

# Чи може метастатичний недрібноклітинний рак легені стати хронічною хворобою?

## Роль інгібіторів тирозинкінази рецептора ALK

На науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування пухлин органів грудної порожнини», що відбулась у м. Вінниця 26-27 квітня цього року, пильну увагу було зосереджено на можливостях таргетної терапії пацієнтів з недрібноклітинним раком легені. Виділена особлива підгрупа хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ), у пухлинах яких є транслокація гена *ALK* (кінази анапластичної ліфформи). Особливостям лікування цієї групи пацієнтів була присвячена доповідь завідувача відділення хіміотерапії КЗ ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидата медичних наук Ярослава Васильовича Шпарика.



— Вибір варіанта лікування при НДКРЛ все частіше визначається молекулярно-генетичними характеристиками пухлини, однією з його мішеней є рецептор *ALK*, генетичне порушення якого було вперше виявлено при анапластичній ліфомі. У нормі *ALK* є трансмембранним рецептором тирозинкінази й експресується на клітинах тонкої кишки, яєчок, нервової системи. Він кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 2 хромосоми. Провідною функцією цього рецептора є передача сигналу. Основними сигнальними шляхами, задіяними у передачі, є шляхи PI3K/ERK і RAS/MAPK, тобто ті самі, що беруть участь у передачі сигналу EGFR.

із транслокацією *ALK*. Частота об'єктивної відповіді становила 60,8%, більшість пацієнтів вже отримали кілька ліній попередньої терапії. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) склала 9,7 міс (D.R. Camidge et al., 2012).

За результатами рандомізованого клінічного дослідження III фази (PROFILE 1007) за участю пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ кризотиніб продемонстрував значну перевагу над стандартними режимами хіміотерапії (ХТ) доцетакселом і пеметрекседом у другій лінії лікування. У це дослідження включено 347 пацієнтів, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1. Частота об'єктивної відповіді на терапію кризотинібом становила 65,3% (95% довірчий інтервал – ДІ 58-72%), а на ХТ – 19,5% (95% ДІ 14-26%;  $p < 0,001$ ; A.T. Shaw et al., 2013).

У 2014 р. були отримані результати рандомізованого клінічного дослідження III фази PROFILE 1014 (порівняння ефективності кризотинібу та режиму пеметрексед/препарати платини як першої лінії лікування при поширеному *ALK*-позитивному НДКРЛ), в яке було включено 343 раніше не лікованих пацієнти. Пацієнти першої групи отримували кризотиніб (250 мг/день), другої – препарати платини з пеметрекседом (через кожні 3 тижні/6 циклів). Медіана ВБП у групі кризотинібу досягала 10,9 міс, в групі ХТ – 7,0 міс ( $p < 0,0001$ ). Ймовірно, подальше лікування кризотинібом значної частини хворих з групи ХТ змінило результати порівняльного аналізу загальної виживаності: відмінностей у тривалості життя для порівнюваних груп не виявлено; на момент проміжного аналізу медіана загальної виживаності в обох групах не була досягнута. Пацієнти відзначали більш виражену ефективність кризотинібу, застосування якого забезпечувало значне поліпшення якості життя (B.J. Solomon et al., 2014). Одним із висновків дослідження було те, що пацієнтам з *ALK*-позитивним НДКРЛ бажано спочатку призначити ХТ на основі пеметрекседу, оскільки в іншому випадку кризотиніб порушує чутливість до пеметрекседу.

Близько 10 років тому було відкрито, що активація рецептора *ALK* відбувається у певної частини хворих на НДКРЛ, зокрема з аденокарциною. Визначення ролі транслокації гена *ALK* в розвитку НДКРЛ стало одним із найважливіших кроків у подальшому розшифруванні геному цього захворювання та розширенні можливостей персоналізації його лікування.

