

Клинический случай многолетнего применения алектиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ

С.Г. Багрова^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2981-7666, e-mail: s.bagrova@mail.ru

А.А. Коломейцева², ORCID: 0000-0002-6762-9511, e-mail: almed2002@mail.ru

Е.В. Труилова¹, e-mail: tev_86@mail.ru

В.А. Горбунова¹, ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Поликлиническое отделение Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 6, стр. 1

Резюме

Транслокация ALK относится к редким генетическим нарушениям, лежащим в основе развития рака легкого. Как правило, эти пациенты – молодые люди, с отсутствием или незначительным опытом курения, которым диагноз ставится на поздней стадии болезни, когда уже имеются отдаленные метастазы: часто поражаются печень и головной мозг. Но даже у таких больных с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при правильном выборе лечебной тактики можно добиться значимого улучшения выживаемости при применении ингибиторов ALK.

Первым ингибитором ALK, доказавшим свою противоопухолевую активность, был кризотиниб (Xalkori). Однако, несмотря на начальный выраженный противоопухолевый эффект, у большинства больных через 1–2 года приема к кризотинибу развивается лекарственная резистентность. В этом случае назначение препаратов второго поколения алектиниба (Alecensa) и церитиниба (Zykadia) у половины больных позволяет достичь объективного ответа. Максимальный противоопухолевый эффект достигается при назначении новых ингибиторов ALK в первую линию.

Так, на сегодняшний день применение алектиниба в первой линии терапии демонстрирует наилучшие долгосрочные результаты: медиана времени без прогрессирования более 34 месяцев, 4-летняя общая выживаемость – 64,5%. Отмечена высокая активность препарата у больных с метастазами в головном мозге. Терапия алектинибом не только обладает преимуществом в отношении показателей выживаемости перед кризотинибом, но и имеет приемлемый профиль безопасности. Это открывает новые перспективы в лечении ALK-позитивных больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация ALK, кризотиниб, алектиниб

Для цитирования: Багрова С.Г., Коломейцева А.А., Труилова Е.В., Горбунова В.А. Клинический случай многолетнего применения алектиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ. *Медицинский совет*. 2019;(19):120-124. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-120-124.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of prolonged use of alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC

Svetlana G. Bagrova^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2981-7666, e-mail: s.bagrova@mail.ru

Alina A. Kolomeytseva², ORCID: 0000-0002-6762-9511, e-mail: almed2002@mail.ru

Elena V. Trusilova¹, e-mail: tev_86@mail.ru

Vera A. Gorbunova¹, ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Cancer Centre; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Outpatient Department of P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg 1, 6, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

Abstract

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation is a rare genetic disorder that underlies lung cancer development. As a rule, these are young people, people with no or little smoking experience in whom the diagnosis is made at a late stage of the disease, when there are distant metastases; the liver and brain are often affected.

The right choice of treatment policy in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer can significantly improve survival rates. And molecularly targeted therapy with ALK inhibitors is effective even in these cases.

Crizotinib (Xalkori) is the first ALK inhibitor that has been proven its antitumor activity. However, despite the initial pronounced antitumor effect, most patients develop drug resistance after 1–2 years of administration to crizotinib. In this case, the prescription of the second-generation drugs alectinib (Alecensa) and ceritinib (Zykadia) allows half of the patients to achieve a long objective response. Nevertheless today, alectinib in first-line demonstrates the best long-term results: the median progression-free survival

is more than 34 months, 4-year overall survival rate is 64.5%. The drug has been shown a high activity in patients with brain metastases. Alectinib therapy not only has an advantage in terms of survival over Crizotinib, but also has an acceptable safety profile. This opens up new perspectives in the treatment of ALK-positive patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK translocation, alectinib, crizotinib

For citation: Bagrova S.G., Kolomeytsseva A.A., Trusilova E.V., Gorbunova V.A. Clinical case of prolonged use of alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):120-124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-120-124.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация гена ALK – это внутривнутрихромосомная перестройка короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию онкогена EML4/ALK с тирозинкиназной активностью. Это редкое генетическое нарушение, которое выявляется, как правило, у некурящих людей молодого возраста, преимущественно женщин, и составляет 5% от всех больных НМРЛ. Клинически характеризуется частым поражением головного мозга и печени. Именно эта группа больных может получить максимальный «выигрыш» от правильно выбранного варианта лечения. По сравнению с более чем скромными результатами стандартной химиотерапии, таргетная терапия высокоэффективна [1–3].

Для выявления этого генетического дефекта в опухоли на сегодняшний день существует несколько диагностических методов: иммуногистохимическое исследование (ИГХ), полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), который в настоящее время остается золотым стандартом прямого определения транслокаций гена ALK, тем не менее ИГХ, благодаря сопоставимости результатов с FISH, также может использоваться в качестве основного диагностического метода [4].

Впервые ALK-транслокация при НМРЛ была идентифицирована в 2007 г., а первый ALK-ингибитор кризотиниб появился в 2004 г. Уже в 2011 г. кризотиниб был одобрен Управлением по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) к применению у ALK-позитивных больных, а впоследствии показания были расширены для больных с транслокацией ROS1. Время без прогрессирования при его применении в первой линии терапии у ALK-позитивных больных достигает 11 мес. [5], у леченных ранее – несколько скромнее – 7,7 мес. [6].

Однако, несмотря на начальный выраженный противоопухольевый эффект, у большинства больных, как правило, через 1–1,5 года развивается приобретенная резистентность и встает вопрос о дальнейшем лечении. Причинами резистентности к кризотинибу может быть приобретенная мутация в активном центре тирозинкиназы ALK, препятствующая связыванию с препаратом, активация других сигнальных путей, компенсирующих ингибирование ALK, а появление метастазов в головной мозг объясняется недостаточной способностью кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер. Следова-

тельно, поиск и применение ингибиторов ALK последующих поколений с более широким спектром противоопухольевой активности обоснованны [7, 8].

В 2014–2015 г. два препарата 2-го поколения – церитиниб и алектиниб стали стандартом лечения больных после прогрессирования при приеме кризотиниба. Согласно данным ретроспективного исследования, при последовательном применении ингибиторов ALK 1-го и 2-го поколения общая выживаемость ALK-позитивных больных может достигать почти 90 мес. [6, 9, 10].

Алектиниб – пероральный ингибитор ALK 2-го поколения разработан в исследовательской лаборатории японской компании Chugai/F. Hoffmann-La-Roche. Он является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназ ALK (anaplastic lymphoma kinase) и RET (Rearranged during Transfection). Обладает способностью ингибировать активные центры тирозинкиназы ALK даже при наличии мутации, ответственной за развитие резистентности к кризотинибу. В отличие от кризотиниба препарат не обладает активностью в отношении MET и ROS1 [11].

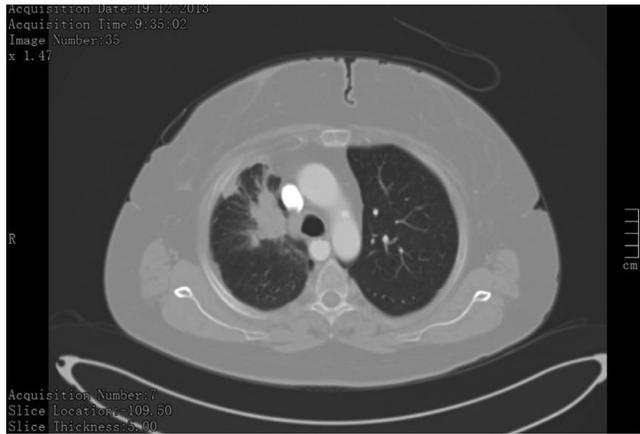
Япония стала первым государством, где в сентябре 2014 г. алектиниб был одобрен к применению в клинической практике. На основании американских исследований был выбран оптимальный дозовый режим 600 мг 2 р/сут. В декабре 2015 г. алектиниб одобрен FDA для лечения ALK-позитивных пациентов после прогрессирования при приеме кризотиниба.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем случай из собственной клинической практики, доказывающий эффективность таргетной терапии у пациентов с транслокацией гена ALK.

У больной М. 1947 г. в 2006 г. в возрасте 59 лет при профосмотре выявлен периферический рак средней доли правого легкого T1NxM0 – IA стадии. Пациентка никогда не курила и имела ряд сопутствующих заболеваний: ИБС, стенокардию напряжения III функционального класса, артериальную гипертензию 2-й стадии. Также в анамнезе имелись хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность 1-й степени и сахарный диабет 2-го типа. Именно наличие сопутствующей патологии послужило причиной проведения на первом этапе стентирования коронарных артерий в марте 2007 г., а только затем 14.03.2007 больной выполнена средняя лобэктомия

- **Рисунок 1.** КТ грудной полости перед началом приема алектиниба
- **Figure 1.** Chest CT scan before starting alectinib administration



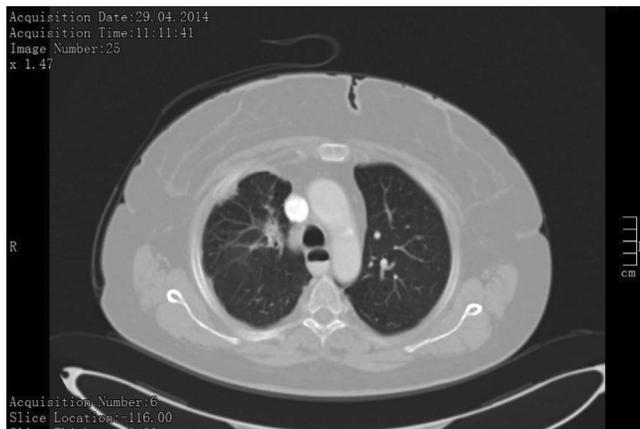
справа. Гистологически опухоль имела строение аденокарциномы умеренной степени дифференцировки с выраженным распространением по лимфатическим щелям и альвеолярным ходам. Больная согласно стандартам лечения отпущена под наблюдение.

В ноябре 2011 г. при очередном контрольном обследовании (ПЭТ и КТ) выявлено прогрессирование в виде появления множественных очагов в легких с обеих сторон: слева – до 0,6 см, справа – до 3,6 см в диаметре. Кроме того, отмечено уплотнение медиастинальной и костальной плевры справа до 3,7x2,5 см и множественное поражение лимфатических узлов средостения до 1,3 см.

При молекулярном исследовании опухоли методом FISH выявлена ALK-транслокация.

В рамках клинического исследования больная с 31.01.2012 г. по 22.12.2013 г. получала кризотиниб 250 мг x 2 р/сут, на фоне чего зарегистрирована частичная регрессия уже через 1,5 месяца приема препарата. Продолжительность приема кризотиниба составила

- **Рисунок 2.** КТ грудной полости через 4 месяца приема алектиниба
- **Figure 2.** Chest CT scan 4 months after alectinib administration



22 месяца. Переносимость лечения была удовлетворительной: отмечены кратковременные эпизоды повышения уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в пределах 1-й степени.

В декабре 2013 г. зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде появления новых метастазов в легких (рис. 1).

Больной назначена 2-я линия таргетной терапии: с 10.01.2014 пациентка стала принимать алектиниб в дозе 600 мг x 2 раза в день. Перерыв между окончанием лечения кризотинибом и началом приема алектиниба составил 14 дней.

Достигнут частичный ответ в виде сокращения размеров опухолевого узла в правом легком, напластований по плевре и уменьшения количества мелких метастазов (рис. 2).

Из лабораторных отклонений возможно отметить эпизодическое повышение уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы 1-й степени. Первое превышение билирубина выше верхней границы нормы (максимально до 25,3 мкмоль/л (1 ст.)) отмечено к концу третьего года приема алектиниба. Оно носило волнообразный характер, и какой-либо коррекции этого явления не проводилось. Клинически значимая токсичность в виде повышения уровня общего билирубина до 37,5 мкмоль/л (2 ст.) впервые зарегистрирована только через четыре года непрерывного лечения. Был сделан перерыв в приеме алектиниба. Выполнено УЗИ гепатобилиарной зоны, при котором патологии печени и желчных путей не выявлено. Через неделю уровень билирубина снизился до 1-й степени и пациентка продолжила прием алектиниба в сниженной дозе 450 мг x 2 р/сут. При регулярном мониторинге лабораторных тестов на протяжении всего времени лечения другой токсичности не отмечено. Дважды был перерыв в приеме препарата длительностью не более недели в связи с сочетанием тромбоцитопении 1 ст. и билирубинемии 1–2-й степени. При нормализации этих показателей больная продолжала прием алектиниба в суточной дозе 900 мг.

- **Рисунок 3.** КТ грудной полости 06.08.19. (69-й месяц приема алектиниба)
- **Figure 3.** Chest CT scan of 06 August 2019 (Month 69 of alectinib administration)



Пациентка продолжает принимать алектиниб по настоящее время. Общий период лечения препаратом составляет более 69 месяцев. Достигнутый частичный ответ сохраняется (рис. 3). Не отмечено усугубления течения имеющихся у нее множественных сопутствующих заболеваний. Переносимость лечения не вызывает опасений.

За более чем 5-летний срок лечения нашей больной ингибиторами ALK в мире и в России продолжались клинические испытания как уже известных, так и новых представителей этого класса препаратов. В частности, глобальное рандомизированное исследование 3-й фазы ALEX убедительно доказало преимущество назначения алектиниба по сравнению с кризотинибом в 1-й линии терапии больных ALK-положительным НМРЛ: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе алектиниба составила 34,8 мес., а в группе кризотиниба – 10,9 месяца ($p < 0,0001$; OR = 0,43) [12].

На сегодняшний день доступны данные долгосрочно-го наблюдения пациентов в этом исследовании: 4-летняя выживаемость без прогрессирования при приеме алектиниба составила 43,7%, а общая выживаемость – 64,5%. Также отмечен более благоприятный профиль безопасности в группе пациентов, получавших алектиниб. При этом по сравнению с кризотинибом, алектиниб на 84% ($p < 0,0001$; OR = 0,16) снижал вероятность прогрессирования опухоли в головной мозг вне зависимости от наличия метастазов в ЦНС до начала терапии [12, 13].

Такие беспрецедентные результаты являются веским основанием для предпочтительного использования алектиниба в лечении этой категории пациентов. При этом приоритетным местом использования алектиниба является его применение в 1-й линии терапии ALK-положительных пациентов с распространенным НМРЛ [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еще два десятилетия назад основным методом лечения больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого была химиотерапия. Комбинации платиновых производных с гемцитабином, пеметрекседом и таксанами позволяли достичь медианы общей выживаемости в пределах 1 года. Появление методов молекулярно-генетического тестирования и препаратов целенаправленного действия стало значимой вехой в онкологии, и в лечении НМРЛ в частности. Ежегодно арсенал таргетных агентов расширяется. Длительное время был зарегистрирован только один ингибитор ALK – кризотиниб, но появившийся в 2018 г. еще один высокоэффективный препарат – алектиниб существенно расширил возможности лечения этой группы пациентов. Данный клинический пример ярко демонстрирует успех таргетной терапии у больной с исходно сомнительными шансами на проведение химиотерапии. Четко показана эффективность алектиниба при развившейся резистентности к кризотинибу. Возможность достичь объективного ответа и отсрочить прогрессирование болезни на длительный срок, обеспечив хорошее качество жизни и сохранив социальную активность, отразились в рекомендациях NCCN: как наиболее эффективный препарат алектиниб сегодня является предпочтительным для первой линии таргетной терапии НМРЛ с транслокацией ALK.

После регистрации в РФ в октябре 2018 г. алектиниб был включен в рекомендации Ассоциации онкологов России [Клинические рекомендации АОР. Рак легкого. 2018; <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/>].

Поступила / Received 05.10.2019
Отрецензирована / Review 11.10.2019
Принята в печать / Accepted 17.10.2019

Список литературы / References

- Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crinó L., Ahn M.J., De Pas T., Besse B., Solomon B.J., Blackhall F., et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
- Tsao A.S., Scagliotti G.V., Bunn PA Jr, Carbone D.P., Warren G.W., Bai C., et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):613-638. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.012.
- Novello S., Mazieres J., Oh I.J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., et al. Primary Results from the Phase III ALUR Study of Alectinib versus Chemotherapy in Previously Treated ALK+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2017;28(suppl_5):v605-v649. doi: 10.1093/annonc/mdx440.058.
- Kerr K.M., López-Ríos F. Precision medicine in NSCLC and pathology: how does ALK fit in the pathway? *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 3):iii16-iii24. doi: 10.1093/annonc/mdw302.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T., Felip E., Cappuzzo F., Paolini J., Usari T., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-2177. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
- Duruiseaux M., Besse B., Cadranel J., Pérol M., Mennecier B., Bigay-Game L., Descourt R., Dansin E., Audigier-Valette C., Moreau L., et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017;8(13):21903-21917. doi: 10.18632/oncotarget.15746.
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-242. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
- Ou S.H., Ahn J.S., De Petris L., Govindan R., Yang J.C., Hughes B., Lena H., Moro-Sibilot D., Bearz A., Ramirez S.V., et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661-668. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443.
- Gadgeel S.M., Ganghi L., Riely G.J., Chiappori A.A., West H.L., Azada M.C. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1119-1128. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6.
- Реутова Е.В., Лактионов К.К. Новые возможности в лечении больных ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(3):226-230. doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Reutova E.V., Laktionov K.K. New opportunities in the treatment of patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = PA. Herzen Journal of Oncology.* 2019;8(3):226-230. doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Camidge D.R., Peters S., Mok T., Gadgeel S.M., Cheema P.K., Pavlakis N., Marinis F.D., Stroyakovskiy D.L., Cho B.C., Zhang L., et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *ASCO 2018.* Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9043.
- Mok T.S.K., Shaw A.T., Camidge R.D., Gadgeel S.M., Rosell R., Dziadziuszko R., et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Annals of Oncology.* 2019;30(Suppl_5):mdz260.006. doi: 10.1093/annonc/mdz260.006.

Информация об авторах:

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Коломейцева Алина Андреевна, к.м.н., заведующая дневным стационаром, поликлиническое отделение Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 6, стр. 1; e-mail: almed2002@mail.ru

Трусилова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: tev_86@mail.ru

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Bagrova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Oncology Drug Therapy (Chemotherapy) Department No. 1, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Cancer Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Alina A. Kolomeytseva, Cand. of Sci. (Med.), Head of Day Patient Hospital, Outpatient Department, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 6, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; e-mail: almed2002@mail.ru

Elena V. Trusilova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Oncology Drug Therapy (Chemotherapy) Department No. 1, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Cancer Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: tev_86@mail.ru

Vera A. Gorbunova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Oncology Drug Therapy (Chemotherapy) Department No. 1, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Cancer Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: veragorbounova@mail.ru