

Возможности последовательной таргетной терапии EGFR-позитивного НМРЛ. Клинический случай

© В.В. КОЗЛОВ¹, Л.Ф. ГУЛЯЕВА²

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», ул. Плахотного, 2, Новосибирск, Россия, 630108;

²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФИЦ ФТМ, ул. Тимакова, 2/12, Новосибирск, Россия, 630060

РЕЗЮМЕ

Рак легкого сохраняет лидирующие позиции в смертности больных с ЗНО как в мире, так и в России. Ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) заняли ведущую роль в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями EGFR. В настоящее время в клинической практике доступны три поколения ингибиторов (ТКИ) как обратимого (I поколение), так и необратимого действия (II и III поколений). В связи с этим вопрос рационального подбора последовательности терапии все более насущно встает перед врачами.

В публикации представлен клинический случай последовательного использования ингибиторов (ТКИ) различных поколений у пациента с EGFR позитивным НМРЛ. В результате персонализированного подхода и последовательного использования ингибиторов ТКИ в реальном клиническом случае удалось достичь общей выживаемости 32 месяца, что превышает показатели общей выживаемости, представленные в клинических исследованиях.

Ключевые слова: НМРЛ, таргетная терапия, ген EGFR, ИТК EGFR.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козлов В.В. — к.м.н., заведующий онкологическим отделением №3, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, 2; e-mail: vadimkozlov80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>;

Гуляева Л.Ф. — д.б.н., проф., руководитель лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики, ФИЦ ФТМ, ул. Тимакова, 2/12, Россия, Новосибирск, Россия, 630060; e-mail: lfgulyaeva@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Козлов В.В. — e-mail: vadimkozlov80@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Козлов В.В., Гуляева Л.Ф. Возможности последовательной таргетной терапии EGFR-позитивного НМРЛ. Клинический случай. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(4):289-294. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041289>

Possibilities of consistent targeted therapy for EGFR-positive NSCLC. Clinical case

V.V. KOZLOV¹, L.F. GULYAEVA²

¹State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk region «Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary», 2, Plakhotnogo str., Novosibirsk, Russia, 630108;

²Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, 2/12, Timakova str, Novosibirsk, Russia, 630060

ABSTRACT

Lung cancer maintains a leading position in the cancer mortality in the world, and in Russia. EGFR tyrosine kinase inhibitors (ITK EGFR) have taken a leading role in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and EGFR mutations. Currently, 3 generations of ICTs EGFR are available in clinical practice. In this regard, coosing the sequence of therapy is becoming increasingly urgent for doctors.

We present a clinical case of the possibility of consistent use of TKI inhibitors from the first to the third generation in a patient with EGFR positive NSCLC. The analysis of the course of metastatic NSCLC, which determined the choice of targeted therapy, was made. Methods for overcoming resistance to therapy, its effectiveness and tolerability are considered. As a result of a personalized approach and the consistent use of TKI inhibitors of different generations, in a real clinical case, a total survival of 32 months was achieved, which exceeds the overall survival rates presented in clinical studies.

Keywords: NSCLC, targeted therapy, EGFR gene.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kozlov V.V. — e-mail: vadimkozlov80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>;

Gulyaeva L.F. — e-mail: lfgulyaeva@gmail.com

Corresponding author: Kozlov V.V. — e-mail: vadimkozlov80@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kozlov VV, Gulyaeva LF. Possibilities of consistent targeted therapy for EGFR-positive NSCLC. Clinical case. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019;8(4):289-294. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041289>

Рак легкого на сегодняшний день остается ведущей причиной смерти в структуре ЗНО как в мире [1], так и в России [2]. В Новосибирской области в 2015 г. рак легкого занимал 1-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований, показатель одногодичной летальности с момента установки диагноза составил 46,6%. В большинстве случаев рак легкого диагностируется уже в поздних стадиях: на долю 3 и 4 стадий приходилось почти 65% диагностированных случаев [3]. Такие статистические данные позволяют предполагать, что большая часть пациентов с РЛ (рак легкого) будут подвергаться системной лекарственной терапии.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — наиболее распространенный тип рака легкого (что соответствует примерно 85% случаев), который включает три гистологических подтипа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. Одним из пусковых факторов развития НМРЛ является активация RAS-RAF-MEK-сигнального каскада, а EGFR играет одну из ключевых ролей в патогенезе опухолей. Этот рецептор влияет на рост, пролиферацию и выживаемость клеток злокачественных опухолей, тем самым являясь важной мишенью для таргетной терапии [4].

Наличие мутации в гене *EGFR* (Del 19 и L858R) у больных раком легкого связано с хорошим ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ) [5]. Еще в ранних исследованиях было показано, что эти мутации чаще встречаются при аденокарциномах легкого, у женщин азиатской расы и у никогда не куривших пациентов. Использование в лечении этих больных ингибиторов ТКИ первого (гефитиниб, эрлотиниб) и второго поколений (афатиниб) позволило улучшить показатели медианы ВБП (выживаемость без прогрессирования) в 2 раза. Кроме того, в исследовании LUX-Lung 3 показано, что афатиниб увеличивает общую выживаемость (ОВ) у пациентов с мутацией Del19: медиана ОВ в исследовании LUX-Lung 3 составила 33,3 мес против 21,2 мес в группе химиотерапии ($p=0,015$) [6–9].

С учетом этого в рутинной практике утвержден стандарт тестирования больных с местно-распространенным или метастатическим раком легкого на наличие мутации EGFR, что позволяет выбрать больных для терапии ингибиторами ТКИ. Однако, справедливости ради, необходимо отметить, что, если удельный вес таких мутаций в азиатской популяции населения достигает 40%, то в европейской популяции варьирует от 10 до 20% [10, 11].

Особенностью злокачественных опухолей является формирование резистентности к проводимой лекарственной терапии, что приводит к прогрессированию заболевания. Основной причиной прогрессирования EGFR положительного рака легкого и устойчивости к терапии ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения в 50–60% случаев является мутация T790M. Для подавления этой мутации в клинической практике появился ингибитор ТКИ третьего поколения (осимертиниб). Надо отметить, что осимертиниб обладает активностью не только в отношении мутации резистентности T790M, но и в отношении частых мутаций (Del 19 и L858R). При этом использование осимертиниба в первой линии терапии *EGFR* положительного рака легкого дает максимальную медиану ВБП в 19 мес [12].

Таким образом, наличие в клинической практике нескольких поколений ингибиторов ТКИ позволяет использовать их как последовательно с первого поколения до тре-



Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Бластический метастатический очаг в грудном позвонке.

Fig. 1. Chest CT scan. Blast metastatic lesion in the thoracic vertebra.

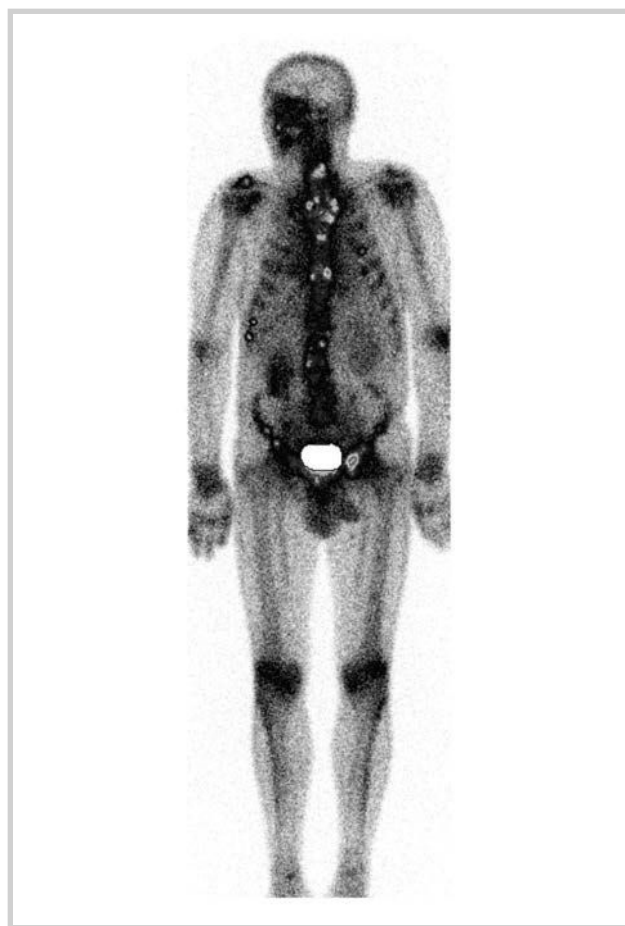


Рис. 2. Остеосцинтиграфия. Накопление радиофармпрепарата в грудном позвонке.

Fig. 2. Osteoscintigraphy. Radiopharmaceutical accumulation in the thoracic vertebra.



Рис. 3. КТ органов грудной клетки. Множественные метастатические очаги в грудных позвонках и груди.

Fig. 3. Chest CT scan. Multiple metastatic lesion in the thoracic vertebra and sternum.

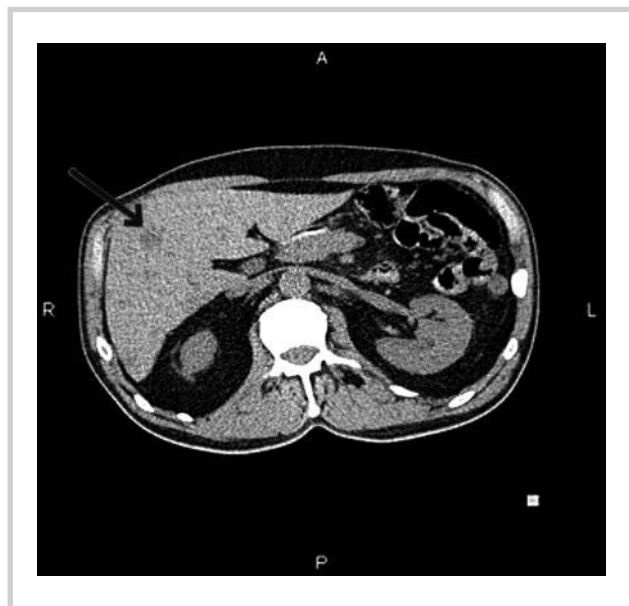


Рис. 4. КТ органов брюшной полости. Метастатический очаг в правой доле печени.

Fig. 4. Abdominal CT scan. Metastatic lesion in the right lobe of the liver.

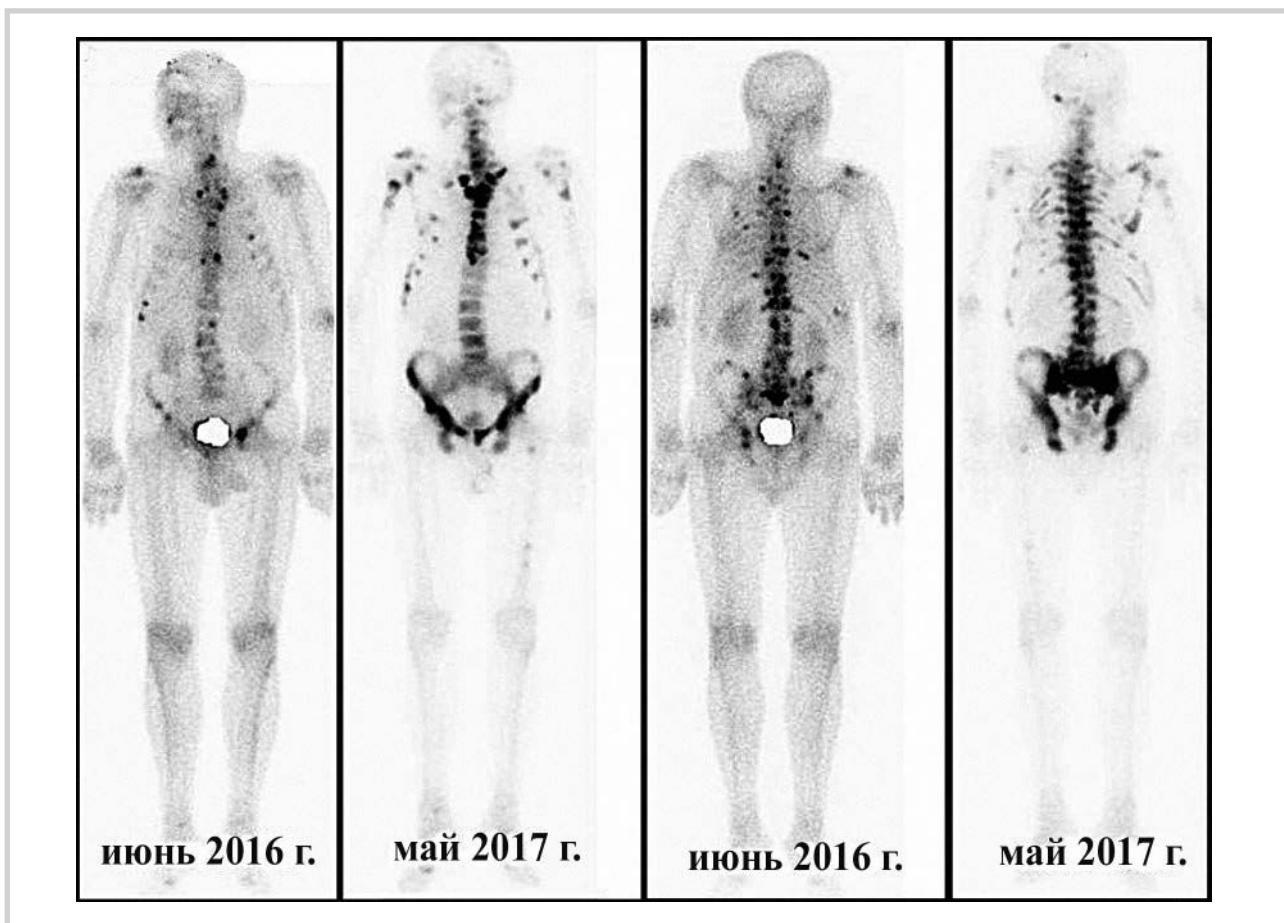


Рис. 5. Остеосцинтиграфия. Тотальное метастатическое поражение скелета.

Fig. 5. Osteoscintigraphy. Total skeletal metastatic lesion.

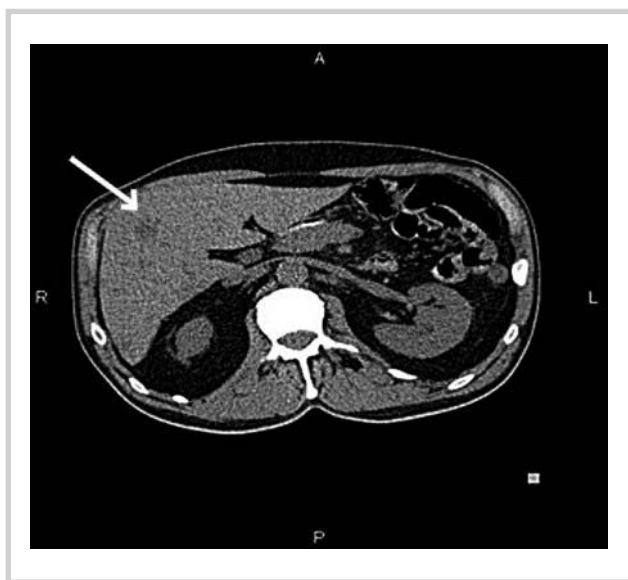


Рис. 6. КТ органов брюшной полости. Метастатический очаг в правой доле печени.

Fig. 6. Abdominal CT scan. Metastatic lesion in the right lobe of the liver.



Рис. 7. КТ органов брюшной полости. Исчезновение метастатического очага в печени.

Fig. 7. Abdominal CT scan. Disappearance of metastatic focus in the liver.



Рис. 8. КТ органов брюшной полости. Метастатическое поражение печени.

Fig. 8. Abdominal CT scan. Liver metastatic lesion.

тьего, так и начинать лечение сразу с третьего поколения. В нашем клиническом случае мы представим опыт последовательного назначения ингибиторов ТКИ в ГБУЗ НСО «Новосибирской областной клинический онкологический диспансер».

Пациент X., 1956 года рождения, попал под наблюдение в январе 2016 г., когда при прохождении ежегодной флюорографии (ФЛГ) была выявлена тень в области нижней до-

ли левого легкого. Ранее изменений при ФЛГ обнаружено не было. Пациент направлен в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» на дообследование, и по данным КТ органов грудной клетки был заподозрен периферический рак легкого. 12.02.16 НОКОД выполнена торакоскопическая нижняя лобэктомия слева с систематической медиастиальной лимфодиссекцией. При гистологическом исследовании материала обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома легкого с метастазами в 2 перибронхиальных л/узлах. На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных был установлен диагноз: периферический рак нижней доли левого легкого T1aN1M0 IIa стадия. В рамках комплексной терапии проведено 3 курса адъювантной химиотерапии (ПХТ) (цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, этопозид 120 мг/м² в 1-й, 2-й, 3-й дни, 1 раз в 21 день).

Адъювантная ПХТ закончена в июне 2016 г., тогда же у пациента появились жалобы на боли в позвоночнике. При выполнении КТ органов грудной клетки и остеосцинтиграфия (ОСГ) обнаружено метастатическое поражение грудных позвонков (рис. 1, 2). С учетом гистологической формы рака легкого и выявленного прогрессирования заболевания произведено молекулярно-генетическое тестирование гистологического материала на наличие драйверных мутаций. Была выявлена частая мутация в гене *EGFR* в 21 экзоне (L858R). По результатам исследований назначен gefitinib (250 мг/сут) в качестве таргетной терапии и золедроновая кислота как симптоматическое лечение.

Спустя 2 мес (август 2016 г.) при контрольной КТ органов грудной клетки на фоне применения gefitinib выявлено прогрессирование заболевания за счет увеличения количества и размеров метастазов в кости: обнаружено поражение всех грудных позвонков и грудины (рис. 3). В связи с прогрессированием заболевания было решено назначить ПХТ.

С августа 2016 г. по февраль 2017 г. пациент получил 6 курсов ПХТ (пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м²) и золедроновую кислоту в постоянном режиме. На фоне терапии состояние пациента было удовлетворительным (ECOG 0-1), сохранялся умеренный болевой синдром в костях. При КТ-контроле в февраль 2017 г. отмечена стабилизация заболевания (нарастали склеротические изменения в грудных позвонках), с учетом этого было продолжено введение пеметрекседа в прежней дозе в монорежиме как поддерживающая терапия.

Спустя 3 мес (май 2017 г.) у пациента отмечено ухудшение общего состояния, слабость, появился выраженный болевой синдром в позвоночнике и костях таза, требующий назначения наркотических анальгетиков. По результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости и ОSG у пациента отмечено прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения печени и тотального метастатического поражения скелета (рис. 4, 5). Принято решение продолжить терапию афатинибом в дозе 50 мг/сут согласно инструкции. Пациент хорошо переносил терапию: из нежелательных явлений у больного наблюдалась сыпь на волосистой части головы и диарея 1—2 раза в сутки, нежелательных явлений 3—4 степени тяжести не выявлено. Данные нежелательные явления не требовали медикаментозной коррекции и не снижали качество жизни пациента.

После смены терапии отмечался выраженный клинический эффект: быстрое и полное купирование болевого синдрома и улучшение общего состояния в течение 1-й недели терапии. Спустя 1,5 мес терапии афатинибом при контрольной КТ органов грудной клетки и брюшной полости отмечена полная регрессия метастатического очага в печени (рис. 6, 7).

Спустя 10 мес терапии афатинибом (март 2018 г.) вновь появились боли в костях, нарастала слабость, тяжесть в правом подреберье. По данным КТ органов брюшной полости выявлены множественные метастазы в печени (рис. 8).

С учетом того, что основным механизмом формирования резистентности при приеме афатиниба является развитие мутации T790M, пациенту была выполнена жидкостная биопсия для определения мутации резистентности. По результатам анализа в плазме больного выявлены две мутации: исходная L858R и новая мутация T790M. Исходя из этого, назначен ингибитор ТКИ третьего поколения с активностью в отношении мутации T790M — осимертиниб 80 мг/сут. Клинический ответ также был быстрым и выраженным с купированием болевого синдрома и улучшением общего состояния.

Назначение осимертиниба позволило продлить жизнь пациента еще на 10 мес. В январе 2019 г. состояние больного резко ухудшилось, появилась мозговая симптоматика, развилась кома. Несмотря на полноценную терапию, пациент погиб.

Заключение

Приведенный клинический случай последовательного использования разных поколений ингибиторов ТКИ в реальной практике лечения метастатического EGFR позитивного НМРЛ показал возможности современной таргетной терапии. Последовательное применение ингибиторов ТКИ с учетом выявленных мутаций привело к общей выживаемости в 32 мес с сохранением высокого уровня качества жизни и социальной адаптированности пациента.

Продemonстрированные результаты согласуются с ранее опубликованными данными, в которых последовательное применение осимертиниба после афатиниба при выявлении мутации T790M позволило увеличить общую выживаемость до 45,7 мес в определенных группах пациентов [13].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). М. 2016. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, eds. *Zlokachestvennyye novobrazovaniya v Rossii v 2014 (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii, 2016. (In Russ.).
3. Данные Форм №7 «Сведения о заболеваниях ЗНО» и №35 «Сведения о больных с ЗНО», утвержденных Росстатом (с изменениями от 29.12.11) за 2015 г. Dannye Form №7 «Svedeniya o zabolevaniyakh ZNO» i №35 «Svedeniya o bol'nykh s ZNO», utverzhdennykh Rosstatom (s izmeneniyami ot 29.12.11) za 2015. (In Russ.).
4. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist*. 2002;7(4):31-39. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-2204-31>
5. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, Chang YC, Hu FC, Tsai MC, Chen KY, Lin ZZ, Huang CJ, Shun CT, et al. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIb/IV patients with chemotherapy-naïve non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(16):2745-2753. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.6695>
6. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):778-790. <https://doi.org/10.1038/nrc2190>
7. Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, Kosmidis P, Murray S. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(6):352-366. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.62>
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoke H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-2388. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909530>

9. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71173-8)
10. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(6):763-774.
<https://doi.org/10.1016/j.prl.2015.09.001>
11. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(5):339-346.
<https://doi.org/10.1093/jnci/dji055>
12. Bollinger MK, Agnew AS, Mascara GP. Osimertinib: A third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(5):379-388.
<https://doi.org/10.1177/1078155217712401>
13. Maximilian J Hochmair et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncology.* 2019 Aug 2.
<https://doi.org/10.2217/fon-2019-0346>

Поступила 14.05.19

Received 14.05.19

Принята в печать 03.06.19

Accepted 03.06.19