

Лорлатиниб – новые возможности в лечении ALK-позитивных пациентов

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

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

Резюме

Менее чем за 10 лет стандарты лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) претерпели колоссальные изменения. Акцент на персонализированный подход в выборе лечебной тактики у больных распространенным НМРЛ дает ощутимые результаты. Выявление пациентов с активирующими мутациями и назначение им таргетной терапии позволило существенно образом улучшить результаты лечения. Транслокации в гене *ALK* относят к редким мутациям. Как правило, болеют достаточно молодые люди, некурящие или с небольшим стажем курения. Одной из характерных особенностей ALK-позитивного НМРЛ является частое метастазирование в ЦНС, поэтому одним из важных критериев эффективности новых препаратов является оценка их интракраниальной активности. Лорлатиниб – представитель третьего поколения тирозинкиназ (ТКИ) ALK, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер и обладающий широким спектром противоопухолевой активности в отношении большинства известных мутаций резистентности, которые появляются в процессе таргетной терапии кризотинибом и ТКИ второго поколения. Как и его предшественники, лорлатиниб был первоначально одобрен к применению в качестве второй и третьей линии у пациентов, уже получивших последовательно кризотиниб и один из препаратов второго поколения, либо начавших свое лечение с ТКИ второго поколения. После публикации результатов рандомизированного сравнительного исследования CROWN, продемонстрировавших убедительное преимущество препарата по сравнению с кризотинибом в первой линии лечения, его высокую интракраниальную активность, показания были расширены. В настоящее время лорлатиниб в РФ зарегистрирован для применения у ALK-позитивных больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) как уже получивших таргетную терапию ТКИ ALK первого и/или второго поколения, так и у нелеченных пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ALK, лорлатиниб, интракраниальная активность, время без прогрессирования

Для цитирования: Реутова Е.В. Лорлатиниб – новые возможности в лечении ALK-позитивных пациентов. *Медицинский совет.* 2022;16(22):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-2>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Lorlatinib: new therapeutic options for ALK-positive patients

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

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

Abstract

In less than 10 years, the standard of drug therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) has changed tremendously. The emphasis on a personalized approach in the choice of treatment tactics in patients with advanced NSCLC yields tangible results. The identification of patients with activating mutations and the administration of targeted therapy to them has significantly improved the results of treatment. Translocations in the *ALK* gene are classified as rare mutations. As a rule, these are quite young people, non-smokers or with little experience of smoking. One of the characteristic features of ALK-positive NSCLC is frequent metastasis to the CNS, so one of the important criteria for the effectiveness of new drugs is the assessment of their intracranial activity. Lorlatinib is a third-generation tyrosine kinase (TKI) ALK that penetrates the blood-brain barrier well and has a wide spectrum of antitumor activity against most known resistance mutations that appear during targeted therapy with crizotinib and second-generation TKI. Like its predecessors, lorlatinib was initially approved for second- and third-line use in patients already treated sequentially with crizotinib and one of the second-generation drugs, or starting their treatment with a second-generation TCT. After the publication of the results of the randomized comparative study CROWN, which demonstrated a convincing advantage of the drug compared to crizotinib in the first line of treatment, its high intracranial activity, the indications were expanded. Currently, lorlatinib is registered in the Russian Federation for use in ALK-positive patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), both those who have already received targeted therapy for first and/or second generation ALK TKIs, and in untreated patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK, lorlatinib, intracranial activity, time without progression

