

Л.А. НЕЛЮБИНА, Е.В. РЕУТОВА, К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, Д.Т. МАРИНОВ, Е.Н. КОЗАК, В.В. МОЧАЛЬНИКОВА
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ КАК ПРИЧИНА ВТОРИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ОСИМЕРТИНИБУ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Оптимальным методом лечения больных с распространенным EGFR-позитивным НМРЛ является таргетная терапия. Ингибиторы тирозинкиназ EGFR 1-го и 2-го поколения обеспечивают стойкий противоопухолевый ответ у большинства пациентов в течение года. При прогрессировании болезни, обусловленном появлением вторичной мутации резистентности T790M, назначение осимертиниба дает возможность добиться контроля над опухолью еще на 10 мес. Однако это не единственный механизм приобретенной лекарственной устойчивости. Повторная биопсия опухоли с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованием позволяет уточнить причину резистентности и персонифицировать дальнейшую лечебную тактику.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, активирующие мутации, EGFR, мелкоклеточный рак, ингибиторы тирозинкиназ EGFR, резистентность, ребиопсия.

L.A. NELYUBINA, E.V. REUTOVA, K.K. LAKTIONOV, D.I. YUDIN, D.T. MARINOV, E.N. KOZAK, V.V. MOCHALNIKOVA

Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

PHENOTYPIC TRANSFORMATION AS A CAUSE OF SECONDARY DRUG RESISTANCE TO OSIMETINIB CLINICAL OBSERVATION

Targeted therapy is the optimal treatment of patients with advanced EGFR-positive NSCLC. The first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors provide a durable antitumor response in most patients during the year. Due to appearance of T790M secondary mutation of resistance at progression of the disease, the administration of osimertinib leads to full control of the tumour for another 10 months. However, this is not the only mechanism of acquired drug resistance. A repeated biopsy of the tumour followed by histological and molecular genetic research makes it possible to clarify the cause of resistance and personalize the further disease management.

Keywords: non-small cell lung cancer, activating mutations, EGFR, small cell cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitors, resistance, rebiopsy.

Идентификация онкогенных драйверных мутаций и развитие таргетной терапии привели к значительному прогрессу в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) продемонстрировали превосходство над химиотерапией у пациентов с активирующей мутацией в гене EGFR и в настоящее время являются стандартом первой линии терапии [1]. При этом клинический эффект ограничен по времени. Несмотря на первоначальный ответ, большинство пациентов через 9,7–13 месяцев от начала лечения приобретают резистентность к ИТК первого-второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб), и наступает прогрессирование заболевания [3–6].

Механизмы развития резистентности к ИТК EGFR характеризуются значительной генетической и гистологической гетерогенностью, включая амплификацию MET и HER2, трансформацию в мелкоклеточный рак легкого, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, а также появление вторичных мутаций. При этом наиболее распространенным

механизмом резистентности, наблюдаемым более чем у половины больных, является мутация T790M в гене EGFR. Мутация T790M изменяет структуру белка рецептора EGFR таким образом, что это препятствует его связыванию с ИТК первого-второго поколения, а также увеличивает сродство рецептора к АТФ. ИТК первого-второго поколения подавляют только чувствительные клетки, в которых есть активирующие мутации гена EGFR, а клетки с мутацией T790M или другими драйверными механизмами, появляясь в опухоли, приводят к возобновлению роста. Таким образом, различные механизмы резистентности ИТК EGFR имеют одну и ту же основную концепцию – они позволяют раковой клетке поддерживать свои сигнальные пути внутриклеточного роста [7–15].

Для определения активирующих мутаций в опухоли уже на первом этапе диагностики проводится МГИ, при развившейся лекарственной устойчивости также необходимо провести МГИ и гистологическое исследование опухолевой ткани (желательно из очага прогрессирования). Таким образом, повторная биопсия становится очень важным, определяющим лечебную тактику этапом.

