https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201344

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого

Д.Д. Сакаева[✉1,2], **И.С. Булавина**[3]
[1]ООО «МД Проект 2010», Уфа, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;
[3]ООО «Ситидок-Урал», Екатеринбург, Россия

Аннотация
Данные последних лет говорят о неуклонном росте частоты встречаемости метастатического поражения головного мозга при многих локализациях злокачественных опухолей. Немелкоклеточный рак легкого (НМЛР) является наиболее частой причиной развития поражения центральной нервной системы (ЦНС). Изучение факторов прогноза при метастазах в головной мозг НМРЛ, создание прогностических моделей, в том числе с учетом молекулярных изменений, помогают подойти к формированию тактики лечения данной категории пациентов. К основным факторам прогноза относятся возраст пациента, пол, статус Карновского/ECOG, локализация и количество метастатических очагов в головном мозге, наличие экстракраниальных метастазов, гистологический тип опухоли. Открытие драйверных мутаций и стратификация когорты пациентов с аденокарциномой легкого открывают новые возможности терапевтического воздействия, в том числе у данной группы пациентов, как с первичным поражением ЦНС, так и метастатическим поражением головного мозга, возникшем на фоне терапии. В статье помимо анализа литературных данных и представления результатов международных исследований в группе пациентов с ALK+ НМРЛ с метастатическим поражением головного мозга освещены механизмы метастазирования рака легкого в ЦНС, строение гематоэнцефалического барьера. Подробно представлены сравнительный анализ лечения данной категории пациентов с использованием ALK-ингибиторов трех поколений (алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, кризотиниб), частота интракраниального ответа, возможный алгоритм принятия решения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастазы в головной мозг, ALK, тирозинкиназные ингибиторы, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, кризотиниб
Для цитирования: Сакаева Д.Д., Булавина И.С. Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. Современная Онкология. 2021;23(4):685–694.
DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344

REVIEW

Targeted therapy of brain metastases in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: A review

Dina D. Sakaeva[✉1,2], **Irina S. Bulavina**[3]
[1]MD Proekt 2010, Ufa, Russia;
[2]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[3]Sitidok-Ural, Yekaterinburg, Russia

Abstract
The data of recent years indicate the steady increase in the frequency of incidence of brain metastases in many localizations of malignant tumors. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common cause, that can affect the central nervous system (CNS). The study of prognostic factors for NSCLC patients with brain metastases, the development of prognostic models, and taking into account the molecular changes can help to approach the development of treatment tactics for this category of patients. The main prognostic factors are age, gender, the Karnofsky'/ECOG status, localization and the number of metastatic foci in the brain, the presence of extracranial metastases, and the histological type of tumor. The discovery of driver mutations and stratification of the cohort of patients with lung adenocarcinoma can open up new potential therapeutic effects in this group of patients, both with primary damage of the CNS and with brain metastases against the background of the therapy. The article deals with the analyzing the literature data and the results of international studies in a group of ALK+ NSCLC patients with brain metastases as well as the mechanisms of lung cancer metastases to the central nervous system and the structure of the blood-brain barrier. The comparative analysis of the treatment of this category of patients using third-generation ALK-inhibitors (alectinib, brigatinib, lorlatinib, crizotinib), the frequency of intracranial response and the possible decision-making algorithm in real clinical practice are presented in detail.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, brain metastases, ALK, tyrosine kinase inhibitors, alectinib, brigatinib, lorlatinib, crizotinib
For citation: Sakaeva DD, Bulavina IS. Targeted therapy of brain metastases in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):685–694. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344

Информация об авторах / Information about the authors

✉*Сакаева Дина Дамировна* – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ООО «МД Проект 2010», проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

Булавина Ирина Сергеевна – зав. дневным стационаром для химиотерапии клиники ООО «Ситидок-Урал»

✉*Dina D. Sakaeva* – D. Sci. (Med.), Prof., MD Proekt 2010, Bashkir State Medical University. E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

Irina S. Bulavina – Head day hospital, Sitidok-Ural

https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201344

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является первой и наиболее распространенной причиной метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС)[1] [1]. Частота метастатического поражения головного мозга (ГМ) у мужчин составляет 50%, у женщин – 31,6% (рис. 1) [1].

Остаются неутешительными результаты общей выживаемости (ОВ) пациентов с НМРЛ при наличии метастазов в ГМ в зависимости от варианта лечения. В 2017 г. D. Christian Fenske и соавт. представили в работе результаты 243 исследований, в которых приняли участие 46 422 пациента с НМРЛ, из которых 27 907 имели подтвержденные метастазы в ГМ [2]. Авторы отмечают, что медиана ОВ, варианты лечения различаются как в странах Европейского союза, так и в США, и Японии (табл. 1). Результаты опубликованного метаанализа демонстрируют необходимость проведения системной лекарственной терапии, а также разработки и оптимизации комплексного подхода к лечению категории пациентов с наличием метастатического поражения ГМ.

Изучение факторов прогноза при метастазах в ГМ НМРЛ, создание прогностических моделей, в том числе с учетом молекулярных изменений, помогают подойти к формированию тактики лечения данной категории пациентов [3]. К основным факторам прогноза относятся возраст пациента, пол, статус Карновского/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы), локализация и количество метастатических очагов в ГМ, наличие экстракраниальных метастазов, гистологический тип опухоли [3].

С открытием драйверных мутаций и улучшением показателей выживаемости больных НМРЛ с наличием EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) и мутаций ALK (anaplastic lymphoma kinase – киназа анапластической лимфомы) активно изучается роль прогностических моделей с использованием молекулярных маркеров, но практическая значимость, например шкалы LUNGmolGPA, как при синхронных, так и метахронных метастазах в ГМ не определена [4].

