



Осимертиниб во второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого с мутацией в гене EGFR

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова,
Е.А. Рыбкина, Д.Д. Мориков, Ю.А. Чапыгина

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

На конкретном примере проанализирован алгоритм лечения пациентки с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и развившейся резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR первого поколения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы, осимертиниб

Введение

Рак легкого остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире [1], в том числе в России [2]. В Иркутской области в 2016 г. рак легкого впервые диагностирован у 1303 пациентов, умерло 1015, показатели заболеваемости и смертности составили 54,05 и 42,10 на 100 тыс. населения соответственно [2, 3]. Более чем у 54% больных заболевание диагностировано на IV стадии, показатель смертности на первом году достиг 64% [3, 4]. В данном регионе наиболее часто регистрируются мелкоклеточный (21,7%) и плоскоклеточный рак (47,9%), аденокарцинома (26,3%) [3]. В США и европейских странах в структуре немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) преобладает аденокарцинома – до 55% [5]. Несмотря на появление новых методов, лечение пациентов с метастатическим НМРЛ остается одной из

актуальных проблем современной онкологии. Основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных, улучшение ее качества (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта и качества жизни [6, 7].

Проведенные в 1990-х гг. исследования и их метаанализы убедительно показали преимущество химиотерапии платиносодержащими комбинациями перед поддерживающей терапией при распространенном НМРЛ [8, 9]. В то же время медиана общей выживаемости составила менее года, а время до прогрессирования – от четырех до шести месяцев.

Улучшение результатов лечения стало возможным благодаря введению новых молекулярно нацеленных препаратов (таргетной терапии), высокоэффективных при наличии активирующих мутаций

в гене EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) и транслокации гена ALK (киназы анапластической лимфомы), а также использованию поддерживающей терапии пеметрекседом после достижения эффекта на фоне химиотерапии платиносодержащими комбинациями [10].

У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для выявления мутаций в гене EGFR и транслокации ALK. Делеции в экзоне 19 и замена в кодоне 858 экзона 21 (L858R) составляют около 90% выявляемых мутаций [11]. Обладая информацией о наличии подобных изменений в гене EGFR, можно прогнозировать чувствительность опухоли к группе препаратов ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR. Пациентам с мутациями в гене EGFR в качестве терапии первой линии рекомендованы препараты первого поколения эрлотиниб или gefitinib, второго поколения – афатиниб и третьего поколения – осимертиниб (зарегистрирован в мае 2018 г.) [6, 12]. Однако с течением времени, в среднем через 8–12 месяцев [13, 14], неизбежно развивается резистентность к ИТК EGFR первого-второго поколения. В большинстве случаев (до 60%) появление резистентности связано с мутацией T790M в гене EGFR [13, 14].



Осимертиниб – новый необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который действует при активирующих мутациях в гене EGFR – делециях в 19-м экзоне или мутации в 21-м экзоне L858R, активен при мутации резистентности T790M в гене EGFR. Осимертиниб обладает минимальной активностью в отношении немутированного EGFR, а также способен проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать высокой концентрации в центральной нервной системе [15]. Это предопределяет возможность эффективного использования осимертиниба в первой и второй линиях терапии пациентов с распространенным НМРЛ и мутациями в гене EGFR.

Клинический случай

Пациентка Д. 1950 года рождения в сентябре 2016 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на нарастающие одышку и кашель. На основании результатов рентгенографии органов грудной клетки был диагностирован диссеминированный процесс в легких (рис. 1). После дообследования у фтизиатра и исключения туберкулеза большая 25 ноября 2016 г. была направлена в Иркутский областной онкологический диспансер.

Из анамнеза: пациентка не курит, существенная сопутствующая патология отсутствует.

5 декабря 2016 г. проведена видеоэндоскопическая атипичная резекция верхней доли правого легкого. В ходе операции обнаружены множественные очаговые образования до 5 мм в костальной плевре, а также субплеврально, во всех долях правого легкого, множественные образования диаметром до 1–2 см. При морфологическом исследовании выявлены структуры инвазивной карциномы G2. Для уточнения гистогенеза проведено иммуногистохимическое исследование – в клетках аденокарциномы обнаружена позитивная экспрессия СК18, СК7, Napsin, TTF1 и фокально CDX2. Рецепторы, чувствительные к эстрогену и прогестерону, СК20 – реакции

отрицательные. Установлены гистоструктура и фенотип первичной легочной аденокарциномы.

Дальнейшее молекулярно-генетическое исследование выявило активирующую мутацию L858R в гене EGFR.

С января 2017 г. пациентке назначена терапия гефитинибом 250 мг/сут в качестве первой линии, на фоне которой отмечались уменьшение клинической симптоматики и достижение частичной регрессии опухоли (рис. 2). Терапия гефитинибом продолжена до февраля 2018 г., когда вновь стала нарастать одышка и, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), было зафиксировано прогрессирование опухоли.

В феврале 2018 г. выполнено повторное молекулярно-генетическое тестирование, материалом для которого послужила плазма пациентки. Выявлены мутации L858R в 21-м экзоне и T790M в 20-м экзоне гена EGFR.

Гефитиниб отменен, назначен осимертиниб 80 мг/сут ежедневно. Клинически отмечались улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки, кашля. Общий эффект от терапии был расценен как частичная регрессия (рис. 3). Нежелательных явлений, связанных с лечением, в частности гематологической и другой токсичности, не зарегистрировано.

По состоянию на сентябрь 2018 г. достигнутый эффект от лечения сохранялся. Планируется продолжить терапию осимертинибом до появления признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ИТК EGFR в качестве первой линии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и ИТК третьего поколения осимертиниб) позволило значительно улучшить результаты лечения НМРЛ с мутацией в гене EGFR [16].

На основании имеющихся данных определение мутаций в гене EGFR является обязательным в повседневной клинической практике при



Рис. 1. Рентгенологическая картина диссеминированного процесса в паренхиме обоих легких

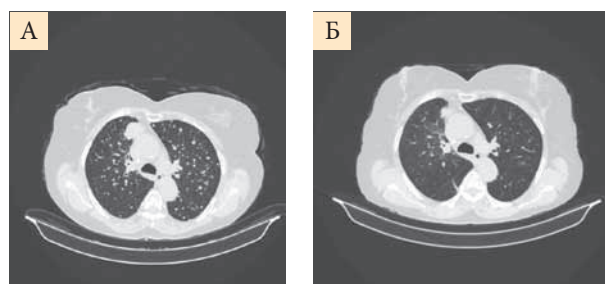


Рис. 2. Множественные метастазы в паренхиме обоих легких от 5 до 20 мм в декабре 2016 г. (А) и частичный регресс метастазов на фоне терапии гефитинибом в ноябре 2017 г. (Б)

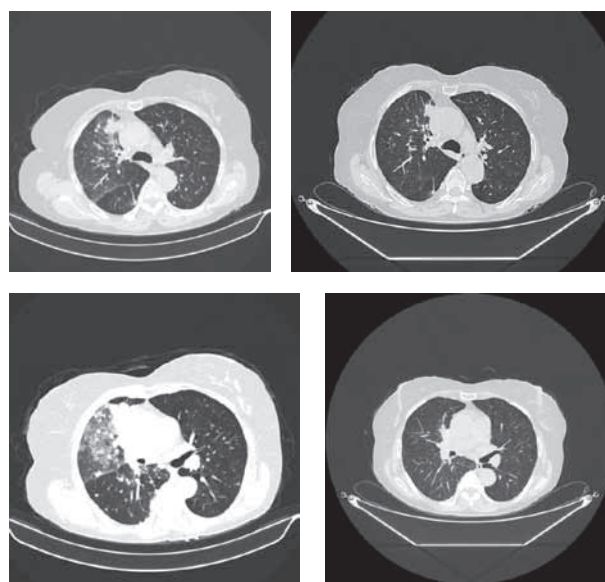


Рис. 3. Прогрессирование метастазов в легких (слева, февраль 2018 г.) и частичный регресс на фоне терапии осимертинибом (справа, июль 2018 г.)



выборе терапии неплоскоклеточного НМРЛ. Делеции в 19-м экзоне гена EGFR и замена в кодоне 858 экзона 21 (L858R) наиболее частые – около 90% выявляемых мутаций [11].

В таблице приведены результаты исследований ингибиторов первого и второго поколений в первой линии терапии аденокарциномы легкого IIIB и IV стадий с частыми мутациями в гене EGFR [16].

Несмотря на высокую эффективность ИТК EGFR, существенную проблему представляет резистентность. Она может быть как первичной, так и вторичной. Первичная резистентность предполагает исходное отсутствие чувствительности к ИТК первого и второго поколений

и может быть обусловлена редкими мутациями в гене EGFR, активацией Р1К3СА сигнального пути, полиморфизмом гена BCL2L11(BIM) и др. Вторичная резистентность, как правило, развивается на фоне длительной терапии ИТК EGFR. Причинами могут быть фенотипическая трансформация, альтернативные механизмы активации сигнальных путей (амплификация HER2, MET), вторичные мутации в гене EGFR, такие как T790M [13].

Как видно из таблицы, медиана выживаемости без прогрессирования составляет от 8 до 13,6 месяца. Мутация T790M, представляющая собой замену аминокислоты метионина треонином в 790-й позиции 20-го экзона гена EGFR, являет-

ся наиболее распространенным (~ 60%) механизмом приобретенной резистентности к существующим одобренным к применению ИТК EGFR первого и второго поколений у пациентов с распространенным НМРЛ. В рассмотренном случае удалось получить хороший ответ на терапию гефитинибом. После 13 месяцев терапии закономерно началось прогрессирование опухоли, обусловленное мутацией T790M.

Проведение молекулярно-генетического тестирования для определения мутации T790M возможно в опухолевом материале (полученном при биопсии на момент прогрессирования) и свободно циркулирующей опухолевой ДНК (сцДНК) плазмы крови. В образ-

Сравнительная эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназы и стандартной химиотерапии в первой линии у пациентов с НМРЛ и активирующими мутациями

Исследование	Рандомизация	Количество пациентов, абс.	ЧОО, %	ВБП, мес.	ОВ, мес.
IPASS*	Гефитиниб vs карбоплатин/ паклитаксел	261	71,2 vs 47,3; p < 0,001	9,5 vs 6,3; ОР 0,48; p < 0,0001	21,6 vs 21,9; ОР 1,00; p = 0,99
First-SIGNAL**	Гефитиниб vs гемцитабин/ паклитаксел	42	84,6 vs 37,5; p = 0,002	8,0 vs 6,3; ОР 0,54; p = 0,086	27,2 vs 25,6; ОР 1,043
WJTOG3405	Гефитиниб vs цисплатин/ доцетаксел	177	62,1 vs 32,2; p < 0,001	9,2 vs 6,3; ОР 0,49; p < 0,001	36 vs 39; ОР 1,185
NEJ002	Гефитиниб vs карбоплатин/ паклитаксел	228	73,7 vs 30,7; p < 0,001	10,8 vs 5,4; ОР 0,30; p < 0,001	27,7 vs 26,6; ОР 0,887; p = 0,483
OPTIMAL	Эрлотиниб vs гемцитабин/ карбоплатин	154	83 vs 36; p < 0,0001	13,1 vs 4,6; ОР 0,16; p < 0,0001	22,6 vs 28,8; ОР 1,065; p = 0,685
EURTAC	Эрлотиниб vs первая линия химиотерапии	173	58 vs 15; p < 0,0001	9,7 vs 5,2; ОР 0,37; p < 0,0001	19,3 vs 19,5; ОР 1,04; p = 0,87
ENSURE	Эрлотиниб vs гемцитабин/ цисплатин	148	68,2 vs 39,3; p < 0,0001	11 vs 5,5; ОР 0,33; p < 0,0001	–
LUX-Lung 3	Афатиниб vs цисплатин/ пеметрексед	345	56,0 vs 23,0; p = 0,001	13,6 vs 6,9***; ОР 0,47; p < 0,001	31,6 vs 28,2***; ОР 0,78; p = 0,1090
LUX-Lung 6	Афатиниб vs цисплатин/ гемцитабин	364	67,0 vs 23,0***; p < 0,0001	11,0 vs 5,6***; ОР 0,25; p < 0,0001	23,6 vs 23,5***; ОР 0,83; p = 0,1756

* С участием пациентов с редкими мутациями.

** В исследовании первичной конечной точкой была общая выживаемость.

*** Пациенты только с частыми мутациями (LUX-Lung 3, n = 308; LUX-Lung 6, n = 324).

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа. ВБП – выживаемость без прогрессирования. ОВ – общая выживаемость. ОР – отношение рисков.



це ткани опухоли, полученной при биопсии, – большое содержание опухолевых клеток и мутантной ДНК, что позволяет анализировать различные генетические нарушения. Однако при выполнении биопсии на фоне прогрессирования заболевания можно столкнуться со сложностями технического характера из-за труднодоступной локализации опухоли, а также общего состояния больного. Кроме того, из-за нарушения правил фиксации ткани качество образца может снижаться. Не исключено, что из-за гетерогенности опухоли полученный материал будет нерепрезентативным.

Исследование сцДНК плазмы имеет ряд преимуществ перед биопсией. Речь идет о минимальной инвазивности, получении материала в любое время, потенциальной возможности исследовать ДНК из всех клонов опухоли при условии ее гетерогенности. В то же время исследование сцДНК плазмы характеризуется рядом недостатков в отличие от исследования опухолевой ткани: на ранних стадиях заболевания или при ограниченном метастазировании количество циркулирующей опухолевой ДНК может быть недостаточным для детекции. Чувствительность метода пока уступает тестированию мутации в ткани [14, 17, 18]. В рассматриваемом случае при очевидных сложностях получения повторного биоптата опухолевой ткани для исследования молекулярно-генетический анализ плазмы оказался оптимальным.

На фоне применения осимертиниба отмечались быстрое обратное развитие клинической симптоматики, улучшение общего состояния, уменьшение одышки. По данным МСКТ, достигнута частичная регрессия опухоли. Появление мутации Т790М предсказывает высокую эффективность ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба.

В исследовании III фазы AURA3 419 пациентов с приобретенной резистентностью к первой линии терапии ИТК EGFR первого и второго поколений были рандомизированы в группы осимертиниба и химио-

терапии цисплатином и пеметрекседом. Выживаемость без прогрессирования была существенно выше в группе осимертиниба (медиана 10,1 и 4,4 месяца; относительный риск (ОР) 0,30; $p < 0,001$) [19].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании осимертиниба являются диарея, стоматит, сыпь, паронихии, снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов. Однако преобладает токсичность 1–2-й степени по СТС АЕ. В отличие от химиотерапии переносимость осимертиниба лучше. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в группе осимертиниба составила 23%, в группе химиотерапии – 47% [19]. На основании исследования AURA3 в октябре 2017 г. Тагриссо (осимертиниб) был разрешен к применению у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией Т790М в гене EGFR.

На фоне приема осимертиниба у нашей пациентки токсичности более 2-й степени не отмечалось.

11 мая 2018 г. в России зарегистрировано новое показание для применения лекарственного препарата Тагриссо (осимертиниб) – первая линия терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ при наличии в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов [12].

Расширение показаний к применению стало возможным после получения положительных результатов исследования FLAURA (рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы, в котором сравнивали эффективность и безопасность осимертиниба и ИТК EGFR первого поколения гефитиниба или эрлотиниба) у нелеченых больных местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии мутации в гене EGFR без предшествующего лечения. В исследование было включено 556 пациентов [20]. Осимертиниб продемонстрировал статистически значимое улучшение показателя выживаемости без прогрессирования в сравнении

с ИТК EGFR: 18,9 и 10,2 месяца соответственно, снижение риска прогрессирования или смерти на 54% относительно ИТК EGFR (ОР 0,46; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,57; $p < 0,0001$) при раннем разделении графиков выживаемости до прогрессирования. Осимертиниб был эффективен у пациентов как с метастазами в центральной нервной системе (выживаемость без прогрессирования 15,2 месяца при использовании Тагриссо и 9,6 месяца на фоне применения ИТК EGFR; ОР 0,47; 95% ДИ 0,30–0,74; $p < 0,0009$), так и без них на момент включения в исследование (выживаемость без прогрессирования 19,1 месяца в группе Тагриссо и 10,9 месяца в группе терапии ИТК EGFR; ОР 0,46; 95% ДИ 0,36–0,59; $p < 0,0001$). При использовании осимертиниба выявлено меньше событий прогрессирования и новых очагов в центральной нервной системе. Профиль безопасности осимертиниба был сопоставим с таковым других ИТК EGFR. Однако применение осимертиниба сопровождалось более низкой частотой прекращения терапии, а также меньшим количеством нежелательных явлений 3-й степени и более [20].

Заключение

Терапия необратимым ИТК EGFR третьего поколения осимертинибом высокоэффективна при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ как в первой линии у пациентов с драйверными мутациями в гене EGFR, так и во второй линии при наличии подтвержденной мутации резистентности Т790М в 20-м экзоне гена EGFR. Терапия хорошо переносится пациентами и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования.

Терапия осимертинибом должна стать рутинным методом лечения больных НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR и пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ИТК первого и второго поколений с приобретенной резистентностью, обусловленной мутацией Т790М. ☺

ОНКОЛОГИЯ



Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 1. P. 7–30.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2018 // www.iOOD.ru.
4. Rolfo C., Passiglia F., Ostrowski M. et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians // *J. Am. Board Fam. Med.* 2015. Vol. 28. № 1. P. 124–133.
5. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли.* 2017. Т. 7. № 3–с2. С. 28–42.
6. Losanno T., Gridelli C. Safety profiles of first-line therapies for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer // *Expert Opin. Drug Saf.* 2016. Vol. 15. № 6. P. 837–851.
7. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ.* 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
8. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 28. P. 4617–4625.
9. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Богомолов Д.А. и др. Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 14. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 38–42.
10. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // *Future Oncol.* 2015. Vol. 11. № 8. P. 1245–1257.
11. Lee C., Davies L.C., Wu Y.-L. et al. The impact on overall survival (OS) of first-line gefitinib (G) and erlotinib (E) and of clinical factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut) based on meta-analysis of 1,231 patients (pts) enrolled in 6 major randomized trials // *J. Clin. Oncol.* 2015. Suppl. Abstr. 8072.
12. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. № 9. P. 1046–1061.
13. Li C., Jia R., Liu H. et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors // *Diagn. Pathol.* 2018. Vol. 13. № 1. P. 49.
14. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 7. P. 629–640.
15. Suda K., Mizuuchi H., Maehara Y., Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation – diversity, ductility, and destiny // *Cancer Metastasis Rev.* 2012. Vol. 31. № 3–4. P. 807–814.
16. Wu S.G., Shih J.Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer // *Mol. Cancer.* 2018. Vol. 17. № 1. P. 38.
17. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 11. № 8. P. 473–481.
18. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al.; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 2. P. 113–125.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 11.05.2018.
20. Cho B.C., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset // *J. Thorac. Oncol.* 2018. [Epub ahead of print]

Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with a Mutation in the Gene EGFR

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, Ye.A. Rybkina, D.D. Morikov, Yu.A. Chapigina

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Dmitry Mikhaylovich Ponomarenko, ponomarenkodm@gmail.com

Analyzed the algorithm for the treatment of a patient with advanced non-planar non-small cell lung cancer with the mutation in the gene of epidermal growth factor receptor (EGFR) and developed resistance to first-generation tyrosine kinase inhibitors EGFR.

Key words: non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, osimertinib