

А.П. Колесник, А.И. Шевченко, А.В. Каджоян, В.А. Кузьменко, В.В. Кечеджиев

Ингибиторы ALK при лечении ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы)

Запорожский государственный медицинский университет

Получено 10.12.2018

Принято в печать 13.12.2018

Ежегодно в мире регистрируют 1,8 млн новых случаев рака легкого (РЛ), при этом в 85% диагностируют немелкоклеточное заболевание. РЛ является лидером в структуре смертности от злокачественных новообразований (25% всех случаев смерти от рака). Стандартом лечения пациентов с РЛ являются операция, химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия и таргетная терапия. Именно использование таргетной терапии — наиболее персонализированное и перспективное направление современной онкологии. В данной 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 крайне важным. Связано это с тем, что наиболее эффективным методом лечения больных с транслокацией *ALK* является применение таргетных препаратов — ингибиторов *ALK*. Кризотиниб был первым препаратом, одобренным для лечения распространенного *ALK*-положительного НМРЛ, и стал препаратом выбора у пациентов, ранее не получавших лечения. Однако возникающая в дальнейшем резистентность привела к разработке новых ингибиторов *ALK*, таких как церитиниб, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; мутация *ALK*; таргетная терапия; ингибиторы *ALK*; резистентность.

Ежегодно в мире регистрируют 1,8 млн новых случаев рака легкого (РЛ), при этом в 85% диагностируют немелкоклеточное заболевание. Показатель пятилетней выживаемости у пациентов с РЛ составляет 18%, что свидетельствует о высокой смертности среди данной группы больных. И действительно, РЛ является лидером в структуре смертности от злокачественных новообразований (25% всех случаев смерти от рака) [1]. В связи с актуальностью данной проблемы имеет важное значение разработка новых эффективных методов лечения больных РЛ. Стандартом лечения пациентов с РЛ являются операция, химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия и таргетная терапия [2]. Именно использование таргетной терапии — наиболее персонализированное и перспективное направление современной онкологии. Действие таргетных препаратов направлено на различные рецепторные тирозинкиназы, участвующие в росте и развитии злокачественных опухолей.

Например, ген киназы анапластической лимфомы (*ALK*) кодирует один трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который принадлежит к семейству инсулиновых рецепторов. Белок NPM-*ALK*, возникающий в результате хромосомной перестройки, впервые был обнаружен в анапластической крупноклеточной лимфоме, отсюда и название. В 2007 г. выявлен ген *EML4-ALK*, кодирующий цитоплазматический белок, обладающий киназной активностью при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [3].

Перестройку *ALK* выявляют примерно в 3–7% случаев НМРЛ [4]. Средний возраст пациентов с *ALK*-положительным (*ALK*⁺) НМРЛ составляет 55 лет, при этом около 70% пациентов не курят или являются легкими курильщиками (<15 пачколет). Наиболее часто *ALK*-транслокация встречается при железистой форме РЛ. Как правило, такая опухоль не содержит мутаций в генах *EGFR* и *KRAS* [5].

Несмотря на относительно небольшой процент пациентов, имеющих перестройку гена *ALK*, определение данной мутации является крайне важным. Связано это с тем, что наиболее эффективным методом лечения для больных с транслокацией *ALK* является применение таргетных препаратов — ингибиторов *ALK* [6].

В настоящее время определение мутации гена *ALK* рекомендуется всем пациентам с распространенным или метастатическим НМРЛ с гистологически подтвержденной аденокарциномой независимо от возраста, пола или анамнеза курильщика. N.I. Lindeman и соавторы [7] рекомендуют прово-

дить тестирование даже у пациентов с наличием железистого компонента в опухоли, когда аденокарцинома не может быть исключена. Молодой возраст и отсутствие курения в анамнезе повышают вероятность наличия мутации *ALK*.

Генетические перестройки *ALK* или слияние генов *ALK-EML4* при НМРЛ могут быть определены в клинических образцах с использованием нескольких методов, в первую очередь флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR) и иммуногистохимии.

