

Ασφάλεια χορήγησης Lorlatinib σε ασθενή με σοβαρή δερματολογική τοξικότητα λόγω λήψης Brigatinib

Λιούτα Γ., Νάση Δ., Πλιάκου Ε., Πανδή Μ., Μπριστογιάννη Μ. , Βισβίκης Α., Σγουρός Ι.
Παθολογική -Ογκολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για τον NSCLC εκτιμάται στο 6,1%, ενώ οι στοχεύουσες θεραπείες για τις αναδιατάξεις της αναπλαστικής κινάσης του λεμφώματος (ALK), έχουν αυξήσει δραματικά την πρόγνωση αυτών των ασθενών στα 5-7 έτη. Ωστόσο, υπάρχουν δερματολογικές τοξικότητες που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση ALK αναστολέων(ALKi), που είναι σπάνιες ή υποεκτιμώνται ενώ τα πιο σοβαρά συμβάντα τείνουν να περιορίζονται σε αναφορές περιστατικών, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών εξανθημάτων, πολύμορφου ερυθήματος, φωτοδερματίτιδας και περιπτώσεων τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Σκοπός: Η παρουσίαση ασθενούς με μεταστατικό NSCLCa με ALK αναδιάταξη, στην οποία χορηγήθηκε Lorlatinib/ALKi 3^{ης} γενιάς, μετά από την εκδήλωση παρατεταμένης δερματολογικής τοξικότητας στην χορήγηση Brigatinib-ALKi 2ης γενιάς.

Μέθοδοι: Πρόκειται για γυναίκα ασθενή 59 ετών με NSCLCa με depono δευτεροπαθείς πνευμονικές και οστικές μεταστάσεις. Το NGS ανέδειξε ALK αναδιάταξη και έκφραση PDL-1>50%.

Αποτελέσματα: Η ασθενής ετέθη σε θεραπεία 1^{ης} γραμμής με Brigatinib. Μετά από 3μήνες εμφάνισε παγκρεατική αντίδραση grade 2, καθώς και φωτοευαίσθητο εξάνθημα προσώπου, κορμού και άνω άκρων . Μετά από συντηρητική αντιμετώπιση και προσωρινή διακοπή του Brigatinib βελτιώθηκε, αλλά με την επανέναρξή του σε μειωμένη δόση το εξάνθημα αναζωοπυρώθηκε, οδηγώντας στην παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών. Αποφασίσθηκε αλλαγή σε Lorlatinib, παρά την εξαιρετική απεικονιστική ανταπόκριση (CR οστικές νόσου και >50% PR πνευμονικών εστιών).Μετά από 5 μήνες εμφάνισε ήπια αύξηση στις αλλοιώσεις στον AP πνεύμονα (AP πύλη και άνω λοβός) για τις οποίες υπεβλήθη σε ακτινοχειρουργική, με ανταπόκριση 3 μήνες αργότερα. Η ασθενής εμφανίζει άριστη ανοχή στη θεραπεία, χωρίς καμία δερματολογική τοξικότητα.

Συμπεράσματα: Ο κάθε ALKi χαρακτηρίζεται από ένα ξεχωριστό προφίλ ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται για τη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό NSCLC. Είναι απαραίτητο για τους Παθολόγους Ογκολόγους να είναι εξοικειωμένοι με τη διαφορετική τοξικότητα των στοχευουσών παραγόντων ίδιας τάξης, και τη διαχείριση των παρενεργειών τους έτσι ώστε να διασφαλίζεται η βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με την καλύτερη ποιότητα ζωής.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Γαλάτεια Λιούτα, MD, MSc
Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι"
Email: lioutagalatea@gmail.com
LinkedIn: linkedin.com/in/galatea-liouta-b791b06b

