

ALK 陽性晚期非小細胞肺癌的治療

楊麗柔 蔡芳佩 彭姿蓉

佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 藥學部

摘 要

肺癌為國內癌症死因第一位，非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌 85%-90%，大部分病人被診斷時已屬晚期。基於可作用分子標記的個人化治療 (personalized therapy) 已完全改變了晚期非小細胞肺癌治療的前景，多種分子標靶可用於靶向這些致癌驅動的因子 (oncogenic drivers)，自 2011 年間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 抑制劑核准上市後，陸續有新一代 ALK 抑制劑發展出來，能夠增加顯內活性或是針對特定耐藥性基因進行突破。使大多數病人對治療產生反應，並且延長病人之無病惡化存活期 (progression-free survival, PFS)。本文針對目前已經核准上市之第一代至第三代的 ALK 抑制劑藥物之臨床試驗及治療結果進行文獻回顧。

關鍵詞：間變性淋巴瘤激酶陽性 (Anaplastic lymphoma kinase-positive)
非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)
ALK 抑制劑 (Anaplastic lymphoma kinase inhibitors)

前 言

肺癌為國內癌症死因第一位¹，非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌 85%-90%，大部分病人被診斷非小細胞肺癌時已屬晚期肺癌，亦即腫瘤已無法以手術切除或是已經轉移至其它器官²。基於可作用分子標記的個人化治療 (personalized therapy) 已完全改變了晚期非小細胞肺癌治療的前景，在不到 15 年的時間裡，現在已有多種分子標靶如：epithelial growth factor receptor (EGFR)、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 以及多種口服 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) 可用於靶向這些致癌驅動的因子 (oncogenic drivers)，期望對大多數病人治療產生反應，並且延長病人之無病

惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 超過 10 到 30 個月，比過去單獨使用化學治療方法更長，且病人的預後也得到顯著的改善。

ALK 基因重組 (Rearrangements)

在 2007 年時發現非小細胞肺癌中 ALK 染色體重組徹底改變了非小細胞肺癌 ALK 陽性的治療方法，ALK 基因重組是在染色體 2p 位置發生微小的倒置 (inversion) 而形成融合基因 (fusion gene)，在非小細胞肺癌中包含部分的棘皮動物微管蛋白 4 基因 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) 及 ALK 基因³。ALK 陽性非小細胞肺癌約佔所有被診斷為非小細胞肺癌的 3~7%³。ALK 陽性常出現在一些年輕非吸菸者³⁻⁴，目前可以透過熒光原位檢測

(fluorescence in-situ testing, FISH)、免疫組織化學 (immunohistochemistry, IHC) 或者大多使用次世代定序儀 (next-generation sequencing, NGS) 來鑑定 ALK 易位。在晚期非小細胞肺癌中，表現 ALK 基因重組強烈預測了對 ALK-TKIs 藥物 (例如：crizotinib、ceritinib、alectinib) 的敏感性，使用這些藥物治療可顯著延長病人的無病惡化存活期。

ALK 陽性非小細胞肺癌的治療

過去晚期的非小細胞肺癌治療，仰賴傳統化學治療及放射線療法，不論是治療期間的不適與生活品質皆受影響，且存活時間及預後成效皆有限。自 2011 年 crizotinib 為第一個獲准用於治療 ALK 陽性非小細胞肺癌的口服 ALK-TKI，可以延長晚期非小細胞肺癌病人無病惡化存活的時間。之後為能增加腦轉移或其他實質部位效果而發展出新的第二代 ALK-TKIs，如：ceritinib、alectinib、brigatinib 能將第一線的無病惡化存活期延長至 34.8 個月。甚至發展第三代 ALK-TKIs 如：lorlatinib，針對許多特定的耐藥基因有所突破，使病人有機會根據新的基因檢測結果來決定是否接續其它的 ALK 抑制劑治療。以下針對 ALK 抑制劑藥物進行介紹。

第一代 ALK 抑制劑

Crizotinib

為 ALK、hepatocyte growth factor receptor (HGFR, c-MET) 及 ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase (ROS1) 受體口服小分子抑制劑，在 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人顯示重大的抗腫瘤療效。crizotinib 用於 ALK 陽性轉移性非小細胞肺癌是基於兩項隨機分派第三期臨床試驗，分別為設計 crizotinib 用於第二線治療 (PROFILE 1007) 及第一線治療 (PROFILE 1014)⁵⁻⁸。

在 2013 年 Shaw 等人之一項隨機分派、活性對照臨床試驗中 (PROFILE 1007)，收錄包含台灣、日本、中國、香港以及南韓等 21 個國家，共有 347 位 ALK 陽性非小細胞肺癌病

人，隨機分派為 crizotinib 組或化學治療組；在化學治療組中，接受 pemetrexed 佔 57%、接受 docetaxel 佔 41%。研究之主要療效指標為無病惡化存活期，其 crizotinib 與化學治療組分別為 7.7 個月及 3.0 個月 (HR: 0.49, 95% CI 0.37-0.64, $p < 0.001$)；客觀反應率 (objective response rate, ORR) 則分別為 65% vs. 20% ($p < 0.001$)，兩項研究結果皆顯示兩組間有統計學上的差異。另外，次要療效指標為整體存活期 (overall survival, OS) 分別為 21.7 個月和 21.9 個月 (HR: 0.85, 95% CI 0.66-1.10, $p = 0.11$)，兩組並未達統計學上差異⁵⁻⁶。在次族群分析中，在腦轉移之病人使用 crizotinib 的治療，其無病惡化存活期未顯示較化學治療組有更多的益處⁵。

另一研究為 2016 年 Solomon 等人之多國多中心，第三期隨機分派之臨床試驗 (PROFILE 1014)，用於治療轉移性 ALK 陽性非小細胞肺癌病人第一線治療，收錄 343 位病人，隨機分派至 crizotinib 組或化學治療組；化學治療組分別接受 pemetrexed 合併 cisplatin 或 pemetrexed 合併 carboplatin。主要療效指標為無病惡化存活期，在 crizotinib 組及化學治療組分別為 10.9 個月及 7.0 個月 (HR: 0.45, 95% CI 0.35-0.60, $p < 0.001$)，客觀反應率 (ORR) 顯示優於化學治療組 (74% vs. 45%, $p < 0.001$)。追蹤中位數約為 46 個月，crizotinib 未達到整體存活期中位數，而化療組則為 47.5 個月 (HR: 0.76, 95% CI 0.548-1.053, $p = 0.078$)。

不論是在 PROFILE 1007 或是 PROFILE 1014 試驗中，crizotinib 皆顯示較化學治療組有較長的無病惡化存活期或較好的客觀反應率⁷⁻⁹，在晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病人疾病惡化後繼續用 ALK 抑制劑，如 crizotinib，可能為存活帶來益處¹⁰。

第二代 ALK 抑制劑

一、Ceritinib

ceritinib 為第二代的 ALK 抑制劑，是高選擇性的 ALK 抑制劑 (比 crizotinib 效力強 20 倍)，也是 IGFR-1 抑制劑，但對 c-MET 無抑制效果¹¹⁻¹²。ceritinib 用於 ALK 陽性轉移性非

小細胞肺癌是基於兩項隨機分派第三期臨床試驗，分別為設計 ceritinib 用於第一線治療研究 ASCEND-4 及第三線治療研究 ASCEND-5¹³⁻¹⁵。

在 2017 年 Soria 等人之一項隨機分派，開放性試驗 (ASCEND-4)，收錄未治療之晚期 IIIB/IV ALK 陽性非小細胞肺癌病人，隨機分派至 ceritinib 組或化學治療組；ceritinib 組則使用 750 mg/day 空腹使用，化學治療組則使用 cisplatin 75 mg/m² 合併 pemetrexed 500 mg/m² 或是 carboplatin AUC 5-6 合併 pemetrexed 500 mg/m²。研究發現在主要療效指標無病惡化存活期中位數分別為 16.6 個月和 8.1 個月 (HR: 0.55, 95% CI 0.42-0.73, $p < 0.001$)，總反應率 (overall response rate) 及整體顱內反應率 (overall intracranial response rate) 在此兩組分別皆為 73% 和 27%¹³⁻¹⁴，且結果皆顯示兩組間有統計學的差異¹³。

另一研究為 2017 年 Shaw 等人之一項隨機分派，安慰劑控制，開放性第三期臨床試驗 (ASCEND-5)，用於先前已接受過一線或二線 platinum doublet 及 crizotinib 治療隨後有疾病惡化情形之 ALK 陽性之非小細胞肺癌病人，隨機分派至 ceritinib 組及化學治療組；ceritinib 組使用 750 mg/day 空腹服用，化學治療組使用 docetaxel 75 mg/m² 或 pemetrexed 500 mg/m²。主要療效指標為無病惡化存活期於 ceritinib 及化學治療組分別是 5.4 個月及 1.6 個月 (HR: 0.49, 95% CI 0.36-0.67, $p < 0.0001$)。總反應率分別為 39.1% 及 6.9%¹⁵、整體顱內反應率分別為 35% 及 5.0%。研究結果顯示在先前使用化學治療加上 crizotinib 治療後產生 ALK 基因重組之病人，後續第三線使用 ceritinib 可得到較化學治療更好的臨床效益。腦轉移之病人，建議使用 ceritinib 優於使用化療，及病人報告結果顯示使用 ceritinib 組較使用化療組較少的疾病快速惡化¹⁵。

目前臨床使用劑量與臨床試驗 ASCEND-4 與 ASCEND-5 中使用劑量不同，是基於 2017 年 Cho 等人一項多中心、隨機分派第一期臨床試驗中 (ASCEND-8)，探討了不同的給藥劑量和方式 (分別為 450 mg 與食物併服、600 mg

與食物併服、750 mg 空腹) 的療效及安全性。ASCEND-8 試驗結果為使用 ceritinib 治療的患者提供新的見解，因為將劑量減至 450 mg 與食物併服，可能減少腸胃道毒性 (腹瀉、噁心、嘔吐) 發生之頻率及嚴重程度，同時維持與原先核准 750 mg 空腹服用有相同的暴露量¹⁶。因此目前仿單所採的建議劑量為每日一次，於同一時間隨餐口服使用 450 mg 的劑量。

二、Alectinib

alectinib 在未使用過 crizotinib 或是使用 crizotinib 而產生耐藥性之病人，皆呈現口服高選擇性之 ALK 抑制劑，臨床前試驗顯示 alectinib 對於許多 crizotinib 基因突變之靶位有效，但非針對 ROS1 及 IGF-1R¹⁷⁻¹⁹。以下分別為 alectinib 使用於曾接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌仍出現惡化現象之病人的研究 (ALUR)²⁰。以及 alectinib 用於第一線治療 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌患者 (ALEX、J-ALEX、ALEXIA)²¹⁻²⁶。

alectinib 使用於曾接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌仍出現惡化現象之病人於一項第三期臨床試驗 (ALUR) 中獲得確立。在 2018 年 Novello 等人之一項隨機分派、多中心開放性第三期臨床試驗中 (ALUR)，用於先前已接受過鉑類之化學治療或是 crizotinib 治療之病人在晚期或轉移性 ALK 陽性非小細胞肺癌，隨機分派至 alectinib 組或化學治療組，分別使用 alectinib 600 mg 一天兩次與化學治療 pemetrexed 500 mg/m² 或 docetaxel 75 mg/m²，皆為每三周一次之療程。主要療效指標為無病惡化存活期，在 alectinib 組及化學治療組分別為 9.6 個月及 1.4 個月 (HR: 0.15, 95% CI 0.08-0.29, $p < 0.001$)，在可測得的基線中樞疾病之病人當中為 alectinib 24 位以及化學治療 16 位，中樞之客觀反應率 (CNS objective response rate) 分別為 54% 及 0%，alectinib 組顯著高於化學治療組。研究顯示在先前使用過 crizotinib 治療 ALK 陽性非小細胞肺癌之病人，使用 alectinib 較使用化學治療顯著增加全身性及中樞療效²⁰。