Зарегистрированный в октябре 2017 г. в Российской Федерации препарат осимертиниб – необратимый ИТК, первый ИТК третьего поколения для лечения больных местнораспространенным или метастатическим раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR. Осимертиниб селективно действует на клетки как с активирующими мутациями гена EGFR, так и с мутацией резистентности T790M. В рандомизированном клиническом исследовании AURA3, включавшем 419 пациентов, препарат показал более высокую эффективность и хорошую переносимость у EGFR-позитивных больных после прогрессирования на терапии ИТК первого-второго поколения, обусловленного появлением мутации T790M, по сравнению с химиотерапией препаратами платины и пеметрекседом. Осимертиниб более чем в два раза увеличил медиану времени без прогрессирования – 10,1 мес. по сравнению с 4,4 мес. в группе химиотерапии, вдвое увеличил частоту объективного ответа (71% против 31%) и медиану выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с метастазами в головной мозг (8,5 мес. против 4,2 мес.) [6]. Уже определены основные механизмы лекарственной устойчивости к осимертинибу. Наиболее часто встречается мутация C797S (в 10–40% случаев), другие мутации – G796, L792, L718 – также связывают с резистентностью к осимертинибу. Помимо вторичных мутаций в гене EGFR, возможны другие причины – MET и KRAS-амплификация, мутации ERBB2 и PIK3CA [16]. Трансформация в мелко-клеточный рак встречается в 5% случаев, и предполагается, что эти клоны были исходно в опухоли. Таким образом, мы вновь сталкиваемся с необходимостью выполнения ребиопсии и с повторным гистологическим и молекулярно-генетическим анализом полученных образцов. В этом заключается особенность ведения больных с активирующими мутациями в гене EGFR.

В данной статье представлено клиническое наблюдение подтвержденной морфологической трансформации немелкоклеточного рака в мелкоклеточный у пациентки с

мутацией резистентности T790M в гене EGFR на фоне таргетной терапии осимертинибом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 46 лет, никогда не курила, наблюдается в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2014 г. по поводу рака левого легкого с метастазами в лимфатические узлы корня левого легкого и по париетальной плевре слева T2N1M1a – IV ст. Гистологическое заключение – аденокарцинома, экспрессия синаптофизина, хромогранина А и CD 56 отсутствовала (рис. 1, 2).

При молекулярно-генетическом исследовании опухоли была выявлена активирующая мутация в гене EGFR (делеция в 19-м экзоне). В первой линии пациентка получила таргетную терапию эрлотинибом (с сентября 2014 г. по сентябрь 2015 г.) с частичным эффектом – регрессия опухоли составила 50%, время до прогрессирования – 12 месяцев, что соответствовало нашим ожиданиям.

Для определения активирующих мутаций в опухоли уже на первом этапе диагностики проводится МГИ, при развившейся лекарственной устойчивости также необходимо провести МГИ и гистологическое исследование опухолевой ткани (желательно из очага прогрессирования). Повторная биопсия становится очень важным, определяющим лечебную тактику этапом

Прогрессирование заболевания проявлялось увеличением первичной опухоли и метастазов по плевре, появился плеврит слева. Во второй линии было проведено 4 курса химиотерапии пеметрекседом + карбоплатин со стабилизацией опухолевого процесса, затем 5 курсов поддерживающей терапии пеметрекседом. Вновь выяв-

Рисунок 1. Окрашивание гематоксилин-эозином (увеличение 200)

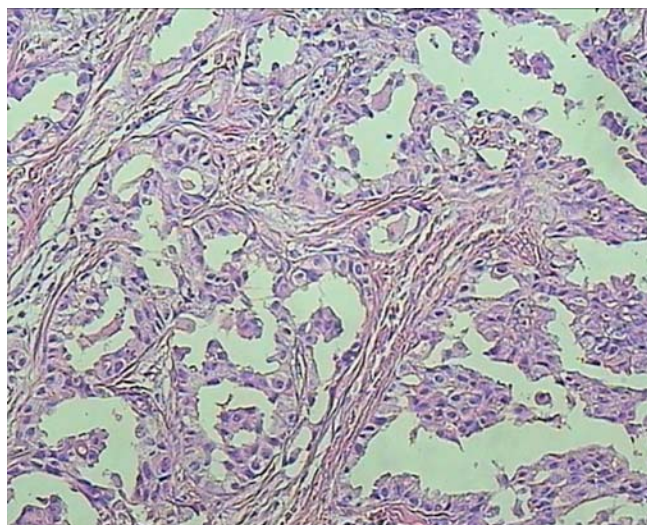


Рисунок 2. Ядерная экспрессия TTF-1 (увеличение 200)

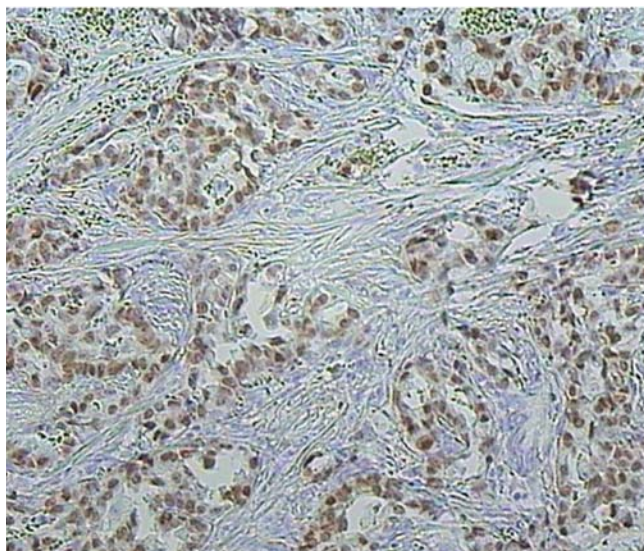
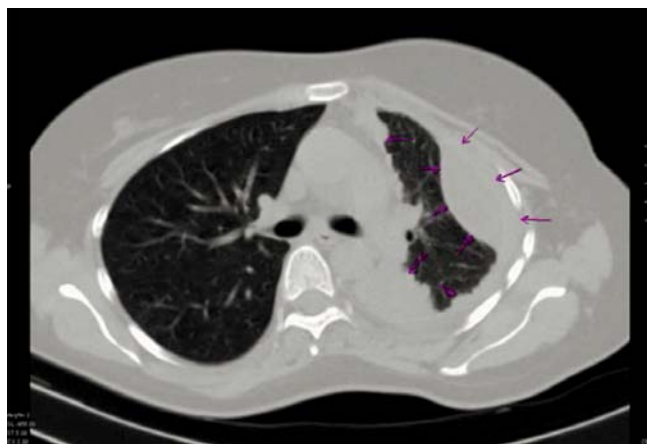


Рисунок 3. КТ грудной клетки 31.03.2017
(до приема осимертиниба)



лено прогрессирование болезни. Нами была предпринята попытка возобновить таргетную терапию ИТК – гио-трифом, затем эрлотинибом, однако она не была успешной – нарастал болевой синдром в левой половине грудной клетки, при компьютерной томографии (КТ) определялось увеличение и появление новых метастатических узлов по плевре, продолженный рост опухоли.

В соответствии с общепринятыми стандартами пациентам с EGFR-позитивным НМРЛ в случае прогрессирования на первой линии таргетной терапии выполняется повторная биопсия опухоли для определения механизма приобретенной резистентности.

Механизмы развития резистентности к ИТК EGFR характеризуются значительной генетической и гистологической гетерогенностью, включая амплификацию MET и HER2, трансформацию в мелкоклеточный рак легкого, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, а также появление вторичных мутаций

Пациентке в октябре 2016 г. была выполнена диагностическая торакоскопия слева и биопсия метастатических узлов на плевре. Гистологический подтип опухоли прежний – аденокарцинома. При молекулярно-генетическом тестировании в опухолевом материале обнаружена мутация резистентности T790M в 20-м экзоне гена EGFR. С 14.11.2016 по 18.01.2017 проведено 4 курса химиотерапии паклитакселом и карбоплатином, после чего отмечено дальнейшее прогрессирование. Опухолевый узел увеличился в размерах, обтурирует бронх Б6, сливается с множественными появившимися метастазами по плевре; диффузная опухолевая инфильтрация костальной и медиастинальной плевры; нижняя доля левого легкого стала практически безвоздушной (рис. 3). Усилились болевой синдром и общая слабость, ухудшилось общее состояние (ECOG 2).

С 31.03.2017 пациентка начала получать таргетную терапию осимертинибом по 80 мг/сут внутрь в рамках програм-

Рисунок 4. КТ грудной клетки 29.09.2017
(наилучший ответ на фоне осимертиниба)



мы расширенного доступа. На фоне лечения было отмечено быстрое клиническое улучшение – прекратились боли, уменьшилась слабость (ECOG 0-1). По данным КТ, достигнут частичный ответ: опухолевый узел уменьшился в размерах, стал определяться просвет бронха Б6, значительно уменьшилась опухолевая инфильтрация по плевре (рис. 4).

Однако спустя 6 месяцев при ультразвуковом исследовании (УЗИ от 06.10.2017) выявлен метастаз в печени, который был подтвержден при КТ органов брюшной полости (рис. 5).

Выполнена биопсия метастаза в печени. Цитологическое заключение: аденокарцинома, метастатическая, на отдельных участках опухоль с низкой степенью дифференцировки морфологически сходна с мелкоклеточным раком. Гистологическое заключение однозначно определило морфологический подтип опухоли – мелкоклеточный рак.

В плазме крови обнаружена исходная мутация – делеция в 19-м экзоне гена EGFR, мутация T790M не определялась. Аналогичное заключение было получено при МГИ опухолевого образца. Таким образом, причиной прогрессирования болезни на фоне приема осимертиниба стала

Рисунок 5. КТ органов брюшной полости

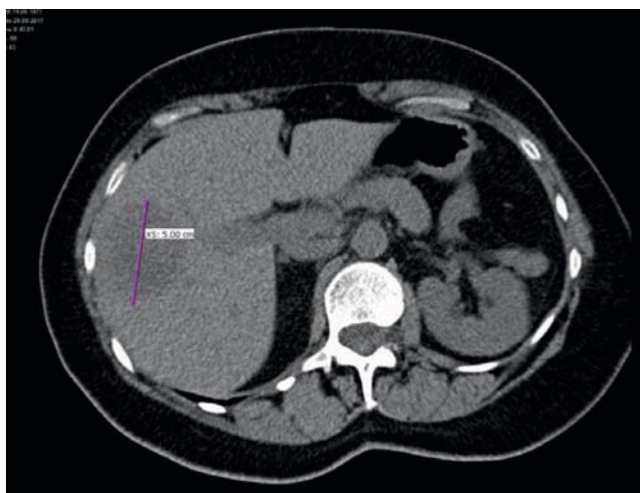


Рисунок 6. Окрашивание гематоксилин-эозином (увеличение 200), мелкоклеточный рак

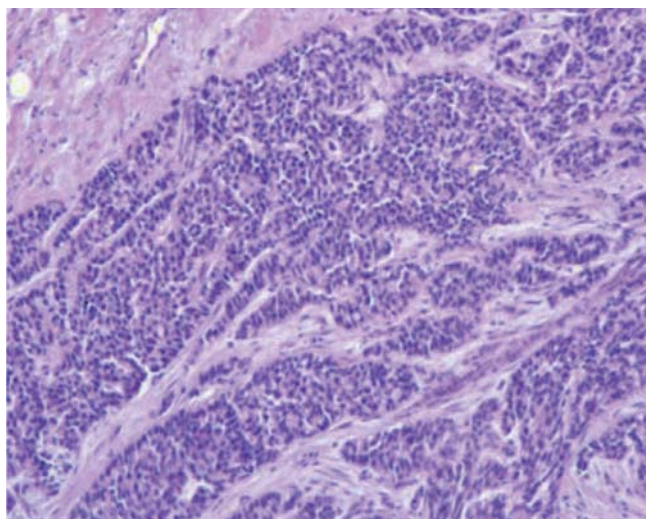


Рисунок 7. Экспрессия хромогранина А

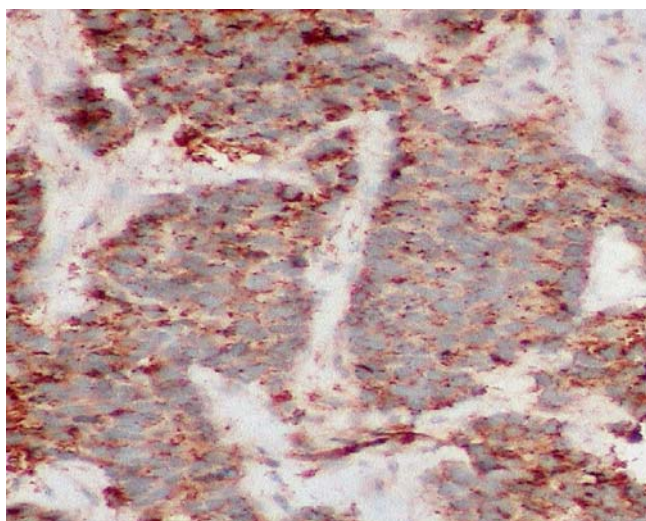
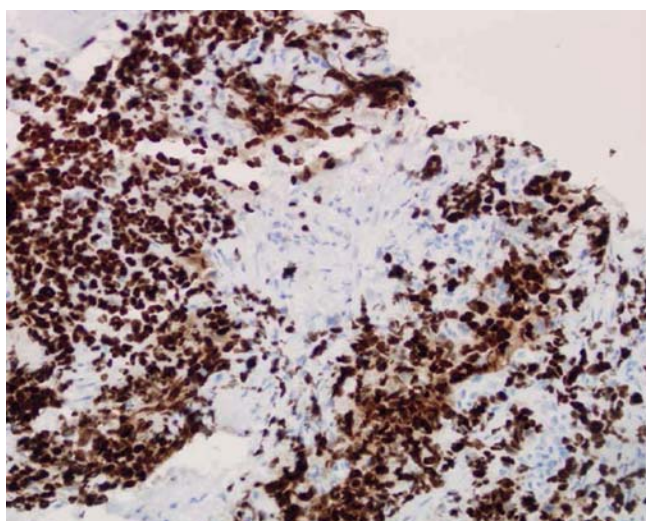


Рисунок 8. Высокий Ki 67



фенотипическая трансформация аденокарциномы в мелкоклеточный рак. Таргетная терапия была отменена, в октябре 2017 г. пациентке была назначена химиотерапия этопозидом и карбоплатином. Однако после двух курсов состояние больной ухудшилось, вновь усилились боли в грудной клетке слева. При контрольном обследовании 24.11.2017 опухолевая инфильтрация по костальной плевре слева увеличилась, на междолевой и медиастинальной плевре появились множественные новые узлы, стал определяться метастаз в С3 верхней доле правого легкого, первичный опухолевый узел оставался без существенной динамики, размеры метастаза в печени в правой доле также без изменения – 5,5 x 4,5 см.

С учетом выявленной разнонаправленной динамики пациентке была возобновлена таргетная терапия осимертинибом с 06.12.2017 (через 1,5 месяца после отмены) и продолжена химиотерапия по прежней схеме. Во время курса химиотерапии осимертиниб временно отменяли. При молекулярно-генетическом исследовании плазмы крови 18.12.2017 вновь обнаружена мутация T790M в гене EGFR. После повторного назначения осимертиниба в течение двух недель пациентка отмечала улучшение общего состояния, исчезли боли в грудной клетке. Для морфологической верификации опухолевых изменений в легком 09.01.2018 выполнена трансторакальная биопсия опухоли левого легкого. Гистологическое заключение: комплексы клеток мелкоклеточного рака. Следовательно, с интервалом в два месяца получено подтверждение трансформации немелкоклеточного рака легкого в мелкоклеточный рак (МРЛ) первоначально в метастатическом очаге печени, а затем и в первичном очаге (рис. 6–8).

Всего было проведено 4 курса химиотерапии этопозидом и карбоплатином (до 14.02.2018), таргетная терапия осимертинибом продолжена. При контрольном обследовании 28.02.2018 размеры метастаза в печени оставались прежними, уменьшилась опухолевая инфильтрация плевры слева (рис. 9).

Спустя 1 месяц после окончания химиотерапии пациентка отметила усиление болей в грудной клетке. При

Рисунок 9. КТ органов грудной клетки (28.02.2017)



Рисунок 10. КТ органов грудной клетки 23.04.2018**Рисунок 11. КТ печени 23.04.2018**

контрольном обследовании 23.04.2018 выявлена отрицательная динамика: опухолевый узел в левом легком увеличился в размерах, просвет бронха Б6 стал уже, опухолевая инфильтрация по плевре без существенной динамики, значительно увеличились размеры метастаза в печени – до 8,0 x 8,4 см (рис. 10–11).

В плазме мутация Т790М не определяется, сохраняется делеция в 19-м экзоне гена EGFR. При комплексном обследовании (МРТ головного мозга и сцинтиграфия костей скелета) других проявлений болезни не выявлено. Осимертиниб отменен. Пациентке начата химиотерапия по схеме CAV (циклофосфан, доксорубицин, винкристин).

Таким образом, длительность терапии осимертинибом составила 13 мес. Период наблюдения за пациенткой – 4 года, и лечение продолжается. Следует напомнить, что исходно у больной был диагностирован неоперабельный распространенный опухолевый процесс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение механизма развития лекарственной резистентности к таргетным препаратам лежит в основе персонализированной медицины. Имея определенные знания о причинах устойчивости к ИТК первого-второго поколения, мы вплотную подошли к необходимости их определения и при прогрессировании болезни на фоне приема осимертиниба. Большое внимание вопросам преодоления резистентности к осимертинибу и оптимальной последовательности таргетной терапии при EGFR-позитивном НМРЛ было уделено на конгрессе ASCO-2018, где обсуждались перспективные комбинированные режимы (осимертиниб с бевацизумабом, ингибиторами MET, с химиотерапией).

Наше клиническое наблюдение подтверждает важную роль повторных биопсий опухоли (как альтернатива – жидкостных биопсий) после приобретения лекарственной устойчивости на фоне таргетной терапии. Полученные результаты морфологического и молекулярно-генетического исследований в клиническом случае позволили индивидуализировать лечебную тактику у пациентки. Общая продолжительность терапии с включением осимертиниба составила 13 месяцев. В настоящее время пациентка жива и продолжает лечение.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer (EURLAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3327-3334.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURLAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 239-246.
- Nishino M, Cardarella S, Jackman DM et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201: W64-71.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376: 629-640.
- Riely GI, Yu HA. EGFR: the paradigm of an oncogene-driven lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 2221-2226.
- Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic cancer susceptibility testing: increased technology, increased complexity. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3533-3534.

9. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 2240-2247.
10. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem*, 2014, 57: 8249-8267.
11. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3987-3996.
12. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer*, 2010, 68: 198-203.
13. Lfnger CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3303-3306.
14. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011 Mar 23, 3(75): 75ra26.
15. Thomson S, Buck E, Petti F, Griffin G et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res*, 2005 Oct 15, 65(20): 9455-62.
16. Qiuxiang Ou, Xue Wu, Hua Bao et al. Investigating novel resistance mechanisms to third generation EGFR TKI osimertinib in non-small cell lung cancer patients using next generation sequencing. *J Clin Oncol*, 2017, suppl. 2572.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Нелюбина Лидия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, и.о. зав. отделением хирургическим №13 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Маринов Димитр Тодорович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Мочальникова Валерия Васильевна – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Козак Елена Николаевна – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается
четкая практическая
направленность и
наглядность в описании
новых (рациональных)
методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



www.a-surgeon.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru