

*Interview mit Prof. Dr. med. Eckart Laack, Facharzt für Hämato-Onkologie, Hamburg.*

10. September 2018

---

## Aktuelle Therapieoptionen des ALK-positiven NSCLC

**JOURNAL ONKOLOGIE sprach mit Prof. Dr. Eckart Laack über die Therapiemöglichkeiten beim ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), einer relativ seltenen Form von Lungenkrebs. Durch den Einsatz von ALK-Inhibitoren hat sich für diese Patienten die Überlebenszeit auf mehrere Jahre verlängert.**

*[Das Interview finden Sie als Video unter www.med4u.org/13791.](http://www.med4u.org/13791)*



### **Herr Prof. Dr. Laack, was versteht man unter einem ALK-positiven NSCLC?**

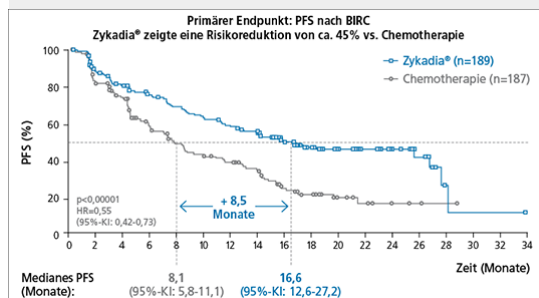
**LAACK:** Der am häufigsten vorkommende histologische Subtyp beim NSCLC ist das Adenokarzinom. Das metastasierte Adenokarzinom der Lunge stellt heutzutage ein Paradebeispiel für eine zielgerichtete Therapie auf der Basis molekularpathologischer Untersuchungen dar. So kann z.B. bei 3-5% dieser Patienten eine sog. ALK (anaplastische Lymphomkinase)-Translokation im Tumor nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um eine chromosomale Fusion des ALK-Gens mit einem anderen Gen, z.B. EML4. Das so neu entstandene ALK-Fusionsgen liefert den Bauplan für das ALK-Fusionsprotein, eine Rezeptor-Tyrosinkinase, welche dauerhaft aktiviert wird und so das Wachstum von Tumorzellen stark fördert. ALK-Translokationen kommen beim Adenokarzinom der Lunge vergleichsweise häufiger bei Nichtrauchern und jüngeren Patienten vor. Für das ALK-positive NSCLC stehen seit mehreren Jahren mit ALK-Inhibitoren zielgerichtete Therapien zur Verfügung.

### **Was sind die wichtigsten Entwicklungen der letzten Jahre in der Therapie des ALK-positiven NSCLC?**

**LAACK:** Mittlerweile sind 3 ALK-Inhibitoren ab der Erstlinientherapie in Deutschland zugelassen, weitere befinden sich in der klinischen Erprobung, bzw. sind direkt vor der Zulassung oder sind in den USA schon zugelassen. So haben die therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit einem ALK-positiven Lungenkarzinom in den letzten Jahren ganz erheblich zugenommen. Auch durch den sequentiellen Einsatz der verfügbaren ALK-Inhibitoren, wie Crizotinib, Ceritinib und Alectinib, erreichen wir erfreulicherweise immer längere Überlebenszeiten teilweise von mehreren Jahren für die Patienten. So lebt z.B. eine meiner Patientinnen mit einem ALK-positiven Lungenkarzinom und primären Hirnmetastasen durch eine sequentielle Therapie mit ALK-Inhibitoren schon seit knapp 8 Jahren mit ihrer Erkrankung. Vor Beginn einer Therapie bei einem metastasierten Adenokarzinom der Lunge sollte standardmäßig auf ALK, EGFR, ROS-1 und BRAF molekularpathologisch getestet werden, um genetische Veränderungen nachzuweisen, die dann

zielgerichtet mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt werden können. Dieses wird auch so in den 2018 aktualisierten S3-Leitlinien zum Lungenkarzinom empfohlen. Die primäre Therapie ALK-positiver Tumoren sollte gemäß Leitlinie mit einem ALK-Inhibitor erfolgen (1). Dieser hat einen signifikanten Vorteil bezüglich des Überlebens im Vergleich zu einer primären Cisplatin-haltigen Chemotherapie.

Abb. 1: ASCEND-4: Mehr als 2-fache Verlängerung des mPFS gegenüber Chemotherapie (+8,5 Monate), primärer Studienendpunkt (mod. nach (2)).  
*BIRC=Blinded Independent Review Committee*



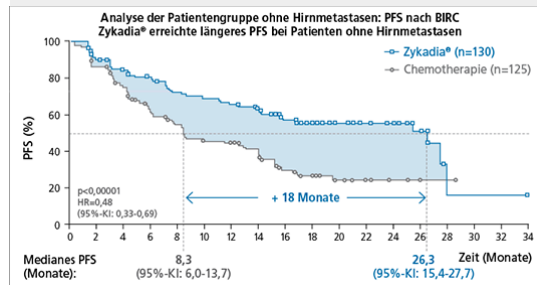
## Wie ist Ihre Vorgehensweise bei ALK-positiven Patienten, die erstmals mit einem ALK-Inhibitor behandelt werden sollen?

**LAACK:** Die Therapieentscheidung ist abhängig von verschiedenen Faktoren, z.B. vom Vorliegen von Hirnmetastasen bereits bei Erstdiagnose. In solch einer Situation würde man mit einem ALK-Inhibitor der 2. Generation, wie z.B. Ceritinib oder Alectinib beginnen, die eine gute Liquorgängigkeit haben und so auch gut bei Hirnmetastasen wirken. Ceritinib erreichte in der Ascend-4-Studie eine hohe intrakranielle Wirksamkeit von über 70% in der Erstlinientherapie. Bei Patienten ohne vorbestehende Hirnmetastasen sollte abgewogen werden, welche Therapiesequenz im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung individuell die sinnvollste wäre, d.h. die Therapieplanung ist hier von Anfang an wichtig und wird ausführlich mit den Patienten besprochen. So konnte unter Ceritinib in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne vorbestehende Hirnmetastasen ein relativ langes medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von etwa 27 Monaten erreicht werden.

## Was spricht für den Einsatz von Ceritinib in der Erstlinie?

**LAACK:** Ceritinib ist in mehreren großen randomisierten Studien (2, 3) geprüft worden und konnte eine deutliche Überlegenheit gegenüber der herkömmlichen Platin-haltigen Chemotherapie zeigen. So wurde z.B. das mPFS durch Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie um mehr als das 2-Fache verlängert und sogar um mehr als das 3-Fache bei Patienten ohne Hirnmetastasen (2). Die Verträglichkeit von Ceritinib ist gut, insbesondere, nachdem im April 2018 die zugelassene Dosierung angepasst wurde: Die empfohlene Dosis von Ceritinib beträgt aktuell 450 mg oral 1x täglich mit einer Mahlzeit, immer zur selben Uhrzeit (4-6), was insbesondere die gastrointestinale Verträglichkeit verbessert hat. Die Einmalgabe verbessert auch die Therapietreue und Compliance der Patienten.

Abb. 2: ASCEND-4: Mehr als 3-fache Verlängerung des mPFS gegenüber Chemotherapie bei Patienten ohne Hirnmetastasen (+18 Monate). Prädefinierte Subgruppenanalyse (mod. nach (2)).  
BIRC=Blinded Independent Review Committee



## Was spricht für den Einsatz von Ceritinib in der Zweitlinie des ALK-positiven NSCLC?

**LAACK:** Wenn in der Erstlinie bereits ein anderer ALK-Inhibitor eingesetzt wurde und die Erkrankung darunter progredient ist, stellt sich die Frage, welcher zugelassene ALK-Inhibitor danach der Beste ist. Hier kommt dann auch möglicherweise eine Re-Biopsie in Betracht, um zu evaluieren, welche sekundären Resistenzmutationen vorliegen. Danach könnte dann der ALK-Hemmer für die Zweitlinientherapie gezielt ausgesucht werden. Wenn eine Re-Biopsie nicht möglich sein sollte, kommen ALK-Inhibitoren mit möglichst großer Abdeckung von möglichen sekundären Resistenzmutationen zum Einsatz (7). Ceritinib hat hier ein sehr breites Wirkspektrum. Des Weiteren spricht für Ceritinib in der Zweitlinientherapie, dass der G-BA in seiner Neubewertung der Substanz im März 2017 einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert hat (8).

## Wie sind Ihre persönlichen Erfahrungen mit Ceritinib?

**LAACK:** Meine Erfahrungen mit Ceritinib sind sehr gut. Es kommt bei uns regelmäßig bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren zum Einsatz. Ich betreue z.B. eine 45-jährige Patientin, bei der im Januar 2015 ein ALK-positives Adenokarzinom der Lunge mit Lymphknoten-, Leber- und Hirnmetastasen diagnostiziert wurde. Es erfolgte auswärtig eine Behandlung mit dem ALK-Inhibitor der ersten Generation Crizotinib sowie eine stereotaktische Bestrahlung der Hirnmetastasen. Nach initialem Tumor-ansprechen unter Crizotinib, waren der Primärtumor, die Lymphknoten- und Hirnmetastasen im November 2015 dann jedoch schon wieder deutlich progredient. Sie stellte sich dann bei mir zur Weiterbehandlung vor. Seit November 2015 bekommt sie jetzt Ceritinib als Zweitlinientherapie, darunter befinden sich alle Tumormanifestationen – auch die Hirnmetastasen – in einer sehr guten und anhaltenden partiellen Remission. Ceritinib wird von ihr gut vertragen und sie hat sich gefreut, als ich ihr sagte, dass sie nun nur noch 450 mg Ceritinib 1x täglich mit einer Mahlzeit anstatt einmal 750 mg pro Tag einnehmen müsse.

**Herzlichen Dank für das Gespräch!**

## Literatur:

- (1) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Stand Februar 2018. Online veröffentlicht unter [www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf) (Letzter Zugriff 27.07.2018).
- (2) Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-929.
- (3) Shaw AT, Kim TM, Crinò L et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):874-886.
- (4) ZYKADIA® Fachinformation.
- (5) Cho BC, Kim DW, Bearz A et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal vs. 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-1367.
- (6) Cho BC, Obermannova R, Bearz A et al. Efficacy and Updated Safety of Ceritinib (450 mg or 600 mg) with Low-Fat Meal vs 750 mg Fasted in ALK+ Metastatic NSCLC. Präsentation OA 05.07.18. WCLC, -15.-18.10.2017, Yokohama, Japan.
- (7) Gainor JF, Dardaei L, Yoda S et al. Molecular mechanisms of resistance to first and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-1133.
- (8) <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/ceritinib-zykadia-r-lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-fortgeschritten-alk-mutiert-nach-crizotinib/@@view/html/index.html>