

К.К. Лактионов¹, Е.В. Реутова¹, Н.Г. Кормош¹, В.В. Бредер¹, А.Е. Горохов²

Лорлатиниб у ALK-позитивных больных НМРЛ после прогрессирования на кризотинибе. Результаты предварительного анализа

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Лорлатиниб – мощный, проникающий через гематоэнцефалический барьер ингибитор тирозинкиназ ALK и ROS1 третьего поколения, активный в отношении широкого спектра вторичных мутаций резистентности в киназном домене гена ALK. В клинических исследованиях I-II фаз препарат показал высокую противоопухолевую активность у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), после прогрессирования на терапии ингибиторами ALK 1–2 поколений, у большинства этих пациентов было метастатическое поражение головного мозга. Целью нашего исследования была оценка общей и интракраниальной эффективности, а также переносимости лорлатиниба у ALK-позитивных больных после прогрессирования на таргетной терапии кризотинибом, получивших также как минимум одну линию химиотерапии. В исследование было включено 39 пациентов. Лорлатиниб назначался в дозе 100 мг в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности. Объективный ответ достигнут у 21 больного (53,8%), у 17 больных (43,6%) – стабилизация болезни, у одного больного (2,6%) – прогрессирование. Медиана длительности приема препарата 12 мес. Переносимость лорлатиниба удовлетворительная.

Ключевые слова: лорлатиниб, ALK+ НМРЛ

Всего за несколько лет произошли огромные изменения в лекарственной терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Появились новые возможности, принципиально иные направления – таргетная терапия, иммунотерапия. Сегодня мы имеем предпосылки для индивидуализации лечебной тактики. Прежде всего, это относится к пациентам с активирующими мутациями. Наибольшие успехи достигнуты в лечении больных с таким достаточно редким вариантом генетического нарушения как транслокация в гене ALK.

Транслокация в гене крупноклеточной анапластической лимфомы представляет собой мишень для молекулярно-направленной терапии ингибиторами ALK. Впервые этот вид генетического нарушения при НМРЛ был описан в 2007 г. [1]. И в том же году у первого ALK-позитивного пациента, получившего кризотиниб в рамках клинического исследования I фазы, был продемонстрирован быстрый клинический ответ [2].

Кризотиниб – первый представитель ингибиторов ALK, также обладает противоопухолевой активностью при ROS-1-позитивном и с-MET-позитивном НМРЛ [3, 4, 5]. Препарат, по сравнению со стандартной химиотерапией, показал неоспоримое преимущество как у нелеченных больных, так и у больных, получавших ранее лекарственное лечение. Однако, в течение 12–24 мес. формируется вторичная резистентность, и контроль над болезнью теряется. В ряде случаев, когда сохраняется клинический эффект от проводимого лечения, мы вправе продолжить таргетную терапию кризотинибом. Но, в дальнейшем, потребуется смена терапии. Препараты второго поколения – церитиниб и алектиниб, оказались эффективными у кризотиниб-резистентных больных [6, 7] и при последовательном их назначении после кризотиниба возможно добиться улучшения отдаленных результатов (выживаемости) [8, 9]. У трети больных причина развития резистентности к кризотинибу заключается в появлении вторичных мутаций в киназном домене гена ALK [10] и в этом случае показано продолжение таргетной терапии ингибиторами ALK последующих поколений, обладающих большей противоопухолевой активностью (в том числе и в отношении резистентных клонов) и лучшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Уже известны основные мутации резистентности к препаратам разных поколений (табл. 1) [11].

Лорлатиниб – представитель третьего поколения ингибиторов ALK и ROS1. Препарат

Таблица 1. Мутации ALK – чувствительные и резистентные к ТКИ разных поколений

ТКИ	Чувствительные мутации	Резистентные мутации
Кризотиниб	L1198F	I1151Tins L1152R C1156Y I1171T/N F1174L L1196M L1196Q G1202R D1203N S1206Y G1269F
Церитиниб	G1269A I1171T S1206Y L1196M	L1152P/R D1203 G1202R F1174C/V L1198F C1156Y/T
Алектиниб	G1269A S1206Y L1152R F1174L I1151Tins	I1171T V1180L G1202R
Бригатиниб	G1269A S1206Y L1152R F1174C I1151Tins I1171T D1203N E1210K F1245C	F1174V+L1198F G1202R S1206C/F
Лорлатиниб	L1196M G1202R G1269A	L1198F

хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и активен в отношении широкого спектра известных мутаций резистентности, включая ALK G120R. Опубликованные результаты клинических исследований лорлатиниба весьма многообещающи. Препарат обладает не только высокой общей противоопухолевой эффективностью, но и интракраниальной у предлеченных пациентов, получавших кризотиниб, препараты второго поколения и даже после трех линий ингибиторами ALK. Объективный ответ на лорлатиниб в исследовании I-II фаз составил 46% с медианой длительности ремиссии 12,4 мес. [12]. В конце 2018 г. препарат прошел процедуру ускоренного одобрения в США и рекомендован для лечения больных ALK-позитивным НМРЛ после прогрессирования на кризотинибе и еще одним ингибиторе ALK.

Основная цель исследования – оценить эффективность лорлатиниба (непосредственный ответ) у больных, исчерпавших стандартные доступные в РФ лечебные опции. Отдельные задачи – оценка интракраниальной активности лорлатиниба и его переносимости.

Материалы и методы

В программу расширенного доступа к лорлатинибу было включено 39 пациентов. Набор продолжался с января

2017 по июль 2018 гг. Основными критериями для включения были: возраст старше 18 лет, гистологически/цитологически верифицированный диагноз НМРЛ с реаранжировкой в гене ALK или ROS1, подтвержденной валидированными методами FISH (fluorescence in-situ hybridization) или иммуногистохимическим (с использованием антител Ventana). Всем больным проводилась ранее таргетная терапия кризотинибом, и, как минимум, один режим стандартной химиотерапии. У всех больных было зарегистрировано прогрессирование на кризотинибе. Допускалось включение больных с метастатическим поражением головного мозга. Функциональный статус пациентов оценивался по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и соответствовал 0, 1 или 2. Требования к лабораторным показателям были стандартными, дополнительно оценивали уровень ферментов амилазы и липазы, холестерин, триглицериды.

Лорлатиниб назначали в дозе 100 мг один раз в сутки внутрь длительно. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания (оценка исследователя), непереносимой токсичности, отказа пациента. Допускалось продолжение приема лорлатиниба несмотря на объективное прогрессирование, если, по мнению исследователя, сохранялось клиническое улучшение.

Редукция дозы производилась для коррекции нежелательных явлений.

Визиты проводили каждые 2 мес.

Всем больным до начала приема лорлатиниба было выполнено комплексное обследование – компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости (при отсутствии метастазов допускалось ультразвуковое исследование), части больным выполнялась МР-диффузия всего тела, в обязательном порядке на скрининге всем больным была сделана МРТ головного мозга (при метастазах в головной мозг исследование повторялось каждые 2 мес.), сканирование костей. Анализы крови клинический

и биохимический (обязательно с показателями липидного профиля) и ЭКГ (с измерением интервала QTc) исследовали до начала лечения и далее ежемесячно (или чаще по клиническим показаниям).

Характеристика больных

Всего включено 39 пациентов, из них 20 мужчин (51,3%) и 19 (48,7%) женщин. Средний возраст составил 51 год (от 28 до 76 лет). Гистологический подтип опухоли у всех больных соответствовал аденокарциноме. Среди наших пациентов у 36 больных (92,3%) в опухоли была выявлена транслокация в гене ALK, у троих - транслокация в гене ROS1. Большинству больных (71,8%) диагноз был поставлен на IV стадии болезни. У 27 больных (в 69,2% случаев) на момент включения в исследование имелись метастазы в головном мозге, 18 из них (66,7%) ранее проводилась лучевая терапия. Двенадцати

больным (66,7%) была проведена дистанционная ЛТ на весь объем головного мозга, 5 пациентам (27,8%) - стереотаксическая, одному больному (5,5%) – оба варианта (табл. 2).

Число проведенных линий химиотерапии варьировало от одной до четырех. 1 линия – 17 больных (43,6%), две линии – 11 (28,2%), три линии – 10 (25,6%), четыре – 1 пациент (2,6%).

Все больные ранее принимали кризотиниб. Прием был прекращен из-за прогрессирования болезни. Длительность приема кризотиниба варьировала от 6 до 59 мес.

Двое пациентов получили две линии таргетной терапии - кризотиниб и церитиниб.

Только четвертым больным кризотиниб был назначен в первую линию лечения, остальные изначально получили стандартную платиносо-держущую терапию (с пеметрекседом, паклитакселом, гемцитабином или этопозидом).

Таблица 2. Характеристика больных

Параметры	Количество больных (%)
Возраст 28-76 лет	
Медиана 49 лет	
Средний 51 год	
Пол	
Женский	19 (48,7)
Мужской	20 (51,3)
Транслокация в гене ALK	36 (92,3)
Транслокация в гене ROS1	3 (7,7)
Метастазы в головной мозг	27 (69,2)
Предшествующая ЛТ на головной мозг	18 (66,7)*
Нейрохирургическое вмешательство	2 (11,1)
Распространенность опухолевого процесса – 3 и более пораженных органов	28 (71,8)
Кол-во линий предшествовавшей ХТ	
1	17 (43,6)
2	11 (28,2)
3	10 (25,6)
4	1 (2,6)
Кол-во линий ТКИ ALK	
1	37 (94,9)
2	2 (5,1)
Статус курения	
Не курил	25 (64,1)
Курил, бросил	12 (30,8)
Курит	2 (5,1)
Стадия на момент постановки диагноза	
I	1 (2,6)
II	3 (7,7)
III	7 (17,9)
IV	28 (71,8)

Из 27 больных с метастазами в головной мозг

Непосредственная эффективность лорлатиниба оценена у всех 39 пациентов. Полная регрессия опухоли достигнута у 3 пациентов (7,7%). В двух случаях она была подтверждена ПЭТ-КТ, причем полный эффект зарегистрирован как общий, так и интракраниальный. В одном случае длительность его составляет 11 мес. +. Во втором случае, полный эффект реализовался через мес. после отмены препарата (в связи с обострением сопутствующего заболевания), в данном случае без лечения эффект сохранялся в течение 4 мес. Частичная регрессия опухоли – у 19 больных (48,7%), таким образом, более половины пациентов (56,4%) ответили на лечение лорлатинибом. Стабилизация опухолевого процесса сохраняется у 16 больных (41%). Контроль за ростом опухоли достигнут у 38 (97,4%) пациентов. У одного ALK-позитивного больного прогрессирование заболевания было диагностировано при первом же контрольном обследовании (увеличение имевшихся ранее контрольных очагов, появление метастазов в головном мозге) и сопровождалось клиническим ухудшением самочувствия (рис. 1).

Следует отметить, что лорлатиниб был эффективен как при транслокации ALK, так и при транслокации ROS1. Среди троих ROS1-позитивных больных мы зарегистрировали 2 частичных регрессии и одну стабилизацию.

На рис.2 представлены данные о противоопухолевой активности лорлатиниба у 27 пациентов с измеряемыми очагами. У большинства больных объем опухолевой массы уменьшился более чем на 30%, что привело к значительному клиническому улучшению, уменьшению и в ряде случаев исчезновению симптомов болезни.

На данный момент лечение закончили всего 6 пациентов: четверо вследствие прогрессирования болезни, одна пациентка погибла от обострения сопутствующей патологии, еще одной больной лечение было прекращено также из-за обострения сопутствующего заболевания.

На момент промежуточного анализа максимальный период наблюдения за больными, принимающими лорлатиниб, составляет 26 мес. +. Медиана длительности приема лорлатиниба 12 мес. Медиана времени до прогрессирования не достигнута (рис. 3).

На рис. 4 представлена длительность приема лорлатиниба у больных, достигших объективного ответа, и время до его регистрации. Так же, как и в случае с другими ингибиторами ALK максимальный эффект на фоне приема лорлатиниба достигается в течение первых двух мес. – у 14 больных (63,6%), в срок до 4 мес. – у 5 (22,7%), через 4 мес. и более – у трех пациентов (13,7%).

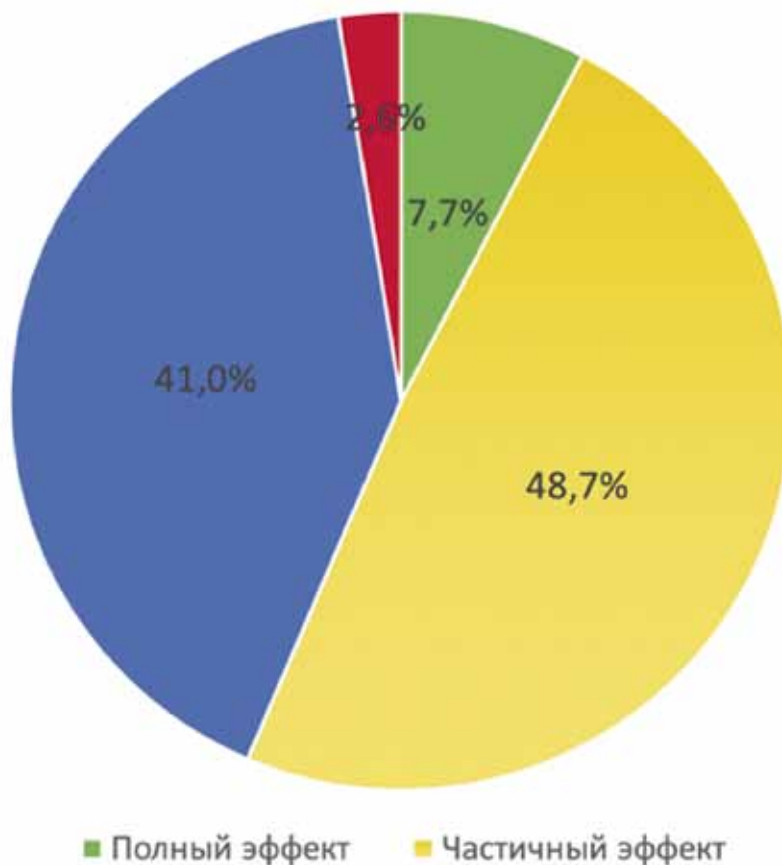


Рис. 1. Непосредственная эффективность лорлатиниба

Отдельно мы проанализировали интракраниальную активность лорлатиниба. Метастатическое поражение ЦНС на момент начала приема лорлатиниба было диагностировано у 27 больных, в одном случае имелось метастатическое поражение мозговых оболочек. 18 пациентов получали ранее лучевую терапию, 5 (27,8%) сте-

реотаксическую, 12 (66,7%) - дистанционную на весь объем головного мозга, у одного пациента (5,5%) применены оба варианта. Двое больных перенесли нейрохирургическое вмешательство. У всех больных достигнут стойкий интракраниальный контроль независимо от предшествовавшего лечения. У 20 пациентов (74%) достиг-

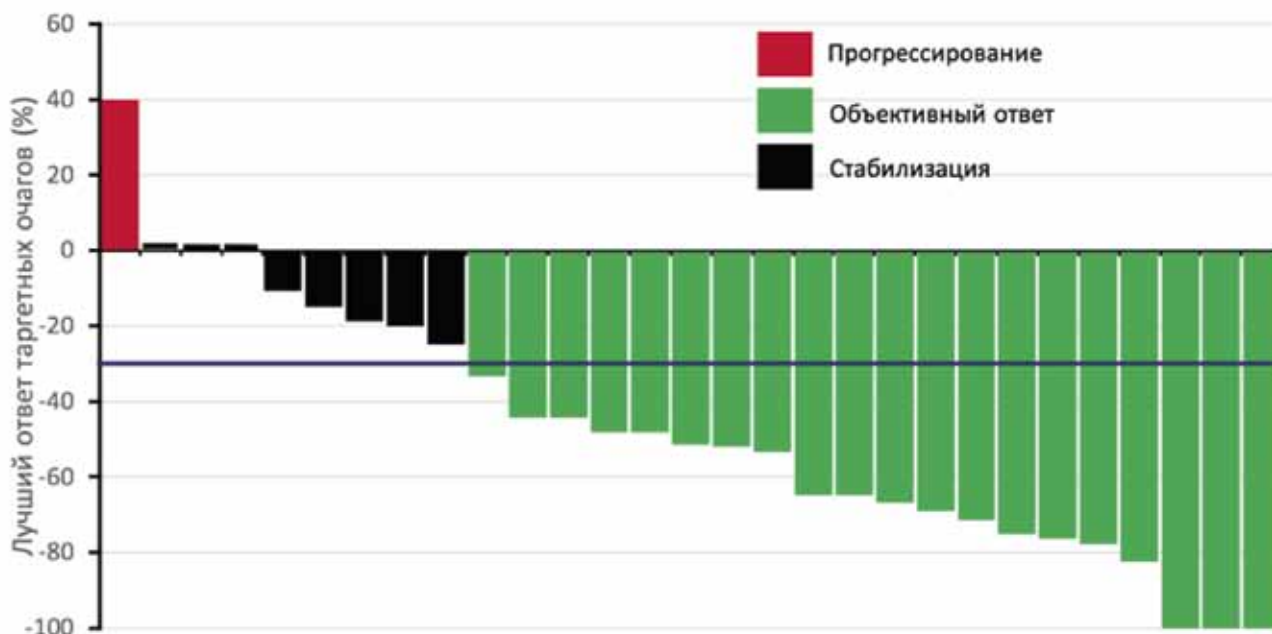


Рис. 2. Противоопухолевая активность лорлатиниба у пациентов с измеряемыми очагами

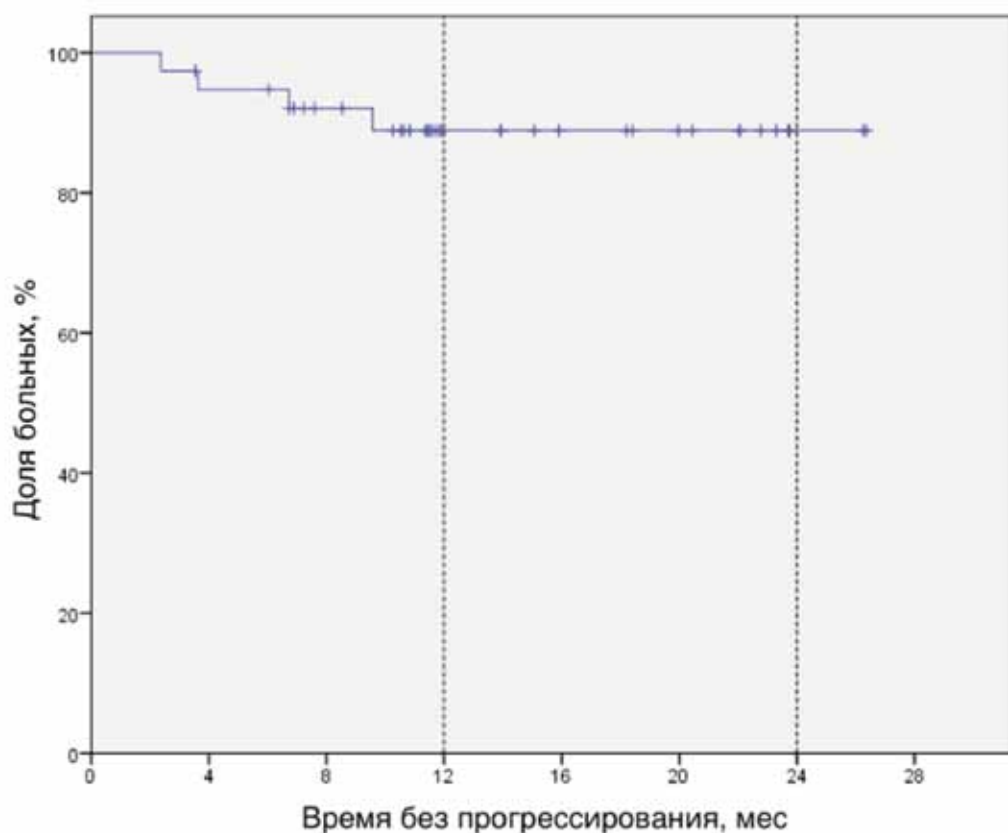


Рис. 3. Кривая выживаемости больных, принимающих лорлатиниб

нут объективный ответ: 8 полных (29,6%) и 12 (44,4%) частичных регрессий. У 7 пациентов – стабилизация процесса.

Следует отметить, что у 15 пациентов не было измеряемых очагов (размеры менее 1,0 см), однако, мы посчитали возможным оценить достигнутый у части из них эффект как частичный, в том случае, если по данным МРТ большая часть метастазов перестала определяться, оставшиеся существенно уменьшились в размерах. В группе больных, не получавших ранее лучевой терапии, объективный ответ составил 100%, в группе после облучения головного мозга – 61%.

Переносимость терапии

Побочные эффекты лорлатиниба были незначительными или умеренно выраженными, хорошо контролировались сопроводительной терапией и редукцией дозы. Это особенно важно, поскольку таргетная терапия планируется на длительный период времени и развившиеся осложнения не отражаются на качестве жизни пациентов.

Самые частые нежелательные явления, которые мы регистрировали в процессе таргетной терапии лорлатинибом, это - дислипидемия, периферические отеки, прибавка веса. Повышение уровня холестерина отмечено у 32 пациентов (82%), 3-4ст у 8 (25%). Следует отметить, что у троих пациентов гиперхолестеринемия была исходно. Больные регулярно консультировались кардиологом, по показаниям получали статины. Периферические отеки были у 28 пациентов (71,8%), прибавка веса наблюдалась у 15 (38,5%) (табл. 3).

Редукция дозы потребовалась 5 пациентам (12,8%), в одном случае в связи с исходным удлинением интервала QTc, у двух пациентов был зарегистрирован пульмонит 2 ст, у одной больной было отмечено обострение сопутствующего заболевания, имея данные о возможных побочных эффектах лорлатиниба в виде когнитивных расстройств, мы не могли отвергать связь нежелательного явления с препаратом, однако, в последующем пациентка была исключена из программы вследствие сохраняющейся

клинической картины имевшейся ранее патологии, таким образом, отмена лорлатиниба была только в одном случае (2,6%). У одного пациента был выраженный синдром задержки жидкости (периферические отеки, гидроперикард, плеврит), сопровождавшийся усилением одышки. Снижение дозы лорлатиниба до 75 мг/сут и назначение сопроводительной диуретической терапии позволили скорректировать возникшие осложнения и продолжить лечение.

Заключение

Предварительный анализ дает представление о высокой непосредственной эффективности лорлатиниба у ALK/ROS1-позитивных больных после прогрессирования на кризотинибе и химиотерапии. Наши результаты применения лорлатиниба в реальной клинической практике коррелируют с опубликованными данными клинических исследований – лорлатиниб демонстрирует противоопухолевую активность у предлеченных ALK/ROS1 -позитивных больных НМРЛ (после одной и более линий таргетной терапии), ответ реализуется быстро, наличие метастазов в головной мозг не ухудшает результаты лечения. Интракраниальный объективный ответ в нашем исследовании достигнут у 74% больных, контроль за метастатическим процессом в головном мозге составил 100%. Удовлетворительная переносимость длительной таргетной терапии также обеспечивает хорошее качество жизни пациентов.

Появление новых ингибиторов ALK, подобных лорлатинибу, открывает широкие перспективы в лечении ALK- и ROS1-позитивных больных НМРЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soda M., Choi YL., Enomoto M. Takada S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // Nature. – 2007. – Vol. 448(7153). – P. 561-566. – doi: 10.1038/nature05945.

Таблица 3. Побочные эффекты лорлатиниба

Побочные эффекты	Всего (%)	3-4 ст (%)
Повышение холестерина	32 (82)	8 (25)
Периферические отеки	28 (71,8)	2 (7,1)
Прибавка веса	15 (38,5)	0
Нарушенная толерантность к глюкозе	5 (12,8)	0
Пульмонит	2 (5,1)	0

2. Sahu A., Prabhaskar K., Noronha V. et al. Crizotinib: A comprehensive review // *South Asian J. Cancer*. – 2013. – Vol. 2(2). – P. 91-97. – doi: 10.4103/2278-330X.110506.
3. Costa D.B., Shaw A.T., Ou S.H. et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(17). – P. 1881-1888. – doi: 10.1200/JCO.2014.59.0539.
4. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Саранцева К.А. ALK-позитивный немелкоклеточный рак легкого и методы его лечения: обзор литературы // *Фарматека*. – 2015. – № 18 (311). – С.76-79.
5. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Мещерякова Н.А. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого при реарранжировке ROS1 // *Научно-практический журнал для врачей «Медицинский совет»*. – 2017. – № 6. – С. 51-55.
6. Gadgeel S.M., Gandhi L., Riely G.J. 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 (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15(10). – P. 1119-1128. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6.
7. Shaw A.T., Engelman J.A. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 2537-2539.
8. Gainor J.F., Tan D.S., De Pas T. et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2745-2752. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3009.
9. Duruisseaux M., Besse B., Cadranet J. 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. – Vol. 8(13). – P. 21903-21917. – doi: 10.18632/oncotarget.1.
10. Shaw A.T., Engelman J.A. ALK in lung cancer: past, present, and future // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(8). – P.1105-1111. – doi: 10.1200/JCO.2012.44.5353.
11. Sharma G.G. Mota I., Mologni L. et al. Tumor Resistance against ALK Targeted Therapy-Where It Comes From and Where It Goes // *Cancers (Basel)*. – 2018. – Vol. 10(3). – P. E62. – doi: 10.3390/cancers10030062.
12. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19(12). – P. 1654-1667. – doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1.

*K.K. Laktionov¹, E.V. Reutova¹, N.G. Kormosh¹,
V.V. Breder¹, A.E. Gorokhov²*

Lorlatinib in crizotinib-resistant ALK+ NSCLC patients. Our result

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology» of the Health Ministry of Russia,

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
Moscow

Background: Lorlatinib is the third generation inhibitor of ALK and ROS1 tyrosine kinase has shown activity in patients with crizotinib-refractory ALK-positive NSCLC most of whom had CNS metastases. We report results of the overall and intracranial antitumor activity of patients with crizotinib-refractory ALK-positive NSCLC.

Methods: Patients with ALK and ROS1-positive NSCLC who had progressed after crizotinib and at least one regimen of chemotherapy with or without CNS metastases with ECOG PS was 0-2 and adequate organ functions were given lorlatinib 100 mg orally once daily continuously. Primary endpoint - overall and intracranial objective response, secondary endpoint - safety of lorlatinib.

Results: Since January 2017 to July 2018 39 patients were enrolled: ALK+ - 36, ROS1+ - 3 pts. Median age 49 years. 27 pts had brain metastases.

Objective response was achieved in 22 pts (56, 4%) - 3 complete (7,7%) and 19 partial (48,7%) responses. 16 pts (41%) had stabilization as the best response, 1 ALK+ pt progressed. So disease control is 97,4%. Among 27 pts with brain metastases intracranial objective responses were observed in 20 pts (74%), included 8 complete (30%) and 12 partial responses (44%), 7 pts (26%) had stable disease. Thus all pts with intracranial lesions had disease control. 18 pts underwent previous brain radiotherapy of whom 12 pts received whole-brain radiotherapy, 5pts - stereotactic radiosurgery, and 1 received both. Their objective intracranial response was 61%. All patients without previous brain radiotherapy had objective intracranial response (100%).

At data cut-off (20.03.2019) median duration of treatment was 12 mon. 6 pts stopped receiving lorlatinib: 4 due to disease progression and 2 due to the deterioration of concurrent diseases.

Side effects of lorlatinib were mild or moderate. The most frequent events were hypercholesterolaemia (82%, 3-4 grade 25%), oedema (71,8%), weight increased (38.5%). Only 5 pts (12.8%) needed in dose reduction.

Conclusions: Our results confirmed that lorlatinib is an effective treatment option for pretreated ALK+/ROS1+ patients with high intracranial activity and good safety profile.

Key words: lorlatinib, ALK+ NSCLC

Поступила в редакцию 11.04.2019 г.