

Выбор оптимального варианта первой линии терапии ALK-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легких

А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, Л.В. Болотина, С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова, Ю.Б. Карагодина, В.В. Савчина, А.А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) представляет собой крайне гетерогенную группу заболеваний. Наличие большого спектра драйверных мутаций при НМРЛ привело к принципиально иному пониманию стратегии лечения данной когорты больных и существенному улучшению отдаленных онкологических результатов даже при метастатическом процессе. Хромосомные перестройки с участием локусов гена киназы анапластической лимфомы (ALK) на 2-й хромосоме выявляются примерно у 3–5% пациентов с метастатическим НМРЛ (мНМРЛ) и в большинстве случаев сопряжены не только с рядом специфических клинических признаков, но и высокой чувствительностью к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Кризотиниб был первым одобренным ингибитором ALK, однако, несмотря на достигаемый ответ у большинства пациентов в течение первых двух лет с момента начала терапии, развивалось прогрессирование заболевания, зачастую за счет интракраниального поражения. Появление препаратов второго – церитиниб, алектиниб, бригатиниб и третьего поколений – лорлатиниб привело к статистически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также контролю в отношении интракраниальных проявлений заболевания и смене первоначальной стратегии лечения этих пациентов. Помимо этого, разработка ИТК новых поколений позволила решить проблему приобретенной резистентности, а также добиться наилучших результатов при наличии таких неблагоприятных факторов, как наличие мутации TP53 и/или при малочувствительных к ингибиторам ALK вариантах транслокации внутриклеточного киназного домена белка ALK с терминальным концом эхинодермального микротубулярного белка 4 (EML4). Таким образом, прогресс терапевтических возможностей лечения ALK-позитивного мНМРЛ полностью изменил течение заболевания, что привело к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ) не только при последовательном применении ИТК разных поколений, но и при выборе максимально эффективного варианта первой линии. В данной статье мы представим анализ данных в отношении эффективности и токсичности ИТК 3-го поколения лорлатиниба в первой линии терапии ALK+ мНМРЛ.

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легких, ингибиторы тирозинкиназы, лорлатиниб, ALK-позитивный рак легкого, метастазы в центральную нервную систему

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Болотина ЛВ, Евдокимова СФ, Призова НС, Карагодина ЮБ, Савчина ВВ, Феденко АА. Выбор оптимального варианта первой линии терапии ALK-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легких. *Медицинский совет*. 2023;17(22):74–79. <https://doi.org/10.21518/ms2023-434>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First-line treatment option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC

Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Sevindzh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova, Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina, Alexander A. Fedenko

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) that occupies a leading place in the pattern of cancer incidence and mortality is a highly heterogeneous group of diseases. The presence of a wide spectrum of NSCLC driver mutations has led to a fundamentally different understanding of the treatment strategy for this cohort of patients and a significant improvement in long-term oncological outcomes, even in the metastatic process. Chromosomal rearrangements involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene loci on chromosome 2 are found in approximately 3–5% of patients with metastatic NSCLC (mNSCLC) and in most cases are associated not only with a number of specific clinical features, but also with high sensitivity to targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI). Crizotinib was the first approved ALK inhibitor, but although most patients achieved response within the first two years after start of the treatment, disease progression occurred often due to intracranial injury. The development of second- (ceritinib, alectinib), brigatinib and third-generation (lorlatinib) drugs has led to a statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) rates, as well as control over intracranial manifestations of the disease and a

change in the initial treatment strategy for these patients. In addition, new-generations of TKIs were developed to solve the problem of acquired resistance, as well as to achieve the best outcomes in the presence of such unfavourable factors as the presence of a TP53 mutation and/or ALK inhibitor low-sensitive translocation variants of the intracellular kinase domain of EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)-ALK (anaplastic lymphoma kinase) protein. Thus, advances in the therapeutic options for ALK-positive mNSCLC has completely changed the course of the disease, resulting in a significant increase in overall survival (OS) rates not only with the sequential use of different generation TKIs, but also with the choice of the most effective first-line option. In this article, we present an analysis of data on the efficacy and toxicity of lorlatinib, a third-generation TKI, in the first-line treatment for ALK+ mNSCLC.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, lorlatinib, ALK-positive lung cancer, metastases to the central nervous system

For citation: Kornietskaya AL, Bolotina LV, Evdokimova SF, Prizova NS, Savchina VV, Karagodina YuB, Fedenko AA. First-line treatment option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-434>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире. За последние десятилетия стратегия лекарственного лечения мНМРЛ претерпела принципиальные изменения благодаря более глубокому пониманию молекулярных механизмов опухолевого роста и разработке препаратов, предназначенных для воздействия на драйверные мутации. Идентификация слияния 5'-конца гена EML4 с 3'-концом гена ALK, которое обуславливает появление нового онкогена EML4-ALK при НМРЛ, не только позволила выделить этих пациентов в отдельную клинико-патологическую подгруппу, составляющую порядка 3–5%, но и радикально повлияла на принципы их лечения [1–3]. Применение низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы ALK изменило прогноз и течение заболевания. В настоящее время в нашей стране доступны и одобрены для использования в качестве терапии первой линии (1L) распространенного и/или метастатического ALK+ НМРЛ четыре различных ИТК: кризотиниб, алектиниб, церитиниб и лорлатиниб, за рубежом этот перечень дополнен бригаитинибом¹. Три ALK ИТК: алектиниб, бригаитиниб, лорлатиниб – имеют рекомендацию Национальной сети онкологических центров (NCCN) категории 1A для использования их в качестве первой линии распространенного НМРЛ ALK+ в США на основе одного основного рандомизированного исследования 3-й фазы ALEX для алектиниба, ALTA-1L для бригаитиниба, CROWN для лорлатиниба, которые продемонстрировали статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с кризотинибом.

Кризотиниб стал первым в своем классе мультитаргетным ингибитором тирозинкиназы, получившим ускоренное одобрение FDA для лечения распространенного ALK-положительного рака легких. Препарат продемонстрировал достоверное улучшение непосредственной противоопухолевой эффективности и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с стандартными режимами химиотерапии (ХТ) как в первой, так и во второй линии лечения и стал тем эталоном, с которым

сравнивалась эффективность следующих поколений ИТК [4, 5]. Отсутствие достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) (Hazard Ratio [HR] 0,76, 95% CI 0,55–1,05), вероятнее всего, было связано с кроссовером, исказившим результаты, хотя именно в группе кризотиниба сообщалось о беспрецедентной медиане ОВ, превышающей 4 года. Однако ограниченное проникновение кризотиниба через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и развитие приобретенной резистентности к препарату лимитируют длительность эффекта, составляющую в среднем около 12 мес. [6]. Эти особенности послужили предпосылками для разработки ALK-ингибиторов новых поколений. Так, ИТК второго поколения более селективны по сравнению с кризотинибом, имеют более низкие полумаксимальные ингибирующие концентрации для нативной ALK-киназы и эффективность в отношении мутаций резистентности, а также обладают лучшим проникновением в центральную нервную систему (ЦНС), что в конечном итоге транслируется в долгосрочное преимущество в отношении ВБП и ОВ при применении препаратов в качестве первой линии терапии [7–11]. Обновленные данные эффективности алектиниба и бригаитиниба при назначении в качестве первоначального лечения наглядно демонстрируют сохранение плато кривой ВБП на более высоком уровне, чем при применении того же препарата после прогрессирования на кризотинибе (*табл.*) [12–15]. Лорлатиниб, будучи ИТК третьего поколения, обеспечивает на сегодняшний день наиболее высокую эффективность против всех известных приобретенных мутаций резистентности и наиболее высокую концентрацию свободного препарата в ликворе, что обоснованно позволяет предположить, что препарат является лучшим в своем классе [16].

ОТЛИЧИЯ ЛОРЛАТИНИБА ОТ ИТК ПРЕДЫДУЩИХ ПОКОЛЕНИЙ

При исследовании фармакокинетики лорлатиниба было показано, что свободная фракция препарата в плазме крови, взаимодействующая с киназой-мишенью и проникающая в ЦНС, составила около 34%, что значимо выше, чем у других ИТК [30]. Кроме того, лорлатиниб

¹ Не зарегистрирован в РФ.

- **Таблица.** Эффективность ALK-ингибиторов в качестве первой и последующих линий терапии
- **Table.** Efficacy of ALK inhibitors in the 1st and subsequent lines of treatment

1-я линия	Кризотиниб	Церитиниб	Алектиниб	Алектиниб	Бригатиниб***	Лорлатиниб
Исследование	PROFILE-1014 [5, 17]	ASCEND-4 [18]	J-ALEX [19, 20]	ALEX [10, 12]	ALTA-1L [14, 21]	CROWN [16]
Терапия сравнения	ХТ	ХТ	Кризотиниб	Кризотиниб	Кризотиниб	Кризотиниб
Число пациентов	172	189	103	152	137	149
ЧОО (%)	74	73	76	83	76	76
мВБП (мес.)	10,9	16,6	34,1	25,7*/34,8	24,0*/29,4**	Не достигнуто
HR	0,45	0,50	0,34	0,50	0,49	0,28
После кризотиниба	Церитиниб	Церитиниб	Алектиниб	Алектиниб	Бригатиниб	Лорлатиниб
Исследование	ASCEND-1 [22]	ASCEND-2 [23]	Глобальное исследование II фазы [24]	II фаза [13]	ALTA 90/180 мг [15, 25]	Глобальное исследование II фазы (EXP2/3A) [26, 27]
Число пациентов	163	140	138	87	110	59
ЧОО (%)	56	38	50	48	55	70
мВБП (мес.)	6,9	5,7	8,9	8,1	12,9/16,7	11,1
После алектиниба или другого ИТК 2-го поколения	Церитиниб	-	-	-	Бригатиниб	Лорлатиниб
Исследование	II фаза (Япония) [28]	-	-	-	EAP (EU) [29]	Глобальное исследование II фазы (EXP3B/4/5) [26, 27]
Число пациентов	20	-	-	-	111	139
ЧОО (%)	25 (4/20)	-	-	-	Недоступно	41 (52/127)
мВБП (мес.)	3,7	-	-	-	Недоступно	6,9

* Слепая независимая централизованная оценка. ** Оценка исследователей. *** Не зарегистрирован в РФ.

продемонстрировал эффективность в отношении широкого спектра приобретенных мутаций резистентности, в т. ч. и в отношении мутаций ALK G1202R и ROS1 G2032R [31, 32]. В то же время развитие сочетанных мутаций, приводящих к развитию резистентности к лорлатинибу, как правило, возникает у пациентов, получивших последовательную терапию ИТК разных поколений, и маловероятно у больных, для которых лорлатиниб является препаратом первой линии. В доклинических исследованиях была выявлена одна мутация ALK L1256F, вызывающая резистентность к лорлатинибу, которая при этом эффективно ингибируется алектинибом [33]. Немаловажным является и тот факт, что лорлатиниб демонстрирует высокую эффективность независимо от варианта слияния EML4-ALK, которые имеют разную чувствительность к ингибиторам ALK. Эта особенность препарата крайне важна, поскольку «короткий» вариант слияния EML4-ALK3, как правило, связан с более ранней неэффективностью при терапии ИТК ранних поколений. На долю V3-позитивных вариантов заболевания приходится примерно треть всех случаев ALK+ НМРЛ, и, как правило, эти опухоли характеризуются более агрессивным течением и склонностью к массивному метастазированию [34–37]. Кроме того, наличие комутаций TP53 является дополнительным фактором неблагоприятного прогноза и сопряжено со снижением мВБП, однако, по-видимому, не влияет на эффективность лорлатиниба [38].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОРЛАТИНИБА

Исходные данные эффективности лорлатиниба в первой линии лечения метастатического ALK-позитивного НМРЛ в рамках исследования CROWN были опубликованы при медиане наблюдения в группе лорлатиниба 18,3 мес. и 14,8 мес. в группе кризотиниба. Через 12 мес. с момента начала терапии в группе лорлатиниба были живы без признаков прогрессирования заболевания 78% больных (95% доверительный интервал [ДИ] от 70 до 84) и 39% (95% ДИ от 30 до 48) в группе кризотиниба (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,28; 95% ДИ 0,19–0,41; $p < 0,001$). Объективный ответ составил 76% (95% ДИ от 68 до 83) vs 58% (95% ДИ от 49 до 66) соответственно, а среди пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге у 82% (95% ДИ от 57 до 96) и 23% (95% ДИ от 5 до 54), при этом полный ответ со стороны интракраниальных метастазов зарегистрирован у 71% больных, получавших лорлатиниб [14].

В 2022 г. результаты исследования CROWN были обновлены при медиане наблюдения 36,7 мес. [39]. Согласно независимой централизованной оценке мВБП для лорлатиниба все еще не была достигнута даже для нижней границы 95% ДИ и составила 9,3 мес. (7,6–11,1)

для кризотиниба (отношение рисков [ОР] 0,27 [95% ДИ 0,18–0,39]). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 64% (95% ДИ 55–71) и 19% (12–27) соответственно.

Такие показатели, как ВБП по оценке исследователей, ЧОО, частота внутричерепных объективных ответов, время до интракраниального прогрессирования и продолжительность ответа, были значимо лучше в группе терапии лорлатинибом. Среди пациентов с исходным поражением ЦНС ($n = 37$ лорлатиниб; $n = 39$ кризотиниб) показатель HR времени до внутричерепной прогрессии для лорлатиниба по сравнению с кризотинибом составил 0,10 (95% ДИ 0,04–0,27); у пациентов без метастазов в головной мозг ($n = 112$ лорлатиниб; $n = 108$ кризотиниб) снизился до 0,02 (95% ДИ 0,002–0,14) – интракраниальное прогрессирование заболевания наблюдалось у одного (1%) больного в группе лорлатиниба и у 25 (23%) в группе кризотиниба.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛОРЛАТИНИБА

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) в процессе терапии лорлатинибом были гиперлипидемия, отеки, увеличение массы тела, периферическая нейропатия и когнитивные нарушения. Несмотря на тот факт, что применение лорлатиниба было ассоциировано с большим количеством нежелательных явлений 3-й или 4-й степени тяжести (более половины за счет бессимптомной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии) в сравнении с кризотинибом 72 vs 56%, прекращение терапии по этой причине потребовалось у 7 и 9% пациентов соответственно [16].

Специфическими НЯ, характерными для лорлатиниба, являются побочные эффекты со стороны ЦНС, которые часто объединяют термином «нейрокогнитивные нарушения» [16, 40, 41].

Однако это весьма разнообразная группа из уникальных побочных эффектов, таких как галлюцинации (зрительные, слуховые, обонятельные); ночные кошмары/яркие сновидения, манифестирующиеся в течение первых двух недель с момента начала терапии и, как правило, проходящие самостоятельно либо разрешающиеся после редукции дозы лорлатиниба. Возбуждение, изменение настроения возникают в первые 4–8 нед. лечения. Изменения личности и некоторые психотические побочные эффекты чаще встречаются у пациентов с метастазами в головном мозге или предшествующей лучевой терапией на головной мозг. Данный факт является еще одним дополнительным аргументом в пользу выбора терапии лорлатинибом в первой линии у пациентов без метастазов в ГМ, хотя и для подгруппы больных с поражением ЦНС лорлатиниб демонстрирует максимальную эффективность в сравнении с другими ИТК. Очень важно проинформировать пациентов о возможном спектре токсичности препарата и том факте, что большинство реакций являются временными, поскольку это может способствовать лучшей социальной адаптации пациентов и увеличит приверженность к данному варианту лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований в отношении эффективности терапии между ALK-ингибиторами 2-го и 3-го поколений, которые, скорее всего, никогда и не будут проведены, в своей ежедневной практике каждый онколог сталкивается с необходимостью выбора того или иного препарата не только на основании его доступности, но и руководствуясь прежде всего ожидаемой эффективностью и профилем токсичности каждого из них. Опираясь на результаты исследований, следует признать, что на сегодняшний день лорлатиниб демонстрирует несомненное преимущество над кризотинибом. В частности, одногодичная ВБП составила 78 и 39% с HR 0,28 соответственно. С учетом особенностей фармакокинетики и эффективности лорлатиниба в отношении мутаций резистентности с большой долей уверенности можно сказать о его потенциальном превосходстве над ИТК не только 1-го, но и 2-го поколения. Результаты сетевого метаанализа, в рамках которого оценивалась эффективность и безопасность различных вариантов 1-й линии лекарственного лечения пациентов с ALK+ НМРЛ ($n = 2\ 441$), получавших энсартиниб, бригаиниб, кризотиниб, лорлатиниб, алектиниб, церитиниб и химиотерапию на основе пеметрекседа [42], позволили сделать вывод о том, что лорлатиниб, по-видимому, обеспечивает наилучшую ВБП. Аналогичный результат получен при попарном сравнении: лорлатиниб vs церитиниб (HR, 0,31; 95% ДИ 0,20–0,47); лорлатиниб в сравнении с химиотерапией (HR 0,17; 95% ДИ 0,12–0,23); кризотиниб vs лорлатиниб (HR, 3,6; 95% ДИ 2,4–5,2) и бригаиниб vs лорлатиниб (HR 1,7; 95% ДИ 1,0–2,8). Алектиниб продемонстрировал наилучшие показатели ОВ и профиль безопасности, энсартиниб показал преимущество в ВБП в азиатской популяции пациентов, а лорлатиниб оказался наиболее эффективным вариантом лечения у больных с исходным метастатическим поражением головного мозга с точки зрения достижения максимального показателя ВБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, накопление клинического опыта в реальной клинической практике и достижение «зрелых» показателей ВБП и ОВ приведут к изменению парадигмы лечения пациентов с ALK-позитивным метастатическим немелкоклеточным раком легких, позволив выстроить оптимальную стратегию последовательного применения ИТК. Тем не менее, учитывая крайне высокую эффективность лорлатиниба, не исключено, что для этого потребуются многие месяцы наблюдения. Однако уже сейчас, опираясь на имеющиеся данные, препарат следует рассматривать как один из предпочтительных вариантов терапии первой линии у больных с ALK+ мНМРЛ. 

Поступила / Received 09.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2023
Принята в печать / Accepted 10.11.2023

Список литературы / References

- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2081–2086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1591>.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217–237. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217>.
- Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013;82(2):179–189. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.025>.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, 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>.
- Schrank Z, Chhabra G, Lin L, Iderzorig T, Osude C, Khan N et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. *Cancers (Basel)*. 2018;10(7):224. <https://doi.org/10.3390/cancers10070224>.
- Ahnert RJ, Gray N, Mok T, Gainor J. What It Takes to Improve a First-Generation Inhibitor to a Second- or Third-Generation Small Molecule. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:196–205. https://doi.org/10.1200/EDBK_242209.
- Puig de la Bellacasa R, Karachaliou N, Estrada-Tejedor R, Teixidó J, Costa C, Borrell JI. ALK and ROS1 as a joint target for the treatment of lung cancer: a review. *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(2):72–86. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.03.1>.
- Wang W-C, Shiao H-Y, Lee C-C, Fung K-S, Hsieh H-P. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: A review of design and discovery. *Med Chem Commun*. 2014;5(9):1266–1279. <https://doi.org/10.1039/C4MD00048I>.
- Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, 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/j.annonc.2020.04.478>.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107>.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW 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>.
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):234–242. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X).
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS 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>.
- Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W et al. Brigatinib in Patients with Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>.
- Shaw AT, Bauer TM, Marinis FD, 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>.
- Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E et al. Final Overall Survival Analysis from a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251–2258. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794>.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X).
- Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2).
- Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:195–199. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025>.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–3603. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>.
- Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): Updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):452–463. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00614-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00614-2).
- Crino L, Ahn MJ, de Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity with Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2866–2873. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.5936>.
- Ou SH, Ahn JS, de Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–668. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9443>.
- Ahn M, Camidge DR, Tiseo M, Reckamp K, Hansen K, Kim S et al. OA 05.05 Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: Updated Efficacy and Safety Results From ALTA, a Randomized Phase 2 Trial. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S1755–S1756. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.350>.
- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR 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).
- Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1370–1379. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02236>.
- Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci*. 2018;109(9):2863–2872. <https://doi.org/10.1111/cas.13721>.
- Lin MM, Pan X, Hou P, Allen S, Baumann P, Hochmair MJ. Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international expanded access program (EAP). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 2):iii48. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.006>.
- Chen J, O’Gorman MT, James LP, Klamerus KJ, Mugundu G, Pithavala YK. Pharmacokinetics of Lorlatinib After Single and Multiple Dosing in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase I/II Study. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(10):1313–1324. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01015-z>.
- Horn L, Whisenant JG, Wakelee H, Reckamp KL, Qiao H, Leal TA 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>.
- Frost N, Christopoulos P, Kauffmann-Guerrero D, Stratmann J, Riedel R, Schaefer M et al. Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835920980558. <https://doi.org/10.1177/1758835920980558>.
- Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N et al. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. *EbioMedicine*. 2019;41:105–119. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.019>.
- O’Regan L, Barone G, Adib R, Woo CG, Jeong HJ, Richardson EL et al. EML4-ALK V3 oncogenic fusion proteins promote microtubule stabilization and accelerated migration through NEK9 and NEK7. *J Cell Sci*. 2020;133(9):jcs241505. <https://doi.org/10.1242/jcs.241505>.
- Christopoulos P, Endris V, Bozorgmehr F, Elsayed M, Kirchner M, Ristau J et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ijc.31275>.
- Noh KW, Lee MS, Lee SE, Song JY, Shin HT, Kim YJ et al. Molecular breakdown: A comprehensive view of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *J Pathol*. 2017;243(3):307–319. <https://doi.org/10.1002/path.4950>.
- Christopoulos P, Kirchner M, Endris V, Stenzinger A, Thomas M. EML4-ALK V3, treatment resistance, and survival: Refining the diagnosis of ALK+ NSCLC. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl. 17):1989–1991. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.61>.
- Bearz A, Martini JF, Jassem J, Kim S-W, Chang G-C, Shaw AT et al. Phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients (Pts) with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Comprehensive plasma and tumor genomic analyses. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):9070. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9070

39. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):354–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00437-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00437-4).
40. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, Shaw AT. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>.
41. Ou S-HI, Lee ATM, Nagasaka M. From preclinical efficacy to 2022 (36.7 months median follow-up) updated CROWN trial, lorlatinib is the preferred 1st-line treatment of advanced ALK+ NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;187:104019. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104019>.
42. Peng Y, Zhao Q, Liao Z, Ma Y, Ma D. Efficacy and safety of first-line treatments for patients with advanced anaplastic lymphoma kinase mutated, non-small cell cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer.* 2023;129(8):1261–1275.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниецкая

Написание текста – А.Л. Корниецкая

Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова

Обзор литературы – Ю.Б. Карагодина

Анализ материала – В.В. Савчина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya

Text development – Anna L. Kornietskaya

Collection and processing of material – Sevindh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova

Literature review – Yulia B. Karagodina

Material analysis – Viktoria V. Savchina

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Alexander A. Fedenko

Информация об авторах:

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindh@gmail.com

Призова Наталья Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; SPIN-код: 9563-3579; sonrisa3n@mail.ru

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_vv@mail.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; SPIN-код: 9847-7668; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Sevindh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindh@gmail.com

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@mail.ru

Yulia B. Karagodina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Viktoria V. Savchina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_vv@mail.ru

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru