

Для цитирования: Митюшкина Н.В., Степанов И.А., Юрлов Д.О., Филиппова Е.А., Одинцова С.В., Ложкина А.М., Орлов С.В., Иевлева А.Г. Клиническая эффективность таргетной терапии в отношении метастатического рака лёгкого с различными типами транслокаций гена ALK. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 132–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-132-137.

For citation: Mitiushkina N.V., Stepanov I.A., Yurlov D.O., Filippova E.A., Odintsova S.V., Lozhkina A.M., Orlov S.V., Iyevleva A.G. Clinical efficacy of targeted therapy towards metastatic lung cancer carrying distinct types of ALK rearrangements. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 132–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-132-137.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЛЁГКОГО С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ТРАНСЛОКАЦИЙ ГЕНА ALK

Н.В. Митюшкина¹, И.А. Степанов^{1,2}, Д.О. Юрлов¹, Е.А. Филиппова³,
С.В. Одинцова³, А.М. Ложкина³, С.В. Орлов^{3,4}, А.Г. Иевлева^{1,2}

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: aglayai@inbox.ru¹
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2²
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8³
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи, Россия⁴
Россия, 354376, г. Сочи, Адлерский район, с. Весёлое, ул. Мира, 177⁴

Аннотация

Актуальность. Транслокации рецепторной тирозинкиназы ALK встречаются примерно в 5–9 % аденокарцином лёгкого. Применение ингибиторов данной киназы, как правило, сопровождается выраженным ответом опухоли на лечение. Тем не менее глубина и длительность эффекта таргетной терапии варьируют от пациента к пациенту. **Цель исследования** – обобщить имеющиеся сведения о причастности различных типов транслокаций ALK к формированию ответа на лечение ингибиторами ALK. **Материал и методы.** В обзоре представлены результаты опубликованных в базе данных PubMed лабораторных и клинических работ, посвященных указанной проблеме, а также собственных исследований. **Результаты.** Эксперименты на клеточных культурах продемонстрировали, что структура транслокации ALK влияет на свойства химерного белкового продукта, в частности на его стабильность и чувствительность к воздействию кризотинибом. Немногочисленные выполненные до сих пор клинические исследования, оценивающие эффект ингибиторов ALK в зависимости от типа перестройки, имели разнородные результаты. Если в части работ были обнаружены ассоциации между «короткими» вариантами транслокаций EML4-ALK и худшими показателями выживаемости при использовании кризотиниба в сравнении с вариантом EML4-ALK 1 типа, то другие авторы не наблюдали таких закономерностей. Анализ итогов лечения ингибиторами ALK 64 российских пациентов также не обнаружил влияния типа транслокации на длительность периода до прогрессирования заболевания или частоту объективных ответов. **Заключение.** В изученных выборках пациентов отмечались различные по своему характеру ассоциации, ни одна из которых не отличалась воспроизводимостью. Таким образом, варианты перестроек ALK нельзя рассматривать в качестве предиктивного фактора ответа на ALK-специфическую терапию.

Ключевые слова: рак легкого, транслокации ALK, кризотиниб, церитиниб, алектиниб.

CLINICAL EFFICACY OF TARGETED THERAPY TOWARDS METASTATIC LUNG CANCER CARRYING DISTINCT TYPES OF ALK REARRANGEMENTS

N.V. Mitiushkina¹, I.A. Stepanov^{1,2}, D.O. Yurlov¹, E.A. Filippova³,
S.V. Odintsova³, A.M. Lozhkina³, S.V. Orlov^{3,4}, A.G. Iyevleva^{1,2}

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya Street, Pesochny, 197758-Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: aglayai@inbox.ru¹

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia²
2, Litovskaya Street, 194100-Saint-Petersburg, Russia²

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia³
6-8, Lva Tolstogo Street, 197022-Saint-Petersburg, Russia³

Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia⁴

177, Mira Street, Adlersky District, Veseloe, 354376-Sochi, Russia⁴

Abstract

Introduction. Translocations of ALK receptor tyrosine kinase occur in approximately 5–9 % of lung adenocarcinomas. The use of ALK inhibitors usually results in the reduction of tumor size. Nevertheless, the extent and duration of response can vary significantly. **The aim of the study** is to summarize the available information on the predictive role of various types of ALK translocations in response to ALK inhibitors. **Material and methods.** The review presents the data from relevant laboratory and clinical studies published in PubMed database, as well as the authors' own results. **Results.** A number of experiments on cell cultures have demonstrated that the structure of ALK fusion affects the properties of the resulting chimeric protein, in particular its stability and sensitivity to crizotinib action. The few available clinical trials, evaluating the effect of ALK inhibitors depending on the type of translocation, showed heterogeneous results. While some of them detected associations between the so-called «short» variants of EML4-ALK rearrangements and worse survival when using crizotinib in comparison with the EML4-ALK type 1 variant, the others failed to confirm these observations. The study of 64 Russian patients receiving ALK inhibitors also did not support the effect of different ALK translocation variants on progression-free survival or objective response rate. **Conclusions.** There is a diversity of reported associations, with none of them characterized by sufficient reproducibility. Current evidences do not support the predictive role of ALK variants.

Key words: lung cancer, ALK translocation, crizotinib, ceritinib, alectinib.

Введение

Современные принципы лечения рака легкого (РЛ) включают обязательное тестирование аденокарцином на наличие молекулярных мишеней для таргетной терапии – мутаций EGFR и перестроек ALK и ROS1. Активирующие транслокации ALK были идентифицированы в 2007 г. в ходе поиска новых ключевых для патогенеза рака легкого генов [1, 2]. Оказалось, что они обнаруживаются в 5–9 % аденокарцином легкого, при этом чаще встречаются у молодых, некурящих пациентов и, как правило, не сочетаются с другими «драйверными» генетическими событиями, такими как мутации EGFR или KRAS [3–6]. Первым препаратом, одобренным для терапии ALK-позитивного РЛ, стал кризотиниб, который разрабатывался как ингибитор тирозинкиназы MET, однако продемонстрировал выраженную активность и в отношении ALK, что стало основанием для включения пациентов с транслокациями ALK в проходящие в то время клинические испытания [7–10]. Дальнейшие исследования подтвердили высокую эффективность кризотиниба при ALK-

зависимых опухолях и установили преимущество его использования как в первой, так и в последующих линиях лечения [11, 12]. Следующие поколения ингибиторов ALK (церитиниб, алектиниб, лорлатиниб, бригатиниб) разрабатывались уже прицельно для блокировки именно этой молекулы и проявляют эффективность даже в отношении резистентных к кризотинибу РЛ [13].

Разнообразие и возможная предиктивная роль вариантов перестроек ALK

Наличие транслокации ALK в опухоли является необходимым условием для назначения ALK-ингибиторов. Вскоре после открытия данной транслокации было установлено, что существует не менее 20 возможных вариантов активирующих перестроек ALK с участием разных генов-партнёров, наиболее часто – с участием гена EML4. До 90 % всех химерных белков составляют три типа транслокаций EML4-ALK: варианты 1 и 3, на долю каждого из которых приходится по

30–40 % перестроек, и вариант 2 (около 10 %) [14, 15]. Детекция транслокаций возможна при помощи ПЦР-амплификации отдельных типов химерных транскриптов, флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence in Situ Hybridization – FISH), а также при помощи иммуногистохимической оценки гиперэкспрессии белка ALK. В большинстве посвящённых ALK исследований использовался метод FISH [16, 17]. Применяемая разновидность методики («break-apart FISH») позволяет зафиксировать пространственное разделение сигналов, соответствующих в норме рядом расположенным 5'- и 3'-фрагментам гена ALK, то есть обнаружить сам факт присутствия перестройки, однако не определяет конкретный тип транслокации. Вместе с тем отдельные наблюдения свидетельствуют о возможных отличиях в чувствительности клеток с разными типами перестроек к воздействию ингибиторов ALK. При изучении транслокаций EML4-ALK M.W. Richards et al. [18, 19] обнаружили, что присутствие домена TAPE (tandem typical beta-propeller in EML protein) в химерном продукте влияет на стабильность белка и на чувствительность к ингибиторам Hsp90. По данным ряда исследований на клеточных линиях, короткие варианты транслокаций без TAPE-домена (V.3a/b и 5a/b) демонстрируют сниженную чувствительность к кризотинибу по сравнению с более длинными TAPE-содержащими типами EML4-ALK (V.1, 2 и др.) [18–23]. В работе J.M. Neuckmann et al. [24] кризотиниб был наиболее эффективен в отношении клеток, экспрессирующих EML4-ALK V.2, наименее эффективен для варианта 3a, в то время как V.1 и V.3b характеризовались промежуточной чувствительностью к воздействию препарата. Количество клинических исследований, анализирующих связь между типом транслокации и ответом на ингибиторы ALK, невелико, что связано с преимущественным использованием методик, не позволяющих дифференцировать варианты перестроек – FISH и/или иммуногистохимии – для тестирования статуса ALK. В некоторых работах тем не менее оценивалась связь между типом химерного белка и эффектом анти-ALK терапии. Большинство из них выполнялось в странах Восточной Азии, так как в этом регионе рекомендации по тестированию ALK допускают использование ПЦР-методик [25]. В 2016 г. T. Yoshida et al. [26] было показано, что в 19 случаях РЛ с 1 типом EML4-ALK при лечении кризотинибом безрецидивная выживаемость была значительно выше (медиана 11.0 мес), чем у 16 больных с другими вариантами перестроек (4,2 мес.). В работе C.G. Woo et al. [22] среди 54 обследованных пациентов двухлетняя выживаемость составила 76 % у больных с TAPE-содержащими вариантами (V.1, 2 и др.) и 26,4 % – при наличии вариантов 3a/b в опухоли. Y. Li et al. [27] обнаружили, что в группе из 60 больных ALK-позитивным РЛ, получавших кризотиниб, при EML4-ALK V.2

наблюдался наиболее продолжительный, а при варианте 3 – наименьший безрецидивный период. Напротив, в исследованиях Y.Y. Lei et al. [28] (61 ALK-позитивных РЛ) и Y.J. Cha et al. [29] (52 ALK-позитивных РЛ) авторы не выявили различий в объективном ответе на ингибиторы ALK и/или длительности времени до прогрессирования в зависимости от типа транслокации ALK.

До настоящего момента было опубликовано всего несколько работ, анализирующих отличия в чувствительности разных типов перестроек ALK к таргетной терапии у пациентов европейского происхождения. A. McLeer-Florin et al. [30] зафиксировали более длительный безрецидивный период у 6 больных с EML4-ALK вариантами 1/2/иными по сравнению с 8 случаями с третьим типом перестроек. В исследовании J.J. Lin et al. [31] не было обнаружено существенных отличий в результатах лечения кризотинибом пациентов с EML4-ALK V.1 (n=51) и V.3 (n=48). Одновременно с этим безрецидивный период оказался продолжительнее в случаях с третьим вариантом транслокации при терапии лорлатинибом. По данным ещё одного недавнего исследования, включившего 67 ALK-позитивных РЛ, EML4-ALK V.3 ассоциировался с более агрессивным течением заболевания, меньшим безрецидивным периодом при применении ингибиторов ALK и меньшей общей выживаемостью [32]. Дальнейшее уточнение предиктивной значимости отдельных типов транслокаций ALK – актуальная задача, решение которой может повлиять на выбор методов молекулярного тестирования данной перестройки при РЛ.

Краткое изложение результатов исследования российских пациентов

В диагностическую практику некоторых российских лабораторий входит рутинное определение вариантов транслокаций ALK [33, 34]. Это сделало возможным выполнение российского исследования, посвящённого предиктивной роли особенностей реаранжировок данной тирозинкиназы [35]. Из 64 включённых в исследование пациентов 53 проходили лечение в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова, 5 больных – в Клиническом научно-практическом онкологическом центре (г. Санкт-Петербург), 6 – в Городском клиническом онкологическом диспансере (г. Санкт-Петербург). В исследование вошли только пациенты, ранее не подвергавшиеся терапии тирозинкиназными ингибиторами ALK в I линии лечения, 20 больных – во II, 7 – в III линии. В 23 случаях пациенты принимали кризотиниб, в 39 – церитиниб, в 2 – алектиниб.

Специфический вариант перестройки ALK удалось определить при помощи ПЦР в 61 из 64 случаев. В трех образцах присутствие транслокаций было продемонстрировано методами оценки несбалансированной экспрессии 5'/3' – транскриптов

ALK и FISH, однако конкретный тип перестройки не мог быть идентифицирован набором наиболее частых вариант-специфичных ПЦР-тестов [34]. Более чем в половине случаев, у 33 из 64 больных (51,6 %), был обнаружен вариант 1 EML4-ALK, на втором месте по частоте оказался вариант 3 EML4-ALK (16/64, 25 %), остальные типы транслокаций наблюдались в единичных случаях. Вариант EML4ex13/ALKex20 (V.1), продемонстрировавший в ранее опубликованных исследованиях наилучший ответ на терапию, был выявлен у 33 больных. Частота объективных ответов при данной транслокации составляла 76 %, медиана времени без прогрессирования – 19 мес. Пациенты с другими вариантами транслокаций демонстрировали ответ на лечение в 81 % случаев, а длительность времени без прогрессирования составляла 21 мес. Помимо анализа результатов лечения у пациентов с EML4ex13/ALKex20 (V.1), анализировалась эффективность терапии в зависимости от присутствия в химерном гене TARE-домена [18]. Выделение в отдельные группы «длинных» и «коротких» вариантов транслокаций также не выявило различий в ответе опухолей на ингибиторы ALK. Церитиниб демонстрировал большую частоту ответов по сравнению с кризотинибом вне зависимости от варианта транслокации ALK [35]. Примечательно, что длительность периода без прогрессирования не зависела от того, получали ли пациенты до ALK-ингибиторов лечение цитостатиками, или таргетные препараты назначались уже в первой линии терапии. Общая продолжительность жизни также не зависела от типа транслокации ALK [35].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Ohno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sohara Y., Sugiyama Y., Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2; 448(7153): 561–6. doi: 10.1038/nature05945.
2. Rikova K., Guo A., Zeng Q., Possemato A., Yu J., Haack H., Nardone J., Lee K., Reeves C., Li Y., Hu Y., Tan Z., Stokes M., Sullivan L., Mitchell J., Wetzel R., Macneill J., Ren J.M., Yuan J., Bakalarski C.E., Villen J., Kornhauser J.M., Smith B., Li D., Zhou X., Gygi S.P., Gu T.L., Polakiewicz R.D., Rush J., Comb M.J. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14; 131(6): 1190–203. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.025.
3. Hsu K.H., Ho C.C., Hsia T.C., Tseng J.S., Su K.Y., Wu M.F., Chiu K.L., Yang T.Y., Chen K.C., Ooi H., Wu T.C., Chen H.J., Chen H.Y., Chang C.S., Hsu C.P., Hsia J.Y., Chuang C.Y., Lin C.H., Chen J.J., Chen K.Y., Liao W.Y., Shih J.Y., Yu S.L., Yu C.J., Yang P.C., Chang G.C. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One*. 2015 Mar 19; 10(3): e0120852. doi: 10.1371/journal.pone.0120852.
4. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I., Varella-Garcia M., Franklin W.A., Aronson S.L., Su P.F., Shyr Y., Camidge D.R., Sequist L.V., Glisson B.S., Khuri F.R., Garon E.B., Pao W., Rudin C., Schiller J., Haura E.B., Socinski M., Shirai K., Chen H., Giaccone G., Ladanyi M., Kugler K., Minna J.D., Bunn P.A. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21; 311(19): 1998–2006. doi: 10.1001/jama.2014.3741.
5. Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.P., Debievre D., Mosser J., Lena H., Ouafik L., Besse B., Rouquette I., Westeel V., Escande F., Monnet I., Lem-

Перспективы исследований предиктивной роли вариантов транслокаций ALK

В противоположность мутациям EGFR встречаемость перестроек ALK примерно одинакова среди европейских и азиатских популяций, в соответствии с чем роль этнических отличий в изучаемых закономерностях, вероятно, несущественна. Тем не менее следует отметить, что распределение вариантов транслокаций ALK по частоте не полностью совпадает в разных выборках [22, 23, 27, 32, 35]. Маловероятно, что эти отличия связаны с методическими погрешностями, так как для идентификации отдельных вариантов в приведенных работах применялись такие надежные методы, как аллель-специфическая ПЦР или секвенирование нового поколения.

Совокупный анализ результатов опубликованных работ достаточно убедительно свидетельствует об отсутствии значительных отличий в чувствительности опухолей с разными типами перестроек ALK к таргетной терапии. Тем не менее представляется важным продолжить анализ с использованием большего числа тщательно отобранных подгрупп РЛ. Ожидаемая эффективность применения ALK-ингибиторов может иметь решающее значение для установления оптимальной последовательности таргетной и цитотоксической терапии. Например, из двух основных типов мутаций в гене EGFR – ex19del и L858R – первая отличается значительно более выраженной реакцией на ингибиторы EGFR. Как следствие, у пациентов с EGFRex19del отмечается явное улучшение показателей общей выживаемости в случае первоначального назначения таргетных препаратов, в то время как больные с EGFR L858R могут начинать лечение с химиотерапии [36]. Установление подобных закономерностей может оказаться полезным и для терапии пациентов с ALK-позитивным РЛ.

- oine A., Veillon R., Blons H., Audigier-Valette C., Bringuier P.P., Lamy R., Beau-Faller M., Pujol J.L., Sabourin J.C., Penault-Llorca F., Denis M.G., Lantuejoul S., Morin F., Tran Q., Missy P., Langlais A., Milleron B., Cadranet J., Soria J.C., Zalcman G.; Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016 Apr 2; 387(10026): 1415–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
6. Gervas P., Ivanova A., Vasiliev N., Ananina O., Cheremisina O., Popova N., Goldberg V., Choyzonov E., Cherdynseva N., Zharkova O., Rogovieva O., Verzhbitskaya N., Didichuk I., Cherdynsev E. Frequency of EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients: screening data from West Siberia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(2): 689–692. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.2.689.
7. Christensen J.G., Zou H.Y., Arango M.E., Li Q., Lee J.H., McDonnell S.R., Yamazaki S., Alton G.R., Mroczkowski B., Los G. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*. 2007 Dec; 6(12 Pt 1): 3314–22. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0365.
8. Zou H.Y., Li Q., Lee J.H., Arango M.E., McDonnell S.R., Yamazaki S., Koudriakova T.B., Alton G., Cui J.J., Kung P.P., Nambu M.D., Los G., Bender S.L., Mroczkowski B., Christensen J.G. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res*. 2007 May 1; 67(9): 4408–17. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4443.
9. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., Iafrate A.J., Varella-Garcia M., Fox S.B., Riely G.J., Solomon B., Ou S.H., Kim D.W., Salgia R., Fidias P., Engelman J.A., Gandhi L., Jänne P.A., Costa D.B., Shapiro G.I., Lorusso P,

Ruffner K., Stephenson P., Tang Y., Wilner K., Clark J.W., Shaw A.T. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct; 13(10): 1011–9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.

10. Sahu A., Prabhaskar K., Noronha V., Joshi A., Desai S. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer.* 2013 Apr; 2(2): 91–7. doi: 10.4103/2278-330X.110506.

11. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crinó L., Ahn M.J., De Pas T., Besse B., Solomon B.J., Blackhall F., Wu Y.L., Thomas M., O'Byrne K.J., Moro-Sibilot D., Camidge D.R., Mok T., Hirsh V., Riey G.J., Iyer S., Tassell V., Polli A., Wilner K.D., Jänne P.A. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385–94. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.

12. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T., Felip E., Cappuzzo F., Paolini J., Usari T., Iyer S., Reisman A., Wilner K.D., Tursi J., Blackhall F.; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.

13. Arbour K.C., Riey G.J. Diagnosis and Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017; 31(1): 101–11. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.012.

14. Sasaki T., Rodig S.J., Chirieac L.R., Jänne P.A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jul; 46(10): 1773–80. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.002.

15. Morán T., Quiroga V., Gil Mde L., Vilà L., Pardo N., Carcereny E., Capdevila L., Muñoz-Mármol A.M., Rosell R. Targeting EML4-ALK driven non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res.* 2013; 2(2): 128–41. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.03.04.

16. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., Chitale D.A., Dacic S., Giaccone G., Jenkins R.B., Kwiatkowski D.J., Saldivar J.S., Squire J., Thunnissen E., Ladanyi M. 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 Thorac Oncol.* 2013 Jul; 8(7): 823–59. doi: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.

17. Conde E., Taniere P., Lopez-Rios F. The anaplastic lymphoma kinase testing conundrum. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015 Feb; 15(2): 161–3. doi: 10.1586/14737159.2015.997713.

18. Richards M.W., Law E.W., Rennalls L.P., Busacca S., O'Regan L., Fry A.M., Fennell D.A., Bayliss R. Crystal structure of EML1 reveals the basis for Hsp90 dependence of oncogenic EML4-ALK by disruption of an atypical β -propeller domain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(14): 5195–200. doi: 10.1073/pnas.1322892111.

