

Bölüm 10

ALK POZİTİF AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Serkan GÖKÇAY

ANAPLASTİK LENFOMA KİNAZ (ALK)

İnsan genomunda ikinci kromozomda yer alan anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geni santral sinir sisteminin gelişimde rol alır. Bu genden üretilen protein bir insülin reseptör proteintirozin kinaz süper ailesinin üyesidir. İlk olarak anaplastik büyük hücreli lenfomalarda kimerik bir protein olarak 1997 yılında tespit edilmiştir. NPM-ALK tranfüzyon proteini anaplastik büyük hücreli lenfomaların yaklaşık % 75 inde bulunur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %5 kadarında bu gen ile ilgili anormallik tespit edilebilir. Daha çok kromozom 2 de yer alan ALK ile kromozomun 5' ucunda yer alan ekinoderm mikrotübül bağlantılı protein-benzeri 4 (EML4) ile inverisyonu şeklindedir. Sonuçta oluşan yeni gen EML4-ALK olarak isimlendirilir. Bu formasyonda, gen hücrenin proliferasyonundan bağımsız şekilde aktivasyon ve disregülasyon olur ve üretilen protein hücreye kontrolsüz şekilde büyüme sinyali gönderir.

TANI

Evre 4 akciğer adenokanserlerde sigara içme durumundan bağımsız şekilde ALK füzyon geni bakılmalıdır. ALK gen düzenlenmesi veya üretilen proteinin gösterilmesi flörosan insitu hibridizasyon (FISH), immunhistokimya (İHK) veya reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile bakılabilir(RT-PCR).

FISH ALK pozitif küçük hücrelidışı akciğer tümörlerinin tanısında altın standart yöntemdir. Tanı ALK'nın 5' ve 3' ucunun ilgili gen bölgelerinin işaretleyicilerle boyanıp karanlık ortamda immunflörosan mikroskop altında bu uçların ayrılması veya 5' ucunun kaybının gösterilmesi ile konur. Bu rearanjmanın %15 ve üzerinde bulunması pozitif olarak kabul edilir.

İHK ALK füzyon genlerinin tespitinde oldukça spesifik ve sensitif bir yöntemdir. Bu yöntemde çoklu monoklonal antikolar kullanılır. RT-PCR ise tara-

ulaşılamamışken kemoterapi kolunda 26,2 ay olarak ölçülmüştür(Soria JC & al. 2017).

Ceritinib 450 mg olarak kullanılır. Orta dereceli emetojenik ilaç olduğu için antiemetik ihtiyacı gerkebilir. Yemek ile birlikte alınması önerilir.

BEYİN METASTAZLI HASTAYA YAKLAŞIM

ALK pozitif hastada beyin metastazı denovo veya ALK inhibitörü kullanırken görülebilir. Semptomatik veya asemptomik beyin metastazlı hastalara beyin penetrasyonu iyi olan ALK inhibitörü verilmelidir. Bu hastalara diğer bir seçenek olarak operasyon veya radyoterapi planlanabilir. FDA beyin metastazlı hastalarda alectinib ve ceritinibi önermektedir. Alektinib'in yüksek beyin penetrasyonu olduğu bilinmektedir. Crizotinib tedavisi sırasında veya denovo beyin metastazlı hasta için verisi vardır. J-ALEX çalışmasında alectinib hem sistemik hemde beyin metastazına etkili bulunmuş ve beyin metastazı olan hastalarda crizotinibe göre alectinib daha etkin bulunmuştur. ALEX çalışmasında da aynı şekilde benzer sonuçlar elde edilmiştir. ALEX çalışmasında alectinibin beyin metastazında yanıt oranı % 81 iken crizotinibin % 50 olarak ölçülmüştür.

Ceritinib ASCEND-4 çalışmasında ilk basamakta platin+pemetrexed ile karşılaştırması yapılmıştır. Ceritinib kolunda beyin metastazlarında yanıt oranı % 73 iken kemoterapinin yanıt oranı % 27 de kalmıştır. Fakat ceritinibin crizotinib ile karşılaştırması yoktur.

Brigatinib ALTA-1L çalışmasında crizotinib ile karşılaştırması yapılmıştır. Beyin metastazlı hastalarda yanıt oranı brigatinib koluna %78 iken crizotinib kolunda % 28 olarak bulunmuştur. Fakat FDA henüz brigatinibin ilk basamakta kullanımını onaylamamıştır. Bu veriler eşliğinde beyin metastazlı hastalarda crizotinib yerine alectinib veya brigatinib kullanılması önerilir.

KAYNAKLAR

- Boland JM, Erdogan S, Vasmataz G, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas: Hum Pathol. 2009;40(8):1152.
- 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. Epub 2018 Sep 25.
- Dong-Wan Kim, Marcello Tiseo, Myung-Ju Ahn et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer :A Randomized, Multicenter Phase II Trial. Journal of Clinical Onc. 2017 Aug 1 ,35:2490-2497.
- D Ross Camidge, Yung-Jue Bang, Eunice L Kwak et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study: Lancet Oncol 2012; 13: 1011–19.

- 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.
- Rodney E. Shackelford, Moiz Vora, Kim Mayhall, and James Cotelingam. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review: Genes Cancer. 2014 Jan; 5(1-2): 1–14.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer: Nature. 2007;448:561–6.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer: N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
- Soria JC, Tan DS, 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. Epub 2017 Jan 24.
- Toyoaki Hida, Hiroshi Nokihara, Masashi Kondo et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial: Lancet. 2017;390(10089):29.