

## Clinical Feature and Survival Outcomes of Lung Cancer with ALK Mutation Positive and Treated with Crizotinib, Single Centre Experience

### ALK Mutasyonu Pozitif ve Crizotinib ile Tedavi Edilmiş Akciğer Kanserli Olguların Klinik Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları; Tek Merkez Deneyimi

Burak Bilgin, Şebnem Yücel

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:12.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi:30.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.52523

#### ÖZET

**GİRİŞ ve AMAÇ:** ALK pozitif akciğer kanseri tüm akciğer kanserli olguları küçük bir bölümünü oluşturur. Özellikle son yıllarda ALK mutasyonu pozitif olgularda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile sağkalım sonuçlarında belirgin iyileşmeler görülmektedir. Bu çalışmada da ALK mutasyonu pozitif ve herhangi bir basamakta crizotinib uygulanmış akciğer kanserli olgularda klinik özelliklerin ve sağkalım sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak toplanmıştır.

**BULGULAR:** Toplam 48 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların büyük çoğunluğu metastatik (%86,7) ve sigara içmemiş (%68,8) hastalardan oluşmaktaydı. Birinci basamakta crizotinib kullanan hastalarda crizotinib ile elde edilen progresyonsuz sağkalım medyan 13,04 ay olarak saptandı. Daha önce bir basamak kemoterapi alan hastalarda ise crizotinib ile PS 16,88 ay olarak bulundu. Tüm grup ele alındığında metastatik olma zamanından itibaren genel sağkalım 37,74 ay olarak saptanmıştır

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** ALK mutasyonu pozitif akciğer kanseri olgularında sağkalım süresi kemoterapi ile karşılaştırıldığında hedefe yönelik tedaviler ile belirgin olarak artmıştır. Bizim çalışmamızda da crizotinib ile tek merkez gerçek yaşam verileri ikinci basamak hariç literatürle uyumludur.

**Anahtar Kelimeler:** Crizotinib, ALK mutasyonu, Akciğer kanseri

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Non- small cell lung cancer (NSCLC) with ALK-mutation is a small group of lung cancer. Especially last years, treatment outcomes of NSCLC with ALK-mutation are increased due to developing many new targeted therapies against ALK mutation. In this study, we aim to detect clinical feature and survival outcomes of patients who had ALK mutation positive and treated with crizotinib in any treatment line.

**METHODS:** The patients who followed in Ankara Atatürk Chest Disease and Chest Surgery Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology between 2014-2018 were enrolled. The data of patients were obtained retrospectively.

**RESULTS:** Totally, 48 patients were enrolled to study and most of these patients were metastatic (86.7%) and non-smoker (68.8%). Median progression-free survival (PFS) of the patients who treated with crizotinib as first-line and second-line (after one-line chemotherapy) were 13.04 months and 16.88 months, respectively. Overall survival of patients who treated with crizotinib in any treatment-line was 37.74 months.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** In NSCLC with ALK-mutation, superior outcomes are obtained with crizotinib and the other tyrosine kinase inhibitors that targeted to ALK. In our study, real-life data of crizotinib was found as compatible with the previous trial except for second-line treatment

**Keywords:** Crizotinib, ALK mutation, Lung cancer

#### GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve en sık kanser ilişkili ölümlere neden olan kanser türlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre 2019 yılında akciğer kanseri her erkeklerde hem de

kadınlarda en sık görülecek 2. kanser olarak tahmin edilmektedir. Aynı zamanda akciğer kanserleri hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık kanser ilişkili ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir.(1) Türkiye 2015 kanser istatistiklerine göre ise akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser iken kadınlarda ise en sık görülen 4. Kanser olarak

saptanmıştır. Akciğer kanserleri başlıca iki histopatolojik alt gruba ayrılabilir; küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK). En sık KHDAK alt tipi görülmekle birlikte KHDAK'nin de alt tipleri mevcuttur. Bunlar başlıca adenokarsinom, skuamoz hücreli kanser (SCC), büyük hücreli akciğer kanseri ve sınıflandırılmayan (NOS) olarak gruplanabilir. Bu alt tiplerden ise en sık görülen adenokarsinom görülmekle birlikte tüm KHDAK'li olguların yaklaşık %40 – 50'sini oluşturmaktadır.

Akciğer kanseri gelişiminde birçok etken suçlanmaktadır. Sigara en sık akciğer kanseri ile ilişkili neden olarak görülmekle birlikte çeşitli çevresel maruziyetlerde (biomass maruziyeti, radon, asbest vb.) akciğer kanseri oluşumunda suçlanmaktadır. Akciğer kanseri oluşum sürecinde çok önemli bir basamakta sürücü (driver) mutasyon olarak belirtilen genetik değişikliklerdir. Bu mutasyonlar genelde hücrenin proliferasyonun ve yaşamı için kritik önemi olan sinyal ileti proteinlerinin genlerinde görülür. En sık görülen sürücü mutasyonlar KRAS, EGFR, ALK, ROS-1, HER-2ve BRAF mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların bir diğer önemi ise bu mutasyonlara yönelik hedefe yönelik ajanların geliştirilmiş olması ve bu tedavilerin klasik kemoterapiye göre hem etkinlik hem de yan etkiler olarak anlamlı derecede daha üstün olmasıdır. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonu tüm adenokanserli olgularının yaklaşık olarak %5'inde pozitif olarak saptanmaktadır.(2) Özellikle genç, kadın, sigara içmeyen ve Asya kökenli hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Bununla birlikte çok nadir de olsa sigara içmeyen SCC olgularında da saptanabilmektedir. Günümüzde tanı ve tedavi kılavuzlarında tüm adenokanserli hastalar ve sigara içmemiş SCC hastalarında ALK ve diğer sürücü mutasyon analizi yapılması önerilmektedir.

Günümüzde ALK pozitif KHDAK'de birçok hedefe yönelik tedavi seçeneği mevcuttur. Daha önce hiç tedavi almamış hastalarda crizotinib, alectinib, brigatinib ve seritinib; crizotinib tedavisi altında hastalık progresyonu görülen olgularda alectinib, seritinib, brigatinib şu anda kullanımı onay almış tedavi seçenekleridir. Bunların dışında yeni geliştirilen birçok hedefe yönelik tedavi

ajanı bulunmaktadır. Crizotinib hem tedavi almamış hem de kemoterapi sonrasında progresyon gösteren hastalarda kemoterapiye karşı üstünlüğü gösterilmiş olan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür.(3, 4) Son bir yılda kullanıma giren yeni ve daha etkili ajanlar olmakla birlikte tedavi kılavuzlarında halen önerilen bir ajandır.

Biz bu çalışmada KHDAK'nin nadir görülen ALK mutasyonu pozitif alt grubunun klinik özelliklerini belirlemek ve birinci veya daha sonra ki basamaklarda crizotinib tedavinin etkinlik ve yan etkilerinin saptanmasını amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji polikliniğine 2014 – 2018 yılları arasında başvurmuş, ALK mutasyonu pozitif ve herhangi bir basamakta crizotinib tedavisi almış olan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara ait klinik özellikle dosya ve hastanenin elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak toplanmıştır. Hastaların klinik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, hastalık evresi, metastaz olan hastalarda metastaz yerleri saptandı.

Hastalar crizotinib tedavisi alma basamağına göre birinci basamak, ikinci basamak ve 3 ve üzeri basamak olarak 3 gruba sınıflandırıldı. Crizotinib tedavisi başladıktan sonra Yanıt değerlendirme RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine (5) ve yan etkiler National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 (6) göre yapıldı. Genel sağkalım (GS), tanıdan hastanın ölümüne veya hastanın klinikte son değerlendirme gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı ve hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım süresi (PS) ise hastalığı olanlarda tedavinin başlangıcından hastalık ilerlemesi ya da ölüme kadar geçen süre (ay) olarak esas alındı.

## İstatistik Analiz

Veriler, SPSS 23.0 yazılım paket program kullanılarak analiz edildi. Nominal değişkenler ve sayısal veriler için Fisher ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Sağkalım oranları için Kaplan–

Meier yöntemi kullanıldı ve karşılaştırmalar log-rank testi ile yapıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H tıbbi onkoloji polikliniğine 2014- 2018 yılları arasında başvuran toplam 48 ALK mutasyonu pozitif ve herhangi bir basamakta crizotinib tedavisi alan hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ortanca yaşı 52 (26-82) olarak saptandı. Hastaların %56,3'ü erkek, %43,7'si ise kadındı. Tüm hastalar adenokarsinom alt tipindeydi. Tanı anında hastaların %86,7'si metastatik iken %13,3'ü ise lokal tedavilere uygun olmayan lokal ileri hastalıktı. Hastaların %68,8'ini hiç sigara içmemiş hastalar oluşturmaktayken, %28,1'i daha önce sigara içmiş fakat bırakmış, %3,1'i ise halen sigara içen hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların detaylı demografik verileri tablo 1'de verilmiştir.

Tüm hastaları incelendiğinde 21 hastanın (%43,75) crizotinib tedavisini birinci basamak tedavi olarak kullandığı, 21 hastanın (%43,75) ikinci basamak tedavi olarak kullandığı, 6 hastanın (%12,5) 3 ve sonra ki tedavi basamaklarında crizotinib tedavisi kullandığı saptanmıştır.

Birinci basamakta crizotinib alan hastalar incelendiğinde; medyan progresyonsuz sağkalım (mPS) 13,04 ay olarak saptandı (Şekil 1). Crizotinib ile yanıt oranı %80 (tam yanıt oranı %2,9; parsiyel yanıt oranı: %77,1), klinik fayda oranı ise (regresyon ve stabil yanıt sağlanan hasta oranı) ise %91,4 olarak saptandı. Hastaların %8,6'sında ise en iyi yanıt olarak progresyon olduğu veya ilk yanıt değerlendirmesine kadar hastaların exitus olduğu saptandı. Birinci basamak tedavide crizotinib alan hastaların yan etkileri değerlendirildiğinde hastaların %61,5'sinde herhangi bir derecede yan etki gelişmişti. Grad 3-4 yan etki ise hastaların %16,7'sinde görüldü. Bununla birlikte yan etki nedeniyle sadece 2 hastada tedavi kesildi. En sık görülen yan etkiler sırasıyla karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluğu (%27,1), ödem (%6,8), myalji (%6,8), halsizlik (%5,1), görme bozukluğu (%3,4), iştahsızlık (%1,7) ve bulantıydı (%1,7). En sık görülen grad 3-4 yan etki ise KCFT yüksekliği (%10,2)

Daha önce bir basamak kemoterapi alan ve ikinci basamak tedavi olarak crizotinib kullanan 21 hasta incelendiğinde ise mPS 16,8 ay olarak saptandı (Şekil 2). Objektif yanıt oranı ise %78,76 olarak bulundu. Hastaların %92,9'unda klinik fayda mevcuttu (objektif yanıt + stabil yanıt). Hastaların %7,1'inde ise en iyi yanıt olarak progresyon olduğu veya ilk yanıt değerlendirmesine kadar hastaların exitus olduğu saptandı. İkinci basamak crizotinib kullanan hastaların birinci basamak tedaviler incelendiğinde hastaların %84,2'sine pemetrexed ve platin kombinasyonu uygulandığı, %15,8'inin ise taksan ve platin kombinasyonunun uygulandığı saptandı. Hastalar birinci basamak tedavi olarak medyan 4 kür tedavi almıştı (min-maks; 2-6 kür). Bu hastalar incelendiğinde ikinci basamak crizotinib alan hastaların %36,8'inin birinci basamak kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon görülmeden crizotinib tedavisi başlanan hastalar olduğu saptandı. Üç ve daha sonraki basamaklarda crizotinib kullanan ise 6 hasta vardı. Bu hastalar incelendiğinde ise medyan PS 6,62 ay (%95 GA: 0,34- 12,4) olarak saptandı.

Sağkalım açısından tüm grup incelendiğinde 48 hastanın 22'sinin exitus olduğu izlendi. Tanı anından itibaren ortanca sağkalım 37,75 ay (%95 GA: 19,3 – 56,1) olarak bulundu (Şekil 3). Ek olarak; 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları sırasıyla %85, %69 ve %47,7 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmaya toplam 48 ALK mutasyonu pozitif hasta dâhil edilmiş olup bu hastaları %43,75'i birinci basamak, %43,75'i ikinci basamak ve %12,5'u ise 3 veya sonraki basamaklarda crizotinib tedavisi almıştı. Metastatik hastalarda en sık görüle metastaz bölgesi beyindi. Daha sonra sırasıyla kemik ve plevra metastazları görülmekteydi. Hastaların çoğunluğu sigara içmeyen hastalardan oluşmaktaydı. Crizotinib ile sağlanan medyan PS ise birinci basamak hastalarda 13,04 ay, ikinci basamak hastalarda 16,88 ay, 3 veya daha fazla basamak sonrası crizotinib kullanan hastalarda ise 6,62 ay olarak saptandı. Tüm grup ele alındığında genel sağkalım ise medyan 37,74 ay olarak bulundu.

**Tablo-1:** Hastaların demografik özellikleri

Parametre	N
Yaş (Ortanca, min-maks)	52 (26-82)
Cinsiyet	
Erkek	27 (%56,3)
Kadın	21 (%43,7)
Sigara	
Hiç içmemiş	32 (%68,8)
Bırakmış	14 (%28,1)
İçiyor	2 (%3,1)
Sigara (ortanca, paket/yıl)	26,5 paket/yıl
Hastalık Evresi	
Metastatik	41 (%86,7)
Lokal İleri	7 (%13,3)
Beyin metastazı	
Var	%37,5
Yok	%62,5
Karaciğer metastazı	
Var	%12,8
Yok	%87,2
Sürrenal Metastaz	
Var	%18,8
Yok	%81,2
Kemik Metastazı	
Var	%31,3
Yok	%68,2
Plevra Metastazı	
Var	%27,7
Yok	%72,3

ALK mutasyonu pozitif hastalarda crizotinib ile standart kemoterapinin karşılaştırıldığı faz 3 PROFILE 1014 çalışmasında daha önce tedavi almamış hastalara birinci basamak olarak crizotinib ve pemetrexed ile birlikte sisplatin/karboplatin uygulanmıştır.(4) Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan PS crizotinib kolunda 10,90 ay olarak saptanırken kemoterapi kolunda ise 7 ay olarak saptanmıştır. Objektif yanıt oranı ise crizotinib kolunda %75 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonrası crizotinib tedavisinin kemoterapiye birinci basamakta üstünlüğü gösterilmiş olup standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte crizotinib ile elde edilen gerçek yaşam verilerine bakıldığında daha önce tedavi almamış ALK pozitif hastalarda crizotinib ile benzer şekilde 10,40 ay PS sağlanmıştır.(7) Bizim hasta grubumuza baktığımızda ise birinci basamak tedavide crizotinib ile yaklaşık 13,04 ay progresyonsuz sağkalım ve %80 objektif yanıt oranı elde edildiği görülmektedir. PROFILE 1014 çalışmasının sonuçları ile karşılaştırıldığında bizim hasta grubumuzda PS'da yaklaşık 3 ay ve yanıt oranında ise %5 oranında daha iyi sonuçlar olduğu görülmektedir. Fakat hem hasta sayısının az olması hem de tek merkez

deneyimi nedeniyle arada ki farkın klinik olarak anlamlı olmadığı ve bulguların literatür verileri ile benzer olduğu düşünülebilir.

ALK mutasyonu pozitif hastalarda daha önce bir basamak kemoterapi almış hastalarda crizotinibin etkinliğinin araştırıldığı faz 3 PROFILE 1007 çalışmasında tek ajan dozetaksel veya pemetrexede karşın crizotinibin PS üstünlüğü gösterilmiştir.(3) Crizotinib kolunda PS 7,70 ay olarak saptanırken kemoterapi kolunda ise 3 ay olarak bulunmuştur (Hazard oranı: 0,49; p < 0,001). Yanıt oranı ise crizotinib kolunda %65 olarak saptanmıştır. ABD ve Kanada'dan bildirilen crizotinibin ikinci basamak kullanımı ile ilgili gerçek yaşam verilerinde PS 9 ay, yanıt oranı ile %56 olarak saptanmıştır.(8) Bizim çalışmamızda ise daha önce bir basamak kemoterapi alan hastalarda crizotinib ile progresyonsuz sağkalım 16,80 ay ve yanıt oranı ise % 78,70 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda literatür verileri ile karşılaştırıldığında daha uzun PS ve daha yüksek yanıt oranı saptanması birkaç faktöre bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Birinci olarak nispeten az hasta sayısı ve tek merkez takipli olması, ikincisi muhtemelen hastaların bir kısmının kemoterapi alırken crizotinib erişimi sağlanması nedeniyle kemoterapi altında veya sonrasında progresyon gelişmeksizin crizotinibe geçilmesi; son olarak ise bizim çalışmamızda ki hasta özelliklerinin daha iyi olmasıyla ilişkili olabilir. 3 veya daha fazla basamak tedavi alan hastalarda saptanan 6,60 aylık PS ise beklenen bir bulgudur ve ALK pozitif olan hastalarda crizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye erken başlamanın önemini göstermektedir.

Günümüzde ALK pozitif akciğer kanserinde crizotinib dışında birinci basamak ve crizotinib sonrası etkinliği gösterilen birçok ajan vardır. Birinci basamakta alektinib, brigatinib ve ceritinib, crizotinib veya kemoterapiye göre üstünlüğü gösterilmiş diğer ajanlardır.(9-11). Crizotinib altında progresyon gösteren hastalarda ise benzer şekilde alektinib, ceritinib, brigatinib ve lorlatinib kemoterapiye karşı etkinlikleri gösterilmiş ajanlardır.(12-15)

Birinci basamakta crizotinibin araştırıldığı PROFILE 1014 çalışmasının güncellenmiş genel sağkalım verilerinde crizotinib ile medyan sağkalıma ulaşamamışken kemoterapi ile 47,50 ay



olarak saptanmıştır.(16) Crizotinib sonrası yeni nesil tirozin kinaz inhibitörleri ile sıralı tedavinin genel sağkalım üzerine etkilerinin araştırıldığı IFCT-1302 CLINALK çalışmasında ise metastatik hastalık gelişiminden itibaren genel sağkalım 89,60 ay olarak saptanmıştır. Tek crizotinib alan hastalarda ise genel sağkalım 16,60 ay olarak bulunmuştur.(17) Bizim çalışmamızda ise crizotinib ile kullanılan basamaktan bağımsız olarak metastatik hastalık gelişiminden itibaren 37,7 aylık genel sağkalım saptanmıştır. Hastaların çoğunun crizotinib sonrası yeni nesil tirozin kinaz inhibitörlerine ulaşamaması genel sağkalım süresinin literatürde belirtilen sürelerden kısa olmasının en önemli sebebidir.

Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması, tek merkez deneyimi olması ve nispeten az hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bununla birlikte akciğer kanserinin nadir görülen bu alt grubunda Türkiye gerçek yaşam verilerini sağlamış olması nedeniyle önem göstermektedir.

## REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer.* 2013;82(2):179-89.
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-94.
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
5. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14). (Date of Access:25 Dec, 2015).
7. Reynolds C, Masters ET, Black-Shinn J et al. Real-World Use and Outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US Community Oncology Practices: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med.* 2018;7(6).
8. Davis KL, Kaye JA, Masters ET, Iyer S. Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Curr Oncol.* 2018;25(1):e40-e9.
9. 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(9):829-38.
10. 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(21):2027-39.
11. 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(10072):917-29.
12. Novello S, Mazieres 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(6):1409-16.
13. 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(7):874-86.
14. 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(22):2490-8.
15. 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(12):1654-67.
16. 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(22):2251-8.
17. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J 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):21903-17.