Основные принципы выбора у пациентов с метастатическим поражением ГМ основываются на следующих параметрах: количество метастатических очагов (солитарное поражение, олигометастатическое поражение – 2–4 очага, множественные метастазы), данные морфологического исследования, метод визуализации (магнитно-резонансная томография с обязательным внутривенным контрастированием) [3].

Метастазы рака легкого могут быть как лептоменингеальными (5%), так и мезенхимальными (20–40%) или имеется сочетание канцероматоза оболочек и поражения паренхимы ГМ (30–50%), что также влияет на выбор вариантов лечения.

Следует отметить, что если раньше определяющую роль играл гистологический тип опухоли, то на современном этапе кроме иммуногистохимического исследования выполнение молекулярно-генетического исследования и определение драйверных мутаций являются обязательным и уже рутинным диагностическим методом.

Самостоятельное противоопухолевое лекарственное лечение (таргетная терапия) может быть проведено у пациентов, имеющих молекулярно-генетические нарушения при наличии асимптомного поражения ГМ. В других случаях нужно обязательно рассматривать необходимость локальных методов лечения, как в самостоятельном плане, так и в программах комплексного подхода.

Именно революционные открытия молекулярно-генетических мишеней изменили парадигму лекарственного лечения НМРЛ, что и позволило превратить НМРЛ из фатального заболевания в неизлечимое хроническое заболевание с сохранением качества жизни.

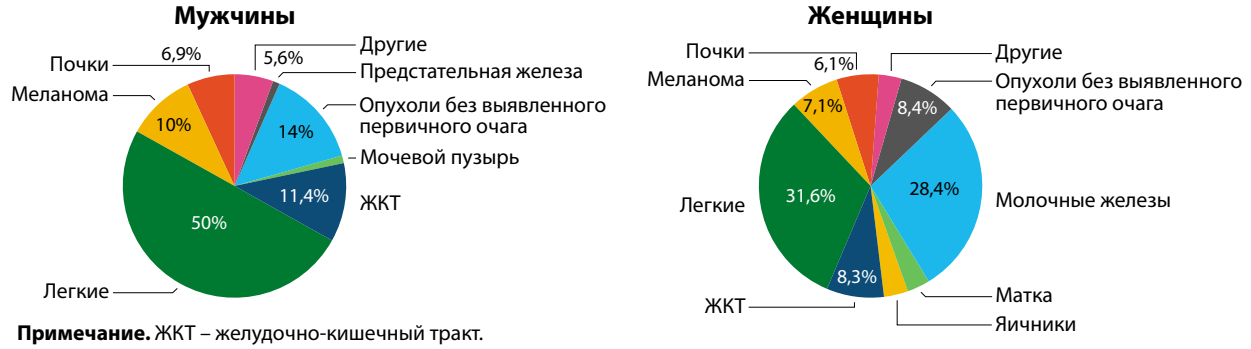
Успехи лекарственной терапии невозможны без понимания механизма метастазирования рака легкого в ЦНС [5, 6]. Строение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), особенности первичной опухоли и самого ГМ являются важными условиями метастазирования рака легкого.

В своей работе о терапевтических перспективах в лечении НМРЛ S. Frega и соавт. [5] представили последовательные фазы метастазирования в ткань ГМ (рис. 2). Не все сложные шаги до конца изучены, однако уже сейчас можно говорить о следующем: под воздействием ростовых факторов стромальных клеток, микроокружения опухоли и механизмов «ухода» опухоли от иммунобиологического контроля происходит ее прогрессирование. С течением времени эта субпопуляция становится преобладающей, опухолевые клетки должны быть способны проникнуть как в кровеносное русло, так и через ГЭБ.

Через базальную мембрану клетки опухоли проникают в кровеносный или лимфатический сосуд, используя матриксные металлопротеиназы (MMP) и эпителиально-мезенхимальный переход (EMT – epithelial-mesenchymal transition) в качестве кофакторов, т.е. происходит процесс интравазации. Клетка фиксируется на базальной мембране и начинает экспрессировать стимулирующие астроциты цитокины, формируется метастаз.

Дальнейшее распространение опухолевых клеток и взаимодействие с сосудами возможны благодаря приобретенным резистентным свойствам с притяжением тромбоцитов, что предотвращает их уничтожение естественными киллерами – NK-клетками. Последующий процесс колонизации происходит благодаря неоангиогенезу и динамически регулируется иммунной системой в микроокружении опухоли. Именно микроокружение опухоли и взаимодействия между различными типами иммунных клеток, сосудами опухоли, потенциально индуцированными внешни-

Рис. 1. Частота возникновения метастазов в ГМ.
Fig. 1. Frequency of brain metastases.



Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

[1]Globocan database of the International Agency for Research on Cancer. Available at: http://globocan.iarc.fr/

Таблица 1. Медиана ОВ (мес) у пациентов с метастатическим поражением ГМ в зависимости от варианта лечения
Table 1. Median overall survival, OS (months) of patients with brain metastases depending on the treatment option

Страна	Системная терапия	Лучевая терапия	Хирургическое лечение
Франция	7,4	7,4	13,2
Италия	10,0	10,5	8,5
Испания	4,65	4,65	5,0
Великобритания	5,9	5,9	6,05
Япония	13,1	13,4	9,0
США	11,8	10,0	8,5
Итого	9,15	10,0	8,5

ми стимулами, такими как лучевая терапия, делают связь более сложной.

Проницаемость ГЭБ различна для лекарственных препаратов и зависит от молекулярной массы и размеров молекул, липофильности вещества, наличия транспортной эффлюкс-системы для выведения молекул в качестве защитного насоса (табл. 2) [7, 8].

Общеизвестно, что около 5% пациентов с НМРЛ имеют перестановку в гене *ALK*. Частота развития метастазов в ГМ у пациентов с ALK+ НМРЛ колеблется от 20 до 30%. Кроме того, у тех, кто не получал ALK-ингибиторы, частота развития метастазов в ЦНС составляет примерно 45–70%.

По сравнению с более чем скромными результатами стандартной химиотерапии (ХТ) таргетная терапия высокоэффективна. Интересно, что перестройки гена ALK относительно неоднородны. Фактически в настоящее время описано по меньшей мере 27 вариантов слияния ALK, наиболее распространенным из которых является инверсия в коротком плече хромосомы 2, которая сопоставляет 5-конец белка EML4 (echinoderm microtubule associated protein like 4), связанного с микротрубочками, с 3-концом гена ALK, что приводит к слиянию EML4-ALK тирозинкиназы. Однако в настоящее время неясно, существует ли различная чувствительность к ALK ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в зависимости от конкретного варианта слияния ALK.

Таблица 2. Проницаемость ГЭБ для лекарственных препаратов
Table 2. The blood-brain barrier permeability of drugs

Низкая молекулярная масса и размеры молекул	Липофильность	Эффлюкс-система (активный транспорт)
Чем меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану/свободная диффузия	Липофильные структурные элементы клеточной мембраны, а также плотные межклеточные контакты снижают количество веществ, которые могут свободно диффундировать через ГЭБ. Чем липофильнее вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану	Важная роль транспортной эффлюкс-системы (Р-гликопротеины, ABCB1, ABCG2 и др.), способной уменьшать концентрацию лекарственных препаратов в ЦНС
Топотекан, темозоломид, лапатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, вемурафениб, дабрафениб, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб	Липосомальный доксорубицин, производные нитрозомочевины, идарубицин, фторафур, капецитабин	

По данным исследования PROFILE 1007, метастатическое поражение ЦНС является относительно распространенным осложнением у пациентов с ALK+ НМРЛ: примерно у 35% ALK-положительных пациентов на момент включения в исследование были зарегистрированы метастазы в ГМ. Кроме того, сообщалось о новых или прогрессирующих метастазах в ГМ у пациентов с аденокарциномой легких, получавших кризотиниб.

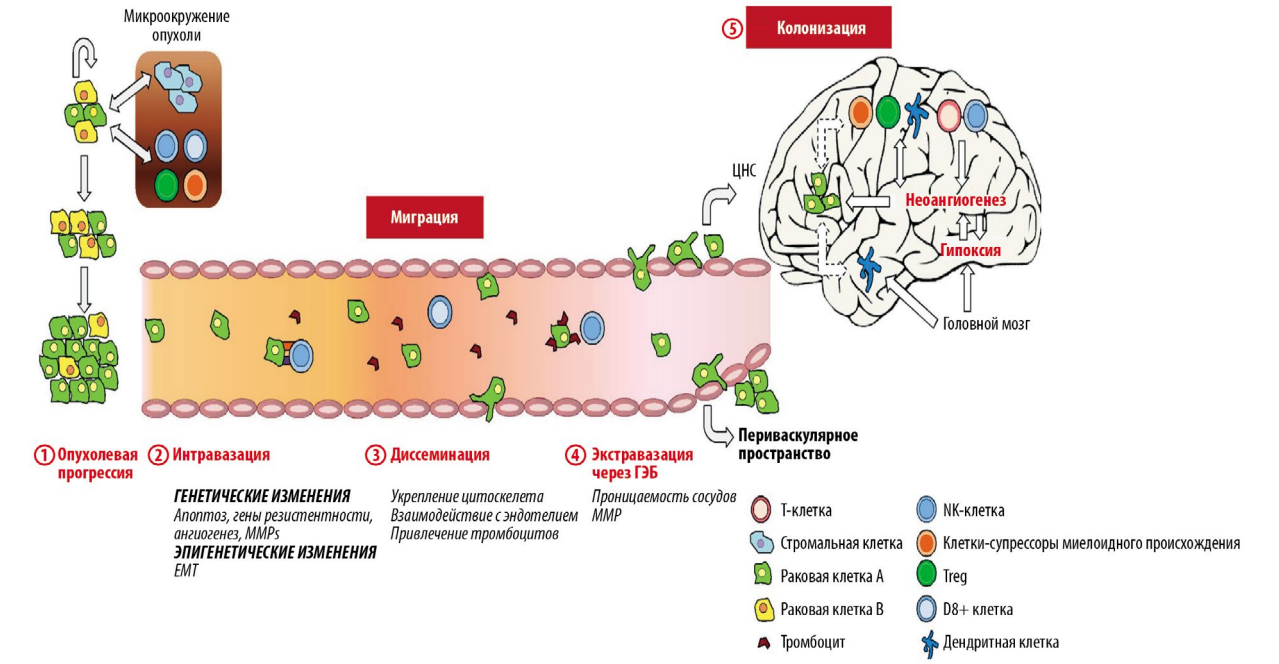
Эффективность ИТК разных поколений при метастатическом поражении ГМ при ALK+ НМРЛ изучена в ряде клинических исследований (табл. 3).

Таргетная терапия ALK+ НМРЛ имеет очень насыщенную историю.

В настоящее время в арсенале онкологов имеются ALK-ингибиторы 3 поколений:

- кризотиниб – I поколение;

Рис. 2. Фазы метастазирования в ГМ [5].
Fig. 2. The steps of brain metastases [5].



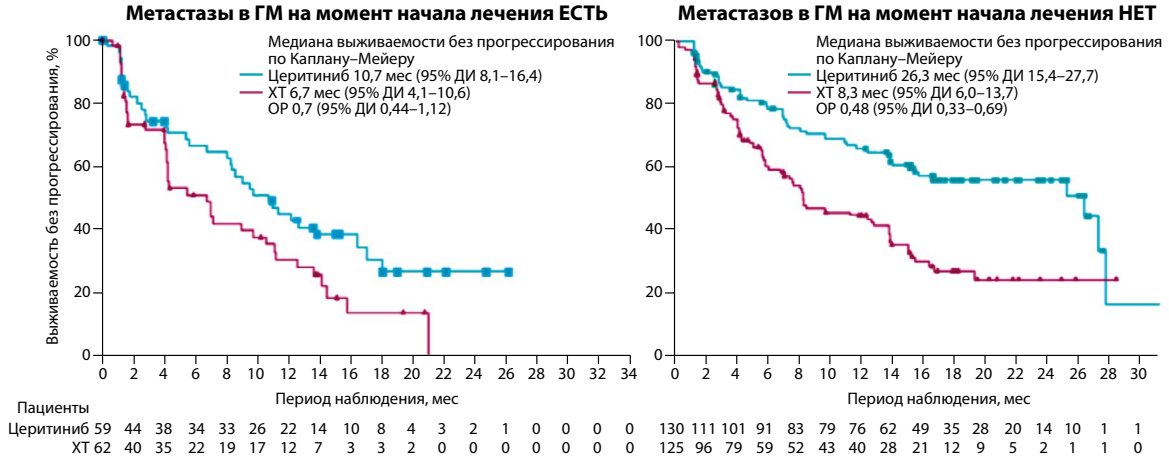
https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201344

Таблица 3. ALK-ингибиторы при метастатическом поражении ГМ
Table 3. ALK inhibitors in brain metastases

Клиническое исследование	Фаза	N	Группа пациентов	Лечение	Медиана ВБП, мес	Медиана ОВ, мес
ASCEND-1 Kim и соавт.	I	94	ECOG 0–2 Предлеченные XT/ALK-ингибиторами (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Церитиниб	Неприменимо	Неприменимо
ASCEND-2 Felip и соавт.	I	49	ECOG 0–2 Предлеченные XT	Церитиниб 750 мг	10,8	Неприменимо
ASCEND-5 Shaw и соавт.	III	133	ECOG 0–2 Предлеченные XT и кризотинибом (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Церитиниб 750 мг/доцетаксел или пеметрексед	4,4/1,5	Неприменимо
ASCEND-4 Kim и соавт.	III	121	ECOG 0–2 Нелеченые	Церитиниб 750 мг/платина и пеметрексед	10,7/6,7	Неприменимо
PROFILE 1005 и 1007 Costa и соавт.	II/III	275	ECOG 0–2 Предлеченные XT (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки	5,9/6,0	Неприменимо
PROFILE 1014 Solomon и соавт.	III	79	ECOG 0–2 Нелеченые	Кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки/платина и пеметрексед	9,0/4,0	Неприменимо
ALUR Novello и соавт.	III	76	ECOG 0–2 Предлеченные XT и кризотинибом (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Алектиниб 600 мг 2 раза в день/доцетаксел или пеметрексед	9,7/1,4	Неприменимо
NP28761 NP28673 Gandhi и соавт.	II	50	ECOG 0–2 Предлеченные кризотинибом	Алектиниб 600 мг 2 раза в день	10,8	Неприменимо
LORLATINIB Bauer и соавт.	II	165	ECOG 0–2 Предлеченные кризотинибом	Лорлатиниб	Неприменимо	Неприменимо
ALTA Huber и соавт.	II	153	ECOG 0–2 Предлеченные кризотинибом	Бригатиниб	Неприменимо	Неприменимо
ALEX Mok и соавт.	III	122	ECOG 0–2 Нелеченые	Алектиниб 600 мг 2 раза в сутки/кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки	25,4/7,4	Неприменимо
ALTA-1L Camidge и соавт.	III	81	ECOG 0–2 Нелеченые/предлеченные XT	Бригатиниб 180 мг в течение 7 дней, затем 90 мг/кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки	24,0/5,6	Неприменимо

Примечание: мтс – метастаз.

Рис. 3. ВБП при назначении церитиниба у пациентов в 1-й линии терапии.
Fig. 3. Progression-free survival (PFS) of patients treated with ceritinib as first-line therapy.



Церитиниб позволял достичь более высоких по сравнению с XT показателей ВБП.

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

- алектиниб, церитиниб, бригатиниб – II поколение;
- лорлатиниб – III поколение.

В клиническую практику 10 лет назад вошел препарат кризотиниб – мультикиназный ингибитор ALK, ROS1 и MET. В ряде рандомизированных клинических исследований препарат продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших ранее лечения, по сравнению со стандартной XT, так и у больных, получавших стандартную XT в 1-й линии.

Активность кризотиниба в отношении интракраниальных метастазов невысока. Ретроспективный анализ исследований PROFILE 1005 и 1007 оценивал эффективность препарата при стабильных метастазах в ГМ с предшествующим локальным лечением или без него. Интракраниальный ответ составил 18%, контроль заболевания на 12-й неделе наблюдался у 56% пациентов. В группе пациентов, которым до назначения кризотиниба проводили локальное лечение метастазов в ГМ, частота и длительность интракраниального ответа возрастала до 33%, а контроль заболевания на 12-й неделе был достигнут у 62% больных. Медиана времени до интракраниального прогрессирова-

Рис. 4. ВБП при назначении алектиниба в 1-й линии терапии.
Fig. 4. PFS of patients treated with alectinib as first-line therapy.

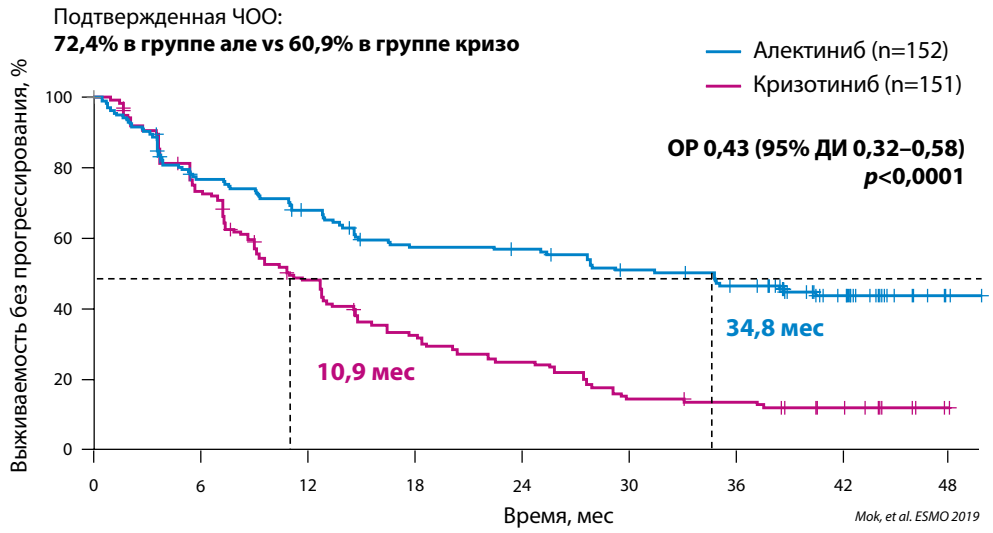


Рис. 5. Эффективность алектиниба при назначении в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим поражением ГМ.
Fig. 5. The efficacy of alectinib in patients with brain metastases treated with the first-line therapy.

Пациенты с мтс в ЦНС	Алектиниб (n=64)	Кризотиниб (n=58)
Медиана ВБП (95% ДИ)	**25,4**	**7,4**
ОР (95% ДИ)	0,37 (0,23–0,58)	
Интракраниальная* ЧОО, n (%)	81%	50%

Пациенты без мтс в ЦНС	Алектиниб (n=88)	Кризотиниб (n=93)
Медиана ВБП (95% ДИ)	**38,6**	**14,8**
ОР (95% ДИ)	0,46 (0,31–0,68)	

*У пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС
Дата среза данных: 30 ноября 2018 г.

Mok et al. ESMO 2019

ния у пациентов с ранее не леченными метастазами составила 7 мес, а в группе с локальной терапией – 13,2 мес. Анализ показал, что у 70% пациентов без локального лечения и 72% в группе с локальным лечением наблюдается прогрессирование метастазов в ЦНС [9]. Медиана времени до интракраниального прогрессирования у пациентов, получавших кризотиниб, и в группе ХТ статистически не различалась [9].

Чем можно объяснить низкую эффективность ИТК I поколения кризотиниба в отношении метастазов в ЦНС? Низкая пассивная проницаемость препарата через ГЭБ и активное выведение препарата посредством Р-гликопротеина ведут к значительному снижению концентрации препарата в ликворе, которая в 4 раза ниже, чем в плазме.

Эффективность ALK-ингибиторов II поколения – алектиниба, церитиниба и бригатиниба изучена в ряде рандомизированных исследований.

Церитиниб более эффективен, чем ХТ, в отношении метастазов в ЦНС. Однако препарат в клинических исследованиях не сравнивался с кризотинибом и другими ИТК II поколения. Церитиниб является субстратом для Р-гликопротеина, его концентрация в ликворе ниже, чем в плазме. По данным исследования ASCEND-4, выживаемость без прогрессирования (ВБП) при назначении церитиниба в группе пациентов с метастазами в ГМ составила 10,7 мес против 6,7 мес при назначении ХТ. У пациентов без поражения ГМ медиана ВБП составила 26,3 мес в группе церитиниба, а в группе ХТ – 8,3 мес (рис. 3.).

Частота общего внутричерепного ответа составила 72,7% в группе церитиниба и 27,3% в группе ХТ.

Алектиниб – еще один представитель II поколения ингибиторов ALK. In vitro препарат продемонстрировал активность в отношении устойчивых к кризотинибу клеточных линий, еще одна его особенность – чрезвычайно высокая эффективность при поражении ЦНС. Результаты исследования ALEX изменили стандарты 1-й линии терапии при ALK+ НМРЛ. В июне 2018 г. на конгрессе ASCO были опубликованы беспрецедентные данные: медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших алектиниб, составила 34,8 мес против 10,9 мес для кризотиниба (рис. 4) [10].

Алектиниб продемонстрировал в этом исследовании колоссальное преимущество и по показателю ОВ. При 5-летнем наблюдении в группе кризотиниба ОВ составила 57,4 мес, а в группе алектиниба она не была достигнута.

В настоящий момент это наилучшие результаты для 1-й линии таргентной терапии ALK+ НМРЛ. В современных рекомендациях алектиниб является предпочтительной опцией для пациентов с транслокацией ALK, ранее не получавших терапии.

Столь высокая эффективность алектиниба не влечет за собой возрастания токсичности. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени встречались у 52% пациентов в группе алектиниба и 56,7% – в группе кризотиниба. Наиболее частыми НЯ были повышение уровня трансаминаз (4,6% в группе алектиниба против 15,9% в группе кризотиниба), анемия (5,9% против 0,7%), пневмония (4,0% против 12%), инфекции мочевыводящих путей (3,9% против 0,7%). Несмотря на длительное использование алектиниба по сравнению с кризотинибом, никаких новых проявлений токсичности выявлено не было.

https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201344

Рис. 6. Эффективность бригатиниба при назначении в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим поражением ГМ.
Fig. 6. The efficacy of brigatinib in patients with brain metastases treated with the first-line therapy.

Пациенты с мтс в ЦНС на этапе включения	Бригатиниб (n=40)	Кризотиниб (n=41)
Медиана ВБП, мес	24,0	5,6
ОР (95% ДИ)	**0,25** (95% ДИ 0,14–0,46)	
Интракраниальная* ЧОО, n (%)	78%	26%

Пациенты без мтс в ЦНС на этапе включения	Бригатиниб (n=97)	Кризотиниб (n=97)
Медиана ВБП, мес	24,0	13,0
ОР (95% ДИ)	**0,65** (95% ДИ 0,44–0,97)	

Дата прекращения сбора данных: 28 июня 2019 г. (по оценке BIRC)
BIRC – независимый наблюдательный комитет, не осведомленный о типе лечения.

Camidge, et al. J Clin Oncol 2020

Таблица 4. НЯ при назначении бригатиниба
Table 4. Adverse events of brigatinib

НЯ, встречавшиеся с частотой более 20% в группе бригатиниба, %	Бригатиниб (n=136)		Кризотиниб (n=137)	
	Любой степени тяжести	Степень тяжести ≥3	Любой степени тяжести	Степень тяжести ≥3
Диарея	52	2	56	3
Повышенный уровень КФК в крови	46	24	17	1
Кашель	35	0	20	0
Артериальная гипертензия	32	12	8	3
Тошнота	30	2	58	3
Повышенный уровень АСТ	26	4	26	7
Повышенный уровень липазы	23	14	15	7
Повышенный уровень АЛТ	21	4	35	10
Рвота	21	1	44	2
Одышка	21	2	20	4
Наиболее распространенными НЯ степени тяжести ≥3 при приеме бригатиниба являются: повышенный уровень КФК в крови, повышенный уровень липазы и артериальная гипертензия				

Дата прекращения сбора данных: 28 июня 2019 г.
Медиана продолжительности лечения: бригатиниб – 24,3 мес, кризотиниб – 8,4 мес

Camidge, et al. J Clin Oncol 2020

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

В отличие от кризотиниба и церитиниба алектиниб не является субстратом для Р-гликопротеина и не выводится из ЦНС, концентрация препарата в ликворе и плазме практически одинаковая.

Учитывая высокую эффективность препарата у пациентов с метастазами в ЦНС, практически во всех исследованиях проводился отдельный анализ эффективности препарата у таких пациентов. Так, в исследовании ALEX медиана ВБП у пациентов с метастатическим поражением ЦНС составила 25,4 мес в группе алектиниба против 7,4 мес в группе кризотиниба, а у пациентов без метастазов в ГМ – 38,6 мес против 14,8 мес соответственно (рис. 5) [10].

Интракраниальный ответ наблюдался у 81% пациентов, получавших алектиниб, и 50% пациентов в группе кризотиниба, длительность интракраниального контроля болезни составляла 17,3 мес против 5,5 мес. Алектиниб эффективно контролировал интракраниальное течение болезни, снижая риск прогрессирования в ЦНС более чем в 4 раза. Эти данные подтверждены в исследовании, проведенном на японской популяции J-ALEX, в него были включены 43 пациента с метастазами в ГМ.

Бригатиниб также показал статистически значимое преимущество по показателю ВБП по сравнению с кризотинибом при назначении в 1-й линии терапии. В исследовании ALTA-1L медиана ВБП в группе бригатиниба составила 24 мес, а в группе кризотиниба – 11 мес. У пациентов, имевших метастазы в ГМ на этапе включения в исследование, медиана ВБП составила 24 мес в группе бригатиниба против 5,6 мес в группе кризотиниба, у пациентов без метастазов в ГМ – 24 и 13 мес соответственно. Интракраниальный ответ наблюдался у 78% в группе бригатиниба против 26% в группе кризотиниба (рис. 6).

Препарат демонстрирует высокую эффективность, при этом токсичность также довольно высокая.

Снижение дозы в связи с развитием НЯ потребовалось у 38% пациентов, получавших бригатиниб, по сравнению с 25% в группе кризотиниба (табл. 4) [11]. Наиболее распространенными НЯ 3-й степени токсичности и выше при приеме бригатиниба являются: повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) в крови, повышение уровня липазы и артериальная гипертензия.

Довольно тяжелое осложнение – пневмонит развился у 7 (5%) пациентов из 136 в группе бригатиниба по сравнению с 3 (3%) из 137 в группе кризотиниба. Обращало на себя внимание раннее развитие осложнения у пациентов в группе бригатиниба – уже в первые недели после начала приема препарата.

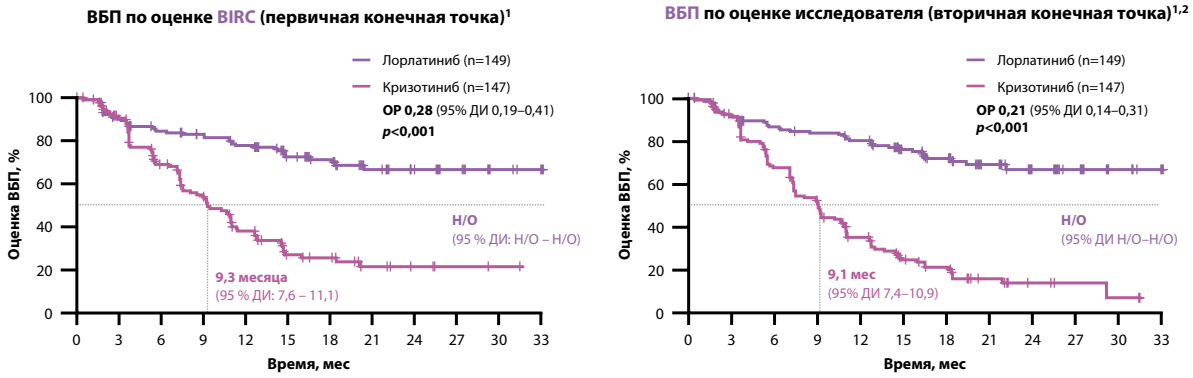
С целью снижения риска развития токсического воздействия препарата бригатиниб требуется поэтапное повышение дозы препарата: 7 дней вводного курса – в дозе 90 мг, с последующим повышением до 180 мг/сут. Требуется дополнительный мониторинг для управления рисками развития токсичности.

Лорлатиниб при назначении в 1-й линии терапии продемонстрировал статистически значимое улучшение медианы ВБП в сравнении с кризотинибом (рис. 7) [12].

Рис. 7. Эффективность лорлатиниба при назначении в 1-й линии терапии.
Fig. 7. The efficacy of lorlatinib in patients treated with the first-line therapy.

Подтвержденная ЧОО:
76% в группе лорлатиниба vs 58% в группе кризотиниба

Медиана длительности наблюдения в рукаве лорлатиниба: **18,3 мес**



Дата прекращения сбора данных: 20 марта 2020 г.

1. Shaw, et al. N Engl J Med 2020
2. Solomon, et al. ESMO 2020

Примечание. BIRC – независимый наблюдательный комитет, не осведомленный о типе лечения.

Рис. 8. Профиль резистентности кризотиниба.
Fig. 8. Crizotinib resistance profile.

Средняя IC_{50} ИТК ALK против ряда мутаций резистентности ALK[2]

Мутация *ALK*	Кризотиниб	Церитиниб	Алектиниб	Бригатиниб	Лорлатиниб
Первичная BA/F3	763,9	885,7	890,1	2774,0	11 293,8
V1	38,6	4,9	11,4	10,7	2,3
C1156Y	61,9	5,3	11,6	4,5	4,6
I1171N	130,1	8,2	397,7	26,1	49,0
I1171S	94,1	3,8	177,0	17,8	30,4
I1171T	51,4	1,7	33,6	6,1	11,5
F1174C	115,0	38,0	27,0	18,0	8,0
L1196M	339,0	9,3	117,6	26,5	34,0
L1198F	0,4	196,2	42,3	13,9	14,8
G1202R	381,6	124,4	706,6	129,5	49,9
G1202del	58,4	50,1	58,8	95,8	5,2
D1203N	116,3	35,3	27,9	34,6	11,1
E1210K	42,8	5,8	31,6	24,0	1,7
G1269A	117,0	0,4	25,0	Н/П	10,0

Мутации резистентности *ALK* развиваются у 20–30%[1,3] пациентов с распространенным *ALK* + НМРЛ при лечении кризотинибом. ИТК ALK нового поколения демонстрируют активность в отношении многих подобных мутаций резистентности[2]

1. Doebele, et al. Clin Cancer Res 2012
2. Shaw, et al. ASCO 2017
3. Lin, et al. Cancer Discov 2017

Примечание. УЧК – увеличение числа копий, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования, KRAS – онкоген крысиной саркомы Кирстена, Н/В – не выполнено.

Подтвержненная частота объективного ответа (ЧОО) в группе лорлатиниба составила 86% против 58% в группе кризотиниба. Кроме того, лорлатиниб показал статистически значимую интракраниальную активность в сравнении с кризотинибом – 82% против 23%.

Следует отметить большую частоту встречаемости НЯ 3–4-й степени тяжести при приеме лорлатиниба по сравнению с кризотинибом (72% против 56%).

При назначении лорлатиниба наблюдались НЯ, не характерные для ИТК ALK, – гиперлипидемия, когнитивные нарушения, набор массы тела, периферическая нейропатия.

Важнейшей проблемой любого варианта лекарственной терапии является развитие резистентности. В настоящее время хорошо изучен профиль резистентности кризотиниба. ИТК ALK последующих поколений позволяют преодолевать вторичные мутации ALK, развивающиеся при приеме кризотиниба (рис. 8).

Профиль резистентности ALK нового поколения менее изучен. Ряд исследований показал, что у пациентов, прошедших терапию по крайней мере одним ИТК ALK нового поколения, наиболее частая мутация резистентности – 12R/del (она выявлялась в 55% образцов тканей) [13].

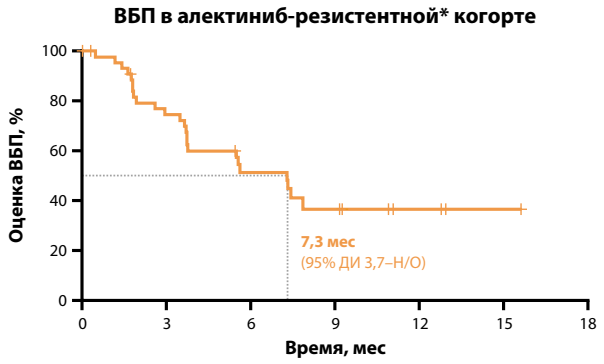
Бригатиниб продемонстрировал клиническую активность у пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ, прогрессировавших при приеме кризотиниба. Медиана ОВ при приеме бригатиниба после терапии кризотинибом составила 34,1 мес.

Важной является возможность использования бригатиниба у пациентов с резистентностью к алектинибу с предшествующим кризотинибом или без него. Так, по результатам первичного анализа исследования J-ALTA медиана ВБП составила 7,3 мес при приеме бригатиниба после прогрессирования на фоне терапии алектинибом с предшествующим кризотинибом или без него (рис. 9).

Важен тот факт, что препарат проявил также и интракраниальную активность у пациентов с резистентностью к алектинибу. Медиана интракраниальной ВБП при приеме бригатиниба у пациентов с метастазами в ЦНС на этапе

https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201344

Рис. 9. Эффективность бригатиниба в алектиниб-резистентной когорте пациентов.
Fig. 9. The efficacy of brigatinib in the alectinib-resistant cohort of patients.



Алектиниб-резистентная когорта*, %	Бригатиниб (n=47)
Подтвержденная ЧОО	**30**
ПО	0
ЧО	30

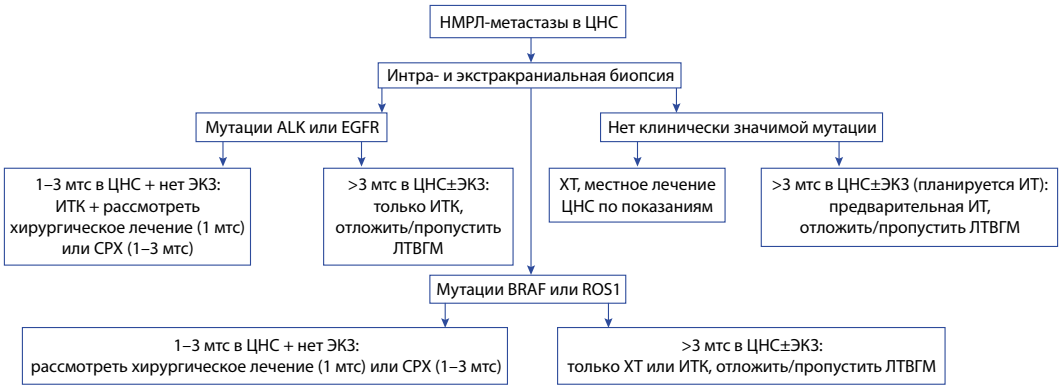
По результатам первичного анализа исследования J-ALTA была отмечена клинически значимая медиана ВБП, составившая 7,3 мес, при приеме бригатиниба после прогрессирования на фоне терапии алектинибом с или без предшествующего кризотиниба

Дата прекращения сбора данных: 26 сентября 2019 г. По оценке ННК.

Yoshida, et al. ASCO, 2020 г.

Примечание. ПО – полный ответ, ННК – независимый наблюдательный комитет, Н/О – не поддается оценке, ЧО – частичный ответ; *74% пациентов прошли предварительное лечение только алектинибом; 26% прошли предварительную терапию алектинибом и кризотинибом в любой последовательности.

Рис. 10. Выбор лечения для пациентов с НМРЛ-метастазами в ЦНС [3].
Fig. 10. The choice of treatment for patients with NSCLC metastases to the central nervous system [3].



Примечание. ЭКЗ – экстракраниальное заболевание, ИТ – иммунотерапия, СРХ – стереотаксическая радиохирургия, ЛТВГМ – лучевая терапия всего мозга, мтс – метастаз.

включения не поддавалась оценке. Подтвержденная интракраниальная ЧОО у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС на этапе включения составила 25%.

Лорлатиниб, ALK-ингибитор III поколения может применяться как в 1-й линии терапии ALK-мутированного НМРЛ, так и при развитии резистентности к ИТК I и II поколения.

Таким образом, терапия метастатического поражения ГМ у пациентов с драйверными мутациями зависит от ряда факторов, прежде всего количества метастатических очагов (рис. 10).

При опухолях, несущих драйверные мутации, если планируется применение ингибиторов ALK II поколения (алектиниб) в случае бессимптомных метастазов, радиотерапия может быть отложена до интракраниального прогрессирования.

Алектиниб является предпочтительной опцией у пациентов с ALK+ НМРЛ в 1-й линии как с поражением ГМ, так и без него.

Наличие симптомных метастазов является показанием к радиотерапии.

Если планируется применение ALK I поколения (кризотиниб) у пациентов с метастазами в ЦНС, необходимо рассмотреть возможность использования стереотаксической радиотерапии и стереотаксической радиохирургии до ИТК.

При наличии множественных мелких бессимптомных метастазов в ГМ облучение всего ГМ может быть отложено до прогрессирования только при тщательном мониторинге состояния пациента и течения его заболевания.

Следует избегать сочетание облучения всего ГМ и таргетной терапии из-за угрозы увеличения рисков нейрокогнитивных расстройств. Однако таргетная терапия должна начинаться в ближайшие 2–3 дня после хирургического удаления метастаза или завершения радиотерапии либо радиохирургии [9].

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol.* 2012;123(2):205-22. DOI:10.1007/s00401-011-0933-9
2. Fenske DCh, Price GL, Hess LM, et al. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):607-14. DOI:10.1016/j.cllc.2017.04.011
3. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) – From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:122-131.
4. Rice SR, Bentzen SM, Hanna A, et al. Prognostic models for patients with brain metastases after stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy: a validation study. *J Neurooncol.* 2018;140(2):341-9. DOI:10.1007/s11060-018-2958-6
5. Frega S, Bonanno L, Guarneri V, et al. Therapeutic perspectives for brain metastases in non-oncogene addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): Towards a less dismal future? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;128:19-29. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.05.013
6. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35:75-91.
7. Bickel U. How to Measure Drug Transport across the Blood-Brain Barrier. *NeuroRx.* 2005;2(1):15-26.
8. Li J, Wu J, Bao X, et al. Quantitative and Mechanistic Understanding of AZD1775 Penetration across Human Blood-Brain Barrier in Glioblastoma Patients Using an IVIVE-PBPK Modeling Approach. *Clin Cancer Res.* 2017;23(24):7454-66. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0983
9. Смолин А.В., Крюкова Е.В. Принципы лечения метастатического поражения головного мозга при раке легкого. В кн.: Рак легкого. Под ред. К.К. Лактионова, В.В. Бредера. 2-е изд. М., 2020 [Smolin AV, Kriukova EV. Printsipy lecheniia metastaticheskogo porazheniia golovnogo mozga pri rake legkogo. V kn.: Rak legkogo. Pod red. KK Laktionova, VV Bredera. 2-e izd. Moscow, 2020 (in Russian)].
10. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, 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. Poster Discussion – NSCLC, metastatic. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl_5):v602-v660. DOI:10.1093/annonc/mdz260
11. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-Ju, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *Clin Oncol.* 2020;38(31):3592-603. DOI:10.1200/JCO.20.00505
12. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2020;383(2):109-19. DOI:10.1056/NEJMoa2003715
13. Shaw JA, Guttery DS, Hills A, et al. Mutation Analysis of Cell-Free DNA and Single Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer Patients with High Circulating Tumor Cell Counts. *Clin Cancer Res.* 2017;23(1):88-96. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0825.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

OMNIDOCTOR.RU