

Церитиниб – длительный контроль за болезнью: клиническое наблюдение

Е.В. Реутова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

М.С. Ардзинба¹, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

ALK-позитивный немелкоклеточный рак легкого – отличная модель, демонстрирующая успехи прецизионной медицины. Редкое генетическое нарушение в виде перестройки гена анапластической крупноклеточной лимфомы, встречающееся с частотой 5–7%, формирует определенный клинико-морфологический портрет пациента. При ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого головной мозг является частой мишенью для метастазирования. Но несмотря на этот фактор негативного прогноза, именно в данной когорте больных немелкоклеточным раком легкого достижения лекарственной противоопухолевой терапии особенно значительны: последовательное применение ингибиторов ALK нескольких поколений позволяет достичь медианы общей выживаемости около 80 мес. В РФ одобрено к применению 4 препарата для лечения ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Один из них – ингибитор ALK второго поколения церитиниб – активно применяется как в первой линии терапии, так и после прогрессирования на кризотинибе. В регистрационном исследовании ASCEND-4 медиана времени до прогрессирования на церитинибе оказалась вдвое больше, чем на стандартной полихимиотерапии. Однако первоначальная суточная доза препарата в 750 мг была сопряжена с выраженной гастроинтестинальной и гепатотоксичностью. Впоследствии доза препарата была снижена до 450 мг, что существенно улучшило переносимость лечения без снижения его эффективности. Представленный в работе клинический случай демонстрирует возможность современной таргетной терапии обеспечивать длительный контроль за болезнью при метастатическом ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация *ALK*, таргетная терапия, церитиниб, метастазы в центральной нервной системе

Для цитирования: Реутова ЕВ, Лактионов КК, Ардзинба МС. Церитиниб – длительный контроль за болезнью: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2024;18(10):60–65. <https://doi.org/10.21518/ms2024-238>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ceritinib as a long-term disease control: Clinical observation

Elena V. Reutova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba¹, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

ALK-positive non-small cell lung cancer is an excellent model demonstrating the success of precision medicine. A rare genetic disorder – a rearrangement of the anaplastic large cell lymphoma gene, occurring with a frequency of 5–7%, forms a certain clinical and morphological portrait of the patient. In ALK-positive non-small cell lung cancer, the brain is a frequent target for metastasis. But despite this negative prognosis factor, it is in this cohort of non-small cell lung cancer patients that the achievements of drug antitumor therapy are especially significant – the consistent use of ALK inhibitors of several generations allows to achieve a median overall survival of about 80 months. In the Russian Federation, 4 drugs have been approved for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. One of them is a second-generation ALK inhibitor – ceritinib is actively used both in the first line of therapy and after progression on crizotinib. In the ASCEND-4 registration study, the median time to progression on ceritinib was twice as long as on standard polychemotherapy. However, the initial daily dose of the drug 750 mg was associated with severe gastrointestinal and hepatotoxicity. Subsequently, the dose of the drug was reduced to 450 mg, which significantly improved the tolerability of treatment without reducing its effectiveness. The clinical case presented below demonstrates the possibility of modern targeted therapy to provide long-term disease control in metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK translocation, targeted therapy, ceritinib, CNS metastases

For citation: Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MA. Ceritinib as a long-term disease control: Clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-238>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Частота выявления транслокации в гене *ALK* при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в РФ составляет 6,3%, что соответствует общемировым данным [1–3]. Транслокация *ALK* коррелирует с высокой чувствительностью опухоли к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) *ALK*. Оптимальная тактика ведения пациентов с распространенным *ALK*-позитивным НМРЛ – последовательная таргетная терапия.

В нашей стране одобрено к применению 4 препарата – ИТК *ALK*:

- кризотиниб,
- церитиниб,
- алектиниб,
- лорлатиниб.

Церитиниб, представитель второго поколения, может быть назначен как в качестве первой линии таргетной терапии, так и после прогрессирования на кризотинибе [4]. Эффективность и безопасность церитиниба хорошо изучены в многочисленных клинических исследованиях, накоплен большой опыт его применения в рутинной практике [5–10].

Согласно результатам рандомизированного клинического исследования III фазы ASCEND-4, у пациентов, не получавших ранее лечения, медиана времени без прогрессирования на церитинибе составила 16,6 мес. против 8,1 мес. у пациентов, получавших стандартную комбинированную химиотерапию пеметрекседом и препаратами платины, общая выживаемость не была достигнута в первой группе и была 26,2 мес. в группе контроля (относительный риск (ОР) 0,73) [5]. Схожие результаты были ранее продемонстрированы в исследовании I фазы ASCEND-1, медиана времени до прогрессирования у нелеченых пациентов была 18,4 мес., а при назначении церитиниба после ингибиторов *ALK* – 6,9 мес., интракраниальный контроль составил 79 и 65% соответственно [6]. В исследовании II фазы ASCEND-2 у предлеченых пациентов (после таргетной терапии кризотинибом и одним или более режимами химиотерапии) медиана времени до прогрессирования была 5,7 мес. [10]. Прямого сравнения церитиниба и кризотиниба не проводилось. Непрямое сравнение позволило выявить однозначное преимущество церитиниба по критерию времени до прогрессирования – 25,2 мес. против 10,8 мес. (ОР 0,64), однако не было существенных различий в общей выживаемости (ОР 0,82) [11].

Интракраниальная активность церитиниба была оценена в отдельном исследовании, результаты которого подтвердили, что препарат эффективен при метастазах в головной мозг, а также при лептоменингеальном поражении. Интракраниальный ответ колебался от 51,5% в подгруппе пациентов, не получавших ранее никакого лечения, до

27,6% – в подгруппе принимавших ранее ингибиторы *ALK*, но без облучения головного мозга [7].

В упомянутых исследованиях церитиниб назначался в дозе 750 мг/сут перорально. Основными проявлениями токсичности были гастроинтестинальная (тошнота и диарея) и гепатотоксичность в виде повышения ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [5]. В целях улучшения переносимости логичным представляется следующий шаг в изучении церитиниба. Иницировано клиническое исследование ASCEND-8, задачей которого было оценить фармакокинетику различных доз препарата (450, 600 и 750 мг), а также эффективность и безопасность в зависимости от дозы. Если ранее церитиниб рекомендовали принимать натощак, то препарат в редуцированных дозах назначался сразу после приема пищи. Оказалось, что снижение дозы и прием препарата после еды существенным образом не изменили его системную экспозицию. Значительно улучшился токсический профиль: на редуцированной дозе не было выраженных гастроинтестинальных осложнений 3–4-й степени и случаев отмены терапии. Также исследователи пришли к выводу, что снижение дозы не повлекло за собой ухудшения результатов лечения, и в последующем суточная доза была пересмотрена и снижена до 450 мг с рекомендацией принимать ее после еды [8, 9].

К сожалению, к ИТК неминуемо развивается резистентность, и встает вопрос о выборе дальнейшей тактики лечения пациентов. Приобретенная резистентность к церитинибу чаще имеет *ALK*-зависимый механизм [12]. В рутинной практике мы не определяем мутации резистентности и исходим из того, что длительный ответ на таргетную терапию определяет необходимость продолжить ее препаратами с тем же механизмом действия, но с большим спектром противоопухолевой активности, в том числе и в отношении мутации резистентности [13].

Предлагаем вниманию клинический случай, демонстрирующий длительный контроль за болезнью у диссеминированной *ALK*-позитивной пациентки на фоне таргетной терапии ИТК *ALK* 2-го поколения церитинибом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка N, 1966 года рождения, находится под наблюдением в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии имени Н.Н. Блохина с апреля 2013 г. с диагнозом «рак левого легкого, T_xN₂M₁, метастазы в легкие, по плевре».

Пациентка курила в течение 10 лет по 5 сигарет в день, бросила курить за 5 лет до постановки диагноза. Из анамнеза известно, что больной себя считает с декабря 2012 г., когда появились сухой кашель, одышка. В январе 2013 г. диагностирован левосторонний гидроторакс.

В январе – феврале 2013 г. находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении больницы скорой помощи г. N, где выполнялось дренирование плевральной полости. Был заподозрен туберкулез, начато специфическое лечение, которое было прервано из-за плохой переносимости. В марте 2013 г. выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой выявлена мелкоочаговая диссеминация в легких, лимфаденопатия средостения, левосторонний гидроторакс. При цитологическом исследовании в плевральной жидкости обнаружены клетки аденокарциномы. После дообследования пациентка была госпитализирована в онкологический диспансер в торакальное отделение. В марте 2013 г. выполнена видео-ассистированная торакоскопия слева, выявлено множественное очаговое поражение париетальной плевры и паренхимы легкого, экссудативный плеврит. Произведена множественная биопсия образований плевры, цитологическое исследование жидкости. Гистологическое заключение: участок фиброзной ткани с наличием комплексов опухолевых клеток, относящихся к низкокодифференцированному аденогенному раку. Пациентка обратилась за консультацией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

При пересмотре гистологических препаратов в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина получено заключение: перстневидноклеточный рак. Для уточнения органопринадлежности проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого выявлено: в плевре метастаз аденокарциномы легкого. Далее материал был отправлен на молекулярно-генетическое исследование. По результатам FISH в ядрах обнаружен 1 слитный сигнал и 1–2 красных сигнала, соответствующих 2p23 региону на 2-й хромосоме. Выявлено 57 ядер с одним слитным сигналом и 2–3 – с одиночными красными сигналами, что соответствует перестройке гена *ALK* с его частичной делецией и составляет 73% (пороговое значение – 15%). Заключение: опухоль легкого позитивна по реаранжировке 2-й хромосомы в области локализации гена *ALK*.

Пациентке до получения результатов молекулярно-генетического исследования была рекомендована стандартная полихимиотерапия паклитакселом и карбоплатином. С мая по сентябрь 2013 г. по месту жительства проведено 4 курса. При контрольном обследовании – прогрессирование опухолевого процесса, нарастание плеврита, в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) стали определяться мелкие (не менее 3, в диаметре 2–3 мм) метастазы в левой затылочной и височных долях, в правой лобной доле. Тогда же при скинтиграфии выявлены метастазы в кости. В октябре 2013 г. выполнено облучение всего объема головного мозга (разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр).

В ноябре 2013 г. пациентке было предложено участие в клиническом исследовании по изучению эффективности церитиниба у пациентов с транслокацией в гене *ALK* после проведенного стандартного лечения. Получено ее согласие, и после ряда обязательных процедур с ноября 2013 г. начата таргетная терапия церитинибом 750 мг/сут внутрь.

В качестве таргетных были выбраны следующие очаги: 1-й – образование на уровне аортального окна,

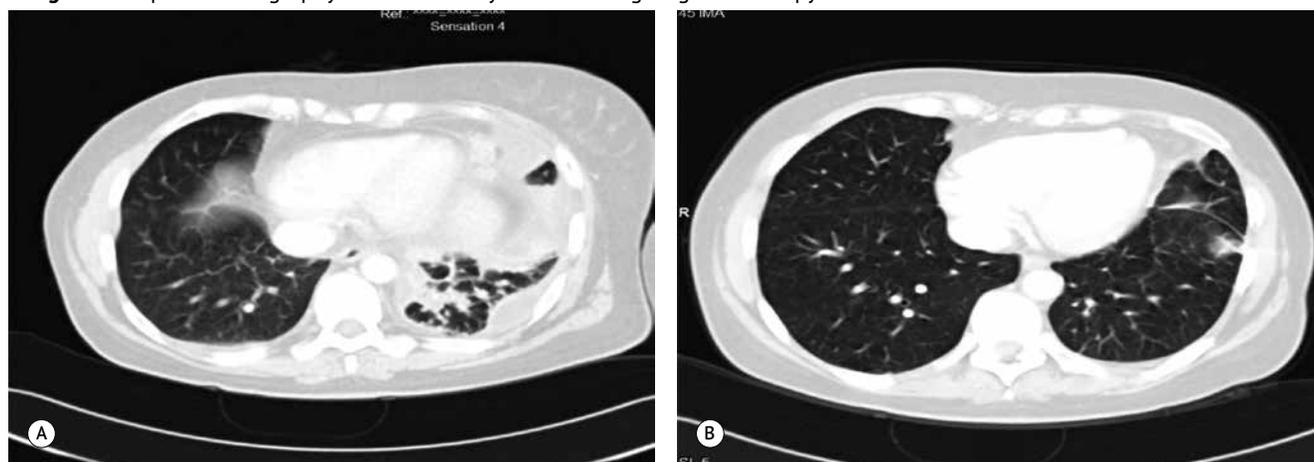
33 × 20 мм; 2-й – в клетчатке вдоль левой границы сердца, 20 × 15 мм. К неизмеряемым очагам были отнесены метастазы в костях (в 7-м шейном позвонке, 5-м левом ребре, поражение 10-го левого ребра, грудных и поясничных позвонков, в подвздошных костях, подвздошной области левой бедренной кости), которые были обнаружены при скинтиграфии. Лечение осложнилось тошнотой 3-й степени, рвотой 2-й степени. В связи с этим суточная доза препарата была редуцирована до 600 мг. Несмотря на антиэметическую терапию, выраженная тошнота, снижение аппетита сохранялись. Это послужило причиной для снижения дозы еще на один уровень – до 450 мг/сут.

При первом же обследовании в январе 2014 г. зарегистрирован частичный ответ: уменьшились очаги в легких, количество жидкости в плевральной полости также уменьшилось, появилась репарация в заднем отрезке 5-го ребра. В головном мозге перестали определяться метастазы. Из нежелательных явлений следует отметить анемию 1-й степени, повышение АСТ и АЛТ 1-й степени. Клинической значимости они не имели, модификации дозового режима не требовали. В дальнейшем положительный эффект нарастал. Наилучшим ответом на лечение была частичная регрессия: минимальные размеры таргетных очагов составляли 5 мм (рисунк).

В апреле 2020 г. при МРТ стали определяться множественные мелкие очаги до 2–6 мм в диаметре в головном мозге (в кортикальных отделах, глубоком белом веществе обоих полушарий большого мозга, обоих полушариях мозжечка). Таким образом, зарегистрировано рентгенологическое прогрессирование. Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, новых жалоб не было, также сохранялся эффект со стороны экстракраниальных проявлений болезни. В связи с этим таргетная терапия церитинибом была продолжена. На фоне лечения при контрольной МРТ через 2 мес. динамики со стороны вышеописанных очагов в головном мозге не было. Консультирована радиотерапевтом, однако из-за высокого риска осложнений от повторного облучения головного мозга было решено воздержаться.

Пациентка продолжала регулярно проходить обследования: МРТ головного мозга, КТ органов грудной клетки и брюшной полости. До августа 2022 г. метастазы в головном мозге оставались без динамики, сохранялся частичный ответ в грудной клетке. Выполненная скинтиграфия костей не выявила очагов накопления радиофармпрепарата. С августа 2022 г. вновь отмечен медленный рост очагов в головном мозге. В ноябре 2022 г. пациентка стала предъявлять жалобы на слабость и парестезии в нижних конечностях. В плане дообследования пациентке была выполнена МРТ позвоночника, при которой выявлены метастазы в спинном мозге, интрамедуллярно на уровне тел С4, С6–7, Th9, 12, L1 позвонков определяются множественные разнокалиберные образования от 4 до 11 × 14 мм, окруженные зоной миелопатии. Таким образом, зарегистрировано клиничко-рентгенологическое прогрессирование опухолевого процесса. Пациентке была рекомендована смена таргетной терапии, назначен алектиниб. Однако пациентка продолжила прием церитиниба и только в мае 2023 г. перешла на алектиниб 600 мг

- **Рисунок.** Компьютерная томография органов грудной клетки: динамика в процессе таргетной терапии церитинибом
- **Figure.** Computed tomography of the chest: dynamics during targeted therapy with ceritinib



A – до лечения (14.11.2013); B – в процессе терапии церитинибом (10.02.2015).

2 раза в сутки. За это время (с ноября 2022 по май 2023 г.) отмечено незначительное увеличение метастатических очагов без выраженного клинического ухудшения. В настоящее время лечение продолжается, сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Последнее обследование выполнялось в марте 2024 г. Пациентка переносит лечение удовлетворительно, наблюдаются побочные эффекты в виде повышения трансаминаз 1-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

ALK-позитивный рак легкого можно считать наиболее чувствительным к таргетной терапии подвидом НМРЛ: общая выживаемость пациентов, получающих последовательно ИТК нескольких поколений, достигает 6–7 лет [14]. ИТК 2–3-го поколения имеют однозначное преимущество в качестве первой линии терапии [5, 15–17]. История болезни нашей пациентки – убедительное тому подтверждение. Она, как и большинство пациентов с транслокацией *ALK*, на момент начала терапии имела диссеминированный опухолевый процесс с поражением центральной нервной системы (ЦНС), что раньше однозначно ассоциировалось с плохим прогнозом.

Оценивая ретроспективно данный клинический случай, можно проследить, как менялось наше представление о лечении пациентов с транслокацией *ALK*. Сейчас при бессимптомном метастатическом поражении головного мозга мы не торопимся облучать весь объем головного мозга, поскольку рассчитываем на интракраниальную активность ИТК *ALK* 2–3-го поколения и при необходимости локального контроля выбрали бы стереотаксическую лучевую терапию. Таким образом, можно поспорить о целесообразности облучения головного мозга при отсутствии неврологических симптомов до начала таргетной терапии у пациентки. Однако 10 лет назад информация о церитинибе была весьма ограничена, его интракраниальная эффективность была подтверждена позднее, в том числе – результатами клинического исследования, в котором участвовала наша пациентка, а стереотаксическая лучевая терапия в то время еще широко не использовалась в клинической практике.

Время до рентгенологического прогрессирования на таргетной терапии церитинибом у пациентки составило 77 мес. Именно головной мозг, как это часто бывает, стал первым органом-мишенью, где стали определяться метастазы и реализовалось прогрессирование. Отсутствие клинического ухудшения позволило нам продолжить таргетную терапию церитинибом в рамках клинического исследования. Подобная тактика на сегодняшний день получила большое распространение, и она оправдана при медленном бессимптомном прогрессировании болезни. В нашем случае прием церитиниба продолжался еще 31 мес. Учитывая длительный контроль за болезнью на фоне таргетной терапии, а также характер прогрессирования в виде поражения головного и спинного мозга, пациентке был рекомендован алектиниб 600 мг 2 раза в сутки. Кроме того, это была единственная доступная опция, если мы говорим о молекулярно направленном лечении.

Доступные в литературе данные о назначении алектиниба после церитиниба свидетельствуют о его недостаточной эффективности с ожидаемой медианой времени до прогрессирования всего 3,6 мес. [18]. Очевидно, это связано со сходными механизмами приобретенной резистентности для этих препаратов. Несмотря на наши скромные ожидания, на фоне алектиниба отмечена положительная динамика в виде уменьшения метастазов в головном мозге, стабилизация со стороны метастазов в спинном мозге, при этом сохраняется частичный ответ в грудной клетке. Прием алектиниба продолжается. Таким образом, длительность таргетной терапии у пациентки составляет более 10 лет.

Отдельного внимания заслуживает профиль безопасности столь длительного лечения. Как уже упоминалось, в первые месяцы на дозе церитиниба 750 мг/сут у пациентки была отмечена гастроинтестинальная и гепатотоксичность, которые привели к редукции дозы до 450 мг. В дальнейшем нежелательных явлений, помимо повышения АЛТ до 1-й степени, мы не регистрировали. В целом переносимость церитиниба мы оцениваем как удовлетворительную. Следует еще раз упомянуть, что сейчас суточная доза церитиниба составляет 450 мг.

