

Опыт применения кризотиниба у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого

Е.В. Реутова¹, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Л.В. Лактионова², ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru

Д.Т. Маринов¹, e-mail: marinov@bk.ru

Д.А. Перегудов¹, e-mail: peregudov79@mail.ru

Т.Н. Борисова¹, ORCID: 0000-0002-5570-684X, e-mail: tborisova111@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

Резюме

Введение. За последние годы накоплен достаточный опыт применения таргетных препаратов у ALK-позитивных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Первым препаратом, одобренным к применению, был ингибитор мультикиназного действия кризотиниб. Препарат прошел ускоренную регистрацию в США, показав неоспоримое преимущество перед стандартной химиотерапией как у нелеченных больных, так и у пациентов, получивших ранее цитостатическую терапию. Приобретенная резистентность к кризотинибу практически у половины больных манифестирует метастазированием в головной мозг, что требует локального контроля и/или назначения ингибиторов ALK следующего поколения – церитиниба или алектиниба. Как показывает практика, именно последовательная таргетная терапия после прогрессирования на кризотинибе с применением ингибиторов ALK следующих поколений с более широким спектром противоопухолевой активности и проникающих через гематоэнцефалический барьер способствует значительному улучшению общей выживаемости этих пациентов. Впоследствии оказалось, что препараты второго поколения – церитиниб и, в особенности, алектиниб при назначении их в первой линии демонстрируют более впечатляющие результаты и в настоящее время в клинических рекомендациях потеснили кризотиниб. В Российской Федерации кризотиниб долгое время оставался единственным таргетным препаратом для лечения ALK-позитивных больных.

Материал и методы. Мы в своей работе проанализировали результаты лечения кризотинибом 104 пациентов с транслокацией в гене ALK. Препарат назначался в стандартной дозе 250 мг внутрь 2 р/сут. Лечение продолжалось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности.

Результаты. Объективный ответ составил 56,8%. Медиана времени до прогрессирования – 13 мес., медиана общей выживаемости – 46 мес.

Заключение. Полученные данные согласуются с опубликованными ранее и свидетельствуют об эффективности препарата в сравнении с имевшимся ранее универсальным стандартом – комбинированной химиотерапией.

Ключевые слова: транслокация ALK, немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, кризотиниб

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионова Л.В., Маринов Д.Т., Перегудов Д.А., Борисова Т.Н. Опыт применения кризотиниба у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет.* 2020;(9):176–181. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-176-181.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer

Elena V. Reutova¹, ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

Liudmila V. Laktionova², ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru

Dimitr T. Marinov¹, e-mail: marinov@bk.ru

Dmitriy A. Peregudov¹, e-mail: peregudov79@mail.ru

Tatiana N. Borisova¹, ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

Abstract

Introduction. Sufficient experience has been gained with the use of target drugs in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) over the past years. The multikinase inhibitor crizotinib was the first drug approved for use. The drug passed the accelerated registration in the United States, showing an indisputable advantage over standard chemotherapy both in untreated patients and patients, who had previously received cytostatic therapy. Brain metastasis is the manifestation of acquired resistance to crizotinib in almost half of patients, which requires local monitoring and/or prescription of the next-generation ALK inhibitors – ceritinib or alectinib. Experience has proven that it is sequential targeted therapy with the next-generation ALK inhibitors with a wider spectrum of anti-tumour activity and penetrating the blood-brain barrier that significantly improves the overall survival of these patients after disease progression on crizotinib. It appears then that the second-

generation drugs – ceritinib and particularly alectinib – show more impressive results when they are prescribed in the first-line therapy and have now replaced crizotinib in the clinical guidelines. Crizotinib has long remained the only target drug to treat ALK-positive patients in the Russian Federation.

Material and methods. In our work, we analysed the crizotinib therapy outcomes in 104 patients with translocation in the ALK gene. The drug was prescribed in a standard dose of 250 mg orally twice per day. Treatment continued until disease progression or intolerable toxicity.

Results. The objective response was 56.8%. The median time to progression was 13 months; the median overall survival was 46 months.

Conclusion. The obtained data are consistent with previously published data and confirm the effectiveness of the drug in comparison with the previously available universal standard – combination chemotherapy.

Keywords: ALK translocation, non-small cell lung cancer, targeted therapy, crizotinib

For citation: Reutova E.V., Laktionova L.V., Marinov D.T., Peregodov D.A., Borisova T.N. Experience of using crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):176–181. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-176-181.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия ингибиторами ALK доказала свое неоспоримое преимущество перед стандартной химиотерапией при ALK-позитивном НМРЛ. Первым анти-ALK препаратом был кризотиниб. Первоначально он изучался как ингибитор c-MET, но впоследствии показал свою активность в отношении рецепторов тирозинкиназы (TK) ALK, фактора роста гепатоцитов (HGFR) и ROS1 [1]. Американское Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) на основании многообещающих результатов I–II фазы клинических исследований разрешило ускоренную регистрацию кризотиниба для лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с транслокацией ALK в 2011 г. Препарат продемонстрировал непосредственную эффективность в 60% случаев с медианой длительности ответа от 7,7 до 11 мес. [2, 3]. Преимущество назначения кризотиниба в большей степени реализуется у не леченных ранее больных.

В Российской Федерации он был зарегистрирован в конце 2012 г. и на протяжении нескольких лет (до 2018 г.) оставался единственным доступным ингибитором ALK. Внедрение его в клиническую практику было непростым, приходилось ломать стереотипы не только в лечении, но и в диагностике, обосновывая необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования для выявления достаточно редкого генетического дефекта – транслокации в гене ALK. Были определенные объективные сложности – недостаток лабораторий в регионах, сложная логистика (отправка образцов в референсные центры), длительное ожидание заключения. Многие проблемы решены, и подавляющее большинство наших пациентов сейчас получают необходимую им таргетную терапию. Стало возможным тестирование на цитологическом материале, что расширило охват пациентов. В перспективе – определение транслокации ALK методом «жидкостной» биопсии.

На современном этапе молекулярно-генетическое тестирование – обязательный этап диагностики у больных непилоскоклеточным НМРЛ, это нашло отражение в рекомендациях Ассоциации онкологов России и Российского общества профессиональных химиотерапевтов RUSSCO [4].

Более доступным стало тестирование благодаря внедрению национальной программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», в рамках которой с 2012 г. проводится молекулярная диагностика рака легкого путем выявления мутаций в генах EGFR и ALK. Позже панель была расширена и появилась возможность определения у ALK-негативных пациентов мутации в гене ROS1, а с 2017 г. – тестирование гена BRAF. В настоящее время молекулярно-генетический анализ проводится в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС).

Согласно опубликованным в 2017 г. данным реаранжировка в гене ALK у российских пациентов с НМРЛ была выявлена в 7,8% образцов методом FISH и в 6,6% образцов – методом ИГХ/FISH [5]. Этот показатель соответствует и данным зарубежных авторов [6–8].

Транслокация ALK встречается у больных с железистой дифференцировкой НМРЛ, чаще у некурящих пациентов, чем у когда-либо куривших, или больных с неизвестным статусом курения, и коррелирует с достаточно молодым (младше 60 лет) возрастом. В так называемой обогащенной популяции некурящих больных молодого возраста с аденокарциномой без мутаций в гене EGFR частота встречаемости транслокаций составила 25% [9].

Сегодня в РФ доступны препараты второго поколения – алектиниб и церитиниб, превосходящие кризотиниб по эффективности. Но наибольший опыт таргетной терапии ALK-позитивных больных накоплен именно благодаря кризотинибу, и мы хотели бы поделиться собственным опытом его применения, представив результаты лечения 104 пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные 104 пациентов (из них 60 (57,7%) женщин и 44 (42,3%) мужчины), получавших кризотиниб с 2013 г. по 2020 г. У всех был верифицирован гистологически/цитологически диагноз местнораспространенного или метастатического НМРЛ с реаранжировкой в гене ALK, подтвержденной валидированными методами FISH (fluorescence in-situ hybridization)

или иммуногистохимическим методом (с использованием антител Ventana). У всех больных была аденокарцинома легкого. Средний возраст составил 50,7 года (от 13 лет до 81 года), медиана – 52 года.

Радикальное хирургическое лечение ранее было выполнено 26 (25%) пациентам, адъювантная химиотерапия применялась у 7 (6,7%), а адъювантная лучевая терапия – у 5 (4,8%) пациентов. В 1 случае проводилась химиолучевая терапия.

У 22 (21%) пациентов до начала приема кризотиниба были диагностированы метастазы в головной мозг, 10 из них получили ранее локальное лечение – лучевую терапию, 3 больным было выполнено нейрохирургическое вмешательство и удаление метастаза.

Лекарственное лечение по поводу диссеминированного опухолевого процесса ранее получили 50 (48%) пациентов: 1 линия химиотерапии была у 39 больных (37,5%), 2 линии – у 8 (7,7%), 3 и более линии – у 3 (2,9%). Одна пациентка помимо 2 линий химиотерапии в течение 2 лет принимала церитиниб. Характеристика больных представлена в *табл. 1*.

Кризотиниб назначался в стандартной дозировке – по 250 мг внутрь 2 р/сут. Как правило, каждые 2 мес. проводилась оценка эффекта в соответствии с критериями RECIST 1.1, всем больным выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Для оценки распространенности болезни на скрининге выполнялись сканирование костей скелета и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным усилением. При наличии метастатических очагов эти исследования также выполнялись с определенной периодичностью или по клиническим показаниям.

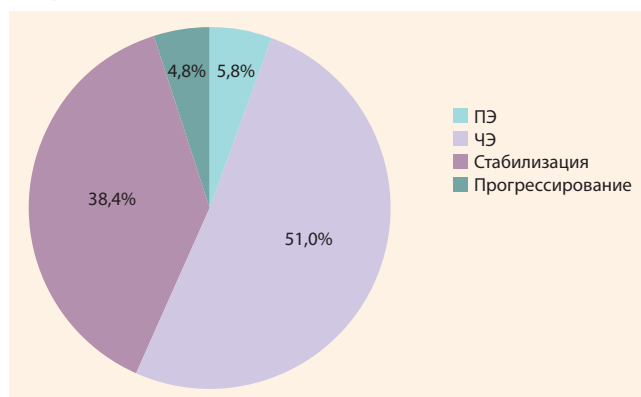
Поскольку пациенты принимали кризотиниб амбулаторно и большинство из них проживали в других регио-

● **Таблица 1.** Характеристика больных
● **Table 1.** Characteristics of patients

Параметры	Количество больных (%)
Возраст, лет	13–81
Медиана	52
Средний	50,7
Пол	
• Женский	60 (57,7%)
• Мужской	44 (42,3%)
Метастазы в головной мозг	22 (21%)
Предшествующая лучевая терапия на головной мозг	10 (45,4%)*
Нейрохирургическое вмешательство	3 (13,6%)*
Количество линий предшествовавшей химиотерапии	
• 1	39 (37,5%)
• 2	8 (7,7%)
• 3	3 (2,9%)

* Из 22 больных с метастазами в головной мозг.

● **Рисунок 1.** Непосредственная эффективность кризотиниба
● **Figure 1.** Immediate effectiveness of crizotinib



нах, при назначении таргетной терапии мы рекомендовали выполнять клинический и биохимический анализы крови не реже 1 раза в мес., ЭКГ 1 раз в 2 мес., а при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний – ежемесячно или по показаниям.

Лечение продолжалось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности. Время наблюдения составило $32,7 \pm 19,6$ мес. (от 4 до 111 мес., медиана – 30,5 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственная эффективность была оценена у всех пациентов и составила 56,8%. Полный эффект (ПЭ) зарегистрирован у 6 больных (5,8%), частичный (ЧЭ) – у 53 (51%), стабилизация опухолевого процесса – у 40 (38,4%). Таким образом, у подавляющего большинства больных (в 95% случаев) мы достигли контроля над болезнью. Прогрессирование выявлено у 5 пациентов (4,8%) (*рис. 1*).

Следует отметить, что у 36 пациентов (35,6%) прогрессирование проявилось метастазированием в головной мозг.

Длительность терапии кризотинибом колебалась от 2 до 54 мес. Трое больных продолжают прием кризотиниба.

Медиана времени до прогрессирования составила 13 мес. Медиана общей выживаемости – 46,0 мес. Однолетняя выживаемость составила 91,2%, 3-летняя – 56,8%, 5-летняя – 42,7%.

54 пациента на момент подготовки статьи оставались живы.

Мы проанализировали, каким образом предшествовавшее лечение повлияло на эффективность терапии кризотинибом, условно поделив пациентов на две группы: группа А – ранее не леченные ($n = 54$) и группа Б – предлеченные пациенты ($n = 50$).

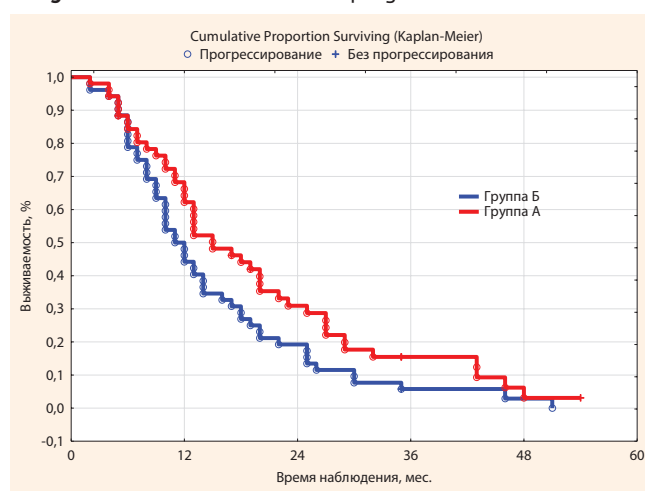
В группе А ПЭ был зарегистрирован у 3 (5,6%) больных, ЧЭ – у 32 (59,2%), стабилизация – у 16 (29,6%), прогрессирование – у 3 (5,6%). Объективный эффект составил 64,8%.

В группе Б ПЭ достигнут у 3 больных (6%), у 21 (42%) – частичный, у 24 (48%) – стабилизация, у 2 (4%) – прогрессирование болезни. Таким образом, объективный ответ составил 48%.

● **Таблица 2.** Выживаемость без прогрессирования
● **Table 2.** Progression-free survival

Выживаемость	Группы пациентов		
	Группа А (n = 54)	Группа Б (n = 50)	Всего (n = 104)
1-летняя	66,3 ± 6,7	48,1 ± 6,9	58,0 ± 4,9
3-летняя	15,5 ± 5,3	5,8 ± 3,2	10,4 ± 3,1
5-летняя	-	-	-
Медиана, мес.	15,0	11,0	13,0

● **Рисунок 2.** Время без прогрессирования
● **Figure 2.** Time without disease progression



Медиана времени без прогрессирования представлена в табл. 2.

Различия между группами по критерию медианы времени без прогрессирования имеют тенденцию к достоверности ($p = 0,06$) (рис. 2).

Данные по общей выживаемости также представлены в табл. 3 и на рис. 3.

Общая выживаемость между группами статистически не отличалась ($p = 0,306$).

Кроме того, был проведен анализ эффективности по подгруппам больных с метастазами в головной мозг и без поражения головного мозга.

У пациентов с метастазами в головном мозге ($n = 22$) была зарегистрирована 1 полная регрессия (4,5%), 12 частичных (54,5%), 9 стабилизаций (41%), таким образом, непосредственная эффективность составила 59,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 10,5 мес.

В группе больных, не имевших исходно поражения головного мозга ($n = 82$), полные регрессии достигнуты у 5 пациентов (6%), частичные – у 41 (50%), стабилизации – у 31 (38%), у 5 – прогрессирование болезни (6%), соответственно, объективный ответ составил 56%. Медиана времени до прогрессирования составила 13 мес.

В нашем случае пациенты с метастатическим поражением головного мозга имели практически те же результаты от применения кризотиниба, что и больные без мета-

стазов в ЦНС. Однако мы в данном случае не учитывали объем проведенного ранее локального лечения, которое, несомненно, могло повлиять на клинический исход.

Переносимость кризотиниба была удовлетворительной. Редукция дозы потребовалась 5 пациентам из-за выраженной неконтролируемой тошноты, пульмонита, гепатотоксичности, кожной токсичности. Осложнения стали причиной прекращения лечения 4 больных. Во всех случаях после отмены кризотиниба и проведения соответствующей корректирующей терапии побочные эффекты были купированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

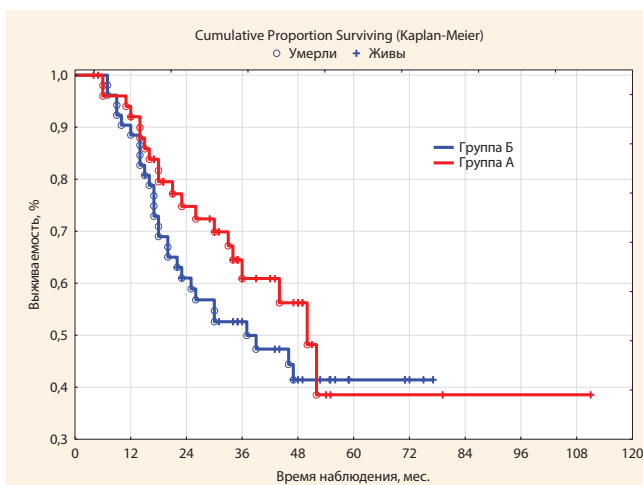
Полученные нами результаты коррелируют с опубликованными ранее [10]. В первую очередь это касается характеристики пациентов. В многочисленных клинических исследованиях возраст ALK-позитивных больных в среднем на 10–15 лет моложе, чем в общей популяции больных НМРЛ, и составляет 52 года, отмечено также небольшое преобладание женщин. В нашей работе медиана возраста также оказалась 52 года, соотношение женщины/мужчины – 57,7% / 42,3% [11].

Данные по эффективности в целом также сопоставимы. В наиболее представительном клиническом исследовании PROFILE1005, в которое было включено более 1 тыс. ALK-позитивных пациентов, получивших ранее 1 и более режи-

● **Таблица 3.** Общая выживаемость
● **Table 3.** Overall survival

Выживаемость	Вид лечения		
	Группа А (n = 54)	Группа Б (n = 50)	Всего (n = 104)
1-летняя	92,0 ± 3,8	88,5 ± 4,4	91,2 ± 2,8
3-летняя	60,9 ± 7,7	52,6 ± 7,1	56,8 ± 5,2
5-летняя	38,6 ± 12,0	41,4 ± 7,5	42,7 ± 6,2
Медиана, мес.	48,6	36,9	46,0

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость
● **Figure 3.** Overall survival



мов химиотерапии, объективный ответ составил 54% (в нашей работе – 48%), медиана времени до прогрессирования – 8,4 мес., по данному критерию наши результаты оказались немного выше – 11 мес. Обращают на себя внимание скромные цифры общей выживаемости в международном исследовании – всего 21,8 мес. По нашим данным, в подгруппе больных, получавших до кризотиниба лекарственное лечение, медиана ОВ оказалась в 1,5 раза выше (36,9 мес.). Наиболее вероятным объяснением этого может быть отсутствие на момент проведения исследования (2010–2014 гг.) доступных опций для дальнейшей таргетной терапии ингибиторами ALK последующих поколений.

Еще в одном исследовании III фазы – PROFILE1007 на той же популяции предлеченных больных ОЭ составил 65%, медиана времени до прогрессирования – 7,7 мес. [3].

В подгруппе не леченных ранее пациентов мы также наблюдаем корреляцию между нашими данными и результатами исследования PROFILE1014, объективный ответ в котором составил 74%, медиана времени до прогрессирования – 10,9 мес., 1-летняя выживаемость – 84% [2].

Напомним наши результаты: ОЭ – 64,8%, медиана времени до прогрессирования – 15 мес., 1-летняя выживаемость – 92%.

Отметим достаточно высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости пациентов в нашем исследовании. Решающее значение, на наш взгляд, имеет последующая терапия, и, как показал анализ, наилучшие результаты получены при продолжении таргетной терапии ингибиторами ALK второго и третьего поколений. Более половины пациентов (n = 55; 53%) после прогрессирования на кризотинибе получали алектиниб, или церитиниб, или брига-тиниб, или энсертиниб, или лорлатиниб. Эти препараты уже подтвердили свою противоопухолевую активность после прогрессирования на кризотинибе в клинических исследованиях [12–15].

В публикациях последних лет приводятся данные, подтверждающие преимущество последовательной тар-

гетной терапии, с улучшением отдаленных результатов – общей и 5-летней выживаемости [16]. Так, окончательный анализ результатов исследования PROFILE1014 показал, что 5-летняя выживаемость больных, которые после прогрессирования на кризотинибе продолжили таргетную терапию, составила 75% против 28% в группе больных, которые получали другие виды системной терапии [17].

Впечатляют результаты, приведенные французскими авторами, – медиана выживаемости ALK-позитивных больных, получивших последовательно несколько ингибиторов TK ALK, составила 89,6 мес. [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время кризотиниб остается одной из опций для лечения ALK-позитивных пациентов, хотя предпочтение следует отдавать препаратам второго поколения, в особенности алектинибу, который демонстрирует наилучшие результаты в первой линии с медианой времени до прогрессирования 34,8 мес. [19]. Однако есть доктора, по-прежнему предпочитающие кризотиниб с последующим переходом на ингибиторы второго и третьего поколений. В последнее время появились работы с описанием клинических случаев успешного повторного назначения кризотиниба после прогрессирования на лорлатинибе [20, 21].

В заключение хотелось бы отметить, что наши возможности в лечении ALK-позитивных больных НМРЛ стремительно расширяются, исследуются новые препараты, совершенствуются методы диагностики, отрабатываются алгоритмы оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов. Это дает свои плоды и выражается в улучшении отдаленных результатов лечения пациентов.



Поступила / Received 06.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2020

Принята в печать / Accepted 21.06.2020

Список литературы / References

1. Sahu A., Prabhaskar K., Noronha V., Joshi A., Desai S. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer*. 2013;2(2):91–97. doi: 10.4103/2278-330X.110506.
2. Solomon B.J., 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;371(23):2167–2177. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
3. Shaw A.T., 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;368(25):2385–2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
4. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s2):32–48. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf>.
5. Laktonov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Moiseenko F.V., Reutova E.V. et al. Practical guidelines for the medicinal treatment of non-small cell cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(3s2):2–48. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf>.
6. Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanitov E., Gikalo M., Savelov et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer*. 2017;103:17–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.001.
7. Solomon B., Varella-Garcia M., Camidge D.R. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *SOJ Thoracic Oncology*. 2009;4(12):1450–1454. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c4dedb.
8. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566. doi: 10.1038/nature05945.
9. Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M., Digumarthy S.R., Costa D.B., Heist R.S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6993.
10. Демидова И.А., Цепенщикова Е.О., Баринов А.А., Гагарин И.М., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Туляндин С.А. Определение перестроек гена ALK в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого. *Злокачественные опухоли*. 2013;3(7):3–9. doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.
11. Демидова И.А., Цепенщикова Е.О., Баринов А.А., Гагарин И.М., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Туляндин С.А. Determination of ALK gene rearrangements in a selected population of Russian patients with non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2013;3(7):3–9. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.

9. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., Iafrate A.J., Varella-Garcia M., Fox S.B. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1011–1019. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
10. Blackhall F., Ross Camidge D., Shaw A.T., Soria J.C., Solomon B.J., Mok T. et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2017;2(3):e000219. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000219.
11. Shaw A.T., Kim T.M., 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;18(7):874–886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
12. Novello S., Mazières J., Oh I.J., de Castro J., Migliorino M. R., Helland Å. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409–1416. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
13. Huber R.M., Hansen K.H., Paz-Ares Rodriguez L., West H.L., Reckamp K.L., Leighl N.B. et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):404–415. doi: 10.1016/j.jtho.2019.11.004.
14. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R.A., Camidge D.R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654–1667. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
15. Rangachari D., Le X., Shea M., Huberman M. S., Van der Laan P.A., Kobayashi S.S., Costa D.B. Cases of ALK-Rearranged Lung Cancer with 5-Year Progression-Free Survival with Crizotinib as Initial Precision Therapy. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):e175–e177. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.002.
16. Solomon B.J., 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;36(22):2251–2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794.
17. Duruisseaux M., Besse B., Cadrel J., Pérol M., Mennecier B., Bigay-Game L. et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017;8(13):21903–21917. doi: 10.18632/oncotarget.15746.
18. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
19. Sakakibara-Konishi J., Kitai H., Ikezawa Y., Hatanaka Y., Sasaki T., Yoshida R. et al. Response to Crizotinib Re-administration After Progression on Lorlatinib in a Patient With ALK-rearranged Non-small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer.* 2019;20(5):e555–e559. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.021.
20. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A. et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med.* 2016;374(1):54–61. doi: 10.1056/NEJMoa1508887.

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, отделение онкологическое лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионова Людмила Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; заместитель генерального директора по медицинской части, ЗАО «МЦК»; 115533, Россия, Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2; e-mail: laktionova@list.ru

Маринов Димитр Тодорович, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: marinov@bk.ru

Переудов Дмитрий Александрович, врач-онколог научно-консультативного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: pereudov79@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, радиологическое отделение Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: tborisova111@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Liudmila V. Laktionova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Restorative Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency"; 91, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia; Deputy Director General of Medical Affairs, MCK CJSC; 19, Bldg. 2, Vysokaya St., Moscow, 115533, Russia; e-mail: laktionova@list.ru

Dimitr T. Marinov, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Scientific Advisory Division, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: marinov@bk.ru

Dmitriy A. Pereudov, Oncologist, Scientific Advisory Division, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: pereudov79@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: tborisova111@gmail.com