tipova od kojih su najzastupljeniji karcinom pluća pločastih stanica (30 %), karcinom pluća podrijetla žljezdanih stanica (40 %) te karcinom pluća velikih stanica (15 %)³.

Razvoj terapije karcinoma pluća tekao je sporo do posljednjih desetak godina i otkrića pogonskih mutacija (engl. *oncogenic driver mutations*) te lijekova koji ih ciljano inhibiraju. Pogonske mutacije nalaze se u onkogenima koji kodiraju signalne proteine

ključne za staničnu proliferaciju i preživljavanje. Nakon otkrića pogonskih mutacija slijedio je uzlet u istraživanju dijagnostike i liječenja karcinoma pluća, poglavito karcinoma nemalih stanica. Osim klasične histopatološke dijagnostike, u vremenu napredne tehnologije i individualnog pristupa svakom bolesniku s karcinomom pluća nemalih stanica, indicirano je u kompletnu dijagnostičku obradu uključiti i molekularno testiranje tumorskih stanica ili tkiva radi prepoznavanja pacijenata koji bi bili kandidati za ciljanu terapiju. Danas je u razvijenim zemljama, pa tako i Republici Hrvatskoj, određivanje postojanja pogonskih mutacija postao zlatni standard u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najčešće se određuju mutacije epidermalnog čimbenika rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*; EGFR) te mutacije kinaze anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*; ALK) uz status PD-1/PD-L1. Ostale su mutacije rjeđe, ali ne i manje važne, no s obzirom na temu ovog rada nisu detaljnije razrađene.

U vrijeme postavljanja dijagnoze samo 20 % pacijenata ima lokalno ograničenu bolest. Petogodišnje preživljavanje bolesnika s lokalno ograničenom bolesti je 30 % kod muškaraca, a 50 % kod žena, dok je petogodišnje preživljavanje u metastatskoj fazi bolesti oko 5 %. Stoga, razvojem ciljanog liječenja metastatske bolesti pluća bilježi se veliki napredak u samom liječenju pacijenata s pozitivnim mutacijama EGFR i ALK kojih je u europskoj populaciji ukupno 10-42 %. Pacijenti s navedenim mutacijama imaju znatno bolji odgovor na terapiju te dulje vrijeme do progresije same bolesti u odnosu na standardno liječenje kemoterapijom^{3,4}.

Razvojem molekularne dijagnostike bilježi se da pacijenata s metastatskim karcinomom pluća koji su ALK pozitivni, ima sve više (3 – 7 %). Posljedično, razvija se sve više lijekova koji ciljano djeluju na navedene mutacije i imaju pozitivne rezultate. Cilj je ovog preglednog rada prikazati karakteristike i mehanizme djelovanja ciljane terapije za karcinome pluća s ALK pozitivnim mutacijama, njihovu učinkovitost te nuspojave^{5,6}.

ALK POZITIVNI KARCINOMI PLUĆA NEMALIH STANICA

Promjene u genu ALK najčešće su zastupljene kod žena, mlađe populacije te nepušača ili *light*

pušača koji konzumiraju manje od 10 cigareta dnevno⁷.

ALK je transmembranski receptor za tirozin-kinazu čija je uloga sudjelovanje u staničnim signalnim putevima zaduženim za rast i proliferaciju stanice, angiogenezu, invaziju, migraciju i inhibiciju apoptoze. U ljudskom se organizmu normalno nalazi samo u živčanom sustavu. Jedan je od članova obitelji inzulinskog receptora koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma 2 i kodira transmembransku tirozin-kinazu. Može se nenormalno ekspimirati u više tipova tumora, ali nama je najznačajniji karcinom pluća nemalih stanica. Postoji više vrsta mutacija u genu ALK, a najčešća mutacija je translokacija i fuzija na razini EML4-ALK (engl. *echinoderm microtubule-associated protein like 4*) koja nastaje kao rezultat inverzije kromosoma 2p. Rezultat mutacije je protein onkogen koji djeluje tumorigeno preko signalnih puteva PI3K-AKT, MAPK te JAK-STAT i dovodi do proliferacije i rasta tumorske stanice. Navedena mutacija klinički je od velike važnosti jer, ako postoji, pogodno je mjesto i cilj djelovanja određenih ciljanih lijekova za inhibiciju ALK tirozin-kinaze u uznapredovanoj malignoj bolesti⁸.

