

Длительный контроль за болезнью у пациентки с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого

Г.И. Березина^{1✉}, docgalina369@yandex.ru, К.К. Лактионов², Е.В. Реутова², М.С. Ардзинба², Т.Н. Борисова², В.Л. Уткина²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого – очень гетерогенная группа заболеваний. При выборе эффективной тактики ведения пациента онколог ориентируется на распространенность заболевания, морфологическую форму опухоли, а также на ее молекулярно-генетический портрет. Сегодня большинство таргетируемых мутаций рака легкого приходится именно на аденокарциному. Стандартом при выявлении этого типа рака в 2022 г. является определение мутаций генов *EGFR* (18–21-е экзоны) и *BRAF* (V600E), транслокаций гена *ALK* и *ROS1*, определение PD-L1-статуса независимо от пола, возраста и анамнеза курения. Часто рак легкого выявляется уже на поздних стадиях, однако обнаружение транслокации гена *ALK* может дать пациенту высокие шансы на большую продолжительность жизни и длительный контроль над заболеванием. В данной статье на примере клинического случая пациентки с ALK-положительной аденокарциномой легкого продемонстрирован мультидисциплинарный подход к ведению онкологических больных, длительный контроль заболевания при применении таргетного препарата 2-го поколения алектиниба, а также варианты терапии при прогрессировании болезни.

Ключевые слова: аденокарцинома, метастазы, головной мозг, немелкоклеточный рак легкого, транслокация гена *ALK*, таргетная терапия, алектиниб, лорлатиниб

Для цитирования: Березина Г.И., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Борисова Т.Н., Уткина В.Л. Длительный контроль за болезнью у пациентки с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2022;16(9):172–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-172-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term disease control in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer

Galina I. Berezina^{1✉}, docgalina369@yandex.ru, Konstantin K. Laktionov², Elena V. Reutova², Merab S. Ardzinba², Tatiana N. Borisova², Veronika L. Utkina²

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer is a very heterogeneous group of diseases. When choosing an effective patient management strategy, an oncologist focuses on the stage of the disease, the morphological form of the tumor, as well as its molecular genetic markers. Most of the targeted mutations in lung cancer today are in adenocarcinoma. The standard for detecting this type of cancer in 2022 is the determination of mutations in the *EGFR* genes (18–21 exons) and *BRAF* (V600E), translocations of the *ALK* and *ROS1* genes, and determination of PD-L1 status regardless of gender, age, and history of smoking. Often, lung cancer is detected in the advanced stages, but the detection of *ALK* gene translocation can give the patient a high chance of a longer life expectancy and long-term control of the disease. In this article, on the example of a clinical case of a patient with ALK-positive lung adenocarcinoma, a multidisciplinary approach to the management of cancer patients, long-term control of the disease with the use of the second-generation targeted medication alectinib, as well as treatment options for disease progression are demonstrated.

Keywords: adenocarcinoma, metastasis, brain, non-small cell lung cancer, *ALK* translocation, targeted therapy, alectinib, lorlatinib

For citation: Berezina G.I., Laktionov K.K., Reutova E.V., Ardzinba M.S., Borisova T.N., Utkina V.L. Long-term disease control in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-172-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация в гене *ALK* встречается в 3–7% случаев НМРЛ [1–4] и чаще обнаруживается у молодых пациентов, преимущественно женщин, с небольшим стажем курения или без него. Именно этой группе больных стоит уделить особое внимание: провести все необходимые исследования для поиска вероятных генетических нарушений в опухоли, поскольку в арсенале онколога имеются таргетные препараты – ингибиторы *ALK*, способные обеспечить длительный контроль за болезнью. Мы хотели бы представить клинический случай длительного наблюдения и лечения пациентки с *ALK*-позитивным раком легкого.

Первым препаратом, одобренным к клиническому применению при *ALK*-позитивном раке легкого, был кризотиниб – препарат с мультикиназной активностью, который первоначально изучался в исследованиях как *MET*-ингибитор. Препарат обладает мощной селективной активностью в отношении клеток, экспрессирующих продукты слияния *ALK*, а также *EML4-ALK* и *NPM-ALK*, либо демонстрирующих амплификацию *ALK* или *MET* [5]. Клинические исследования показали явное преимущество кризотиниба перед стандартной схемой химиотерапии у пациентов с НМРЛ и перестройкой гена *ALK*.

Однако у большинства больных уже через год применения кризотиниба развивается лекарственная резистентность, чаще всего это происходит в результате вторичных мутаций киназного домена в активном центре тирозинкиназы *ALK*, а также активации других сигнальных путей (*EGFR*, амплификация *MET*, *BRAF V600E* мутация), а иногда трансформации в мелкоклеточный рак (как результат утраты функции, *p53* и *RB1*) [6]. Прогрессирование почти в 40% случаев сопровождается появлением метастазов в головной мозг [7]. У больных с активирующими мутациями центральной нервной системы (ЦНС) является наиболее частой локализацией для отдаленного метастазирования, а способность кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) весьма скромная. Концентрация кризотиниба в ликворе в 4 раза ниже, чем в плазме крови [8]. В исследованиях PROFILE 1005 и 1007 оценивалась эффективность препарата при стабильных метастазах в ЦНС с предшествующим локальным лечением или без него [9, 10]. В группе пациентов с проводившимся ранее локальным лечением метастазов частота и длительность интракраниального ответа составила 33%, контроль был достигнут у 62% больных на 12-й нед. лечения, а медиана времени до прогрессирования в ЦНС составила 13,2 мес., у 72% пациентов в группе с локальным лечением наблюдалось прогрессирование метастазов в ГМ [11].

Алектиниб, препарат второго поколения, ингибирующий аутофосфорилирование *ALK* и фосфорилирование *STAT3* при НМРЛ, способен ингибировать активные центры тирозинкиназы *ALK*, в частности при появлении добавочных мутаций резистентности после применения ИТК 1-го поколения [12, 13]. Он продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность на метастазы в головном мозге за счет лучшего проникновения через ГЭБ, его концентрация в ликворе сопоставима с концентрацией

в плазме крови [14]. В отличие от кризотиниба, алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина, ключевого эффлюкс-транспортера, затрудняющего прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер, и не выводится из ЦНС, что объясняет его свойства.

Высокая активность алектиниба убедительно подтверждена в ряде больших рандомизированных клинических исследований. Например, в японском исследовании III фазы J-ALEX, где сравнивался алектиниб и кризотиниб у больных, не получавших ранее терапию ингибиторами *ALK*, алектиниб продемонстрировал превосходство, увеличив период выживаемости без прогрессирования [15]. Основанием для внедрения препарата в клиническую практику в качестве первой линии стало исследование ALEX, в которое было включено 303 ранее не леченных пациента с прогрессирующим *ALK*-позитивным НМРЛ (в т. ч. с бессимптомным поражением ЦНС). У больных, получавших кризотиниб, ВБП составила 10,9 мес. (95% ДИ 9,1–12,9), пятилетняя выживаемость – 45,5% (95% ДИ 33,6–57,4), а медиана общей выживаемости – 57,4 мес. В группе с алектинибом результаты оказались значительно лучше: медиана ВБП составила 34,8 мес. (95% ДИ 17,7–НД), пятилетняя выживаемость – 62,5% (95% ДИ 54,3–70,8), а медиана общей выживаемости не была достигнута. Алектиниб достоверно ($p < 0,001$) снизил риск прогрессирования заболевания в ЦНС на 84% (ОР 0,16; 95% ДИ 0,10–0,28), что привело к увеличению времени до прогрессирования в ЦНС. Всего у 12% больных в группе алектиниба метастазы в ЦНС были первым проявлением прогрессирования заболевания по сравнению с 45% в группе кризотиниба (отношение рисков 0,16; 95% ДИ от 0,10 до 0,28; $P < 0,001$) [16]. 38% больных с метастатическим поражением ЦНС, получавших алектиниб, через 4 года от начала терапии не имели признаков прогрессирования болезни. Немаловажным фактом является и то, что алектиниб имеет меньшую частоту и выраженность побочных эффектов в сравнении с кризотинибом и химиотерапией [17]. Исследование ALUR показало преимущество ИТК 2-го поколения алектиниба перед химиотерапией во второй и последующих линиях при распространенном НМРЛ с транслокацией *ALK* после прогрессирования на фоне химиотерапии или кризотиниба [17].

Но даже при использовании столь эффективных и современных препаратов как ИТК 2-го поколения, формируется приобретенная резистентность. Это происходит вследствие подавления и элиминации чувствительных к терапии клонов клеток и, как следствие, прогрессирования заболевания за счет резистентных клонов, несущих в себе новые, чаще точковые мутации *ALK* в сайтах связывания препарата тирозинкиназного домена [18–20].

Таким образом, существует потребность в разработке новых киназных ингибиторов, которые бы смогли воздействовать на более широкий спектр вторичных мутаций домена киназы *ALK*, контролировать интракраниальное метастазирование болезни за счет лучшего проникновения через ГЭБ.

В данном клиническом случае будет рассмотрена история болезни пациентки с диагнозом «Периферический рак средней доли правого легкого с метастазами в пари-

етальную плевру и средостение, T1N2M1a (7-я версия классификации TNM, 2010 г.), IV стадия, G3, с транслокацией в гене *ALK*», длительно получающей ингибитор тирозинкиназы 2-го поколения алектиниб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С. 1967 г. р. находится под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2012 г. В 2010 г. при проведении профилактической флюорографии у пациентки было выявлено образование в правом легком. После обследования было назначено лечение противотуберкулезными препаратами без эффекта. При проведении компьютерной томографии (КТ) в 2011 г. образование правого легкого оставалось без динамики. Был выставлен диагноз «Посттуберкулезный пневмосклероз правого легкого».

В августе 2012 г. при динамическом контроле по данным КТ отмечалось выраженное уплотнение инфильтрата в средней доле правого легкого, который стал определяться в виде неправильной формы с лучистыми контурами и неоднородной структуры очага размерами 2,0 x 1,5 см и локальным утолщением прилежащей костальной плевры (рис. 1). Пациентка обратилась за консультацией в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где была выполнена трансторакальная пункция образования в средней доле правого легкого. По результатам цитологического исследования нельзя было с полной уверенностью исключить аденокарциному легкого. Пациентка обсуждена на междисциплинарном консилиуме и принято решение о проведении оперативного вмешательства. 03.10.2012 г. выполнена паллиативная торакоскопическая средняя лобэктомия справа с биопсией прилежащей плевры.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала в паренхиме средней доли правого легкого определялся опухолевый узел, имеющий строение низкодифференцированной аденокарциномы с признаками прорастания в париетальную плевру, в 2 лимфатических узлах бифуркационной зоны определялись метастазы аденокарциномы. В краях резекции без признаков опухолевого роста. В биоптате с плевры – единичные комплексы клеток аденокарциномы. Проведенное имму-

● **Рисунок 1.** Увеличение размера образований в легких по данным КТ органов грудной клетки от 01.08.2012 г.

● **Figure 1.** The chest CT scan shows an increase in size of the lung nodules (August 1, 2012)



ногистохимическое исследование подтвердило гистологический диагноз аденокарциномы легкого. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, в 2012 г. проведено определение активирующих мутаций в 18, 19 и 21 экзонах гена *EGFR* методом ПЦР и перестроек гена *ALK* методом FISH, результатом которого стало выявление реаранжировки 2p23 локуса 2 хромосомы в зоне локализации гена *ALK*.

Пациентке проведено 6 курсов условно-адекватной полихимиотерапии по схеме пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (AUC5) в 1-й день, каждые 3 нед. с 20.11.2012 г. по 19.04.2013 г. Лечение сопровождалось гепатотоксичностью 2–3-й степени, в связи с чем дозы цитостатиков были редуцированы на 20% от исходной дозы. С 2013 по 2019 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением онколога без признаков рецидива заболевания.

В конце сентября 2019 г. у больной появились головные боли, шаткость походки. 1 октября 2019 г. при проведении КТ было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде появления большого количества метастатических очагов в паренхиме обоих легких, метастазов в регионарные лимфатические узлы, узловых уплотнений в клетчатке переднего кардиодиафрагмального угла справа, жидкости в правой плевральной полости до 5,0 см (рис. 2), а также по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) от 10 октября 2019 г. отмечено появление метастаза в правой лобной доле головного мозга размерами 3,3 x 2,5 x 3,0 см (рис. 3).

Проведен консилиум с участием радиотерапевта и химиотерапевтов. Опираясь на данные проведенных обследований, морфологический тип опухоли, распространенность процесса и наличие транслокации в гене *ALK*, пациентке рекомендована таргетная терапия алектинибом, прием которого начат 17 октября 2019 г., и курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на метастаз в правой лобной доле головного мозга. С 28 по 30 октября 2019 г. проведен курс ДЛТ на метастаз в правой лобной доле головного мозга (СОД 30 Гр, РОД 10 Гр) с положительной динамикой в виде уменьшения размеров образования в ГМ и отсутствием симптомов поражения ЦНС.

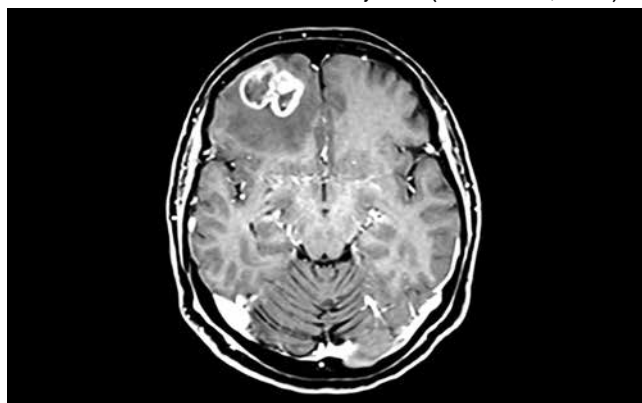
В июле 2020 г. после перенесенной коронавирусной инфекции пациентка стала отмечать ухудшение самочувствия в виде усиливающихся головных болей. Тогда же при контрольном обследовании от 02.07.2020 г. отмечено увеличение в размерах очага в правой лобной доле, что было расценено как постлучевой некроз (рис. 4). По данным КТ органов грудной клетки сохранялась стабилизация процесса.

20.07.2020 г. было выполнено микрохирургическое удаление очага в правой лобной доле головного мозга с применением нейрофизиологического мониторингирования. В удаленном препарате элементов опухоли не найдено, мозговое вещество с признаками ареактивного воспаления. За 3 дня до операции пациентка прекратила прием алектиниба и возобновила его через 7 дней. Неврологическая симптоматика полностью купирована. В январе 2021 г. при контрольной МРТ в правой лобной доле определялась зона накопления контрастного препарата до 2 x 2 x 2,5 см без

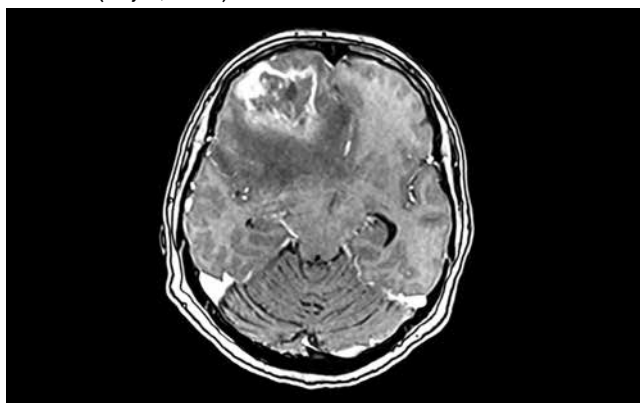
- **Рисунок 2.** Прогрессирование заболевания по данным КТ органов грудной клетки от 01.10.2019 г.
 ● **Figure 2.** The chest CT scan shows that the disease is in the progression phase (October 1, 2019)



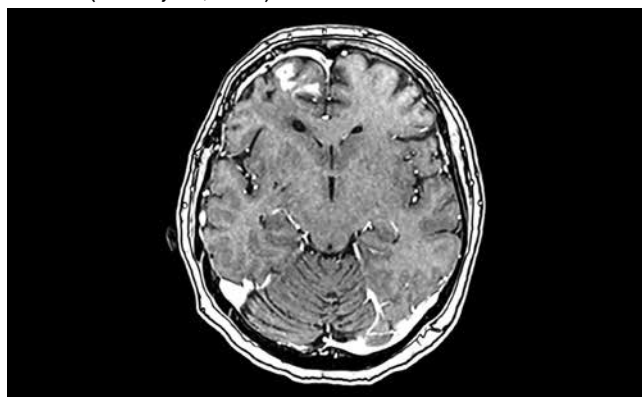
- **Рисунок 3.** Впервые выявленный метастаз в центральной нервной системе по данным МРТ головного мозга от 10.10.2019 г.
 ● **Figure 3.** The brain MRI scan shows a newly diagnosed metastasis in the central nervous system (October 10, 2019)