19. Richards M.W., O'Regan L., Roth D., Montgomery J.M., Straube A., Fry A.M., Bayliss R. Microtubule association of EML proteins and the EML4-ALK variant 3 oncoprotein require an N-terminal trimerization domain. *Biochem J.* 2015; 467(3): 529–36. doi: 10.1042/BJ20150039.

20. Bayliss R., Choi J., Fennell D.A., Fry A.M., Richards M.W. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(6): 1209–24. doi: 10.1007/s00018-015-2117-6.

21. Sabir S.R., Yeoh S., Jackson G., Bayliss R. EML4-ALK variants: biological and molecular properties, and the implications for patients. *Cancers (Basel).* 2017; 9(9): E118. doi: 10.3390/cancers9090118.

22. Woo C.G., Seo S., Kim S.W., Jang S.J., Park K.S., Song J.Y., Lee B., Richards M.W., Bayliss R., Lee D.H., Choi J. Differential protein stability and clinical responses of EML4-ALK fusion variants to various ALK inhibitors in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(4): 791–7. doi: 10.1093/annonc/mdw693.

23. Noh K.W., Lee M.S., Lee S.E., Song J.Y., Shin H.T., Kim Y.J., Oh D.Y., Jung K., Sung M., Kim M., An S., Han J., Shim Y.M., Zo J.I., Kim J., Park W.Y., Lee S.H., Choi Y.L. Molecular breakdown: a comprehensive view of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *J Pathol.* 2017; 243(3): 307–19. doi: 10.1002/path.4950.

24. Heuckmann J.M., Balke-Want H., Malchers F., Peifer M., Sos M.L., Koker M., Meder L., Lovly C.M., Heukamp L.C., Pao W., Küppers R.,

Thomas R.K. Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(17): 4682–90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3260.

25. Murakami Y., Mitsudomi T., Yatabe Y. A Screening Method for the ALK Fusion Gene in NSCLC. *Front Oncol.* 2012 Mar 16; 2: 24. doi: 10.3389/fonc.2012.00024.

26. Yoshida T., Oya Y., Tanaka K., Shimizu J., Horio Y., Kuroda H., Sakao Y., Hida T., Yatabe Y. Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Oct; 34(28): 3383–9. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8732.

27. Li Y., Zhang T., Zhang J., Li W., Yuan P., Xing P., Zhang Z., Chuai S., Li J., Ying J. Response to crizotinib in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancers with different ALK-fusion variants. *Lung Cancer.* 2018; 118: 128–133. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.026.

28. Lei Y.Y., Yang J.J., Zhang X.C., Zhong W.Z., Zhou Q., Tu H.Y., Tian H.X., Guo W.B., Yang L.L., Yan H.H., Chen H.J., Xie Z., Su J., Han J.F., Wu Y.L. Anaplastic Lymphoma Kinase Variants and the Percentage of ALK-Positive Tumor Cells and the Efficacy of Crizotinib in Advanced NSCLC. *Clin Lung Cancer.* 2016 May; 17(3): 223–31. doi: 10.1016/j.clc.2015.09.002.

29. Cha Y.J., Kim H.R., Shim H.S. Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variants. *J Transl Med.* 2016; 14(1): 296. doi: 10.1186/s12967-016-1061-z.

30. McLeer-Florin A., Duruisseaux M., Pinsolle J., Dubourd S., Mondet J., Phillips Houlbracq M., Magnat N., Fauré J., Chatagnon A., de Fraipont F., Gaj Levra M., Toffart A.C., Ferretti G., Hainaut P., Brambilla E., Moro-Sibilot D., Lantuejoul S. ALK fusion variants detection by targeted RNA-next generation sequencing and clinical responses to crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018; 116: 15–24. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.12.004.

31. Lin J.J., Zhu V.W., Yoda S., Yeap B.Y., Schrock A.B., Dagogo-Jack I., Jessop N.A., Jiang G.Y., Le L.P., Gowen K., Stephens P.J., Ross J.S., Ali S.M., Miller V.A., Johnson M.L., Lovly C.M., Hata A.N., Gainor J.F., Iafrate A.J., Shaw A.T., Ou S.I. Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(12): 1199–1206. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2294

32. Christopoulos P., Endris V., Bozorgmehr F., Elsayed M., Kirchner M., Ristau J., Buchhalter L., Penzel R., Herth F.J., Heussel C.P., Eichhorn M., Muley T., Meister M., Fischer J.R., Rieken S., Warth A., Bischoff H., Schirmacher P., Stenzinger A., Thomas M. EML4-ALK fusion variant V3 is a high-risk feature conferring accelerated metastatic spread, early treatment failure and worse overall survival in ALK+ non-small cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2018; 142(12): 2589–2598. doi: 10.1002/ijc.31275.

33. Mitiushkina N.V., Iyeva A.G., Poltoratskiy A.N., Ivantsov A.O., Togo A.V., Polyakov I.S., Orlov S.V., Matsko D.E., Novik V.I., Imyaninov E.N. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer Cytopathol.* 2013; 121(7): 370–6. doi: 10.1002/cncy.21281.

34. Iyeva A.G., Raskin G.A., Tiurin V.I., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozharitski K.M., Togo A.V., Imyaninov E.N. Novel ALK fusion partners in lung cancer. *Cancer Lett.* 2015; 362(1): 116–21. doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.028.

35. Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Iyeva A.G., Kholmatov M.M., Filippova E.A., Moiseyenko F.V., Levchenko N.E., Sardaryan I.S., Odintsova S.V., Lozhkina A.M., Volkov N.M., Karaseva N.A., Moiseyenko V.M., Orlov S.V., Imyaninov E.N. Variability in lung cancer response to ALK inhibitors cannot be explained by the diversity of ALK fusion variants. *Biochimie.* 2018 Nov; 154: 19–24. doi: 10.1016/j.biochi.2018.07.018.

36. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncol.* 2015; 11(8): 1245–57. doi: 10.2217/fon.15.15.

Поступила/Received 19.07.2019
Принята в печать/Accepted 30.08.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Митюшкина Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-0179-3191. Researcher ID (WOS): N-4855-2016. Author ID (Scopus): 8639200300.

Степанов Илья Александрович, лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6074-9775.

Юрлов Дмитрий Олегович, клинический ординатор отделения химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-8564-9199.

Филиппова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Одинцова Светлана Валентиновна, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).
Ложкина Александра Михайловна, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).
Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (г. Сочи, Россия).
Иевлева Аглия Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5454-5186. Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697.

ВКЛАД АВТОРОВ

Митюшкина Наталья Владимировна: концепция научной работы, составление черновика рукописи.
Степанов Илья Александрович: отбор и анализ научной литературы, критический пересмотр рукописи.
Юрлов Дмитрий Олегович: отбор и анализ научной литературы, критический пересмотр рукописи.
Филиппова Елена Александровна: сбор и обработка клинических данных, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Одинцова Светлана Валентиновна: сбор и обработка клинических данных, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Ложкина Александра Михайловна: сбор и обработка клинических данных, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Орлов Сергей Владимирович: концепция научной работы, составление черновика рукописи.
Иевлева Аглия Геннадьевна: концепция научной работы, составление черновика рукописи.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00312.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Mitiushkina, PhD, Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-0179-3191. Researcher ID (WOS): N-4855-2016. Author ID (Scopus): 8639200300.
Илья А. Степанов, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6074-9775.
Dmitriy O. Yurlov, MD, Chemotherapy and Innovative Technologies Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8564-9199.
Elena A. Filippova, MD, PhD, Oncologist, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia).
Svetlana V. Odintsova, MD, PhD, Oncologist, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia).
Alexandra M. Lozhkina, MD, PhD, Oncologist, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia).
Sergei V. Orlov, MD, PhD, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Medical Primatology (Sochi, Russia).
Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5454-5186. Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697.

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalia V. Mitiushkina: study conception, drafting of the manuscript.
Илья А. Степанов: literature review, critical revision for the important intellectual content.
Dmitriy O. Yurlov: literature review, critical revision for the important intellectual content.
Elena A. Filippova: collection and data analysis, statistical data analysis, critical revision for the important intellectual content.
Svetlana V. Odintsova: collection and data analysis, statistical data analysis, critical revision for the important intellectual content.
Alexandra M. Lozhkina: collection and data analysis, statistical data analysis, critical revision for the important intellectual content.
Sergei V. Orlov: study conception, drafting of the manuscript.
Aglaya G. Iyevleva: study conception, drafting of the manuscript.

Funding

This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 19-15-00312.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.