

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ПРИ РЕАРАНЖИРОВКЕ ROS1

Успехи молекулярной биологии существенным образом повлияли на лекарственное лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Открытие мишеней и создание препаратов молекулярно-направленного действия позволили улучшить результаты терапии определенной группы пациентов. Транслокация (реаранжировка) гена ROS1 встречается достаточно редко – всего у 1,7% больных НМРЛ. Помимо генетических особенностей опухоли, есть ряд клинико-морфологических черт, отличающих этих пациентов от общей популяции. Самым важным является тот факт, что ROS1-позитивные больные оказались очень чувствительными к кризотинибу – ингибитору тирозинкиназ ALK, MET и ROS1. Непосредственная эффективность и отдаленные результаты применения кризотиниба у этой категории больных оказались даже выше, чем при транслокации ALK в опухоли. Следовательно, целесообразно у больных, прежде всего с аденокарциномой легкого, при отсутствии мутации EGFR и ALK проводить молекулярно-генетическое тестирование для определения ROS1. Индивидуальный подход к выбору лечебной тактики, своевременная коррекция нежелательных эффектов могут значительно продлить жизнь больным диссеминированным НМРЛ и улучшить ее качество.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация ROS1 и ALK, ингибиторы тирозинкиназ, кризотиниб.

K.K. LAKTIONOV, MD, Prof., E.V. REUTOVA, PhD in medicine, M.S. ARDZINBA, PhD in medicine, N.A. MESCHERYAKOVA
Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia
TARGETED THERAPY OF LUNG CANCER WITH THE ROS1 REARRANGEMENT

The advances in molecular biology have had a considerable influence on the medicinal treatment of patients with small cell lung cancer (NSCLC). The discovery of targets and development of drugs for molecular-targeted action improved the results of therapy of a specific group of patients. Translocation (rearrangeable) gene ROS-1 is quite rare – only in 1.7 percent of NSCLC patients. In addition to the genetic characteristics of the tumor, there are a number of morphological features that differentiate these patients from the general population. The most important is the fact that ROS-1 positive patients were very sensitive to crizotinib-tyrosine kinase inhibitor of ALK, MET and ROS1. Immediate effectiveness and long-term results of the use of crizotinib in this category of patients was even higher than the ALK translocation in the tumor. Therefore, it is advisable for patients, particularly with adenocarcinoma of the lung, in the absence of EGFR mutation and ALK to conduct molecular-genetic testing to determine ROS1. Individual approach to the choice of treatment strategy, timely correction of undesirable effects can greatly extend the life of NSCLC patients and improve its quality.

Keywords: non-small cell lung cancer, ROS1 and ALK rearrangements, tyrosine kinase inhibitors, crizotinib.

Индивидуализация лечебной тактики – новая стратегия лекарственного лечения больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Основные факторы, ее определяющие, – общее состояние пациента, результаты иммуногистохимического анализа и молекулярно-генетического тестирования. Известно несколько мишеней в виде определенных генетических поломок, играющих важную роль в канцерогенезе. К некоторым из них разработаны препараты молекулярно-направленного действия (таргетные). Выделение в общей группе больных НМРЛ отдельных подгрупп с определенными генетическими нарушениями в опухоли, схожими клинико-морфологическими чертами, чувствительными к таргетной терапии, на наш взгляд, чрезвычайно важно, поскольку, как показывают результаты клинических исследований, именно такой подход обеспечивает оптимальные результаты лечения. У пациентов с активирующими мутациями можно добиться улучшения общей выживаемости до 3,5 года при условии адекватной таргетной терапии [1].

Отдельно рассмотрим подтип НМРЛ с реаранжировкой ROS1-гена рецептора тирозинкиназы (ТК). Ген ROS1 (c-ros онкоген 1) – один из 58 рецепторов тирозинкиназ и один из двух орфанных рецепторов ТК, чьи лиганды неизвестны. Реаранжировка ROS1 впервые была выявлена в глиобластоме в 1987 г., позднее при НМРЛ (в 2007 г.) и в холангиокарциноме (в 2011 г.), находят ее и в других солидных опухолях (рак желудка, яичников) [2–6]. Хотя ген ROS1 только на 49% гомологичен в последовательности аминокислот гену ALK в киназном домене, некоторые ингибиторы ALK показали *in vitro*-активность в отношении ROS1 [7]. Оба гена – ROS1 и ген киназы анапластической лимфомы (ALK) – относятся к семейству инсулиновых рецепторов. Аналогично ALK описано несколько вариантов транслокации гена ROS1, пока не определено их прогностическое значение. В качестве партнеров выступают SLC34A2, CD74, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2 и CCDC6 (*рис. 1*) [8].

Отдельная проблема – отсутствие стандартной методики для выявления ROS1-транслокации. Иммуногисто-

химическое исследование может использоваться как прескрининг, разработано антитело (D4D6), обладающее высокой чувствительностью (100%). Положительные и сомнительные случаи требуют дополнительного исследования – метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или секвенирование следующего поколения. Оптимальный метод только предстоит определить.

Следует отметить, что реаранжировка ROS1 – редкий вид генетической абберации, который встречается в 1,7% случаев НМРЛ [9]. Проведенный анализ показал, что пациенты характеризуются рядом клинико-морфологических черт – более молодой (чем в популяции больных НМРЛ) возраст, некурящие, гистологический подтип опухоли – аденокарцинома, как правило, высокой степени дифференцировки, часто с внеклеточным слизиобразованием [10], стелющегося типа (lepidic), с экспрессией TTF1 [11]. Частота поражения головного мозга у ROS1-позитивных больных ниже, чем при транслокации ALK. Если оценивать прогностическое значение транслокации ROS1, то ее наличие не влияет на выживаемость больных [9].

Известно, что частота мутации в гене EGFR при НМРЛ значительно чаще встречается в азиатской популяции. Это побудило исследователей к изучению характеристик ROS1-позитивных пациентов восточноазиатского региона. Частота выявления транслокации ROS1 составила 2,4% и была сопоставима с данными других исследований. В когорте больных с тройным негативным молекулярно-генетическим статусом (отсутствием мутации EGFR, ALK, KRAS) частота возросла до 7,74%. Средний возраст больных составил 45 лет, пациенты оказались существенно моложе, чем в подгруппах с другими вариантами активирующих мутаций. Пол и статус курения существенно не отличались у больных с транслокацией ROS1 или без нее [12].

Как мы уже упоминали, ген ROS1 по структуре и функциям является ближайшим родственником ALK, и этим объясняется высокая противоопухолевая активность кризотиниба у пациентов с реаранжировкой ROS1. Это нашло свое подтверждение как в доклинических, так и в клинических исследованиях [7, 13].

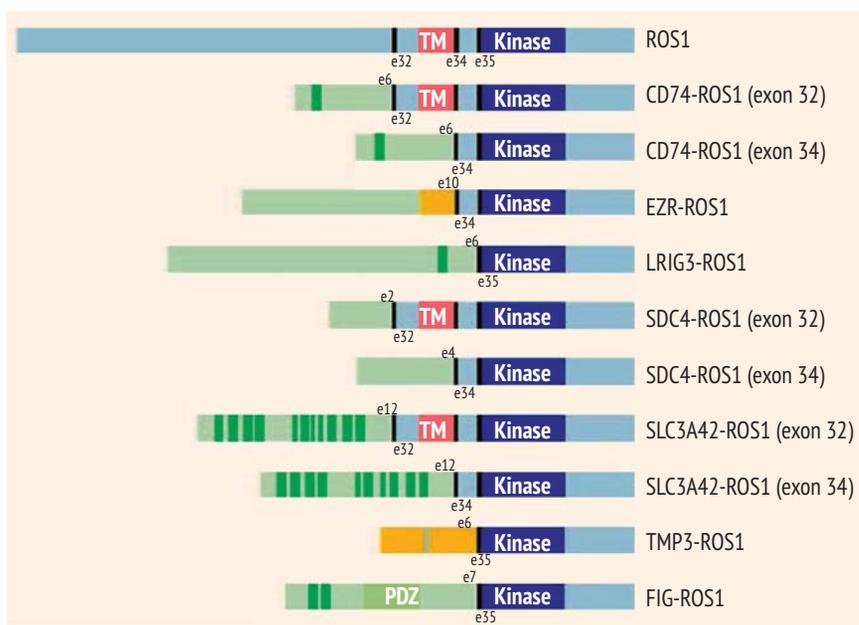
Кризотиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы с высоким аффинитетом к ALK, MET и ROS1-киназным доменам [14]. Препарат был первоначально одобрен для лечения больных с транслокацией ALK. Опубликованы результаты двух клинических исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность кризотиниба у ROS1-позитивных больных.