For citation: Reutova E.V. Lorlatinib: new therapeutic options for ALK-positive patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-2>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы ознаменовались значительными успехами в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Персонализированный подход позволил выделить когорты больных с активирующими мутациями в опухоли и назначать им высокоэффективные таргетные препараты. Ярким примером тому может послужить ALK-позитивный рак легкого. Транслокации в гене *ALK* встречаются в 3–5% случаев НМРЛ [1–4]. Таргетная терапия позволила продлить жизнь у большинства пациентов несмотря на то, что многие из них имели целый ряд прогностически негативных факторов: молодой возраст, метастазы в ЦНС. Совсем недавно казалось прорывом достижение времени без прогрессирования на кризотинибе в 11 мес. [5], но препарат следующего поколения – алектиниб поднял планку до 34,8 мес. (в группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга – до 25,8 мес.), продемонстрировав пятилетнюю выживаемость у 62,5% больных [6]. Однако приобретенная лекарственная резистентность и дальнейшее прогрессирование болезни уже на терапии ТКИ второго поколения ставили новые задачи – разработку более активных препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер. Поскольку появление вторичных мутаций резистентности в киназном домене гена *ALK* является основным механизмом развития лекарственной устойчивости [7], следовательно, новые ингибиторы ТКИ ALK с более широким спектром действия могут с успехом применяться в качестве второй и последующей линии. Характерной особенностью ALK-позитивного НМРЛ является частое метастазирование в головной мозг. Уже на этапе диагностики у 29–40% больных выявляют интракраниальное поражение, в дальнейшем метастазы в головном мозге диагностируются более чем у половины пациентов. Для больного это означает существенное ухудшение состояния, появление новых тягостных симптомов и снижение качества жизни, с другой стороны, необходимость дополнительных лечебных мероприятий, лекарственных назначений увеличивает нагрузку на систему здравоохранения.

Лорлатиниб – препарат третьего поколения ингибиторов тирозинкиназ ALK, обладает высокой противоопухолевой активностью, как показали доклинические исследования, эффективен в отношении широкого спектра большинства идентифицированных мутаций резистентности [8]. Проникая через гематоэнцефалический барьер, он способен накапливаться в тканях головного мозга в высокой концентрации [9, 10].

Его высокая противоопухолевая активность после прогрессирования болезни на ТКИ первого-второго поколений подтверждена результатами клинических исследований I и II фазы, отдельно отмечена высокая интракраниальная активность препарата у предлеченных пациентов с поражением ЦНС, включая лептоменингеальное распространение [11].

В РФ лорлатиниб был зарегистрирован в 2021 г. первоначально для пациентов с ALK-позитивным НМРЛ после прогрессирования на двух линиях таргетной терапии или после прогрессирования на ТКИ второго поколения. Мы

имеем опыт работы с препаратом в рамках программы расширенного доступа, и опыт – исключительно положительный. Наши зарубежные коллеги имели возможность оценить эффективность лорлатиниба и в качестве препарата выбора для нелеченных пациентов. Результаты исследования CROWN дали основания Американскому управлению по контролю за продуктами и лекарствами для регистрации лорлатиниба в 2021 г. в качестве первой линии терапии. Совсем недавно препарат был зарегистрирован и в РФ по второму показанию – для лечения ALK-позитивных больных в первой линии. Представляем вашему вниманию обзор исследования CROWN.

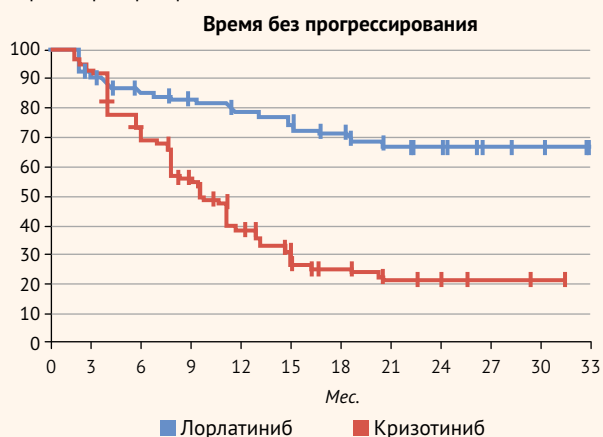
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CROWN

CROWN – международное рандомизированное исследование 3-й фазы по сравнительной оценке эффективности лорлатиниба и кризотиниба. Всего в исследование было включено 296 пациентов (149 – в группу с лорлатинибом, 147 – с кризотинибом). Группы были хорошо сбалансированы между собой по основным характеристикам: гендерной и расовой принадлежности, статусу ECOG, отношению к курению, распространенности опухолевого процесса (в частности, метастазы в головном мозге выявлены у 26% больных в первой группе и у 27% – во второй). Основная цель исследования – время без прогрессирования от момента рандомизации до прогрессирования болезни, установленного в соответствии с критериями RECIST (по оценке заслепленной независимой центральной команды), вторичные задачи – время без прогрессирования, по мнению исследователей, общая выживаемость, объективный ответ, интракраниальный ответ и безопасность. При промежуточной оценке одногодичная выживаемость без признаков прогрессирования составила 78% в группе с лорлатинибом и вдвое ниже, всего 39%, в группе с кризотинибом (HR 0.28) (рис. 1). Преимущество лорлатиниба было явным и по подгруппам в соответствии с критериями стратификации, в частности у больных с метастазами в ЦНС [12].

● **Рисунок 1.** Время без прогрессирования (CROWN, промежуточные результаты)

● **Figure 1.** Time without disease progression (CROWN, interim results)

CROWN: лорлатиниб против кризотиниба в первой линии терапии распространенного ALK+ НМРЛ



Оценка независимого комитета практически совпала с оценкой исследователей – время без прогрессирования через 12 мес. в группе с лорлатинибом оказалось 80% против 35% в группе сравнения (HR 0.21). Объективный ответ по оценке независимого комитета значительно чаще регистрировался в группе с лорлатинибом – 76% против 58%, больше оказалась и продолжительность ответа в первой группе – у 70% ответивших пациентов она составила не менее 12 мес., на кризотинибе подобный длительный контроль был всего у 27% больных.

Отдельное внимание было уделено анализу результатов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. У 78 больных с измеряемыми и неизменяемыми метастазами в головной мозг объективный интракраниальный ответ на терапии лорлатинибом оказался существенно выше – 66% против 20%. Также обращает на себя внимание высокая частота полных ответов – 61% против 15%. У большинства больных, получавших лорлатиниб, длительность интракраниального ответа составила 12 и более месяцев, в то время как на кризотинибе ни у кого не было достигнуто этой отметки.

Среди 30 больных с измеряемыми очагами в головном мозге отмечена та же закономерность – объективный ответ был достигнут у 82% и 23% соответственно, полный ответ – у 71% и 8%.

В группе с лорлатинибом время до прогрессирования в ЦНС было значительно больше, чем с кризотинибом: подавляющее большинство пациентов (96%) были живы и не имели прогрессирования в ЦНС по сравнению с 60% в группе сравнения (HR 0.07). Через 12 мес. наблюдения только у 3% больных, получавших лорлатиниб, прогрессирование манифестировало именно метастазированием в ЦНС, в то время как на кризотинибе – у трети больных (33%) (HR 0.06).

Тщательно изучалась безопасность нового препарата. Наиболее частые побочные эффекты лорлатиниба – нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия 70% против 4% в группе с кризотинибом), триглицеридемия (64% против 6%), отеки (55% против 39%), повышение веса (38% против 13%), периферическая нейропатия (34% против 15%), когнитивные нарушения (21% против 6%), анемия (19% против 8%), гипертензия (18% против 2%), аффективные расстройства (16% против 5%). Следует отметить, что, как и в ранних исследованиях с лорлатинибом, когнитивные (нарушение памяти, внимания) и аффективные расстройства (тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность) были незначительными в пределах 1-й ст. [13–15].

Профиль безопасности кризотиниба уже хорошо известен. В этой группе чаще отмечались гастроинтестинальные симптомы: диарея (52% против 21% в группе с лорлатинибом), тошнота (52% против 15%), рвота (39% против 13%), запор (30% против 17%), снижение аппетита (25% против 3%), нарушение функции печени, выражавшееся в лабораторных отклонениях, – повышение АЛТ (34% против 17%) и АСТ (27% против 14%), слабость (32% против 19%), брадикардия (12% против 1%) и характерные для кризотиниба зрительные нарушения (39% против 18%).

Осложнения 3–4-й ст. несколько чаще встречались у больных на лорлатинибе – 72% против 56%, в основном

за счет отклонения лабораторных показателей: повышения триглицеридов (20%) и гиперхолестеринемии (16%), а также повышения веса (17%), гипертензии (10%). Серьезные нежелательные эффекты были у 34% больных в группе лорлатиниба и у 27% в группе с кризотинибом. Редукция дозы потребовалась 21% пациентов, получавших лорлатиниб, и 15% – кризотиниб, лечение было отменено из-за токсичности в 9% и 7% случаев соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Конечно, интересно было бы сравнить эффективность лорлатиниба с ТКИ второго поколения, в частности с алектинибом, который в последние годы считался оптимальным выбором первой линии таргетной терапии у ALK-позитивных больных, но исследование CROWN было инициировано в 2017 г., когда кризотиниб оставался стандартом для нелеченных пациентов.

Мы располагаем результатами исследований ALEX и ALTA-1L, которые продемонстрировали преимущество алектиниба и бригатиниба над кризотинибом. Соотношение рисков прогрессирования и смерти в этих исследованиях составило 0,5 и 0,49 соответственно [16, 17]. Еще один препарат – энсартиниб также показал достоверно лучшие результаты медианы времени без прогрессирования по сравнению с кризотинибом; HR 0.51 [18].

Не очень корректно проводить сравнение между лорлатинибом и другими ТКИ ALK, сопоставляя результаты нескольких исследований, отличающихся по дизайну, исследуемой группе, но можно однозначно сказать, что его преимущество над кризотинибом по меньшей мере так же велико, как и у представителей ТКИ второго поколения, демонстрирующих снижение рисков смерти и прогрессирования на 50%. Напомню, что лорлатиниб в исследовании CROWN при промежуточном анализе показал снижение рисков на 72% (анализ проводился в те же сроки, что и в исследовании ALEX). Абсолютные показатели времени без прогрессирования пока не достигнуты, мы с нетерпением ожидаем окончательных результатов исследования CROWN.

Есть целый ряд предпосылок, объясняющих высокую эффективность лорлатиниба в первой линии терапии. Доклинические исследования показали его большую противоопухолевую активность по сравнению с ТКИ первого и второго поколений. Лорлатиниб активен в отношении большинства известных мутаций резистентности, включая вторичную мутацию G1202R, которая чаще других идентифицируется после прогрессирования заболевания у пациентов, получавших ингибиторы второго поколения [19]. У нелеченных пациентов лорлатиниб может устранять редкие, ранее существовавшие субклоны, резистентные к ТКИ ALK, или предотвращать их появление. Возможно, этим объясняется более высокая частота объективных ответов в группе лорлатиниба.

Еще один результат доклинических исследований нашел свое подтверждение в клинике – высокая интракраниальная активность препарата. В исследовании второй фазы изучения лорлатиниба у пациентов, получавших

ранее алектиниб или бригатиинб (оба считаются активными в отношении метастазов в ЦНС), подтвержденный интракраниальный ответ лорлатиниба составил 53% и 56%, медиана длительности ответа от 14,5 мес. [14].

Среди больных, получавших ранее кризотиниб, который обладает незначительной проникающей способностью в ЦНС, интракраниальный ответ был значительно выше – 87% [20].

Таким образом, можно было ожидать, что лорлатиниб, демонстрирующий такие высокие результаты во второй и третьей линии лечения, при назначении его в первую линию будет еще более эффективен и при лечении имеющих в профилактике появления метастазов в головной мозг *de novo*. И мы видим, что в исследовании CROWN интракраниальный ответ у больных с измеряемыми очагами составил 82%, включая 71% полных ответов. В упомянутых выше исследованиях ALEX, ALTA-1L, eXalt3 полные интракраниальные ответы на алектиниб, бригатиинб и энсартиниб были значительно реже – у 38, 28 и 27% больных соответственно [16–18].

Помимо того, лорлатиниб снижает кумулятивную частоту развития прогрессирования в ЦНС, таким образом, удлинение времени до прогрессирования на фоне приема лорлатиниба может также происходить за счет профилактики появления метастазов в головной мозг.

Следует отметить, что спектр токсичности лорлатиниба существенно отличается от других ТКИ ALK. Прежде всего, это дислипидемии. Нарушение липидного обмена – характерный побочный эффект препарата. Как правило, дислипидемии протекают бессимптомно и хорошо контролируются назначением статинов. При назначении лорлатиниба следует оценить липидный профиль пациента и в процессе лечения также не забывать проконтролировать эти показатели. Возможно, потребуются консультация терапевта или кардиолога для адекватной коррекции. Мне хотелось бы поделиться нашим опытом ведения пациентов на таргетной терапии лорлатинибом. В рамках программы расширенного доступа к лорлатинибу в нашей клинике пролечено 39 пациентов. Повышение уровня холестерина отмечено у 82% пациентов, в четверти слу-

чаев – 3–4-й ст. Как правило, это происходило в течение первого месяца приема препарата при первом же контроле за биохимическими показателями крови. Больные регулярно консультировались кардиологом, по показаниям получали статины и продолжали таргетную терапию. Дислипидемия не была причиной для модификации дозы и перерыва в лечении ни у одного из пациентов. Периферические отеки мы наблюдали у 72% пациентов, прибавку веса – у 38,5% [21].

Описанные когнитивные и аффективные расстройства были в пределах 1-й ст., проявлялись, как правило, в течение двух первых месяцев приема препарата и контролировались перерывом в лечении или редукцией дозы.

Еще одно специфическое осложнение лорлатиниба – увеличение веса – объяснялось повышенным аппетитом [15]. И когнитивные нарушения, и увеличение веса могут быть вызваны блокадой рецептора тропомиозинкиназы В в ЦНС [10].

Побочные эффекты 3-й и 4-й ст., чаще отмеченные в группе пациентов, получавших лорлатиниб (72% против 56%), более чем в половине случаев относились к лабораторным показателям – повышению холестерина и/или триглицеридов.

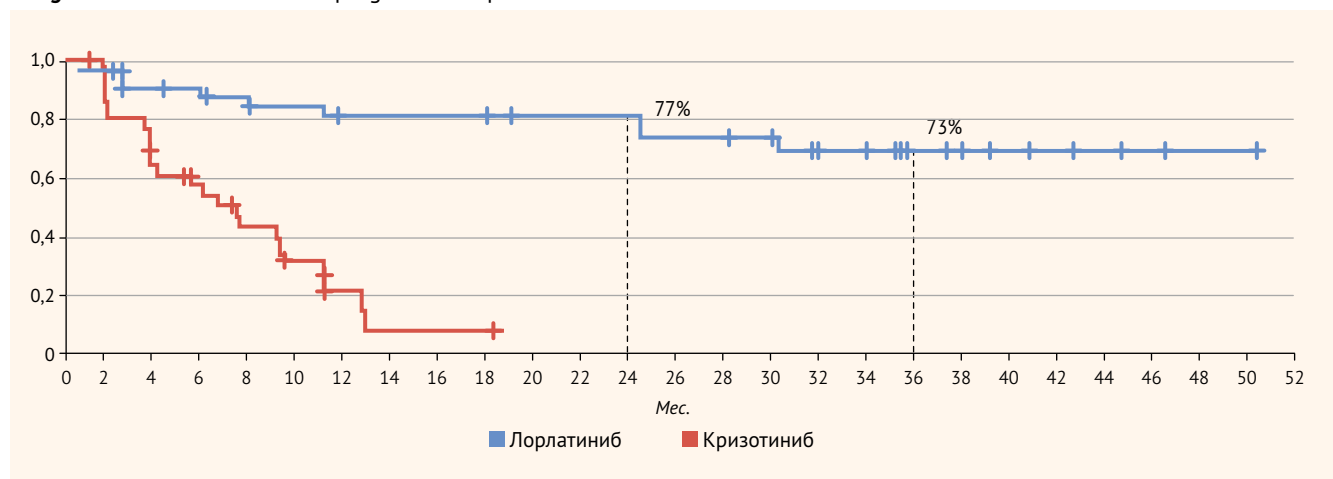
Несмотря на то что в группе с лорлатинибом осложнения 3–4-й ст. регистрировались чаще, количество больных, прекративших лечение из-за токсичности, было практически одинаковым в обеих группах – 7% и 9% (в группе с кризотинибом).

На сегодняшний день разработаны и доступны рекомендации по коррекции нежелательных явлений лорлатиниба [15].

Назначая лорлатиниб, необходимо информировать пациента о возможных побочных явлениях и посоветовать обращаться к врачу при их появлении. Важно отметить, что осложнения управляемы и чаще бывают незначительными или умеренными. Поскольку таргетную терапию мы планируем на длительный период времени, обратная связь очень важна.

Большинство больных, получавших лорлатиниб, отмечали значительное улучшение качества жизни.

● **Рисунок 2.** Время до интракраниального прогрессирования у больных с исходным метастатическим поражением головного мозга
● **Figure 2.** Time to intracranial progression in patients with baseline brain metastases



Обновленные результаты исследования CROWN после трех лет наблюдения были представлены весной 2022 г. Лорлатиниб продолжает демонстрировать убедительное преимущество над кризотинибом по критерию времени без прогрессирования (HR 0.27) со снижением риска прогрессирования и смерти на 73% [22]. Обращает на себя внимание длительность контроля за интракраниальными проявлениями болезни (рис. 2). Через 24 мес. наблюдения в группе пациентов с метастазами в головной мозг, получавших лорлатиниб, у подавляющего большинства (в 77% случаев) сохранялся контроль за болезнью, практически те же результаты мы видим через 36 мес. – 73% больных не имеют интракраниального прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лорлатиниб, несомненно, расширит наши возможности в лечении ALK-позитивных пациентов НМРЛ. Результаты исследования CROWN представляются достаточно убедительными, чтобы рассматривать его как препарат выбора для назначения в первой линии. Высокая общая и интракраниальная активность, длительный контроль за опухолевым процессом, удовлетворительная переносимость – очень важные критерии, которые должны быть решающими в выборе лечебной тактики.

Поступила / Received 09.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2022
Принята в печать / Accepted 06.10.2022

Список литературы / References

- Koivunen J.P., Mermel C., Zejnullahu K., Murphy C., Lifshits E., Holmes A.J. et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(13):4275–4283. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0168>.
- Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>.
- Takeuchi K., Choi Y.L., Soda M., Inamura K., Togashi Y., Hatano S. et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res.* 2008;14(20):6618–6624. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1018>.
- Takeuchi K., Soda M., Togashi Y., Suzuki R., Sakata S., Hatano S. et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18(3):378–381. <https://doi.org/10.1038/nm.2658>.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. PROFILE 1014 Investigators. 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>.
- Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M., Rosell R., Dziadziuszko R., Kim D.W. et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/jannonc.2020.04.478>.
- 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>.
- Zou H.Y., Friboulet L., Kodack D.P., Engstrom L.D., Li Q., West M. et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell.* 2015;28(1):70–81. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.05.010>.
- Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;36(2–3):179–194. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(98\)00085-4](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(98)00085-4).
- Johnson T.W., Richardson P.F., Bailey S., Brooun A., Burke B.J., Collins M.R. et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h] [2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem.* 2014;57:4720–4744. <https://doi.org/10.1021/jm500261q>.
- 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>.
- 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>.
- 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).
- 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).
- Bauer T.M., Felip E., Solomon B.J., Thurm H., Peltz G., Chioda M.D., Shaw A.T. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>.
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
- Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.-J., Yang J.C., Han J.Y., Lee J.S. et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>.
- Selvaggi G., Wakelee H.A., Mok T., Poddubskaya E., Mok T., Reck M. et al. Phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: EXALT3. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):E41–E42. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30631-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30631-6/fulltext).
- Horn L., Whisenant J.G., Wakelee H., Reckamp K.L., Qiao H., Leal T.A. et al. Monitoring therapeutic response and resistance: analysis of circulating tumor DNA in patients with ALK+ lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(11):1901–1911. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.003>.
- Costa D.B., Kobayashi S., Pandya S.S., Yeo W.L., Shen Z., Tan W. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):e443–e445. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1313>.
- Лактионов К.К., Реутова Е.В., Кормов Н.Г., Бредер В.В., Горюхов А.Е. Лорлатиниб у ALK-позитивных больных НМРЛ после прогрессирования на кризотиниб. Результаты предварительного анализа. *Вопросы онкологии.* 2019;(3):386–392. Режим доступа: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/974/761>.
- Laktionov K.K., Reutova E.V., Kormosh N.G., Breder V.V., Gorokhov A.E. Lorlatinib in ALK-positive patients with NSCLC after progression on crizotinib. The results of the preliminary analysis. *Voprosy Onkologii.* 2019;(3):386–392. (In Russ.) Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/974/761>.
- Solomon B., Bauer T., Mok T., Liu G., Mazieres J., de Marinis F. et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Res.* 2022;82(Suppl. 12):CT223. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-CT223>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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