Prvi takav lijek, koji je bio klinički testiran i odobren za primjenu 2011. godine, jest krizotinib – inhibitor tirozin-kinaza ALK, ROS1 i cMET (prva generacija ALK inhibitora). Unatoč inicijalno dobrim rezultatima i odličnom odgovoru na liječenje, nakon nekog vremena dolazi do razvoja rezistencije tumorskih stanica na krizotinib zbog čega se razvija druga generacija ALK inhibitora – alektinib, brigatinib i ceritinib te najnovija treća generacija – lorlatinib.

KRIZOTINIB

Krizotinib je ALK inhibitor tirozin-kinaze prve generacije koji je stavljen na tržište 2011. godine. Dostupan je u Republici Hrvatskoj. Prema HZZO-ovim smjernicama, u Republici Hrvatskoj indiciran je kao monoterapija za liječenje bolesnika s uznapredovanim rakom pluća nemalih stanica pozitivnim na ALK mutaciju u prvoj ili drugoj liniji liječenja i za liječenje bolesnika s ROS1 pozitivnim uznapredovanim karcinomom pluća nemalih stanica. Preporučena doza lijeka je 250 mg kapsule dva puta dnevno (ukupna dnevna doza je 500

mg) u kontinuiranoj primjeni do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti⁹.

Krizotinib ima aminopiridinsku strukturu te je selektivan malomolekulski inhibitor ALK receptorske tirozin-kinaze i njezinih onkogenih inačica nastalih fuzijom (ALK-EML4) te odabranih mutacija. Uz navedeno je i inhibitor receptorske tirozin-kinaze hepatocitnog faktora rasta (engl. *hepatocyte growth factor receptor*; HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) i RON (fr. *Recepteur d'Origine Nantais*). Dokazano je da snažno i selektivno djeluje na inhibiciju rasta tumorskih stanica te potiče apoptozu u stanicama koje sadržavaju mutaciju ALK-EML4. Snažan je inhibitor fosforilacije ALK i prijenosa signala na način da je sama inhibicija povezana sa zaustavljanjem staničnog ciklusa faze G1-S i indukcijom apoptoze u tumorskim stanicama¹⁰.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka (više od 25 %) jesu poremećaj vida, mučnina, proljev, povraćanje, edem, konstipacija, umor, povišene transaminaze, smanjen apetit, omaglica i neutropenija. U 1722 odrasla bolesnika koji su liječeni krizotinibom s ALK ili ROS1 pozitivnim NSCLC-om, najčešće nuspojave povezane s kompletnom obustavom terapije bile su neutropenija, povišene transaminaze, povraćanje i mučnina, dok su najčešće nuspojave povezane sa smanjenjem doze bile povišenje transaminaza i neutropenija. Najozbiljnije zabilježene nuspojave jesu hepatotoksičnost, intersticijska bolest pluća (pneumonitis), neutropenija i produljenje intervala QT¹⁰.

Unatoč inicijalno odličnim odgovorima na terapiju krizotinibom, nakon nekog vremena dolazi do razvoja rezistencije na lijek. Mehanizmi rezistencije su raznoliki – sekundarne mutacije u domeni tirozin-kinaze ALK (najčešća je mutacija L1196M), povećanje broja kopija gena ALK i pojava novih pogonskih onkogenih poput mutacija EGFR i KRAS¹¹.

Zbog navedenog dolazi do razvoja druge generacije ALK inhibitora (alektiniba, brigatiniba i ceritiniba).

ALEKTINIB

Alektinib je ALK inhibitor tirozin-kinaze druge generacije, odobren za liječenje od FDA-e 2014. godine i dostupan u Republici Hrvatskoj, koji je

prema HZZO-ovim smjernicama indiciran kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovanim rakom pluća nemalih stanica koji su ALK pozitivni. Indiciran je i za liječenje bolesnika koji su prethodno bili liječeni kizotinibom u prvoj liniji te su na navedeni lijek imali progresiju bolesti. Preporučena doza lijeka je 600 mg kapsule dva puta na dan (ukupna dnevna doza je 1200 mg) kontinuirano do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti¹².

