

Эффективность лорлатиниба в лечении пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого при прогрессировании на кризотинибе: собственный опыт применения

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

Е.В. Реутова, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

С.Ю. Крутелева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4573-8477>, kruteleva2009@mail.ru

Е.Ю. Антонова, <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>, elenaantonova5@mail.ru

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

Резюме

Введение. Лорлатиниб является ингибитором тирозинкиназы *ALK* третьего поколения. Еще в 2018 г. препарат прошел процедуру ускоренного одобрения FDA и был рекомендован для лечения больных *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на кризотинибе и еще одном ингибиторе *ALK*. Длительное время применение препарата в России было возможно только в рамках клинических исследований или программы расширенного доступа, однако в настоящий момент он становится доступным и в нашей стране.

Цель. Проанализировать общий и интракраниальный ответы на фоне терапии лорлатинибом, а также ее переносимость у пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого, ранее получавших кризотиниб и одну или несколько линий цитостатической терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов в возрасте от 28 до 76 лет с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого». У 36 пациентов была выявлена транслокация в гене *ALK*, у 3 – *ROS1*. До начала терапии лорлатинибом все пациенты успели получить таргетную терапию кризотинибом и одну или несколько линий химиотерапии. Все пациенты получали терапию лорлатинибом в дозировке 100 мг до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты. За период наблюдения к сентябрю 2021 г. объективный ответ достигнут у 28 пациентов (71,7%), у 10 (25,6%) отмечена стабилизация болезни, у одного (2,6%) – прогрессирование. Медиана длительности приема препарата составила чуть больше 40 мес. Прием препарата характеризовался прогнозируемым и управляемым профилем токсичности.

Выводы. Полученные данные указывают на высокую непосредственную эффективность лорлатиниба у пациентов с транслокациями *ALK/ROS1* и не противоречат результатам, полученным в ходе клинических исследований. Препарат лорлатиниб на данный момент получил регистрацию на территории России для лечения немелкоклеточного рака легкого при развитии прогрессирования на фоне приема ингибиторов *ALK* второго поколения или нескольких линий терапии ингибиторами *ALK*.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация *ALK*, транслокация *ROS1*, лорлатиниб, резистентность

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В., Крутелева С.Ю., Антонова Е.Ю. Эффективность лорлатиниба в лечении пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого при прогрессировании на кризотинибе: собственный опыт применения. *Медицинский совет*. 2021;(20):62–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-62-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of lorlatinib in the treatment of *ALK*-positive non-small cell lung cancer patients with progression on crizotinib: personal experience

Konstantin K. Laktionov, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

Svetlana Yu. Kruteleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4573-8477>, kruteleva2009@mail.ru

Elena Yu. Antonova, <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>, elenaantonova5@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Lorlatinib is a third generation *ALK* tyrosine kinase inhibitor. Back in 2018, the drug underwent accelerated FDA approval and was recommended for the treatment of patients with *ALK*-positive non-small cell lung cancer after progression on crizotinib and another *ALK* inhibitor. For a long time, the use of the drug in Russia was possible only in clinical trials or expanded access program. However, now this drug is becoming available in our country.

Purpose. To analyze the overall and intracranial response during lorlatinib therapy, as well as the tolerability of lorlatinib therapy in patients with *ALK*-positive non-small cell lung cancer who previously received crizotinib and one or more lines of cytostatic therapy.

Materials and methods. The study included 39 patients aged 28 to 76 years, diagnosed with non-small cell lung cancer. In 36 cases, a translocation in the *ALK* gene was detected, in three, a *ROS1* translocation. All patients received targeted therapy with crizotinib and one or more lines of chemotherapy before starting lorlatinib therapy. All patients received 100 mg lorlatinib therapy until disease progression or intolerable toxicity.

Results. During the observation period for the moment of September 2021, an objective response was achieved in 28 patients (71.7%), in 10 patients (25.6%) – stabilization of the disease, in one patient (2.6%) – progression. The median duration of the drug was just over 40 months. The drug intake was characterized by a predictable and manageable toxicity profile.

