

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.66
 © Коллектив авторов, 2024

Л.Р. Ахметова, К.В. Ленкова, Ф.С. Билалов,
 Л.Ю. Сарбаева, Л.В. Сандакова, Г.А. Гниятуллина, С.С. Каримов
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ALK-АБЕРРАЦИЙ
 У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ
 РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**
ГБУЗ РБ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа

Рак легких среди всех онкологических заболеваний занимает верхнюю лидирующую строчку. Немелкоклеточный рак легкого – это самый частый его гистотип. Одной из основных терапевтических мишеньей при данном заболевании является *ALK*-аберрации.

Цель. Описание алгоритмов обследования пациентов Республики Башкортостан с данной нозологией и анализ распространенности *ALK*-аберраций у пациентов с немелкоклеточным раком легкого с оценкой эффективности терапии.

Материал и методы. Материалом исследования стала опухолевая ткань пациентов, поступающая для медико-генетического тестирования из ГБУЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер». Методами исследования являлись иммуноhistохимия и FISH. Данные об ответе пациентов на терапию были взяты из медицинских карт пациентов.

Результаты. В результате исследования выявлено, что положительными по *ALK* оказались 5,1% пациентов, что демонстрирует средний уровень распространенности перестройки гена *ALK* в популяции из Республики Башкортостан по сравнению с другими исследованиями. Однако не для всех пациентов терапия имеет долгосрочный ответ.

Заключение. Для пациентов, у которых нет удовлетворительного ответа на терапию, перспективным может быть внедрение молекулярно-генетического тестирования по поиску мутаций резистентности, что позволит корректнее подобрать следующую линию лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; *ALK*; *ALK*-аберрации; киназа анатапластической лимфомы; мутация; диагностика; таргетная терапия.

L.R. Akhmetova, K.V. Lenkova, F.S. Bilalov,
 L.Yu. Sarbaeva, L.V. Sandakova, G.A. Gniyatullina, S.S. Karimov
**PREVALENCE OF ALK-ABERRATIONS
 IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG
 CANCER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Lung cancer occupies the top rank among all cancers. Non-small cell lung cancer is its most frequent histotype. One of the main therapeutic targets in this disease is *ALK* translocations.

The aim of the study. To describe the algorithms of examination of patients with this nosology in the Republic of Bashkortostan and to analyze the prevalence of *ALK*-translocation in patients with non-small cell lung cancer with assessment of therapy efficacy.

Material and methods. The material of the study was tumor of patients coming for research from the Republican Clinical Oncologic Dispensary. Immunohistochemistry and FISH were the methods of the study. Data on patients' response to therapy were taken from patients' medical records.

Results. The results of the study showed that 5.1% of patients were *ALK* positive, demonstrating an average prevalence of *ALK* gene rearrangement in our population compared to literature data. However, therapy does not have a long-term response for all patients.

Conclusion. For patients who do not show a satisfactory therapeutic response, the use of molecular genetic testing to search for resistance mutations may be promising, which will allow a more correct selection of the next line of treatment.

Key words: non-small cell lung cancer; *ALK*; *ALK* translocation; anaplastic lymphoma kinase; mutation; diagnosis; targeted therapy.

Рак легкого (РЛ) является самым часто выявляемым онкологическим заболеванием, занимающим 1-е место в структуре смертности от онкопатологии [1]. На территории Российской Федерации ежегодно выявляется более 50 000 новых случаев возникновения РЛ [2]. На долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится 85% [1]. В стратегию по снижению заболеваемости РЛ входят пропаганда отказа от табакокурения, выявление лиц группы риска, которым могут быть полезны программы раннего выявления, и устранение токсичности, связанной с лечением. Основное внимание врачей должно быть удалено разработке алгоритмов исследований для определения оптимальной тактики лечения [3]. При

выявлении в опухолевой ткани драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет добиться хорошего терапевтического ответа и значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования. Однако только у 25-30% пациентов с НМРЛ выявляются эти мутации [4]. Опухоли, зависящие от онкогенов, с сенсибилизирующими мутациями *EGFR*, *BRAF* или активирующими транслокациями *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, лечатся их родственными перорально активными блокаторами малых молекул протеинкиназы [5]. Таргетная терапия использует моноклональные антитела (mAb), коньюгаты антител с лекарственными средствами (ADC) или ингибиторы тирозинкиназы малых молекул (TKI),

направленные против определенных мутировавших генов, таких как *EGFR* и *ALK* [6]. На сегодняшний день кроме вышеперечисленных молекулярных мишней активно изучаются такие генетические альтерации, как *KRAS*, *MET*, *RET*, *HER2* и *NRG* [7]. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) стало одним из самых многообещающих подходов в лечении НМРЛ. Блокирующие антитела, нацеленные на PD-1 или PD-L1, имеют достаточно стойкий терапевтический ответ для НМРЛ. По сравнению с химиотерапией или радиотерапией терапия блокадой PD-1/PD-L1 значительно улучшает показатели стойкого ответа и продлевает долгосрочную выживаемость с ограниченными побочными эффектами как при монотерапии, так и при комбинированной терапии распространенного НМРЛ [8]. Однако мутации в онкогенных драйверах, таких как *EGFR*, *ALK*, *BRAF* или *MET*, изменяют иммунное микроокружение опухоли и могут способствовать резистентности к анти-PD1/PD-L1[9]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с НМРЛ по-прежнему низкая, несмотря на усилия, предпринятые для разработки новых методов лечения [10].

Одной из молекулярных мишней, входящих в основную триаду мутаций НМРЛ, для терапии является перестройка в гене *ALK*. *ALK*-транслокации могут быть вызваны различными типами мутаций и слиянием генов, например с геном *EML4* при НМРЛ. Варианты *EML4-ALK* возникают из-за различных точек разрыва, создавая слияние разных размеров и свойств [11]. *ALK*-аберрации достаточно неоднородны, описано более 27 вариантов слияния *ALK* [12]. Согласно эпидемиологическим исследованиям аберрации *ALK* встречаются в 1-10% случаев НМРЛ, но их частота значительно различается между популяциями [13]. По данным Демидовой И.А. и соавт., распространенность *ALK*-аберраций в селективной популяции российских больных НМРЛ составила 6,3% [14]. Медиана возраста *ALK*-положительных пациентов составляет 55 лет и около 70% из них не курят [15].

Открытие перестроек в гене *ALK* и ингибиторов тирозинкиназы *ALK* привело к резкому улучшению прогноза для пациентов с этим подтипов рака. В настоящее время в клинической практике доступны три поколения ингибиторов *ALK*, различающихся по активности, токсичности и степени проникновения в центральную нервную систему [16]. Однако описано несколько возможных механизмов приобретенной резистентности к данной группе препаратов: приблизительно в

30% случаев причиной является появление вторичных мутаций в киназном домене *ALK*. Следующим механизмом является амплификация гена *ALK*. Еще одним возможным механизмом резистентности, обнаруженным *in vitro*, может быть активация тирозинкиназы рецептора *KIT* фактором стволовых клеток (SCF), приводящая к тому, что опухоль становится гетерогенной[17].

Целью исследования явилась оценка распространенности *ALK*-аберраций у пациентов с НМРЛ в Республике Башкортостан с изучением их ответа на 48 месяцев терапии.

Материал и методы

Материалом исследования является фиксированная в формалине и залитая в парафин опухолевая ткань 861 пациента с НМРЛ. Материал поступал из ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа) в лабораторно-диагностическую службу отделения ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» (г. Уфа).

Отбор целевого блока для исследований выполняет врач-патологоанатом. Основными критериями являются наличие в материале 100 и более жизнеспособных опухолевых клеток или более 20% опухолевой ткани в образце. По литературным данным минимальная доля опухоли в таргетном блоке, используемом для молекулярно-генетических исследований, составляет 20%. В будущем возможен пересмотр этого параметра в сторону уменьшения. Ранее, в 2013 году, рекомендации колледжа американских патологов по молекулярному тестированию рака легкого предлагали использование среза, в котором доля опухолевых клеток составляла 50%, в 2018 году этот показатель был снижен до 20% [18]. Информация о доле некротизированной, фоновой ткани и признаках нарушения фиксации, проводки, окрашивания представлена специалистами в области молекулярно-генетической диагностики, так как данные факторы оказывают прямое влияние на качество гистологического материала и проведение исследований на нем.

После отбора таргетного образца проводятся молекулярно-генетические исследования, ввиду того, что выявление *ALK*-аберрации, как правило, исключает наличие мутаций *EGFR* и *KRAS* [12]. Если не обнаружена мутация в гене *EGFR*, блок исследуют методом иммуногистохимии на экспрессию *ALK* с использованием антитела anti-*ALK* (D5F3, Roche-Ventana) согласно инструкции производителя. Контролем качества реакции является позитивное, выраженное гранулярное цитоплазматическое окрашивание в ган-

глионарных клетках тканей человеческого аппендикса, смонтированного на том же стекле, что и исследуемая ткань (см. рисунок).

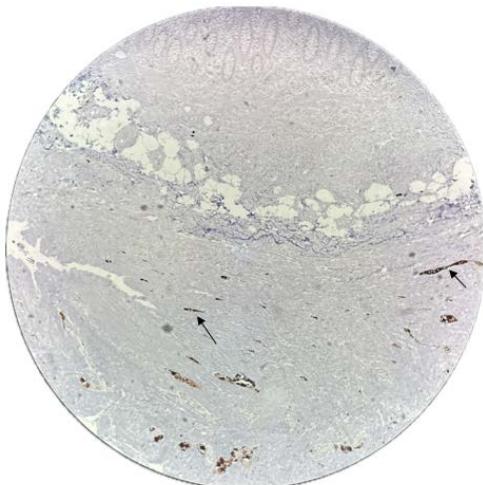


Рис. Позитивное, выраженное гранулярное цитоплазматическое окрашивание в ганглионарных клетках тканей человеческого аппендикса (показано стрелкой). Увел. $\times 10$.

При получении сомнительного результата таргетный блок направляется на молекулярно-цитогенетическое исследование. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) проводится с использованием реагентов Poseidon (Kreatech) и наборов для пробоподготовки POSEIDON Tissue Digestion Kit II согласно протоколу к инструкции набора и ДНК-зонда для диагностики солидных опухолей: ONALK (2p23) BreakApart (KBI-10747). При отрицательном результате поиска мутаций в гене *ALK* иммуногистохимическим и/или методом FISH материал исследуется на наличие транслокации в гене *ROS1* методом FISH. Только в случае отрицательных заключений по *EGFR*, *ALK* и *ROS1* выполняется диагностика PD-L1 статуса.

Информация о безрецидивной выживаемости пациентов была получена из их медицинских карт. Поиск литературы при написании данной работы осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, PubMed за период с 2013 по 2024 гг.

Результаты и обсуждение

За период с 2020 по 2024 гг. на базе лаборатории ГБУЗ РМГЦ было выполнено 861

исследование по выявлению аберраций гена *ALK* у пациентов с НМРЛ. Положительными по *ALK* оказались 44 человека (5,1%), что демонстрирует средний уровень распространенности перестройки гена *ALK* в нашей популяции по сравнению с литературными данными. В когорте *ALK*-положительных встречались пациенты 1940-1986 годов рождения. Медиана возраста составила 59 лет ($\pm 1,2$).

Ранее мы предоставляемые данные о том, что доля положительных по *ALK* пациентов в 2022 году более 7%. Анализ данных, полученных за 5 лет, показал, что из года в год это число варьирует от 3 до 9,4%. Мы считаем, что это обусловлено тем, что НМРЛ, как и другие онкологические заболевания, являются достаточно сложными и генетически неоднородными. Однако общий показатель выявленных *ALK*-позитивных случаев в Республике Башкортостан находится на хорошем уровне (см. таблицу).

При своевременном выявлении альтераций гена *ALK* и назначении оптимальной таргетной терапии *ALK*-положительные пациенты с НМРЛ представляют собой благоприятную группу [19]. Выявление данной группы онкологических больных является одной из приоритетных задач для широкой группы специалистов, таких как клинические онкологи, патоморфологи, химиотерапевты, лабораторные генетики и специалисты в области молекулярно-генетической диагностики. Мы оценили пациентов, которые ответили на терапию удовлетворительно, за исключением 7 пациентов, у которых не прошло и года с момента выявления мутации, 48,6% (18 из 37 человек) с *ALK*-позитивным статусом опухоли получили удовлетворительный ответ и по сей день находятся на терапии. При этом их выживаемость без прогрессирования заболевания варьирует от 12 до 48 месяцев, 21 пациент из 37 человек (56,7%) достигли годичной выживаемости, а 13 (35,1%) не продемонстрировали такого ответа, 3 (8,1%) человека не успели получить терапию на основании исследования.

Таблица

Исследование <i>ALK</i> -аббераций в НМРЛ	Анализ выявляемости <i>ALK</i> -аббераций у пациентов с НМРЛ в Республике Башкортостан				
	Год				
	2020	2021	2022	2023	2024
Всего выполнено исследований	85	199	198	235	144
Позитивные случаи	8 (9,41%)	6 (3,01%)	14 (7,07%)	11 (4,68%)	5 (3,47%)

После введения ингибиторов *ALK* часто возникает приобретенная резистентность, которая в основном обусловлена амплификацией и/или мутацией *ALK*. Очевидно, что диагностика этих вторичных изменений гена

ALK должна проводиться с использованием рецидивирующих опухолей или циркулирующих нуклеиновых кислот [20]. Ингибиторы *ALK* второго поколения алектиниб и церитиниб преодолели вторичные мутации L1196M

и G1269A. Лечение первой линии с использованием алектиниба для *ALK*-перестроенного НМРЛ показало значительно лучшую выживаемость до прогрессирования по сравнению с лечением кризотинибом (12-месячная выживаемость без событий: 68,4% с алектинибом против 48,7% с кризотинибом). Однако в конечном итоге наблюдается прогрессия, при этом выявляются мутации G1202R или I1171T/N/S. В недавнем клиническом исследовании было показано, что лорлатиниб (PF-06463922), селективный ингибитор *ALK/ROS1* третьего поколения, преодолевает резистентность к ингибиторам *ALK* первого и второго поколений. В исследовании лорлатиниба фазы 1 медиана выживаемости до прогрессирования для пациентов с перестройкой *ALK*, ранее лечившихся двумя или более ингибиторами *ALK*, составили 9,6 месяца (95% ДИ, от 1,5 месяца до неисчислимого). Были получены интересные сообщения о десенсибилизации к кризотинибу после введения лорлатиниба. Пациентам с перестройкой *ALK*

изначально давали кризотиниб и у них после прогрессирования была обнаружена мутация *ALK C1156Y*. После нескольких курсов лечения был назначен лорлатиниб, а после прогрессирования заболевания были обнаружены мутации L1198F и C1156Y. Пациент получил кризотиниб и продемонстрировал клиническое улучшение. Считается, что мутация L1198F парадоксальным образом усиливает связывание с кризотинибом [21].

Заключение

Общий показатель выявленных *ALK*-позитивных случаев НМРЛ в Республике Башкортостан находится на хорошем ожидаемом уровне и составляет более 5%, 56,7% пациентов достигают годичной выживаемости без прогрессии. Для пациентов, вошедших в диагностику в ГБУЗ РМГЦ, у которых не наблюдается такого результата, перспективно применение молекулярно-генетического тестирования по поиску мутаций резистентности, что позволит более корректно подобрать последующую линию терапии.

Сведения об авторах статьи:

Ахметова Лилия Рабисовна – врач КДЛ, зав. цитогенетической лабораторией ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: ahmetova.lilya.rabisovna@mail.ru.

Ленкова Ксения Вячеславовна – биолог ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: ms.kv.kl@mail.ru.

Билалов Фаниль Салимович – д.м.н., гл. врач ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: bilalov@bk.ru.

Сарбаева Лилия Юнировна – врач КДЛ, зам. гл. врача по лабораторно-диагностической работе ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: lilyasarbaeva@gmail.ru.

Сандакова Лариса Владимировна – врач-лабораторный генетик цитогенетической лаборатории ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: lar.san@mail.ru.

Гниятуллина Гульсина Адиповна – врач-патологоанатом, врач КДЛ ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: rusya-ibragimov-00@bk.ru.

Каримов Самат Салаватович – врач-патологоанатом, врач КДЛ ГБУЗ «РМГЦ». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74. E-mail: razzor94@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муфазалов, Ф.Ф. Роль позитронно-эмиссионной томографии в диагностике и оценке распространенности немелкоклеточного рака легкого / Ф.Ф. Муфазалов, К.В. Мансуров//Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – №5. – С.67-72.
2. Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / Е.Н.Слугин [и др.] //Вопросы онкологии. – 2021. – №3. – С. 315-322. doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-315-322
3. Lung Cancer Research and Treatment: Global Perspectives and Strategic Calls to Action / M.L.Meyer [et al.]. – Ann Oncol. – 2024.- URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413875/ (дата обращения: 06.11.2024).
4. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого / К.К. Лактионов [и др.]//Злокачественные опухоли. – 2016. – №3. – С. 17-22. doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24
5. Roskoski, R.Jr. Targeted and cytotoxic inhibitors used in the treatment of lung cancers / R.Jr. Roskoski//Pharmacol Res. – 2024. – P. 107465. doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107465
6. Targeted therapy of non-small cell lung cancer: mechanisms and clinical trials / L. Yu [et al.]//Front Oncol. – 2024. – Vol.14 – P.1451230. doi: 10.3389/fonc.2024.1451230
7. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого вне»главной тройки» / Д. А. Харагезов [и др.]//Южно-Российский онкологический журнал. – 2021. – №. 4. – С. 38-47.doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5
8. Xia, L. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions / L. Xia, Y. Liu, Y. Wang//Oncologist. – 2019. – №1. – P.31-41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.
9. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations / E. Dantoing[et al.]//Int J Mol Sci. – 2021. – №22. – P. 6288. doi: 10.3390/ijms22126288
10. Jawed, R. Genetic profile of ferroptosis in non-small cell lung carcinoma and pharmaceutical options for ferroptosis induction / R. Jawed, H. Bhatti, A. Khan//Clin Transl Oncol. – 2024. – P.1. – 20.doi: 10.1007/s12094-024-03754-4.
11. EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries / M. Elshatlawy[et al.]//Mol Oncol. – 2023. – №6. – P. 950-963. doi: 10.1002/1878-0261.13446.
12. Сакаева, Д.Д. Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого / Д.Д. Сакаева, И.С. Булавина//Современная онкология. – 2021. – №4. – С. 685-694. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201344
13. Сайнога, Т.В. Скрининг мутации гена *ALK* при НМРЛ иммуногистохимическим методом: опыт региона / Т. В. Сайнога//Вопросы онкологии. – 2023. – №. 3. – С. 132-133
14. Определение перестроек гена *Alk* в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого / И.А.Демидова [и др.]//Злокачественные опухоли. – 2013. – №3.-С.1-9.doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-3
15. Ингибиторы *ALK* при лечении *ALK*-положительного немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы) / А.П.Колесник. [и др.]//Клиническая онкология. – 2018. – № 4. – С.254–257.

16. The Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment-Literature Review / A. Gorzelak-Magiera[et al.] //Biomedicines. – 2024. – №12. – P.2308. doi: 10.3390/biomedicines12102308.
17. Лактионов, К.К. ALK-позитивный немелкоклеточный рак легкого и методы его лечения: обзор литературы / К.К. Лактионов, Е.В. Рeutова, К.А. Сарантseva//Фарматека. – 2015. – № 18. – С. 76.
18. Борбат, А.М. Протокол оценки гистологического микропрепарата для проведения молекулярно-генетических исследований / А.М. Борбат, И.В. Яценко//Молекулярная медицина. – 2021. – №2. – С.3-7.doi: 10.29296/24999490-2021-02-01
19. Лактионов, К.К. Современные подходы к терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого / К.К. Лактионов, С. Ю. Круглева, Е.В. Рeutова//Медицинский совет. – 2021. – №4. – С.16-22.doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22
20. Molecular diagnostics of ALK-positive lung cancer / J. Tímár [et al.]//MagyOnkol. – 2017. – №3. – P.301-311.
21. Asao, T. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer / T. Asao, F. Takahashi, K. Takahashi//Respir Investig. – 2019. – №1. – P.20-26. doi: 10.1016/j.resinv.2018.09.001.

REFERENCES

1. Mufazalov F. F., Mansurov K. V. Role of positron emission tomography in diagnostics and assessment of the distribution of non-small cell lung cancer. Bashkortostan Medical Journal. 2019;5:83. (In Russ)
2. Slugin E.N., Levchenko E.V., Imyanitov E.N., [et al]. Evaluation of the role of egfr mutation in determining the tactic of surgical treatment of non-small cell lung cancer. Voprosy Onkologii. 2021;3:315-322. (In Russ) DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-315-322.
3. Meyer M.L., Peters S., Mok T.S., [et al]. Lung Cancer Research and Treatment: Global Perspectives and Strategic Calls to Action. Ann Oncol. 2024;14:S0923-7534(24)04055-9. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413875/ (date of access: 06.11.2024). (In Engl).
4. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., [et al]. Place of immuno-oncology in the treatment of non-small cell lung cancer // Malignant Tumors. 2016;3:17-22. (In Russ). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24
5. Roskoski R.Jr. Targeted and cytotoxic inhibitors used in the treatment of lung cancers. Pharmacol Res. 2024;209:107465. (In Engl). DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107465.
6. Yu L., Yang R., Long Z., [et al]. Targeted therapy of non-small cell lung cancer: mechanisms and clinical trials. Front Oncol. 2024;14:1451230. (In Engl). DOI: 10.3389/fonc.2024.1451230.
7. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., [et al]. A clinical case of pulmonary mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(4):38-47. (In Russ) DOI:10.37748/2686-9039-2021-2-4-5
8. Xia L., Liu Y., Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. Oncologist. 2019;24:S31-S41. (In Engl). DOI: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.
9. Dantoing E., Piton N., Salaün M., [et al]. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. Int J Mol Sci. 2021;22(12):6288. (In Engl). DOI: 10.3390/ijms22126288
10. Jawed R., Bhatti H., Khan A. Genetic profile of ferroptosis in non-small cell lung carcinoma and pharmaceutical options for ferroptosis induction. Clin Transl Oncol. 2024;1-20. (In Engl). DOI: 10.1007/s12094-024-03754-4.
11. Elshatlawy M., Sampson J., Clarke K., [et al]. EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries. Mol Oncol. 2023;17(6):950-963. (In Engl). DOI: 10.1002/1878-0261.13446.
12. Sakaeva D.D., Bulavina I.S. Target therapy of metastatic head mobile injury in patients with alk-positive non-small cell lung cancer. Modern Oncology. 2021;(4):685-694. (In Russ) DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344.
13. Sainoga T.V. Screening of ALK gene mutation in NSCLC by immunohistochemical method: regional experience. Voprosy Onkologii. 2023;3:132-133. (In Russ).
14. Demidova I.A., Tsepenshchikova E.O., Barinov A.A., [et al]. Determination of rearrangements in ALK gene in selected russian population of patients with non-small cell lung cancer. Malignant tumours. 2013;(3):3-9. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.
15. Kolesnik, A. P., Shevchenko, A. I., Kadzhyan, A.V. [et al]. ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (literature review). Klinicheskaya onkologiya. 2018;4:254–257. (In Russ)
16. Gorzelak-Magiera A., Domagała-Haduch M., Kabut J., [et al]. The Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment-Literature Review. Biomedicines. 2024 Oct 11;12(10):2308. (In Engl). DOI: 10.3390/biomedicines12102308.
17. Laktionov K. K., Reutova E. V., Sarantseva K. A. ALK-positive non-small cell lung cancer and methods of its treatment: a review of the literature. Farmateka. 2015;18: 76. (In Russ)
18. Borbat A. M., Yatsenko I. V. Protocol for evaluation of histologic micropreparation for molecular genetic studies. Molecular Medicine. 2021;19(2):3-7. (In Russ) DOI: 10.29296/24999490-2021-02-01
19. Laktionov K. K., Kruteleva S. Yu. V. Modern approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. Medical Council. 2021;4:16-22. (In Russ) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22
20. Tímár J., Lotz G., Rásó E., [et al]. Az ALK-pozitív tüdőrák korszerű diagnosztikája [Molecular diagnostics of ALK-positive lung cancer]. Magy Onkol. 2017;61(3):301-311. (In Hungarian)
21. Asao T., Takahashi F., Takahashi K. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer. Respir Investig. 2019;57(1):20-26. (In Engl) DOI: 10.1016/j.resinv.2018.09.001.

УДК 611.08

© Коллектив авторов, 2024

Ю.О. Жариков¹, Я.В. Киселева², А.Н. Гаджиахмедова¹,
А.Н. Шилова¹, А.Е. Стрижков¹, Т.С. Жарикова¹, А.М. Алиева¹

СРАВНЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И И ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Снижение синтетической функции печени, возникающее на фоне цирроза печени (ЦП) различной этиологии, приводит к значительным изменениям в компонентном составе тела. У пациентов, страдающих компенсированным ЦП, наблюдаются