U primjeni kod bolesnika s uznapredovanim karcinomom pluća, svi ALK inhibitori pokazali su izrazitu sigurnost. Ako se jave nuspojave na neki od lijekova, u većini se slučajeva smanjenjem doze lijeka dovede do rezolucije samih nuspojava te se bez prekidanja ili uz kratkotrajan prekid nastavlja s daljnjim liječenjem.

Alektinib je visokoselektivan i potentan inhibitor fosforilacije tirozin-kinaza ALK i RET (engl. *Rearranged guring transfection*; RET). Inhibicijom aktivnosti tirozin-kinaze ALK blokira puteve nizvodne signalizacije koji su zaduženi za rast i proliferaciju tumorskih stanica, uključujući prijenosnika signala i aktivatora transkripcije 3 (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*; STAT 3) i kinazu fosfoinozimid 3 (PI3K) / protein-kinazu B (AKT), te inducira smrti (apoptozu) tumorskih stanica. Također je pokazao aktivnost protiv mutiranih oblika enzima ALK, uključujući i mutacije (najčešća je mutacija L1196M) koje su odgovorne za rezistenciju na kizotinib. Također, u odnosu na kizotinib dobro prolazi krvno-moždanu barijeru te se zadržava u centralnom živčanom sustavu¹³. Najčešće nuspojave koje su zabilježene u više od 20 % bolesnika kod primjene alektiniba, jesu konstipacija, mialgija, edem, anemija, osip, povišena vrijednost bilirubina i mučnina te intersticijska bolest pluća¹³.

CERITINIB

Ceritinib je ALK inhibitor druge generacije indiciran za liječenje uznapredovanih ALK pozitivnih karcinoma pluća nemalih stanica u prvoj liniji kao monoterapija te u drugoj liniji nakon progresije bolesti unatoč liječenju kizotinibom. Nije registriran u Republici Hrvatskoj. Preporučena dnev-

na doza ceritiniba je 450 mg tablete u jednoj dozi kontinuirano do progresije bolesti ili razvoja ozbiljnih nuspojava.

Radi se o peroralnom, visoko selektivnom i potentnom inhibitoru. Inhibira autofosforilaciju ALK-a, ALK-om posredovane fosforilacije silaznih signalnih proteina i proliferaciju stanica raka ovisnih o ALK-u (*in vitro* i *in vivo*). Također se pokazao djelotvornim protiv aktivnosti fuzijskog proteina EML4-ALK, što rezultira inhibicijom proliferacije tumorskih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave jesu proljev, mučnina, povraćanje, umor, povišene transaminaze, bol u abdomenu, smanjen apetit, osip, povišen kreatinin i anemija¹⁴.

BRIGATINIB

Brigatinib je ALK inhibitor tirozin-kinaze, odobren za liječenje u Republici Hrvatskoj, koji je kao monoterapija indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovanim rakom pluća nemalih stanica pozitivnih na kinazu anaplastičnog limfoma, koji prethodno nisu liječeni inhibitorom ALK (prva linija liječenja) ili su prethodno liječeni kizotinibom, a došlo je do progresije bolesti (druga linija liječenja). Preporučena početna doza lijeka je 90 mg tablete jedanput dnevno tijekom prvih sedam dana liječenja, a potom 180 mg tablete dnevno kontinuirano do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti¹⁵.

Brigatinib djeluje kao inhibitor tirozin-kinaze koji cilja ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) te receptor inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1R). Inhibira autofosforilaciju ALK i STAT3 te na taj način inhibira nizvodnu kaskadu signalnog puta koji je zadužen za proliferaciju i rast tumorske stanice. Također, u uvjetima *in vitro* dokazano je da brigatinib inhibira proliferaciju staničnih linija koje eksprimiraju fuzijske proteine EML4-ALK i NPM-ALK. Bitno je naglasiti da brigatinib, kao i alektinib, inhibira vijabilnost stanica koje eksprimiraju mutirane oblike EML4-ALK (G1269A i L1196M) povezane s rezistencijom na inhibitore ALK¹⁶.

Ono što ne govori u prilog ALK inhibitorima druge generacije, jest činjenica da su tumorske stanice razvile rezistenciju i na navedene lijekove. ALK inhibitori druge generacije rezistentni su na sekundarnu mutaciju G1202R, dok je jedini sen-

zitivni ALK inhibitor treće generacije – lorlatinib.

Zabilježeno je da je primjenom brigatiniba, u više od 25 % bolesnika, došlo do razvoja nuspojava uključujući povišene vrijednosti AST-a i ALT-a, hiperglikemiju, povišene lipaze i amilaze, hiperinzulinemiju, proljev, mučninu, povraćanje, umor, anemiju, limfopeniju, hipofosfatemiju, osip, mialgiju i glavobolju. Najozbiljnije nuspojave koje su iziskivale smanjenje doze ili prekid liječenja zabilježene su u oko 2 % bolesnika, a radi se o upali pluća, pneumonitisu, dispneji i pireksiji¹⁶.

LORLATINIB

Lorlatinib spada u treću generaciju ALK inhibitora i odobren je od FDA-e 2018. godine. Na listi lijekova u Republici Hrvatskoj indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovanim rakom pluća nemalih stanica pozitivnih na kinazu anaplastičnog limfoma, a koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom ALK (prema najnovijim preporukama iz 2022. godine) ili kao monoterapija u bolesnika pozitivnih na ALK čija je bolest uznapredovala nakon primjene alektiniba ili ceritiniba kao prve terapije ili primjene krizotiniba i najmanje jednog drugog inhibitora tirozin-kinaze ALK (preporuke iz 2019. godine). Preporučena doza lorlatiniba je 100 mg tablete peroralno jednom dnevno kontinuirano do progresije bolesti ili neprihvaćene toksičnosti¹⁷.

Radi se o lijeku koji je selektivan ATP kompetitivan inhibitor ALK i c-ros 1 (ROS1) tirozin-kinaza. Inhibira katalitičke aktivnosti nemutiranog ALK i klinički značajnih mutiranih ALK kinaza te je pokazao izrazitu antitumorsku aktivnost kod ekspresije fuzijskog proteina EML4-ALK uključujući i mutacije L1196M, G1269A, G1202R te I1171T. Kako su navedene mutacije rezistentne na ALK inhibitore prve i druge generacije, lorlatinib ima ključnu ulogu u liječenju bolesnika s razvijenom rezistencijom s obzirom na još uvijek dobru osjetljivost na te mutacije. Lorlatinib je dokazano pokazao sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, što ima ključnu ulogu u liječenju sekundarizama mozga ALK pozitivnih karcinoma pluća nemalih stanica¹⁸.

Najčešće zabilježene nuspojave nakon primjene lorlatiniba jesu hiperkolesterolemija, hipertrigli-

ceridemija, edem, periferna neuropatija, povećana tjelesna težina, učinci na kognitivne funkcije i raspoloženje, umor i proljev. Najozbiljnija je nuspojava pneumonitis¹⁸.

USPOREDBA I UČINKOVITOST ALK INHIBITORA U LIJEČENJU UZNAPREDOVANOG ALK POZITIVNOG KARCINOMA PLUĆA

Liječenje inhibitorima tirozin-kinaza anaplastičnog limfoma kao monoterapijom u uznapredovanom karcinomu pluća nemalih stanica indicirano je samo u bolesnika koji su pozitivni na ALK mutaciju dokazanu fluorescentnom hibridizacijom *in situ*, NGS-om (engl. *next generation sequencing*) ili imunohistokemijom.

Dokazano je u fazi III studije koja uspoređuje učinkovitost liječenja krizotinibom u odnosu na kemoterapijsko liječenje (pemetreksed+karboplatina ili cisplatina) da krizotinib (kao prva generacija ALK inhibitora) u prvoj liniji liječenja kao monoterapija prethodno neličenih bolesnika produžuje preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*; PFS), što je i bio primarni cilj ispitivanja, u usporedbi s navedenom kemoterapijom. Također je opaženo brojčano poboljšanje ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) u bolesnika liječenih krizotinibom, iako to poboljšanje nije bilo statistički značajno, dok je kvaliteta života bila bolja u bolesnika liječenih krizotinibom u odnosu na kemoterapijsko liječenje¹⁹.

Daljnja istraživanja pokazala su da ALK inhibitori druge generacije (alektinib, brigatinib, ceritinib) pokazuju bolju terapijsku učinkovitost, tj. dokazano produljuju preživljavanje bolesnika bez progresije bolesti u odnosu na kemoterapijsko liječenje, a samim time i bolesnici dokazano imaju bolju kvalitetu života²⁰. U daljnjem tijeku istraživanja dokazano je da ALK inhibitori druge generacije imaju bolju učinkovitost u odnosu na ALK inhibitor prve generacije – krizotinib. U studiji ALEX uspoređivala se učinkovitost alektiniba u prvoj liniji liječenja u odnosu na krizotinib, gdje je dokazano da alektinib značajno povećava preživljavanje bez progresije bolesti i kvalitetu života te je manje toksičan u odnosu na krizotinib. Također je dokazano da se kod bolesnika sa sekundarizmima mozga daje prednost alektinibu u odnosu na krizotinib²¹.

Brigatinib je u studiji ALTA 1L pokazao dokazanu učinkovitost usporedivu s alektinibom u odnosu na krizotinib u prvoj liniji liječenja. Daljnje studije dikretnog uspoređivanja alektiniba s brigatinibom su u tijeku (ALTA-3)²².

Dokazana je superiornost ceritiniba u odnosu na kemoterapijsko liječenje i terapiju krizotinibom, ali je manje učinkovit u usporedbi s alektinibom i brigatinibom. Dokazana je učinkovitost i manja toksičnost u dozi od 450 mg tablete uz hranu u odnosu na dozu od 750 mg tablete^{23, 24}.

Lorlatinib, kao ALK inhibitor treće generacije, dokazano je superiorniji u odnosu na kemoterapijsko liječenje, ali i inicijalno liječenje ALK inhibitorima prve i druge generacije jer je osjetljiv na razvoj rezistentnih mutacija. Neovisno o osjetljivosti na mutacije, lorlatinib je pokazao bolju učinkovitost u liječenju ALK pozitivnih karcinoma pluća nemalih stanica u odnosu na drugu generaciju. Također, dokazano je da lorlatinib bolje prolazi krvno-moždanu barijeru u odnosu na ALK inhibitore druge generacije, pa je indiciran kao lijek izbora u liječenju bolesnika s već poznatim sekundarizmima mozga²⁵. U liječenju bolesnika sa sekundarizmima mozga preporučuje se liječenje ALK inhibitorima druge i treće generacije jer su dokazano superiorniji u odnosu na kemoterapiju i ALK inhibitore prve generacije. Uspoređujući ALK inhibitore prve i druge generacije – alektinib, brigatinib i lorlatinib imaju bolju učinkovitost u odnosu na ceritinib, dok je lorlatinib najbolji izbor za liječenje uznapredovane bolesti sa sekundarizmima mozga u odnosu na druge²⁶.

Svi su ALK inhibitori pokazali izrazitu sigurnost u primjeni kod bolesnika s uznapredovanim karcinomom pluća. Ako se zabilježi nuspojava na neki od lijekova, smanjenjem doze se u većini slučajeva dovede do rezolucije same nuspojave te se bez prekidanja nastavi s daljnjim liječenjem.

ZAKLJUČAK

Liječenje karcinoma pluća nemalih stanica još uvijek je izazov za liječnika, kao i za pacijenta. Daljnjim razvojem dijagnostike, otkrivanjem novih mutacija i posljedično novih ciljanih lijekova liječenje karcinoma pluća postaje još veći izazov u održavanju personaliziranog pristupa bolesnicima. Trenutno na tržištu postoji širok spektar cilja-

ne terapije za bolesnike s ALK pozitivnim mutacijama. Svi su inhibitori tirozin-kinaze pokazali učinkovitost u odnosu na kemoterapijsko liječenje. Inhibitori druge i treće generacije pokazuju superiornost u odnosu na lijekove prve generacije na način da se dokazano bilježi bolje preživljavanje, kvaliteta života te prodor kroz krvno-moždanu barijeru. U odnosu na drugu generaciju, inhibitori treće generacije osjetljivi su na razne mehanizme rezistencije te imaju najbolji prodor i duljinu zadržavanja u CNS-u, što ih trenutno drži na vrhu liste lijekova karcinoma pluća nemalih stanica s ALK pozitivnim mutacijama, poglavito u drugoj liniji liječenja. Sama je sigurnost primjene navedenih lijekova održana. Pozitivna strana je da se i u Republici Hrvatskoj možemo pohvaliti dobrom dijagnostikom i liječenjem uznapredovanog karcinoma nemalih stanica pozitivnog na kinazu anaplastičnog limfoma jer na listi HZZO-a imamo većinu navedenih lijekova.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Incidencija mortaliteta od raka u EU, c2021-2024 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/#:~:text=Prema%20ovim%20najnovijim%20procjenama%2C%20teret,slu%C4%8Dajeva%20i%2056%25%20smrti>.
2. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: Causes, risk and prevention, c2024 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
3. Garber K. ALK, Lung Cancer, and Personalized Therapy: Portent of the Future? *J Nat Cancer Inst* 2010;102:672–5.
4. Sadowska AM, Nowé V, Janssens A, Boeykens E, De Backer WA, Germonpré PR. Customizing systemic therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:207–18.
5. Osmani L, Askin F, Gabrielsen E, Kay Li Q. Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC): Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2018;52:103–109.
6. Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835919895756.
7. Kim HR, Shim HS, Chung JH, Lee YJ, Hong YK, Rha SY et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with non-small cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer* 2012;118:729–39.

8. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
9. Hrvatska elektronička medicinska edukacija [Internet]. Zagreb: Baza lijekova – crizotinib, c2021 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=1089#details>.
10. US National Library of Medicine [Internet]. Crisotinib capsules – United States Prescribing Information, c2021 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.accessdata.fda.crisotinib.gov>.
11. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1472-82.
12. Hrvatska elektronička medicinska edukacija [Internet]. Zagreb: Baza lijekova – alectinib, c2021 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=3415#details>.
13. US National Library of Medicine [Internet]. Alectinib tablets – United States Prescribing Information, c2021 [cited 2024 Feb 10] Available from: <https://www.accessdata.fda.alectinib.gov>.
14. US National Library of Medicine [Internet]. Ceritinib capsules – United States Prescribing Information, c2021 [cited 2024 Feb 10] Available from: <https://www.accessdata.fda.ceritinib.gov>.
15. Hrvatska elektronička medicinska edukacija [Internet]. Zagreb: Baza lijekova – brigatinib, c2021 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=5125#details>.
16. US National Library of Medicine [Internet]. Brigatinib tablets – United States Prescribing Information. c2021 [cited 2024 Feb 10] Available from: <https://www.accessdata.fda brigatinib.gov>.
17. Hrvatska elektronička medicinska edukacija [Internet]. Zagreb: Baza lijekova – lorlatinib, c2023 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=16026#details>.
18. US National Library of Medicine [Internet]. Lorlatinib tablets – United States Prescribing Information, c2021 [cited 2024 Feb 10] Available from: <https://www.accessdata.fda.lorlatinib.gov>.
19. 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;371:2167-77.
20. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:013453.
21. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829.
22. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027.
23. Soria JC, Tan DS, 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;389:917.
24. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra Get 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). *J Thorac Oncol* 2017;12:1357.
25. 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;19:1654.
26. Chow LQM, Barlesi F, Bertino EM, van den Bent MJ, Wakelee HA, Wen PY et al. ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges. *Clin Cancer Res* 2022;28:2506-2516.