

Elsővonalbeli ALK gátló kezeléssel szerzett tapasztalataink

Dr. Zsoldos Gábor, Dr. Pápai-Székely Zsolt
Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Pulmonológia osztály

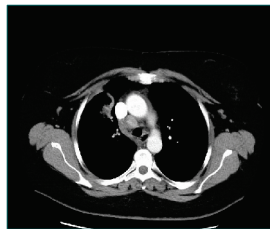
A 42 éves sosem dohányzó, panaszmentes nőbeteg rutin, üzemorvosi vizsgálat kapcsán készült mellkas röntgenen felfedezett tüdőterfoglalás miatt kezdtük el kivizsgálni. Mellkas, majd PET CT vizsgálat, illetve bronchoscópos biopsia metastatikus pulmonalis adenocarcinómát igazolt. Immunhisztokémia ALK transzlokációt igazolt, mely alapján alectinib ▼ kezelést kezdtünk. Másfél éves, jelenleg is tartó terápiánk hatására tumorregressió következett be, mellékhatást mindez idáig nem tapasztaltunk.

Tüdőrák tehető felelőssé évente 1,59 millió ember haláláért világszerte, melyet az esetek döntő többségében dohányzás okoz. Két fő hisztopathológiai besorolása alapján kissejtes (10-20%) és nem-kissejtes carcinomába (80-90%) sorolhatjuk. A nem-kissejtes (NSCLC) tumor leggyakoribb, adenocarcinoma típusa számos molekuláris és biológiai terápiai ágens célpontja lehet, amennyiben specifikus gén vagy szignál útvonala mutációkkal bír (pl. EGFR mutáció 10-15%-ban, ALK transzlokáció 5%-ban, ROS1 mutáció 1%, BRAF mutáció 1%-ban). Ezek jelentik a személyre szabott daganatellenes kezelés alapjait. (1)

Ezen driver mutációk közül, az anaplasticus lymphoma kináz (ALK) géntszlokáció először a non-Hodgkin-limfómák közül az anaplastikus nagysejtes lymphomában került leírásra. Az anaplastikus lymphomakináz a tirozin-kináz receptorok szupercsaládjának a tagja. Az ALK onkogén egy tirozinkináz aktivitású membránreceptor proteint (CD246) kódol, amely elsősorban az idegsejtek differenciációjában játszik szerepet és a 2. kromoszóma rövid karján található. A kromoszóma genotoxikus anyagok hatásaira gyakran szenved törést, melynek során az ALK gén t(2;5) transzlokációja figyelhető meg az 5. kromoszómára, így NPM-ALK fúziós gén keletkezik, és az NPM konstitutív szabályozása egy konstitutívan aktív ALK kinázt eredményez. Az esetek döntő többségében a kromoszómális törés kijavítása a 2. kromoszóma rövid karjának inverziójával történik, ekkor azonban az ugyanazon kromoszómakaron lévő EML4 génnel keletkezik új fúziós gén. Később több fúziós változatot is közöltek (például KIF5B-ALK (t2;10), TFGALK (t2;3), KCL1-ALK (t2;14), HIP1-ALK (t2;7), PTPN3-ALK (t2;9)), de mindegyikben az ALK kináz-doménje szerepel. (2-3)

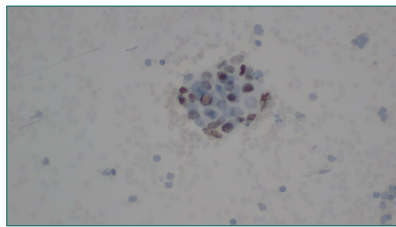
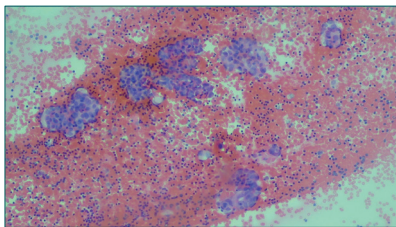
Az ALK átrendeződés fiatal, nem dohányzó anamnézisű adenocarcinomás betegek körében gyakoribb előfordulása. Az első molekuláris célzott terápia ALK pozitív esetben a crizotinib volt, melyet később számos új gyógyszer követett. Elsővonalas kezelés kiválasztásában jelenleg az ALEX vizsgálat mérvadó, melyben a másodgenerációs alectinibet hasonlították össze a crizotinibbel (mPFS: 25.7 hónap vs. 10.4 hónap). Túlélésbeli előny mellett mellékhatás profilban is jelentősen jobbnak bizonyult az alectinib (4).

Esetünkben, 2018. őszén jelentkezett fiatal, 42 éves nőbetegünk, akinél rutin mellkas röntgenen került felfedezésre jobb oldali tüdőterfoglalása. Anamnézisében komolyabb betegség nem szerepelt, továbbá sosem dohányzott, passzív dohányos sem volt. Mellkas CT vizsgálat egy 50 mm átmérőjű jobb felső lebenyi tüdőtumort igazolt, mediastinalis lymphadenomegáliával. (1. ábra a, b.).



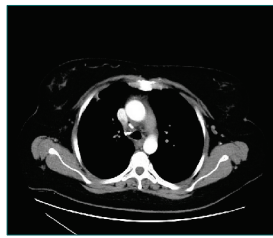
1. ábra. Mellkas röntgen és CT vizsgálat a kezelés előtt. (a, b). Jobb felső lebenyi tumor, mediastinalis lymphadenopathiával látható.

Bronchoscópia során endobronchialis eltérés nem volt látható. Wang TBNA cytológiai mintavétel történt 4R nyirokcsomóból, mely TTF1 pozitív pulmonalis adenocarcinómát igazolt (2. ábra).



2. ábra. Patológiai vizsgálatok eredményei. Hematoxylin-eosin festés, mirigyszerű szerkezetekben, közepes magpleomorphiát mutató atypusos hámsejtek láthatóak. Az immunhisztokémiai festés TTF1 pozitivitást mutat.

Staging vizsgálat céljából kért PET CT csont metastasist igazolt, a koponya MR kizárta az agyi áttétet. (IV/A stádium – TNM 8. kiadás) stádiumnak megfelelően molekuláris genetikai vizsgálatokat kértünk, mely ALK transzlokációt (FISH ZytoVision, split szignál) igazolt. Nemzetközi irányelveknek megfelelően alectinib kezelést kezdtünk el elsővonalban napi 2x300 mg dózisban. Ezzel együtt a beteg 4 hetente bisphosphonat infúziót kapott. Kontroll mellkas CT vizsgálatok alapján mind a primer tumoros folyamat, mind a mediastinalis nyirokcsomók tekintetében méretbeli csökkenés volt megfigyelhető (3. ábra a, b), mely RECIST kritériumok alapján partialis regressiónak felelt meg. Novum laesio nem jelent meg, az egy évvel később végzett csonttörő vizsgálat az ossealis metastasis teljes regressióját igazolta. Közel másfél éves kezelésünk alatt mellékhatás nem lépett fel, a rendszeresen ellenőrzött laborparaméterekben körjelző eltérés nincs. Betegünk továbbra is dolgozik, sem betegsége, sem a kezelés nem korlátozza napi életvitelében.



3. ábra Mellkas CT vizsgálat tumor regressiót igazol a primer folyamatban és a mediastinalis nyirokcsomóban.

Az ALK gátló terápia az elmúlt évek rendkívül fontos áttörése, amely minőségi életet biztosít az ALK transzlokációval rendelkező tüdő adenocarcinomás betegeknek.

Irodalomjegyzék

1. D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, et al.: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192-iv237, 2018.
2. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., et al: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448: pp. 561-566
3. Corey J., Tony M, Pieter E. P., atal: Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage II/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC), Cancer Treatment Reviews, 2013-05-01, Volume 39, Issue 3, Pages 252-260
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838.