

Эволюция терапии ALK-позитивных карцином легкого: применение ALK-ингибиторов третьего поколения в реальной клинической практике

А.Ф. Насретдинов¹, А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Ш.И. Мусин¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измаилов¹, Г.А. Серебренников¹, В.Е. Аскарров¹, Д.В. Феоктистов¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Рак легкого в настоящее время является разнородной группой заболеваний, его гетерогенность обусловлена не только фенотипическим, но и генетическим профилем. Особое место занимают подтипы, имеющие драйверные мутации. Благодаря новым противоопухолевым агентам – ингибиторам малых молекул стало возможным значительно увеличить шансы пациентов на выживание. В диагностическую панель чаще всего входят мутации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, несколько реже определяются генетические изменения в *MET*, *KRAS*, *HER2*, *NTRK* и др. Такое распределение, скорее всего, объясняется доступностью соответствующих ингибиторов. В статье приводится обзор ALK-ингибиторов разных поколений, применяемых в Российской Федерации, среди которых – кризотиниб, церитиниб, алектиниб и лорлатиниб. Указанные препараты входят в клинические рекомендации по лечению ALK-позитивных карцином легкого всех крупных онкологических сообществ. В статье также описаны результаты регистрационных исследований, доказывающих преимущество ALK-ингибиторов перед стандартной терапией, в том числе исследования CROWN. В указанном исследовании представитель последнего поколения ALK-ингибиторов лорлатиниб демонстрирует превосходство над кризотинибом со снижением риска прогрессирования или смерти на 73% и лучшие показатели интракраниального ответа. Приводится описание клинического случая лечения метастатического рака легкого с применением ALK-ингибитора третьего поколения лорлатиниба. Препарат был назначен в первой линии терапии. Результат лечения пациента указывает на высокую эффективность лорлатиниба в первой линии лечения рака легкого с транслокацией ALK наряду с низкой токсичностью. Период лечения составляет уже более 70 мес., пациент продолжает терапию на момент последнего контроля. Зарегистрирован полный ответ на терапию лорлатинибом. На фоне лечения были зарегистрированы нежелательные явления: гипертриглицеридемия 1-й степени токсичности, гиперхолестеринемия 2-й степени токсичности, повышение печеночных трансаминаз 1-й степени токсичности.

Ключевые слова: ALK, лорлатиниб, аденокарцинома, CROWN, клинический случай, немелкоклеточный рак легкого, драйверные мутации

Для цитирования: Насретдинов АФ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Аюпов РТ, Измаилов АА, Серебренников ГА, Аскарров ВЕ, Феоктистов ДВ. Эволюция терапии ALK-позитивных карцином легкого: применение ALK-ингибиторов третьего поколения в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(10):74–80. <https://doi.org/10.21518/ms2024-251>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of therapy for ALK-positive lung carcinomas: Application of third-generation ALK inhibitors in real clinical practice

Ainur F. Nasretdinov¹, Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Shamil I. Musin¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov¹, Grigory A. Serebrennikov¹, Vadim E. Askarov¹, Dmitriy V. Feoktistov¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia

Abstract

Lung cancer is currently a heterogeneous group of diseases, whose heterogeneity is determined not only by its phenotypic, but also by its genetic profile. A special place is occupied by subtypes that have driver mutations. Due to new antitumor agents – small molecule inhibitors – it has become possible to significantly increase patients' chances of survival. The diagnostic panel most often includes mutations in the *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* genes; somewhat less frequently, genetic changes in *MET*, *KRAS*, *HER2*, *NTRK*, etc. are determined. This distribution is most likely explained by the availability of appropriate inhibitors. The article provides an overview of different generations of ALK inhibitors known in the Russian Federation, among them the most famous: crizotinib, ceritinib, alectinib and lorlatinib. These drugs are included in the clinical guidelines for the treatment of ALK-positive lung carcinomas of all major oncology societies. The article describes

the results of registration studies proving the advantage of ALK inhibitors over standard therapy, including the results of the CROWN study. In this study, the latest generation of ALK inhibitors, lorlatinib, demonstrates superiority over crizotinib, with a 73% reduction in the risk of progression or death and better intracranial response rates. A description of a clinical case of treatment of metastatic lung cancer using the third generation ALK inhibitor lorlatinib is provided. The drug was prescribed in the first line of therapy. The patient's treatment outcome indicates high efficacy of lorlatinib in the first-line treatment of ALK translocation-positive lung cancer, along with low toxicity. The treatment period has already been more than 70 months and the patient continues therapy at the time of the last control. A complete response to lorlatinib therapy was recorded. During treatment, the following adverse events were recorded: hypertriglyceridemia, grade 1 toxicity, hypercholesterolemia, grade 2 toxicity, increased liver transaminases, grade 1 toxicity.

Keywords: ALK, lorlatinib, adenocarcinoma, CROWN, clinical case, non-small cell lung cancer, driver mutations

For citation: Nasretudinov AF, Musin ShI, Menshikov KV, Sultanbaev AV, Ayupov RT, Izmailov AA, Serebrennikov GA, Askarov VE, Feoktistov DV. Evolution of therapy for ALK-positive lung carcinomas: Application of third-generation ALK inhibitors in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-251>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2001 г., с момента открытия слияния BCR-ABL при хроническом миелолейкозе, был открыт путь к изучению драйверных мутаций. Это позволило полностью перевернуть представление о прогнозах выживаемости при терапии метастатических форм злокачественных опухолей. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, BRCA, ERBB, FGFR и многие другие генетические изменения, приводящие к активному канцерогенезу, позволяют применять специфические блокаторы, оказывающие противоопухолевый эффект [1–3]. Плюсы такой терапии заключаются в специфическом подавлении особых звеньев развития опухоли, что чаще всего проявляется в более выраженном противоопухолевом ответе при минимальных токсических проявлениях.

Вероятно, одним из самых изученных, в том числе и по многообразию драйверных генетических aberrаций, является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В 2007 г. японские исследователи открыли новую мишень для терапии рака легкого – киназу анапластической лимфомы (ALK). Инверсия в хромосоме 2p, приводящая к образованию слитого гена, содержащего части гена белка EML4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4) и гена ALK в НМРЛ, запускает онкогенную активацию и трансформацию клетки. На практике пациентами со слияниями EML4-ALK чаще всего оказываются молодые некурящие женщины с аденокарциномой; в популяции их доля равна примерно 3–7% от всех аденокарцином [4, 5].

Золотым стандартом для диагностики ALK-транслокации является FISH-исследование (флуоресцентная гибридизация *in situ*) [6]. Наличие ALK-слияния изначально ухудшало прогнозы пациентов по выживаемости по сравнению с другими вариантами терапии благодаря высокой скорости пролиферации и частому метастазированию в головной мозг [7, 8]. Предпочтительной терапией для лечения этого молекулярного типа НМРЛ считалась терапия комбинацией «платина + пеметрексед», показывающая лучшие результаты у ALK-позитивных пациентов по сравнению с ALK-негативными с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП). Однако в крупных метаанализах отмечено, что данное преимущество не достигается

у пациентов в группе некурящих или имеющих короткий анамнез курения, т. е. у основного контингента ALK-позитивных пациентов [9].

Первым ALK-ингибитором для лечения ALK-позитивных карцином легкого стал кризотиниб. Изначально позиционировавший себя как MET-ингибитор (mesenchymal-epithelial transition), он неожиданно показал высокую анти-ALK-активность [5]. В исследовании 3-й фазы PROFILE 1014 проводилось сравнение двух рандомизированных групп пациентов с метастатическим НМРЛ с выявленной ALK-транслокацией: исследуемая группа получала кризотиниб в дозе 250 мг/сут, контрольная – стандартную терапию комбинацией пеметрекседа и цисплатина/карбоплатина. Результаты оценки первичной конечной точки ВБП указали на преимущество в исследуемой группе: медиана 10,9 мес. против 7,0 мес. (отношение рисков (ОР) 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,60), $P < 0,001$, со снижением риска прогрессирования или смерти на 55%, а частота объективного ответа составила 74% (95% ДИ 67–81) против 45% (95% ДИ 37–53), $P < 0,001$ [10]. Кризотиниб стал стандартом лечения 1-й линии запущенных форм ALK-позитивного НМРЛ и оставался таковым очень длительное время. Однако, по различным данным, кризотиниб обладал недостаточной интракраниальной активностью, что стало значительным ограничением в борьбе с ALK-позитивными карциномами [11].

В 2017 г. было зарегистрировано второе поколение ALK-ингибиторов. В исследовании ASCEND-4 проводилось сравнение церитиниба в 1-й линии терапии распространенного ALK-позитивного НМРЛ со стандартной химиотерапией комбинацией цисплатина/карбоплатина и пеметрекседа. Результаты исследования указали на значительное увеличение медианы ВБП в группе церитиниба со снижением риска прогрессирования или смерти в исследуемой группе на 45%: 16,6 мес. (95% ДИ 12,6–27,2) против 8,1 мес. (95% ДИ 5,8–11,1) в стандартной группе (ОР 0,55; 95% ДИ 0,42–0,73), $p < 0,00001$ [12]. Результаты почти двукратного увеличения ВБП в совокупности с увеличением частоты контроля над метастазами в головном мозге обнадеживали прогнозы пациентов с запущенными

ALK-формами. Церитиниб оказался эффективнее химиотерапии с точки зрения 2-й линии у кризотиниб-резистентных форм опухолей, достигая величины общего уровня ответа в 56% и медианы ВБП в 6,9 мес. [13, 14].

Следующим терапевтическим агентом стал алектиниб, известный в современной противоопухолевой терапии по исследованию ALEX. Особенность этого исследования заключалась в сравнении не с химиотерапией, а с принятым стандартом таргетной терапии – кризотинибом [15]. В 2020 г. были получены данные по медиане ВБП в обеих группах: в исследуемой группе риск негативного исхода в виде прогрессирования или смерти был ниже на 57% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,32–0,58): 34,8 мес. в группе алектиниба и 10,9 мес. – кризотиниба [16]. При этом через 5 лет были живы 62,5% пациентов, а частота интракраниального ответа составила 81% с медианой длительности ответа 17,3 мес. [15]. Высокая эффективность алектиниба и церитиниба обусловила их приоритет в терапии ALK-позитивного НМРЛ, а также в случае неудачи на терапии 1-й линии ALK-ингибиторами первого поколения [13, 14, 17, 18].

В 2021 г. FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) зарегистрировало ALK-ингибитор третьего поколения лорлатиниб. Его появление было отмечено несколькими тезисами [19]:

- лорлатиниб способен преодолевать мутации устойчивости к ALK (G1202R), возникшие после ALK-ингибиторов второго поколения;
- выраженная активность в отношении метастазов в головной мозг с самым высоким уровнем внутричерепного ответа (82%) при назначении в качестве терапии 1-й линии с сопоставимой частотой объективного ответа среди других ALK-ингибиторов;
- лорлатиниб – предпочтительный вариант после неэффективности ингибиторов второго поколения;
- лорлатиниб имеет особый профиль токсичности с наиболее частыми нежелательными явлениями в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и увеличения массы тела.

В регистрационном исследовании CROWN лорлатиниб, как и алектиниб, сравнивали с кризотинибом. Недавно были представлены последние данные по оценке ВБП. За период почти 5-летнего наблюдения риск прогрессирования или смерти в группе лорлатиниба снизился на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,13–0,27), при этом медиана выживаемости в группе лорлатиниба все еще не достигнута, а в группе кризотиниба составила 9,1 мес. [20]. Среди всех возможных ранее зарегистрированных ALK-ингибиторов этот показатель оказался самым низким. Кроме того, прямое сравнение 12-месячного уровня интракраниальной прогрессии показало некоторое преимущество в группе лорлатиниба – 4,8% против 1%, при этом риск интракраниальной прогрессии на лорлатинибе снижается на 94% по сравнению с кризотинибом [20, 21]. Несмотря на возможность преодоления резистентности к ингибиторам тирозинкиназы второго поколения, не прямой сравнительный анализ указывает на максимизацию эффективности терапии при применении лорлатиниба в 1-й линии,

чем последовательно [21]. Среди алектиниба, церитиниба и кризотиниба именно лорлатиниб имеет наибольшую вероятность достижения наилучшего объективного общего и интракраниального ответа, однако выраженных различий в общей выживаемости и профиле безопасности не выявлено [22]. В Российской Федерации в настоящее время терапия лорлатинибом широко не распространена, поэтому разбор случаев реальной практики имеет огромное значение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 1976 года рождения, в 2014 г. был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер (Уфа) с признаками органического поражения головного мозга. После обследования были получены следующие данные. МРТ (магнитно-резонансная томография) головного мозга от апреля 2014 г.: парасагиттально в левой лобной доле, прилегая к серпу мозга, выявляется объемное образование овальной формы неоднородной структуры, слабогипоинтенсивное, с участками гиперинтенсивного МР-сигнала размером 40,8 × 38,6 × 41,4 мм с четкими, неровными контурами с зоной перифокального отека, компримирующее передний рог левого бокового желудочка и локальные борозды; парасагиттально в правой затылочной доле, прилегая к серпу мозга, выявляется объемное образование овальной формы неоднородной структуры, слабогиперинтенсивное, с участками гиперинтенсивного МР-сигнала размером 37,0 × 34,6 × 40,4 мм с четкими, неровными контурами, без зоны перифокального отека, компримирующее локальные борозды; боковые желудочки асимметричные, смещены вправо; передний рог левого бокового желудочка компримирован; третий и четвертый желудочки не расширены; субарахноидальное пространство над конвекситальными поверхностями левой лобной и правой затылочной области сдавлены.

В апреле 2014 г. проведена краниотомия с удалением опухоли левой лобной доли. Материал, полученный при верификации, соответствовал метастазу аденокарциномы легкого. Учитывая данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), наличие в верхней доле левого легкого солидного очага до 7 мм, множественных очагов в легких до 3 мм, выставлен окончательный диагноз «рак левого легкого, IV стадия, cTXNOM1, с метастазами в головной мозг и легкие».

В июне 2014 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия на очаг в затылочной доле. В декабре 2014 г. по данным очередной МРТ головного мозга была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в правой затылочной доле до 61 × 51 × 46 мм, выраженный перифокальный отек с компрессией боковых желудочков и смещением срединных структур влево, в левой лобной области – постоперационные кистозно-глиозные изменения. Проведена повторная краниотомия с удалением метастаза. С 1 февраля 2015 г. проведена дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга в дозе 30 Гр. В декабре 2015 г. вновь отмечен

рецидив в левой лобной области головного мозга. По поводу рецидива проведен повторный сеанс стереотаксической лучевой терапии. В ноябре 2018 г. вновь отмечена прогрессия в головном мозге по МРТ, в сравнении с предыдущими данными – отрицательная динамика: в правой теменно-затылочной области на фоне постоперационных и постлучевых изменений объемное образование неоднородного МР-сигнала, вероятно, за счет отложения гемосидерина размером $35 \times 32 \times 43$ мм (поперечный, передне-задний, вертикальный); увеличился перифокальный отек, распространяющийся через валик мозолистого тела на противоположное полушарие; правый боковой желудочек компримирован, деформирован; отмечается сглаженность прилежащего субарахноидального пространства; после внутривенного (в/в) введения контраста отмечается патологическое, интенсивное, неоднородное, преимущественно кольцевидное накопление контраста (рис. 1А). По поводу прогрессии проведено удаление опухоли затылочной области.

В январе 2018 г. выполнена КТ ОГК и органов брюшной полости (ОБП): легкие воздушные, усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента и перибронхиального уплотнения. Слева в S1/2, S6, справа в S4 визуализируются очаги уплотнения без четких контуров размерами до 6×8 мм (метастазы) (рис. 2А, 2С, 2Е). Проведено молекулярно-генетическое тестирование, в результате которого выявлена ALK-транслокация.

Пациент начал прием лорлатиниба в дозе 100 мг/сут с декабря 2018 г. На МРТ-контроле через 3 мес. прогрессирование не отмечается. В правой теменно-затылочной области сохраняется порэнцефалическая киста прежних размеров – примерно $38 \times 28 \times 44$ мм, правый боковой желудочек расширен, деформирован, валик мозолистого тела не визуализируется. После в/в введения контраста патологического накопления контраста нет, незначительное накопление контраста утолщенной теменной области в зоне операционного доступа. В левой лобной доле сохраняются постоперационные и постлучевые изменения. Субкортикально парасагиттально, конвекситально в задних отделах левой лобной доли визуализируются мелкие зоны глиоза до 4 мм. В левой височной доле юкстакортикально сохраняется зона патологического МР-сигнала до 5 мм в диаметре, после в/в введения контраста убедительного накопления контраста нет (рис. 1В).

Контроль на всех последующих МРТ в период с сентября 2019 г. по январь 2024 г. в сравнении с предыдущими МРТ-данными – без динамики (рис. 1В). КТ-контроль ОГК и ОБП в период 2019–2024 гг.: данных об опухолевой патологии не выявлено, ранее описанные образования в легких не визуализируются (рис. 2В, 2Д, 2Ф). На данный момент уровень ответа на терапию полный по всем ранее зарегистрированным

очагам. Лечение продолжается. Время успешной терапии лорлатинибом составило около 77 мес. на момент последнего наблюдения (в мае 2024 г.).

Данных о непереносимой токсичности не получено. За время лечения наблюдались:

- повышение уровня ферментов печени до 1-й степени токсичности по СТС-АЕ V5.0;
- гипертриглицеридемия 1-й степени токсичности;
- гиперхолестеринемия 2-й степени токсичности.

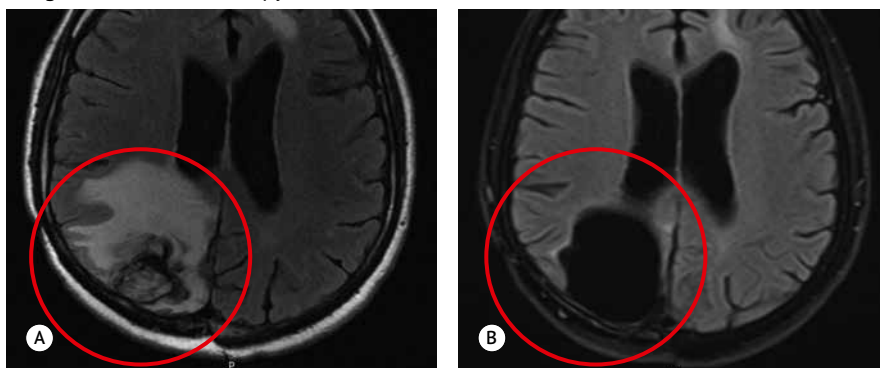
Других нежелательных явлений зарегистрировано не было. Получает сопутствующую терапию розувастатином в дозе 10 мг/сут. Модификации дозы либо прерывания терапии не было зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В оригинальном исследовании лорлатиниб показал выживаемость без прогрессирования 64% на отметке в 3 года. В представленном клиническом случае пациент перешагнул отметку почти в 6 лет, явно преодолевая возможную медиану ВБП, при этом он изначально находился в неблагоприятной прогностической группе ввиду метастазирования в головной мозг. Кроме того, достигнуты не только высокие показатели выживаемости, но и глубина ответа: после начала приема лорлатиниба зарегистрирован быстрый и полный ответ – исчезновение всех ранее регистрируемых очагов. У пациента наблюдалась характерная для лорлатиниба токсичность в виде гиперлипидемии, выраженность нежелательного явления не превышала 2-й степени токсичности и легко корректировалась приемом розувастатина в дозе 10 мг/сут. Необходимо отметить, что какое-то время пациент находился без системной терапии, тем не менее даже в этом случае до следующей прогрессии прошло почти 3 года. Возможно, биологические особенности скорости роста опухоли также могли повлиять на достигнутый успех терапии лорлатинибом. Это может означать, что среди ALK-позитивных пациентов могут быть отдельные прогностические группы с пока неизвестными определяющими маркерами. Отдельно взятый случай успешного лечения пациента,

● **Рисунок 1.** Динамика опухоли на момент прогрессии в 2018 г. и последующих МРТ-картин с момента первого контроля на фоне лорлатиниба

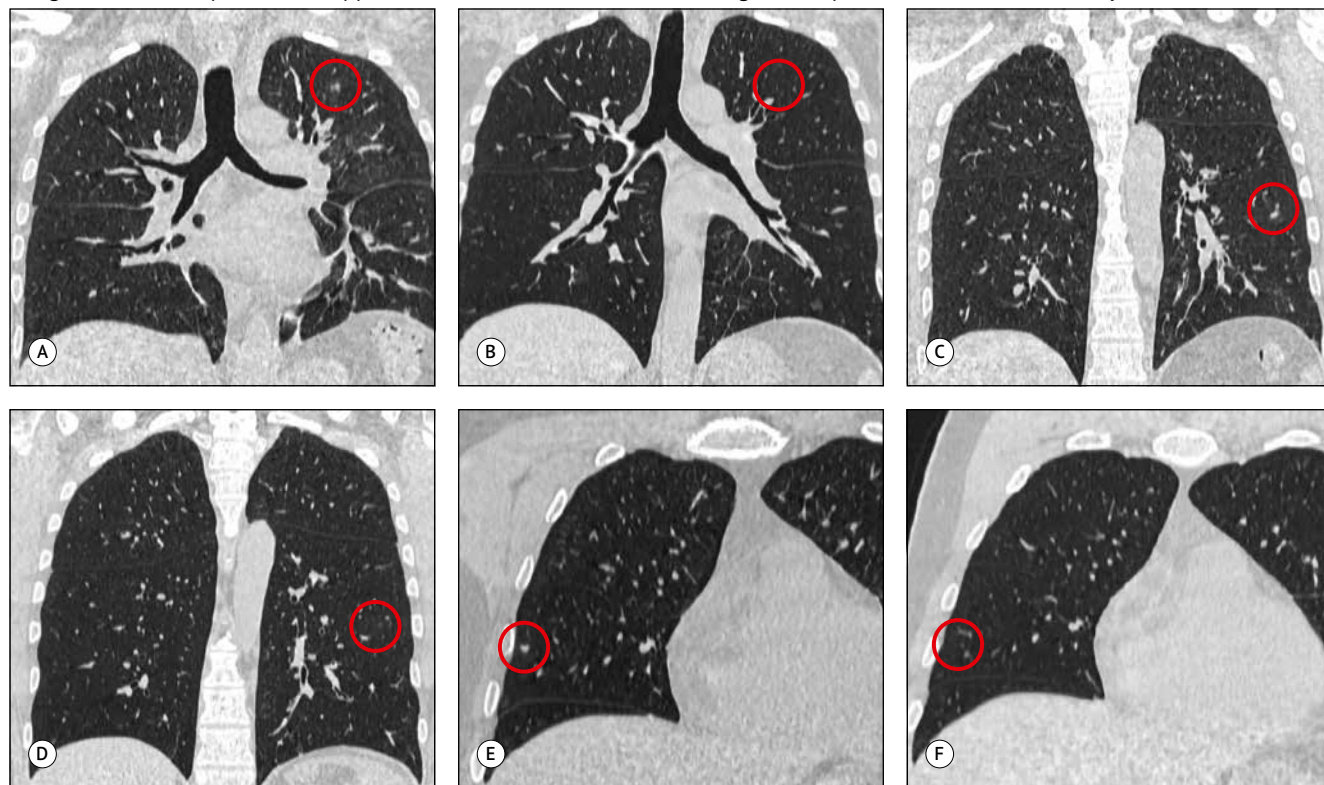
● **Figure 1.** Time-dependent presentation of tumour changes at the time of progression in 2018 and subsequent MRI images from the date of the first check-up MRI image on lorlatinib therapy



А – прогрессирующий метастаз в правой теменно-затылочной доле; В – порэнцефалическая киста в правой теменно-затылочной доле как следствие перенесенной операции, отсутствие прогрессии за время лечения.

● **Рисунок 2.** Динамика исчезновения регистрируемых метастатических очагов в легком с 2018 г. по январь 2024 г.

● **Figure 2.** Time-dependent disappearance of metastatic foci in the lung for the period from 2018 to January 2024.



A – метастатический очаг в верхней доле левого легкого в 2018 г.; B – полная резорбция метастатического очага в верхней доле левого легкого со стабилизацией до последнего контроля в 2024 г.; C – метастатический очаг в нижней доле левого легкого в 2018 г.; D – полная резорбция метастатического очага в нижней доле левого легкого со стабилизацией до последнего контроля в 2024 г.; E – метастатический очаг в средней доле правого легкого в 2018 г.; F – полная резорбция метастатического очага в средней доле правого легкого со стабилизацией на последнем контроле в 2024 г.

разумеется, не говорит о возможной удачной терапии для всех пациентов. Тем не менее в совокупности с данными клинических исследований этот пример подтверждает эффективность выбранной тактики. Также можно говорить о том, что особенности статистических данных помогут уточнить группу пациентов, которые смогут получать наилучший результат от лечения, как в приведенном клиническом случае, когда основное прогрессирование касалось интракраниального поражения, а лорлатиниб (позиционируемый как препарат с лучшим интракраниальным эффектом) справился как нельзя более достойно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лорлатиниб в настоящее время является одним из самых перспективных агентов для лечения ALK-позитивного НМРЛ. Результаты клинических исследований и обнадеживающие данные из реальной клинической практики не позволяют усомниться в увеличении шансов

на выживание для пациентов при помощи новых ингибиторов тирозинкиназ. Интересным моментом является увеличенная активность в головном мозге, позволяющая предотвратить нежелательные исходы, связанные с интракраниальным прогрессированием болезни. Лорлатиниб также обладает особым профилем токсичности, что предполагает более внимательное наблюдение за пациентом, принимающим препарат. Но в представленном клиническом случае, к счастью, нежелательные явления характеризовались низким уровнем токсичности и не повлияли на комфорт жизни пациента или терапию. В связи с тем что в разных регионах РФ доступность лекарственных средств различна, для лечения ALK-позитивных опухолей в первую очередь всегда стоит рассматривать таргетные агенты, но по возможности отдавать предпочтение препаратам более позднего поколения.



Поступила / Received 11.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.05.2024
Принята в печать / Accepted 05.06.2024

Список литературы / References

1. Waarts MR, Stonestrom AJ, Park YC, Levine RL. Targeting mutations in cancer. *J Clin Invest*. 2022;132(8):e154943. <https://doi.org/10.1172/jci154943>.
2. Shim HS, Choi YL, Kim L, Chang S, Kim WS, Roh MS et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(3):242–254. <https://doi.org/10.4132/jptm.2017.04.10>.
3. Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(8):499–514. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00639-9>.
4. Soda M, Choi YL, 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>.
5. Imanyitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103194. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103194>.

6. Kim H, Chung JH. Overview of clinicopathologic features of ALK-rearranged lung adenocarcinoma and current diagnostic testing for ALK rearrangement. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(2):149–155. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.12.02>.
7. Shi W, Dicker AP. 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>.
8. Drilon A, Lin JJ, Filleron T, Ni A, Milia J, Bergagnini I et al. Frequency of Brain Metastases and Multikinase Inhibitor Outcomes in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1595–1601. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.004>.
9. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(1):59–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds242>.
10. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, 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>.
11. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429–439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215402/>.
12. 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).
13. 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/S1473-2045\(15\)00614-2](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(15)00614-2).
14. Ceritinib Outperforms Chemo as Second-Line Treatment. *Cancer Discov*. 2016;6(12):OF5. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2016-135>.
15. 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>.
16. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW 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>.
17. Tran PN, Klempner SJ. Focus on Alectinib and Competitor Compounds for Second-Line Therapy in ALK-Rearranged NSCLC. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:65. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00065>.
18. Beardslee T, Lawson J. Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(1):94–101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296421/>.
19. Riudavets M, Planchard D. An update on lorlatinib: a novel first line treatment for ALK-positive advanced lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(3):291–299. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2161880>.
20. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol*. 2024;JCO2400581. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>.
21. Ou SI, 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>.
22. Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L et al. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother*. 2022;34(2):87–96. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1937782>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев

Написание текста – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев

Сбор и обработка материала – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскаров, Д.В. Феоктистов

Обзор литературы – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков

Анализ материала – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков

Редактирование – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскаров, Д.В. Феоктистов

А.А. Измайлов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскаров, Д.В. Феоктистов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev

Text development – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev

Collection and processing of material – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Grigory A. Serebrennikov, Vadim E. Askarov, Dmitriy V. Feoktistov

Literature review – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov

Material analysis – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov

Editing – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov

Approval of the final version of the article – Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Grigory A. Serebrennikov, Vadim E. Askarov, Dmitriy V. Feoktistov

Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Grigory A. Serebrennikov, Vadim E. Askarov, Dmitriy V. Feoktistov

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Насретдинов Айнур Фанатович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; ainur_doc@mail.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмаилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Серебrenников Григорий Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2; Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>; g.serebrennikov@mail.ru

Аскарров Вадим Евгеньевич, заведующий отделением филиала, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; ufa.askarov@gmail.com

Феокистов Дмитрий Владимирович, врач-онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0009-0009-9270-8172>; dimafeoktistov@mail.ru

Information about the authors:

Ainur F. Nasretudinov, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054 Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy at the Institute of Additional Professional Education; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for the Medical Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Grigory A. Serebrennikov, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>; g.serebrennikov@mail.ru

Vadim E. Askarov, Head of the Branch Office, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; ufa.askarov@gmail.com

Dmitriy V. Feoktistov, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9270-8172>; dimafeoktistov@mail.ru