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα καθίσταται η κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας το 18% του συνόλου, με τις εκτιμώμενες νέες περιπτώσεις να υπολογίζονται στις 2,20 εκατομμύρια και τους θανάτους στους 1,79 εκατομμύρια, ετησίως. Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) αφορά το 85% των περιπτώσεων και διακρίνεται περαιτέρω σε πλακώδεις και μη πλακώδεις ιστολογικούς υπότυπους, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος με το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης να εκτιμάται στο 6,1% . Η ταχεία πρόοδος στην αλληλούχιση επόμενης γενιάς και η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου οδήγησαν στην ανάδειξη δραστικών οδηγών μεταλλάξεων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια και την εξέλιξη της καρκινωματώδους διαδικασίας . Έτσι προκύπτει ότι το 5-8% περίπου των ασθενών με NSCLC εμφανίζουν αναδιατάξεις της αναπλαστικής κινάσης του λεμφώματος (ALK). Η αναδιάταξη ALK ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 2007 σε έναν υπότυπο του αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων. Τα γονίδια Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 και ALK (EML4-ALK), η πιο κοινή παραλλαγή ALK σύντηξης, συνιστούν μια αναστροφή στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Είναι ενδιαφέρον ότι η EML4-ALK ανιχνεύεται συνήθως σε μη καπνιστές και σε νεότερους ασθενείς με ιδιαίτερα παθολογικά χαρακτηριστικά. Παράλληλα, η πρόοδος στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση στον NSCLC, ιδίως για τους ALK-θετικούς ασθενείς. Ταυτόχρονα, υπάρχουν ορισμένες δερματικές τοξικότητες που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση ALK αναστολέων, ωστόσο, αυτές είναι ασυνήθιστες και τα πιο σοβαρά συμβάντα τείνουν να περιορίζονται σε αναφορές περιστατικών, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών εξανθημάτων, πολύμορφου ερυθήματος, φωτοδερματίτιδας και περιπτώσεων τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρουσίαση της περίπτωσης ασθενούς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα σταδίου IV και υπερέκφραση της ALK πρωτεΐνης, στην οποία χορηγήθηκε Lorlatinib , ένας ALK αναστολέας 3ης γενιάς μετά από την εκδήλωση παρατεταμένης δερματολογικής τοξικότητας στην χορήγηση Brigatinib, έναν ALK αναστολέα 2ης γενιάς.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για γυναίκα ασθενή 59 ετών η οποία διεγνώσθη με de nono μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα με δευτεροπαθείς πνευμονικές και πολλαπλές οστικές εντοπίσεις .Ο μοριακός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε στον όγκο της ασθενούς κατέδειξε θετικό ALK status και υπερέκφραση της ALK πρωτεΐνης. Συγχρόνως, δεν διαπιστώθηκε παρουσία μεταλλάξεων στα KRAS, EGFR ενώ η έκφραση του PDL-1 ήταν υψηλή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρχικά, τον Δεκέμβριο του 2022, η ασθενής ετέθη σε θεραπεία 1ης γραμμής με Brigatinib 90mg για 7 ημέρες ενώ στη συνέχεια έγινε αύξηση της δόσης σε 180mg/ ημέρα. Μετά τον 3ο μήνα χορήγησης εκδήλωσε άλγος στο επιγάστριο με ζωσητροειδή κατανομή. Διαπιστώθηκε παγκρεατική αντίδραση grade 2 με αύξηση της τιμής της αμυλάσης ορού και ούρων ενώ παράλληλα εμφάνισε φωτοευαίσθησία με συνοδό εξάνθημα τόσο στο πρόσωπο όσο και στο κορμό και στα άνω άκρα. Σε αξονική άνω -κάτω κοιλίας που πραγματοποιήθηκε δεν σημειώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Αρχικά έγινε διακοπή του φαρμάκου με επακόλουθη εργαστηριακή βελτίωση των τιμών αμυλάσης και κλινικής βελτίωση του εξανθήματος. Έτσι αποφασίστηκε η επανέναρξη του Brigatinib σε μειωμένη δόση με επανεμφάνιση, ωστόσο, της δερματικής τοξικότητας γεγονός που είχε σαν αποτέλεσμα την παρατεταμένη λήψη κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Παράλληλα, εκ του διενεργηθέντος απεικονιστικού επανελέγχου διαπιστώθηκε σημαντική υποχώρηση της εξεργασίας στην αριστερή πνευμονική πύλη και της αλλοίωσης στον αριστερό άνω πνευμονικό λοβό καθώς και σχεδόν πλήρη υποχώρηση των υπερμεταβολικών εστιών στον σκελετό. Δεδομένης της εξαιρετικής ανταπόκρισης και παράλληλα της μη καλής ανοχής της ασθενούς στον δεύτερης γενιάς ALK αναστολέα Brigatinib, έγινε τροποποίηση της θεραπείας στον τρίτης γενιάς αναστολέα Lorlatinib, ώστε να εξασφαλιστεί το πολύ καλό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) αλλά και ολικής επιβίωσης (OS), χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών για μεγάλα χρονικά διαστήματα . Στον απεικονιστικό επανέλεγκο η ασθενής εμφάνισε ήπια αύξηση στις αλλοιώσεις του αριστερού πνεύμονα (πύλη και άνω λοβός) για τις οποίες υπεβλήθη σε ακτινοχειρουργική, με επανεκτίμηση απεικονιστικά μετά από 3 μήνες, που ανέδειξε ανταπόκριση. Κατά τα λοιπά η νόσος είναι σταθερή και η ασθενής εμφανίζει άριστη ανοχή στη θεραπεία.



Εικόνα 1. 4^{ος} /2023



Εικόνα 2. 6^{ος} /2023

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο εκάστοτε ALK αναστολέας χαρακτηρίζεται από ένα ξεχωριστό προφίλ ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται για τη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό NSCLC. Στη μελέτη φάσης III PROFILE 1014 του Crizotinib, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 11% των συμμετεχόντων στο σκέλος του Crizotinib, με όλα τα περιστατικά να είναι είτε grade 1 είτε 2. Παρομοίως, κάποια επίπτωση εξανθήματος grade 1 ή 2 σημειώθηκε στις μελέτες φάσης II και III του Alectinib, του Brigatinib, του Ceritinib και του Lorlatinib (20%, 18%, 20% και 14%, αντίστοιχα) με δύο αναφορές εξανθήματος grade 3 ή 4 στις μελέτες του Brigatinib και του Ceritinib και μία αναφορά στη μελέτη του Lorlatinib. Είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός, άλλωστε, ότι το πλαίσιο της αντιμετώπισης των αδενοκαρκινωμάτων του πνεύμονα έχει αλλάξει ραγδαία τις τελευταίες δύο δεκαετίες, με τις μοριακές στοχευμένες θεραπείες να αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη αξία ως θεραπευτικές επιλογές. Ως εκ τούτου, καθίσταται κρίσιμο για τους κλινικούς ιατρούς να είναι εξοικειωμένοι με τα διαφορετικά πρότυπα τοξικότητας των στοχευμένων παραγόντων ίδιας τάξης και τη διαχείριση των παρενεργειών τους έτσι ώστε να διασφαλίζεται η βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με την καλύτερη ποιότητα ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Parvaresh, H.; Roozitalab, G.; Golandam, F.; Behzadi, P.; Jabbarzadeh Kaboli, P. Unraveling the Potential of ALK-Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer: Comprehensive Insights and Future Directions. Biomedicines 2024, 12, 297, doi:10.3390/biomedicines12020297.
- Zhao, M.; Shao, T.; Shao, H.; Zhou, C.; Tang, W. Identifying Optimal ALK Inhibitors in First- and Second-Line Treatment of Patients with Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. BMC Cancer 2024, 24, 186, doi:10.1186/s12885-024-11916-4.
- Fabbri, L.; Di Federico, A.; Astore, M.; Marchiori, V.; Rejtano, A.; Seminerio, R.; Gelsomino, F.; De Giglio, A. From Development to Place in Therapy of Lorlatinib for the Treatment of ALK and ROS1 Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Diagnostics 2023, 14, 48, doi:10.3390/diagnostics14010048.
- Luo, Y.; Zhang, Z.; Guo, X.; Tang, X.; Li, S.; Gong, G.; Gao, S.; Zhang, Y.; Lin, S. Comparative Safety of Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Lung Cancer 2023, 184, 107319, doi:10.1016/j.lungcan.2023.107319.
- Bauer, T.M.; Felip, E.; Solomon, B.J.; Thurm, H.; Peltz, G.; Chioda, M.D.; Shaw, A.T. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. The Oncologist 2019, 24, 1103–1110, doi:10.1634/theoncologist.2018-0380.
- Cameron, L.B.; Hitchen, N.; Chandran, E.; Morris, T.; Manser, R.; Solomon, B.J.; Jordan, V. Targeted Therapy for Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, 2022, doi:10.1002/14651858.CD013453.pub2.