

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ALK-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян[✉], А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, И. А. Лейман,
М. А. Гаппоева, В. Н. Витковская, К. Д. Иозефи

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости мужского населения. Ежегодно в мире РЛ диагностируется более чем у 1,8 миллиона человек и остается основной причиной смертности от злокачественных новообразований как в развивающихся, так и в развитых странах, а 5-летняя выживаемость, достигающая 19 % вызывает разочарование. Подобные неудовлетворительные исходы объясняются многими факторами, включая диагностику РЛ на поздней стадии, когда излечение остается редким при доступных на сегодняшний день методах лечения. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с хромосомной перестройкой киназы анапластической лимфомы (ALK) чувствителен к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ). Опухолевые клетки, содержащие слияние ALK, чувствительны к ингибиторам ТКИ – таргетным препаратам, которые существенно улучшили результаты лечения больных ALK-позитивным НМРЛ, половина из которых выживают более 6,8 года после установления диагноза. Количество пациентов с ALK-позитивным НМРЛ варьируется, так ALK реаранжировки обнаруживаются примерно в 3–7 % аденокарцином легкого, что составляет до 60 000 новых случаев заболевания ежегодно во всем мире. ALK-позитивный НМРЛ наблюдается почти исключительно при аденокарциномах, ассоциированных с лицами более молодого возраста, мужского пола и никогда не курившими или курившими мало. Больным ALK-позитивным НМРЛ I–III стадии показано лечение аналогичное пациентам с НМРЛ дикого типа, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию или мультимодальное лечение в зависимости от стадии опухолевого процесса. В последние десятилетия разработано несколько ALK ТКИ и среди них алектиниб, который в настоящее время является препаратом выбора первой линии терапии больных, не получавших лечения. Изучение механизмов резистентности привело к разработке ингибиторов ALK следующего поколения, которые лучше проникают в центральную нервную систему, активно воздействуя на метастазы в головном мозге. Данный обзор освещает современное состояние и перспективы развития терапии ALK-позитивного НМРЛ.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, киназа анапластической лимфомы (ALK) алектиниб, бригатиниб, кризотиниб, лорлатиниб, церитиниб

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д. Современное лечение ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2):41-51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>

Статья поступила в редакцию 25.02.2022; одобрена после рецензирования 06.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д., 2022

MODERN TREATMENT OF ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, E. A. Mirzoyan✉, A. G. Milakin, O. N. Stateshny, I. A. Leyman, M. A. Gappoeva, V. N. Vitkovskaya, K. D. Iozefi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Lung cancer (LC) takes the first place in the structure of overall oncology in males. More than 1.8 million of new cases of lung cancer (LC) are registered each year worldwide. LC is the leading cause of cancer death in both developing and developed countries, and the 5-years survival rate is as low as 19 %. Many factors explain such unsatisfactory outcomes, including the LC diagnosis at an advanced stage, when the currently available treatments can rarely provide cure. Non-small cell lung cancer (NSCLC) with chromosomal rearrangement of anaplastic lymphoma kinase (ALK) is sensitive to targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Tumor cells containing ALK fusion are sensitive to TKIs – targeted drugs that have significantly improved the results of treatment of patients with ALK-positive NSCLC, half of whom survive more than 6.8 years after diagnosis. The number of patients with ALK-positive NSCLC varies, so ALK rearrangements are detected in about 3–7 % of lung adenocarcinomas, which accounts for up to 60.000 new cases of the disease annually worldwide. ALK-positive NSCLC is observed almost exclusively in adenocarcinomas associated with persons of younger age, male and never smoked or smoked a little. Patients with ALK-positive stage I–III NSCLC are shown treatment similar to patients with wild-type NSCLC, including surgery, radiation therapy, chemotherapy or multimodal treatment, depending on the stage of the tumor process. Numerous ALK TKIs have been developed in recent years, including alectinib, which is the current preferred first-line agent for patients who haven't received therapy. The study of the mechanisms of resistance has led to the development of next-generation ALK inhibitors that better penetrate the central nervous system, actively affecting brain metastases. This review highlights the current state and prospects for the development of ALK-positive NSCLC therapy.

Keywords:

non-small cell lung cancer, anaplastic lymphoma kinase (ALK), alectinib, brigatinib, crizotinib, lorlatinib, ceritinib

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leyman I. A., Gappoeva M. A., Vitkovskaya V. N., Iozefi K. D. Modern treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 41-51. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>

The article was submitted 25.02.2022; approved after reviewing 06.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые описанное в 2007 г. слияние гена EML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4) с геном ALK (anaplastic lymphoma kinase), представляет собой хромосомные инверсии, приводящие к конститутивной онкогенной активации. Было установлено, что в небольшом проценте опухолей НМРЛ (3–7 %) присутствует транслокация EML4-ALK [1]. Опухолевые клетки, содержащие слияние ALK, чувствительны к ингибиторам тирозинкиназы (ТКИ), таргетным препаратам, которые существенно улучшили результаты лечения больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), половина из которых выживают более 6,8 года после установления диагноза [2].

Количество пациентов с ALK-позитивным НМРЛ варьируется [3], так ALK реаранжировки обнаруживаются примерно в 3–7 % аденокарцином легкого, что составляет до 60 000 новых случаев заболевания ежегодно во всем мире [4]. Данный показатель одинаков как среди населения Запада (3,4 %), так и Востока. ALK-позитивный НМРЛ наблюдается почти исключительно при аденокарциномах, ассоциированных с лицами более молодого возраста (средний возраст 52 г.), мужского пола и никогда не курившими или курившими мало [3].

Больным ALK-позитивным НМРЛ I–III стадии показано лечение аналогичное пациентам с НМРЛ дикого типа, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию или мультимодальное лечение в зависимости от стадии опухолевого процесса. Какую роль будут играть тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) у больных на ранних стадиях заболевания еще предстоит установить. Для пациентов с ранее не леченым метастатическими ALK-мутантным НМРЛ доступны разнообразные ТКИ (табл. 1). Со временем неизбежно возникает лекарственная устойчивость, что привело к разработке более сильнодействующих ALK ТКИ следующего поколения (табл. 2).

Диагностика слияния ALK

Все больные метастатической аденокарциномой легкого должны тестироваться на наличие ALK слияния [5] с использованием флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), иммуногистохимического исследования (ИГХИ) или секвенирования следующего поколения (NGS) [6]. FISH является золотым стандартом для обнаружения реаран-

жировки ALK и использует красные и зеленые зонды для гибридизации с любой стороны точки разрывов транслокации ALK. Данные зонды либо накладываются друг на друга, формируя желтый сигнал для образцов дикого типа, либо проявляются независимыми красными и зелеными сигналами, если присутствует мутация слияния [6].

Альтернативой FISH является ИГХИ, использующее моноклональные антитела к онкогену ALK слияния. NGS выполняется с извлечением геномной ДНК из опухолевых клеток с помощью зондов, нацеленных на опухоль-специфические гены, используя либо плазму, либо опухолевую ткань [7]. Сравнивая три метода между собой, следует отметить, что ИГХИ имеет наибольший положительный показатель – 94,5 %, NGS – 92,7 %, за которым следует FISH – 82,4 % [6].

Ингибиторы тирозинкиназы Кризотиниб

Кризотиниб – первый разработанный ТКИ ALK слияния. Протокол PROFILE 1007 представляет собой клиническое исследование 3 фазы, включившее 347 пациентов с ALK-мутантным НМРЛ, в котором сравнивался кризотиниб с химиотерапией у больных, ранее получавших химиотерапию (табл. 1). Кризотиниб продемонстрировал улучшение уровня частоты объективного ответа (ORR): 65 % против 20 % ($p < 0,001$), выживаемости без прогрессирования (PFS): 7,7 мес. против 3 мес. ($p < 0,001$) и качества жизни [4]. В исследовании 3 фазы PROFILE 1014 сравнивавшем кризотиниб с химиотерапией в первой линии у 343 пациентов, кризотиниб продемонстрировал улучшение ORR до 74 % против 45 % ($p < 0,001$) и PFS до 10,9 мес. против 7,0 мес. ($p < 0,001$) [8]. Разницы в общей выживаемости (ОВ) в обоих исследованиях не выявлено [4; 8]. Приведенные исследования определили роль кризотиниба как стандарта первой линии терапии.

Гастроинтестинальная токсичность является наиболее распространенной неблагоприятной побочной реакцией на кризотиниб с диареей любой степени в 61 % случаев, а 3 или 4 степени в 22 %; рвотой у 46 % и запором у 43 % пациентов. Нарушения функции печени 3 или 4 степени, контролируемые каждые 2 недели в течение первых 2 мес. и далее периодически наблюдались у 14 % пациентов. Кардиотоксичность проявлялась брадикардией и удлинением интервала QT. Нарушения

зрения наблюдались у 71 % пациентов, но только у 1 % были 3 степени или выше [9].

Кризотиниб практически неэффективен при метастазах аденокарциномы легкого в центральную нервную систему (ЦНС), с частотой ответа, едва достигающей 7 % [10]. Головной мозг является наиболее распространенным местом прогрессирования заболевания у пациентов, получающих кризотиниб. Кризотиниб является известным субстратом р-гликопротеинового насоса оттока препарата, ограничивающим его накопление в ЦНС [11]. Отсутствие эффективного воздействия при поражении ЦНС стимулировало разработку ингибиторов нового поколения.

Церитиниб

Церитиниб является ингибитором ALK второго поколения с активностью в отношении IGF-R1, IR и ROS-1. Препарат обладает активностью в отношении кризотиниб-резистентного НМРЛ, так как нацелен на мутации резистентности, такие как L119M и G1269A, а также I1171T и S1206Y. Церитиниб лучше проникает через гематоэнцефалический барьер [12].

Церитиниб одобрен как для терапии не леченых, так и резистентных к кризотинибу больных. Исследование по протоколу ASCEND-5 продемонстрировало преимущество назначения церитини-

ба по сравнению с химиотерапией третьей линии у 231 пациента, предварительно получавших химиотерапию на основе платины и кризотиниба [13]. Протокол ASCEND-4 сравнил церитиниб с химиотерапией у 376 больных, не получавших лечения, в том числе с бессимптомными метастазами в головной мозг. Медиана PFS в группе церитиниба составила 16,6 мес. против 8,1 мес. в группе химиотерапии ($p < 0,00001$) (табл. 1) [14]. Ни протокол ASCEND-4, ни ASCEND-5 не показали улучшения показателей ОВ. Плохая переносимость церитиниба и более высокая эффективность алектиниба препятствовали широкому его применению [15].

Какова роль церитиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ резистентного к алектинибу еще предстоит выяснить. Клиническое исследование ASCEND-9, изучающее эффективность назначения церитиниба больным, которые прогрессировали на алектинибе, демонстрирует ORR равный 25 % и уровень контроля заболевания (DCR) – 70 % [16].

Церитиниб обладает отличной активностью в отношении метастазов в ЦНС с частотой ответа на терапию, достигающей 72 % [17]. Несмотря на высокую активность, медиана PFS больных с метастазами в головной мозг, получавших церитиниб, оказалась короче, чем пациентов, которые не получали данного препарата: 10,7 мес. против 26,3 мес., соответственно [14]. Тем не менее, изучение эффективности

Таблица 1. ALK ТКИ в таргетной терапии первой линии ALK-мутантного НМРЛ

Протокол.	Препарат	Группы	N	ORR, %	p	PFS мес.	p	ОВ Мес.	p
PROFILE 1014 [9]	Кризотиниб	Кризотиниб	172	74	< 0,001	10,9	< 0,001	-	0,097
		ХТ	171	45		7,0		47,5	
ASCEND-4 [14]	Церитиниб	Церитиниб	189	72,5	< 0,01	16,6	< 0,00001	-	0,056
		ХТ	187	26,7		8,1		26,2	
J-ALEX [22]	Алектиниб	Алектиниб	103	92	0,072	34,1	< 0,0001	НД	-
		Кризотиниб	104	79		10,2		НД	
ALEX [20]	Алектиниб	Алектиниб	152	83	0,0936	34,8	< 0,001	-	-
		Кризотиниб	151	75,5		10,9		-	
ALESIA [23]	Алектиниб	Алектиниб	125	91	< 0,01	НД	< 0,0001	-	-
		Кризотиниб	62	77		11,1		-	
ALTA-1L [25]	Бригатиниб	Бригатиниб	137	71	-	НД	-	-	-
		Кризотиниб	138	60		9,8		-	

Примечание: N – количество больных, включенных в исследование; ORR (objective response rate) – уровень объективного ответа; PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; НД – не достигнута.

и безопасности церитиниба у пациентов с метастазами в головной мозг продолжается в рамках исследования 2-й фазы ASCEND-7 [NCT01828112] [18].

При лечении церитинибом токсичность 3-й или 4-й степени наблюдается у 78 % больных [14]. Гастроинтестинальная токсичность разной степени тяжести отмечается наиболее часто, а именно: диарея в 85 %, тошнота в 69 %, рвота в 66 % и боли в животе в 25 % наблюдений. Более, чем у 70 % больных имеет место нарушение функциональных показателей печени 3 или более высокой степени, клинически проявлявшейся выраженной анорексией, астенией и усталостью [14]. Плохая переносимость рекомендуемой дозы церитиниба 750 мг один раз в день натощак препятствовала его приему [15]. Новая более низкая доза, одобренная FDA, равная 450 мг принимаемая во время еды, улучшила переносимость данной побочной реакции [19].

Алектиниб

Алектиниб является ингибитором ALK второго поколения, который благодаря своей высокой эффективности и превосходному профилю безопасности стал препаратом выбора для первой линии таргетной терапии метастатического ALK-положительного НМРЛ. Не будучи субстратом транспортера оттока р-гликопротеина алектиниб способен проникать в ЦНС [20].

В мировом клиническом исследовании 3 фазы ALEX 303 не леченых больных рандомизированы для таргетной терапии первой линии алектинибом или кризотинибом [20]. Медиана PFS в группе алектиниба достигла 35 мес. против 11 мес. в группе кризотиниба (HR = 0,43, $p < 0,001$) [21]. Аналогичные результаты получены у 207 японских пациентов, включенных в протокол J-ALEX [22], а также в третьем более позднем исследовании 3 фазы ALESIA [23], сравнившем эффективность алектиниба с кризотинибом у больных азиатских стран. Перечисленные исследования сделали алектиниб препаратом выбора для таргетной терапии первой линии (табл. 1).

Кроме того, алектиниб играет важную роль в лечении больных, у которых заболевание прогрессировало при приеме кризотиниба, или отмечена непереносимость последнего препарата. В исследовании 3 фазы ALUR 107 пациентов, ранее получавших химиотерапию и кризотиниб, были сформированы группы для терапии алектинибом или химиотерапии. Медиана PFS в группе таргетной терапии составила 7,1 мес. по сравнению с 1,6 мес. в группе химиотерапии (HR = 0,32, $p < 0,01$) [24].

Превосходная активность алектиниба при метастазах в ЦНС последовательно продемонстрирована во всех исследованиях. В протоколе ALEX время до прогрессирования метастазов

Таблица 2. ALK ТКИ в последующих линиях таргетной терапии ранее леченого ALK-позитивного НМРЛ

Протокол	Препарат	Предыдущее лечение	Группы	N	ORR (%)	p	PFS Мес.	p
PROFILE 1007 [4]	Кризотиниб	ХТ	Кризотиниб	173	65	< 0,001	7,7	< 0,001
			ХТ	174	20		3,0	
ASCEND 5 [38]	Церитиниб	Кризотиниб и/или ХТ	Церитиниб	115	39	< 0,01	5,4	< 0,01
			ХТ	116	7		1,6	
ALUR [24]	Алектиниб	ХТ и Кризотиниб	Алектиниб	72	37,5	< 0,01	7,1	< 0,001
			ХТ	35	3		1,6	
ALTA [26]	Бригатиниб	Кризотиниб	Н Доза	112	48	-	9,2	-
			В Доза	110	53		16,7	
Solomon et al. 2018 [31]	Лорлатиниб	Кризотиниб 2 ТКИ ALK 3 ТКИ ALK	Лорлатиниб	59	НД	-	-	-
			Лорлатиниб	198	7,3		-	
ASCEND 9 [16]	Церитиниб	Алектиниб ± Кризотиниб	Лорлатиниб	111	6,9	-	-	-
			Церитиниб	20	25		3,7	

Примечание: N – количество больных, включенных в исследование; ORR (objective response rate) – уровень объективного ответа; PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования; НД – не достигнута.

в ЦНС оказалось существенно продолжительнее в группе алектиниба по сравнению с группой кризотиниба ($HR = 0,16$, $p < 0,001$) [20]. У 16 пациентов с исходным метастатическим поражением ЦНС, получавших алектиниб, ответы на таргетную терапию достигнуты в 75 % наблюдений. Следовательно, многие больные с метастазами в головной мозг могут лечиться только ТКИ без локального воздействия: хирургического вмешательства и/или лучевой терапии.

Как отмечено выше алектиниб переносится намного лучше, чем кризотиниб, с токсичностью 3–5 степени примерно у 40 % пациентов [20; 24]. Профиль побочных неблагоприятных явлений включает: анемию в 20 %, тошноту в 14 %, диарею в 12 %, рвоту в 7 % и повышенный уровень билирубина в 15 %. Алектиниб вызывает миалгии в 16 % наблюдений в связи с чем уровни креатинкиназы (КК) контролируются каждые 2 недели в течение первого месяца терапии. Реже в 5 % отмечается фотосенсибилизация [20].

Бригатиниб

Бригатиниб – пероральный ТКИ второго поколения, который способен преодолевать несколько мутаций резистентности к кризотинибу. Бригатиниб показан для таргетной терапии ALK-позитивного НМРЛ у больных с прогрессированием заболевания на фоне приема кризотиниба, кроме того, продолжаются исследования по его назначению в первой линии.

В исследовании ALTA-1L 275 не леченых больных распределены на группы для терапии бригатинибом или кризотинибом. После 12 мес. последующего наблюдения PFS в группе бригатиниба составила 67 % против 43 % в группе кризотиниба ($HR = 0,49$, $p < 0,001$) [25]. ОВ в протоколах таргетной терапии первой линии ещё не изучена. Нет исследований, сравнивающих эффективность бригатиниба с алектинибом у не леченых больных. Вместе с тем применение бригатиниба считается перспективным у пациентов рефрактерных к кризотинибу с медианой PFS 16,7 мес. в недавнем исследовании 2 фазы [26]. Имеются данные, подтверждающие, что применение бригатиниба во время прогрессирования на алектинибе улучшает медиану PFS с 4,4 до 6,6 мес. [27; 28].

Бригатиниб проявил превосходную активность у 78 % пациентов с измеримыми метастазами в головной мозг при таргетной терапии первой линии.

Обновленные результаты исследования 2 фазы показали, что рефрактерные к кризотинибу больные с измеримыми поражениями ЦНС достигли уровня объективного ответа 67 % с медианой PFS 18,4 мес. [29].

В протоколе ALTA-1L неблагоприятные побочные явления 3 и более высокой степени имели место в 61 % наблюдений за 136 больными, получавшими бригатиниб [25]. Как и другие ингибиторы ALK бригатиниб характеризуется наиболее частыми гастроинтестинальными нежелательными побочными явлениями любой степени тяжести в 49 %, повышенной креатининкиназой в 39 % и аламинотрансферазой (АЛТ) в 19 % [25]. Также наблюдается повышение уровня амилазы в 19 % и липазы в 14 % наблюдений, и кардиотоксичность в виде брадикардии [25]. Артериальное давление следует контролировать до начала приема бригатиниба и далее ежемесячно, поскольку артериальная гипертензия наблюдается у 23 % больных [30].

Отличительной особенностью бригатиниба является возможность острого развития тяжелой легочной токсичности. Нежелательное побочное явление, как правило, возникает в течение 24–48 часов после начала терапии, клинически манифестирует одышкой, снижением сатурации кислорода, а рентгенологически проявляется помутнением в виде «матового стекла» и интерстициальными затемнениями [12]. Описанная реакция развивается у 3–6 % больных и, вероятно, чаще встречается у пациентов ранее леченных кризотинибом, и зависит от дозы [12; 25; 26]. У больных с вновь появившимися или ухудшающимися респираторными симптомами следует провести срочную диагностику для исключения пневмонита, а при его подтверждении бригатиниб следует отменить [30].

Лорлатиниб

Лорлатиниб является селективным ингибитором ALK и ROS1 третьего поколения [1], который демонстрирует ORR в 57 % у больных с мутацией G1202R, как правило, обнаруживаемой после применения ингибиторов ALK второго поколения.

Современное исследование 2 фазы проведено в группе из 228 больных ALK-позитивным НМРЛ, ранее перенесших многокомпонентное лечение. Клинический статус варьировался в зависимости от предшествующей терапии ТКИ. Пациенты, получавшие только кризотиниб, продемонстрировали ORR равный 69 %. Медиана PFS не была

достигнута. Больные, получившие таргетную терапию двумя или более ALK ТКИ, имели ORR равный 39 % с медианой PFS – 6,9 мес. [31].

Продолжающееся исследование 3 фазы по протоколу «CROWN» [NCT03052608] рандомизирует больных не леченным ALK-позитивным НМРЛ либо в группу для терапии лорлатинибом, либо в группу терапии кризотинибом в первой линии [32]. Французское исследование LORLATU [NCT 02327477] изучает последовательность терапии у больных, получающих лорлатиниб [33]. Исследований, сравнивающих лорлатиниб с химиотерапией при резистентном к алектинибу НМРЛ, ещё не проводилось.

Соотношение концентрации лорлатиниба в спинномозговой жидкости и плазме крови в ранних исследованиях составило 0,75, что подтверждает значительное проникновение препарата в ЦНС. У больных с исходными метастазами в головной мозг, ранее принимавших, по крайней мере, один ALK ТКИ, частота объективного ответа составила 63 %, а медиана продолжительности ответа на лечение 14,5 мес. [33].

Выраженная гиперлипидемия 3–4 степени наблюдается у 31 % больных, при которой 81 % пациентов нуждаются в гиполипидемической терапии [34]. Периферические отеки отмечены у 43 % пациентов в сочетании с периферической нейропатией у 30 %. Неврологические расстройства имеют место у 39 % пациентов, включая изменение когнитивных функций в 23 %, настроения в 22 % и речи в 8 %. Большинство когнитивных расстройств оказались умеренными и легко обратимыми при снижении дозы [34].

Энсартиниб (X-396) является новым ТКИ, обладающим активностью в отношении ALK и ROS1 мутаций резистентности к кризотинибу, таких как L1196M и C1156Y [35]. В недавнем исследовании ORR составил 60 % при медиане PFS 26,2 мес. [35]. Препарат проявляет активность у пациентов, ранее получавших ALK ТКИ второго поколения с ORR = 23 %, а также у больных, которые ранее получали от 2 до 5 различных схем таргетной терапии ALK ТКИ. Уровень ответа метастазов в головной мозг достигающий 64 % и уровень контроля заболевания равный 92,9 % следует признать особенно многообещающими [35]. Клиническое исследование 3 фазы по протоколу eXalt3 [NCT02767804], в настоящее время сравнивает энсартиниб с кризотинибом [36].

Энтректиниб ещё один новый ингибитор ALK. Современное исследование 1 фазы показало, что

энтректиниб обладает высокой эффективностью у больных НМРЛ, несущим реаранжировки NTRK, ROS1 и ALK. Однако у пациентов, ранее получавших ингибиторы ALK, препарат не вызвал никаких реакций [37].

Репотрентиниб – ROS, TRK-A и ALK ингибитор следующего поколения, демонстрирует существенные предварительные результаты в клиническом исследовании Trident-1 [NCT03093116], которое ещё продолжается [38].

Механизмы резистентности

Мутации в домене ALK киназы наиболее хорошо описанный механизм резистентности к ТКИ, встречающийся у 20–36 % пациентов, получающих лечение кризотинибом и 50 % больных, получающих ТКИ ALK второго поколения [39]. Каждый ТКИ связан с индивидуальным спектром мутаций. Генетический анализ 103 биоптатов ALK-позитивных опухолей от пациентов, получавших различные ингибиторы ALK, выявил, что L1196M является наиболее распространенной мутацией, обнаруженной при резистентности к кризотинибу [39]. Мутация резистентности G1202R часто встречается после использования препаратов второго поколения, включая: церитиниб в 21 %, алектиниб в 29 % и бригатиниб в 43 % [24; 30]. Несмотря на то, что мутация G1202R создает высокую резистентность, она преодолевается лорлатинибом [39]. О резистентности к лорлатинибу мало известно.

Механизмы резистентности возникают и за пределами домена ALK киназы. Амплификация ALK происходит примерно в 10 % образцов, устойчивых к кризотинибу, либо изолированно, либо с другими мутациями. Активация обходного сигнального пути является еще одним механизмом устойчивости с активацией рецептора EGFR [40].

После того как возможности таргетной терапии исчерпаны, применяется химиотерапия с или без иммунотерапии. Применение комбинированной химиоиммунотерапии подтверждается изучением подгруппы из 111 больных НМРЛ, несущим мутации EGFR и ALK из исследования IMpower150. Комбинация карбоплатина, паклитаксела, бевацизумаба и атезолизумаба продемонстрировала улучшение PFS до 9,7 мес. по сравнению только с химиотерапией 6,1 мес. [41].

Кроме исследования IMpower150, данные, подтверждающие эффективность назначения иммунотерапии больным ALK-мутантным НМРЛ,

являются явно недостаточными. В исследованиях по иммуно- и химиоиммунотерапии у больных ALK-мутантным НМРЛ наблюдаются малоудовлетворительные результаты [42; 43]. Кроме того, экстраполяция данных по EGFR [44] приводит к проблемам безопасности проведения терапии либо ТКИ, либо иммунотерапии [45]. Тестирование на ALK должно производиться до начала химиоиммунотерапии, чтобы избежать повышенного риска токсичности.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что алектиниб в настоящее время является препаратом выбора для таргетной терапии первой линии ALK-позитивного метастатического НМРЛ [5]. Такое предпочтение основано на высокой эффективности, приемлемом профиле неблагоприятных токсических явлений и активности в отношении метастазов в ЦНС по сравнению с кризотинибом [20]. Бригатиниб, церитиниб и кризотиниб остаются вариантами таргетной терапии первой линии и рассматриваются в контексте конкретных клинических обстоятельств. Лорлатиниб следует назначать больным с прогрессированием заболевания на фоне лечения алектинибом.

Превосходная активность алектиниба и брига-тиниба способна лечить метастазы в ЦНС таргетной терапией, тем самым позволяя отсрочить или даже избежать использования лучевой терапии или хирургического вмешательства [17; 20; 26; 29]. У пациентов с прогрессированием метастазов в головной мозг на фоне лечения алектинибом рационально назначение лорлатиниба [33].

Результаты таргетной терапии брига-тинибом для достоверной оценки нуждаются в продолженном наблюдении. Энсартиниб, энтректиниб и репотректиниб продолжают изучаться в клинических исследованиях, их роль в таргетной терапии

ALK-мутантного НМРЛ также ещё предстоит определить. Необходимы дополнительные данные относительно оптимального лечения после терапии ТКИ ALK, будь то химиотерапия или химиоиммунотерапия.

В настоящее время исследуются возможности периоперационного применения ТКИ ALK. Кризотиниб изучается в неоадьювантном [NCT03088930] [46], а также в адьювантном режиме в рамках крупного, многоцентрового исследования ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Tri I) [NCT02201992] [NCT02201992] [47; 48].

Продолжающееся исследование 3 фазы ALINA изучает эффективность и безопасность назначения алектиниба по сравнению с химиотерапией на основе платины у радикально прооперированных больных IB-IIIА стадией ALK-позитивного НМРЛ в качестве адьювантной терапии [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в лечении ALK-положительного НМРЛ, достигнутый за последнее десятилетие, очевиден. Разработаны четыре ALK ингибитора, которые в настоящее время одобрены как для первой линии таргетной терапии, так и в качестве дополнительных опций доступных во время прогрессирования заболевания. ALK ингибиторы нового поколения демонстрируют отличную активность в отношении метастатического поражения ЦНС. Современные направления исследований включают разработку ALK ингибиторов следующего поколения, изучение их роли в нео- и/или адьювантной терапии и оптимальной тактики лекарственного лечения, когда имеющиеся варианты таргетной терапии уже исчерпаны.

Список источников

1. Владимирова Л. Ю., Кит О. И., Шолохова Е. А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий. 2012;(8(241)):9–22.
2. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell T, Hancock M, Bunn P, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019 Apr;14(4):691–700. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.014>
3. Hofman P. ALK in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Pathobiology, Epidemiology, Detection from Tumor Tissue and Algorithm Diagnosis in a Daily Practice. Cancers (Basel). 2017 Aug 12;9(8):107. <https://doi.org/10.3390/cancers9080107>
4. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>

5. NCCN. Non-small cell lung cancer (Version 6.2019). Доступно по: https://www.nccn.org/guidelines/category_1, Дата обращения: 04.04.2022.
6. Lin C, Shi X, Yang S, Zhao J, He Q, Jin Y, et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 May;131:62–68. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.018>
7. Supplee JG, Milan MSD, Lim LP, Potts KT, Sholl LM, Oxnard GR, et al. Sensitivity of next-generation sequencing assays detecting oncogenic fusions in plasma cell-free DNA. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:96–99. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.004>
8. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251–2258. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794>
9. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–2167. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
10. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1881–1888. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0539>
11. Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol*. 2015 May;10(5):e26–e27. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000468>
12. Dagogo-Jack I, Shaw AT, Riely GJ. Optimizing treatment for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 May;101(5):625–633. <https://doi.org/10.1002/cpt.653>
13. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874–886. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
14. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
15. Wu F, Ou S-HI. ASCEND-5: too little too late? *J Thorac Dis*. 2017 Oct;9(10):3477–3479. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.147>
16. Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci*. 2018 Sep;109(9):2863–2872. <https://doi.org/10.1111/cas.13721>
17. Crino L, Ahn M-J, De Marinis F, Groen HJM, Wakelee H, Hida T, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2866–2873. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.5936>
18. LDK378 versus chemotherapy in ALK rearranged (ALK Positive) patients previously treated with chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112>, Дата обращения: 04.04.2022.
19. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2017 Sep;12(9):1357–1367. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.005>
20. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
21. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul;14(7):1233–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.007>
22. Seto T, Nishio M, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim Y, et al. Final PFS analysis and safety data from the phase III J-ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37:9092. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025>
23. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):437–446. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30053-0)
24. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pre-

treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018 Jun 1;29(6):1409–1416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121>

25. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>

26. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>

27. Descourt R, Perol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, et al. Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: A multicentric real-world study (BRIGALK study). *Lung Cancer.* 2019 Oct;136:109–114. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)

28. Stinchcombe T, Doebele R, Wang X, Gerber D, Horn L, Camidge R. Preliminary results of single arm phase 2 trial of brigatinib in patients (pts) with progression disease (PD) after next-generation (NG) anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in ALK + non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37:9027. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9027

29. Huber R, Kim D-S, Ahn M-J, Langer C, Tiseo M, West H, et al. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36:9061. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>

30. Camidge DR, Pabani A, Miller RM, Rizvi NA, Bazhenova L. Management Strategies for Early-Onset Pulmonary Events Associated with Brigatinib. *J Thorac Oncol.* 2019 Sep;14(9):1547–1555. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.028>

31. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654–1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)

32. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>

33. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)

34. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019 Aug;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>

35. Horn L, Infante JR, Reckamp KL, Blumenschein GR, Leal TA, Waqar SN, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study. *Clin Cancer Res.* 2018 Jun 15;24(12):2771–2779. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2398>

36. Singhi EK, Horn L. Background and rationale of the eXalt3 trial investigating X-396 in the treatment of ALK+ non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2018 Aug;14(18):1781–1787. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0619>

37. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017 Apr;7(4):400–409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>

38. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. *Cancer Discov.* 2018 Oct;8(10):1227–1236. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0484>

39. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Oct;6(10):1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>

40. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012 Feb 8;4(120):120ra17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316>

41. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>

42. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)

43. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
44. Yang JC-H, Shepherd FA, Kim D-W, Lee G-W, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib Plus Durvalumab versus Osimertinib Monotherapy in EGFR T790M-Positive NSCLC following Previous EGFR TKI Therapy: CAURAL Brief Report. *J Thorac Oncol*. 2019 May;14(5):933–939. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.001>
45. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):839–844. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077>
46. Evaluating crizotinib in the neoadjuvant setting in patients with non-small cell lung cancer. Доступно по: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088930>, Дата обращения: 04.04.2022.
47. Genetic testing in screening patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer that has been or will be removed by surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). Доступно по: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738>, Дата обращения: 04.04.2022.
48. Crizotinib in treating patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer that has been removed by surgery and ALK fusion mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201992>, Дата обращения: 04.04.2022.
49. Solomon B, Ahn JS, Barlesi F, Dziadziuszko R, Nishio M, Shaw A, et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK +) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37:TPS8569. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8569

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Мирзоян Эллада Арменовна  – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Гаппоева Мадина Асланбековна – онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0783-8626>

Витковская Виктория Николаевна – онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9603-1607>

Иозефи Кристиан Дмитриевич – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Лазутин Ю. Н. – написание текста, обработка материала;

Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.