

Herausforderung Lungenkrebspatienten

Fortgeschrittenes ALK-positives NSCLC mit Hirnmetastasen

Das ALK-positive NSCLC ist im fortgeschrittenen Stadium häufig mit Hirnmetastasen assoziiert. Mit spezifischen ALK-Inhibitoren sind neuartige Behandlungsmöglichkeiten verfügbar, welche zu einer Verbesserung der Prognose beitragen können.

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) macht 75% aller Bronchialkarzinome aus. Die tumorerzeugenden Prozesse werden häufig durch krankheitsrelevante Kinasen hervorgerufen. In einer Untergruppe von NSCLC-Patienten (ca. 5%) ist das Gen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) rearrangiert, was zu einer konstitutiven Aktivierung der Kinase und letztlich zur Entstehung von Tumoren führt (1-3). Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC treten verbreitet Metastasen im zentralen Nervensystem auf. Da Hirnmetastasen mit vielen Komplikationen wie neurokognitiven, psychologischen und physiologischen Beeinträchtigungen sowie schwerwiegenden Begleiterkrankungen und einer verringerten Lebenserwartung im Zusammenhang stehen, ist die Prävention und Kontrolle dieser Metastasen zu einem wichtigen therapeutischen Anliegen geworden (4).

ALK-Inhibitoren als neue Therapieoptionen

In den letzten Jahren wurden neue und wirksame ALK-Inhibitoren entwickelt, welche klassischerweise durch ATP-kompetitive Mechanismen den ALK-Signalweg beeinträchtigen (5). Die drei ALK-Inhibitoren Crizotinib, Alectinib und Ceritinib liefern derzeit die vielversprechendsten Ergebnisse bei der Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten und zeigen zudem ein Ansprechen bei Hirnmetastasen (6-8). Crizotinib ist der erste und bislang einzige ALK-Inhibitor, der in der Schweiz für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem ALK-positivem NSCLC zugelassen ist.

Crizotinib

In einer kürzlich veröffentlichten grossen retrospektiven Analyse der Zulassungs-

studien PROFILE 1005 (Phase II) und 1007 (Phase III: Crizotinib versus Docetaxel oder Pemetrexed/Platin bei vorbehandelten Patienten), wurden Daten von insgesamt 888 ALK-positiven NSCLC-Patienten untersucht, die mit Crizotinib behandelt wurden. Diese Analyse ist die bisher umfangreichste Untersuchung der Wirksamkeit eines TKI bei Hirnmetastasen in ALK-positivem NSCLC. Crizotinib führte bei Patienten mit unbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen zu einer intrakraniellen Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) von 56%, welche mit der systemischen DCR von 63% vergleichbar ist. Die mediane Zeit bis zur intrakraniellen Progression (time to progression, TTP) lag in dieser Patientengruppe bei 7 Monaten. Bei Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen lagen die intrakranielle DCR unter Crizotinibbehandlung bei 62%, die systemische DCR bei 65% und die intrakranielle TTP bei 13.2 Monaten. Von den Patienten, welche zu Beginn der Studie keine Hirnmetastasen aufwiesen, entwickelten 20% Hirnmetastasen [6].

Alectinib und Ceritinib

In einer Phase-I/II-Studie mit Alectinib bei Crizotinib-resistenten oder -intoleranten Patienten zeigten 55% (24 von 44 Patienten) ein objektives Ansprechen. Patienten, welche zu Beginn der Studie Hirnmetastasen aufwiesen, hatten ein ähnliches Ansprechen (52%, n=11 von 21) (7). Auch Ceritinib hat eine Wirksamkeit bei ALK-positiven NSCLC-Patienten gezeigt – unabhängig davon, ob die Patienten zuvor mit ALK-Inhibitoren behandelt worden sind oder nicht (9,10). Zudem hat Ceritinib in einer Phase I Studie in 14 Patienten eine Ansprechrate im Gehirn von 50% (7 Patienten) gezeigt, drei Patienten hatten eine Krankheitsstabilisierung im Gehirn (8).

Fazit

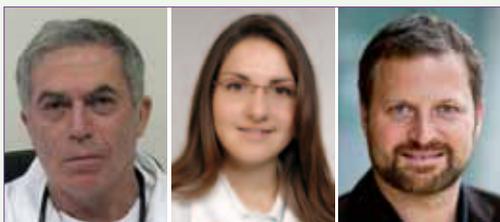
Hirnmetastasen sind häufig und stellen ein klinisches Problem bei NSCLC dar. Es wurde nun in einer umfangreichen retrospektiven Analyse gezeigt, dass Crizotinib neben der systemischen auch intrakranielle Wirksamkeit hat.

Neben dem bereits zugelassenen ALK-Inhibitor Crizotinib befinden sich weitere Substanzen in der klinischen Entwicklung, am weitesten fortgeschritten Alectinib und Ceritinib, die auch nach Therapieversagen von Crizotinib Wirksamkeit gezeigt haben (5).

Literatur:

1. Soda M, et al. (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153):561-566.
2. Rikova K, et al. (2007) Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 131(6):1190-1203.
3. Camidge DR & Doebele RC (2012) Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 9(5):268-277.
4. Guerin A, et al. (2015) Brain Metastases in Patients with ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Symptoms, Treatment Patterns and Economic Burden. *J Med Econ*:1-30.
5. Awad MM & Shaw AT (2014) ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol* 12(7):429-439.
6. Costa DB, et al. (2015) Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin. Oncol.* Published Ahead of Print on January 26, 2015 as 10.1200/JCO.2014.59.0539.
7. Gadgeel SM, et al. (2014) Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 15:1119-28.
8. Shaw A, et al. (2014) Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial. Society for Neuro-Oncology's (SNO) Annual Meeting Abstract BM-32
9. Shaw A, et al. (2014) Evaluation of Ceritinib-treated Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Brain Metastases in the ASCEND-1 Study. European Society of Medical Oncology (ESMO) Conference Poster 1293P.
10. Shaw A, et al. (2014). Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 370: 13 n:1189-1197

Die Fachinformation zu Crizotinib finden Sie auf Seite 29



Interview mit Prof. Lucio Crinò, Perugia, Dr. Alessandra Curioni-Fontecedro, Zürich, und Dr. Maximilian Hochmair, Wien

Sicht der Experten

? Was ist wichtig in Bezug auf Hirnmetastasen bei ALK-positivem NSCLC?

Prof. Crinò: 40-50% der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Krankheitsverlauf Hirnmetastasen. Korrekt behandelte Hirnmetastasen scheinen das Gesamtüberleben nicht negativ zu beeinflussen.

? Welche Behandlungsmethoden setzen Sie bei diesen Patienten ein?

Prof. Crinò: Bei symptomatischen Patienten prüfen wir üblicherweise eine Radiotherapie in Kombination mit einem ALK-Inhibitor, meistens Crizotinib. Bei asymptomatischen Patienten starten wir die Behandlung mit dem ALK-Inhibitor. In diesem Fall setzen wir Radiotherapie nur ein, wenn mit dem ALK-Inhibitor keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird.

? Welches sind die wichtigsten Erkenntnisse?

Prof. Crinò: Während dieser Studie konnten wir den Krankheitsverlauf von 888 Patienten analysieren, die mit Crizotinib behandelt wurden. Dabei haben wir zwischen Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen mit und ohne vorangegangene Radiotherapie unterschieden. Als letzte, und mit über 600 Patienten die grösste Gruppe, haben wir Patienten, die zu Beginn der Studie keine Hirnmetastasen aufwiesen, eingeschlossen. Obwohl Crizotinib wie auch andere TKIs die Blut-Hirn-Schranke eher schlecht passiert, konnten wir über alle Gruppen eine Ansprechrate von 20-25% beobachten. Ein Grund hierfür könnte eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke durch den Tumor sein oder eine durch andere Behandlungen verursachte erhöhte Durchlässigkeit der Barriere.

In einigen Fällen konnten wir sogar ein komplettes kraniales Ansprechen beobachten. Ich habe einen Patienten, der nach zwei Jahren Crizotinib-Therapie ein vollständiges kraniales und systemisches Ansprechen zeigt - und dies ohne Radiotherapie.

? Welchen Einfluss haben diese Daten auf das Management dieser Patientenpopulation?

Dr. Curioni-Fontecedro: Die Studie liefert uns viele Informationen dazu, wie wir bei ALK-positiven NSCLC-Patienten vorgehen sollen. Besonders bei Patienten mit Hirnmetastasen ist man bis jetzt davon ausgegangen, dass Crizotinib aufgrund der

relativ geringen Hirngängigkeit keine Option ist. Die Daten zeigen jedoch, dass diese Patienten durchaus auf eine solche Behandlung ansprechen, was sich auch mit meinen persönlichen klinischen Erfahrungen deckt. Des Weiteren ist basierend auf diesen Daten deutlich geworden, dass insbesondere bei asymptomatischen Patienten die Behandlung auch nach Progression fortgesetzt werden kann.

In der Schweiz haben wir die Möglichkeit, den ALK-Status von Adenokarzinom-Patienten routinemässig zu untersuchen. Basierend auf den neuen Daten können wir diese Patienten nun mit Crizotinib behandeln und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.

Dr. Hochmair: Die Analyse von Prof. Crinò hat sehr wertvolle Informationen für die tägliche Praxis geliefert. Sie hat bestätigt, dass Crizotinib auch intracerebral wirksam sein kann. Somit kann am Anfang der Erkrankung bei Vorliegen von Hirnmetastasen auf eine Radiotherapie verzichtet werden, was auf die Lebensqualität des Patienten einen sehr positiven Einfluss hat. Des Weiteren haben wir gesehen, dass Crizotinib bei ausgewählten Patienten mit der Radiotherapie kombiniert werden kann.

? Welches sind die wichtigsten Nebenwirkungen unter Crizotinib?

Prof. Crinò: Crizotinib ist erstaunlich gut verträglich, auch im Vergleich zu anderen TKIs. Es gibt Patienten, die über eine normale Lebensqualität berichten. Aus klinischer Sicht ist die mögliche Lebertoxizität eine wichtige Nebenwirkung. Diese ist zwar sehr selten, kann aber zu einem Therapieabbruch führen. Zusätzlich können Übelkeit, Diarrhoe oder periphere Ödeme auftreten. Das Nebenwirkungsprofil ist bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen ähnlich. Mögliche Unterschiede sind auf den Tumor zurückzuführen und haben wenig mit Crizotinib zu tun.

? Wie gehen Sie mit den Nebenwirkungen um?

Dr. Curioni-Fontecedro: Die häufig auftretenden Sehstörungen können nicht behandelt werden. Die klinisch relevanteren Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe können durch Medikamente gut kontrolliert werden. Kommt es im Verlauf der Behandlung zu einer Erhöhung der Leberenzym-Werte, setzen wir die Crizotinib-Behandlung vorübergehend aus und starten dann wieder mit einer tieferen Dosis, die langsam gesteigert wird.

Dr. Hochmair: Crizotinib ist aufgrund seines selektiven Wirkmechanismus eine sehr gut verträgliche Substanz, die alle Kriterien einer zielgerichteten Therapie in der palliativen Situation erfüllt. Typischerweise treten kurz nach Behandlungsbeginn Sehstörungen auf. Wurde der Patient über diese vor Therapiebeginn aufgeklärt, stellen sie keine relevante Beeinträchtigung im täglichen Leben dar. Eine Erhöhung der Leberparameter ist durch kurze Therapiepausen oder Dosisreduktion gut zu beherrschen. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind im Normalfall mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie gut therapierbar.

? Wie verfahren Sie bei Radiotherapie, nach Operation und bei Krankheitsprogression?

Dr. Curioni-Fontecedro: Es ist wichtig, dass man bei der Behandlung der Hirnmetastasen die systemische Komponente der Krankheit nicht vernachlässigt, da bei einem Unterbruch der ALK-Inhibitor-Therapie ein systemisches Aufflammen der Krankheit droht. Deshalb führen wir in der Regel die Crizotinib-Behandlung während einer Radiotherapie fort. Bisher haben wir bei diesem Vorgehen keine nennenswerten Toxizitäten beobachtet. Nach einer Operation wird anschliessend eine Radiotherapie durchgeführt, wobei auch hier die Crizotinib-Behandlung fortgesetzt wird.

Im Falle einer asymptomatischen langsamen Progression führen wir die Crizotinib-Therapie basierend auf den Daten aus der Literatur fort.

Dr. Hochmair: Das Gammaknife ist der derzeitige Therapiestandard und eine Bestrahlung des ganzen Gehirns („whole brain radiotherapy“) wird so selten wie möglich durchgeführt. Bisher haben wir die Crizotinib-Behandlung während der Radiotherapie ausgesetzt. Nach Rücksprache mit Experten werden wir nun die Crizotinib-Behandlung in dieser Situation fortsetzen, obwohl es für diese Vorgehensweise noch keine klinischen Daten gibt.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Pfizer AG, Zürich

© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach