

Клінічна ефективність інгібіторів тирозинкінази у пацієнтів з НДРЛ та рідкісними EGFR-мутаціями: результати клінічних досліджень та власний досвід

Наприкінці минулого року відбулася Науково-практична фахова школа у форматі прямої online-трансляції «Недрібноклітинний рак легені — український досвід впровадження сучасних стандартів діагностики та лікування», у ході якої розглядалися візуальні та інвазивні методи діагностики недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), а також персоналізована терапія НДРЛ, новоутворень легені та середостіння. Під час заходу відбулися 3 відео-майстер-класи з проведення інвазивних методів діагностики пухлин легені. Серед доповідей, представлених в рамках школи, особливу увагу привернула лекція Олександра Анатолійовича Суховерши, доктора медичних наук, онкоторакального хірурга, доцента кафедри онкології та медичної радіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, яка була присвячена питанням лікування пацієнтів з НДРЛ та рідкісними мутаціями рецептора епідермального фактора росту, зокрема інгібіторами тирозинкінази.

Успіхи в лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) з мутаціями рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR) є справжнім проривом у терапії онкопатології. Застосування інгібіторів тирозинкінази (ІТК) у таких пацієнтів суттєво поліпшило результати лікування та якість їх життя.

Основою вважається відкриття ролі активуючих мутацій EGFR. «Класичними» мутаціями EGFR при НДРЛ є точкова мутація L858R у 21-му екзоні (38%) та делеції у 19-му екзоні (46%). Окрім того, за допомогою секвенування можуть бути виявлені і більш рідкісні мутації, які становлять 10–15% серед усіх мутацій EGFR, а саме:

- G719X у 18-му екзоні;
- S768I в 20-му екзоні;
- інсерції у 20-му екзоні;
- L861Q у 21-му екзоні.

Лікування пацієнтів з рідкісними мутаціями є суттєвою проблемою.

Аналіз результатів ряду клінічних досліджень та точки зору окремих авторів демонструє практично повну відсутність ефекту від застосування ІТК 1-го покоління для лікування пацієнтів з рідкісними мутаціями EGFR.

Показники виживаності без прогресії (ВБП) захворювання коливалися в межах 0,9–3,0 міс, що гірше за результати лікування за допомогою хіміотерапії. Саме тому хіміотерапія розглядалася як метод вибору під час лікування даної групи пацієнтів.

Упродовж останніх років відмічено окремі позитивні наслідки лікування пацієнтів з рідкісними мутаціями EGFR ІТК 2-го покоління (афатиніб), які опубліковані Yang в 2015–2016 рр., однак ці результати було отримано для хворих азійського походження. А невелика кількість спостережень цих авторів не дозволяє робити висновки щодо достовірності цих результатів. Це відмічено для мутацій, що локалізовані як у 18-му, так і в 20-му екзоні.

Результати терапії пацієнтів з точковими мутаціями у 20-му екзоні при застосуванні ІТК 1–2-го покоління також є незадовільними. Схожа картина спостерігається і для НДРЛ з точковими мутаціями L861Q у 21-му екзоні. Показники ВБП не перевищують 8,2 міс. Також відсутній ефект від ІТК 1-го та 2-го покоління за наявності інсерцій у 20-му екзоні. У такому разі показники ВБП взагалі не перевищують 3 міс.

Упродовж останніх років започатковано дослідження ефективності ІТК 3-го покоління для лікування хворих на НДРЛ з рідкісними мутаціями EGFR.

Найвищу ефективність та перспективність застосування демонструє осимертиніб.



Мабуть, найбільшим за обсягом в останні роки є дослідження YanRu Qin та співавторів із Шанхайського онкологічного центру. У роботі проаналізовано молекулярну структуру у близько 25 тис. пацієнтів з НДРЛ та мутацією EGFR. Загалом було виявлено 547 випадків мутацій з інсерцією в 20 екзоні. Далі проведено секвенування відібраних 547 випадків мутацій з шонайменше 1 епізодом EGFR e20ins (2,24%). Більшість інсерцій полягали у «вставці» 1–3 амінокислот. Найчастіше спостерігалися інсерції p.A767_V769dup (25,1%, n=145), p.S768_D770dup (17,6%, n=96). Спектр виявлених інсерцій та інших генетичних альтерацій налічував більше 10 варіантів.

Серед 547 хворих було 52,7% жінок (288), морфологічно переважали аденокарциноми (77,9%). В основному були представлені місцево-поширені та метастатичні форми раку.

Лікування із застосуванням ІТК EGFR отримували 65 пацієнтів, зокрема:

- ІТК 1-го покоління — 51 хворий;
- афатиніб — 10 пацієнтів;
- позіотиніб (poziotinib NOV120101, NM781-36B) — 12 хворих;
- осимертиніб — 22 пацієти.

Слід зауважити, що позіотиніб та осимертиніб належать до ІТК 3-го покоління.

Результати лікування — ВБП — оцінювалися залежно від варіанту мутації та препарату, що застосовувався. Найкращі результати щодо ВБП було отримано в групі пацієнтів, що отримували осимертиніб.

Серед 65 хворих, які лікувались ІТК, 15 пацієнтів отримували шонайменше 2 ІТК послідовно.

Саме осимертиніб у 2-й лінії терапії продемонстрував найвищу ефективність.

У якості наочного прикладу автори дослідження представили клінічний випадок.

Хворий з НДРЛ IV ст. з наявністю інсерції в 20-му екзоні EGFR (p.A763_Y764insFQEA) отримував послідовну терапію з використанням різних ІТК. Хворому проводився періодичний геномний моніторинг зразків пухлини, плазми крові та спинномозкової рідини. У якості I лінії терапії пацієнт отримував гефітиніб протягом 9 міс, доки не розвилася резистентність до цього препарату, обумовлена появою мутації T790M. У якості II лінії терапії було застосовано осимертиніб, який хворий приймав 7 міс, поки не було виявлено метастази в головному мозку. При цьому було зафіксовано різке підвищення рівня інсерції EGFR (p.A763_Y764insFQEA — 53%) та одночасне збільшення

копій онкогенів *MET* та *MYC*. Ці поєднані зміни могли бути причиною поширення метастазів у головний мозок. Тому пацієнту додатково до осимертинібу був призначений AZD3759 — ІТК EGFR, який спеціально розробляється для застосування у разі поширення метастазів у головний мозок при мутаціях *MET*. Завдяки цій комбінації хворий був стабільним протягом 9 міс.

Автори даного дослідження вважають, що це може бути прикладом поетапного етіопатогенетичного лікування хворого з інсерцією у 20-му екзоні.

Нещодавнє дослідження В. van Veggel та співавт. з Нідерландів також було присвячене вивченню ефективності осимертинібу у пацієнтів з НДРЛ IV стадії та інсерцією в 20-му екзоні.

У дослідження було включено 21 пацієнта, що отримували терапію осимертинібом (80 або 160 мг). Варто зазначити, що у 11 з цих пацієнтів було виявлено метастази в головному мозку.

17 пацієнтів отримували поетапну терапію, у якості I лінії для 13 з них було обрано хіміотерапію препаратами платини, 3 пацієнти отримували ІТК EGFR (1 — гефітініб, 2 — афатініб) та 1 пацієнт — люмінеспіб (HSP-90-інгібітор). Середня тривалість лікування становила 4 міс. Секвенування пухлин показало наявність інсерцій в ділянці між Ala767 та Gly779. Найчастіше відмічали такий варіант інсерцій, як Ala767_Val769dup (n=4). Також у 8 випадках з 13 (62%) виявили комутації TP53. Автори відмічають, що в ході терапії було досягнуто певних результатів. Так, було зареєстровано 1 часткову відповідь, 17 випадків стабілізації перебігу захворювання та лише 3 випадки прогресування захворювання.

Медіана ВБП становила 3,6 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,6–4,5) і не залежала від наявності комутацій. При цьому загальна виживаність (ЗВ) становила 8,7 міс (95% ДІ 1,1–16,4).

Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) була низькою і становила лише 5%. Однак у 14 з 21 пацієнтів (67%) спостерігалось зменшення розмірів пухлини. Базуючись на отриманих даних, автори дослідження прийшли до висновків, що на відміну від ІТК 1-го та 2-го покоління осимертиніб має обмежену ефективність у лікуванні хворих з EGFR з інсерцією в 20-му екзоні. Відтак дослідження дієвості осимертинібу у цієї групи пацієнтів потребує подальших широкомасштабних клінічних досліджень.

В останні роки було започатковано проведення рандомізованих клінічних досліджень ефективності ІТК 3-го покоління при терапії пацієнтів з НДРЛ та рідкісними мутаціями EGFR.

