

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio su ROS1 geno translokacija gydymo galimybės tirozino kinazės inhibitoriais

TREATMENT OPTIONS FOR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH ROS1 GENE TRANSLOCATION BY TYROSINE KINASE INHIBITORS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. ROS1 geno translokacija nustatoma apie 1–4 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) atvejų. ALK (anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė) ir ROS1 (ROS 1 onkogeno tirozino kinazės receptoriaus) teigiamo metastazavusio NSLPV atveju rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais (TKI). Krizotinibas – tai geriamasis pirmosios kartos ALK, ROS1 ir MET receptorių TKI, kuris tapo pirmuoju pirmaeilio ALK atžvilgiu teigiamo NSLPV gydymo standartu klinikinėje praktikoje. PROFILE 1001 tyrimo duomenimis, pacientams, sergantiems metastazavusiu ROS1 teigiamu NSLPV, bendro išgyvenamumo mediana, vartojant krizotinibą, siekia kiek daugiau nei ketverius metus. Svarbu tai, kad krizotinibas saugus vartoti ilgą laiką, o pasitaikantis nepageidaujamas poveikis yra trumpalaikis.

Reikšminiai žodžiai: ROS1, NSLPV, TKI, krizotinibas.

Summary. ROS1 (c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase) rearrangements occur in 1–4% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Tyrosine kinase inhibitor (TKI) is recommended in the first-line setting in patients with metastatic NSCLC with ROS1 and ALK (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) rearrangements. Crizotinib is an oral, first-generation ALK, ROS1 and MET receptor TKI, which become the first-line treatment in patients with ALK-positive metastatic NSCLC. In PROFILE 1001 trial, the population of ROS1-positive patients, who had administered Crizotinib, median objective survival was more than 4 years. Crizotinib is also safe for long-term administration; thus, possible side effects are short-term.

Keywords: ROS1, NSCLC, TKI, crizotinib.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir dažniausiai mirtį sukeliančių onkologinių ligų visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2018 m. nuo plaučių vėžio mirė apie 1,8 mln. mūsų planetos gyventojų – tai sudaro beveik 19 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų [1]. Lietuvoje mirštamumo nuo plaučių vėžio rodikliai taip pat išlieka aukšti. 2018 m. Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje užregistruota 1200 mirčių nuo plaučių vėžio [2]. Prognozuojama, kad 2035 m. mirčių skaičius nuo plaučių vėžio visame pasaulyje išaugs iki 3 mln. atvejų per metus [3].

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) – tai dažniausia plaučių vėžio forma, nustatoma apie 85 proc. visų atvejų [3]. Anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacija nustatoma apie 5 proc., o c-ROS onkogeno 1 receptoriaus tirozinkinazės (angl. *c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase*, ROS1) geno translokacija apie 1–4 proc. NSLPV atvejų. Dažniausiai ALK ir ROS1 genų translokacijos nustatomos, esant adenokarcinomos histolo-

giniam variantui ir labai retais atvejais sergantiesiems plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Pacientai, kuriems nustatyta ALK translokacija, yra santykinai jaunesnio amžiaus (amžiaus mediana – apie 52 metai), nerūkantys arba turintys nedidelį rūkymo stažą (<10 pakmečių) [4].

Taikinių terapija – tai sąlyginai naujas ir inovatyvus plaučių vėžio gydymo būdas, dėl kurio sumažėja onkogenų raiška navikiniame plaučių audinyje. ALK ir ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV atveju rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais (angl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI). Krizotinibas – tai geriamasis pirmosios kartos ALK, ROS1 ir hepatocitų augimo veiksnio (angl. *Hepatocyte Growth Factor*, HGF, c-Met) receptorių TKI, kuris tapo pirmuoju pirmaeilio ALK atžvilgiu teigiamo metastazavusio NSLPV gydymo standartu klinikinėje praktikoje. PROFILE 1014 klinikiniame tyrime buvo palygintas standartinės pirmos eilės chemoterapijos cisplatina arba karboplatina derinyje su pemetreksedu ir krizotinibo veiksmingumas pacientams, sergantiems ALK teigiamu metastazavusiu NSLPV. Pacientų, gydomų

Farmakoterapija

krizotinibu, palyginus su pirmos eilės chemoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 10,9 mėn., palyginus su 7,0 mėn. [5].

METASTAZAVUSIO NSLPV GYDYMAS TKI

PROFILE 1001 – tai daugiacentris, atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, trukęs trejus metus (2010–2013 m.), kuriame dalyvavo 53 tiriamieji, sergantys metastazavusiu NSLPV. Dauguma tiriamųjų buvo jaunesni nei 65 metų amžiaus, geros funkcinės būklės, niekada nerūkė vyrai ir moterys, kuriems diagnozuotas metastazavęs plaučių vėžys ir nustatytas histologinis adenokarcinomos variantas su ROS1 geno translokacija. Molekulinės citogenetikos ir atvirkštinės polimerazinės grandininės reakcijos metodais nustatytus ROS1 geno translokaciją navikiniame plaučių audinyje, ji buvo laikoma teigiama, kai geno raiška branduolyje buvo didesnė nei 15 proc. Pradiniai tyrimo duomenys parodė, kad objektyvaus atsako į gydymą dažnis siekė 72 proc., gydymo atsako mediana buvo 17,6 mėn., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 19,2 mėn. Šie duomenys patvirtino krizotinibo gydymo veiksmingumą, sergant metastazavusiu NSLPV su nustatyta ROS1 geno translokacija. 2016 m. krizotinibas buvo patvirtintas Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) bei Europos Sąjungoje (ES) kaip pirmasis gydymo standartas, nustatytas metastazavusių NSLPV su ROS1 geno translokacija. Pagal šią indikaciją krizotinibas registruotas kiek daugiau nei 70 pasaulio šalių [6].

PROFILE 1001 KLINIKINIO TYRIMO TIKSLAI

2019 m. buvo publikuoti atnaujinti PROFILE 1001 klinikinio tyrimo duomenys. Pacientams, kuriems buvo nustatytas metastazavęs NSLPV su ROS1 translokacija, skirtas gydymas krizotinibu 250 mg du kartus per parą. Gydymas tęstas iki ligos progresavimo, gyvybei pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo, mirties ar tiriamojo sprendimo nutraukti dalyvavimą tyrime. Gydymo atsakas vertintas pagal RECIST (angl. *the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijus, atliekant krūtinės ląstos, pilvo ir dubens kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą kas du gydymo kursus. Dvejus metus po baigto gydymo buvo renkami ir atnaujinami duomenys apie pacientų išgyvenamumą. Objektyvus gydymo atsako dažnio apskaičiavimas pagrįstas visiško

arba dalinio atsako į gydymą išvestine proporcija. Tyrimo metu taip pat buvo įvertinta gydymo atsako trukmė, laikotarpis iki gydymo atsako, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendrasis išgyvenamumas bei išgyvenamumas po 6, 12, 24, 36 ir 48 mėn. gydymo trukmės. Nepageidaujami poveikiai, susiję su krizotinibo vartojimu, buvo vertinami nuo pirmos vaisto dozės iki 28 dienų po paskutinės suvartotos dozės [6].

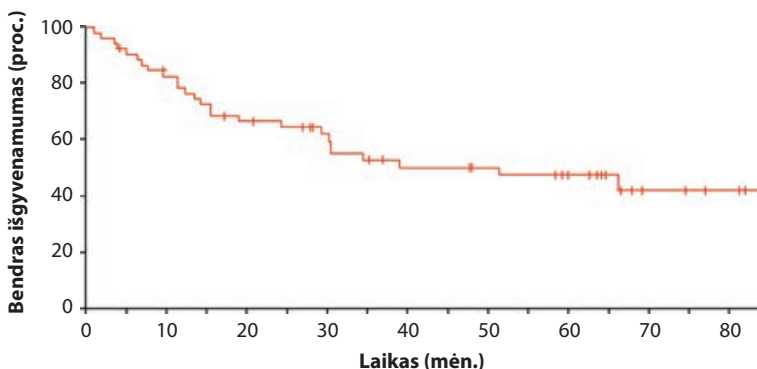
NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI IR SAUGUMAS, VARTOJANT TKI

Atnaujintais PROFILE 1001 tyrimo duomenimis, iki 2018 m. birželio mėn. beveik ketvirtadalis pacientų vis dar tęsė gydymą krizotinibu, nepaisant to, didžiajai daliai tiriamųjų – 41 (77 proc.) pacientui gydymas jau buvo nutrauktas anksčiau. Dažniausios gydymo

1 lentelė. Nepageidaujami poveikiai, vartojant krizotinibą (N=53)

Nepageidaujamas poveikis	Bet kokio laipsnio nepageidaujamas poveikis, n (proc.)	3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, n (proc.)
Regos pablogėjimas	46 (87)	0 (0)
Pykinimas	27 (51)	1 (2)
Edema	25 (47)	0 (0)
Viduriavimas	24 (45)	0 (0)
Vėmimas	20 (38)	2 (4)
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	19 (36)	2 (4)
Vidurių pūtimas	18 (34)	0 (0)
Bradikardija	11 (21)	0 (0)
Šleikštulys	11 (21)	0 (0)
Galvos svaigimas	10 (19)	0 (0)
Nemalonus skonis burnoje	10 (19)	0 (0)
Hipofosfatemija	9 (17)	8 (15)
Sumažėjęs apetitas	8 (15)	1 (2)
Neutropenija	8 (15)	5 (9)
Išbėrimai	7 (13)	0 (0)
Bet kuris	53 (100)	19 (36)

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; n – atvejo dažnis.



Pav. Bendrasis pacientų išgyvenamumas, sergant ROS1 teigiamu metastazavusiu nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu, skiriant gydymą krizotinibu

nutraukimo priežastys: 45 proc. – ligos progresavimas, 15 proc. – klinikinis būklės pablogėjimas be objektyvių ligos progresavimo požymių, 11 proc. – paciento pasitraukimas iš tyrimo savo noru, 4 proc. – kompensuojamojo vaisto atsiradimas šalies rinkoje, 2 proc. – mirtis. Gydomo trukmės mediana žymiai prailgėjo, palyginus su pradiniais tyrimo duomenimis – nuo 14,8 mėn. iki 22,4 mėn. Visi tiriamieji patyrė bent vieną nepageidaujamą poveikį, kurių dauguma lengvi ir nutraukti ilgalaikio gydymo krizotininbu neprireikė. Per visą tyrimo laikotarpį 4 ir 5 laipsnio nepageidaujamų poveikių nebuvo užregistruota. Apibendrinus klinikinio tyrimo rezultatus, galima teigti, kad krizotininbas yra pakankamai ištirtas ir saugus vartoti ilgalaikiam gydymui. Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami poveikiai pateikiami 1 lentelėje [6].

ATNAUJINTI PROFILE 1001 TYRIMO DUOMENYS

PROFILE 1001 tyrimo metu krizotininbas skirtas kaip standartinis gydymas pacientams, sergantiems ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV. Daugiau nei po trejų metų nuo tyrimo pradžios atlikta atnaujintų duomenų analizė parodė prailgėjusį pacientų išgyvenamumą, palyginus su pradiniais tyrimo duomenimis. Pacientų išgyvenamumo mediana išaugo iki 51,4 mėn. (pav.), o 51 proc. tiriamųjų nustatyta 48 mėn. bendrojo išgyvenamumo trukmė. Pradinė duomenų analizė buvo atlikta po 16,4 mėn. stebėsenos. Objektyvaus atsako į gydymą dažnis siekė 72 proc. (95 proc. PI, 58–84 proc.), o išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 19,2 mėn. (95 proc. PI, 14,4 mėn. – viršutinė riba nepasiekta), kai 50 proc. tiriamųjų vis dar buvo stebimi dėl ligos progresavimo. Atnaujintų duomenų analizė buvo atlikta po 62,6 mėn. stebėsenos (2 lentelė). Objektyvaus atsako į gydymą dažnis ir vidutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo panašūs į pradinius duomenis, t. y. atitinkamai 72 proc. (95 proc. PI, 58–83 proc.) ir 19,3 mėn. (95 proc. PI, 15,2–39,1 mėn.), kai 15 proc. tiriamųjų vis dar buvo stebimi dėl ligos progresavimo. Svarbu pabrėžti tai, kad atnaujintoje PROFILE 1001 tyrimo duomenų analizėje gydymo atsako trukmės mediana buvo ilgesnė – atitinkamai 24,7 mėn. (95 proc. PI, 15,2–45,3 mėn.) ir 17,6 mėn. nei analizuojant pradinius tyrimo duomenis (95 proc. PI, 14,5 mėn. – viršutinė riba nepasiekta) [6].

EUROPOS ONKOLOGŲ DRAUGIJOS GAIRĖS

2019 m. ESMO (angl. *European Society for Medical Oncology*) pateiktose klinikinės praktikos rekomendacijose apžvelgiami naujausi ir reikšmingiausi klinikiniai tyrimai, kurių pagrindu pateikiamos tolesnės ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV gydymo indikacijos. Prospektyvinio II fazės prancūzų ir retrospektyvinio EUROS1 klinikinio tyrimų imtys yra gana mažos – tyrimuose dalyvavo apie 30 pacientų, sergančių ROS1

2 lentelė. Pacientų bendrojo išgyvenamumo duomenys

Reikšmė	Pacientai, sergantys ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV (N=53)
Mirtys, n (proc.)	26 (49)
Bendrojo išgyvenamumo mediana, mėn. (95 proc. PI)	51,4 (29,3 – viršutinė riba nepasiekta)
Atnaujintų duomenų mediana, mėn. (95 proc. PI)	62,6 (58,2–66,6)
Išgyvenamumo tikimybė, proc. (95 proc. PI):	
6 mėn.	91 (79–96)
12 mėn.	79 (65–88)
24 mėn.	67 (52–78)
36 mėn.	53 (38–66)
48 mėn.	51 (36–64)

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; NSLPV – nesmulkių ląstelių plaučių vėžys; mėn. – mėnesiai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai.

teigiamo metastazavusio NSLPV, kurie pirmajam gydymui vartojo krizotininbą. Nepaisant to, pradiniai tyrimo duomenų rezultatai daug žadantys: išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai buvo 10,0 ir 9,1 mėn., o objektyvus atsako dažnis – 72 ir 80 proc. [7, 8]. Rytų Azijoje atliktas kur kas didesnės imties II fazės mokslinis tyrimas, kuriame dalyvavo 127 pacientai, sergantys ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV. Pacientų pirmajam gydymui buvo taikyta chemoterapija, po kurios, ligai progresuojant, skirtas krizotininbas. Visiems tiriamiesiems krizotininbas buvo skirtas pirmą kartą, pacientai iki tyrimo pradžios nebuvo gydyti kitais TKI. Išanalizavus duomenis, nustatyta išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 13,4 mėn. [9]

Ceritinibis yra selektyvus ALK inhibitorius, kuris taip pat slopina ir ROS1 geno ekspresiją. Korėjoje atliktame II fazės tyrime dalyvavo 32 pacientai, sergantys ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV, kuriems gydyti buvo skirtas ceritinibis po 750 mg per parą [10]. Tarp pacientų, kurie anksčiau nebuvo vartoję krizotininbą, objektyvaus atsako dažnis buvo 67 proc., o ligos kontrolės dažnis – 87 proc. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 9,3 mėn. visose tiriamųjų grupėse. Pacientų, kurie anksčiau nebuvo vartoję krizotininbą, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana žymiai skyrėsi ir siekė 19,3 mėn. Dviem pacientams, kurie anksčiau vartojo krizotininbą, toliau skiriant ceritinibą, klinikinio atsako į gydymą nepastebėta. Iiklinikinių tyrimų duomenimis, brigatinibas, lorlatinibas, repotrektinibas ir entrektinibas taip pat slopina ROS1 geno raišką, tačiau duomenys riboti, todėl būtini išsamūs moksliniai tyrimai [11].

ESMO rekomendacijos dėl ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV gydymo [12]:

- Pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV su ROS1 geno translokacija, pirmos eilės gydymui rekomenduojama skirti krizotininbą.

- Pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV su ROS1 geno translokacija, kurie nebuvo gydyti krizotinibu, antros eilės gydymui rekomenduojamas ceritinibas.
- Pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV su ROS1 geno translokacija, kuriems pirmos eilės gydymui buvo skirtas krizotinibas, antros eilės gydymui rekomenduojama chemoterapija platinos pagrindu arba įtraukimas į klinikinius tyrimus, kuriuose skiriami naujos kartos TKI.

APIBENDRINIMAS

Pacientų, sergančių išmesti ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV, gydymo pagrindas yra TKI. Šiuo metu daugiausiai ištirtas ir plačiausiai klinikinėje praktikoje vartojamas TKI – krizotinibas. Apibendrinus PROFILE 1001 klinikinio tyrimo duomenis, galima teigti, kad krizotinibas žymiai pagerino bendrąjį pacientų išgyvenamumą. Svarbu pabrėžti tai, kad pasitaikęs nepageidaujamas poveikis buvo minimalus ir nereikalaujantis visiško krizotinibo nutraukimo, todėl vaistas nuodugnai ištirtas ir saugus vartoti ilgą laikotarpį. Šiuo metu ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV pirmaeiliam gydymui krizotinibas registruotas JAV ir ES. Lietuvoje šis vaistas kompensuojamas tik ALK teigiamam NSLPV gydyti, tačiau greitu laiku tikimasi praplėsti indikacijų sąrašą ir Lietuvos rinkoje.

LITERATŪRA

1. The International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data. 2018. Available at: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. Higienos institutas. Statistinių duomenų apie mirties priežastis paieškos priemonė. 2018. Available at: http://hi.lt/lt/paieskos_priemone.html
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*. 2016; 4(8):150.
4. Iwama E, Okamoto I, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. *Oncotargets Ther*. 2014; 7:375-85.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2167-77.
6. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019; 30(7):1121-6.
7. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, Perol M, Barlesi F, Monnet JO, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSE phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(Suppl):abstr. 8065.
8. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015; 33(9):992-9.
9. Goto K, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II study of crizotinib in east Asian patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2016; 34(Suppl):abstr. 9022.
10. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017; 35(23):2613-8.
11. Cho BC, Drilon AE, Doebele RC, Kim DW, Lee J, Lin JJ, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J Clin Oncol*. 2019; 37(Suppl):abstr. 9011.
12. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EE, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(5):863-70.