

ALK-positives Lungenkarzinom:

Alectinib als neue Therapieoption

In der Schweiz weisen 6.5% der fortgeschrittenen, pulmonalen Adenokarzinome eine EML4-ALK Translokation auf (1). Für die Therapie hat Swissmedic zwei ALK-Inhibitoren zugelassen: Crizotinib (Xalkori®) und Ceritinib (Zykadia®) (2,3). Leider geraten alle Patienten früher oder später in eine Situation, wo die Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib sind neuere ALK-Inhibitoren (4–6). 2014–2015 konnten Patienten in der Schweiz für ein Alectinib compassionate use – Programm registriert werden. Wir berichten über drei solche Patienten.



Dr. med. Patrizia Froesch, Bellinzona

Dr. med. Christine Waibel, Baden

Dr. med. Markus auf der Maur, Altdorf

Prof. Dr. med. Joachim Diebold, Luzern

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi, Luzern



En Suisse, 6,5% des adénocarcinomes pulmonaires avancés montrent une translocation EML4-ALK (1). Pour la thérapie, Swissmedic a approuvé deux inhibiteurs de l'ALK: le crizotinib (Xalkori®) et le ceritinib (Zykadia®) (2,3). Malheureusement, tous les patients plus tôt ou plus tard tombent dans une situation où les options de traitement sont épuisées. L'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib sont des inhibiteurs nouveaux de l'ALK (4–6). En 2014–2015, des patients en Suisse pouvaient être inscrits dans un programme Alectinib compassionate use. Nous allons rapporter sur trois de ces patients.

Fall 1

Bei einer damals 65-jährigen Nichtraucherin wurde 2012 ein Lungenkarzinom mit ALK-positiven Lebermetastasen diagnostiziert und eine Crizotinib Therapie begonnen, die zu einer partiellen Remission führte. 2013 wurde wegen Progression eine Chemotherapie mit Carboplatin und Pemetrexed verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. 2014 waren die Lebermetastasen erneut progredient und es wurde Ceritinib begonnen, welches wegen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Lebertoxizität abgebrochen werden musste. Alectinib wurde begonnen und schrittweise in der Dosis gesteigert. Zu Beginn entwickelten sich

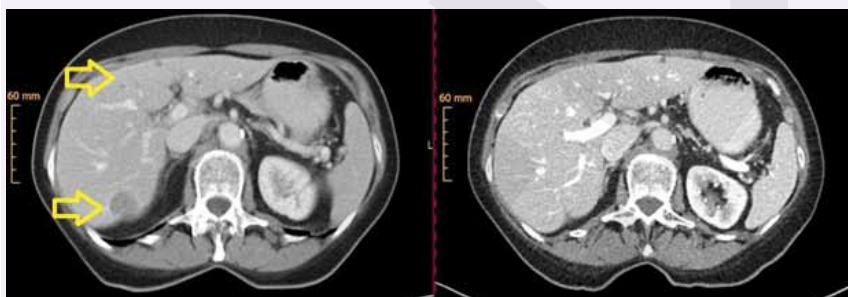


Abb. 1: CT Abdomen 2014 (links) mit Lebermetastasen und 2016 (rechts) mit anhaltender Partialremission unter Alectinib (Fall 1).

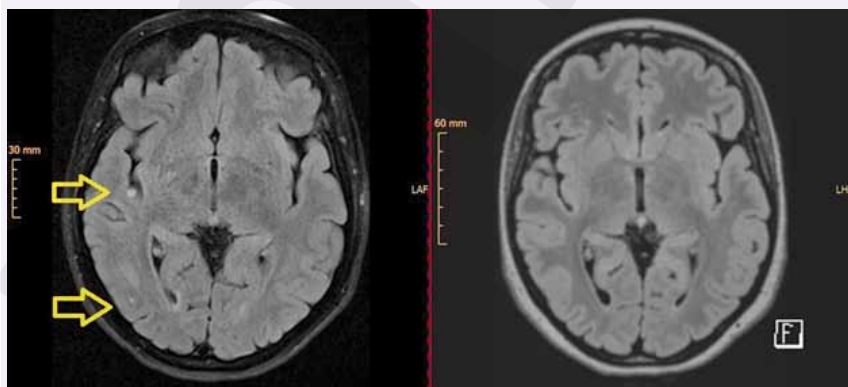


Abb. 2: MRI Hirn 2015 (links) mit Hirnmetastasen und 2016 (rechts) mit anhaltender Komplettremission unter Alectinib (Fall 3).

Abbildungen: Radiologie-Institute der Kantonsspitäler Altdorf, Baden und Luzern

kurzfristig Ödeme. Die Verträglichkeit war im Verlauf ausgezeichnet, bis auf eine normozytäre Anämie bei Eisenmangel. Als Ursache fand sich ein (ALK-negatives) Kolonkarzinom, welches reseziert wurde. Unter Eisensubstitution erholte sich die Anämie. Die Lebermetastasen sind seit 26 Monaten unter Kontrolle (Abbildung 1).

Fall 2

Bei einer damals 43-jährigen Nichtraucherin wurde 2012 ein ALK-positives Lungenkarzinom mit Lungen- und Hirnmetastasen diagnostiziert und mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt. 2013 wurde eine Therapie mit Crizotinib begonnen und eine stereotaktische Radiotherapie von Hirnmetastasen durchgeführt, daraufhin stellte sich eine partielle Remission dar. Anfang 2014 zeigten sich neue Hirnmetastasen, die erneut bestrahlt wurden und Crizotinib wurde weitergeführt. Ende 2014 bestand eine diffuse zerebrale Progression und die Therapie wurde auf Alectinib umgestellt. Seit 25 Monaten besteht eine radiologische Komplettremission und die Patientin toleriert Alectinib problemlos.

Fall 3

Bei einer damals 27-jährigen Nichtraucherin wurde 2012 ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit Lungenmetastasen diagnostiziert und mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt. 2013 war der Primärtumor progredient und wurde reseziert. Der Tumor war ALK-positiv und es wurde eine Crizotinib-Therapie begonnen, auf welche die Metastasen ansprachen. 2015 zeigte das MRI multiple neue Hirnmetastasen. Die Patientin entschied sich gegen eine Radiotherapie, erhielt Alectinib und es zeigte sich eine komplette Remission zerebral (Abbildung 2). Abgesehen von einer leichten Müdigkeit und diskreten peripheren Ödemen toleriert die Patientin das Medikament seit 20 Monaten gut.

Kommentar

Die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit von Alectinib ist seit 2013 bekannt (7). Alectinib (Alecensa®) wurde 2014 in Japan und 2015 den USA zugelassen. 2016 wurden die Resultate der randomisierten Studie J-ALEX präsentiert, welche Alectinib in der ersten Therapielinie mit Crizotinib verglich (8). Im Januar 2017 wurde Alectinib in der Schweiz zugelassen für Patienten mit Progression unter Crizotinib oder Intoleranz gegenüber Crizotinib. Weil die Wirksamkeit von ALK-Inhibitoren durch Mutationen in der ALK-Kinasedomäne beeinflusst wird, ist es denkbar, dass in Zukunft «liquid biopsies» für die Personalisierung der Therapie eingesetzt werden (Tab. 1) (9).

TAB. 1 Aktivität von verschiedenen ALK-Inhibitoren abhängig von ALK-Mutationen in vitro aus (9)

Cellular ALK phosphorylation mean IC₅₀ (nmol/L)

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4-ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4-ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
EML4-ALK I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
EML4-ALK F1174C	115.0	38.0 ^b	27.0	18.0	8.0
EML4-ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
EML4-ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4-ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4-ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4-ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4-ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4-ALK D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4-ALK D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC₅₀ ≤ 50 nmol/L
IC₅₀ > 50 < 200 nmol/L
IC₅₀ ≥ 200 nmol/L

Dr. med. Patrizia Froesch¹, Dr. med. Christine Waibel², Dr. med. Markus auf der Maur³, Dr. med. Joachim Diebold⁴, Prof. Dr. med. Oliver Gautschi⁵

- ¹ Oncologia Medica, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona
- ² Medizinische Onkologie, Kantonsspital Baden, Baden
- ³ Medizinische Onkologie, Kantonsspital Uri, Altdorf
- ⁴ Institut für Pathologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern
- ⁵ Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Oliver Gautschi, Medizinische Onkologie
 Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern
 oliver.gautschi@luks.ch

Interessenkonflikt: PF und OG nahmen an einem Roche Advisory Board teil und ihre Spitäler erhielten dafür eine Kompensation. Dieser Artikel entstand ohne Beteiligung von Roche.

Literatur:

1. Savic et al. Non-small cell lung cancer: The prevalence of oncogenic driver mutations in Switzerland. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie, 12.-14. November 2015 (Poster)
2. Solomon et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
3. Kim et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):452-63.
4. Shaw et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-42.
5. Gettinger et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1683-1696.
6. Solomon et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl; abstr 9009)
7. Seto et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):590-8.
8. Nokihara et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl; abstr 9008)
9. Gainor JF et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-1133