Однією з перших таких робіт стало дослідження корейських вчених — KCSG-LU15-09, у якому взяли участь 36 пацієнтів (22 чоловіки та 14 жінок). Проведене секвенування зразків виявило основні «рідкісні» мутації EGFR:

- G719X у 18-му екзоні (53%);
- L861Q в 21-му екзоні (25%);
- S768I в 20-му екзоні (22%).

У якості I лінії терапії осимертиніб (80 мг) отримували 22 (61%) пацієнта, в якості II лінії терапії — 11 пацієнтів (31%) та в якості III лінії терапії — 3 (8%) пацієнти.

Редукція пухлини після застосування осимертинібу спостерігалася у 28 пацієнтів (78%). При цьому середній показник редукції пухлини становив 44%. Найкращі показники ЧОВ та медіани ВБП спостерігалися для мутацій L861Q (21-й екзон) S768I (20-й екзон). Відповідно до отриманих результатів ЧОВ становила 50% (18 з 36 пацієнтів), а медіана ВБП — 8,2 міс. Медіана тривалості відповіді на лікування становила 11,2 міс.

Профіль безпеки терапії був прийнятним. Так, спостерігалася лише побічні ефекти I–2-го ступеня, а саме: висипання — у 31% пацієнтів, свербіж — у 25%, зниження апетиту — 25%, діарея — 22%, задишка — 22%.

У цілому корейські автори роблять висновок про високу ефективність та прийнятний профіль безпеки осимертинібу в лікуванні рідкісних мутацій EGFR.

Ще одне рандомізоване дослідження II фази ECOG-ACRIN 5162 присвячене вивченню ефективності осимертинібу (в дозі 160 мг) при лікуванні НДРЛ з мутаціями в 20-му екзоні. У дослідження включено 21 пацієнта, з них 15 жінок, у яких було

вивчено субструктуру мутацій в 20-му екзоні. Відповідно до отриманих результатів у 1 пацієнта зареєстрована повна відповідь на лікування, у 4 пацієнтів — часткова відповідь, у 12 (60%) пацієнтів — стабілізація перебігу захворювання. ЧОВ становила 25%, а медіана ВБП — 9,7 міс.

Токсичність терапії осимертинібом була невисокою. Так, відмічалися небажані явища I–2 ступеня, а саме: діарея (76%), слабкість (67%), тромбоцитопенія (67%), анемія (43%), лейкопенія (43%), анорексія (43%). Серед небажаних явищ 3-го ступеня були зафіксовані слабкість (10%), анемія (10%), подовження інтервалу Q–Tc (10%), анорексія (5%). Лише в 1 випадку зареєстровано небажане явище 4-го ступеня — дихальна недостатність.

ВПЛИВ КОМУТАЦІЙ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ІТК EGFR

Цікавим також є питання впливу комутацій на ефективність лікування ІТК EGFR. Практично в усіх дослідженнях, які аналізувалися раніше, були відмічені численні випадки таких поєднань. Експресія PD-L1 і мутації EGFR при НДРЛ не є взаємовиключними.

Застосування осимертинібу в якості I лінії терапії є клінічно ефективним у пацієнтів з поширеним НДРЛ EGFRm, незалежно від статусу PD-L1-експресії. Ці висновки містяться в спеціальному дослідженні канадської групи онкологів Н. Brown та співавторів, результати якого опубліковані в 2018 р.

Wang та співавтори у дослідженні VENEFIT, також опублікованому у 2018 р., продемонстрували негативний вплив комутацій на ефективність лікування ІТК 1-го покоління (гефітініб) пацієнтів з НДРЛ та мутацією EGFR.

Lai G. C. та співавтори у 2019 р. повідомили результати лікування 26 пацієнтів з мутаціями EGFR та *MET*. Високий рівень копій онкогену *MET* істотно не впливав на ефективність терапії ІТК EGFR, за винятком пацієнтів з ампліфікаціями онкогену *MET*. Автори рекомендують для цих випадків комбінацію ІТК EGFR з інгібіторами *MET*.

Аналогічній проблемі було присвячене багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження фази Ib TATTON, розпочате в 2018 р. У ньому для лікування пацієнтів з НДРЛ EGFRm і ампліфікацією *MET* застосовується ІТК 3-го покоління (осимертиніб) та інгібітор *MET* (саволітиніб). Згідно з отриманими проміжними результатами ЧОВ була кращою у пацієнтів з ампліфікацією онкогену *MET*, що раніше не застосовували ІТК EGFR 3-го покоління, незалежно від статусу мутації T790M.

Наявність комутацій також може розглядатися у якості прогностичного фактору, а не тільки як показання до зміни схеми терапії.

Як продемонстрували в своєму дослідженні у 2019 р. Roerer та співавтори, комутація TP53 у пацієнтів з EGFRm НДРЛ є незалежним негативним предиктивним фактором щодо ВБП і ЗВ.

Водночас, враховуючи високу частоту виявлення мутації TP53, та її вплив на результати таргетної терапії ІТК, розпочато перше рандомізоване дослідження комбінації ІТК 3-го покоління (осимертиніб) з хіміотерапією (препарати платини+етопозид). Результати наразі ще невідомі.

Таким чином, проблема лікування НДРЛ з рідкісними мутаціями EGFR залишається складною, однак ми вже бачимо певні зрушення в напрямку її вирішення.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

О.А. Суховерша представив до уваги учасників фахової школи клінічний випадок. Під спостереженням в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» знаходиться пацієнтка з рідкісною мутацією — інсерцією EGFR у 20-му екзоні у поєднанні з позитивним PD-L-статусом.

Хворій Б. 1969 р.н. у березні 2018 р. було встановлено наступний клінічний діагноз: недрібноклітинний неплоскоклітинний рак нижньої частки правої легень рT2a pN0 M0 G2 IB ст. Пацієнтка отримала 2 курси індукційної поліхіміотерапії (карбоплатин+паклітаксел), була проведена

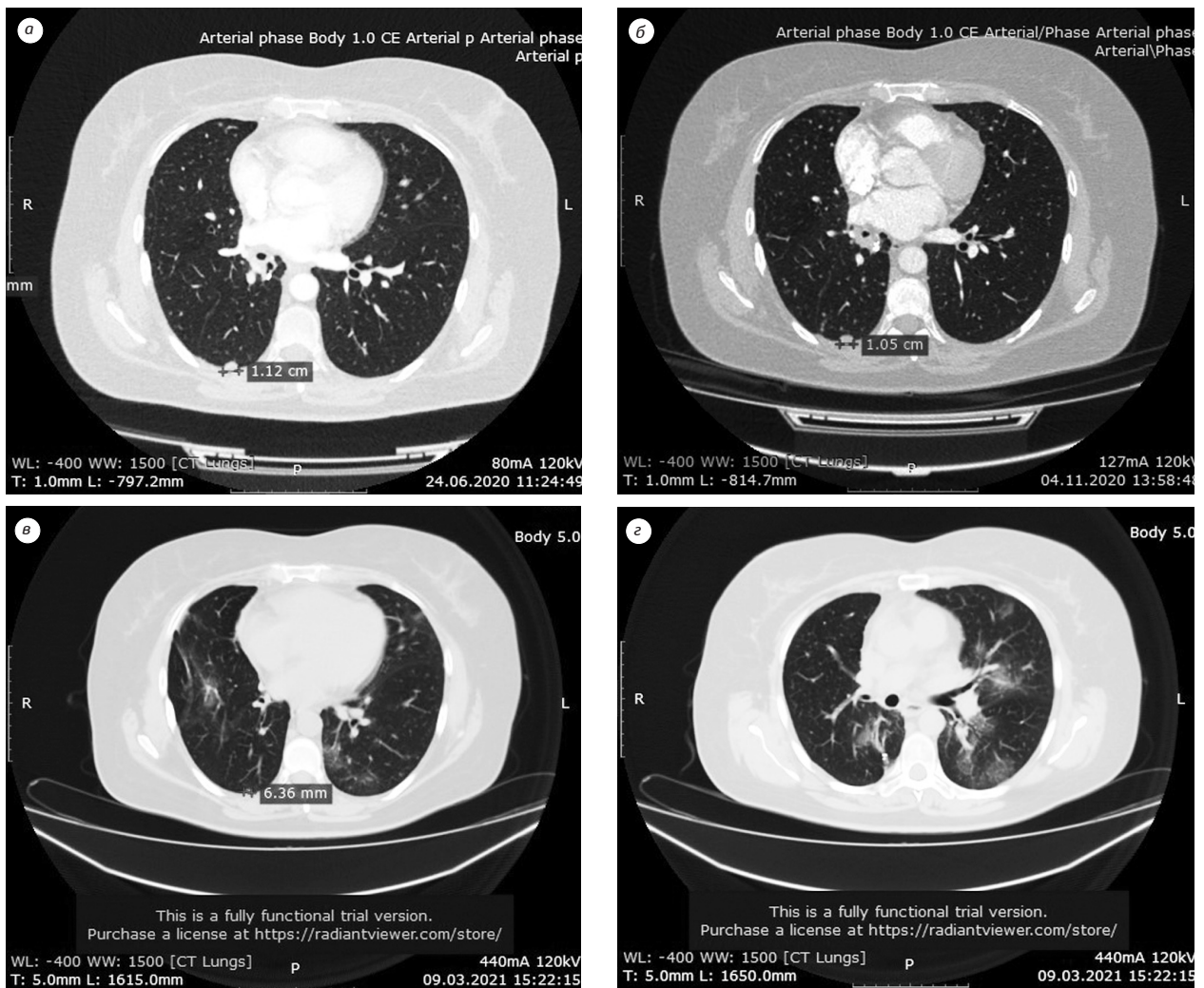


Рисунок. Динаміка за даними комп'ютерної томографії пацієнтки в ході таргетної терапії: а) 24 червня 2020 р. — прогресування хвороби в легені; б) 14 листопада 2020 р. — частковий регрес пухлини — 8% за шкалою RECIST 1.1; в) 9 березня 2021 р. — новоутворення у правій легені зменшилося з 12 до 6,5 мм; г) 9 березня 2021 р. — новоутворення 5 мм в лівій легені зникло

операція — радикальна нижня лобектомія справа. Результати патогістологічного дослідження імуногістохімії: помірнодиференційована папілярна аденокарцинома. У травні 2019 р. були виявлені метастази у надключичні лімфовузли справа. Результати патогістологічного дослідження імуногістохімії: помірнодиференційована аденокарцинома із заміщенням до 95%. Було проведено молекулярне дослідження метастатичних зразків, яке показало наявність інсерції в 20-му екзоні гену *EGFR*, не було виявлено мутацій генів *ALK*, *ROS1*, визначена слабкопозитивна експресія PD-L1 (1%).

Спочатку пацієнтка отримала 6 курсів поліхіміотерапії (карбоплатин+пеметрексед), а потім дистанційну гамма-терапію (сумарна вогнищева доза 40 Гр на середостіння та 40 Гр на праву надключичну ділянку). Потім було зафіксоване прогресування хвороби — метастази в легені (рисунок, а). Після чого було призначено таргетну терапію ІТК EGFR 3-го покоління — осимертиніб (80 мг), завдяки чому вдалося досягнути стабілізації захворювання через 3 міс терапії (частковий регрес пухлини -8% по шкалі RECIST 1.1) (рисунок, б). Під час застосування осимертинібу відмічалися наступні побічні явища:

- слабкість I ступеня, яка була наявна протягом усього лікування;
- діарея I ступеня — у період з 3-го тижня, періодично;
- серйозні небажані ефекти не були зареєстровані.

Під час підготовки публікації Олександр Анатолійович поділився з редакцією журналу «Клінічна онкологія» оновленими результатами ведення згаданої пацієнтки. З грудня 2021 р. пацієнтка перейшла на дозування осимертинібу 160 мг. На комп'ютерній томографії від 09.03.2021 р. новоутворення у правій легені зменшилося з 12 до 6,5 мм (рисунок, в). Новоутворення 5 мм в лівій легені зникло (рисунок, г). Надключичні лімфовузли, у яких під час біопсії було підтверджено прогресію захворювання, — не візуалізувалися. Пацієнтка захворіла на COVID-19 4 березня 2021 р. На комп'ютерній томографії від 09.03.2021 р. було виявлено 30% ураження легень. У березні пацієнтка захворіла на COVID-19, була госпіталізована у спеціалізоване відділення, отримувала меропенем. Наразі пацієнтка вилікувалася від COVID-19 і далі продовжує приймати осимертиніб у дозі 160 мг 1 раз на добу. Протягом лікування від COVID-19 прийом осимертинібу не припинявся!

Таким чином, можна резюмувати, що хоча проблема ефективної терапії пацієнтів з НДРЛ з рідкісними мутаціями EGFR залишається досить складною, наразі ми наблизилися до її вирішення. Зокрема, дуже обнадійливими виглядають результати досліджень ІТК 3-го покоління, зокрема осимертинібу, який продемонстрував ефективність щодо ЧОВ та ВБП у пацієнтів НДРЛ та рідкісними мутаціями EGFR. Варто підкреслити прийнятний рівень токсичності терапії із застосуванням осимертинібу.

Свєтлія Гончарук