

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Гордеева О.О., Мещеряков А.А., Мещерякова Н.А.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ КРИЗОТИНИБОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО С ТРАНСЛОКАЦИЕЙ *ALK*: ПОЛНАЯ РЕГРЕССИЯ ОПУХОЛИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва

*В клиническом наблюдении описан опыт применения кризотиниба в первой линии терапии у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) с транслокацией гена *ALK*. Продемонстрирована возможность достижения полного клинического эффекта при приемлемом профиле токсичности препарата.*

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, *ALK*, таргетная терапия, кризотиниб.

Для цитирования: Гордеева О.О., Мещеряков А.А., Мещерякова Н.А. Таргетная терапия кризотинибом немелкоклеточного рака лёгкого с транслокацией *ALK*: полная регрессия опухоли. *Российский онкологический журнал*. 2019; 24 (1–2): 27–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-27-31>.

Для корреспонденции: Гордеева Ольга Олеговна, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва. E-mail: helga.stolz@yandex.ru

Gordeeva O.O., Meshcheryakov A.A., Meshcheryakova N.A.

TARGET THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER: COMPLETE RESPONSE TO CRIZOTINIB
N.N. Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

*In this article we demonstrate a clinical case of young patient with non-small lung cancer with *ALK*-translocation treated with crizotinib in the first line of therapy. This approach was associated with complete response and acceptable toxicity.*

Keywords: non-small cell lung cancer, *ALK*, targeted therapy, crizotinib.

For citation: Gordeeva O.O., Meshcheryakov A.A., Meshcheryakova N.A. Target therapy for non-small cell lung cancer: complete response to crizotinib. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2019; 24 (1–2): 27–31. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-27-31>.

For correspondence: Olga O. Gordeeva, Medical Oncologist, chemotherapy department #3, N.N. Blokhin NMRCO, 115478, Moscow, Russian Federation. E-mail: helga.stolz@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10 October 2019

Accepted 31 October 2019

В 2002 г. началась эпоха таргетной терапии НМРЛ, когда в клинической практике стали применяться ингибиторы *EGFR* [1, 2].

Второй мишенью для таргетной терапии при НМРЛ стал тирозин-киназный рецептор *ALK*, который впервые был описан в качестве возможной точки приложения в 2007 г. [3]. В случае транслокации между 2 и 5 хромосомами происходит прикрепление гена *ALK* к гену *EML4*, что приводит к продукции изменённого рецептора *ALK*, не требующего лиганда для его стимуляции.

Транслокация выявляется у 5% пациентов с НМРЛ. Опухоль с мутацией чаще имеет строение аденокарциномы и встречается у молодых некурящих пациентов. Эти характеристики не имеют существенного отличия от таковых у пациентов с мутацией *EGFR*, хотя в сравнительном проспективном исследовании было показано, что в группе пациентов с транслокацией *ALK* больше мужчин и они достоверно моложе пациентов с мутацией *EGFR* [4].

Тестирование на наличие мутации *EGFR* и транс-

локации *ALK* входит в стандарт обследования пациентов с метастатическим НМРЛ. Тестирование может быть проведено несколькими методами: FISH, ИГХ, ПЦР. Самым часто используемым методом является FISH-исследование, однако для его выполнения необходимо как минимум 50 опухолевых клеток, кроме того этот метод требует большого количества времени и материальных средств, что ограничивает его доступность в большом числе патологоанатомических лабораторий. Недостатком ИГХ-метода является отсутствие стандартизации тестирования, а также большое количество ложно-положительных и ложно-негативных результатов. ПЦР позволяет с большей точностью определить наличие транслокации, однако с помощью этого метода не всегда можно распознать атипичные варианты данной мутации. Стоит отметить, что тестирование на наличие *ALK*-транслокации возможно не только для гистологического, но и для цитологического материала: в таких случаях используется метод FISH. На данный момент проводится разработка ИЦХ-метода для

определения мутации, метод же ПЦР может быть использован только в качестве подтверждения ранее полученного результата, но не в качестве скринингового метода в связи с упомянутыми выше причинами [5].

Первый ингибитор *ALK* – кризотиниб – был одобрен FDA в 2011 г. после подтверждения эффективности препарата во второй линии лечения.

Позднее препарат изучался в качестве первой линии терапии в открытом рандомизированном исследовании PROFILE 1014, опубликованном в 2014 г. [6].

В исследование были включены 343 пациента с морфологически подтверждённым местнораспространённым или метастатическим *ALK*-позитивным НМРЛ. Транслокация *ALK* подтверждалась у всех пациентов с помощью FISH. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 в 2 группы: 1-я группа получала кризотиниб в дозе 250 мг перорально 2 раза в сут, 2-я группа – стандартную комбинацию пеметрекседа (500 мг/м²) и цисплатина в дозе 75 мг/м² или карбоплатина в дозе AUC 5–6 каждые 3 нед. При прогрессировании заболевания в контрольной группе допускался переход пациента в группу исследуемого препарата. Первичной контрольной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными контрольными точками – эффективность терапии, общая выживаемость и безопасность препарата.

По всем запланированным конечным точкам исследования, кроме общей выживаемости, были достигнуты достоверные различия между группами в пользу исследуемого препарата. ВБП в группе кризотиниба составила 10,9 мес, а группе химиотерапии – 7 мес. Частота объективных регрессий в группе кризотиниба достигла 75%, в группе химиотерапии – 45%. Медиана времени до достижения объективного эффекта в группе исследуемого препарата была в 2 раза меньше, а эффект был в 2 раза длительнее. В связи с тем что дизайн исследования предполагал кроссовер, достоверных различий в общей выживаемости в двух когортах не отмечено.

Лечение кризотинибом характеризовалось удовлетворительной переносимостью. Наиболее частыми нежелательными явлениями в исследуемой группе были диарея (61%), отёчный синдром (49%) и нарушения зрения (71%). К последним относились: снижение остроты зрения, фотопсия, снижение чёткости зрения, диплопия, фотофобия, деструкция стекловидного тела. У 14% пациентов в исследуемой группе отмечалось увеличение печёночных ферментов до 3-й и 4-й степени. Но только у 12% пациентов, получавших кризотиниб, потребовалось прекращение лечения в связи с токсичностью.

На основании данных, полученных в исследовании, кризотиниб стал стандартом первой линии терапии метастатического НМРЛ с транслокацией *ALK*.

Представляем вашему вниманию клинический случай с полным клиническим эффектом на терапии кризотинибом.

Пациент 32 лет обратился в клинику в феврале 2016 г. с жалобами на одышку, непродуктивный кашель, слабовыраженную боль в грудной клетке справа. Впервые отметил ухудшение самочувствия в декабре 2015 г., когда появилась одышка при по-

вседневной физической нагрузке. Бросил курить за 6 лет до начала заболевания, стаж курения 5 пачка/лет.

Состояние пациента было удовлетворительным, потери веса за последнее время не отмечалось. По данным компьютерной томографии в S6 правого лёгкого выявлена опухоль до 2,9 см, по ходу плевральных листков множественные метастазы до 2,2 см. В правой плевральной полости определялось значительное количество жидкости. В средостении – многочисленные лимфоузлы до 1,9 см. Данные ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выявили повышенное накопление РФП в опухоли нижней доли правого лёгкого, по плевре справа, в лимфоузлах средостения и корня правого лёгкого, в единичном забрюшинном лимфоузле.

