

Диагностика и таргетная терапия ALK, ROS1, RET и NTRK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Резолюция совета экспертов

© К.К. ЛАКТИОНОВ¹, В.В. БРЕДЕР¹, Л.В. БОЛОТИНА², Л.Ю. ВЛАДИМИРОВА³, М.Г. ГОРДИЕВ⁴, И.А. ДЕМИДОВА⁵, Ф.В. МОИСЕЕНКО⁶, С.В. ОРЛОВ⁷, Е.В. РЕУТОВА¹, Н.А. САВЕЛОВ⁵, Д.Д. САКАЕВА⁸, А.В. СМОЛИН⁹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ООО НАЦИОНАЛЬНЫЙ БИОСЕРВИС, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГБУЗ Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

⁹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы значительно выросло количество подтипов распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) для лечения которых существуют опции молекулярно-направленной терапии. В связи с этим растет значимость доступности молекулярно-генетического тестирования (МГТ) для пациентов с НМРЛ. С другой стороны, увеличение числа доступных вариантов молекулярно-направленного лечения уже известных форм НМРЛ поднимает вопрос оптимальной последовательности их применения у различных групп пациентов в клинической практике. Совет экспертов — онкологов, патоморфологов и генетиков — собрался, чтобы, основываясь на практическом опыте и учитывая имеющуюся в доступе научную информацию, выработать рекомендации по возможным способам улучшения своевременной диагностики таргетируемых мутаций у пациентов с распространенным НМРЛ, а также по оптимальной последовательности молекулярно-направленной терапии пациентов с ALK-позитивным НМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, ALK-позитивный, активирующие мутации, секвенирование следующего поколения, молекулярно-направленная терапия, алектиниб, бригантиниб, лорлатиниб.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лактионов К.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

Бредер В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Болотина Л.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Владимирова Л.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>

Гордиев М.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>

Демидова И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>

Моисеенко Ф.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>

Орлов С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

Реутова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

Савелов Н.А. — e-mail: niksavelov@yandex.ru

Сакаева Д.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Смолин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>

Автор, ответственный за переписку: Лактионов К.К. — e-mail: lkoskos@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лактионов К.К., Бредер В.В., Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Гордиев М.Г., Демидова И.А., Моисеенко Ф.В., Орлов С.В., Реутова Е.В., Савелов Н.А., Сакаева Д.Д., Смолин А.В. Диагностика и таргетная терапия ALK, ROS1, RET и NTRK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Резолюция совета экспертов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(4):41–43.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20211004141>

ALK-, ROS1-, RET-, and NTRK-positive non-small cell lung cancer: diagnosis and targeted therapy. Resolution of the Expert Panel

© K.K. LAKTIONOV¹, V.V. BREDER¹, L.V. BOLOTINA², L.Yu. VLADIMIROVA³, M.G. GORDIEV⁴, I.A. DEMIDOVA⁵, F.V. MOISEENKO⁶, S.V. ORLOV⁷, E.V. REUTOVA¹, N.A. SAVELOV⁵, D.D. SAKAEVA⁸, A.V. SMOLIN⁹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

⁴ООО «NATIONAL BIOSERVICE», St. Petersburg, Russia;

⁵Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁶Saint Petersburg Clinical Research and Practice Center of Specialized Medical Care in Oncology, St. Petersburg, Russia;

⁷Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

⁸Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁹Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

In recent years, there has been a substantial increase in the number of available targeted molecular therapy options for different subtypes of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). In this connection, the availability of molecular genetic testing (MGT) is growing in importance for patients with NSCLC. On the other hand, the increase in the number of available targeted molecular treatment options for the already known mutations raises the question of the optimal sequence of their use in various groups of patients in clinical practice. The Expert Panel consisting of oncologists, pathologists, and geneticists gathered to develop recommendations, by using practical experience and taking into account the available scientific information on possible ways to improve the timely diagnosis of targeted mutations in patients with advanced NSCLC, as well as on the optimal sequence of targeted molecular therapy for patients with ALK-positive NSCLC.

Keywords: NSCLC, ALK-positive, activating mutations, next-generation sequencing, targeted molecular therapy, alectinib, brigatinib, lorlatinib.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Laktionov K.K. — <https://orcid.org/0000-0003-0134-3112>

Breder V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Bolotina L.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Vladimirova L.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Gordiev M.G. — e-mail: marat7925@gmail.com

Demidova I.A. — e-mail: dema-80@yandex.ru

Moiseenko F.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>

Orlov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8749-8504>

Reutova E.V. — e-mail: marenich.al@yandex.ru

Savelov N.A. — e-mail: niksavelov@yandex.ru

Sakaeva D.D. — <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Smolin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>

Corresponding author: Laktionov K.K. — e-mail: lkoskos@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Laktionov K.K., Breder V.V., Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Gordiev M.G., Demidova I.A., Moiseenko F.V., Orlov S.V., Reutova E.V., Savelov N.A., Sakaeva D.D., Smolin A.V. ALK-, ROS1-, RET-, and NTRK-positive non-small cell lung cancer: diagnosis and targeted therapy. Resolution of the Expert Panel. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2021;10(4):41–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20211004141>

17 апреля 2021 г. состоялось заседание консультационного совета, посвященного вопросам диагностики и терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK*.