Conclusions. These data indicate a high direct efficacy of lorlatinib in patients with *ALK/ROS1* translocations. The data obtained do not contradict the results obtained in the course of clinical trials. The drug lorlatinib has currently received registration in Russia for the treatment of non-small cell lung cancer in cases of the development of progression while taking second-generation *ALK* inhibitors or several lines of therapy with *ALK* inhibitors.

Keywords: non-small cell lung cancer, *ALK* translocation, *ROS1* translocation, lorlatinib, resistance

For citation: Laktionov K.K., Reutova E.V., Kruteleva S.Yu., Antonova E.Yu. Efficacy of lorlatinib in the treatment of *ALK*-positive non-small cell lung cancer patients with progression on crizotinib: personal experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-62-67>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Применение молекулярно-генетического тестирования в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) во всем мире приобретает огромную значимость. В 5–7% случаев у пациентов с диагнозом НМРЛ выявляется транслокация в гене киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – *ALK*) [1, 2]. Для данной группы пациентов был разработан ряд таргетных препаратов – ингибиторов *ALK* [3]. Такая персонализированная терапия позволила добиться значимых улучшений отдаленных результатов. Имеющийся в настоящее время набор опций для лечения *ALK*-позитивного НМРЛ позволяет рассматривать этих пациентов как благоприятную группу при условии своевременного назначения таргетной терапии [4].

МЕСТО ЛОРЛАТИНИБА В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ *ALK*-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Кризотиниб стал первым препаратом, одобренным для лечения метастатического *ALK*-позитивного НМРЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования на кризотинибе составила 10,9 мес. [5], что превосходило результаты стандартной химиотерапии. Однако известно, что мутации в домене *ALK*, такие как *G1269A*, *L1196M*, *C1156Y*, *L1152R*, *S1206Y*, *1151Tins*, *G1202R* и *F1174L*, приводят к развитию резистентности к кризотинибу [6, 7]. Более того, препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем прогрессирование заболевания чаще всего реализуется в головном мозге [8]. Неизбежное прогрессирование заболевания привело к введению в клиническую практику ингибиторов следующего поколения – церитиниба и алектиниба [9, 10], которые также позволили добиться улучшения отдаленных результатов лечения у *ALK*-позитивных пациентов [11]. Тем не менее накопление данных о возможных

вариантах мутаций резистентности свидетельствовало о необходимости расширения опций, которые могут быть задействованы в терапии *ALK*-позитивного НМРЛ [12].

Лорлатиниб зарекомендовал себя как очень перспективный препарат для терапии *ALK*-позитивного НМРЛ. Он представляет собой пероральный ингибитор *ALK* и онкогена *ROS1*, разработанный для лечения *ALK*-положительного НМРЛ [13]. Значимыми преимуществами лорлатиниба являются его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, а также его эффективность при развившейся резистентности на фоне вторичных мутаций при прогрессировании на ингибиторах *ALK* более ранних поколений [14]. Например, препарат эффективен при наличии мутации *G1202R* [15], которая может приводить к прогрессированию заболевания на алектинибе и церитинибе [16].

В исследовании I–II фазы (NCT01970865) оценивались безопасность и эффективность лорлатиниба у пациентов с прогрессирующим *ALK*- или *ROS1*-положительным НМРЛ [17]. Частота объективного ответа достигла 46% у пациентов с *ALK*-позитивным и 42% – с *ROS1*-позитивным НМРЛ. Более того, интракраниальный контроль наблюдался в 46% случаев (*ALK* – 42, *ROS1* – 60%) [18].

В перспективе применение препарата рассматривается в первой линии терапии *ALK*-позитивного НМРЛ. CROWN – открытое рандомизированное исследование, сравнивающее лорлатиниб с кризотинибом в качестве лечения первой линии у пациентов с *ALK*-положительным НМРЛ, в котором 78% пациентов, получавших кризотиниб, пережили год без развития прогрессирования (95% ДИ 70–84) против 39% (95% ДИ 30–48) в группе кризотиниба [19].

Приведенные ниже данные являются обновлением ранее опубликованных результатов по применению лорлатиниба в рамках программы расширенного доступа на базе Национального медицинского онкологического центра имени Н.Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с января 2017 г. по июль 2018 г. в рамках программы расширенного доступа были включены 39 пациентов. Критерии включения представляли собой возраст старше 18 лет, статус ECOG 0–2, гистологически/цитологически верифицированный диагноз НМРЛ с транслокацией в генах *ALK* или *ROS1*. Все пациенты ранее успели получить таргетную терапию кризотинибом и одну или более линий стандартной химиотерапии. У части пациентов имелось метастатическое поражение головного мозга, больным ранее проводились таргетная терапия кризотинибом и как минимум один режим стандартной химиотерапии. У всех больных было зарегистрировано прогрессирование на кризотинибоме. Допускалось включение больных с метастатическим поражением головного мозга. У пациентов оценивались показатели общего и биохимического анализа крови (в т. ч. уровень общего холестерина и триглицеридов), показатели электрокардиографии (ЭКГ). Все пациенты получали препарат лорлатиниб в стандартной дозировке 100 мг перорально ежедневно до развития прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (или магнитно-резонансной диффузии всего тела), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, сцинтиграфии костей скелета. Дальнейшее наблюдение за пациентами и контрольные обследования осуществлялись 1 раз в 2 мес. или чаще при наличии показаний.

Характеристика пациентов

Всего были включены 39 пациентов (20 мужчин (51,3%) и 19 (48,7%) женщин) от 28 до 76 лет. Гистологический подтип опухоли у всех пациентов был представлен аденокарциномой. У 36 пациентов была выявлена транслокация в гене *ALK*, у троих – *ROS1*. На момент постановки диагноза у 71,8% пациентов отмечена распространенность болезни, у 17,9% пациентов – III стадия. У 27 пациентов на момент включения были метастазы в головной мозг, по поводу которых 18 пациентов уже успели ранее получить лучевую терапию. Все больные ранее принимали кризотиниб. Число проведенных линий химиотерапии варьировалось от 1 до 4. Длительность приема кризотиниба варьировалась от 6 до 59 мес. Двое пациентов получили две линии таргетной терапии – кризотиниб и церитиниб. Только четверым больным кризотиниб был назначен в первую линию лечения, остальные изначально получили стандартную платиносодержащую терапию (с пеметрекседом, паклитакселом, гемцитабином или этопозидом). Длительность приема кризотиниба составила от 2 до 59 мес., среднее время до прогрессирования на кризотинибоме для данных больных составило 15 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На сентябрь 2021 г. непосредственная эффективность лорлатиниба проанализирована у 39 пациентов (табл.). Полная регрессия опухоли достигнута у 7 пациентов (17,94%), частичная – у 21 (53,8%) (рис. 1). Таким образом, в 71,7% случаев удалось добиться объективного ответа на проводимую терапию. Стабилизация опухолевого процесса сохраняется у 10 больных (25,6%). У одного пациента при первой же оценке было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в головной мозг, роста основного опухолевого узла, а также значимое ухудшение общего состояния. Среди трех пациентов с транслокацией *ROS1* наилучший ответ был представлен частичной регрессией у двух пациентов, у одного – стабилизацией опухолевого процесса.

Максимальный период наблюдения за пациентами составляет 55 мес. За это время медиана длительности приема лорлатиниба составила 40,19 мес. Медиана времени до прогрессирования не достигнута (рис. 2).

Лечение закончено у 15 пациентов: 12 чел. – в связи с прогрессированием болезни, одна пациентка погибла от резкой декомпенсации сопутствующей патологии, еще одна – в связи с развитием септического эндокардита, у одной пациентки лечение было прекращено из-за обострения сопутствующей патологии.

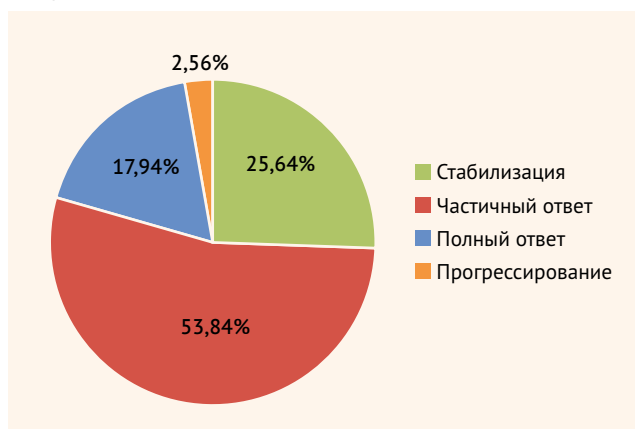
● **Таблица.** Наилучший ответ на терапию лорлатинибом

● **Table.** Best response to lorlatinib therapy

Валидные ответы	Частота	Процент	Валидный процент	Накопленный процент
Полный ответ	7	17,94	17,9	17,9
Частичный ответ	21	53,84	53,8	71,8
Стабилизация	10	25,64	25,6	97,4
Прогресс	1	2,56	2,6	100,0
Всего	39	100,0	100,0	–

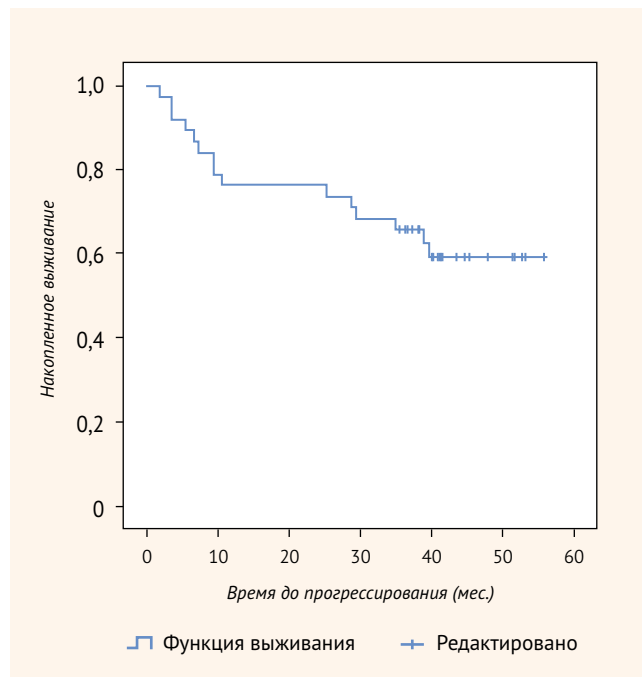
● **Рисунок 1.** Соотношение ответов пациентов на терапию лорлатинибом

● **Figure 1.** Ratio of patients' response to lorlatinib therapy



● **Рисунок 2.** Кривая выживаемости больных, принимающих лорлатиниб

● **Figure 2.** Survival curve of patients taking lorlatinib



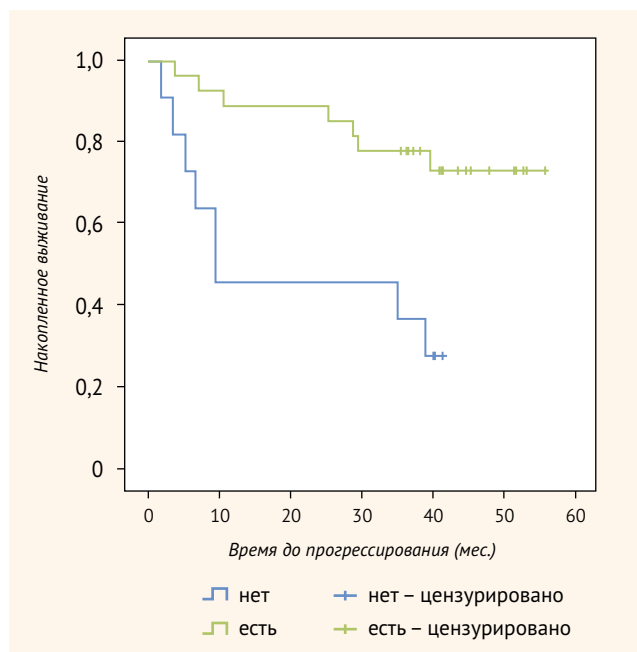
При отдельном анализе интракраниальных ответов стоит отметить, что среди 27 пациентов, у которых были выявлены метастазы в головном мозге, у 20 зафиксирован объективный ответ, из них у 40,7% – полный (11 чел.), у 33,3% – частичный (9 чел.). У 7 пациентов наилучший интракраниальный ответ представлен стабилизацией болезни. Следует отметить, что длительность приема препарата в группе пациентов, имеющих метастатическое поражение головного мозга, оказалась выше, чем в группе пациентов без него (рис. 3).

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ ЛОРЛАТИНИБОМ

Стоит отметить, что все нежелательные явления, возникшие в ходе терапии лорлатинибом, имели управляемый профиль токсичности, что принципиально важно, учитывая длительность терапии и необходимость сохранения удовлетворительного качества жизни. Самые частые нежелательные явления, зафиксированные среди наших пациентов, – это дислипидемия, периферические отеки, прибавка массы тела. Повышение уровня холестерина отмечено у 33 пациентов (84,6%), из них у 8 пациентов 3-й и 4-й ст. У трех пациентов повышение уровня холестерина 1-й ст. было отмечено еще до начала приема лорлатиниба. Уровень холестерина контролировался 1 раз в 2 мес., при необходимости пациент консультировался кардиологом, все пациенты получали и продолжают получать статины при условии продолжения терапии лорлатинибом. Периферические отеки были у 28 пациентов (71,8%), из них у 2 пациентов 3-й ст., прибавка веса наблюдалась у 17 (43,6%) 1–2-й ст. Редукция дозы потребовалась 5 пациентам (12,8%): в одном случае в связи с клинически значимым удлинением интервала QTc, и у двух пациентов

● **Рисунок 3.** Длительность терапии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

● **Figure 3.** Duration of therapy depending on the presence of brain metastases



был зарегистрирован пневмонит 2-й ст. Еще у одного пациента развился синдром задержки жидкости, сопровождавшийся плевритом, перикардитом, в связи с чем была проведена редукция дозы на 25%. У одной пациентки отмечено обострение сопутствующего заболевания на фоне отягощенного семейного психоневрологического анамнеза. С учетом невозможности исключить связь между приемом лорлатиниба и ухудшением когнитивных функций было принято решение о прекращении таргетной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей статье на основании проанализированных результатов мы показали, что в группе пациентов, принимающих лорлатиниб, более чем в 70% случаев был зарегистрирован объективный ответ. Препарат продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с метастатическим поражением головного мозга (у 74% чел. был зафиксирован объективный ответ, из них в 40,7% случаев полный, в 33,3% – частичная регрессия), при том что продолжительность терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга превысила продолжительность терапии у пациентов без метастатического поражения центральной нервной системы. Прием препарата характеризовался ожидаемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гиперхолестеринемия, периферические отеки, увеличение массы тела. Лишь 5 пациентам потребовалась коррекция дозы лорлатиниба. Все пациенты при необходимости наблюдались кардиологом, получали сопроводительную терапию.

Эффективность лорлатиниба была продемонстрирована в подгруппе пациентов с *ALK*-позитивным метастатическим НМРЛ, ранее получавших терапию одним или

несколькими ингибиторами *ALK*, в нерандомизированном многоцентровом исследовании B7461001 [19]. В данную подгруппу были включены в т. ч. пациенты с бессимптомными метастазами в головной мозг (метастатическое поражение зафиксировано у 69% пациентов). Пациенты получали лорлатиниб в дозе 100 мг перорально один раз в сутки. Основными критериями оценки эффективности были частота объективного ответа и частота интракраниального объективного ответа. Дополнительно оценивалась длительность объективного ответа. Всего в данную подгруппу было включено 215 пациентов, средний возраст которых составил 53 года, исходный статус ECOG был 0 или 1 в 96% случаев. Частота объективного ответа составила 48% (4% – полный ответ и 44% – частичная регрессия). Частота интракраниального контроля достигла 60% [21]. Наиболее частыми ($\geq 20\%$) побочными реакциями были отек, периферическая нейропатия, когнитивные эффекты, одышка, усталость, увеличение массы тела, артралгия, нарушения настроения и диарея. Из ухудшения лабораторных показателей у $\geq 20\%$ пациентов наиболее частыми были гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, анемия, гипергликемия [22].

Таким образом, можно отметить, что полученные в нашем центре данные, несмотря на ограниченную выборку пациентов, не противоречат данным, полученным в ходе клинического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на непосредственно высокую эффективность лорлатиниба у пациентов с транслокациями *ALK/ROS1* при прогрессировании на цитостатической терапии и таргетной терапии кризотинибом. Полученные данные не противоречат результатам опубликованных клинических исследований. Профиль токсичности является предсказуемым и хорошо управляемым, в большинстве случаев не требующим отмены таргетной терапии лорлатинибом. Пациенты с метастатическим поражением головного мозга в 74% случаев достигли объективного ответа, что крайне важно, учитывая частоту встречаемости интракраниального поражения при *ALK*-позитивном НМРЛ.

Препарат лорлатиниб получил регистрацию на территории РФ для терапии *ALK*-позитивного НМРЛ при прогрессировании заболевания на фоне приема ингибиторов *ALK* второго поколения или нескольких линий терапии ингибиторами *ALK*. По мере внедрения препарата в широкую клиническую практику стоит ожидать значимых улучшений отдаленных результатов лечения у пациентов, имеющих транслокацию в гене *ALK*.



Поступила / Received 01.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2021

Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы / References

- Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>.
- Le T., Gerber D.E. ALK alterations and inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2017;42:81–88. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.08.007>.
- Golding B., Luu A., Jones R., Viloria-Petit A.M. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer*. 2018;17(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0810-4>.
- Лактионов К.К., Крутелева С.Ю., Реутова Е.В. Современные подходы к терапии *ALK*-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2021;(45):16–22. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6207/5645>.
- Laktionov K.K., Kruteleva S.Yu., Reutova E.V. Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(45):16–22. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6207/5645>.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
- Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316>.
- Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472–1482. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2906>.
- Shi W., Dicker A.P. CNS Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and ALK Gene Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):107–109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9682>.
- Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L., Gridelli C., Kiura K., Liu G. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874–886. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X).
- Novello S., Mazières J., Oh I.J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland Å. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1409–1416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121>.
- Khan M., Lin J., Liao G., Tian Y., Liang Y., Li R. et al. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front Oncol*. 2019;8:557. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00557>.
- Casalupe F., Sgambato A., Sacco P.C., Palazzolo G., Maione P., Rossi A. et al. Resistance to Crizotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with ALK Rearrangement: Mechanisms, Treatment Strategies and New Targeted Therapies. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(2):77–87. <https://doi.org/10.2174/1574884711666160502124134>.
- Basit S., Ashraf Z., Lee K., Latif M. First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: Clinical and designing strategy update of lorlatinib. *Eur J Med Chem*. 2017;134:348–356. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.032>.
- Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A. et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med*. 2016;374(1):54–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508887>.
- Baglivo S., Ricciuti B., Ludovini V., Metro G., Siggillino A., De Giglio A., Chiari R. Dramatic Response to Lorlatinib in a Heavily Pretreated Lung Adenocarcinoma Patient Harboring G1202R Mutation and a Synchronous Novel R1192P ALK Point Mutation. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):e145–e147. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.017>.
- Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leshchiner I., Katayama R. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>.
- Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., Besse B., Navarro A., Postel-Vinay S. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0).
- Chen J., Ruiz-Garcia A., James L.P., Peltz G., Thurm H., Clancy J., Hibma J. Lorlatinib Exposure-Response Analyses for Safety and Efficacy in a Phase I/II Trial to Support Benefit-Risk Assessment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(5):1273–1281. <https://doi.org/10.1002/cpt.2228>.
- Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G. et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.

20. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Кормош Н.Г., Бредер В.В., Горохов А.Е. Лорлатиниб у ALK-позитивных больных НМРЛ после прогрессирования на кризотинибе. Результаты предварительного анализа. *Вопросы онкологии*. 2019;65(3):386–392. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-386-392>. Laktionov K.K., Reutova E.V., Kormosh N.G., Breder V.V., Gorokhov A.E. Lorlatinib in ALK-positive NSCLC patients after progression to crizotinib. Preliminary analysis results. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2019;65(3):386–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-386-392>.
21. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R.A., Camidge D.R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654–1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1).
22. Bauer T.M., Shaw A.T., Johnson M.L., Navarro A., Gainor J.F., Thurm H. et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol.* 2020;15(1):55–65. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4>.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Крутелева Светлана Юрьевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; kruteleva2009@mail.ru

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Svetlana Yu. Kruteleva, Oncologist, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; kruteleva2009@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Postgraduate Student of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; elenaantonova5@mail.ru