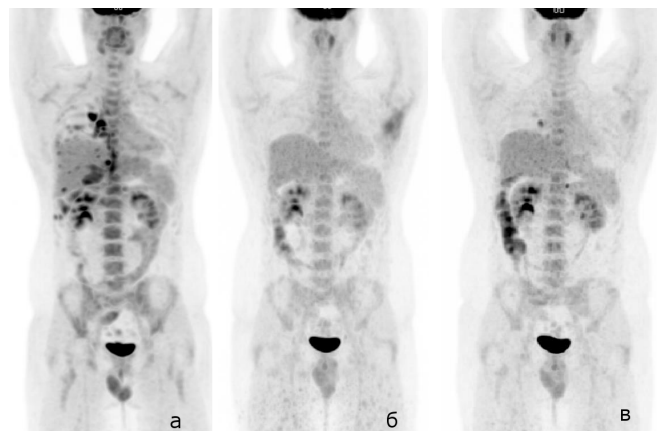


Рис. 1. ПЭТ (MIP) до начала лечения (а), через 6 мес после начала лечения (б), через 12 мес после начала лечения (в)

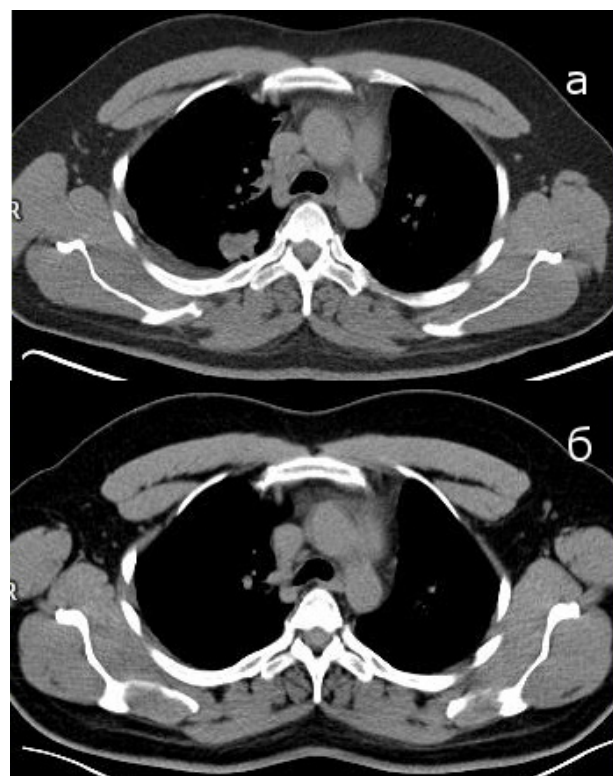


Рис. 2. Таргетный очаг в нижней доле правого лёгкого: КТ (аксиальная проекция) до начала лечения (а), через 6 мес после начала лечения (б)

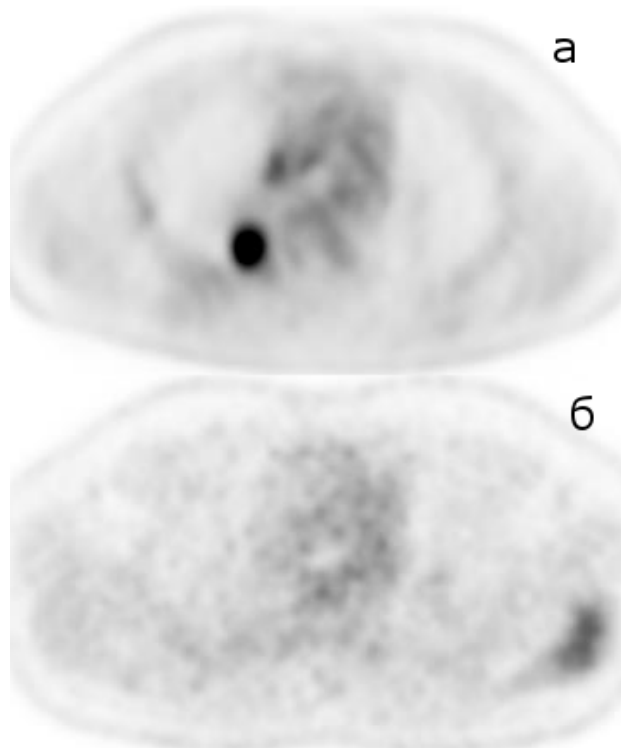


Рис. 3. Таргетный очаг в нижней доле правого лёгкого: ПЭТ (аксиальная проекция) до начала лечения (а), через 6 мес после начала лечения (б)

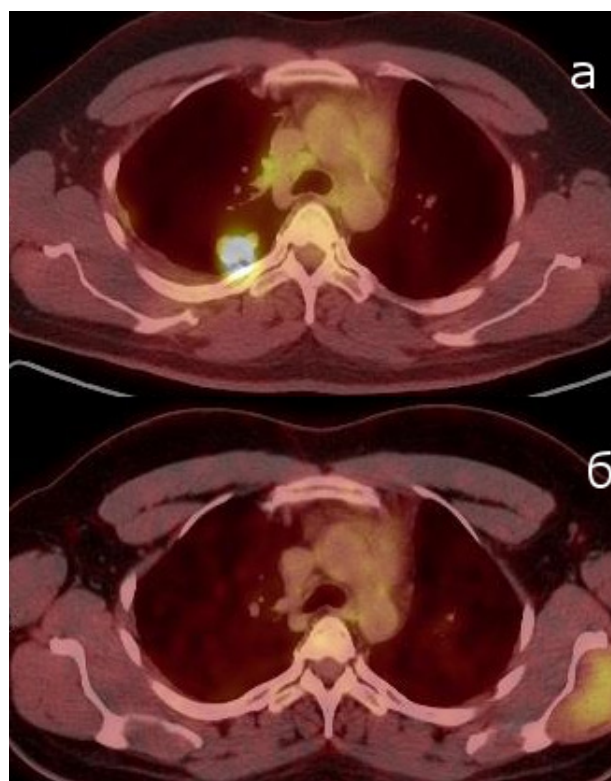


Рис. 4. Таргетный очаг в нижней доле правого лёгкого: ПЭТ/КТ (аксиальная проекция) до начала лечения (а), через 6 мес после начала лечения (б)

МРТ головного мозга не выявила его метастатического поражения. По данным лабораторных анализов без существенных отклонений.

Для подтверждения диагноза выполнен торакоцентез. Полученного цитологического материала было достаточно для проведения морфологической и молекулярно-генетической диагностики. ИЦХ-исследование подтвердило принадлежность опухолевых клеток аденокарциноме лёгкого. Молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций в 18, 19, 20 и 21 экзонах гена EGFR, однако была обнаружена реаранжировка 2-й хромосомы в области локализации гена ALK.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз: периферический рак нижней доли правого лёгкого T2N2M1, метастазы в лимфоузлах корня правого лёгкого, лимфоузлах средостения, по плевре справа, в забрюшинном лимфоузле.

В марте 2016 г. начата терапия кризотинибом. Через 3 мес после начала терапии (в июне 2016 г.) зафиксирована частичная регрессия. По данным КТ органов грудной клетки первичная опухоль определялась в виде уплотнения по плевре до 1,5 см, множественные узлы по плевре правого лёгкого уменьшились с 2,2 до 0,7 см. Также уменьшились в размерах все группы патологически изменённых лимфоузлов. Лечение было продолжено в прежнем режиме. Переносимость лечения оставалась удовлетворительной, отмечалось повышение печёночных трансаминаз I ст.

Для оценки эффективности лечения через 6 мес после начала терапии (в сентябре 2016 г.) выполнено ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ. Установлена полная регрессия

первичной опухоли и метастазов. Патологического накопления радиофармпрепарата при исследовании не отмечено. В правом лёгком в проекции первичной опухоли визуализировалось уплотнение лёгочной ткани без патологической гиперфиксации ^{18}F -ФДГ. Все лимфатические узлы сократились до нормальных размеров, перестали накапливать РФП. Других очаговых образований не выявлено. Жидкость в правой плевральной полости перестала определяться. Лечение продолжено в прежнем режиме.

Через 9 мес после начала терапии (в декабре 2016 г.) по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ не было выявлено патологического накопления РФП. Однако тогда же у пациента появились эпизодические головные боли. МРТ головного мозга выявила метастазы в теменных долях: справа до 0,3 см, слева – до 0,4 см. Учитывая сохраняющийся полный эффект на терапию кризотинибом и изолированное прогрессирование в головном мозге, принято решение о проведении лучевой терапии на очаги в головном мозге и продолжении таргетной терапии. В январе 2017 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия на метастазы в головном мозге, продолжена терапия кризотинибом.

Через 12 мес после начала лечения (в марте 2017 г.) ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ выявила прогрессирование заболевания: появление метастазов в правом лёгком, лимфоузлах корня правого лёгкого, забрюшинном лимфатическом узле. Таким образом, длительность приёма препарата составила 12 мес.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует достижение полной регрессии опухоли при лечении

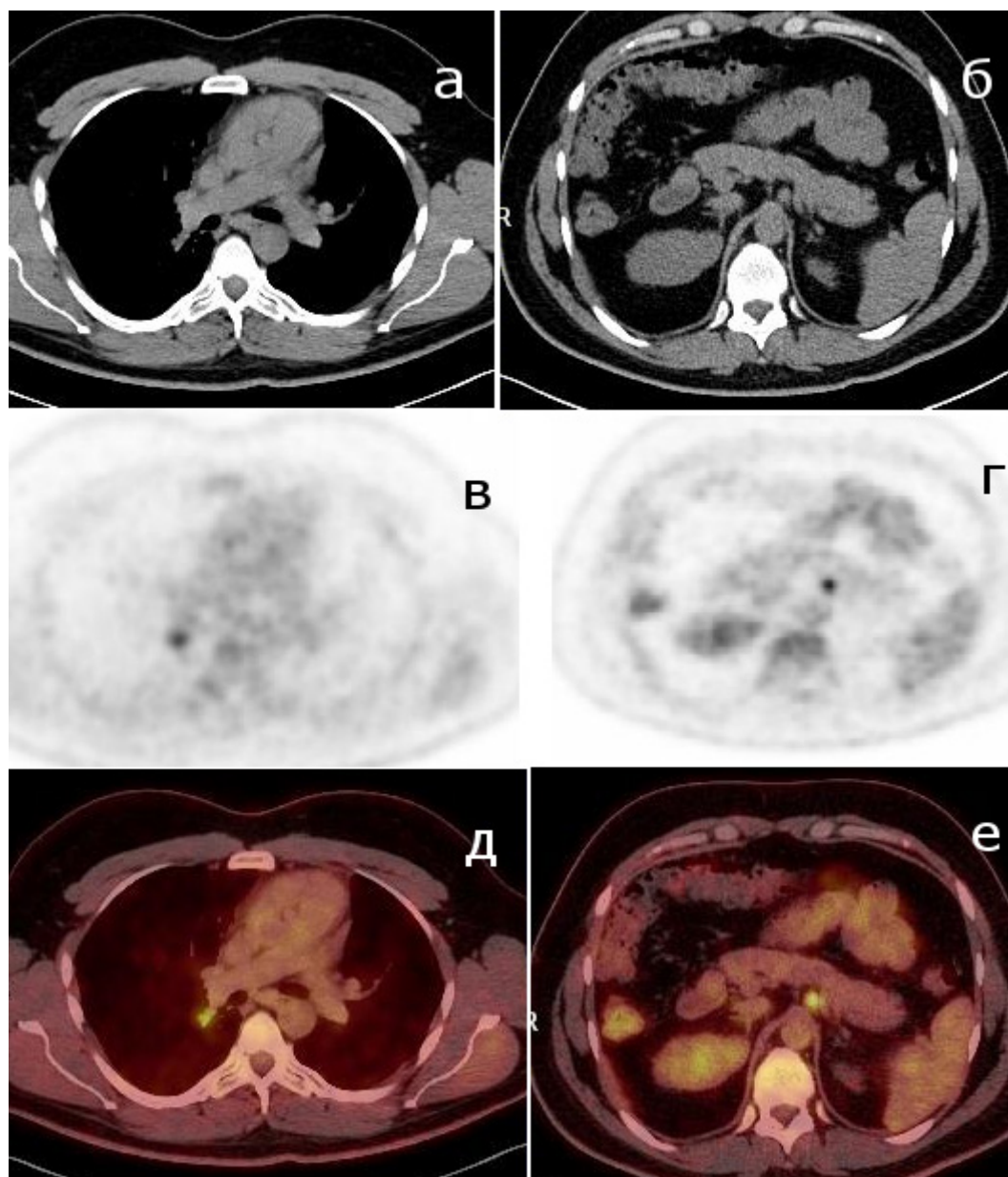


Рис. 5. Появление новых очагов в прикорневых отделах правого лёгкого и в забрюшинном лимфатическом узле через 12 мес после начала лечения: КТ (а, б); ПЭТ (в, г); ПЭТ/КТ (д, е) в аксиальной проекции

кризотинибом. В регистрационном исследовании PROFILE 1014 полный эффект при терапии был зарегистрирован лишь у 2% пациентов. В проанализированной нами отечественной литературе нет опубликованных наблюдений по достижению полного эффекта на кризотинибе. В 2016 г. опубликовано клиническое наблюдение [7], в котором авторы делились своим опытом использования препарата, однако в приведённом примере эффект был частичным. В нашем клиническом наблюдении время до прогрессирования составило 9 мес, контроль экстракраниальных очагов составил 12 мес. На данный момент пациент жив, продолжает терапию ингибиторами *ALK* следующего поколения.

Следует подчеркнуть, что использование препарата эффективно не только при транслокации *ALK*, но и транслокации *ROS1*. Особый интерес

представляет эффективность кризотиниба при амплификации *c-MET* [8], где у препарата пока нет замены.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arteaga C.L. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 3–9.
2. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science (Wash D C).* 2004; 304: 1497–500
3. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. et al. Identification of the trans-

- forming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448 (7153): 561–6.
- Alice T. Shaw, Beow Y. Yeap, Mari Mino-Kenudson, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin. Oncol.* 27: 4 247–53.
 - Ming Sound Tsao, Fred R. Hirsch, Yasushi Yatabe. *IASLC atlas of ALK testing in lung cancer*. 2013.
 - Benjamin J. Solomon et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 2167–77.
 - Юкальчук Д.Ю. и др. Применение кризотиниба в терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака лёгкого. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Рак: расширяя возможности лечения»*. 2016; 8.
 - Paik P.K., Drilon A., Fan P.D. et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov.* 2015; 5: 842–9.
 - Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science (Wash D C)*. 2004; 304: 1497–500
 - 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 (7153): 561–6.
 - Alice T. Shaw, Beow Y. Yeap, Mari Mino-Kenudson, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin. Oncol.* 27: 4247–53.
 - Ming Sound Tsao, Fred R. Hirsch, Yasushi Yatabe. *IASLC atlas of ALK testing in lung cancer*. 2013.
 - Benjamin J. Solomon et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 2167–77.
 - Yukal'chuk D.Yu. et al. The use of krizotinib in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. Effective pharmacotherapy. *Onkologiya, gematologiya i radiologiya. Spetsvypusk "Rak: rasshiyaya vozmozhnostilecheniya"* 2016; 8.
 - Paik P.K., Drilon A., Fan P.D. et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov.* 2015; 5: 842–9.

REFERENCES

Поступила 10.10.2019
Принята к печати 31.10.2019