НМРЛ — это гетерогенное заболевание, объединяющее множество подтипов рака легкого, которые дифференцируются как по гистологической структуре, так и по молекулярно-генетическому профилю [1]. Сегодня существует молекулярно-направленная терапия, способная увеличить выживаемость больных целым рядом подтипов распространенного НМРЛ с различными активирующими мутациями — *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*, *c-MET* и т.д., и их количество постоянно растет [2]. Из-за этого с каждым годом увеличивается потребность в расширении возможностей и улучшении доступности молеку-

лярно-генетического тестирования (МГТ) для пациентов с НМРЛ. Сегодня в мире существует несколько ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) *ALK*, три из которых доступны в рутинной клинической практике в РФ: кризотиниб, цетриниб и алектиниб [1, 2]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, предпочтительным препаратом в 1-й линии терапии пациентов с распространенным *ALK*+ НМРЛ является алектиниб [1]. В ближайшем будущем ожидается регистрация двух новых ИТК *ALK*: лорлатиниба и бригаиниба. Несмотря на высокую доступность таргетной терапии, по-прежнему многие пациенты с распространенным НМРЛ, нуждающиеся в тестировании на наличие транслокации *ALK*, эту диагностику не получают, что негативно сказывается на ожидаемой продолжительности и качестве жизни пациентов. При этом краеу-

гольным камнем остается достаточность опухолевого материала для проведения полноценного МГТ [3].

В результате совещания члены консультационного совета пришли к следующим выводам:

— С учетом имеющихся данных большинство экспертов считает, что терапия алектинибом с переходом, в случае прогрессирования, на бригатиниб или лорлатиниб, останется предпочтительным алгоритмом лечения пациентов с ALK+ НМРЛ в ближайшем будущем.

— В случае применения лорлатиниба и бригатиниба в 1-й линии лечения при прогрессировании следует оценить время его развития: раннее прогрессирование — в течение первых 6 мес — предпочтение отдается применению химиотерапии (с включением пеметрекседа) и анти-VEGF терапии (бевацизумаба), при более длительном применении ингибиторов ALK следует обсуждать переход на другой ингибитор.

— Бригатиниб станет одной из возможных опций 1-й линии терапии для пациентов с ALK+ НМРЛ с метастазами в головном мозге и для пациентов с редкими подтипами транслокаций *ALK*.

— Роль лорлатиниба в 1-й линии терапии пациентов с ALK+ НМРЛ на данный момент трудно определить в связи с незрелостью данных исследования CROWN [4].

— Для повышения выявляемости транслокации *ALK* и, соответственно, увеличения доли пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ, кандидатов на таргетную терапию, эксперты рекомендуют тестировать пациентов с НМРЛ всех стадий, включая ранние, чтобы в дальнейшем при прогрессировании иметь возможность воспользоваться уже полученными результатами диагностики и избежать случайной утраты диагностического материала, под сомнение можно поставить целесообразность диагностики пациентов с I стадией ввиду низкого риска прогрессирования у данной группы больных.

— Существует множество барьеров на всех этапах от постановки диагноза до проведения МГТ, рекомендуется ор-

ганизация отдельного совещания, посвященного вопросам поиска их решения.

— Эксперты рекомендуют активно взаимодействовать с регионами для преодоления локальных барьеров получения и логистики опухолевого материала, оптимизации сроков и качества проведения МГТ.

— Адекватное планирование методов получения опухолевого материала и рациональное его расходование позволят значительно увеличить долю пациентов, которым будет возможно выполнить тестирование редких мутаций в качестве целей молекулярно-направленной терапии одноклеточными тестами.

— В случае отсутствия наиболее часто встречаемых целей таргетной терапии по результатам избирательного тестирования основных драйверных генетических нарушений при наличии клинико-морфологических характеристик, свидетельствующих о высокой вероятности наличия других таргетируемых мутаций, а также при сохранном соматическом статусе пациента, может быть обосновано проведение повторной биопсии для поиска редких мутаций (в том числе *RET*, *NTRK* и др.).

— Идеальная короткая панель для NGS-образцов неплазматического рака легкого должна включать мутации *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS*, *RET*, *NTRK 1/2/3*, *c-MET*, *HER2*, *FGFR 1-4*, а также должна применяться для секвенирования образцов опухоли других локализаций: холангиокарцинома, опухоль без выявленного первичного очага.

— У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ может быть целесообразно определение *NTRK*, *BRAF*, *FGFR* и ряда других редких генетических нарушений.

— Все вышеуказанные генетические маркеры необходимо включить в клинические рекомендации при появлении доступа к соответствующим методам тестирования и регистрации в РФ соответствующей таргетной терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3, Спецвыпуск2):32-48. Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Moiseenko FV, Reutova EV, Sakaeva DD, Smolin AV, Ter-Ovanesov M.D. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu nemelkokletochnogo raka legkogo. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2019;9(3 suppl 2):32-48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-32-48>
2. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Gubens MA, Hegde A, Hennon M, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Lin J, Loo BW Jr, Lovly CM, Martins RG, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Patel SP, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Yanagawa J, Yang SC, Gregory KM, Hughes M. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer. Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):254-266. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>
3. Yu TM, Morrison C, Gold EJ, Tradonsky A, Layton AJ. Multiple biomarker testing tissue consumption and completion rates with single-gene tests and investigational use of oncomine Dx target test for advanced non-small-cell lung cancer: a single-center analysis. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(1):20-9.e8. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.08.010>
4. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Cella AM, Peltz G, Solomon BJ; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>. PMID: 33207094.

Поступила 29.06.2021

Received 29.06.2021

Принята в печать 05.07.2021

Accepted 05.07.2021