

ALK-positives Lungenkarzinom Wirksame Firstline-Therapie mit ALK-Inhibitor der dritten Generation

Eine besondere Subpopulation innerhalb der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) stellen Patienten mit ALK-Mutationen dar. Diese onkogene Treibermutation ist einerseits mit ungünstiger Prognose und einer hohen Inzidenz von Hirnmetastasen assoziiert, spricht aber andererseits gut auf gezielte Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren an. Mit Lorlatinib, einem ALK-Inhibitor der dritten Generation, liegt das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren bei 64 Prozent (1).

ALK-Mutationen liegen bei rund fünf Prozent der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) vor. Die Betroffenen sind typischerweise jünger, häufig Niemals-Raucher und werden in vielen Fällen erst mit weit fortgeschrittener Erkrankung diagnostiziert. Beide Geschlechter sind mit etwa gleicher Häufigkeit betroffen (2–4). Rund ein Drittel der Patienten mit ALK-Mutationen würden zum Diagnosezeitpunkt bereits Gehirnmetastasen aufweisen, wie Prof. Dr. Geoffrey Liu, University of Toronto und Princess Margaret Cancer Center, betonte. Im Verlauf der Erkrankung stellen sich Metastasen im ZNS bei 50 bis 60 Prozent der Erkrankten ein (5–7).

Allerdings bietet die ALK-Mutation auch einen potenziellen Vorteil, so Prof. Dr. Petros Christopoulos, Universität Heidelberg. Sie eignet sich nämlich als Angriffspunkt für gezielte Therapien gegen onkogene Treibermutationen. Voraussetzung für eine zielgerichtete Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) sei jedoch, dass die Mutation auch diagnostiziert werde, was im klinischen Alltag nicht immer geschehe. Christopoulos ergänzte, dass Next Generation Sequencing (NGS) die Methode der Wahl in der Diagnostik von Mutationen sei, da FISH zu viele falsch negative und Immunhistochemie zu viele falsch positive Resultate liefert (8).

ALK-Inhibitoren: Von Generation zu Generation bessere Wirksamkeit

Seit dem Jahr 2014 wurden mehrere gegen ALK-Mutationen gerichtete TKI zugelassen. Mit den Jahren nahmen die Wirksamkeit dieser Substanzen gegen

ALK und gegen sekundäre ALK-Mutationen sowie ihre Fähigkeit, die Blut-Hirnschranke zu durchdringen, zu (9, 10). Die jüngste Substanz in dieser Abfolge und damit ein ALK-Inhibitor der 3. Generation ist Lorlatinib, das die Rezeptortyrosinkinasen ALK (anaplastische Lymphomkinase) und Ros1 (C-ros Onkogen 1) hemmt. In der Zulassungsstudie CROWN führte die Firstline-Therapie mit Lorlatinib in einer Population von Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC zu einem progressionsfreien Überleben von 64 Prozent nach drei Jahren. Das mediane PFS sei nach wie vor nicht erreicht, so Christopoulos. Im Kontrollarm lag das PFS nach 36 Monaten unter Therapie mit dem TKI Crizotinib bei 19 Monaten (1). Damit schneidet Lorlatinib besser ab als die ALK-Inhibitoren Alectinib (36% PFS nach 36 Monaten) und Brigatinib (43% PFS nach 30 Monaten) in deren Phase-III-Studien (11, 12). Direkte Vergleichsdaten zwischen Lorlatinib und diesen beiden TKI liegen allerdings nicht vor. Christopoulos wies auch auf die enorme Bedeutung hin, die Hirnmetastasen für die Symptomatik und Lebensqualität von NSCLC-Patienten haben (13). Insofern ist die Wirksamkeit auf Hirnmetastasen bzw. die Chance auf deren Prävention ein wichtiger Parameter bei der Wahl einer Therapie für Patienten mit ALK-positivem NSCLC. In den Studien mit ALK-Inhibitoren kam es pro Jahr unter Crizotinib bei 18,8 Prozent der Patienten zur Progression von Hirnmetastasen; mit Alectinib und Brigatinib gelang bereits eine markante Reduktion dieses Wertes auf 9,4 bzw. 8,8 Prozent (12, 14). In der Studie CROWN wurde pro

Jahr lediglich bei 2,8 Prozent der Patienten mit Hirnmetastasen eine Progression festgestellt (1).

Häufigste Nebenwirkung: Anstieg des Cholesterinspiegels

Unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder 4 waren in CROWN unter Lorlatinib häufiger als unter Crizotinib, wobei es im Crizotinib-Arm zu mehr Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Wirkungen kam als im Lorlatinib-Arm. Die Rate an Nebenwirkungen vom Grad 3–4 war unter Lorlatinib auch höher als in den Studien mit Alectinib und Brigatinib. Allerdings, so Christopoulos, handelte es sich bei vielen dieser unerwünschten Ereignisse um Auffälligkeiten im Labor; die Abbruchraten in den Zulassungsstudien der ALK-Inhibitoren seien sehr ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in CROWN waren Anstiege von Cholesterin und Triglyzeriden (15). Eine Hyperlipidämie kann und soll mit Statinen behandelt werden. In schweren Fällen oder bei mangelndem Ansprechen auf die Statintherapie könne auch eine Dosisreduktion von Lorlatinib erforderlich werden, so Liu.

Nicht zuletzt unterstrich Christopoulos, dass eine Eskalationsstrategie, die erst in der Zweitlinie auf den wirksamsten ALK-Inhibitor setzt, nicht sinnvoll sei, da es bei Therapieversagen bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zu rapider Verschlechterung und zum Tod komme, bevor eine Secondline-Therapie überhaupt begonnen werden kann (16). Christopoulos: «Das bedeutet, dass es für viele NSCLC-Patienten mit ALK-Mutationen über den gesamten Krankheitsverlauf nur eine Chance geben wird, um die beste verfügbare Therapie zu bekommen. Der Zeitpunkt dafür ist unmittelbar nach der Diagnose.» ■

Reno Barth

Referenzen:

1. Solomon BJ et al.: Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):354-366.
2. Chan BA, Hughes BG: Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36-54.
3. Zhao F et al.: Clinicopathological characteristics of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117333.
4. Fan L et al.: Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e100866.
5. Jablonska PA et al.: Challenges and Novel Opportunities of Radiation Therapy for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2141.
6. Patil T et al.: The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1717-1726.
7. Rangachari D et al.: Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2015;88(1):108-11.
8. Lin C et al.: Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;131:62-68.
9. Wu J et al.: Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2016;9:19.
10. Cognigni V et al.: The Landscape of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review of Clinicopathologic, Genomic Characteristics, and Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4765.
11. Mok T et al.: Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056-1064.
12. Camidge DR et al.: Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(12):2091-2108.
13. Guérin A et al.: Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ.* 2015;18(4):312-22.
14. Peters S et al.: Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838.
15. Shaw AT et al.: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018-2029.
16. Elsayed M et al.: Feasibility and Challenges for Sequential Treatments in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:670483.

Quelle: «Raising the bar for patients with ALK+ NSCLC throughout their treatment journey», Satellitensymposium, veranstaltet von Pfizer im Rahmen des ELC 2023 am 29. März 2023 in Kopenhagen.