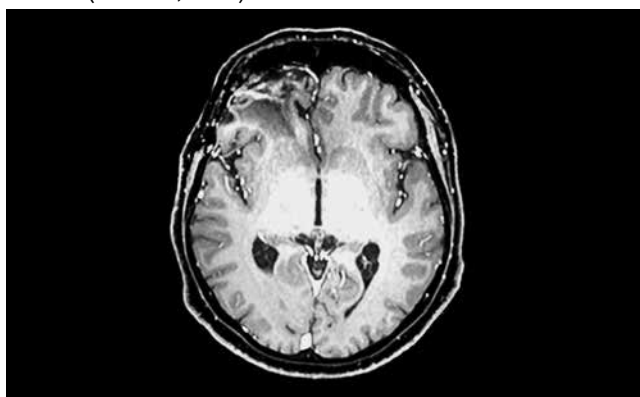
- **Рисунок 4.** Постлучевой некроз по данным МРТ головного мозга от 02.07.2020 г.
 ● **Figure 4.** The brain MRI scan shows a radiation-induced necrosis (July 2, 2020)



- **Рисунок 5.** Уменьшение образования по данным МРТ головного мозга от 11.01.2021 г.
 ● **Figure 5.** The brain MRI scan shows a decrease in size of the tumour (January 11, 2021)



- **Рисунок 6.** Уменьшение образования по данным МРТ головного мозга от 03.03.2022 г.
 ● **Figure 6.** The brain MRI scan shows a decrease in size of the tumour (March 3, 2022)



перифокального отека (рис. 5). В последующем она уменьшалась и при обследовании 03.03.2022 г. составила 1,8 x 1,3 см (рис. 6). Все ранее описанные опухолевые изменения в грудной клетке перестали определяться 27.07.2021 г. При обследовании в марте 2022 г. – без прогрессирования опухолевого процесса по данным КТ органов грудной клетки (рис. 7). Таким образом, достигнутый эффект можно расценить как полный. Пациентка хорошо переносит таргетную терапию. Длительность лечения алектинибом на сегодняшний день составила более 29 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данном клиническом примере мы можем проследить довольно длительный (12 лет) анамнез заболевания пациентки с IV стадией ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Более 6 лет наблюдалась ремиссия болезни после проведения полихимиотерапии пеметрекседом и карбоплатином. Еще ранее, в ходе первых клинических исследований, была отмечена более высокая эффективность пеметрексед-содержащих режимов у ALK-

● **Рисунок 7.** Полный ответ по данным КТ органов грудной клетки от 04.03.2022 г.

● **Figure 7.** The chest CT scan shows complete response (March 4, 2022)



позитивных пациентов, и пример нашей пациентки еще одно тому подтверждение [21].

Выбор алектиниба при выявленном в 2019 г. прогрессировании опухолевого процесса был предопределен. Препарат в клинических исследованиях продемонстрировал наилучшие результаты по времени без прогрессирования и общей выживаемости (ALEX, J-ALEX), высокую интракраниальную активность. Время до прогрессирования в группе больных с метастазами в ЦНС в исследовании ALEX составило 25,4 мес., у нашей пациентки – уже более 29 мес. [22]. Возможно, это связано с одновременным проведением лучевой терапии на симптомный метастаз в головном мозге. В литературе есть данные, что комбинированный подход уже на первом этапе лечения – применение таргетной терапии и стереотаксической терапии на метастазы в головном мозге у больных с активирующими мутациями – может быть более эффективным, чем только таргетная терапия [23]. Однако следует напомнить, что ингибиторы тирозинкиназ второго-третьего поколений лучше проникают через гематоэнцефалический барьер, и в большинстве случаев это позволяет отложить проведение лучевой терапии, а следовательно, снизить риск возможных постлучевых осложнений. К сожалению, у нашей пациентки они реализовались в виде постлучевого некроза и сопровождались достаточно выраженной неврологической симптоматикой. Нейрохирургическое вмешательство позволило решить эту проблему и вернуть больной хорошее качество жизни. Этот пример наглядно демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в ведении подобных пациентов – только так мы можем улучшить результаты лечения, повысить выживаемость.

К сожалению, эффект от применения алектиниба не бесконечен и нам придется решать, как действовать при прогрессировании болезни. Пока выбор дальнейшей тактики происходит эмпирически, исходя из клинических особенностей течения заболевания. Возможно, в будущем потребуется ребиопсия и молекулярно-генетическое тестирование для определения механизма резистентности по аналогии с EGFR-позитивным НМРЛ. Учитывая длительный контроль за болезнью на фоне таргетной терапии алектинибом, нам, в случае прогрессирования, наиболее привлекательным представляется продолжение таргетной терапии ингибитором ALK третьего поколения – лорлатинибом [24]. Есть и другие варианты: возврат к химиотерапии пеметрекседом, которая была также эффективна, или четырехкомпонентная схема атезолизумаб/бевацизумаб/паклитаксел/карбоплатин [25].

Таким образом, можно констатировать, что на современном этапе мы располагаем достаточно широкими возможностями для лечения ALK-позитивных пациентов НМРЛ, ранее считавшихся прогностически неблагоприятными больными с метастатическим поражением ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление множества таргетных препаратов и обнадеживающие результаты клинических исследований, весомой проблемой остается развитие резистентности, неизбежное прогрессирование заболевания и ухудшение качества жизни пациентов. В связи с этим особое значение приобретает создание новых поколений препаратов с большим противоопухолевым спектром действия.

Прогресс движется в сторону поиска новых молекулярно-генетических особенностей клеток опухоли, их микроокружения и факторов, способных дать ключ к борьбе с заболеванием – все это ведет нас по пути развития персонализированной терапии. Сегодня становятся доступнее новые диагностические технологии, включая NGS, обнаруживаются новые мишени для создания эффективных препаратов, ежегодно регистрируется множество новых лекарств.

Рациональное и прицельное лечение может помочь нам в будущем рассматривать злокачественные новообразования не как смертельно опасную болезнь, а как длительно текущее хроническое заболевание с широким набором имеющихся опций контроля.



Поступила / Received 29.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2022

Принята в печать / Accepted 19.04.2022

Список литературы / References

- Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imanyitov E., Gikalo M., Savelov N. et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer*. 2017;103:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.001>.
- Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36–54. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
- 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6993>.
- Le T., Gerber D.E. ALK alterations and inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2017;42:81–88. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.08.007>.
- 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. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316>.

7. Zhang I., Zaorsky N.G., Palmer J.D., Mehra R., Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510–e521. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00013-3).
8. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9682>.
9. 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. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000219>.
10. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
11. Смолин А.В., Крюкова Е.В. Принципы лечения метастатического поражения головного мозга при раке легкого. В: Лактионов К.К., Бредер В.В. (ред.). *Рак легкого*. М.: Гранат; 2020. С. 121–131. Режим доступа: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/lfto/rak_legkogo_Kniga.pdf.
12. Kodama T., Tsukaguchi T., Satoh Y., Yoshida M., Watanabe Y., Kondohet O., Sakamoto H. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(12):2910–2918. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0274>.
13. Morcos 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180975>.
14. Burudpakdee C., Wong W., Seetasth A., Corvino F.A., Yeh W., Gubens M. Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;119:103–111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.008>.
15. Nakagawa K., Hidab T., Nohihara H., Morise M., Azumae 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. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025>.
16. Mok T.S.K., Shaw A.T., Camidge R.D., Gadgeel S., Rosell R., Dziadziuszko R. et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):v602–v660. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260>.
17. Wolf J., Helland A., Oh I.J., Migliorino M.R., Dziadziuszko R., Wrona A. et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2022;7(1):100333. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100333>.
18. 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 NP28673 and NP28761 studies of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016;34(15S):9061. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9061.
19. 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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1511>.
20. Tani T., Yasuda H., Hamamoto J., Kuroda A., Arai D., Ishioka K. et al. Activation of EGFR bypass signaling by TGFalpha overexpression induces acquired resistance to alectinib in ALK-translocated lung cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(1):162–171. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0084>.
21. Rossi A., Maione P., Sacco P.C., Sgambato A., Casaluze F., Ferrara M.L. et al. ALK inhibitors and advanced non-small cell lung cancer (review). *Int J Oncol.* 2014;45(2):499–508. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2475>.
22. Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M., Rosell R., Dziadziuszko R., Kim D.W. et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.
23. Magnuson W.J., Lester-Coll N.H., Wu A.J., Yang T.J., Lockney N.A., Gerber N.K. et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1070–1077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.7144>.
24. Shaw A.T., Bauer T.M., 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;383(21):2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.
25. Socinski M.A., Nishio M., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D. et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909–1924. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>.

Информация об авторах:

Березина Галина Игоревна, ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0329-9696>; docgalina369@yandex.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@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; <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>; evreutova@rambler.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>; tborisova111@gmail.com

Уткина Вероника Львовна, врач-рентгенолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-5130-140X>; utkina_veronika@mail.ru

Information about the authors:

Galina I. Berezina, Resident of the Oncology Department of the Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0329-9696>; docgalina369@yandex.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>; evreutova@rambler.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>; tborisova111@gmail.com

Veronika L. Utkina, Radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5130-140X>; utkina_veronika@mail.ru