

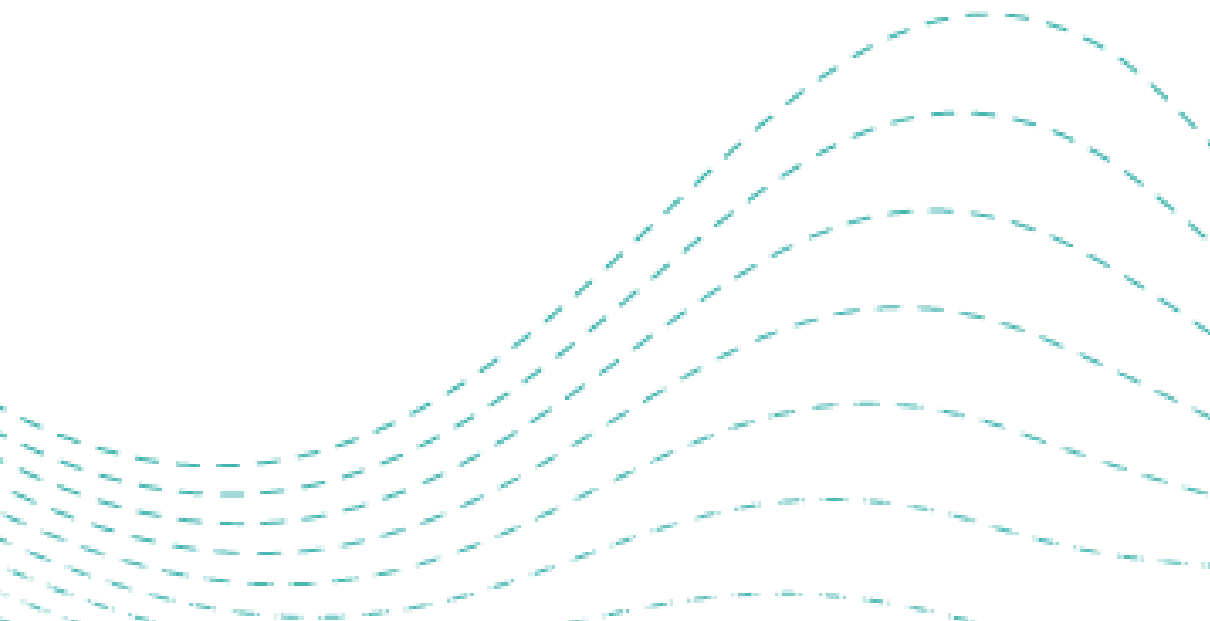


CAPÍTULO 29

Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al*; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-76.

por **Guilherme Harada**

Oncologista clínico e coordenador de Pesquisa Clínica em Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo; atuou como advanced Oncology fellow no Early Drug Development Service do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em Nova Iorque (Estados Unidos)



ABSTRACT

BACKGROUND

Platinum-based chemotherapy is the recommended adjuvant treatment for patients with resectable, ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Data on the efficacy and safety of adjuvant alectinib as compared with chemotherapy in patients with resected ALK-positive NSCLC are lacking.

METHODS

We conducted a global, phase III, open-label, randomized trial in which patients with completely resected, ALK-positive NSCLC of stage IB (tumors ≥ 4 cm), II, or IIIA (as classified according to the 7th edition of the Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer and Union for International Cancer Control) were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive oral alectinib (600mg twice daily) for 24 months or intravenous platinum-based chemotherapy in four 21-day cycles. The primary end point was disease-free survival, tested hierarchically among patients with stage II or IIIA disease and then in the intention-to-treat population. Other end points included central nervous system (CNS) disease-free survival, overall survival, and safety.

RESULTS

In total, 257 patients were randomly assigned to receive alectinib (130 patients) or chemotherapy (127 patients). The percentage of patients alive and disease-free at two years was 93.8% in the alectinib group and 63% in the chemotherapy group among patients with stage II or IIIA disease (hazard ratio for disease recurrence or death, 0.24; 95% CI; 0.13-0.45; $p < 0.001$) and 93.6% and 63.7%, respectively, in the intention-to-treat population (hazard ratio, 0.24; 95% CI; 0.13-0.43; $p < 0.001$). Alectinib was associated with a clinically meaningful benefit with respect to CNS disease-free survival as compared with chemotherapy (hazard ratio for CNS disease recurrence or death, 0.22; 95% CI; 0.08-0.58). Data for overall survival were immature. No unexpected safety findings were observed.

CONCLUSIONS

Among patients with resected ALK-positive NSCLC of stage IB, II, or IIIA, adjuvant alectinib significantly improved disease-free survival as compared with platinum-based chemotherapy.

ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo ALINA é um marco importante na avaliação de eficácia e segurança do alectinibe como terapia adjuvante. Com uma mediana de seguimento de aproximadamente 28 meses, o uso de alectinibe resultou em um aumento de SLD tanto na população com estádios II a IIIA quanto na população ITT. Embora esses resultados possam parecer previsíveis com os dados de alectinibe no cenário metastático, eles devem ser considerados altamente significativos, dada a magnitude do benefício apresentado¹. Importantes questionamentos surgem ao analisar o estudo com detalhes e, principalmente, quando seu desenho é comparado ao estudo ADAURA², o primeiro estudo fase III com uma terapia-alvo (anti-EGFR) no cenário adjuvante em câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

O primeiro ponto debatível é a randomização de pacientes com quimioterapia. Diferentemente do estudo ADAURA, no qual os pacientes poderiam ou não ter recebido quimioterapia adjuvante e eram randomizados para osimertinibe ou placebo, no estudo ALINA os pacientes foram randomizados para alectinibe ou quimioterapia, omitindo assim a opção de quimioterapia para pacientes que recebessem terapia-alvo^{1,2}. É importante salientar o ganho já bem estabelecido de 5% de sobrevida global (SG) com quimioterapia adjuvante em CPNPC³. No entanto, o real impacto da quimioterapia nos pacientes com fusão de ALK é incerto. Além disso, com tratamentos altamente eficazes utilizados no cenário adjuvante, o papel de quimioterapia adjuvante nos pacientes com alterações acionáveis guiadoras pode ser debatido.

Outro importante ponto a se discutir é a duração da terapia-alvo adjuvante. O uso de osimertinibe no estudo ADAURA foi estabelecido em três anos, enquanto, no estudo ALINA, o uso de alectinibe foi de dois anos^{1,2}. É necessário avaliar se o tratamento com terapia-alvo pode resultar em um controle de doença que se traduz em chance de cura e em ganho de SG mesmo após a descontinuação do tratamento ou se esses tratamentos devem ser administrados por um período mais longo, uma vez que podem não ser capazes de erradicar a doença micrometastática.

Vale ressaltar que a SG é um desfecho crítico no cenário adjuvante e o acesso à terapia-alvo no momento da progressão do grupo controle é fundamental para a análise adequada desse desfecho. No estudo ALINA, a escolha de tratamento após a recorrência da doença foi a critério dos investigadores e o estudo não possuía *crossover*¹. Personalizar a duração do tratamento de acordo com o risco de recorrência da doença pode ser uma estratégia a ser explorada, por exemplo, com o uso de DNA tumoral circulante (ctDNA) após a cirurgia.

Por fim, deve-se discutir as toxicidades, inclusive financeiras, associadas a tratamentos adjuvantes, visto que parte dos pacientes estarão potencialmente curados com a cirurgia. Dessa forma, com o uso prolongado de terapias-alvo adjuvantes, é fundamental a avaliação de desfechos centrados no paciente, pois mesmo toxicidades de graus leves, se mantidas por um longo período, podem impactar a qualidade de vida dos pacientes. É crucial enfatizarmos que a toxicidade financeira desses tratamentos é algo a ser debatido também. Essa análise é ainda mais crítica devido à dificuldade de acesso no Brasil, onde nenhum inibidor de ALK está aprovado no serviço público, mesmo no cenário avançado.

MENSAGEM FINAL

ALINA é o primeiro e único estudo de fase III positivo de um inibidor de tirosina-quinase em CPNPC ressecado com fusão de ALK. O estudo demonstrou que o tratamento com alectinibe reduziu significativamente o risco de recorrência ou de óbito em 76%. Dada a alta propensão de metástases cerebrais em tumores ALK positivo, é importante destacar também a redução em 78% da SLD em SNC. A segurança e a tolerabilidade do alectinibe foram consistentes com as observadas em ensaios clínicos anteriores.

Este estudo mudou o padrão de tratamento ao estabelecer o alectinibe como o primeiro inibidor de ALK para pacientes com CPNPC ressecado ALK positivo, nos estádios IB a IIIA. Ao demonstrar um ganho substancial de SLD e uma redução significativa no risco de recorrência, inclusive em SNC, o alectinibe representa uma nova e eficaz estratégia para o tratamento adjuvante desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al*; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265-76.
2. Wu YL, Tsuboi M, He J *et al*; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
3. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.