Транслокація гена *ALK* – це внутрішньохромосомна перебудова короткого плеча 2 хромосоми, яка призводить до утворення химерного онкогена *EML4/ALK* приблизно в 95% випадків. У разі реаранжування *NPM* і *EML4* зливаються з доменом *ALK*, що призводить до аберантної експресії білка, патологічної активації кінази рецептора *ALK* і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, пов'язаних із неконтрольованою клітинною проліферацією та прогресуванням пухлини. У решті 5% випадків транслокація виникає за участю інших генів (S. Manabu et al., 2007). Частота транслокацій *ALK* при НДКРЛ за даними різних авторів коливається від 3 до 7% (Koivunen et al., 2009).

Для виявлення асоційованих з uszkodженнями геному випадків захворювання, чутливих до таргетної терапії, крім патоморфологічного дослідження слід використовувати молекулярно-генетичну діагностику. На сьогодні для виявлення транслокації *ALK* застосовують: FISH-метод, імуногістохімічне дослідження і полімеразну ланцюгову реакцію, кожен з цих методів має свої переваги та недоліки.

Метод FISH схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та представлений як стандарт у більшості рекомендацій. Для нього характерна висока специфічність, метод може застосовуватися на фіксованому в парафінні матеріалі та дозволяє аналізувати всі варіанти перебудови *ALK*. Основними недоліками є необхідність залучення досвідченого лікаря лабораторної діагностики, значна кількість хибнонегативних результатів і висока вартість дослідження.

Молекулярно-генетичне дослідження слід проводити всім пацієнтам з гістологією аденокарциноми, у разі поганої якості блока, особам молодого віку, некурцям, а також видіям зі Східної Азії. При відсутності мутації *EGFR* чи *ALK* слід розглядати доцільність тестування на *ROS1*. Хворі не повинні розглядатися як кандидати для першої лінії терапії інгібіторами EGFR та *ALK* на основі тільки клінічних характеристик, бо інгібітори EGFR можуть бути неефективними у 40-60% із них.

Результати першого клінічного дослідження PROFILE 1001 підтвердили високу протипухлинну активність таргетної терапії молекулою PF-02341066 (кризотиніб) у хворих

Отримувала ХТ (пеметрексед і карбоплатин, 6 циклів) з 30.08.2012 по 27.08.2013 р., що дало змогу досягти часткового регресування пухлини.

З 12.09.2013 р. (кросовер) пацієнтка отримувала кризотиніб. З 21.01.2014 р. зафіксовано часткове регресування.

Під час обстеження 09.06.2015 р. (144-й тиждень) виявлено нові вогнища в скроневих частках головного мозку.

До кінця 2017 р. – стабілізація стану. У березні 2018 р. хвора перебувала у задовільному стані.

### Клінічний випадок 2

Хворий Б., діагноз – карцинома лівої легені, перибронхіально-вузлова форма. Метастази у легенях, бронхолегеневих, середостінних, лівому надключичному, аксиллярному, черевних лімфатичних вузлах, а також у крижовій та лобковій кістках. Лівобічний плеврит. Тест на мутацію *ALK* позитивний.

Вимірювані вогнища – 72 мм.

Хворий отримував кризотиніб з 13.07.2013 р., від 6 до 102-го тижня зафіксована стабілізація стану. На 1-2-133-му тижнях (до кінця 2017 р.) відзначене часткове регресування, майже всі вимірювані вогнища (8 з 10) зникли.

Станом на кінець 2017 р. прогресування захворювання не виявлено.

У значної частини хворих до 24-го місяця лікування кризотинібом відзначається прогресування захворювання. Для набуття резистентності характерна втрата досягнутого ефекту внаслідок елімінації чутливих клонів і клінічно значущого утворення резистентних клонів, які несуть нові варіанти мутації *ALK* (найчастіше у кіназному домені), а також наявність альтернативних сигнальних шляхів. Основною причиною набуття резистентності вважають збільшення числа копій транслокованого гена *ALK* (copy number gain – CNG) в пухлинній клітині, іноді в поєднанні з іншими мутаціями кіназного домену *ALK*. У цьому випадку можливе застосування інгібіторів тирозинкінази другого покоління.

Виявлення транслокації *ALK* та її підтвердження як терапевтичної мішені кризотинібу при НДКРЛ – беззаперечне досягнення персоналізованої медицини. Завдяки цьому в арсеналі лікарів-онкологів наявні високоефективні засоби для лікування аденокарциноми легені з мутацією *ALK*, а ефективність кризотинібу доведена у кількох великих дослідженнях. Незважаючи на виражений і швидкий протипухлинний ефект, у хворих існує ризик розвитку набуття резистентності до інгібіторів тирозинкінази *ALK*. Тому наступним завданням є з'ясування механізмів набуття резистентності до інгібіторів тирозинкінази *ALK* і розроблення терапевтичних стратегій її подолання.

Підготувала Катерина Марушко

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.

PP-ALK-UKR-0001

У серпні 2011 р. FDA був зареєстрований кризотиніб (Ксалкорі) – конкурентний інгібітор тирозинкінази рецепторів *ALK*, *MET* і *ROS1* – як препарат, ефективний у лікуванні пацієнтів з *ALK*-позитивним заплідним НДКРЛ, у 2016 р. показання були розширені для НДКРЛ з мутацією *ROS1*. У клінічних настановах ASCO, ESMO і NCCN кризотиніб рекомендований для лікування пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ IV стадії.

Кризотиніб характеризується доброю переносимістю і спричиняє відносно небагато небажаних явищ, які не залежать від віку пацієнта. Найчастіше (51,9% випадків) на початку лікування відзначають мінущі порушення зору: диплопія, фотопсія, світлобоязнь, порушення полів зору, погіршення його гостроти (D.R. Camidge et al., 2012). Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея тощо), анорексія, слабкість, лихоманка найчастіше були слабо вираженими та мінущими.

Українські клініки також брали участь у дослідженні PROFILE 1014. На базі Львівського державного онкологічного центру загалом було відібрано 81 хворого, які підходили за критеріями дослідження (скринінг з 23.05.2011 по 01.04.2013 р.), у 9 з них виявлено мутацію *ALK*. Доповідач представив кілька клінічних випадків застосування кризотинібу у пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні.

### Клінічний випадок 1

Хвора А., діагноз – карцинома правої легені з метастазами у легенях, кістках, головному мозку; тест на мутацію *ALK* позитивний.

## КСАЛКОРІ (КРИЗОТИНІБ) – СТАНДАРТ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНІ З НАЯВНОСТЮ *ALK* АБО *ROS1* МУТАЦІЇ

### КСАЛКОРІ забезпечує клінічно значущі переваги при лікуванні розповсюдженого *ALK/ROS1+* НДКРЛ за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя<sup>2,3</sup>

*ALK* – кіназа анапластичної ліфформи; НДКРЛ – недрібноклітинний рак легені, ЧОВ – виживаність без прогресії; *ROS1* – протоонкоген рецепторної тирозинкінази *ROS*.

**КСАЛКОРІ (КРИЗОТИНІБ) – 1-ша лінійна терапія для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені з наявністю мутації *ALK* або *ROS1*.**

Кризотиніб (КСалкорі) – конкурентний інгібітор тирозинкінази рецепторів *ALK*, *MET* і *ROS1* – як препарат, ефективний у лікуванні пацієнтів з *ALK*-позитивним заплідним НДКРЛ, у 2016 р. показання були розширені для НДКРЛ з мутацією *ROS1*. У клінічних настановах ASCO, ESMO і NCCN кризотиніб рекомендований для лікування пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ IV стадії.