Кризотиниб — первый *ALK*-ингибитор, одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA) для лечения НМРЛ. Данный препарат представляет собой аминопиридиновое соединение и является пероральным АТФ-конкурентным селективным ингибитором тирозинкиназы *ALK*, *MET* и *ROS1*. Кризотиниб при наномолярной концентрации блокирует фосфорилирование тирозина в мутированных клетках.

По данным исследования А.Т. Shaw и соавторов [8], применение кризотиниба улучшает общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту общего ответа (ЧОО) у пациентов с НМРЛ по сравнению со стандартной химиотерапией второй линии.

Первое исследование PROFILE 1001 у пациентов с солидными опухолями началось в 2006 г. В данном исследовании I фазы изучалась эффективность кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза в сутки. У 82 пациентов с НМРЛ с FISH-положительными *ALK*-перестройками была показана ЧОО 57% [9].

Два исследования III фазы, PROFILE 1007 [8] и PROFILE 1014 [10], подтвердили преимущество кризотиниба над химиотерапией, соответственно как лечение второй и первой линии. Первое исследование показало преимущество применения кризотиниба по сравнению с группой пациентов, предварительно леченных пеметрекседом или доцетакселом. Согласно полученным результатам, ОВ и ВБП составила 7,7 мес при приеме кризотиниба в сравнении с 3,0 мес при проведении химиотерапии (коэффициент риска (КР) для прогрессирования заболевания или смерти при применении кризотиниба 0,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,64; $p < 0,001$). Исследование PROFILE 1014 также показало более длительную ВБП (медиана выживаемости 10,9 мес против 7,0 мес; КР 0,45; 95% ДИ 0,35–0,60; $p < 0,001$) и более

высокую ЧОО (74% против 45%; $p < 0,001$) при применении кризотиниба по сравнению с цисплатином + пеметрексед. Согласно результатам данных исследований, кризотиниб был одобрен для лечения распространенного ALK⁺ НМРЛ и стал препаратом выбора у пациентов, ранее не получавших лечения.

К сожалению, большинство пациентов, у которых отмечается эффективность лечения, становятся резистентными к кризотинибу в течение 1 года, при этом большинство рецидивов возникает в головном мозге или печени. Согласно данным D.V. Costa и соавторов [11], возникновение рецидива в головном мозге связано с плохим проникновением кризотиниба через гематоэнцефалический барьер.

Для преодоления резистентности к кризотинибу разработаны препараты ингибиторов ALK второго поколения, таких как церитиниб и алектиниб. Данные ингибиторы являются высоко-селективными и более эффективными, чем кризотиниб [12].

Церитиниб является пероральным селективным ингибитором ALK второго поколения. Данный препарат в 20 раз превышает кризотиниб по эффективности. Результаты I фазы исследования ASCEND-1 подтвердили значительную противоопухолевую активность церитиниба в дозе 750 мг/сут у резистентных к кризотинибу или не леченных кризотинибом пациентов. Промониторированы ЧОО 58,5% (95% ДИ 52,1–64,8) и медиана ВВП 8,21 мес (95% ДИ 6,7–10,12) [13]. Согласно данному исследованию в апреле 2014 г. церитиниб был утвержден как препарат выбора у пациентов с прогрессированием заболевания или непереносимостью кризотиниба. Затем были проведены исследования III фазы, в которых сравнивали активность церитиниба и химиотерапии. Исследование ASCEND-4 показало, что у пациентов, у которых проводилась химиотерапия (комбинация препаратов платины и пеметрекседа с последующим добавлением пеметрекседа) и не применялось лечение кризотинибом, ВВП составила 8,1 мес по сравнению с 16,6 мес при приеме церитиниба (КР 0,55; $p < 0,00001$) [14]. Медиана ОВ не была достигнута для церитиниба, тогда как в контрольной группе составила 26,2 мес. В исследовании ASCEND-5 сравнивали применение церитиниба и стандартную химиотерапию у пациентов, ранее получавших лечение химиотерапией и кризотинибом. Церитиниб улучшил медиану ВВП (5,4 мес против 1,6 мес, КР 0,49; $p < 0,001$) и ЧОО (39,1% против 6,9%) по сравнению с химиотерапией.

Алектиниб — еще один ингибитор ALK второго поколения. Данный препарат был одобрен для пациентов с ALK⁺ НМРЛ, у которых прогрессирует заболевание или которые не переносят кризотиниб [15]. В рандомизированном исследовании III фазы (ALEX) оценивали терапию первой линии алектинибом по сравнению с кризотинибом у 303 пациентов с ALK⁺ НМРЛ, включая бессимптомное поражение центральной нервной системы [15]. Показатели прогрессирования заболевания или летальности были ниже у пациентов, получавших алектиниб (41% [62/152], средний период наблюдения 18,6 мес), по сравнению с пациентами, которые лечились кризотинибом (68% [102/151], средний период наблюдения 17,6 мес; $p < 0,001$). Показатель ВВП был значительно выше в группе алектиниба (68,4%; 95% ДИ 61,0–75,9%) в сравнении с группой кризотиниба (48,7%; 95% ДИ 40,4–56,9%). Медиана ВВП не была достигнута для алектиниба, в то время как в группе кризотиниба она составила 11,1 мес. Также у пациентов, принимавших алектиниб, частота прогрессирования заболевания в центральной нервной системе была ниже (12% [18/152]) по сравнению с кризотинибом (45% [68/151]). В группе алектиниба отмечалось уменьшение количества случаев смерти (3,3% [5/152]) по сравнению с группой кризотиниба (4,6% [7/151]); 2 случая смерти от лечения были зарегистрированы в группе кризотиниба и ни одного не было в группе алектиниба.

Еще в одном рандомизированном исследовании III фазы (J-ALEX) оценивали терапию первой линии с алектинибом по сравнению с кризотинибом у 207 японских пациентов

с ALK⁺ распространенным НМРЛ. Результаты исследования показали, что медиана ВВП не была достигнута при применении алектиниба (95% ДИ 20,3–не достигнуто) по сравнению с 10,2 мес (95% ДИ 8,2–12,0) с использованием кризотиниба (КР 0,34; 99,7% ДИ 0,17–0,71; $p < 0,0001$). Наблюдалась меньшая частота нежелательных явлений при использовании алектиниба (26% [27/103]) по сравнению с кризотинибом (52% [54/104]). Согласно данным исследования Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) рекомендуется применение алектиниба в качестве препарата первой линии у пациентов с ALK⁺ метастатическим НМРЛ.

В настоящее время также изучаются и другие ингибиторы ALK следующего поколения.

Бригатиниб — оральный ALK-ингибитор, также одобрен FDA для пациентов с ALK⁺ метастатическим НМРЛ, у которых заболевание прогрессирует или которые не переносят кризотиниб. Согласно данным исследования II фазы (ALTA), в котором оценивались 2 разные дозы бригатиниба: 90 мг (группа А) или 180 мг (группа В) ежедневно, общие показатели ответа составляли 45% (97% ДИ 34–56%) и 54% (97% ДИ 43–65%) в группах А и В соответственно. У большинства пациентов наблюдалась метастаза в головном мозге (71 и 67% соответственно). ЧОО составляла 42% (11/26) и 67% (12/18) соответственно у пациентов с измеряемыми метастазами в головном мозге. Медиана ВВП достигла 9,2 мес (95% ДИ 7,4–15,6) и 12,9 мес (95% ДИ 11,1–не достигнуто) соответственно.

NCCN рекомендует бригатиниб в качестве последующей терапии для пациентов с ALK⁺ НМРЛ, у которых заболевание прогрессировало после лечения кризотинибом [16]. Для пациентов с перестройкой ALK, которые прогрессируют во время применения таргетной терапии, рекомендуемая последующая терапия также зависит от того, является ли прогрессия асимптоматической или симптоматической. Дальнейшая тактика лечения включает: 1) рассмотрение локальной лучевой терапии; 2) продолжение применения алектиниба, кризотиниба или церитиниба; 3) применение церитиниба (если ранее не использовался); 4) применение алектиниба (если ранее не использовался); 5) прием бригатиниба; или 6) применение схемы системной терапии первой линии для неплюскоклеточного НМРЛ. Если наблюдается прогрессия заболевания после применения таргетной терапии, то для пациентов с физикальным статусом (ФС) от 0 до 1 рекомендуются варианты комбинированной химиотерапии первой линии, такие как карбоплатин/паклитаксел [17]. Другие варианты химиотерапии также рекомендуются для пациентов с ФС 2, такие как доцетаксел.

Следует отметить, что ингибиторы иммунной контрольной точки не рекомендуются в качестве последующей терапии для пациентов с перестройкой ALK. Пациенты с ALK⁺ НМРЛ и очень высоким уровнем экспрессии PD-L1 не реагируют на пембролизумаб [18]. Кроме того, пациенты, у которых наблюдаются мутации MET exon 14 и высокая экспрессия PD-L1, также не отвечают на иммунотерапию [19]. Церитиниб, алектиниб или бригатиниб рекомендуются пациентам с ALK⁺ НМРЛ, у которых заболевание прогрессировало после терапии первой линии с применением кризотиниба, или у пациентов, которые не переносят кризотиниб [16, 20, 21].

Лорлатиниб — ингибитор ALK следующего поколения, является предпочтительным препаратом после прогрессирования патологического процесса в ответ на лечение алектинибом. Лорлатиниб показал многообещающую активность в исследованиях I/II фазы [22]. FDA присвоило данному препарату статус «прорыва в терапии». Учитывая плохие результаты выживаемости, которые наблюдались при применении химиотерапии в случае резистентности к ингибиторам ALK более раннего поколения, лорлатиниб является предпочтительным вариантом. Однако данный препарат еще находится на стадии разработки. Важно отметить, что лорлатиниб продемонстрировал активность у пациентов, у которых опухоли

Таблица. Данные основных исследований ALK-ингибиторов

Препараты	Исследования	Пациенты	В сравнении с	Медиана ВВП, мес	ЧОО, %
Кризотиниб	PROFILE 1007	Предварительно леченные пациенты	Стандартная химиотерапия (пеметрексед или доцетаксел)	7,7 vs 3,0 КР 0,49; p<0,001	65 vs 20
Кризотиниб	PROFILE 1014	Пациенты, не получавшие лекарственной терапии	Стандартная химиотерапия (препарат платины пеметрексед)	10,9 vs 7,0 КР 0,45; p<0,001	74 vs 45
Церитиниб	ASCEND-4	Пациенты, не получавшие лекарственной терапии	Стандартная химиотерапия (препарат платины пеметрексед) → последующее добавление пеметрекседа	16,6 vs 8,1 КР 0,55; p<0,00001	72,5 vs 26,7
Церитиниб	ASCEND-5	Предварительно леченные пациенты	Стандартная химиотерапия (пеметрексед или доцетаксел)	5,4 vs 1,6 КР 0,49; p<0,001	39,1 vs 6,9
Алектиниб	J-ALEX	Пациенты, не получавшие ранее ALK-ингибиторы	Кризотиниб	Не достигнута КР 0,34; p<0,0001	91,6 vs 78,9
Алектиниб	ALEX	Пациенты, не получавшие ранее ALK-ингибиторы	Кризотиниб	Не достигнута КР 0,47; p<0,001	82,9 vs 75,5
Бригатиниб	Фаза I/II Фаза II (NCT01449461)	Пациенты, не получавшие кризотиниб, и пациенты, не получавшие лекарственной терапии	Пациенты, не получавшие кризотиниб, и пациенты, не получавшие лекарственной терапии	Не достигнута 13,4	100% 71%
Лорлатиниб	Фаза I/II с увеличением дозы	Пациенты, не получавшие кризотиниб, и пациенты, не получавшие лекарственной терапии	Пациенты, не получавшие кризотиниб, и пациенты, не получавшие лекарственной терапии	Не доступно Не доступно	100% 53,1%

содержат высокорезистентную мутацию ALK G1202R, наиболее распространенную мутацию резистентности ALK. Данная мутация резистентна к другим ингибиторам ALK следующего поколения, включая церитиниб, алектиниб и бригатиниб [23] (таблица).

На данный момент не существует данных, в которых указываются оптимальные сроки таргетной терапии ALK-ингибиторами у пациентов, которые уже начали химиотерапию. Для таких пациентов предпочтительно переходить на ALK-ингибиторы, когда результаты генотипирования идентифицируют ALK⁺ заболевание.

Лечение ингибиторами ALK обычно продолжается до тех пор, пока не появится доказательство прогрессирования заболевания. Лишь у тщательно отобранных пациентов применение ингибитора ALK может быть продолжено [24]. При этом должны применяться ингибиторы ALK следующего поколения.

На сегодня остается актуальным вопрос возникновения устойчивости к препаратам-ингибиторам ALK.

Существует два основных механизма резистентности:

- первичная резистентность характеризуется прогрессированием заболевания как наилучшим ответом на лечение таргетными препаратами;
- вторичная резистентность характеризуется возникновением прогрессирования после медианы 10 мес воздействия таргетной терапией.

Слияние ALK с разными генными мутациями и возникновение различных вариантов слияния генов *ALK-EML4* объясняет различную чувствительность, наблюдаемую у пациентов, принимающих кризотиниб [25].

Вторичная резистентность возникает в 50% случаев лечения ALK-ингибиторами и является более сложной, чем резистентность, вследствие мутации EGFR T790M. Существуют различные вторичные мутации, которые могут снизить эффективность кризотиниба. Одной из наиболее изученных вторичных мутаций ALK-гейткпера является L1196M, впервые представленная в 2010 г. [26]. Были описаны также мутации гейткпера, такие как G1269A, C1156Y, L1152R, I1151ins, F1174C, G1202R и другие, которые изменяют активность кризотиниба. Образование данных вторичных мутаций довольно сложно прогнозировать и предотвратить, поскольку частота изменяется в зависимости от используемого ALK-ингибитора. L1196M и G1269A обычно наблюдаются после применения кризотиниба, тогда как G1202R преобладает после применения ALK-ингибиторов второго или третьего

поколения. К сожалению, не все ALK-ингибиторы нового поколения одинаково активны против мутаций вторичной резистентности. Например, G1202R является мутацией резистентности, которая поддается лечению только лорлатинибом, тогда как при I1171T/N/S по-прежнему можно применять церитиниб и бригатиниб, но не кризотиниб и алектиниб [27].

Наличие обходных путей механизма сопротивления способствует росту опухолевых клеток независимо от драйвера ALK [28]. MET-амплификация является еще одним способом уклонения от ALK-ингибиторов нового поколения [29]. Дальнейшие исследования и подробная биомолекулярная характеристика ALK⁺ резистентных опухолей помогут в определении тактики лечения в указанных механизмах сопротивления [30].

Изменение гистотипа (переход от аденокарциномы к мелкоклеточному РЛ) — редкое явление, описанное как механизм резистентности в нескольких клинических случаях ALK⁺ опухолей [31]. Биологический процесс, стоящий за этим преобразованием, не полностью изучен. Однако его идентификация необходима для определения дальнейшей стратегии лечения. Согласно данным исследования J-ALEX возникновение механизма сопротивления может быть предупреждено с использованием самых мощных ALK-ингибиторов [32]. Единственный способ оптимизировать понятие «правильное лечение конкретному пациенту в нужное время» — это выполнить новую биопсию.

На сегодня исследуются различные комбинации препаратов для предотвращения резистентности к ALK-ингибиторам. Проводились исследования комбинации ALK-ингибиторов с иммунотерапией (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4). Однако, даже если ингибиторы PD-1/PD-L1 проявили сильную активность в подвиде НМРЛ, только 20% пациентов получили ответ. Кроме того, наилучшие ответы отмечались у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, высокой мутационной нагрузкой опухоли и анамнезом курильщика [33], в то время как пациенты с ALK⁺ НМРЛ имеют низкую мутационную нагрузку опухоли и никогда не курили [34]. Потенциальная польза от комбинации иммунотерапии с ALK-ингибиторами не выяснена и требует дальнейших исследований.

Выводы

1. Определение транслокации ALK при НМРЛ является важным направлением персонализированной медицины.

2. Применение кризотиниба, церитиниба, алектиниба, бригатиниба одобрено NCCN и рекомендуется в качестве первой и второй линии лечения больных с ALK⁺ НМРЛ.

3. Необходимы дальнейшие исследования эффективности ALK-ингибиторов в комбинации с химиотерапией, иммунотерапией. Также требуют дальнейшего изучения механизмы возникновения резистентности к данным препаратам.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Kratzke R., Franklin M.J. (2016) Lung cancer epidemiology. In: Schwab M., ed. Encyclopedia of Cancer. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 1–8.
- Gadgeel S.M., Ramalingam S.S., Kalekarian G.P. (2012) Treatment of lung cancer. Radiol. Clin. N. Am., 50: 961–974. doi: 10.1016/j.rcl.2012.06.003
- Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. et al. (2007) Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature, 448(7153): 561–566.
- Le T., Gerber D.E. (2017) ALK alterations and inhibition in lung cancer. Semin. Cancer Biol., 42: 81–88.
- Shaw A.T., Engelman J.A. (2013) ALK in lung cancer: past, present and future. J. Clin. Oncol., 31(8): 1105–1111.
- Katayama R., Lovly C.M., Shaw A.T. (2015) Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. Clin. Cancer Res., 21(10): 2227–2235.
- Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B. et al. (2013) Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J. Mol. Diagn., 15(4): 415–453.
- Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. et al. (2013) Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N. Engl. J. Med., 368: 2385–2394.
- Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 363(18): 1693–1703.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. (2014) PROFILE 1014 investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N. Engl. J. Med. 371(23): 2167–2177.
- Costa D.B., Kobayashi S., Pandya S.S. et al. (2011) CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J. Clin. Oncol., 29: e443–e445. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1313
- Friboulet L., Li N., Katayama R. et al. (2014) The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. Cancer Discov., 4: 662–673.
- Kim D.W., Mehra R., Tan D.S. et al. (2016) Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, Phase I trial. Lancet Oncol., 17(4): 452–463.
- Soria J.C., Tan D., Chiari R. et al. (2017) First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, Phase III study. Lancet Oncol., 389(10072): 917–929.
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T. et al. (2017) Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 377: 829–838.
- Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J. et al. (2017) Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. J. Clin. Oncol., 35: 2490–2498.
- Besse B., Adjei A., Baas P. et al. (2014) 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann. Oncol., 25: 1475–1484.
- Gainor J.F., Shaw A.T., Sequist L.V. et al. (2016) EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Clin. Cancer Res., 22: 4585–4593.
- Sabari J.K., Montecalvo J., Chen R. et al. (2017) PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC) [abstract]. J. Clin. Oncol., 35: Abstract 8512.
- Ou S.I., Ahn J.S., De Petris L. et al. (2016) Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. J. Clin. Oncol., 34: 661–668.
- Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R. et al. (2014) Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 370: 1189–1197.
- Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC) (2016) J. Clin. Oncol., 34S: ASCO #9009.
- Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S. et al. (2016) Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov., 6: 1118.
- Ou S.H., Jänne P.A., Bartlett C.H. et al. (2014) Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Ann. Oncol., 25: 415.
- Heuckmann J.M., Balke-Want H., Malchers F. et al. (2012) Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4–ALK fusion variants. Clin. Cancer Res., 18(17): 4682–4690.
- Choi Y.L., Soda M., Yamashita Y. et al. (2010) EML4–ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N. Engl. J. Med., 363(18): 1734–1739.
- Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S. et al. (2016) Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov., 6(10): 1118–1133.
- Tanizaki J., Okamoto I., Okabe T. et al. (2012) Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4–ALK-positive non-small-cell lung cancer. Clin. Cancer Res., 18(22): 6219–6226.
- Gouji T., Takashi S., Mitsuhiro T., Yukito I. (2014) Crizotinib can overcome acquired resistance to CH5424802: is amplification of the MET gene a key factor? J. Thorac. Oncol., 9(3): e27–e28.
- Crystal A.S., Shaw A.T., Sequist L.V. et al. (2014) Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. Science 346(2016): 1480–1486.
- Takegawa N., Hayashi H., Iizuka N. et al. (2016) Transformation of ALK rearrangement-positive adenocarcinoma to small-cell lung cancer in association with acquired resistance to alectinib. Ann. Oncol., 27(5): 953–955.
- Hida T., Nokihara H., Kondo M. et al. (2017) Randomised Phase III trial of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lancet 390(10089): 29–39.
- Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. (2015) Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer. Science, 348(6230): 124–128.
- Govindan R., Ding L., Griffith M. et al. (2012) Genomic landscape of non-small-cell lung cancer in smokers and never smokers. Cell, 150(6): 1121–1134.

Інгібітори ALK при лікуванні ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені (огляд літератури)

О.П. Колеснік, А.І. Шевченко, А.В. Каджоян, В.О. Кузьменко, В.В. Кечеджисв

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Щорічно в світі реєструють 1,8 млн нових випадків раку легені (РЛ), при цьому у 85% діагностують недрібноклітинне захворювання. РЛ є лідером в структурі смертності від злоякісних новоутворень (25% всіх випадків смерті від раку). Стандартом лікування пацієнтів з РЛ є операція, хіміотерапія, променева терапія, імунотерапія і таргетна терапія. Саме використання таргетної терапії — найбільш персоналізований і перспективний напрямок сучасної онкології. У статті проаналізовано сучасні підходи до лікування ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені (НДРЛ). Незважаючи на відносно невеликий відсоток пацієнтів, які мають перебудову гена *ALK*, визначення цієї мутації є вкрай важливим. Пов'язано це з тим, що найбільш ефективним методом лікування хворих з транслокацією *ALK* є застосування таргетних препаратів — інгібіторів *ALK*. Кризотиніб був першим препаратом, схваленим для лікування поширеного *ALK*-позитивного НДРЛ, і став препаратом вибору у пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Однак виникаюча в подальшому резистентність привела до розробки нових інгібіторів *ALK*, таких як церитиніб, алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені; мутація *ALK*; таргетна терапія; інгібітори *ALK*; резистентність.

ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (review)

A.P. Kolesnik, A.I. Shevchenko, A.V. Kadzhoian, V.A. Kuzmenko, V.V. Kechedzhysv

Zaporizhzhia State Medical University

Summary. Every year, 1.8 million new cases of lung cancer (LC) are registered in the world, with 85% of non-small cell disease being diagnosed. LC is a leader in the structure of mortality from malignant neoplasms (25% of all cases of death of cancer). The standard of treatment for patients with LC are operation, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy and targeted therapy. Use of targeted therapy is the most personalized and perspective direction of modern oncology. In this article modern approaches to treatment of ALK positive non-small cell lung cancer (NSCLC) were analyzed. Despite the relatively small percentage of patients with *ALK* gene rearrangement, the definition of this mutation is extremely important. It is connected with the fact that the most effective method of treatment for patients with a translocation of *ALK* is use of targeted medicines — *ALK* inhibitors. Crizotinib was the first drug approved for the treatment of the common *ALK* positive NSCLC and became the drug of choice for treatment-naïve patients. However, subsequent resistance has led to the development of new *ALK* inhibitors, such as ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib.

Key words: non-small cell lung cancer; *ALK* mutation; targeted therapy; *ALK* inhibitors; resistance.

Адрес:

Колеснік Алексей Петрович

69091, Запорожье, ул. Нижнеднепровская, 4/238

Запорожский государственный медицинский университет

Тел.: (097) 315-31-78

Факс: (0612) 96-34-96

E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

Correspondence:

Kolesnik Oleksiy

4/238 Nyzhnodniprovska str., Zaporizhzhia 69091

Zaporizhzhia State Medical University

Tel.: (097) 315-31-78

Fax: (0612) 96-34-96

E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com