

Galutiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo ir atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys gydant anksčiau negydytą išplitusį ALK teigiamą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį: ALEX tyrimo rezultatai

FINAL PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND UPDATED OVERALL SURVIVAL DATA FOR TREATMENT-NAIVE ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: ALEX STUDY RESULTS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija iš esmės pakeitė anaplastinės limfomos kinazei (ALK) teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo standartą, o pirmos eilės gydymo pagrindą sudaro tirozino kinazės inhibitoriai (TKI). Daugiacentrio III fazės ALEX tyrimo duomenys, gauti po 48,2 mėn. stebėsenos medianos, patvirtino statistiškai reikšmingą alektinibo pranašumą, palyginti su pirmosios kartos TKI krizotinibu. Galutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana alektinibo grupėje siekė 34,8 mėn., o krizotinibo grupėje – 10,9 mėn. Be sisteminio veiksmingumo, alektinibas pasižymi reikšmingu intrakranijiniu aktyvumu. Realios klinikinės praktikos duomenys rodo didelį veiksmingumą kontroliuojant tiek simptomus sukeliančias, tiek nesukeliančias centrinės nervų sistemos (CNS) metastazes. Šie duomenys patvirtina, kad alektinibas yra vienas palankiausių pirmos eilės gydymo pasirinkimų ALK teigiamu NSLPV sergantiems pacientams, nes užtikrina ilgalaikę ligos kontrolę ir geresnes išgyvenamumo baigtis.

Reikšminiai žodžiai: alektinibas, ALK, ALEX klinikinis tyrimas, bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Summary. Targeted therapy has fundamentally transformed the treatment paradigm of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), establishing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as the standard of care in the first-line setting. Data from the multicentric, phase III ALEX trial, with a median follow-up of 48.2 months, demonstrated a statistically significant superiority of alectinib over the first-generation TKI crizotinib. The median progression-free survival was 34.8 months in the alectinib group compared with 10.9 months in the crizotinib group. In addition to its systemic efficacy, alectinib exhibits substantial intracranial activity. Real-world evidence indicates high effectiveness in controlling both asymptomatic and symptomatic central nervous system (CNS) metastases. These findings support alectinib as one of the optimal first-line treatment options for ALK-positive NSCLC, ensuring durable disease control and improved survival outcomes.

Keywords: alectinib, ALK, ALEX clinical trial, overall survival, progression-free survival, non-small cell lung cancer.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1894>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka vienu svarbiausių pasaulinės onkologijos iššūkių ir pagrindine su vėžiu susijusio mirtingumo priežastimi pasaulyje. Remiantis prognozėmis, iki 2035 m. metinis mirtingumas nuo šios ligos gali siekti 3 mln. atvejų. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) yra vyraujanti ligos forma, sudaranti apie 85 proc. visų diagnozuojamų plaučių vėžio atvejų [1]. Nors istoriškai išgyvenamumo rodikliai ilgą laiką

buvo nepalankūs, per pastarąjį dešimtmetį NSLPV gydymo strategija iš esmės pasikeitė: nuo standartizuotos chemoterapijos pereita prie tikslinės (taikinių) terapijos.

Molekulinės genetikos pažanga leido identifikuoti specifines onkogenines aberacijas, tarp kurių viena kliniškai reikšmingiausių – anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokacija. Ji nustatoma maždaug 5 proc. NSLPV sergančių pacientų. Ši genetinė

aberracija dažniausiai aptinkama adenokarcinomos histologinio varianto atveju ir tik apie 3 proc. pacientų, sergančių plokščiųjų ląstelių karcinoma. ALK translokacijos identifikavimas tapo reikšmingu šiuolaikinės onkologijos pokyčiu, sudariusiu prielaidas taikyti selektyvų tikslinį gydymą ir pagerinti pacientų išgyvenamumo rodiklius [2].

Taikinių terapija iš esmės pakeitė ALK teigiamo NSPLV gydymo principus. Nustačius ALK geno translokaciją, pirmos eilės gydymas – tirozino kinazės inhibitoriai (TKI), selektyviai slopinantys ALK aktyvumą ir trikdančys onkogeninį signalų perdavimą ląstelėje. Pirmosios kartos TKI krizotinibas buvo pirmasis šios grupės preparatas, taikytas kaip pirmos eilės gydymo standartas [3]. Jo pranašumas, palyginti su standartinė chemoterapija platinos ir pemetreksedo deriniu, įrodytas III fazės klinikiniame tyrime PROFILE 1014. Šiame tyrime krizotinibu gydytiems pacientams nustatyta statistiškai reikšmingai ilgesnė išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) mediana – 10,9 mėn., palyginti su 7,0 mėn. chemoterapijos grupėje [4]. Vis dėlto, nepaisant krizotinibo veiksmingumo, daugumai pacientų liga ilgainiui progresuoja dėl įgytų atsparumo mechanizmų arba nepakankamo vaisto prasiskverbimo per hematoencefalinį barjerą.

Šiame straipsnyje apžvelgiami galutiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo ir atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys gydant anksčiau negydytą išplitusį ALK teigiamą NSPLV, remiantis ALEX klinikinio tyrimo rezultatais [5].

KLINIKINIO TYRIMO ALEX KONCEPCIJA, PAGRINDINIAI TIKSLAI IR REZULTATAI

Klinikinis tyrimas ALEX – tai randomizuotas daugiacentris III fazės tyrimas, kuriuo siekta palyginti antrosios kartos TKI alektinibo ir pirmosios kartos standarto krizotinibo veiksmingumą bei saugumą gydant anksčiau negydytus pacientus, sergančius išplitusiu ALK teigiamu NSPLV. Tyrime dalyvavo 303 pacientai, kuriems ALK translokacija navikiniame audinyje patvirtinta standartizuotu imunohistocheminiu tyrimu. Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į alektinibo (600 mg du kartus per parą) arba krizotinibo (250 mg du kartus per parą) grupes santykiu 1:1. Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti IBLP, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį (OAD), intrakranijinį veiksmingumą ir bendrąjį išgyvenamumą (BI). Galutiniai šio tyrimo duomenys parodė reikšmingą alektinibo pranašumą: IBLP mediana siekė 34,8 mėn., palyginti su 10,9 mėn. krizotinibo grupėje, o penkerių metų pa-

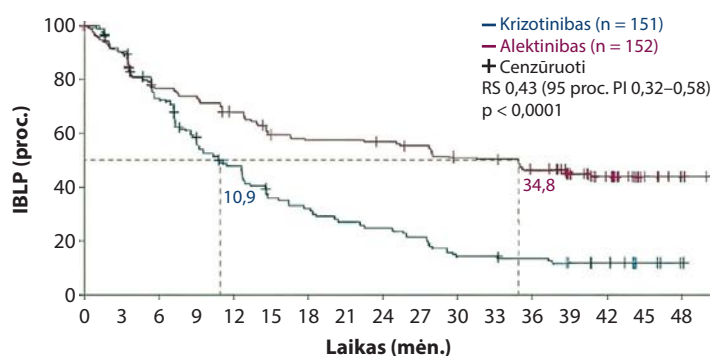
cientų BI buvo 62,5 proc. Be to, alektinibas reikšmingai mažino metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS) riziką, todėl tapo pirmos eilės gydymo standartu šioje pacientų grupėje.

GALUTINIAI IŠGYVENAMUMO BE LIGOS PROGRESAVIMO DUOMENYS

Galutiniai IBLP rezultatai pateikiami remiantis 2018 m. lapkričio 30 d. duomenų analize. Tyrėjų vertinto IBLP stebėsenos trukmės mediana (laikotarpis nuo atsitiktinės atrankos iki paskutinio stebėsenos vizito) alektinibo grupėje siekė 37,8 mėn. (svyravimo ribos – 0,5–50,7 mėn.), o krizotinibo grupėje – 23,0 mėn. (svyravimo ribos – 0,3–49,8 mėn.). Iš viso užregistruoti 203 ligos progresavimo (LP) arba mirties atvejai: 81 iš 152 pacientų (53,3 proc.) alektinibo grupėje ir 122 iš 151 (80,8 proc.) krizotinibo grupėje. Remiantis tyrėjų vertinimu, alektinibu gydytų pacientų IBLP buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis, palyginti su krizotinibo grupe (stratifikuotas rizikos santykis (RS) – 0,43; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,32–0,58) (1 pav.). IBLP mediana alektinibo grupėje siekė 34,8 mėn. (95 proc. PI – 17,7–neįvertinama (NĮ)), o krizotinibo grupėje – 10,9 mėn. (95 proc. PI – 9,1–12,9).

Alektinibo nauda IBLP atžvilgiu išliko nepriklausomai nuo to, ar tyrimo pradžioje buvo CNS metastazių. Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje patvirtintos CNS metastazės, IBLP mediana alektinibo grupėje (n = 64) buvo 25,4 mėn. (95 proc. PI – 9,2–NĮ), o krizotinibo grupėje (n = 58) – vos 7,4 mėn. (95 proc. PI – 6,6–9,6; RS – 0,37; 95 proc. PI – 0,23–0,58). Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje CNS metastazių nenustatyta, IBLP mediana alektinibo grupėje (n = 88) siekė net 38,6 mėn. (95 proc. PI – 22,4–NĮ), 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).

Ketinamos gydyti populiacijos analizė parodė, kad



Rizikos grupės pacientų skaičius

Alektinibas	152	135	113	109	88	64	81	81	79	76	68	69	61	49	39	14	3
Krizotinibas	151	132	104	83	65	48	43	36	29	29	19	19	17	13	11	6	NE

1 pav. Kaplan-Meierio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės

IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; n – pacientų skaičius; NĮ – neįvertinama; PI – pasikliautinis intervalas; p – statistinio patikimumo lygmuo; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

1–4 metų IBLP rodikliai alektinibo grupėje buvo nuosekliai aukštesni: po ketverių metų net 43,7 proc. alektinibu gydytų pacientų liga nebuvo progresavusi. Be to, šis išgyvenamumo pranašumas alektinibo grupėje stebėtas nepriklausomai nuo pradinių CNS metastazių būklės (2 pav.).

ATNAUJINTI BENDROJO IŠGYVENAMUMO DUOMENYS

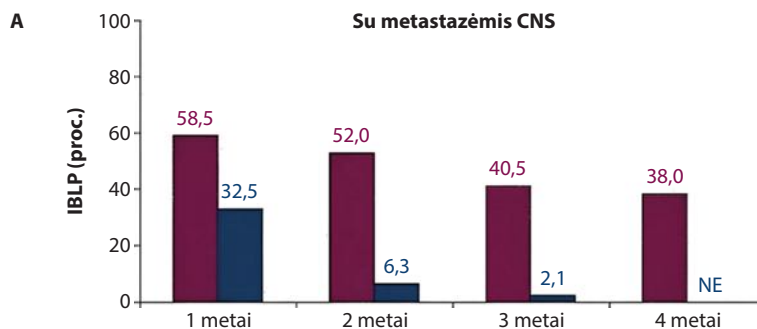
Atnaujinti BI rezultatai pateikiami remiantis 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų analize, kuri apima papildomą 12 mėn. stebėsenos laikotarpį po galutinės IBLP duomenų analizės. BI stebėsenos trukmės mediana alektinibo grupėje siekė 48,2 mėn. (svyravimo ribos – 0,5–62,7 mėn.), o krizotinibo grupėje – 23,3 mėn. (svyravimo ribos – 0,3–60,6 mėn.). Iš viso per šį laikotarpį mirė 113 pacientų: 51 iš 152 (33,6 proc.) alektinibo grupėje ir 62 iš 151 (41,1 proc.) krizotinibo grupėje.

Nors BI duomenys vis dar nelaikomi galutiniais (užregistruota 37 proc. reikalingų įvykių), stebimas akivaizdus alektinibo pranašumas (stratifikuotas RS – 0,67; 95 proc. PI – 0,46–0,98). BI mediana alektinibo grupėje dar nebuvo pasiekta (NP), o krizotinibo grupėje siekė 57,4 mėn. (95 proc. PI – 34,6–NP). Penkerių metų BI rodiklis alektinibo grupėje sudarė net 62,5 proc. (95 proc. PI – 54,3–70,8 proc.), palyginti su 45,5 proc. (95 proc. PI – 33,6–57,4 proc.) krizotinibo grupėje (3 pav.). Atliekant duomenų analizę, pradiniu tyrimo gydymu vis dar buvo gydomi 53 pacientai (34,9 proc.) alektinibo grupėje ir 13 pacientų (8,6 proc.) krizotinibo grupėje.

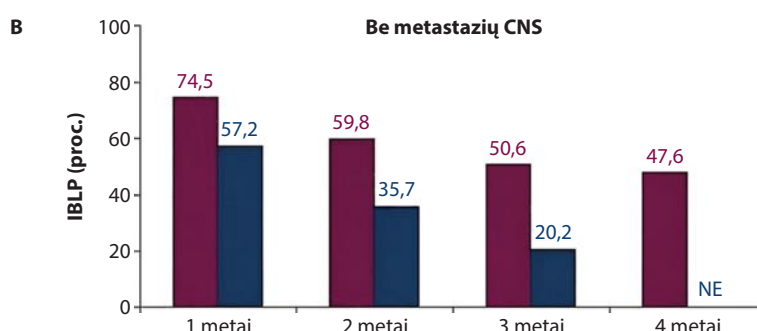
Alektinibo teikiama BI nauda stebėta įvairiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant tuos, kuriems tyrimo pradžioje nustatytos CNS metastazės (RS – 0,58; 95 proc. PI – 0,34–1,00; 50,0 proc. įvykių), ir pacientus be CNS metastazių (RS – 0,76; 95 proc. PI – 0,45–1,26; 35,5 proc. įvykių).

VĖLESNIS GYDYMAS ESANT LIGOS PROGRESAVIMUI

Iš viso 21 pacientas mirė nepasireiškus ligos progresavimui ir neskyrus jokio vėlesnio gydymo. Remiantis 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų analize, ligos progresavimą (įskaitant simptominių pablogėjimą) patyrė 84 pacientai alektinibo grupėje ir 114 pacientų krizotinibo grupėje. Vėlesnis gydymas skirtas atitinkamai 51 iš 84 (60,7 proc.) ir 72 iš 114 (63,2 proc.) šių pacientų. Verti-



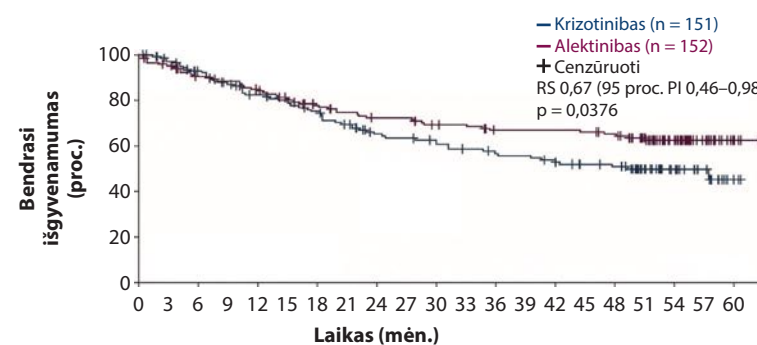
Rizikos grupės pacientų skaičius				
Alektinibas	36	32	24	1
Krizotinibas	17	3	1	NE



Rizikos grupės pacientų skaičius				
Alektinibas	62	47	37	2
Krizotinibas	48	30	16	NE

2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal CNS metastazes: A – su metastazėmis CNS; B – be metastazių CNS

CNS – centrinė nervų sistema; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; proc. – procentai.



Rizikos grupės pacientų skaičius																					
Alektinibas	152	142	131	127	120	111	103	98	94	94	88	67	81	81	81	80	77	62	46	23	8
Krizotinibas	151	141	128	116	104	100	93	84	73	71	67	63	60	59	55	51	48	35	18	12	3

3 pav. Kaplano-Mejerio bendrojo išgyvenamumo kreivės

n – pacientų skaičius; NJ – neįvertinama; p – statistinio patikimumo lygmuo; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

nant tolesnės eilės tikslinę terapiją, naujos kartos ALK TKI paskirti 32 iš 84 pacientų (38,1 proc.), kuriems liga progresavo po gydymo alektinibu, ir 61 iš 114 pacientų (53,5 proc.), kuriems liga progresavo po gydymo krizotinibu:

- Alektinibo grupėje pacientams dažniausiai skirti šie tolesnės eilės ALK TKI: krizotinibas (13,1 proc.), lorlatinibas (13,1 proc.), brigatinibas (9,5 proc.) ir ceritinibas (8,3 proc.).

- Krizotinibo grupėje dažniausiai skirti preparatai buvo ceritinibas (21,1 proc.), alektinibas (21,1 proc.), brigatinibas (9,6 proc.) ir lorlatinibas (8,8 proc.).

Chemoterapija pemetreksedu po ligos progresavimo nustatymo taikyta atitinkamai 22 iš 84 (26,2 proc.) alektinibo grupės ir 13 iš 114 (11,4 proc.) krizotinibo grupės pacientų. Svarbu pažymėti, kad tyrime nerinkta išsami informacija apie tai, ar pemetreksedas skirtas kaip platinos dupletu, ar kaip palaikomojo gydymo dalis, taip pat ar kartu tęstas gydymas TKI. Iš pacientų, kuriems po ligos progresavimo skirtas vėlesnis priešvėžinis gydymas, daugiau nei vieną papildomą gydymo eilę gavo 15,7 proc. (iš 51) alektinibo grupės ir 11,1 proc. (iš 72) krizotinibo grupės tiriamųjų.

Analizuojant pacientų, kurie mirė (51 alektinibo grupėje ir 62 krizotinibo grupėje), duomenis, tolesnis gydymas skirtas atitinkamai 31 iš 51 (60,8 proc.) ir 31 iš 62 (50,0 proc.) pacientų (2 lentelė). Naujos kartos ALK TKI gavo 18 iš 51 (35,3 proc.) mirusio alektinibo grupės paciento ir 23 iš 62 (37,1 proc.) mirusių krizotinibo grupės pacientų:

- Mirusiems alektinibo grupės pacientams dažniausiai skirtas krizotinibas (15,7 proc.), lorlatinibas (13,7 proc.), ceritinibas (11,8 proc.) ir brigatinibas (5,9 proc.).
- Mirusiems krizotinibo grupės pacientams dažniausiai skirtas ceritinibas (22,6 proc.), alektinibas (9,7 proc.), brigatinibas (9,7 proc.) ir lorlatinibas (8,1 proc.).

Vėlesnis gydymas pemetreksedu mirusių pacientų populiacijoje skirtas atitinkamai 19 iš 51 (37,3 proc.) alektinibo grupės tiriamųjų ir 8 iš 62 (12,9 proc.) krizotinibo grupės tiriamųjų.

SAUGUMAS

Remiantis 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų analize, gydymo trukmės mediana alektinibo grupėje siekė 28,1 mėn., o krizotinibo grupėje – 10,8 mėn. Abiejose tiriamųjų grupėse užregistruota panaši dalis pacientų, patyrusių 3–5 laipsnio nepageidaujamas reakcijas (NR) (atitinkamai – 52,0 proc. ir 56,3 proc.). Reikšmingai nesiskyrė ir NR, dėl kurių reikėjo mažinti vaisto dozę (20,4 proc. alektinibo ir 19,9 proc. krizotinibo grupėse), laikinai nutraukti vaisto vartojimą (26,3 proc. ir 26,5 proc.) arba visiškai nutraukti gydymą (14,5 proc. ir 14,6 proc.). Vertinant sunkius (trečio arba aukštesnio laipsnio) NR, alektinibo grupėje dažniausiai nustatyta anemija (5,9 proc.), padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas (5,3 proc.), padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) (4,6 proc.) aktyvumas ir pneumonija (4,6 proc.). Krizotinibo grupėje dažniausiai nustatytas padidėjęs ALT (15,9 proc.) ir AST (10,6 proc.) aktyvumas, neutropenija (5,3 proc.) ir padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje (4,0 proc.) (1 lentelė).

1 lentelė. Trečio ir aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos

Pacientai, kuriems pasireiškė NR, n (proc.)	Alektinibas (n = 152)	Krizotinibas (n = 151)
Bendras pacientų, kuriems pasireiškė trečio arba aukštesnio laipsnio NR, skaičius	79 (52,0)	85 (56,3)
Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis	7 (4,6)	24 (15,9)
Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis	8 (5,3)	16 (10,6)
Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje	5 (3,3)	6 (4,0)
Anemija	9 (5,9)	1 (0,7)
Pneumonija	7 (4,6)	3 (2,0)
Neutropenija	0	8 (5,3)
Plaučių embolija	2 (1,3)	5 (3,3)
Šlapimo takų infekcija	6 (3,9)	1 (0,7)
Hiponatremija	3 (2,0)	4 (2,6)
Pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas	1 (0,7)	5 (3,3)
Pykinimas	1 (0,7)	5 (3,3)
Hipokalemija	4 (2,6)	1 (0,7)
Vėmimas	0	5 (3,3)
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	4 (2,6)	0
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	0	4 (2,6)
Viduriavimas	1 (0,7)	3 (2,0)
Ūminis inkstų pažeidimas	4 (2,6)	0
Pneumonitas	0	3 (2,0)
Išbėrimas	3 (2,0)	0
Giliųjų venų trombozė	0	3 (2,0)
Nugaros skausmas	3 (2,0)	0

N – bendras pacientų skaičius grupėje; n – pacientų, kuriems pasireiškė konkreči nepageidaujama reakcija, skaičius; NR – nepageidaujamos reakcijos; proc. – procentai.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant galima teigti, kad alektinibas suteikia reikšmingą ir ilgalaikę klinikinę naudą pacientams, sergantiems išplitusiu ALK teigiamu NSLPV. Galutiniai ALEX tyrimo rezultatai, kai stebėsenos mediana siekė 48,2 mėn., parodė aiškų alektinibo pranašumą, palyginti su krizotinibu: IBLP mediana buvo 34,8 mėn., o krizotinibo grupėje – 10,9 mėn. Šis pranašumas atsispindėjo ir BI rodikliuose – penkerių metų išgyvenamumas atitinkamai siekė 62,5 proc. ir 45,5 proc. Alektinibo grupėje taip pat nustatyta reikšmingai ilgesnė gydymo trukmės mediana (28,1 mėn., palyginti su 10,8 mėn.), rodanti patikimesnę ligos kontrolę.

Svarbus alektinibo pranašumas – išskirtinis intrakranijinis aktyvumas. Realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad veiksmingas atsakas pasiekiamas tiek esant simptomus sukeliančioms, tiek nesukeliančioms CNS metastazėms. Šie rezultatai patvirtina,

Farmakoterapija

kad alektinibas yra saugus ir itin veiksmingas pirmos eilės gydymo standartas, reikšmingai keičiantis ALK teigiamo NSLPV eigą ir gerinantis ilgalaikę pacientų prognozę.

M-LT-00001672

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. **Golding B, Luu A, Jones R, Vilorio-Petit AM.** The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer.* 2018;17(1):52.
3. **Spagnuolo A, Maione P, Gridelli C.** Evolution in the treatment landscape of non-small cell lung cancer with ALK gene alterations: from the first- to third-generation of ALK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018;23(3):231–41.
4. **Noonan SA, Camidge DR.** PROFILE 1014: lessons for the new era of lung cancer clinical research. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 ;4(5):642–8..
5. **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.