Кризотиніб характеризується доброю переносимістю і спричиняє відносно небагато небажаних явищ, які не залежать від віку пацієнта. Найчастіше (51,9% випадків) на початку лікування відзначають мінущі порушення зору: диплопія, фотопсія, світлобоязнь, порушення полів зору, погіршення його гостроти (D.R. Camidge et al., 2012). Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея тощо), анорексія, слабкість, лихоманка найчастіше були слабо вираженими та мінущими.

Українські клініки також брали участь у дослідженні PROFILE 1014. На базі Львівського державного онкологічного центру загалом було відібрано 81 хворого, які підходили за критеріями дослідження (скринінг з 23.05.2011 по 01.04.2013 р.), у 9 з них виявлено мутацію *ALK*. Доповідач представив кілька клінічних випадків застосування кризотинібу у пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні.

КСалкорі (кризотиніб) – конкурентний інгібітор тирозинкінази рецепторів *ALK*, *MET* і *ROS1*. Він блокує активність рецепторів *ALK*, *MET* і *ROS1*, що призводить до затримки передачі сигналу в клітині, що призводить до затримки росту та виживання клітин. КСалкорі (кризотиніб) показав значну перевагу над стандартними режимами лікування (ХТ) у пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ. У дослідженні PROFILE 1007 КСалкорі (кризотиніб) продемонстрував значну перевагу над стандартними режимами лікування (ХТ) доцетакселом і пеметрекседом у другій лінії лікування. Частота об'єктивної відповіді на терапію кризотинібом становила 65,3% (95% довірчий інтервал – ДІ 58-72%), а на ХТ – 19,5% (95% ДІ 14-26%;  $p < 0,001$ ; A.T. Shaw et al., 2013).

У 2014 р. були отримані результати рандомізованого клінічного дослідження III фази PROFILE 1014 (порівняння ефективності кризотинібу та режиму пеметрексед/препарати платини як першої лінії лікування при поширеному *ALK*-позитивному НДКРЛ), в яке було включено 343 раніше не лікованих пацієнти. Пацієнти першої групи отримували кризотиніб (250 мг/день), другої – препарати платини з пеметрекседом (через кожні 3 тижні/6 циклів). Медіана ВБП у групі кризотинібу досягала 10,9 міс, в групі ХТ – 7,0 міс ( $p < 0,0001$ ). Ймовірно, подальше лікування кризотинібом значної частини хворих з групи ХТ змінило результати порівняльного аналізу загальної виживаності: відмінностей у тривалості життя для порівнюваних груп не виявлено; на момент проміжного аналізу медіана загальної виживаності в обох групах не була досягнута. Пацієнти відзначали більш виражену ефективність кризотинібу, застосування якого забезпечувало значне поліпшення якості життя (B.J. Solomon et al., 2014). Одним із висновків дослідження було те, що пацієнтам з *ALK*-позитивним НДКРЛ бажано спочатку призначити ХТ на основі пеметрекседу, оскільки в іншому випадку кризотиніб порушує чутливість до пеметрекседу.

Для виявлення асоційованих з uszkodженнями геному випадків захворювання, чутливих до таргетної терапії, крім патоморфологічного дослідження слід використовувати молекулярно-генетичну діагностику. На сьогодні для виявлення транслокації *ALK* застосовують: FISH-метод, імуногістохімічне дослідження і полімеразну ланцюгову реакцію, кожен з цих методів має свої переваги та недоліки.

Метод FISH схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та представлений як стандарт у більшості рекомендацій. Для нього характерна висока специфічність, метод може застосовуватися на фіксованому в парафінні матеріалі та дозволяє аналізувати всі варіанти перебудови *ALK*. Основними недоліками є необхідність залучення досвідченого лікаря лабораторної діагностики, значна кількість хибнонегативних результатів і висока вартість дослідження.

Молекулярно-генетичне дослідження слід проводити всім пацієнтам з гістологією аденокарциноми, у разі поганої якості блока, особам молодого віку, некурцям, а також видіям зі Східної Азії. При відсутності мутації *EGFR* чи *ALK* слід розглядати доцільність тестування на *ROS1*. Хворі не повинні розглядатися як кандидати для першої лінії терапії інгібіторами EGFR та *ALK* на основі тільки клінічних характеристик, бо інгібітори EGFR можуть бути неефективними у 40-60% із них.

Результати першого клінічного дослідження PROFILE 1001 підтвердили високу протипухлинну активність таргетної терапії молекулою PF-02341066 (кризотиніб) у хворих

КСалкорі (кризотиніб) показав значну перевагу над стандартними режимами лікування (ХТ) у пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ. У дослідженні PROFILE 1007 КСалкорі (кризотиніб) продемонстрував значну перевагу над стандартними режимами лікування (ХТ) доцетакселом і пеметрекседом у другій лінії лікування. Частота об'єктивної відповіді на терапію кризотинібом становила 65,3% (95% довірчий інтервал – ДІ 58-72%), а на ХТ – 19,5% (95% ДІ 14-26%;  $p < 0,001$ ; A.T. Shaw et al., 2013).

У 2014 р. були отримані результати рандомізованого клінічного дослідження III фази PROFILE 1014 (порівняння ефективності кризотинібу та режиму пеметрексед/препарати платини як першої лінії лікування при поширеному *ALK*-позитивному НДКРЛ), в яке було включено 343 раніше не лікованих пацієнти. Пацієнти першої групи отримували кризотиніб (250 мг/день), другої – препарати платини з пеметрекседом (через кожні 3 тижні/6 циклів). Медіана ВБП у групі кризотинібу досягала 10,9 міс, в групі ХТ – 7,0 міс ( $p < 0,0001$ ). Ймовірно, подальше лікування кризотинібом значної частини хворих з групи ХТ змінило результати порівняльного аналізу загальної виживаності: відмінностей у тривалості життя для порівнюваних груп не виявлено; на момент проміжного аналізу медіана загальної виживаності в обох групах не була досягнута. Пацієнти відзначали більш виражену ефективність кризотинібу, застосування якого забезпечувало значне поліпшення якості життя (B.J. Solomon et al., 2014). Одним із висновків дослідження було те, що пацієнтам з *ALK*-позитивним НДКРЛ бажано спочатку призначити ХТ на основі пеметрекседу, оскільки в іншому випадку кризотиніб порушує чутливість до пеметрекседу.

Для виявлення асоційованих з uszkodженнями геному випадків захворювання, чутливих до таргетної терапії, крім патоморфологічного дослідження слід використовувати молекулярно-генетичну діагностику. На сьогодні для виявлення транслокації *ALK* застосовують: FISH-метод, імуногістохімічне дослідження і полімеразну ланцюгову реакцію, кожен з цих методів має свої переваги та недоліки.

Метод FISH схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та представлений як стандарт у більшості рекомендацій. Для нього характерна висока специфічність, метод може застосовуватися на фіксованому в парафінні матеріалі та дозволяє аналізувати всі варіанти перебудови *ALK*. Основними недоліками є необхідність залучення досвідченого лікаря лабораторної діагностики, значна кількість хибнонегативних результатів і висока вартість дослідження.

Молекулярно-генетичне дослідження слід проводити всім пацієнтам з гістологією аденокарциноми, у разі поганої якості блока, особам молодого віку, некурцям, а також видіям зі Східної Азії. При відсутності мутації *EGFR* чи *ALK* слід розглядати доцільність тестування на *ROS1*. Хворі не повинні розглядатися як кандидати для першої лінії терапії інгібіторами EGFR та *ALK* на основі тільки клінічних характеристик, бо інгібітори EGFR можуть бути неефективними у 40-60% із них.

Результати першого клінічного дослідження PROFILE 1001 підтвердили високу протипухлинну активність таргетної терапії молекулою PF-02341066 (кризотиніб) у хворих

Компанія «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», яка діє через своє Представництво в Україні:  
03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50  
www.pfizer.com