

Эффективность и безопасность лорлатиниба в первой линии лечения распространенного ALK-мутированного немелкоклеточного рака легких на примере клинического случая

А.Л. Корниецкая^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

С.Ф. Евдокимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Л.В. Болотина¹, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Е.О. Родионов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

А.А. Феденко¹, <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, fedenko@eesg.ru

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5

³ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

Резюме

За последние годы подходы к лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) значительно эволюционировали благодаря более глубокому пониманию биологии опухоли и, как следствие, активному развитию персонализированной медицины и внедрению таргетной терапии. Идентификация активирующих мутаций, включая транслокации в гене ALK, позволяет достичь длительного объективного контроля, что особенно важно у молодых пациентов с массивным метастатическим процессом и поражением головного мозга (ГМ). Высокая частота метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС), характерная для ALK-позитивного НМРЛ, обосновывает важность выбора терапевтического агента в пользу препаратов с высокой интракраниальной активностью. Лорлатиниб, ингибитор тирозинкиназы (ИТК) ALK третьего поколения, способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и эффективно подавлять мутации резистентности, возникающие в ходе терапии кризотинибом или ИТК второго поколения. Первоначально препарат применялся во второй и последующих линиях лечения, однако обновленные результаты исследования CROWN подтвердили его беспрецедентную эффективность в качестве первой линии, в том числе и у пациентов с метастазами в ГМ. В настоящее время лорлатиниб зарегистрирован в РФ для лечения ALK-позитивного метастатического НМРЛ (мНМРЛ) как у пациентов, ранее получавших ИТК, так и в качестве терапии первой линии. В данной работе представлен клинический случай пациента 49 лет с положительным по киназе анапластической лимфомы (ALK+) распространенным НМРЛ и поражением ГМ. После диагностического этапа, включавшего видеоассистированную торакоскопию и морфологическую верификацию процесса, пациенту был проведен курс химиотерапии по схеме «цисплатин и пеметрексед», а затем, с учетом результатов молекулярно-генетического тестирования, назначен лорлатиниб в дозе 100 мг/сут. Уже через месяц наблюдался выраженный регресс метастазов в ЦНС. Терапия сопровождалась минимальными побочными эффектами, включая гиперхолестеринемию и повышение печеночных ферментов, успешно скорректированными гиполипидемическими средствами и физической активностью. На фоне таргетной терапии пациент сохраняет стабильное состояние в течение 26 мес., демонстрируя высокий клинический ответ без необходимости редукции дозы препарата. Данный случай подтверждает эффективность и переносимость лорлатиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ с поражением ГМ и подчеркивает перспективы его использования в клинической практике.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ALK, лорлатиниб, НМРЛ, CROWN, метастазы в головной мозг, кризотиниб, клинический случай

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Родионов ЕО, Феденко АА. Эффективность и безопасность лорлатиниба в первой линии лечения распространенного ALK-мутированного немелкоклеточного рака легких на примере клинического случая. *Медицинский совет.* 2024;18(21):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2024-538>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of lorlatinib as first-line treatment for advanced ALK-mutated non-small cell lung cancer: A clinical case study

Anna L. Kornietskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina¹, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Evgeny O. Rodionov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Alexander A. Fedenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, fedenko@eesg.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyy Lane, Tomsk, 634009, Russia

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

In recent years, approaches to the pharmacological treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) have significantly evolved due to a deeper understanding of tumor biology and, consequently, the active development of personalized medicine and the introduction of targeted therapies. The identification of activating mutations, including ALK gene rearrangements, enables long-term objective control, which is particularly crucial in young patients with extensive metastatic disease and brain metastases (BM). The high rate of central nervous system (CNS) metastases characteristic of ALK-positive NSCLC underscores the importance of selecting therapeutic agents with high intracranial activity. Lorlatinib, a third-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI), is capable of crossing the blood-brain barrier and effectively suppressing resistance mutations that may develop during treatment with crizotinib or second-generation TKIs. Initially, lorlatinib was used in the second-line and subsequent lines of therapy; however, updated results from the CROWN study have demonstrated its unprecedented efficacy as a first-line treatment, including in patients with BM. Currently, lorlatinib is approved in the Russian Federation for the treatment of ALK-positive advanced NSCLC in both previously treated patients and as a first-line therapy. This paper presents a clinical case of a 49-year-old patient with advanced ALK-positive NSCLC and brain metastases. Following the diagnostic phase, which included video-assisted thoracoscopy and morphological verification, the patient underwent a course of chemotherapy with cisplatin and pemetrexed. Subsequently, based on the results of molecular genetic testing, lorlatinib was initiated at a dose of 100 mg/day. Within a month, a significant regression of CNS metastases was observed. Therapy was accompanied by minimal side effects, including hypercholesterolemia and elevated liver enzymes, which were successfully managed with lipid-lowering agents and physical activity. During targeted therapy, the patient has maintained stable disease for 26 months, showing a strong clinical response without the need for dose reduction. This case report highlights the efficacy and tolerability of lorlatinib in the treatment of ALK-positive NSCLC with BM and underscores its potential in clinical practice.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK, lorlatinib, NSCLC, CROWN, brain metastases, crizotinib, case report

For citation: Kornietskaya AL, Evdokimova SF, Bolotina LV, Rodionov EO, Fedenko AA. Efficacy and safety of lorlatinib as first-line treatment for advanced ALK-mutated non-small cell lung cancer: A clinical case study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-538>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости, неизменно располагаясь на втором месте среди обоих полов [1]. В 2022 г. в Российской Федерации выявлено 57 421 новых случаев РЛ, из них 42,16% на поздней стадии. При этом на долю аденогенных вариантов заболевания приходится около 36% случаев. Стоит признать, что даже на ранних стадиях примерно у половины пациентов реализуется прогрессирование заболевания, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) прогрессивно снижается: с 68–92% при I стадии до 13–36% при III стадии и лишь 5–10% у пациентов с IV стадией заболевания [2, 3]. Несомненно, развитие и совершенствование малоинвазивных методов диагностики и лечения, включая стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ), привнесли в лечение метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ) определенные успехи за счет осуществления дополнительного локального контроля. Однако именно благодаря разработке и широкой имплементации в клиническую практику таргетных и иммунопрепаратов удалось добиться качественно лучших результатов лечения этой когорты пациентов, что привело к увеличению ОВ, которая может достигать 62,5% в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли [4–6].

Таким образом, тестирование на наличие активирующих мутаций имеет решающее значение для выбора варианта лекарственного лечения, что не только напрямую

влияет на непосредственную эффективность лечения, но также является залогом долгосрочного контроля, особенно при местнораспространенном или метастатическом опухолевом процессе. Крайне показательной моделью, подтверждающей сказанное выше, является пример мНМРЛ с транслокацией в гене ALK, которая встречается в 5% аденокарциномы легкого и является мишенью для ингибиторов тирозинкиназы [7–9]. Для ALK-позитивного мНМРЛ характерна высокая частота развития интракраниальных метастазов: примерно у 30–45% пациентов метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) выявляется уже на момент постановки диагноза, а примерно у половины реализуется в последующем после предшествующей терапии препаратами ранних поколений [10–12]. Одно из первых исследований, продемонстрировавших эффективное применение ALK-ингибиторов, было посвящено сравнению кризотиниба или церитиниба и стандартной платиносодержащей химиотерапии (ХТ) [13, 14]. Несмотря на улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 3,9 мес. у пациентов, получавших кризотиниб, по сравнению с ХТ, ингибиторы первого и второго поколений продемонстрировали низкую интракраниальную активность [13]. Тем не менее кризотиниб стал «золотым стандартом», с которым сравнивалась эффективность ALK-ингибиторов следующих поколений. В 2017 г. на основании результатов исследования ALEX, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило к применению алектиниб для лечения пациентов

с ALK-положительным мНМРЛ [6]. Отличительной особенностью препарата стала его значимая эффективность в отношении всех проявлений заболевания. Так, среди пациентов, получавших алектиниб, прогрессирование в ЦНС наблюдалось у 12% пациентов по сравнению с 45% при применении кризотиниба, при этом медиана ВБП (мВБП) составила 34,8 мес. по сравнению с 10,9 мес. соответственно.

Несмотря на впечатляющие результаты, накопление мутаций резистентности в итоге приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. Данный факт, а также неравнозначная эффективность ALK-ингибиторов, в зависимости от варианта слияния EML4-ALK и наличия сопутствующих мутаций, потребовали разработки новых препаратов, способных решить эти задачи. Лорлатиниб, таргетный препарат третьего поколения ингибиторов тирозинкиназ ALK, стал следующим шагом в лечении. В 2024 г. на ASCO были представлены обновленные 5-летние результаты исследования CROWN, в рамках которых оценивалась эффективность применения лорлатиниба в первой линии лечения. При медиане наблюдения 60,2 мес. в группе лорлатиниба и 55,1 мес. в группе кризотиниба мВБП в исследовательской группе до сих пор не достигнута (95% ДИ 64,3 – н/д) по сравнению с 9,1 мес. (95% ДИ 7,4–10,9) в группе пациентов, получавших ALK-ингибитор первого поколения [15]. Отмечено значимое снижение относительного риска (ОР) прогрессирования или смерти на 81% (ОР 0,19 (95% ДИ 0,13–0,27)). У пациентов с исходным метастатическим поражением головного мозга (ГМ) объективный ответ составил 60% в группе лорлатиниба против 11% в группе кризотиниба. Более того, средняя продолжительность ответа по интракраниальным очагам не была достигнута в исследовательской группе по сравнению с 12,8 мес. (95% ДИ 7,5 – н/д) в группе контроля. Среди пациентов без метастазов в ГМ ОР прогрессирования заболевания или смерти при приеме лорлатиниба по сравнению с кризотинибом составил 0,24 (95% ДИ 0,16–0,36), а медиана мВБП не была достигнута (95% ДИ \geq 64,3 мес.) по сравнению с 10,8 мес. (95% ДИ 9,0–12,8). Пятилетняя ВБП составила 63% (95% ДИ 52–71) при приеме лорлатиниба и 10% (95% ДИ 5–18) при приеме кризотиниба. Терапия лорлатинибом, по-видимому, оказывает протективное действие против манифестации интракраниального прогрессирования. Согласно оценке исследователей, время до прогрессирования в ЦНС при приеме лорлатиниба было значительно дольше, чем при приеме кризотиниба, с ОР 0,06 (95% ДИ 0,03–0,12). Вероятность отсутствия внутричерепной прогрессии через 5 лет составила 92% (95% ДИ 85–96) при приеме лорлатиниба и 21% (95% ДИ 10–33) при приеме кризотиниба. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрированы у всех пациентов в группе лорлатиниба и у 99% пациентов в группе кризотиниба; НЯ 3–4-й степени наблюдались у 77% и 57% пациентов соответственно. Более высокая частота НЯ 3–4-й степени в группе лорлатиниба по сравнению с группой кризотиниба была преимущественно связана с гипертриглицеридемией (25% против 0%), гиперхолестеринемией (21% против 0%),

увеличением массы тела (23% против 2%) и гипертензией (12% против 1%). У 23% пациентов, получавших лорлатиниб, потребовалась редукция дозы препарата. Как показал последующий анализ, это не оказало влияния на показатели выживаемости.

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее выраженную эффективность ингибитора тирозинкиназ ALK третьего поколения лорлатиниба в первой линии лекарственного лечения пациента с множественным поражением ГМ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 49 лет, с отсутствием истории курения в анамнезе, обратился в клинику в июне 2022 г. с жалобами на головные боли, продолжающиеся в течение 2 нед. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ в мозолистом теле выявлено образование размером 20 × 16 × 19 мм, а также множественные метастазы в мозжечке, в правой лобной доле до 13 мм, у стенки желудочка с выраженным перифокальным отеком протяженностью 35 мм, в кортикальных отделах левой лобной доли 2–3 мм, в кортикальных базальных отделах левой височной доли до 6 мм (рисунки). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастированием выявила очаг размером 36 × 26 × 30 мм в 6-м сегменте левого легкого и множественные увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) средостения (23 × 17 мм, 18 × 14 мм, 17 × 23 мм). В связи с необходимостью верификации процесса 12 августа 2022 г. выполнена видеоассистированная торакоскопия с биопсией опухолевого образования. При гистологическом исследовании был подтвержден диагноз «аденогенный рак легких». Учитывая симптомный характер опухолевого процесса и сроки ожидания молекулярно-генетического тестирования, пациенту был проведен 1 курс ХТ по схеме «цисплатин и пеметрексед». По результатам иммуногистохимического исследования выявлена транслокация в гене ALK, что послужило основанием для коррекции режима лекарственного лечения. С 16 сентября 2022 г. пациенту назначен лорлатиниб в дозе 100 мг в сутки. Спустя месяц терапии по данным МРТ ГМ был зафиксирован выраженный регресс метастатических очагов. Тем не менее 26 октября 2022 г. была проведена СТЛТ.

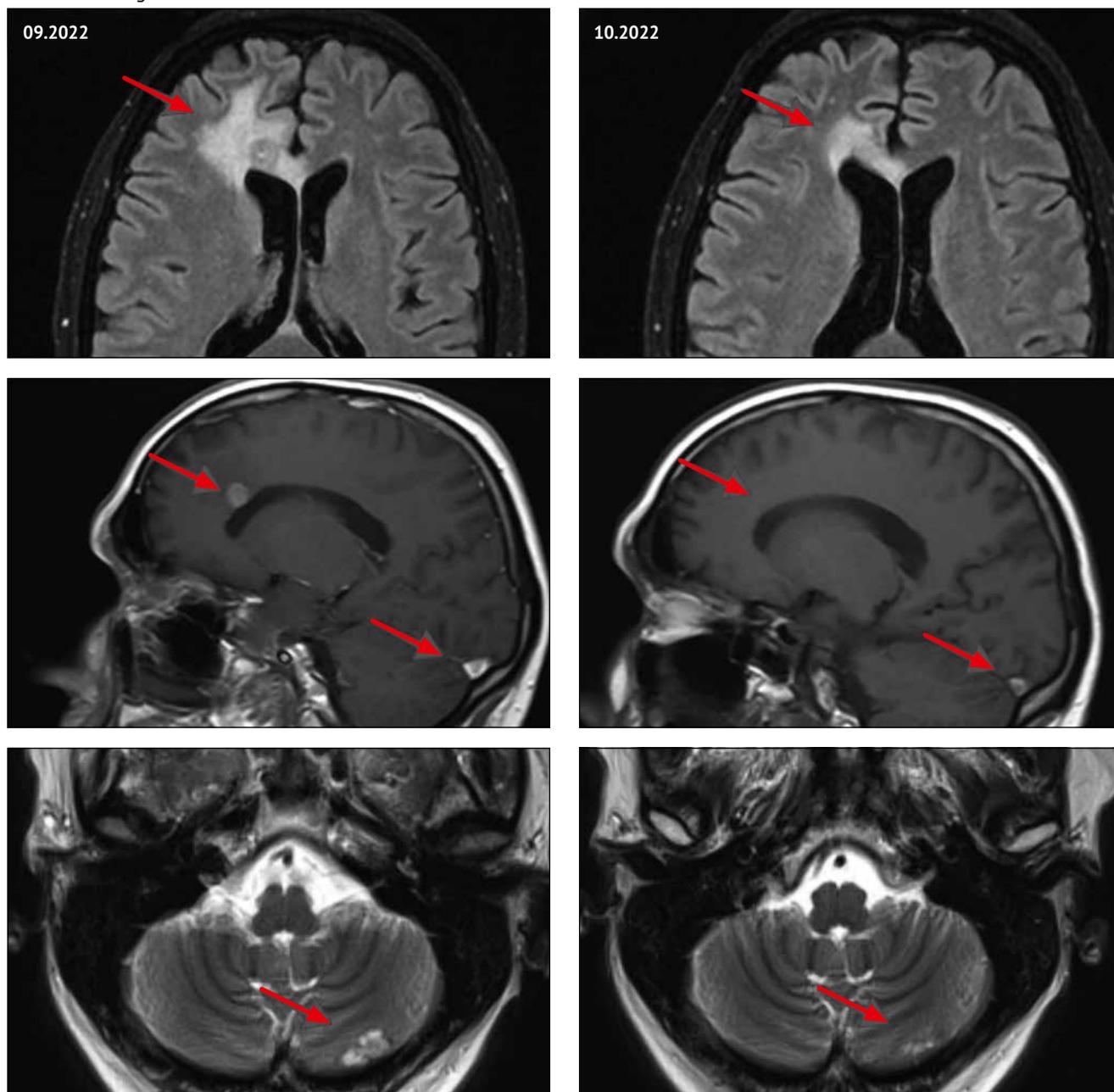
Через 4 нед. после начала приема лорлатиниба, по данным лабораторных методов исследования, отмечено повышение АСТ и АЛТ 1-й степени и гиперхолестеринемии 2-й степени тяжести. Назначение статинов позволило нормализовать показатели без необходимости редукции дозы или приостановки таргетной терапии.

Далее через 3 мес. пациент сообщил о появлении периферических отеков, которые удалось нивелировать с помощью коррекции образа жизни – сокращения потребления соли и физических нагрузок.

На сегодняшний день пациент продолжает таргетную терапию лорлатинибом с сохранением эффекта как по первичному очагу, так и по очагам в ГМ, продолжительность ответа составляет 26 мес. без редукции доз с удовлетворительной переносимостью (таблица).

● **Рисунок.** Магнитно-резонансная томография головного мозга. Множественное метастатическое поражение головного мозга до начала таргетной терапии и через месяц после лекарственного лечения

● **Figure.** Magnetic resonance imaging scan of the brain. Multiple brain metastases before the start of targeted therapy and after a month of drug treatment



● **Таблица.** Данные контрольного обследования в динамике

● **Table.** The data of the control examination in dynamics

Локализация очагов	До начала лечения, мм	Спустя 3 мес. таргетной терапии, мм	Спустя 26 мес. таргетной терапии, мм	Максимальный ответ
Паратрахеальный ЛУ	23 × 17	11 × 8	<5	Частичный ответ
Бифуркационный ЛУ	18 × 14	12 × 7	<3	Частичный ответ
Субкаринальный ЛУ	17 × 23	11 × 8	<6	Частичный ответ
С6 левого легкого	36 × 26 × 30	31 × 23 × 22	9 × 8	Частичный ответ
ГМ	Множественное поражение	Частичный ответ	Стабилизация	Частичный ответ

Примечание. ЛУ – лимфатический узел; ГМ – головной мозг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтические подходы и возможности лекарственного лечения мНМРЛ за последние 10–15 лет претерпели колоссальные изменения, что стало возможным прежде всего благодаря достижениям и успехам фундаментальной медицины. Несомненно, именно возможность выявления различных альтераций позволяет в полной мере реализовать стратегию персонализированной терапии, что напрямую коррелирует с эффективностью лечения и в целом меняет парадигму подхода к мНМРЛ. Так, на примере пациентов с ALK-мутированным РЛ, обладающих высокой чувствительностью к тирозинкиназным ингибиторам ALK, мы видим значимое увеличение ОВ, достигающей 7 лет [16]. На сегодняшний день современные таргетные препараты третьего поколения демонстрируют явное преимущество в качестве первой линии лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ. В представленном клиническом случае пациенту с аденокарциномой легкого с метастатическим поражением ГМ была начата терапия лорлатинибом с положительным эффектом, наблюдаемым при первом контрольном обследовании и длительностью терапии 26 мес. Учитывая высокую интракраниальную активность данного препарата, необходимость применения СТЛТ на бессимптомные очаги в ГМ остается дискуссионным вопросом. Так, в *post hoc*-анализе исследования CROWN у пациентов с исходными метастазами в ГМ, получавших лорлатиниб и СТЛТ ($n = 8$), одногодичная ВБП составила 88% (95% ДИ 39–98), а без СТЛТ ($n = 30$) – 75% (95% ДИ 55–87) [17]. При этом мВБП не была достигнута в обеих подгруппах. Более того, лорлатиниб продемонстрировал высокую эффективность в профилактике появления новых очагов в ЦНС, вероятность предотвращения развития метастазирования составила 96% (95% ДИ 89–98) на фоне терапии лорлатинибом по сравнению с 27% (95% ДИ 14–43) при применении кризотиниба [15]. Эти данные свидетельствуют о возможности избежать лучевой терапии на метастатические очаги в ГМ с целью снижения риска когнитивных нарушений, а также развития постлучевых осложнений, таких как радионекроз.

Наиболее характерным нежелательным проявлением токсичности, связанной с терапией ALK-ингибитора третьего поколения, является дислипидемия, которая в большей степени протекает бессимптомно и хорошо поддается медикаментозной коррекции статинами. В нашем клиническом случае у пациента через месяц после начала приема препарата было отмечено повышение триглицеридов, тем не менее соблюдение диеты и назначение гиполипидемических лекарственных средств позволило эффективно справиться с данным нежелательным явлением без reductions доз лорлатиниба.

Таким образом, новый класс ALK-ингибитора существенно расширяет возможности лекарственного лечения, улучшает отдаленные результаты и качество жизни пациентов. Возможно, применение ингибитора тирозинкиназы второго и третьего поколения следует рассматривать на более ранних стадиях заболевания, что позволит добиться наилучших непосредственных и отдаленных онкологических результатов лечения, особенно учитывая тот факт, что ALK-мутированные пациенты чаще молодого возраста с высокой частотой метастазирования в ГМ. Выбор наиболее эффективной лекарственной терапии позволит сохранить высокое качество жизни пациентов, привычную социальную и трудовую деятельность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетная терапия лорлатинибом демонстрирует высокую эффективность в первой линии лекарственного лечения метастатического НМРЛ с транслокацией в гене ALK с прогнозируемым и управляемым ожидаемым профилем токсичности, поддающимся успешной коррекции. В представленном клиническом наблюдении у молодого мужчины с ALK-положительной метастатической аденокарциномой легкого и интракраниальным распространением отмечен длительный эффект терапии лорлатинибом, сохраняющийся в течение 26 мес. без значимых нежелательных явлений.



Поступила / Received 17.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024

Принята в печать / Accepted 16.11.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-eLversiya_compressed.pdf.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, Horn L, De Castro Carpeno J, Pluzanski A et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1395–1408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30407-3).
- Singhi EK, Horn L, Sequist LV, Heymach J, Langer CJ. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e187–e197. https://doi.org/10.1200/EDBK_237821.
- 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>.
- 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>.
- 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://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6296421/>.
- Hida T, Nohihara 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).
10. Griesinger F, Roeper J, Pöttgen C, Willborn KC, Eberhardt WEE. Brain metastases in ALK-positive NSCLC – time to adjust current treatment algorithms. *Oncotarget*. 2018;9(80):35181–35194. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26073>.
 11. Ito K, Yamanaka T, Hayashi H, Hattori Y, Nishino K, Kobayashi H et al. Sequential therapy of crizotinib followed by alectinib for non-small cell lung cancer harbouring anaplastic lymphoma kinase rearrangement (WJOG9516L): A multicenter retrospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;145:183–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.026>.
 12. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennequier B, Bigay-Game L et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–21917. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15746>.
 13. 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>.
 14. 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).
 15. 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;42(29):3400–3409. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>.
 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. Solomon BJ, Bauer TM, Ou S-HI, Liu G, Hayashi H, Bearz A et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3593–3602. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02278>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниецкая, А.А. Феденко

Написание текста – А.Л. Корниецкая, С.Ф. Евдокимова

Сбор и обработка материала – Е.О. Родионов, С.Ф. Евдокимова

Обзор литературы – Л.В. Болотина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya, Alexander A. Fedenko

Text development – Anna L. Kornietskaya, Sevindzh F. Evdokimova

Collection and processing of material – Evgeny O. Rodionov, Sevindzh F. Evdokimova

Literature review – Larisa V. Bolotina

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; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; kornietskaya@mail.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; lbolotina@yandex.ru

Родионов Евгений Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5; доцент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; lbolotina@yandex.ru

Evgeny O. Rodionov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; fedenko@eesg.ru