

Современные подходы к терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru

С.Ю. Крутелева✉, ORCID: 0000-0002-4573-8477, kruteleva2009@mail.ru

Е.В. Реутова, ORCID: 0000-0002-2154-3376, evreutova@rambler.ru

Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

В статье проанализированы современные подходы к лечению ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Несмотря на относительно небольшой процент пациентов, имеющих перестройку гена *ALK*, определение данной мутации является важным этапом обследования пациентов с НМРЛ. Связано это с тем, что наиболее эффективным методом лечения больных с транслокацией *ALK* является применение ингибиторов ALK, которые значимо улучшают показатели выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией. Кризотиниб был первым таргетным препаратом, одобренным для лечения распространенного ALK-позитивного НМРЛ, и стал препаратом выбора как для пациентов, ранее не получавших лечения, так и для больных, получивших стандартную химиотерапию. Однако возникающая в скором времени резистентность на фоне терапии кризотинибом и неизбежное прогрессирование заболевания привели к разработке и внедрению в клиническую практику новых ингибиторов ALK, таких как церитиниб и алектиниб, последний из которых на данный момент является препаратом выбора для назначения в 1-й линии терапии метастатического ALK-позитивного НМРЛ. Бригатиниб и лорлатиниб – препараты, регистрация которых на территории РФ ожидается в скорейшем времени. Лорлатиниб – ингибитор ALK и ROS1-киназы третьего поколения – позволяет достигнуть высокой частоты интракраниального контроля заболевания, а также эффективен в отношении приобретенных мутаций резистентности на фоне терапии кризотинибом и другими ингибиторами ALK. Профили токсичности каждого ингибитора ALK подробно изучены и управляемы. Более широкое применение молекулярно-генетического тестирования и накопление данных о мутациях резистентности позволит более корректно подбирать следующую линию лечения. Также стало возможным использование комбинированного режима иммунохимиотерапии как следующей линии лечения при прогрессировании на фоне таргетной терапии. Имеющиеся на данный момент сведения позволяют расценивать данную группу пациентов как благоприятную в связи с высокой частотой объективных ответов на проводимую терапию и значимыми улучшениями медиан безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация *ALK*, ингибиторы ALK, резистентность, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, лорлатиниб, бригатиниб

Для цитирования: Лактионов К.К., Крутелева С.Ю., Реутова Е.В. Современные подходы к терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2021;(4S):16–22. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru

Svetlana Yu. Kruteleva✉, ORCID: 0000-0002-4573-8477, kruteleva2009@mail.ru

Elena V. Reutova, ORCID: 0000-0002-2154-3376, evreutova@rambler.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

This article analyzes approaches of the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Despite the relatively small percentage of patients with ALK-gene rearrangements, identification of this mutation is very important. The most effective treatment for patients with ALK translocation is the use of ALK inhibitors, which significantly improve survival rates compared to standard chemotherapy. Crizotinib was the first drug approved for the treatment of advanced ALK-positive NSCLC. However, the soon emerging resistance during crizotinib therapy and the inevitable progression of the disease led to the development and introduction into clinical practice of new ALK inhibitors, such as ceritinib and alectinib, the latter of which is currently the best choice for the first-line treatment of metastatic ALK-positive NSCLC. Brigatinib and lorlatinib are drugs that are expected to be registered in the Russian Federation as soon as possible. Lorlatinib, a third generation of ALK and ROS1-kinase inhibitor, allows achieving a high rate of intracranial disease control, and is also effective against acquired resistance mutations during therapy with crizotinib and other ALK inhibitors. The toxicity profiles of each ALK inhibitor are extensively studied and controlled. The wider application of molecular genetic testing and the accumulation of data on resistance mutations will make it possible to correct selection of the next line of treatment. It also became possible to use a combined regimen of immunochemotherapy as the next line of treatment in case of progression against the background of targeted therapy. The available information allows

us to regard this group of patients as favorable due to the high frequency of objective responses to the therapy and significant improvements in the medians of relapse-free and overall survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK translocation, ALK inhibitors, resistance, crizotinib, lorlatinib, ceritinib, alectinib, brigatinib

For citation: Laktionov K.K., Kruteleva S.Yu., Reutova E.V. Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):16–22. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22.

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

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) примерно в 5–7% случаев имеется транслокация в гене *ALK* [1]. *ALK*-рецепторная тирозинкиназа суперсемейства инсулинов, которая в основном участвует в развитии и дифференцировке нейронов в эмбриогенезе, экспрессируется на низких уровнях во взрослом возрасте [2]. Первой генетической перестройкой *ALK*, выявленной при НМРЛ, было слияние домена тирозинкиназы *ALK* с геном *EML4* [3]. *ALK*-позитивный (*ALK*+) НМРЛ обычно представлен аденокарциномами и чаще встречается у молодых пациентов, которые никогда не курили. Несмотря на относительную редкость данного молекулярно-генетического нарушения, именно эта группа больных может получить максимальную пользу от правильно подобранного варианта лечения [4].

С ЧЕГО НАЧИНАЛИ?

Кризотиниб стал первым ингибитором *ALK*, одобренным для применения у пациентов с *ALK*-транслокацией при НМРЛ [5]. Исследование PROFILE 1014 показало более длительную медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) на таргетной терапии, которая составила 10,9 мес. против 7,0 мес. на стандартной химиотерапии (ОР 0,45; 95% ДИ 0,35–0,60; $p < 0,001$), а также более высокую частоту объективных ответов (ЧОО) (74% против 45%; $p < 0,001$) [6]. Несколько скромнее результаты у предпочтенных больных [7]. Учитывая эти данные, кризотиниб рекомендуется в качестве терапии как 1-й, так и следующей линии¹. Однако у пациентов с *ALK*-позитивным НМРЛ, получавших данное лечение, в большинстве случаев развивалось прогрессирование заболевания в течение 1-го года после начала терапии из-за различных механизмов резистентности. Известно, что мутации в домене *ALK*, такие как *G1269A*, *L1196M*, *C1156Y*, *L1152R*, *S1206Y*, *T1151T*, *G1202R* и *F1174L*, способствуют развитию резистентности к кризотинибу [8]. Кроме того, у пациентов, получающих кризотиниб, часто развиваются метастазы в центральную нервную систему (ЦНС), вероятно, из-за плохого проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [9]. Таким образом, остро стал

вопрос о необходимости изучения препаратов, которые позволили бы улучшить перспективы данной группы пациентов, в том числе пациентов с метастазами в ЦНС (табл.).

АЛЕКТИНИБ И ЦЕРИТИНИБ. ЧТО МЫ ИМЕЕМ СЕЙЧАС

С 2014–2015 гг. в арсенале онкологов стали появляться ингибиторы тирозинкиназы *ALK* 2-го поколения.

Церитиниб продемонстрировал *in vitro* активность в отношении нескольких вторичных мутаций резистентности гена *ALK*, таких как *L1196M*, *G1269A*, *L1171T* и *S1206Y* [10]. Церитиниб² также продемонстрировал эффективность при метастатическом поражении головного мозга, причем общая частота интракраниального ответа составила 73%. ASCEND-4 – это рандомизированное открытое исследование III фазы у ранее нелеченных пациентов с IIIB/IV стадией *ALK*-позитивного НМРЛ, в которое были включены всего 376 пациентов. Медиана ВБП составила 16,6 мес. (95% ДИ 12,6–27,2) в группе церитиниба и 8,1 мес. (5,8–11,1) в группе химиотерапии [отношение рисков 0,55 (95% ДИ 0,42–0,73); $p < 0,00001$] [11]. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея (85%), тошнота (69%), рвота (66%) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (60%) в группе церитиниба и тошнота (55%), рвота (36%) и анемия (35%) в группе химиотерапии. В рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы ASCEND-5 включили пациентов с *ALK*-позитивным НМРЛ, которые ранее получали химиотерапию и кризотиниб и имели последующее прогрессирование заболевания. Церитиниб показал значительное улучшение медианы ВБП по сравнению с химиотерапией [5,4 мес. (95% ДИ 4,1–6,9)] против 1,6 мес. (1,4–2,8) для химиотерапии; отношение рисков [ОР 0,49 (95% ДИ 0,36–0,67); $p < 0,0001$] [12]. Серьезные нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 49 (43%) из 115 пациентов в группе церитиниба и у 36 (32%) из 113 в группе химиотерапии. Более того, в исследовании ASCEND-8, в которое включались пациенты, которые были рандомизированы на прием церитиниба в дозе 450 мг ($n = 108$), или 600 мг ($n = 87$), или 750 мг натошак ($n = 111$), планировалось оценить фармакокинетические особенности и пере-

¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer (version 3.2018). 2018. Available at: <https://www.nccn.org/> (Accessed 30 Apr 2018).

² European Medicines Agency. Zykadia (ceritinib): summary of product characteristics. 2015. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Accessed 2 Mar 2018).

носимость различных дозовых режимов, а также эффективность проводимой терапии. По результатам исследования было показано, что системная экспозиция препарата принципиально не зависит от дозового режима. Общая частота ответов составила 78,1% (95% ДИ 66,9–86,9), 72,5% (95% ДИ 58,3–84,1) и 75,7% (95% ДИ 64,3–84,9) соответственно⁵. Основываясь на анализе безопасности, группа, получавшая препарат в дозе 450 мг, включала самую низкую долю пациентов со снижением дозы (24,1% против 65,1% против 60,9%) и самую низкую долю пациентов с желудочно-кишечной токсичностью (75,9% против 82,6% против 91,8%). Данное исследование позволило назначать препарат в минимальной дозировке, что помогло улучшить контроль за переносимостью, а также минимизировать экономические потери.

Алектиниб, с 2018 г. появившийся в открытом доступе на территории РФ, стал настоящим прорывом в лечении данной группы больных. Это пероральный ингибитор ALK, который ингибирует аутофосфорилирование ALK и фосфорилирование STAT3 и ALK (но не ERK1/2) в клетках НМРЛ, экспрессирующих EML4-ALK, а также активен в отношении тирозинкиназы RET [13]. В доклинических исследованиях алектиниб продемонстрировал активность в отношении опухолей с ALK-реаранжировкой (например, EML4-ALK), а также в клетках опухоли, несущих мутации, которые обеспечивают резистентность к кризотинибу (например, мутация L1196M, L1198F) [13, 14].

Алектиниб⁴ проникает в ЦНС и накапливается там в концентрациях, в целом сходных с системной концентрацией алектиниба в периферической крови, что обуславливает его высокую эффективность у пациентов с метастатическим поражением ЦНС. Несмотря на преимущества лечения алектинибом, часть пациентов в конечном итоге приобретают резистентность к терапии [15]. Было обнаружено несколько механизмов резистентности на фоне лечения алектинибом. К ним относятся развитие мутаций резистентности (например, I117S/N, G1202R, I171T [16]), активация обходных сигнальных путей (например, TGF-α-EGFR сигнальный путь) [17], а также активация других сигнальных путей (например, активация MET, в отношении которой активен ингибитор 1-го поколения кризотиниб).

Эффективность алектиниба сравнивалась с эффективностью кризотиниба у ранее нелеченных пациентов с прогрессирующим ALK-позитивным НМРЛ (в том числе с бессимптомным поражением ЦНС) в рандомизированном открытом исследовании III фазы ALEX [18].

Терапия алектинибом по сравнению с кризотинибом достоверно ($p < 0,001$) увеличила время до прогрессирования в ЦНС, что привело к снижению риска прогрессирования заболевания в ЦНС на 84% (ОР 0,16; 95% ДИ 0,10–0,28). Для алектиниба по сравнению с кризотини-

бом соответственно медиана ВБП при наличии исходных метастазов в ЦНС составляла 25,4 мес. [95% ДИ 9,2–NE (не поддается оценке)] и 7,4 мес. (95% ДИ 6,6–9,6) (ОР 0,37; 95% ДИ 0,23–0,58). В обновленном анализе, проведенном через 10 мес. после первичной оценки данных, медиана ВБП составила 34,8 мес. (95% ДИ 17,7–NE) в группе алектиниба и 10,9 мес. (95% ДИ 9,1–12,9) на кризотинибе (ОР 0,43, 95% ДИ 0,32–0,58) [19]. Согласно данным, представленным на ASCO 2020, медиана общей выживаемости в группе кризотиниба составила 57,4 мес., в то время как в группе алектиниба не была достигнута. Пятилетняя выживаемость составила 62,5% (95% ДИ 54,3–70,8) в группе алектиниба и 45,5% (95% ДИ 33,6–57,4) в группе кризотиниба. НЯ 3–4-й степени встречались у 41% пациентов, получавших алектиниб, и у 50% пациентов, получавших кризотиниб, а серьезные НЯ были зафиксированы у 28 и 29% пациентов соответственно. Наиболее распространенным НЯ на фоне приема алектиниба был запор (34% против 33% на кризотинибе).

Исследование III фазы J-ALEX [20] у японских пациентов продемонстрировало эффективность алектиниба в качестве терапии 1-й линии для ALK-позитивного НМРЛ. Медиана общей выживаемости в группе алектиниба не была достигнута, в то время как в группе кризотиниба составила 43,7 мес., на данный момент наблюдение за пациентами продолжено. Полученные результаты послужили поводом для регистрации препарата на территории Японии. В целом 42 (40,8%) пациента в группе алектиниба и 92 (88,5%) пациента в группе кризотиниба получили как минимум одну линию системной терапии после прогрессирования в данном исследовании. Наиболее часто применяемые режимы в обеих группах лечения представляли собой применение ALK-ингибиторов. В группе кризотиниба 87 (83,7%) пациентов получали алектиниб после прогрессирования.

Также эффективность алектиниба у пациентов с прогрессирующим на фоне приема кризотиниба ALK-позитивным НМРЛ была оценена в двух открытых исследованиях II фазы: NP28673 и NP28761 [21]. Медиана продолжительности наблюдения при обновлении данных составила 21 и 17 мес. соответственно. На момент первичного анализа в исследованиях NP28673 и NP28761 объективный ответ был достигнут почти у половины пациентов, получавших алектиниб, все ответы в обоих исследованиях были частичными [21, 22]. Объединенные данные этих исследований (медиана наблюдения 18,8 мес.) подтвердили эффективность алектиниба для больных с метастазами в ЦНС, причем объективные ответы были достигнуты у 64% пациентов в этой подгруппе (22% полных ответов).

Рандомизированное открытое исследование III фазы ALUR сравнило эффективность алектиниба по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с метастатическим ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших две линии системного лечения: двойную химиотерапию на основе препаратов платины и кризотиниб [23]. ЧОО была более чем в 20 раз выше у алектиниба, чем

⁵ Novartis. Prescribing information for Zykadia® (ceritinib). 2017. Available at: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zykadia.pdf>.

⁴ European Medicines Agency. Alecensa (alecetinib): assessment report. 2016. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema>.

у пациентов, получавших химиотерапию, и составил 50,6% и 2,5% соответственно. Кроме того, пациенты, получавшие алектиниб, имели медиану ВБП 10,9 мес. по сравнению с 1,4 мес. в группе стандартной химиотерапии и продолжительность ответа в 3 раза большую, чем при проведении химиотерапии (медиана 9,3 мес. против 2,7 мес.). Что касается эффективности при метастазах в ЦНС, то ЧОО при оценке измеримых очагов в ЦНС была значительно ($p < 0,001$) выше при применении алектиниба, чем при проведении химиотерапии у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС (54,2% против 0%).

Учитывая его эффективность и переносимость, алектиниб был одобрен для применения в качестве терапии 1-й линии и у пациентов, ранее получавших кризотиниб.

Хотя прямых сравнительных данных алектиниба с другими ингибиторами второго поколения нет, имеются результаты метаанализа, свидетельствующие о том, что алектиниб может быть более эффективным, чем церитиниб, у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ALK, и у пациентов с метастазами в мозг [24]. Таким образом, именно алектиниб рекомендуется назначать пациентам в качестве 1-й линии терапии метастатического ALK-позитивного НМРЛ. Клинический опыт применения церитиниба у пациентов, получавших алектиниб, ограничен. В проспективном исследовании II фазы ASCEND-9 оценивали активность церитиниба у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, предварительно получавших алектиниб. Все пациенты, включенные в исследование, ранее получали алектиниб (100%). ЧОО составила 25% (95% ДИ 8,7–49,1). Медиана ВБП составила 3,7 мес. (95% ДИ 1,9–5,3) [25].

ЛОРЛАТИНИБ И БРИГАТИНИБ

Ожидаемый конечный эффект даже такого высокоэффективного препарата, как алектиниб, объясняет появление новых ингибиторов ALK 2 и 3-го поколений.

Исследование ALTA – это многоцентровое рандомизированное исследование II фазы, в котором оценивался бригаатиниб у пациентов с рефрактерным к кризотинибу ALK-положительным НМРЛ. В общей сложности 222 пациента были рандомизированы на пероральный прием бригаатиниба в дозе 90 мг (рукав А) или 180 мг с предварительным 7-дневным приемом 90 мг (рукав В). Первичная конечная точка была оценена исследователем как ЧОО, которая составила 45% в рукаве А и 54% в рукаве В. Частота интракраниального ответа составила 42 и 67% соответственно. Одногодичная общая выживаемость составила 71% в рукаве А и 80% в рукаве В. Второй дозовый режим показал более высокую эффективность и приемлемую безопасность [26].

В исследовании ALTA-1L бригаатиниб, по данным исследователей, показал превосходство в медиане ВБП по сравнению с кризотинибом 29,4 мес. против 9,2 мес. соответственно (95% ДИ от 0,31 до 0,61). Общая выживаемость через 2 года (95% ДИ) составила 76% (от 67 до 82%) при применении бригаатиниба и 74% (от 65 до 80%) при применении кризотиниба [ОР 0,92 (95% ДИ 0,57–1,47)].

У пациентов с измеримыми метастазами в головной мозг интракраниальный объективный ответ составил 78% (95% ДИ 52–94%) в группе бригаатиниба и 26% (95% ДИ 10–48%) в группе кризотиниба [27].

НЯ 3–5-й степени тяжести встречались у 73 и 61% пациентов, принимавших бригаатиниб и кризотиниб соответственно. У 20 пациентов были зарегистрированы НЯ, приведшие к смерти в течение 30 дней после приема последней дозы бригаатиниба [9 (7%)] или кризотиниба [11 (8%)]; ни один из летальных исходов не был связан с исследуемым препаратом. Интерстициальное заболевание легких или пневмонит возникали у 5% (7 из 136) и 2% (3 из 137) пациентов в группах бригаатиниба и кризотиниба соответственно; из них НЯ 3 или 4-й степени были зарегистрированы у 3% (4 из 136) и <1% (1 из 137) пациентов.

На основании исследования ALTA-1L бригаатиниб получил одобрение в США и ЕС в качестве 1-й линии лечения пациентов с ALK-позитивным НМРЛ.

Бригатиниб может быть эффективен при алектиниб- и церитиниб-рефрактерном ALK-позитивном НМРЛ. Основанием для этого вывода может послужить исследование II фазы ALTA-2 – бригаатиниб у пациентов с местнораспространенным/метастатическим ALK+ НМРЛ и документированным прогрессированием заболевания на фоне приема алектиниба или церитиниба. В исследовании ALTA-2 включены 104 пациента. Результаты для первичной конечной точки в виде ЧОО могут быть доступны в 2021 году. В случае положительного результата это исследование может изменить подход к лечению ALK+ НМРЛ путем введения дополнительной опции терапии при НМРЛ с приобретенной резистентностью к алектинибу или церитинибу [28].

Другим перспективным препаратом является лорлатиниб. Лорлатиниб – это ингибитор ALK и ROS1-киназы третьего поколения [29]. Лорлатиниб был разработан для проникновения через ГЭБ и уменьшения Р-гликопротеин-зависимого захвата [30, 31].

Исследование фазы I/II (NCT01970865) представляет собой открытое исследование, оценивающее безопасность, активность и фармакокинетические свойства лорлатиниба у пациентов с прогрессирующим ALK- или ROS1-положительным НМРЛ [32]. ЧОО составила 46% у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ и 42% у ROS1-позитивного НМРЛ. Интракраниальный контроль наблюдался у 11 (46%) из 24 пациентов (ALK: 42%, ROS1: 60%).

Наиболее распространенными НЯ, связанными с лечением, среди 54 пациентов были гиперхолестеринемия (72%), гипертриглицеридемия (39%), периферическая нейропатия (39%), периферические отеки (39%), когнитивные (24%) и речевые нарушения (19%), увеличение веса (17%), изменение настроения (15%) и усталость (15%).

На этапе II фазы пациенты были включены в шесть различных когорт расширения (EXP1–6) в соответствии со статусом ALK и ROS1 и предыдущей терапией [33]. У 23 (37%) из 62 пациентов, получавших алектиниб в качестве последнего предшествующего ингибитора ALK перед лорлатинибом, достигнут объективный ответ

- **Таблица.** Клинические исследования применения ингибиторов ALK в 1-й линии системной терапии
- **Table.** Clinical studies on the use of ALK inhibitors in the first-line systemic therapy

Исследование	Схема лечения	Фаза	n пациентов	ЧОО, %	Выживаемость до прогрессирования, медиана, мес.
PROFILE 1014	Кризотиниб vs. ПХТ	III	343	74 vs 45	10,9 vs 7,0
ASCEND-4	Церитиниб vs. ПХТ	III	376	72,5 vs 26,7	16,6 vs 8,1
ALEX	Алектиниб vs. кризотиниб	III	303	82,9 vs 75,5	34,8 vs 10,9
J-ALEX	Алектиниб vs. кризотиниб	III	207	85,4 vs 70,2	34,1 vs 10,2
CROWN	Лорлатиниб vs. кризотиниб	III	296	76 vs 58	
ALTA-1L	Бригатиниб vs. кризотиниб	III	275	79 vs 75	29,4 vs 9,2

по сравнению с 19 (40%) из 47 получавших церитиниб и 3 (38%) из 8 получавших бригатиниб, что теоретически могло бы послужить предварительным выводом об эффективности лорлатиниба при прогрессировании на алектиниб.

CROWN (NCT03052608) – это продолжающееся открытое рандомизированное исследование с двумя руками, сравнивающее лорлатиниб с кризотинибом в качестве лечения 1-й линии у пациентов с прогрессирующим ALK-положительным НМРЛ [34]. Предполагаемая дата завершения исследования – 1 февраля 2024 г. Первичной конечной точкой была ВБП, оцененная независимым центральным экспертным комитетом. Вторичные конечные точки включали независимо оцениваемый объективный и интракраниальный ответы. Процент пациентов, которые были живы без прогрессирования заболевания в течение 12 мес., составил 78% (95% ДИ 70–84) в группе лорлатиниба и 39% (95% ДИ 30–48) в группе кризотиниба (ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,28; 95% ДИ 0,19–0,41; $p < 0,001$). Объективный ответ наблюдался у 76% (95% ДИ 68–83) пациентов в группе лорлатиниба и у 58% (95% ДИ 49–66) пациентов в группе кризотиниба, а среди пациентов с измеримыми метастазами в мозг 82% (95% ДИ 57–96) и 23% (95% ДИ 5–54) соответственно имели интракраниальный ответ, из них у 71% пациентов, получавших лорлатиниб, достигнут полный интракраниальный ответ.

ЕСТЬ ЛИ МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ?

Как НМРЛ с мутацией в гене *EGFR*, пациенты с перестройками *ALK* обычно исключались из исследований III фазы PD-(L) 1 ингибиторов. Одним редким исключением стало исследование IMpower150. Оказалось, что ВБП среди пациентов с мутациями *EGFR* или транслокациями *ALK* (после таргетной терапии) была выше в группе, полу-

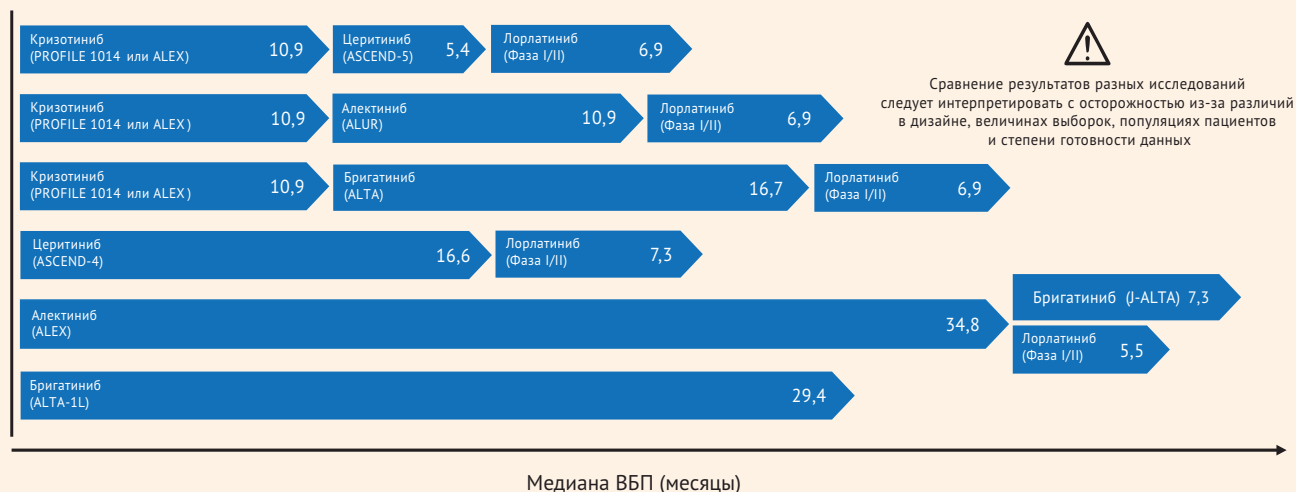
чавшей четырехкомпонентную терапию (атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин), чем в группе химиотерапии с бевацизумабом (медиана 9,7 мес. против 6,1 мес.; нестратифицированное ОР 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94) [35]. На данный момент это единственное исследование, на основании результатов которого иммунохимиотерапия может быть рассмотрена для пациентов с мутацией в гене *ALK*, ранее получивших таргетную терапию в качестве 1-й линии лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из препаратов, доступных на данный момент в РФ, основываясь на ключевых клинических исследованиях и полученном значимом выигрыше в выживаемости, предпочтительно использование алектиниба в качестве 1-й линии терапии ALK-позитивного НМРЛ. Что касается терапии 2-й линии, имеются ограниченные данные о последовательности назначения ALK-ингибиторов после развития резистентности к алектинибу. Поэтому в настоящее время не существует определенной последовательности лечения и назначения ингибиторов ALK. Если в 1-й линии применялся церитиниб или алектиниб, показана химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Однако препараты, на данный момент доступные только в рамках расширенных доступов на территории нашей страны, такие как бригатиниб и лорлатиниб, также могут улучшить перспективы в лечении данной группы пациентов (*рис.*).

Например, мутация резистентности *G1202R*, которая часто наблюдается при применении алектиниба, чувствительна к лорлатинибу, а для таких мутаций, как *L1171T/N/S*, *V1180L* или *L1196M*, мог бы быть рассмотрен церитиниб, несмотря на скромные результаты ASCEND-9, при накоплении знаний о развитии резистентности к тому или иному ингибитору ALK, и вследствие возможного

- **Рисунок.** Варианты последовательностей терапии для пациентов с распространенным ALK+ HMPЛ
- **Figure.** Variants of sequential therapy for patients with advanced ALK+ NSCLC



Исключительно в качестве иллюстрации. Приведена медиана ВБП для ИТК ALK, одобренного в настоящее время в качестве терапии 1Л или ≥ 2Л; Только одобренные ЕМА (схема приема IMpower150 не одобрена FDA для применения в предварительной терапии распространенного ALK+ HMPЛ). 1Л – терапия 1-й линии; 2Л – терапия 2-й линии; ALK – киназа анапластической лимфомы; BIRC – независимый наблюдательный комитет, не осведомленный о типе лечения; ХТ – химиотерапия; ЕМА – Европейское агентство по лекарственным средствам; FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ННК – независимый наблюдательный комитет; HMPЛ – немелкоклеточный рак легкого; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ИТК – ингибитор тирозинкиназы

более широкого применения молекулярно-генетического тестирования и выявления мутаций резистентности терапия может стать более эффективной. С другой стороны, нельзя забывать о самом первом ингибиторе ALK – кризотинибе – в случае развития резистентности в связи с активацией гена *MET*.

Результаты IMpower150 также позволяют надеяться на то, что впоследствии комбинированные режимы иммунохимиотерапии смогут также улучшить перспективы терапии данной группы пациентов. Потенциальная поль-

за от комбинации иммунотерапии с ALK-ингибиторами не выяснена и требует дальнейших исследований.

В любом случае накопленный на сегодняшний день объем знаний о лечении данной группы больных позволяет рассматривать этих пациентов как благоприятную группу при условии своевременного выявления транслокации *ALK* и назначения оптимальной таргетной терапии.

Поступила / Received 12.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2021
Принята в печать / Accepted 17.04.2021

Список литературы / References

- 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.
- Webb T.R., Slavish J., George R.E., Look A.T., Xue L., Jianget Q. et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(3):331–356. doi: 10.1586/14737140.9.3.331.
- Le T., Gerber D.E. ALK alterations and inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2017;42:81–88. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.08.007.
- Реутова Е.В., Лактионов К.К. Новые возможности в лечении больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(3):226–230. doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Reutova E.V., Laktionov K.K. New opportunities in the treatment of patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(3):226–230. (In Russ.) doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Frampton J.E. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2013;73(18):2031–2051. doi: 10.1007/s40265-013-0142-z.
- 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.
- Blackhall F., Kim D.W., Besse B., Nokihara H., Han J.-Y., Wilner K.D. et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1625–1633. doi: 10.1097/JTO.0000000000000318.
- Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra17. doi: 10.1126/scitranslmed.3003316.
- Shi W., Dicker A.P. CNS metastases in patients with non-small-cell lung cancer and ALK gene rearrangement. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):107–109. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9682.
- Sullivan I., Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):32–47. doi: 10.1177/1758834015617355.
- Soria J.C., Tan D.S.W., 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;389(10072):917–929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- 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.
- Kodama T., Tsukaguchi T., Satoh Y., Yoshida M., Watanabe Y., Kondoh O., Sakamoto H. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):2910–2918. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0274.
- Morcors P.N., Yu L., Bogman K., Sato M., Katsuki H., Kawashima K. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of the ALK

- inhibitor alectinib: results from an absolute bioavailability and mass balance study in healthy subjects. *Xenobiotica*. 2017;47(3):217–229. doi: 10.1080/00498254.2016.1179821.
15. Puig O., Yang J.C.H., Ou S.H.I., Chiappori A., Chao B.O., Belani C.P. et al. Pooled mutation analysis for the NP28763 and NP28761 studies of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2016;34(15S):9061. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9061.
 16. Katayama R., Friboulet L., Koike S., Lockerman E.L., Khan M.T., Gainor J.F. et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res*. 2014;20(22):5686–5696. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1511.
 17. Tani T., Yasuda H., Hamamoto J., Kuroda A., Arai D., Ishioka K. et al. Activation of EGFR bypass signaling by TGF α overexpression induces acquired resistance to alectinib in ALK-translocated lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(1):162–171. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0084.
 18. Camidge D.R., Peters S., Mok T., Gadgeel S.M., Cheema P.K., Pavlakis N. et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;36(15S):9043. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9043.
 19. 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(9):829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
 20. Nakagawa K., Hida T., Nohira H., Morise M., Azuma K., Kim Y.H. et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:195–199. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.025.
 21. Correction to Lancet Oncol 2016; 17: 234–42 (Erratum in: Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riey G., Cetnar J., Westet H. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):234–242. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30077-3.
 22. Ou S.H., Ahn J.S., De Petris L., Govindan R., Yang J.C., Hughes B. et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–668. doi: 10.1200/jco.2015.63.9443.
 23. Novello S., Mazieres J., Oh J.J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A. 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.
 24. Fan J., Fong T., Xia Z., Zhang J., Luo P. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7(10):4993–5005. doi: 10.1002/cam4.1768.
 25. 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;109(9):2863–2872. doi: 10.1111/cas.13721.
 26. Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J., Reckamp K.L., Hansen K.H., 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;35(22):2490–2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904.
 27. Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.J., Han J.H., Hochmair M.J., Lee K.H. et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor – Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–3603. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
 28. Stinchcombe T., Doebele R.C., Wang X.F., Gerber D., Horn L., Camidge D.R. Preliminary Clinical and Molecular Analysis Results From a Single-Arm Phase 2 Trial of Brigatinib in Patients With Disease Progression After Next-Generation ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced ALK+ NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):156–161. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.018.
 29. Collier T.L., Normandin M.D., Stephenson N.A., Livni E., Liang S.H., Wooten D.W. et al. Synthesis and preliminary PET imaging of (11)C and (18)F isotopologues of the ROS1/ALK inhibitor lorlatinib. *Nat Commun*. 2017;8:15761. doi: 10.1038/ncomms15761.
 30. Johnson T.W., Richardson P.F., Bailey S., Brooun A., Burke B.J., Collins M.R. et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ROS oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem*. 2014;57(11):4720–4744. doi: 10.1021/jm500261q.
 31. Zou H.Y., Friboulet L., Kodack D.P., Engstrom L.D., Li Q., West M. et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell*. 2015;28(1):70–81. doi: 10.1016/j.ccell.2015.05.010.
 32. Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., 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;18(12):1590–1599. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
 33. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R., Camidge 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. (Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e10).
 34. Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. November 19, 2020. *N Engl J Med*. 2020;383:2018–2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
 35. Socinski M.A., Mok T.S., Nishio M., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F. et al. IMPower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. *Cancer Res*. 2020;80(16S):CT216. doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-CT216.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lkoskos@mail.ru

Крутелева Светлана Юрьевна, врач-онколог, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; kruteleva2009@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncological Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

Svetlana Yu. Kruteleva, Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; kruteleva2009@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru