

Alektinibo veiksmingumas ir saugumas gydant išplitusiu ALK teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius pacientus: ALEX klinikinio tyrimo rezultatai

EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: DATA FROM THE ALEX CLINICAL TRIAL

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija reikšmingai pagerino nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) pacientų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę. Alektinibas, selektyvus anaplastinės limfomos kinazės (ALK) inhibitorius, veiksmingas tiek sisteminiu lygmeniu, tiek centrinėje nervų sistemoje (CNS), gydant pažengusį ALK teigiamą NSLPV. ALEX yra pirmasis pasaulinis III fazės klinikinis tyrimas, kuriame tiesiogiai palyginti du ALK inhibitoriai (alektinibas ir krizotinibas), skiriant juos kaip pirmos eilės gydymą. ALEX tyrimo stebėsenos rezultatai pagrindžia alektinibo kaip pirmos eilės gydymo standartą pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ir išplitusiu ALK teigiamu NSLPV.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, anaplastinės limfomos kinazė, alektinibas, bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Summary. Targeted therapy has significantly improved the survival and quality of life of patients with NSCLC. Alectinib, a highly selective inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), has shown systemic and central nervous system (CNS) efficacy in the treatment of advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. ALEX was the first global phase III head-to-head comparison of two ALK inhibitors (alectinib and crizotinib) in the first-line setting. ALEX was the first trial to directly compare two ALK inhibitors in the first-line setting of advanced ALK-positive NSCLC patients. Follow-up results from the ALEX study continue to support alectinib as the first-line, preferred standard of care for patients with previously untreated, advanced ALK-positive NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, anaplastic lymphoma kinase, alectinib, progression-free survival.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1748>

IVADAS

Plaučių vėžys yra pagrindinė su vėžiu susijusi mirties priežastis visame pasaulyje [1], o nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. plaučių vėžio atvejų [2]. Metastazavusiu NSLPV sergančių pacientų penkerių metų išgyvenamumo rodiklis išlieka itin mažas ir siekia tik 4 proc. [3]. Pastaraisiais dešimtmėčiais taikinių terapija tapo reikšmingu proveržiu šios ligos gydyme ir prailgino pacientų, ypač tų, kurių navikuose randamos chimerinio baltymo anaplastinės limfomos kinazės (angl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*, EML4-ALK) translokacijos, gyvenimo trukmę [4]. EML4-ALK pirmą kartą aptiktos 2007 m. sergantiesiems NSLPV, o tai atvėrė naują kryptį išplitusiems NSLPV gydyti [5]. Jos aptinkamos maždaug 5 proc.

NSLPV atvejų, dažniau nustatomos jaunesnio amžiaus pacientams, kurie niekada nerūkė arba rūkė labai mažai, taip pat esant adenokarcinomos histologiniam tipui [6]. Pacientus, sergančius anaplastinės limfomos kinazės (ALK) teigiamu NSLPV, galima veiksmingai gydyti vaistais – ALK tirozinkinazės inhibitoriais (TKI). 2011 m. krizotinibas patvirtintas kaip išplitusio ALK teigiamo NSLPV pirmos eilės gydymo standartas, o jo skyrimas žymiai pagerino pacientų išgyvenamumo rezultatus [7]. III fazės klinikinis tyrimas PROFILE 1014, kuriame vertintas krizotinibo veiksmingumas, palyginti su chemoterapija, parodė ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo krizotinibo grupėje – 10,9 mėn., palyginti su 7,0 mėn. chemoterapijos grupėje (rizikos santykis (RS) – 0,45). Atsako dažnis taip pat buvo didesnis krizotinibo grupėje – 74 proc.,

palyginti su 45 proc. chemoterapijos grupėje. Vis dėlto daugumai pacientų, gydytų krizotinibu, dėl riboto vaisto patekimo į centrinę nervų sistemą (CNS) arba įgyto atsparumo vaistui liga progresuodavo per vienerius metus [8]. Siekiant spręsti šias problemas, sukurti naujos (II) kartos ALK TKI – alektinibas, ceritinibas ir brigatinibas bei III kartos lorlatinibas [9]. Dėl palankesnių farmakologinių savybių (geresnio patekimo į CNS, veikimo prieš atsparias mutacijas) šie vaistai pakeitė pirmosios kartos TKI krizotinibą ir tapo pirmos eilės gydymo standartu pacientams, sergantiems išplitusiu ALK teigiamu NSLPV [10].

Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*, ESMO) ir Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinis išsamusis vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) rekomenduoja naujai diagnozuotam pažengusiam ALK teigiamam NSLPV gydyti skirti naujos kartos TKI, tarp kurių alektinibas nurodomas kaip pagrindinis pasirinkimas [11, 12]. Šios rekomendacijos pagrįstos III fazės atsitiktinių imčių ALEX klinikinio tyrimo rezultatais. Pirminio duomenų vertinimo metu (2017 m. vasario 9 d.), po maždaug 18 mėn. stebėsenos laikotarpio abejuose grupėse ALEX tyrimas parodė reikšmingai pagerėjusį išgyvenamumą be ligos progresavimo pacientams, gydytiems alektinibu, palyginti su krizotinibu, sergant anksčiau negydytu pažengusiu ALK teigiamu NSLPV [13]. Alektinibo grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana nepasiekta, o krizotinibo grupėje ji siekė 11,1 mėn. Nepriklausomo vertinimo komiteto (NVK) duomenimis, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 25,7 mėn. gydant alektinibu ir 10,4 mėn. gydant krizotinibu [13]. Tęstinėje ALEX analizėje (2017 m. gruodžio 1 d.), po papildomo 10 mėn. stebėsenos laikotarpio, alektinibo grupėje užfiksuoti geresni išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai, palyginti su krizotinibu (RS – 0,43, 95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) – 0,32–0,58) [14].

KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

ALEX yra III fazės atsitiktinių imčių, daugiacentris klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti 303 vyresni nei 18 metų pacientai, sergantys anksčiau negydytu III arba IV stadijos ALK teigiamu NSLPV. Tiriamieji atsitiktinai suskirstyti į alektinibo ir krizotinibo grupes (santykiu 1 su 1). Pirmosios grupės pacientams (n = 152) skirtas alektinibas (600 mg du kartus per parą), antrosios (n = 151) – krizotinibas (250 mg du kartus per parą) iki ligos progresavimo, toksiškumo arba mirties. Abiejų grupių pradinės charakteristikos buvo subalansuotos (1 lentelė). Pacientai stratifikuoti pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) funkcinę būklę

(0 arba 1, palyginti su 2), rasę (azijiečiai, palyginti su ne azijiečiais) ir CNS metastazių (ne)buvimą pradinio vertinimo metu. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems diagnozuotos besimptomės CNS metastazės. Gydymo pradžioje, NVK vertinimu, 122 pacientams (40,3 proc.) nustatytos CNS metastazės: 64 alektinibo ir 58 krizotinibo grupėje.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis – tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo. Antrinės vertinamosios baigtys: NVK įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo, objektyvaus atsako dažnis, bendras išgyvenamumas ir saugumas. NVK duomenys vertinti tik pirminės duomenų analizės metu, vėlesnėse analizėse jie nebebuvo skaičiuojami.

Radiologiniai tyrimai atlikti visiems pacientams pradinio vertinimo metu ir kas 8 sav. iki ligos progresavimo arba mirties. Išgyvenamumas be ligos progresavimo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki patvirtinto ligos progresavimo arba mirties datos, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Bendras išgyvenamumas apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos.

REZULTATAI

2018 m. lapkričio 30 d. duomenų vertinimo metu vidutinė išgyvenamumo stebėsenos trukmė buvo 37,8 mėn. (nuo 0,5 iki 50,7) alektinibo grupėje ir 23,0 mėn. (nuo 0,3 iki 49,8) krizotinibo grupėje. Ligos progresavimas stebėtas 203 pacientams: 81 (53,3 proc.) alektinibo grupėje, palyginti su 122 (80,8 proc.) krizotinibo grupėje. Tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo reikšmingai ilgesnis gydant alektinibu, palyginti su krizotinibu (RS – 0,43, 95 proc. PI – 0,32–0,58; 1 pav.). Alektinibo grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo net tris kartus ilgesnė nei krizotinibo grupėje (atitinkamai – 34,8 mėn., 95 proc. PI – 17,7, viršutinė riba nepasiekta, palyginti su 10,9 mėn., 95 proc. PI – 9,1–12,9). Po pirminės duomenų analizės išgyvenamumas be ligos progresavimo pakartotinai nevertintas [13].

Alektinibo pranašumas stebėtas nepriklausomai nuo CNS metastazių buvimo. Pacientams, kuriems

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

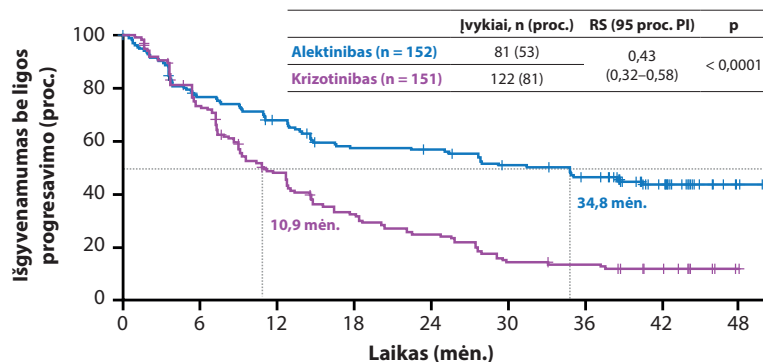
Požymiai	Alektinibas (n = 152)	Krizotinibas (n = 151)
Amžius, metai (mediana, ribos)	58 (25–88)	54 (18–91)
Vyrai ir moterys, proc.	45 ir 55	42 ir 58
Azijiečiai ir ne azijiečiai, proc.	45 ir 55	46 ir 54
ECOG 0–1 ir 2 proc.	93 ir 7	93 ir 7
CNS metastazės* – taip ir ne, proc.	42 ir 58	38 ir 62

* Įvertinta nepriklausomo vertinimo komiteto.

CNS – centrinė nervų sistema; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; proc. – procentai.

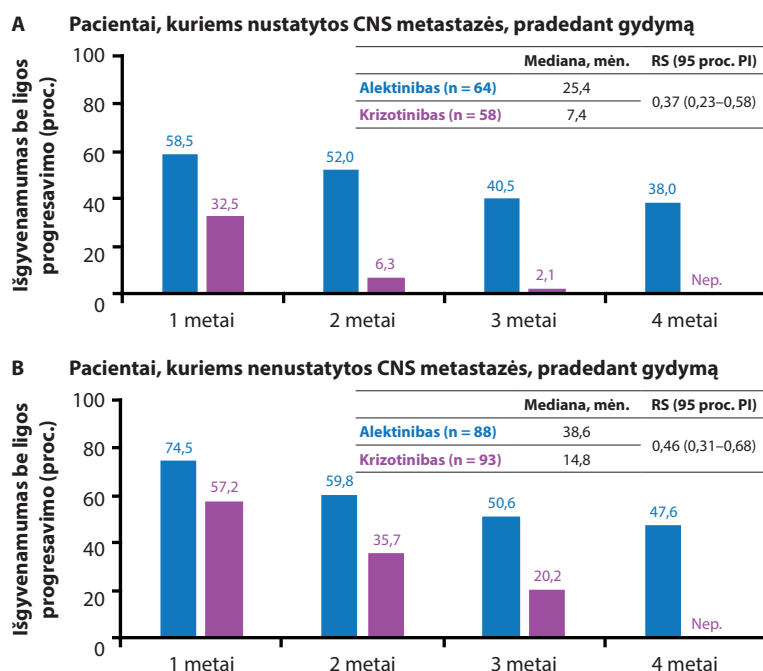
gydymo pradžioje diagnozuotos CNS metastazės, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 25,4 mėn. (95 proc. PI – 9,2, viršutinė riba nepasiekta) skiriant alektinibą (n = 64) ir 7,4 mėn. (95 proc. PI – 6,6–9,6) skiriant krizotinibą (n = 58) (RS = 0,37, 95 proc. PI – 0,23–0,58). Tarp pacientų, kuriems CNS metastazių nebuvo, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 38,6 mėn. (95 proc. PI – 22,4, viršutinė riba nepasiekta) alektinibo grupėje (n = 88), palyginti su 14,8 mėn. (95 proc. PI – 10,8–20,3) krizotinibo grupėje (n = 93) (RS = 0,46, 95 proc. PI – 0,31–0,68). Ketintų gydyti pacientų grupėje alektinibas užtikrino ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo po vienerių, dvejų, trejų ir ketverių metų, palyginti su krizotinibu. Praėjus ketveriems metams nuo gydymo pradžios, 43,7 proc. alektinibu gydytų pacientų ligos progresavimas nenustatytas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis buvo didesnis vartojant alektinibą nei krizotinibą, nepriklausomai nuo CNS metastazių buvimo prieš gydymą (2 pav.).

Atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys vertinti 2019 m. lapkričio 29 d., po papildomo 12 mėn. stebėsenos laikotarpio nuo galutinės NVK duomenų vertinimo datos. Vidutinė bendro išgyvenamumo stebėsenos trukmė buvo 48,2 mėn. (nuo 0,5 mėn. iki 62,7 mėn.) alektinibo grupėje ir 23,3 mėn. (nuo 0,3 mėn. iki 60,6 mėn.) krizotinibo grupėje. Iš viso mirė 113 pacientų: 51 (33,6 proc.) alektinibo grupėje ir 62 (41,1 proc.) krizotinibo grupėje. Alektinibo grupėje bendro išgyvenamumo mediana buvo nepasiekta, o krizotinibo grupėje – 57,4 mėn. (95 proc. PI – 34,6, viršutinė riba nepasiekta) (3 pav.). Tyrimas parodė kliniškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą gydant alektinibu. Penkerių metų bendro išgyvenamumo rodiklis buvo 62,5 proc. (95 proc. PI – 54,3–70,8) alektinibo grupėje, palyginti su 45,5 proc. (95 proc. PI – 33,6–57,4) krizotinibo grupėje (4 pav.). Po penkerių metų 53 pacientai (34,9 proc.) alektinibo grupėje ir 13 pacientų (8,6 proc.) krizotinibo grupėje tęsė pradinį klinikinio tyrimo gydymą. Alektinibo nauda bendram išgyvenamumui stebėta daugelyje pacientų pogrupių, įskaitant ir tuos, kuriems tyrimo pradžioje nustatytos CNS



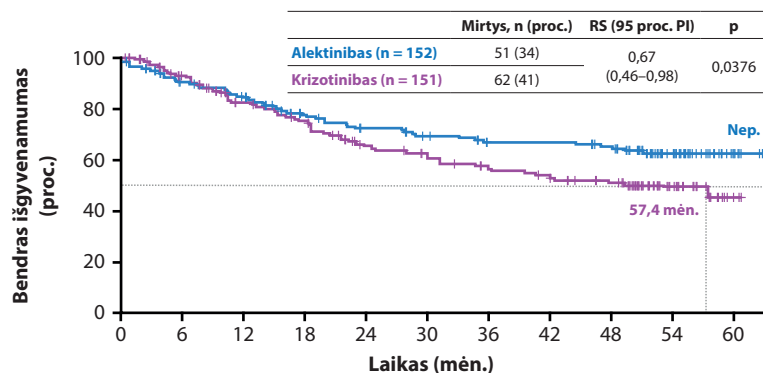
1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo alektinibo grupėje, palyginti su krizotinibo grupe (ALEX tyrimo duomenys)

mėn. – mėnesiai; n – pacientų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo alektinibo grupėje, palyginti su krizotinibo grupe (ALEX tyrimo duomenys): A – prieš gydymą nustatytos CNS metastazės; B – prieš gydymą nenustatytos CNS metastazės

CNS – centrinė nervų sistema; mėn. – mėnesiai; n – pacientų skaičius; nep. – nepasiekta; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



3 pav. Bendras išgyvenamumas alektinibo grupėje, palyginti su krizotinibo grupe (ALEX tyrimo duomenys)

mėn. – mėnesiai; n – pacientų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

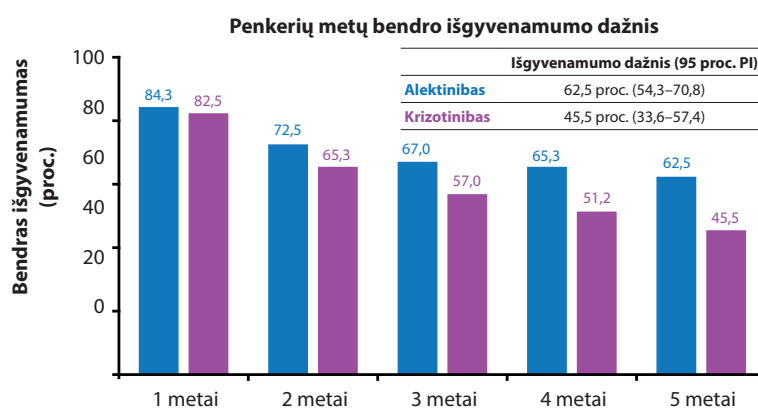
Farmakoterapija

metastazės, ir tuos, kuriems CNS metastazių nebuvo (5 pav.) [10].

Tyrimo laikotarpiu be ligos progresavimo ir neskyrus jokio tolesnio gydymo mirė 21 pacientas. 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų rinkimo pabaigoje iš 84 pacientų alektinibo grupėje ir 114 pacientų krizotinibo grupėje, kai buvo nustatytas ligos progresavimas, tolesnis gydymas skirtas atitinkamai 60,7 proc. ir 63,2 proc. pacientų. Nustačius ligos progresavimą, kiti naujos kartos ALK TKI skirti 38,1 proc. alektinibo grupės pacientų ir 53,5 proc. krizotinibo grupės pacientų. Alektinibo grupės pacientams skirtas krizotinibas (13,1 proc.), lorlatinibas (13,1 proc.), brigatinibas (9,5 proc.) ir ceritinibas (8,3 proc.), o krizotinibo grupėje – ceritinibas (21,1 proc.), alektinibas (21,1 proc.), brigatinibas (9,6 proc.) ir lorlatinibas (8,8 proc.). Chemoterapija pemetreksedu alektinibo ir krizotinibo grupėse skirta atitinkamai 26,2 proc. ir 11,4 proc. pacientų.

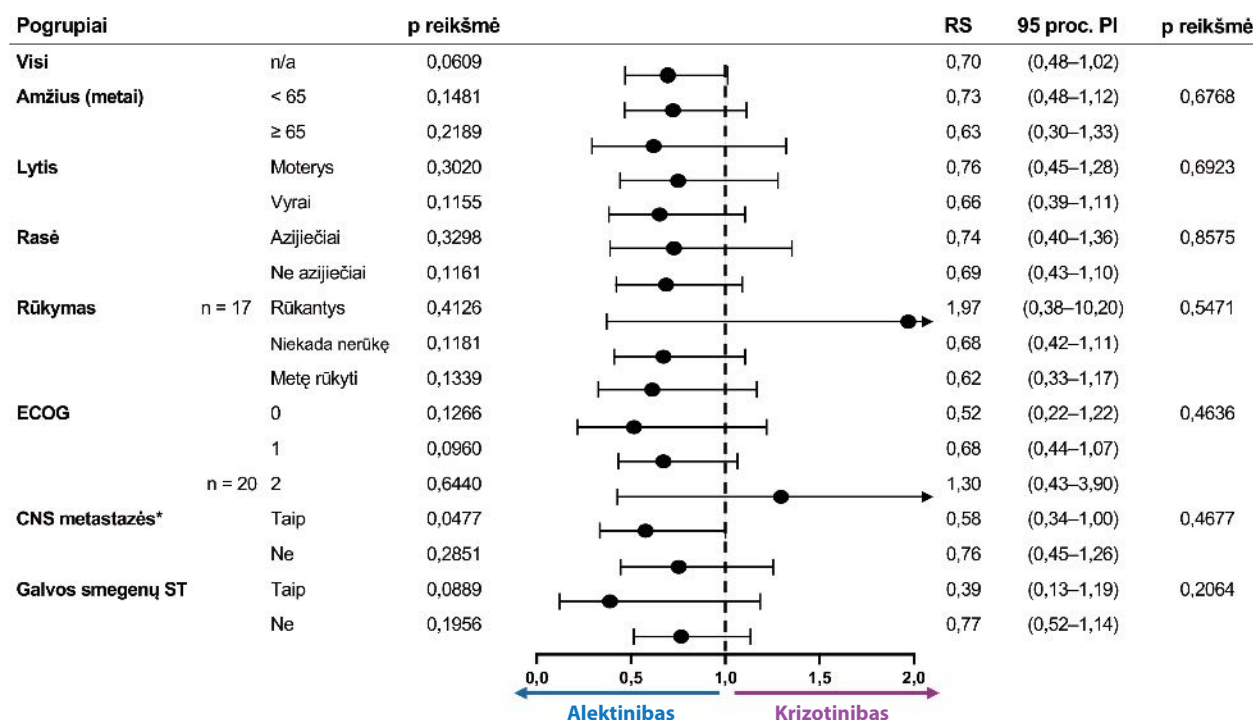
2019 m. lapkričio 29 d. duomenų vertinimo metu vidutinė gydymo alektinibu trukmė buvo 28,1 mėn., o krizotinibu – 10,8 mėn. Nepageidajamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus abeiose gydymo grupėse: III–V laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 52,0 proc. pacientų, kuriems skirtas alektinibas, ir 56,3 proc. pacientų, kuriems skirtas

krizotinibas; nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti vaisto dozę, pasireiškė atitinkamai 20,4 proc. ir 19,9 proc. pacientų; nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių laikinai sustabdytas gydymas, pasireiškė atitinkamai 26,3 proc. ir 26,5 proc. pacientų, o nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, pasireiškė atitinkamai 14,5 proc. ir 14,6 proc. pacientų. Dažniausios III arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, vartojant alektinibą, buvo anemija (5,9 proc.), padidėjęs aspartato transaminazės aktyvumas (5,3 proc.), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (4,6 proc.) ir pneumonija (4,6 proc.), o vartojant krizotinibą – padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (15,9 proc.), aspartato



4 pav. Bendro išgyvenamumo dažnis

PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai.



5 pav. Bendro išgyvenamumo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klininius duomenis

* Įvertinta nepriklausomo vertinimo komiteto.

CNS – centrinė nervų sistema; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; n – pacientų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

aminotransferazės aktyvumas (10,6 proc.), neutropenija (5,3 proc.) bei kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (4,0 proc.).

DISKUSIJA

ALEX yra pirmasis ir didžiausias pasaulinis atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame lygintas pirmos eilės gydymas naujos kartos ALK TKI ir krizotinibu. Remiantis tyrimo rezultatais, naujos kartos ALK TKI užtikrino ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo ir geresnį bendrą išgyvenamumą. Pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV, stebėtas žymiai geresnis išgyvenamumas be ligos progresavimo skiriant gydymą alektinibu, palyginti su krizotinibu (RS – 0,43, 95 proc. PI – 0,32–0,58; bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai – 34,8 mėn. ir 10,9 mėn.) [10]. Šie tyrimo rezultatai patvirtina tarptautinių gydymo gairių rekomendacijas skirti naujos kartos ALK TKI kaip pirmos eilės gydymą sergantiesiems pažengusiu anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV, o alektinibas – rekomenduojamas pasirinkimas [11, 12]. ALEX tyrimo metu nustatyta 10,9 mėn. krizotinibo grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinka kitų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų duomenis: III fazės PROFILE 1014 klinikiname tyrime, kuriame lygintas krizotinibo ir chemoterapijos derinio veiksmingumas, vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo, vartojant krizotinibą, buvo 10,9 mėn. [15]; III fazės ALTA-1L tyrimo duomenimis, pirmos eilės gydymui taikant krizotinibą, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 9,2 mėn. [16].

Atlikti klinikiniai tyrimai su kitais naujos kartos ALK TKI, skiriant juos kaip pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems ALK teigiamu NSLPV, taip pat parodė geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija arba krizotinibu. III fazės ASCEND-4 tyrime, kuriame lygintas gydymas ceritinibu ir chemoterapija platinos pagrindu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo atitinkamai 16,6 mėn. (95 proc. PI – 12,6–27,2) ir 8,1 mėn. (95 proc. PI – 5,8–11,1) [17]. ALTA-1L tyrime, kuriame brigatinibas lygintas su krizotinibu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana brigatinibo grupėje buvo 29,4 mėn. (95 proc. PI – 21,2, viršutinė reikšmė nepasiekta) [16].

ALEX tyrime, po vidutinės 48,2 mėn. išgyvenamumo stebėsenos trukmės, bendro išgyvenamumo mediana alektinibo grupėje nepasiekta, o skiriant krizotinibą – 57,4 mėn. (stratifikuotas RS – 0,67, 95 proc. PI – 0,46–0,98). Stebėtas kliniškai reikšmingas 17 proc. penkerių metų bendro išgyvenamumo dažnio skirtumas – 62,5 proc. alektinibo grupėje, palyginti su 45,5 proc. krizotinibo grupėje (3 pav.) [10]. PROFILE 1014 klinikinio tyrimo duomenimis, ketverių metų bendro išgyvenamumo dažnis (56,6 proc.) [15] siek tiek didesnis nei nurodyta ALEX tyrimo krizotinibo

grupėje (51,2 proc.). Šį nedidelį skirtumą galima paaiškinti didesniu CNS metastazių dažniu prieš gydymo pradžią ALEX tyrime ir PROFILE 1014 tyrimo sąlyga, kad jame galėjo dalyvauti tik pacientai, kurių smegenų metastazės jau buvo gydytos.

Pasireiškus ligos progresavimui arba simptomų pablogėjimui, ALK TKI skirti didesnei daliai pacientų krizotinibo grupėje (53,5 proc.), palyginti su alektinibo grupe (38,1 proc.). Chemoterapija pemetreksedo pagrindu dažniau skirta alektinibo grupėje (26,2 proc.), palyginti su krizotinibo grupe (11,4 proc.). Šie duomenys rodo didesnę galimybę taikyti patvirtintus ir eksperimentinius ALK TKI po krizotinibo skyrimo, palyginti su alektinibu, ypač ALEX tyrimo laikotarpiu [10]. Naujos kartos ALK TKI taikymas kaip gelbėjimo terapija yra įmanomas, tačiau jų poveikis bendram išgyvenamumui išlieka nepakankamai aiškus. II fazės lorlatinibo registracijos tyrime išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana nepasiekta pacientams, kuriems ankstesnis gydymas krizotinibu buvo neveiksmingas, o pacientams, kuriems du arba daugiau ALK TKI buvo neveiksmingi, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėn. [18].

Atnaujintoje ALEX duomenų analizėje, kai vidutinė gydymo alektinibu trukmė buvo beveik tris kartus ilgesnė nei krizotinibo, naujų saugumo signalų nenustatyta. Po vidutinio 48,2 mėn. stebėsenos laikotarpio alektinibo saugumo profilis išliko toks pat kaip ankstesniu duomenų vertinimo metu [13, 14]. ALTA-1L tyrimo metu, praėjus 24,9 mėn. stebėsenos laikotarpiui, dėl nepageidaujamų reakcijų dažnio vaistų dozės mažinimo prireikė 20,4 proc. alektinibo grupės pacientų, palyginti su 38 proc. brigatinibo grupėje [16].

APIBENDRINIMAS

Galutiniai ALEX tyrimo išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys patvirtina didesnę alektinibo veiksmingumą tiek sisteminiu, tiek CNS lygmeniu, palyginti su krizotinibu, ypač pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV. Po penkerių metų stebėtas kliniškai reikšmingas bendro išgyvenamumo skirtumas, įrodantis alektinibo naudą, o naujų saugumo signalų nenustatyta. Eksperimentinė ALEX tyrimo grupė parodė precedento neturintį bendro išgyvenamumo pagerėjimą, skiriant naujos kartos ALK TKI alektinibą pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV.

M-LT-00001541

LITERATŪRA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209–49.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(5):584–94.
3. Belaroussi Y, Bouteiller F, Bellera C, Pasquier D, Perol

- M, Debieuvre D, et al.** Survival outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving chemotherapy or immunotherapy as first-line in a real-life setting. *Sci Rep.* 2023; 13(1):9584.
4. **Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q.** The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019; 4:61.
 5. **Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.** Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448(7153):561–6.
 6. **Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR.** ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(12):1450–4.
 7. **Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F.** ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(2):300–6.
 8. **Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT.** Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov.* 2017; 7(2):137–55.
 9. **Luo Y, Zhang Z, Guo X, Tang X, Li S, Gong G, et al.** Comparative safety of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced anaplastic lymphoma kinase-mutated non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Lung cancer.* 2023; 184:107319.
 10. **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):1056–64.
 11. **Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al.** Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(4):iv192–237.
 12. **Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al.** Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(4):249–74.
 13. **Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al.** Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–38.
 14. **Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al.** Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(7):1233–43.
 15. **Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, 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.
 16. **Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al.** Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2027–39.
 17. **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):917–29.
 18. **Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, et al.** ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(16):1370–9.