而 alectinib 用於 ALK 陽性非小細胞肺癌未

曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人與 crizotinib 之療效與安全性比較，於三項第三期臨床試驗 (ALEX、J-ALEX、ALESIA) 獲得確立。在 2017 年 Peters 等人之一項隨機分派、開放式第三期臨床試驗中 (ALEX)，用於先前未受過治療之 ALK 陽性非小細胞肺癌病人，兩組分別使用 alectinib 600 mg 或 crizotinib 組 250 mg 一天兩次。主要療效指標為無病惡化存活期，當追蹤中位數約為 alectinib 27.8 個月及 crizotinib 22.8 個月時，無病惡化存活期分別為 alectinib 34.8 個月及 crizotinib 組為 10.9 個月 (HR: 0.15, 95% CI 0.08-0.29, $p < 0.001$)²¹⁻²²。在基線評估測得中樞轉移之病人的無病惡化存活期中位數分別為 27.7 個月與 7.4 個月 (HR: 0.35, 95% CI 0.22-0.56)；在基準評估測得中樞轉移 / 未轉移之病人的無病惡化存活期中位數則分別為 34.8 個月與 14.7 個月 (HR: 0.47, 95% CI: 0.32-0.71)^{5,22}。次要療效指標為客觀反應率，在 alectinib 與 crizotinib 組分別為 82.9% 與 75.5%。以上研究顯示在未治療過 ALK 陽性非小細胞肺癌病人無論是否有腦轉移，使用 alectinib 較使用 crizotinib 有較長的無病惡化存活期。在另外兩項研究為 2017 年 Hida 等人 (J-ALEX) 及 2018 年 Zhou 等人之隨機分派、開放式第三期臨床試驗中 (ALESIA) 研究中，則分別是用針對日本族群使用 alectinib 300 mg 一天兩次及亞洲多國族群使用 alectinib 600 mg 一天兩次，不論是在無病惡化存活期、客觀反應率皆顯示與 ALEX 試驗一致的結果²³⁻²⁶。

三、Brigatinib

brigatinib 為第二代的 ALK 抑制劑，在美國及歐盟被核准治療 ALK 陽性非小細胞肺癌病人疾病惡化或無法耐受 crizotinib。在對 crizotinib 有耐藥性的患者之療效在第二期試驗中得到驗證 (ALTA)²⁷⁻²⁸。

在 2017 年 Kim 等人的一項第二期臨床試驗中 (ALTA)，為對 crizotinib 耐藥的 ALK 陽性非小細胞肺癌患者評估 brigatinib 之使用劑量，隨機分派至 brigatinib 90 mg 或 brigatinib 180 mg 一天一次 (起始 7 天使用 90 mg 一天一次)，追蹤中位數為 19.6 個月及 24.3 個月，主要療效指標

為客觀反應率在兩組分別為 46% 及 56%，次要療效指標為無病惡化存活期分別為 9.2 個月及 16.7 個月，顱內無病惡化存活期分別為 12.8 個月及 18.4 個月，整體存活期為 29.5 個月及 34.1 個月。此研究顯示在 crizotinib 具耐藥性患者，使用 brigatinib (180 mg 每天一次，起始 7 天使用 90 mg 一天一次) 有高的客觀反應率，以及較長的無病惡化存活期及顱內無病惡化存活期²⁷⁻²⁸。

brigatinib 在先前未接受過 ALK 抑制劑的晚期 ALK 陽性 NSCLC 患者的療效在 ALTA trial 得到驗證。在 2018 Camidge 等人的一項開放式的第 3 期隨機分派臨床試驗中 (ALTA-1L)，用於先前未接受過 ALK 抑制劑治療的晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病人，隨機分派至 brigatinib 180 mg 一天一次 (起始 7 天使用 90 mg 一天一次) 或 crizotinib 250 mg 一天兩次。主要療效指標為無病惡化存活期，整體追蹤至 36 個月時，brigatinib 及 crizotinib 之無病惡化存活期分別為 24.0 個月及 11.0 個月 (HR: 0.49, 95% CI: 0.35-0.68, $p < 0.0001$)；次要療效指標客觀反應率分別為 79%、75%，顱內無病惡化存活率分別為 45% 及 65% (HR: 0.31, 95% CI: 0.17-0.56, $p < 0.0001$)²⁹⁻³⁰。

第三代 ALK 抑制劑

Lorlatinib

即便第二代 ALK 抑制劑擁有較第一代更強之效力，對於第一代產生耐藥性之病人或是中樞轉移的病人效果顯著，仍無法滿足臨床上的需求，因此針對第二代 ALK 抗藥性之機轉，進而發展了第三代之 ALK 抑制劑¹⁹。在接受更強效力第二代 ALK 抑制劑治療之病人中，二次 ALK 耐藥性基因突變發生率高達 50%，這些病人有一半以上都具有高度耐藥的 G1202R 突變¹⁹。G1202R 突變特別重要，因為 G1202R 突變代表對大多數 ALK-TKI 有高度的抗藥性³³，但 lorlatinib 可以克服這樣的問題^{19,32}。目前 lorlatinib 已被美國、歐盟以及台灣主管機關核准用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病人可使用 1. crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑制

劑或 2. 以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌發生惡化。其療效及安全於一項第二期臨床試驗中證實³³。

在 2018 年 Solomon 等人一項第二期、多國多中心、開放式試驗中，納入患有轉移性非小細胞肺癌且呈現 ALK 或 ROS1 基因重組的成年病人，其中 ALK 陽性病人有 228 位，分為以下 6 組，EXP 1 組 (n = 30)：ALK 陽性、未接

受過治療之病人；EXP 2 組 (n = 27)：ALK 陽性、接受過 crizotinib 仍疾病惡化之病人；EXP 3 組 (n = 60) 又分為兩組，EXP 3A 組 (n = 32)：ALK 陽性、接受過 crizotinib 以及一種或兩種化療 (不分是否於 crizotinib 治療前後給予) 仍疾病惡化之病人；EXP 3B 組 (n = 28)：ALK 陽性、接受過其他非 crizotinib 之 ALK 抑制劑 ± 化療後仍疾病惡化之病人；EXP 4 組 (n = 65)：

表一：ALK 抑制劑之臨床試驗數據

藥品	適用族群	臨床試驗／ (比較品)	治療排序 (1 st /2 nd /3 rd)	Medium PFS (months)	Medium OS (months)	ORR (%)
第一代 Crizotinib	ALK MET ROS-1	PROFILE 1007 (Pemetrexed or Docetaxel)	2 nd (Chemo- pretreated)	7.7 vs. 3.0 (HR: 0.49, 95% CI 0.37-0.64)	21.7 vs. 21.9 (HR: 0.85, 95% CI 0.66-1.10)	65% vs. 20% (p < 0.001)
		PROFILE 1014 (Pemetrexed + Platinum)	1 st	10.9 vs. 7.0 (HR: 0.45, 95% CI 0.35-0.60)	NR vs. 47.5 (HR: 0.76, 95% CI 0.548-1.053)	74% vs. 45% (p < 0.001)
第二代 Ceritinib	ALK IGF-1R ROS1	ASCEND-4 (Pemetrexed + Platinum)	1 st	16.6 vs. 8.1 (HR: 0.55, 95% CI 0.42-0.73)	NIL	73% vs. 27% (intracranial ORR: 73% vs. 27%)
		ASCEND-5 (Pemetrexed or Docetaxel)	3 rd (Chemo and Crizotinib- pretreated)	5.4 vs. 1.6 (HR: 0.49, 95% CI 0.36-0.67)	NIL	39.1% vs. 6.9% (intracranial ORR: 35% vs. 5.0%)
Alectinib	ALK LTK GAK	ALUR (Pemetrexed or Docetaxel)	3 rd (Chemo and Crizotinib- pretreated)	9.6 vs. 1.4 (HR: 0.15, 95% CI 0.08-0.29)	NIL	37.5% vs. 2.9% (CNS ORR: 54% vs. 0%, p < 0.001)
		ALEX (Crizotinib)	1 st (treatment- naïve)	34.8 vs. 10.9 (HR: 0.43, 95% CI 0.32-0.58)	NIL	82.9% vs. 75.5% (CNS ORR: 85.7% vs. 71.4%)
		J-ALEX (Crizotinib)	1 st (treatment- naïve)	34.1 vs. 10.2 (HR: 0.37, 95% CI: 0.26-0.52)	NR vs. 43.7 (HR: 0.80; 99% CI: 0.35-1.82)	85% vs. 70%
		ALESIA (Crizotinib)	1 st (treatment- naïve)	NR vs. 11.1 (HR: 0.22, 95% CI: 0.13-0.38,)	NIL	91% vs. 77% (CNS ORR: 73% vs. 22%)
Brigatinib	ALK T790M-mutant EGFR ROS1	ALTA-1L (Crizotinib)	1 st (treatment- naïve)	24.0 vs. 11.0 (HR: 0.49, 95% CI: 0.35-0.68)	NIL	79% vs. 75% (intracranial ORR: 78% vs. 30%)
第三代 Lorlatinib	ALK ROS1 EGFR	NCT01970865 (Phase I/II, dose escalation)	N/A	NR	NR	53.1%

註：NIL, nothing; N/A, not applicable; NR, not reached.

ALK 陽性、接受過兩種 ALK 抑制劑 ± 化療後仍疾病惡化之病人；EXP 5 組 (n =46)：ALK 陽性、接受過三種 ALK 抑制劑 ± 化療後仍疾病惡化之病人。與目前核准適應症最相近之組別為 EXP 3B 組、EXP 4 組、EXP 5 組。結果顯示 EXP 3B 組、EXP 4 & 5 組的客觀反應率分別為 32.1% (95% CI: 15.9-52.4) 及 38.7% (95% CI: 29.6-48.5)³³。以上臨床試驗之療效詳細整理如表一。

結論

針對具有 ALK 陽性的 NSCLC 病人使用 ALK 抑制劑，已被核准能夠取代常規之化學治療，完全翻轉了過去對晚期非小細胞肺癌常規的治療方式。即便目前各代 ALK 抑制劑在療效及安全性都得到證實但未來仍須透過更多試驗及檢驗方法，進一步去證實包括 ALK 抑制劑最合適之使用排序，或是針對中樞轉移病人疾病的控制及與其他免疫治療的併用，未來能夠提供更多不同次族群病人更個人化之治療方案。

參考文獻

1. 台灣衛生福利部統計處，中華民國107年死因統計，中華民國109年2月，<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6
4. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. University of Hong Kong Lung Cancer Study Group. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723-33.
5. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
6. Shaw AT, Janne PA, Besse B, et al. Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final survival results from PROFILE 1007. *J Clin Oncol* 2016;34 (Suppl 15): 9066.
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
8. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2251-8.
9. Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:1539-48.
10. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014;25:415-22.
11. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:662-73.
12. Marsilje TH, Pei W, Chen B, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem* 2013;56:5675-90.
13. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, 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;389:917-29.
14. Ziogas DC, Tsiara A, Tsironis G, et al. Treating ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2018;6:141.
15. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-86.
16. Cho BC, Kim DW, Bearz A, 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; 12:1357-67.
17. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011;19:679-90.
18. Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett* 2014;351:215-21.
19. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-33.
20. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018;29:1409-16.
21. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
22. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36 (Suppl 15):9043.

23. Hida T, Nokihara H, Kondo M, 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;390:29-39.
24. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;139:195-9.
25. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. Primary results of ALESIA: Phase III, randomised open-label study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve ALK+ advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2018;29 (Suppl 9): ix173-ix178.
26. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019;7:437-46.
27. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial. *J Thorac Oncol* 2020;15:404-15.
28. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-8.
29. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39.
30. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK1 NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. *Annals of Oncology* 2019;30(Suppl 9):ix183-ix202.
31. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer discovery* 2014;4:662-73.
32. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell* 2015;28:70-81.
33. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-67.

Treatment of ALK Positive in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer

Li-Jou Yang, Fang-Pei Tsai, and Tzu-Rong Peng

*Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital,
Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei City, Taiwan*

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Taiwan. Non-small cell lung cancer is around 85%-90% of lung cancer. Most patients those have been diagnosed as NSCLC already have advanced stage. Personalized therapy already changes the prospective of advanced NSCLS treatment. There are various multiple molecule targets to oncogenic drivers, such as EGFR, ALK and TKIs. Since Crizotinib as the first ALK TKI for the treatment of ALK-positive metastatic NSCLC in 2011, new generation of ALK inhibitors consequently are being developed until today. The new generation of ALK-TKIs are developed to overcome the acquired resistance to therapy and to improve efficacy in ALK inhibitor pretreated ALK-positive patients, intracranial activity and keep extending the time to progression. This review mentions treatment options of established phase III clinical trials from 1st- generation to 3rd-generation ALK inhibitors. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 398-404)