В проспективном исследовании участвовали 50 пациентов [15]. У 49 из них реаранжировка ROS1 была подтверждена методом FISH, у одного – полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Медиана возраста составила 53 года. Только в одном случае морфоло-

гический подтип соответствовал плоскоклеточному раку, во всех остальных случаях опухоль имела строение аденокарциномы. Подавляющее большинство больных (78%) не курили. Противоопухолевое лекарственное лечение ранее проводилось 86% больных, причем у половины из них было более 1 линии химиотерапии. Объективный эффект составил 72% (95% ДИ: 58–84), включая 3 полных, 33 частичных эффекта и 9 стабилизаций. Медиана времени до ответа составила 7,9 нед., время до прогрессирования – 19,2 мес., медиана длительности лечения – 64,5 нед. Одногодичная выживаемость – 85%. У одного из 3 больных с зарегистрированным прогрессированием во время первого обследования результат FISH-реакции был нетипичным, и последующее секвенирование не выявило реаранжировки ROS1. Токсичность была ожидаемой, сопоставимой с данными предыдущих исследований кризотиниба у ALK-позитивных больных. Основные зарегистрированные побочные эффекты были незначительными или умеренными (1–2-й степени в соответствии с NCTCAE в.4): зрительные нарушения (82%), диарея (44%), тошнота (40%), периферические отеки (40%), запор (34%), рвота (34%), повышение аспаратаминотрансферазы (22%) и др. Только один больной прекратил лечение из-за выраженной тошноты.

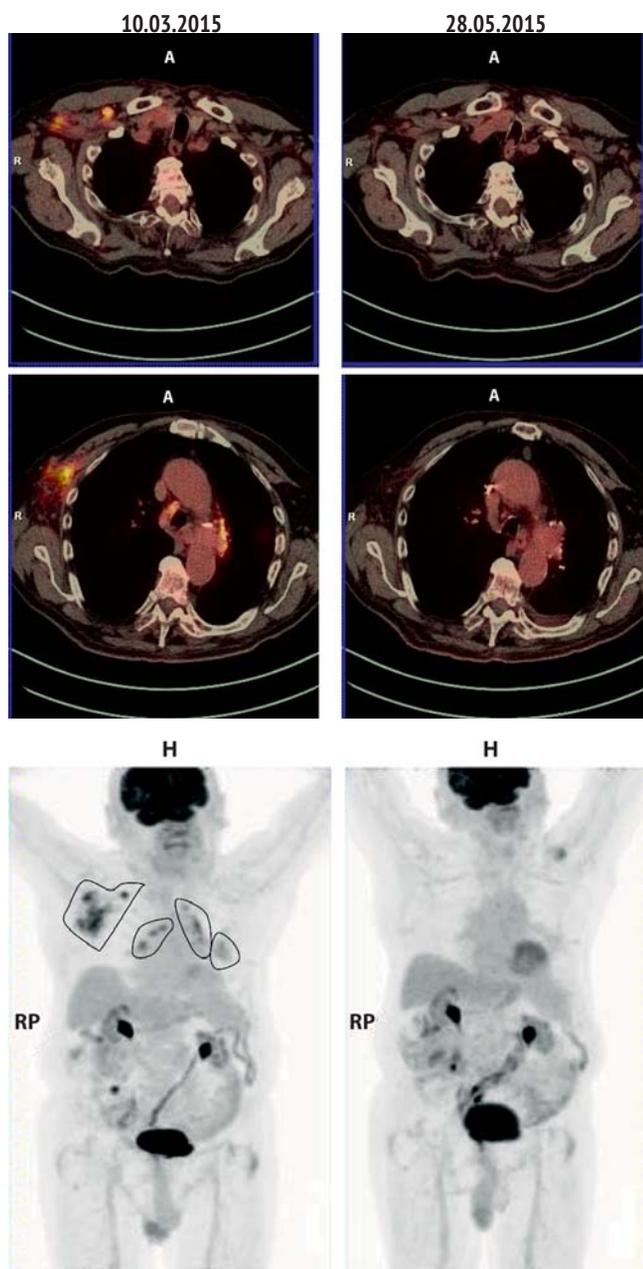
В Европе было проведено ретроспективное исследование, в которое включено 32 пациента. Медиана возраста – 50,5 года (34–78). Некурящие составили 71%, 19,3% – курили ранее. У одного пациента был аденосквамозный рак, в остальных случаях – аденокарцинома. Только один пациент не получал ранее противоопухолевой лекарственной терапии. Проводимая химиотерапия у большинства больных включала пеметрексед и была эффективна у 57,7%, с медианой времени до прогрессирования 7,2 мес. Транслокация ROS1 подтверждена у всех больных FISH. Также были выполнены исследования по определению EGFR, ALK, KRAS, у большинства

Рисунок 1. Варианты транслокации гена ROS1



пациентов определяли BRAF, PI3KCA, HER2, RET. У двух больных выявлена KRAS-мутация, эти образцы подверглись секвенированию следующего поколения (NGS), в одном случае транслокация ROS1 не подтвердилась. Таким образом, у подавляющего большинства больных транслокация ROS1 была единственной активирующей мутацией. Объективный эффект зарегистрирован у 80% пациентов, включая 5 полных ответов, у 2 (6,6%) была стабилизация болезни, таким образом, контроль за ростом опухоли составил 86,6%. Медиана времени до прогрессирования – 9,1 мес., медиана времени до прогрессирования в срок наблюдения 12 мес. – 44%. Интересно, что первичная резистентность к кризотинибу была ассоциирована с KRAS-мутацией, плохим функци-

Рисунок 2. ПЭТ-КТ до начала приема кризотиниба 10.03.2015 и при первой оценке эффекта 28.05.2015



ональным статусом, редукцией дозы кризотиниба из-за гепатотоксичности, изолированным прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. Что касается переносимости таргетной терапии, то в данном исследовании не было побочных эффектов 4–5-й степени. У одного пациента вследствие гепатотоксичности 3-й степени был перерыв в приеме кризотиниба и произведена редукция дозы. Токсичность не была причиной прекращения лечения ни у одного пациента [16].

В нашей базе на сегодняшний день есть информация об 11 ROS1-положительных пациентах, средний возраст 60,7 года. Эффективность лечения кризотинибом можно оценить у четверых: у троих зарегистрирован полный эффект, у одного – частичная регрессия. Таргетная терапия продолжается у трех пациентов.

Приводим описание клинического случая применения кризотиниба у ROS1-положительного пациента.

Мужчина 87 лет, находился под наблюдением в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина с июля 2013 г. Диагноз «Центральный рак левого легкого, метастазы в легкие, плевру, над- и подключичные, подмышечные лимфоузлы, кости Т3N3M1b, IV ст.». Морфология: аденокарцинома легкого. Молекулярно-генетический статус EGFR/ALK – отрицательная. Сопутствующие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения 2ФК по NYHA. Нарушение ритма (желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы). В июле – ноябре 2013 г. было проведено шесть курсов химиотерапии по схеме: пеметрексед (Алимта) + карбоплатин, с частичным эффектом. Далее – 3 курса поддерживающей терапии пеметрекседом (Алимта) (до февраля 2014 г.). В сентябре 2014 г. выявлено прогрессирование болезни и возобновлена химиотерапия по прежней схеме. После 4 курсов в феврале 2015 г. отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса – увеличение всех определявшихся ранее очагов. Больному выполнена биопсия подмышечного лимфоузла. При молекулярно-генетическом исследовании опухоли выявлена реаранжировка гена ROS1. Из-за повышенного риска развития побочных эффектов у пожилого больного с выраженной сопутствующей кардиальной патологией, требующей назначения антиаритмических препаратов (Кордарон), было принято решение начать терапию с редуцированной дозы. 2.04.2015 начат прием кризотиниба в дозе 250 мг/сут. На следующий день развилась брадикардия с ЧСС 39 уд/мин, на ЭКГ зафиксировано удлинение интервала QTc до 558 мсек (исходно 470 мсек). Прием кризотиниба приостановлен. Развитие подобного осложнения у пациента группы риска могло бы стать причиной для отмены кризотиниба, однако высокая вероятность ответа на таргетную терапию, отсутствие альтернативы в выборе противоопухолевого лечения побудили нас использовать все возможности для коррекции побочных эффектов. 10.04.2015 больному выполнена имплантация двухкамерного кардиостимулятора и возобновлен прием кризотиниба 250 мг/сут. Состояние пациента оставалось удовлетворительным, других побочных эффектов не отмечено, и 21.04.2015 доза кризотиниба увеличена до стандартной – 250 мг x 2 в сутки. Спустя 7 недель от начала таргетной терапии выполнена ПЭТ-КТ –

очагов патологического накопления РФП не выявлено (рис. 2). Таким образом, мы констатировали полный эффект. Пациент продолжал таргетную терапию кризотинибом до июля 2016 г. Последнее обследование в июне 2016 г. – признаков прогрессирования опухолевого процесса выявлено не было. Пациент погиб в июле 2016 г. Причина смерти не связана с опухолевым процессом и проводимым лечением. Таким образом, длительность ремиссии составила 15 мес.

Представленный случай наглядно демонстрирует, что такой агрессивный подход, выбранный для коррекции осложнений, вполне обоснован реальной возможностью добиться длительной ремиссии у больного диссеминированным немелкоклеточным раком легкого с реаранжировкой ROS1.

Заключение. Кризотиниб показал высокую противоопухолевую активность у больных НМРЛ с транслокацией ROS1. Это может объясняться схожестью структуры точек связывания кризотиниба с ALK и ROS1. Клинические и морфологические характеристики пациентов с ALK- и ROS1-транслокацией также похожи. Следует отметить, что медиана времени до прогрессирования при ROS1-транслокации существенно превосходит соответствующие показатели в популяции пациентов с положительным статусом ALK [17]. На сегодняшний день существует несколько гипотез, объясняющих этот факт. Возможно, кризотиниб – более мощный ингибитор ROS1, нежели ALK, и это подтверждено доклиническими исследованиями [18]. Также не исключено, что наличие реаранжировки в гене ROS1 является прогностически благоприятным фактором, хотя имеющиеся скромные данные по выживаемости ROS1-позитивных

больных не отличаются достоверно от общей популяции [9, 19].

Резистентность к кризотинибу у ROS1/ALK-позитивных больных развивается практически одинаково. Описано 2 основных механизма приобретенной резистентности – вторичные мутации в киназном домене ROS1, препятствующие связыванию препарата [20], и активация рецептора эпидермального фактора роста, что позволяет раковым клеткам обойти кризотиниб-опосредованное ингибирование ROS1-сигнала [21]. Некоторые препараты – ингибиторы ALK последующих поколений – могут быть эффективны при вторичных мутациях ROS1 [22, 23].

Есть результаты доклинических исследований, указывающие на активность кабозантиниба – ингибитора тирозинкиназ RET, MET и VEGFR2 на линиях, устойчивых к кризотинибу [24]. Подтверждение этих данных в клинических исследованиях – задача ближайшего будущего. В ноябре 2016 г. была опубликована работа [25], в которой авторы описывают двойную мутацию S1986Y/F, определяющую резистентность и к кризотинибу, и к церитинибу, но чувствительную к лорлатинибу – препарату третьего поколения. Этот вариант мутации гомологичен мутации C1156Y в киназном домене ALK, что определяет чувствительность к одним и тем же ALK/ROS1 ТКИ.

Таргетная терапия больных немелкоклеточным раком легкого – чрезвычайно перспективное направление. Задача клиницистов на современном этапе – правильно выстраивать диагностический поиск, включая молекулярно-генетическое тестирование (EGFR, ALK, ROS1), и в соответствии с его результатами проводить оптимальное лечение.



Публикация подготовлена при поддержке компании «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА

- Johnson BE, et al. 2013 ASCO Abstract 8019.
- Charest A, Lane K, McMahon K, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 37: 58-71.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*, 2007, 131: 1190-1203.
- Gu TL, Deng X, Huang F, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15640.
- Lee J, Lee SE, Kang SY, et al. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma. *Cancer*, 2013, 119: 1627-1635.
- Birch AH, Arcand SL, Oros KK, et al. Chromosome 3 anomalies investigated by genome wide SNP analysis of benign, low malignant potential and low grade ovarian serous tumours. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28250.
- SH Ou, Jackie Tan, Yun Yen et al. ROS1 as a 'Druggable' Receptor Tyrosine Kinase: Lessons Learned From Inhibiting the ALK Pathway. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(4): 447-456.
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*, 2012, 18: 378-381.
- Bergethon K1, Shaw AT, Ou SH ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*, 2012 Mar 10, 30(8): 863-70.
- Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer*, 2014, 84: 121-126.
- Warth A, Muley T, Dienemann H, et al. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: Clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology*, 2014, 65: 187-194.
- Yen-Fu Chen, Min-Shu Hsieh, Shang-Gin Wu et al. Clinical and the Prognostic Characteristics of Lung Adenocarcinoma Patients with ROS1 Fusion in Comparison with Other Driver Mutations in East Asian Populations. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 1171-1179.
- Yasuda H1, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012 Jul, 7(7): 1086-90.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1693-1703.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014 Nov 20, 371(21): 1963-71.
- Mazières J, Zalcman G, Crinò L et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*, 2015 Mar 20, 33(9): 992-9.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, 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: 1011-1019.
- Huber KV, Salah E, Radic B, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anti-cancer strategy. *Nature*, 2014, 508: 222-227.
- Yoshida A, Kohno T, Tsuta K et al. ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37: 554-562.
- Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med*, 2013, 368: 2395-2401.
- Davies KD, Mahale S, Astling DP, et al. Resistance to ROS1 inhibition mediated by EGFR pathway activation in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82236.
- Gettinger SN, Bazhenova L, Salgia R, et al. Updated efficacy and safety of the ALK inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 30–June 3, 2014, Chicago, abstract.
- Marsilje TH, Pei W, Chen B, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem*, 2013, 56: 5675-5690.
- Katayama R, Kobayashi Y, Fiboulet L. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion positive cancer. *Clin Cancer Res*, 2015 Jan 1, 21(1): 166-174.
- Facchinetti F, Loriot Y, Kuo M-Sh, et al. Crizotinib-Resistant ROS1 Mutations Reveal a Predictive Kinase Inhibitor Sensitivity Model for ROS1- and ALK-Rearranged Lung Cancers. *Clin Cancer Res*, 2016, December 15, 22(24): 5983-5991. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0917. Published 17 November 2016.