Таргетная терапия у многих ALK-позитивных пациентов продолжается годами, и нет данных о кумулятивной токсичности, не описываются новые побочные эффекты при более длительном (нежели в рамках клинических исследований) периоде наблюдения за пациентами. Это характерно для всех ИТК ALK.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный опыт применения таргетной терапии при метастатическом ALK-позитивном раке легкого свидетельствует о необходимости как можно более раннего

выявления этих пациентов и назначения им ИТК ALK 2–3-го поколения. Несмотря на сочетание ряда неблагоприятных прогностических факторов, таких как молодой возраст, частое метастатическое поражение ЦНС, именно у этих пациентов возможно достичь значимого увеличения выживаемости при правильно выбранной лечебной тактике, при этом сохранить хорошее качество жизни, позволяющее вести активную социальную деятельность, продолжать работать.



Поступила / Received 09.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024
Принята в печать / Accepted 28.05.2024

Список литературы / References

1. Демидова ИА, Цепенщикова ЕО, Баринов АА, Гагарин ИМ, Савелов НА, Гриневич ВН, Тюляндин СА. Определение перестроек гена *ALK* в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого. *Злокачественные опухоли*. 2013;(3):3–9. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2013-3-3-9>.
2. Demidova IA, Tsepenshchikova EO, Barinov AA, Gagarin IM, Savelov NA, Grinevich VN, Tyulyandin SA. Determination of rearrangements in *ALK* gene in selected Russian population of patients with non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours*. 2013;(3):3–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2013-3-3-9>.
3. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4232–4235. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6661>.
4. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II 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>.
5. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Денгына НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):42–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
6. Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2-1):42–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
7. 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).
8. 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).
9. Chow LQM, Barlesi F, Bertino EM, van den Bent MJ, Wakelee HA, Wen PY et al. ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges. *Clin Cancer Res*. 2022;28(12):2506–2516. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1838>.
10. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2017;12(9):1357–1367. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.005>.
11. Otoukesh S, Sanchez T, Mirshahidi S, Wallace D, Mirshahidi H. ASCEND-8 pharmacokinetic, safety, and efficacy data for ceritinib 450 mg with food in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: A clinical perspective. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;20:100149. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100149>.
12. Crinò 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>.
13. Li J, Knoll S, Bocharova I, Tang W, Signorovitch J. Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(1):105–111. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1541443>.
14. Gainor JF, 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>.
15. Fukui T, Tachihara M, Nagano T, Kobayashi K. Review of Therapeutic Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1184. <https://doi.org/10.3390/cancers14051184>.
16. Hansen KH, Johansen JS, Urbanska EM, Meldgaard P, Hjorth-Hansen P, Kristiansen C et al. Clinical outcomes of ALK+ non-small cell lung cancer in Denmark. *Acta Oncol*. 2023;62(12):1775–1783. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2263153>.
17. 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>.
18. Lenderking WR, Lin H, Speck RM, Zhu Y, Huang H, Huang J et al. Patient-reported outcomes and quality of life in advanced ALK+ non-small-cell lung cancer trial of brigatinib (ALTA). *Future Oncol*. 2019;15(24):2841–2855. <https://doi.org/10.2217/fo-2019-0185>.
19. 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).
20. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, Logan J, Kennedy E, Brastianos PK et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):232–236. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000455>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова

Написание текста – Е.В. Реутова

Сбор и обработка материала – Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба

Обзор литературы – Е.В. Реутова

Анализ материала – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба

Редактирование – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба

Contribution of authors:

Concept of the article – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**

Text development – **Elena V. Reutova**

Collection and processing of material – **Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**

Literature review – **Elena V. Reutova**

Material analysis – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**

Editing – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**

Approval of the final version of the article – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**

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:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; merabii@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru