

Aktuelle Entwicklungen und Perspektiven zielgerichteter Therapien*

Nicolas Dickgreber^a Rudolf M. Huber^b Martin Reck^c Niels Reinmuth^d Wolfgang Schütte^e
Monika Serke^f Jürgen Wolf^g

^a Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover,

^b Abteilung Pneumologie, Klinikum der Universität München – Innenstadt,

^c Onkologischer Schwerpunkt, Krankenhaus Großhansdorf,

^d Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg,

^e Klinik für Innere Medizin II, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau,

^f Abteilung Pneumologie III/Thorakale Onkologie, Lungenklinik Hemer,

^g Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie, Klinikum der Universität zu Köln, Deutschland

Schlüsselwörter

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom · Erhaltungstherapie · EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren · IGFR-Inhibitoren · Tumour-Vascular-Disrupting Agents · VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren · EGFR-Mutation · ALK-Fusionsgen

Zusammenfassung

Bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) werden zurzeit zahlreiche Ansätze zur Verbesserung der Prognose untersucht. Der Beitrag diskutiert den Stellenwert einer Erhaltungstherapie nach primärer Chemotherapie, referiert die Studiendaten zu Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKIs) der zweiten Generation, Inhibitoren des Insulin-like Growth Factor-Rezeptors (IGFR), Vascular-Disrupting Agents (VDAs) sowie Multi-TKIs des Vascular Endothelial Growth Factor-Rezeptors (VEGFR) und gibt einen Ausblick auf genetische Marker beim NSCLC.

Keywords

Non-Small-Cell Lung Cancer · Maintenance therapy · EGFR-tyrosine kinase inhibitors · IGFR inhibitors · Tumour-vascular-disrupting agents · VEGFR-tyrosine kinase inhibitors · EGFR mutation · ALK fusion gene

Summary

Current Developments and Perspectives in Targeted Therapies

Many different approaches for improving the prognosis of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) are currently being investigated. This article discusses the significance of maintenance therapy after primary chemotherapy and reviews study data on second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), inhibitors of insulin-like growth factor receptors (IGFR), vascular-disrupting agents (VDAs) and multi-TKIs of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR). The article also looks at the future prospects of using genetic markers in the field of NSCLC.

Erhaltungstherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (Stadium IIIB/IV) überleben bei einer Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Dublette oder

*Alle Autoren haben zu gleichen Teilen zu diesem Artikel beigetragen.

Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum im Median weniger als 12 Monate. Strategien zur Verbesserung der Prognose beinhalten neben dem Einsatz zielgerichtet angreifender Substanzen, die rezeptor- und ligandenspezifische Signalwege (z.B. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Insulin-Like Growth Factor Receptor (IGFR), Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF))

hemmen, auch Konzepte zur First-Line-Erhaltungstherapie, und zwar

- als Weiterbehandlung mit einer bereits zuvor eingesetzten Substanz oder
- als Therapiefortführung mit einer neuen Substanz.

Weiterbehandlung mit zuvor eingesetzten Substanzen

Bei einer First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel/Carboplatin (PC) zeigte die Weiterbehandlung über 4 Zyklen hinaus keinen signifikanten Überlebensvorteil, aber eine erhöhte Rate an Neuropathien von Grad 2–4 [1]. Zielgerichtete Substanzen wie der VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®, Roche Pharma), die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) Erlotinib (Tarceva®, Roche Pharma) und Gefitinib (Iressa®, Astra-Zeneca) sowie der EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix®, Merck) wurden dagegen in randomisierten klinischen Studien a priori kontinuierlich bis zum Progress bzw. inakzeptabler Toxizität gegeben. Gründe hierfür sind sowohl die gute Verträglichkeit als auch der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen. Ob eine Weiterbehandlung auch bei minimalem Progress vorteilhaft ist, wurde bisher noch nicht systematisch untersucht.

Die Wirksamkeit einer First-Line-Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit einer Monochemotherapie (Pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly)) oder Kombinationschemotherapie (Pemetrexed/Carboplatin), jeweils gefolgt von einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie, wird derzeit bei älteren Patienten ≥ 65 Jahre untersucht [2]. Primärer Studienendpunkt der in Halle/Saale und Großhansdorf konzipierten offenen Phase-III-Studie (65plus-Studie) ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Pemetrexed plus Bevacizumab im Vergleich zu Pemetrexed/Carboplatin plus Bevacizumab. Zu den sekundären Endpunkten zählen Gesamtansprechen, Gesamtüberleben (OS) und Sicherheit sowie die Lebensqualität.

Therapiefortführung mit einer neuen Substanz

Den Nutzen einer Erhaltungstherapie mit dem zur Second-Line-Therapie zugelassenen Taxan Docetaxel (Taxotere®, Aventis Pharma) untersuchten Fidias et al. [3] in einer Phase-III-Studie bei Patienten, die auf eine Erstlinien-Chemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin angesprochen hatten. Die unmittelbar nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie begonnene Erhaltungstherapie mit Docetaxel führte zu einem statistisch signifikant längeren progressionsfreien Überleben (PFS) als die Gabe des Taxans erst bei nachgewiesenem Progress (median 5,7 vs. 2,7 Monate; $p = 0,0001$). Beim medianen OS, das in dieser Studie als primärer Endpunkt definiert war, zeigte sich ein Trend zugunsten der Docetaxel-Erhaltungstherapie (12,3 vs. 9,7 Monate; $p = 0,0853$).

Von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed profitierten in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie, in der im An-

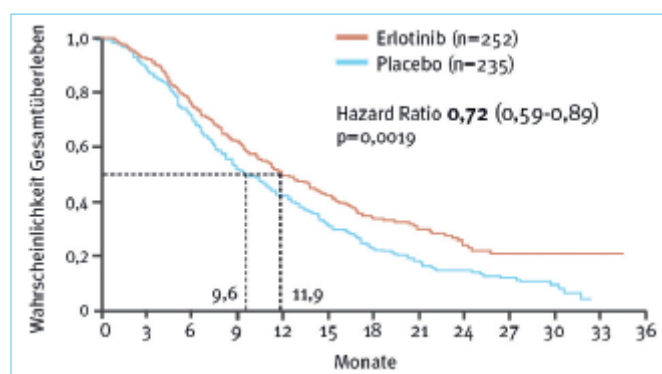


Abb. 1. SATURN-Studie: Gesamtüberleben (ab Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungstherapie) bei Patienten mit Krankheitsstabilisierung nach Erstlinien-Chemotherapie [modifiziert nach 6].

schluss an eine platinhaltige Chemotherapie das Antifolat bei Best Supportive Care (BSC) gegeben wurde, erwartungsgemäß nur Patienten mit nicht squamösem NSCLC [4]. Bei Patienten mit Adenokarzinom verbesserte Pemetrexed das mediane PFS von 2,7 auf 4,6 Monate (Hazard Ratio (HR) 0,51; $p < 0,00001$), während das OS von 11,5 auf 16,8 Monate zunahm (HR 0,73; $p = 0,026$). Patienten mit Plattenepithelkarzinom hatten dagegen keinen Benefit von der Pemetrexed-Erhaltung (PFS: 2,5 (Placebo) vs. 2,4 Monate (Pemetrexed); OS: 10,8 vs. 9,9 Monate).

Die Wirksamkeit von Erlotinib in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen NSCLC wurde in der placebokontrollierten Phase-III-Studie SATURN (Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC) untersucht [5]. Bei Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Dublette nicht progredient waren, verbesserte Erlotinib (150 mg/Tag, bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) im Gesamtkollektiv sowohl das als primärer Endpunkt ausgewertete PFS (HR 0,71; $p < 0,0001$) als auch das OS (HR 0,81; $p = 0,0088$).

Ansprechen in Abhängigkeit vom Ergebnis der Erstlinien-Chemotherapie

Eine Subgruppenanalyse zur Wirksamkeit der Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis der Erstlinien-Chemotherapie zeigte, dass Erlotinib das Sterberisiko bei Patienten mit Krankheitsstabilisierung unter der Erstlinien-Chemotherapie um 28% reduzierte (HR 0,72; $p = 0,0019$), wobei das mediane OS von 9,6 auf 11,9 Monate verlängert wurde (Abb. 1). Patienten mit kompletter oder partieller Remission (CR/PR) nach Abschluss der Chemotherapie profitierten dagegen nicht von der First-Line-Erhaltungstherapie (HR 0,94; $p = 0,6181$) [6].

Ansprechen in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus

In der Subgruppe der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nahm das Progressionsrisiko erwartungsgemäß am stärksten ab (HR 0,10; $p < 0,0001$) [7]. Anders als dies für Gefitinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen

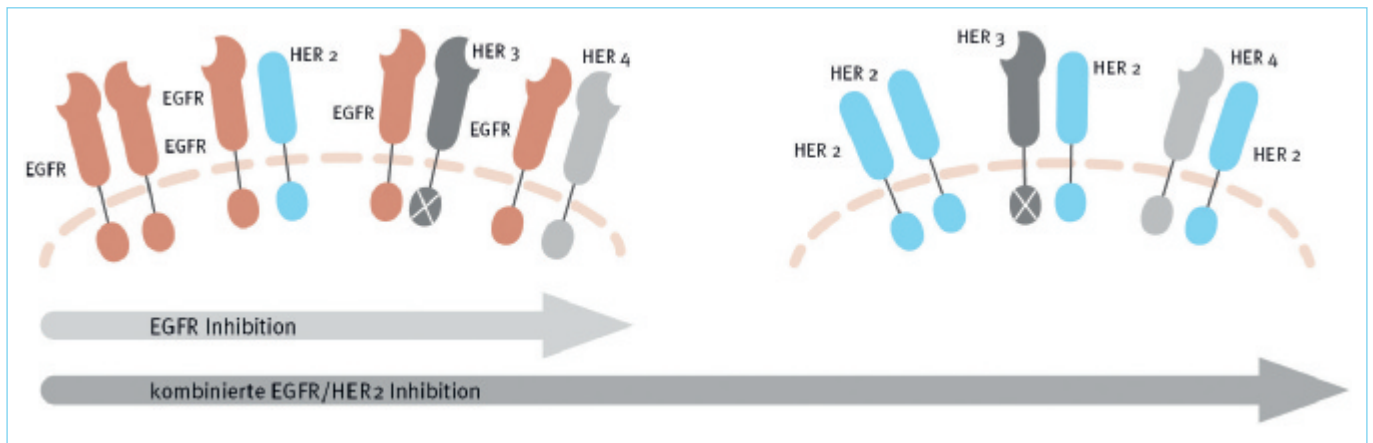


Abb. 2. Potenzielle Erweiterung des Aktivitätsspektrums durch kombinierte EGFR/HER2-Hemmung [modifiziert nach 10].

NSCLC gezeigt wurde [8], profitierten auch Patienten mit EGFR-Wildtyp von der Behandlung mit Erlotinib mit einer statistisch signifikanten Abnahme des Progressionsrisikos (HR 0,78; $p = 0,0185$).

In dieser Subgruppe war zudem bereits eine statistisch signifikante Verbesserung des OS zu sehen (HR 0,77; $p = 0,0243$; medianes OS ab Randomisierung in die Erhaltungsphase: 11,3 vs. 10,2 Monate). Bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die generell eine bessere Prognose haben als solche mit nicht mutiertem EGFR, war das mediane OS im Erlotinib-Arm bisher noch nicht erreicht. Den SATURN-Daten zufolge könnten von einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib daher sowohl die prognostisch günstigen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen als auch Patienten mit EGFR-Wildtyp profitieren.

Die Ergebnisse einer Biomarker-Phase-II-Studie aus Japan, in die 30 chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit prospektiv nachgewiesenem EGFR-Wildtyp aufgenommen wurden, bestätigten die gute Wirksamkeit von Erlotinib auch bei diesen Patienten [9]. Auf die Monotherapie mit Erlotinib als 2.-4. Therapielinie sprachen 3% mit einer Remission an, 60% erreichten eine Krankheitsstabilisierung. Das mediane OS betrug 9,2 Monate.

EGFR-TKIs der 2. Generation

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die auf Erlotinib oder Gefitinib nicht (mehr) ansprechen, können von TKIs der 2. Generation profitieren, die neben dem EGFR (= HER1) mindestens auch HER2 hemmen. Da die Bindung eines Liganden an den EGFR nicht nur die Dimerisierung von EGFRs untereinander (homologe Dimere), sondern auch von EGFRs mit anderen HER-Rezeptoren (heterologe Dimere) triggert, lässt die gleichzeitige Hemmung von EGFRs und vor allem HER2 eine breitere Wirksamkeit erwarten als die alleinige EGFR-Blockade (Abb. 2) [10].

Zu den EGFR-Inhibitoren der 2. Generation zählen sowohl reversible TKIs wie Lapatinib (Tyverb®, GlaxoSmith-Kline) und XL-647 als auch Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der irreversiblen EGFR-TKIs. Diese Substanzen sind möglicherweise auch bei Patienten mit Nachweis der erworbenen T790M-Mutation wirksam, die bei Versagen von EGFR-TKIs der 1. Generation am häufigsten mit einer Resistenz assoziiert war.

Reversible EGFR-TKIs der 2. Generation

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des gegen EGFR und HER2 gerichteten TKI Lapatinib (zwei Dosierungen, bis Progress oder inakzeptabler Toxizität) beim fortgeschrittenen NSCLC wurde in der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie EGF20014 untersucht [11]. Nach Auswertung der Daten von 131 Patienten wurde die Studie aufgrund der unbefriedigenden Ansprechraten vorzeitig beendet. In der Zielpopulation (Nieraucher bzw. Patienten mit Histologie eines bronchioloalveolären Karzinoms; $n = 56$) lag die objektive Ansprechrate unter 1%, eine Krankheitsstabilisierung erreichten 11% der Patienten. Die klinische Entwicklung von Lapatinib beim fortgeschrittenen NSCLC wurde daraufhin vorerst eingestellt.

Die Daten zum Zweitgenerations-EGFR-TKI XL647, der die Tyrosinkinasen von EGFR, HER2 und VEGFR2 hemmt, können noch nicht abschließend bewertet werden. In einer Phase-II-Studie mit 39 stark vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die entweder nach initialem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Erlotinib oder Gefitinib progredient waren oder die T790M-Mutation aufwiesen, betrug im Gesamtkollektiv die objektive Ansprechrate 2,5% und die Krankheitsstabilisierungsrate 49% [12]. Bei 10 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation konnte die Krankheit in 30% der Fälle stabilisiert werden, eine objektive Remission wurde nicht berichtet. Das mediane PFS dieser Patienten betrug 1,9 Monate, Patienten ohne die resistenz-assoziierte Punktmutation lebten 3,7 Monate ohne Progress.

Tab. 1. IC₅₀ von EGFR-TKIs der 1. und 2. Generation [modifiziert nach 10]

Wirkstoffklasse/Substanz	Target (IC ₅₀ , nM)
Reversible EGFR-TKIs der 1. Generation	
Erlotinib	EGFR (0,56), HER2 (512), HER4 (790)
Gefitinib	EGFR (33), HER2 (>3500)
Irreversible EGFR-TKIs der 2. Generation	
BIBW-2992	EGFR (0,5), HER2 (14)
HKI-272	EGFR (92), HER2 (59)
PF-00299804	EGFR (6,0), HER2 (45,7), HER4 (73,7)

Tab. 2. Phase-II-Studie LUX-Lung 2: Ansprechen auf BIBW-2992 in der Second-Line-Therapie [modifiziert nach 13]

	Mutationstyp			Initialdosis		Gesamt
	Del 19	L858R	Andere	40 mg	50 mg	
CR + PR, n	18 (75%)	21 (66%)	4 (36%)	1	42 (64%)	43 (64%)
SD, n	6 (25%)	9 (28%)	6 (55%)		21 (32%)	21 (31%)
PD, n		2 (6%)	1 (9%)		3 (5%)	3 (4%)
Gesamt, n	24	32	11	1	66	67

CR = Komplette Remission; PR = partielle Remission; SD = stabile Krankheit; PD = progressive Krankheit.

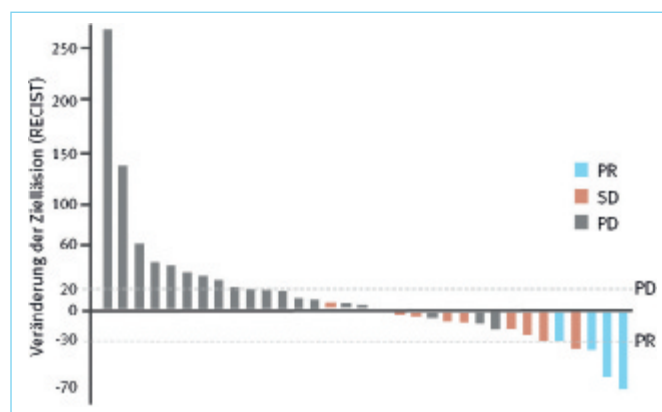
Irreversible EGFR-TKIs

Durch kovalente Bindung an C797 in der Tyrosinkinase-Domäne können irreversible EGFR-TKIs offensichtlich auch bei Vorliegen der T790M-Mutation die EGFR-vermittelte Signaltransduktion hemmen. Besonders vielversprechend sind die bisher vorliegenden Daten zum oral applizierbaren dualen TKI BIBW-2992, der die EGFR- und HER2-Tyrosinkinase in vitro in relativ niedrigen Konzentrationen hemmt (Tab. 1) [10].

Präklinisch zeigte BIBW-2992 eine gute Aktivität gegen den nicht mutierten EGFR sowie bei aktivierenden und resistenzassoziierten EGFR-Mutationen, wie der T790M-Punktmutation. Die klinische Wirksamkeit des irreversiblen EGFR-TKI in der 1. und 2. Therapielinie bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom und prospektiv nachgewiesenen aktivierenden Mutationen (Exon 18–21) wird zurzeit in der 1-armigen Phase-II-Studie LUX-Lung 2 untersucht [13]. Nach den bisher für 67 Patienten vorliegenden Daten, die den EGFR-TKI als Second-Line-Therapie erhielten, zeigte BIBW-2992 bei Patienten mit Del19- und L858R-Mutation eine gute Wirksamkeit (Tab. 2).

In der 3-armigen Phase-III-Studie LUX-Lung 3 wird der irreversible EGFR-TKI derzeit in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit Erlotinib und Gefitinib verglichen.

Eher enttäuschend waren dagegen die Phase-II-Daten des gegen EGFR und HER2 gerichteten TKI HKI-272, der präklinisch ebenfalls Aktivität beim EGFR-Wildtyp sowie bei EGFR-Mutationen einschließlich der T790M-Mutation zeigte. Gründe für die bei vorbehandelten Patienten niedrigen Ansprechraten von 2–4% könnten die relativ hohen IC₅₀-Werte (Tab. 1) bzw. die in vivo zu niedrigen Wirkspiegel von HKI-272 sein. Beim NSCLC sind daher keine weiteren Studien mit diesem Zweitgenerations-EGFR-TKI geplant.

**Abb. 3.** Phase-I-Studie: Ansprechen auf PF-00299804 bei stark vorbehandelten Patienten [modifiziert nach 14].

PF-00299804 zeigte ebenfalls eine gute Aktivität gegenüber dem EGFR-Wildtyp sowie der resistenzassoziierten T790M-Mutation. In vitro hemmte der irreversible EGFR-TKI nicht nur die EGFR- und HER2-Tyrosinkinase, sondern auch die HER4-Tyrosinkinase. In einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie, in der PF-00299804 bei überwiegend stark vorbehandelten Patienten, davon 95% mit EGFR-TKI-Vortherapie, untersucht wurde, erreichten 4/33 eine partielle Remission und weitere 9 eine Krankheitsstabilisierung (Abb. 3) [14]. Zu den Patienten mit mindestens 4 Monate dauernder Krankheitsstabilisierung zählten auch solche mit T790M-Mutation. Konkrete Hinweise auf den therapeutischen Stellenwert des irreversiblen EGFR-TKI beim fortgeschrittenen NSCLC dürften allerdings erst die Ergebnisse der geplanten Phase-II-Studien geben.

Tumour-Vascular-Disrupting Agents: ASA404 beim NSCLC

Tumour-Vascular-Disrupting Agents (Tumor-VDAs) stellen eine neue Wirkstoffklasse zielgerichteter Substanzen dar, die mit dem tumorassoziierten Gefäßbett interagieren. Im Gegensatz zu Angiogenesehemmern, die die Neubildung von Tumorgefäßen hemmen, greifen Tumor-VDAs die Gefäßendothelzellen vollständig ausgebildeter Tumorblutgefäße an. Während Angiogenesehemmer vor allem in der Tumorperipherie wirken und gegen kleinere Tumore aktiv sind, induzieren VDAs im Tumorzentrum Gefäßverschlüsse und ausgedehnte Nekrosen und sind auch bei großen Tumormassen aktiv. Ursächlich für die tumorspezifische Wirksamkeit der VDAs ist die im Vergleich zu normalen Gefäßen andersartige Struktur der Tumorgefäße, die mit irregulärem Blutfluss und erhöhter Gefäßpermeabilität einhergeht [22]. Das molekulare Target von ASA404 konnte bisher noch nicht eindeutig definiert werden.

Klinisch am weitesten entwickelt ist ASA404 (Vadimezan). Das Flavonoid der 2. Generation zerstört das Aktin-Zytoskelett der Tumorgefäß-Endothelzellen und erhöht die Gefäßpermeabilität mittels unterschiedlicher Mechanismen: Die

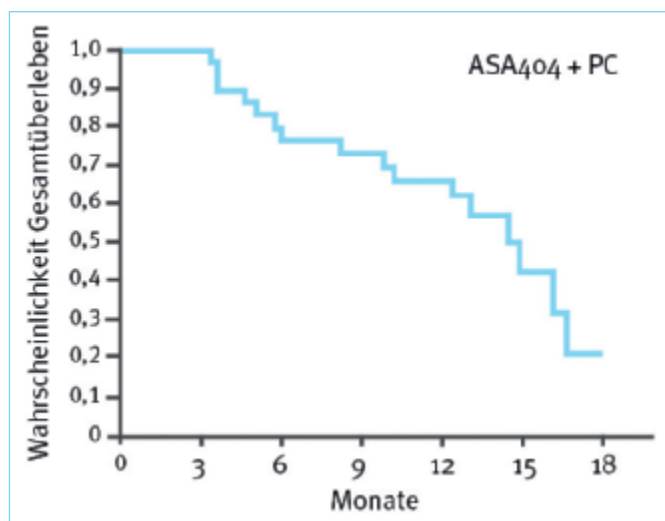


Abb. 5. Phase-II-Extensionsstudie: Gesamtüberleben bei Kombination von ASA404 (1800 mg/m²) mit PC [modifiziert nach 24].

Substanz induziert innerhalb der ersten 30 min eine Endothelzellapoptose (direkter Effekt); anschließend (>24 h) kommt es zur verstärkten Freisetzung von Zytokinen, vor allem Tumornekrosefaktor α und Stickstoffmonoxid (indirekte Effekte).

Phase-II-Studien

Nachdem präklinisch eine synergistische Wirkung von ASA404 mit Taxanen gezeigt worden war, wurde in einer randomisierten Phase-IB/II-Studie die klinische Wirksamkeit von ASA404 (1200 mg/m²) in Kombination mit PC in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC untersucht [23]. Verglichen mit der alleinigen Chemotherapie verbesserte die Zugabe von ASA404 das mediane OS um circa 5 auf 14,0 Monate. Mit median 14,9 Monaten ähnlich lang war die Überlebensdauer in einer anschließend durchgeführten 1-armigen Phase-II-Extensionsstudie, in der ASA404 in einer Dosierung von 1800 mg/m² gegeben wurde (Abb. 5) [24].

Die kombinierte Auswertung beider Studien zeigte, dass auch Patienten mit Plattenepithelkarzinom auf ASA404 ansprechen (Tab. 3) [25]. Das mediane OS war zwar schlechter als bei Patienten mit nicht squamösem NSCLC (10,2 vs. 14,9 Monate). Der Überlebenszeitgewinn im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie war beim Plattenepithelkarzinom (10,2 vs. 5,5 Monate) aber noch größer als beim Nichtplattenepithelkarzinom (14,9 vs. 11,0 Monate). In die Phase-III-Studien ATTRACT-1 (First-Line-Therapie mit PC \pm ASA404) und ATTRACT-2 (Second-Line-Therapie mit Docetaxel \pm ASA404) wurden daher NSCLC-Patienten mit Nichtplatten- und Plattenepithelzell-Histologie aufgenommen.

Die bisher vorliegenden Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass die Toxizität von PC durch ASA404 nicht verstärkt wird und die Substanz sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Nichtplattenepithelkarzinom gut verträglich ist. Während in der Phase-IB/II-Studie bei 4 Patienten kardiale Ereignisse (Angina pectoris, Kardiomyopathie, kardiovaskuläre Funktionsstörung, Tachyarrhythmie) auftraten, wurden in der Phase-II-Extensionsstudie keine kardialen Nebenwirkungen beobachtet. Als neue Nebenwirkung einer zielgerichteten Therapie wurden bei der Infusion von ASA404 ophthalmologische Ereignisse (z.B. Lichtblitze) be-

Tab. 3. Phase-IB/II- und Phase-II-Extensionsstudie: Wirksamkeit von ASA404 bei Plattenepithel- und Nichtplattenepithelkarzinom [modifiziert nach 25]

	ASA404 + Paclitaxel/Carboplatin		Paclitaxel/Carboplatin	
	Plattenepithelkarzinom	Nichtplattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Nichtplattenepithelkarzinom
Ansprechen, %	40,0	31,7	14,3	25,0
Mediane Zeit bis Tumorprogression, Monate	5,6	5,5	1,6	4,8
Medianes Überleben, Monate	10,2	14,9	5,5	11,0

Tab. 4. Wirksamkeit von Vandetanib in Phase-III-Studien zur Second-Line-Therapie [modifiziert nach 27–29]

	n	Remissionsrate, %	PFS, Wochen	OS, Monate
ZEAL				
Vandetanib + Pemetrexed	256	19,1	17,6	10,5
Pemetrexed	278	7,9	11,9	9,2
		p < 0,001	p = 0,1	p = 0,2
ZODIAC				
Vandetanib + Docetaxel	694	17	4,0	10,6
Docetaxel	697	10	3,2	10,0
		p < 0,001	p < 0,001	p = 0,2
ZEST				
Vandetanib	623	12	11,3	6,9
Erlotinib	617	12	8,9	7,8
			p = 0,7	p = 0,8

OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben.

richtet, die überwiegend leicht bis mäßig (Grad < 3) und nach Infusionsende reversibel waren. Als Ursache dieser Nebenwirkung wird die erhöhte Zytokinausschüttung diskutiert.

VEGFR-TKIs

In den letzten Jahren wurden zahlreiche niedermolekulare, überwiegend oral applizierbare Substanzen (small molecules) entwickelt, die selektiv verschiedene Tyrosinkinase-Rezeptoren hemmen. Meist handelt es sich um Multi-TKIs, die neben den Rezeptoren für den VEGF gleichzeitig weitere wichtige Signalwege für die Proliferation von Endothelzellen und auch Tumorzellen beeinflussen. Bei einem relativ breiten Aktivitätsspektrum weisen die meisten Multi-TKIs allerdings auch ein breiteres Spektrum an Nebenwirkungen auf.

Klinische Studien mit VEGFR-TKIs

Vandetanib hemmt die Tyrosinkinasen von VEGFR2 und VEGFR3, RET (rearranged during transfection) und EGFR. In einer Phase-II-Studie zur First-Line-Therapie verbesserte der orale Multi-TKI in Kombination mit PC im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zwar die Ansprechraten (32% vs. 25%) und das PFS (HR 0,76; p = 0,098 1-sided), das OS wurde aber nicht signifikant verlängert [26].

Ebenfalls unbefriedigend waren die bisher publizierten Ergebnisse der Phase-III-Studien zur Second-Line-Therapie, in denen Vandetanib in Kombination mit Pemetrexed (ZEAL) oder Docetaxel (ZODIAC) sowie als Monotherapie versus Erlotinib (ZEST) untersucht wurde [27–29]. In den Studien zur Kombinationstherapie verbesserte Vandetanib zwar ebenfalls die Ansprechraten und in Kombination mit Docetaxel auch das PFS, der Vorteil im OS war aber nicht signifikant, und Vandetanib war als Monotherapie weniger wirksam als Erlotinib (Tab. 4). Aufgrund der vorliegenden Daten wurde der Antrag auf Zulassung zur Second-Line-

Therapie daher vorerst zurückgenommen. Daten der Phase-III-Studie ZEPHYR, in der Vandetanib nach Versagen eines EGFR-TKI untersucht wird, wurden bisher nicht veröffentlicht.

Der orale Multi-TKI Sorafenib hemmt VEGFR2 und VEGFR3, Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)- β , Raf, c-Kit (Stammzellfaktor-Rezeptor) und Flt-3 (fms-like tyrosine kinase-3). Nach positiven Ergebnissen einer Phase-II-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder refraktärem NSCLC wurde Sorafenib in Kombination mit PC in der Phase-III-Studie ESCAPE bei chemo-naiven Patienten untersucht [30]. Die Ergebnisse zeigten für das First-Line-Setting keinen klinischen Benefit und führten dazu, dass die Studie auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committees abgebrochen wurde. Besonders ungünstig war das klinische Outcome bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die im Sorafenib-Arm median 8,9 Monate überlebten gegenüber 13,6 Monaten bei alleiniger Chemotherapie. In weitere Sorafenib-Studien werden daher nur Patienten mit nicht squamösem NSCLC aufgenommen.

Der orale Multi-TKI Sunitinib hemmt VEGFR1–3, PDGFR- α und - β , c-Kit sowie den RET-Rezeptor. In einer Phase-II-Studie bei 63 vorbehandelten Patienten in gutem Allgemeinzustand sprachen bei Gabe von 50 mg/Tag (4/2 Schema) 7 Patienten mit einer PR an, weitere 18 erreichten eine Krankheitsstabilisierung [31]. Das mediane PFS betrug 12,0 Wochen, das OS 23,4 Wochen.

Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Phase-II-Studie gesehen, in der Sunitinib bei einem ähnlichen Kollektiv in einer Tagesdosis von 37,5 mg kontinuierlich gegeben wurde [32]. Das mediane PFS betrug 12,1 Wochen, bei einem allerdings längeren OS von 37,1 Wochen. Da bei der 37,5-mg-Dosierung auch weniger unerwünschte Ereignisse auftraten, wurde diese für die weitere Entwicklung vorgesehen. In Phase-III-Studien werden zurzeit Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sunitinib als Erhaltungstherapie sowie in Kombination mit Erlotinib als Zweitlinientherapie untersucht.

Tab. 5. Phase-II-Studien mit Vandetanib: Zusammenhang zwischen PFS und niedrigen basalen VEGF-Spiegeln [modifiziert nach 35]

	Patienten mit VEGF-Werten, n	Hazard Ratio PFS	p-Wert
Vandetanib (300 mg/Tag) vs. Gefitinib (250 mg/Tag)	163	0,55 (0,35–0,86)	0,01
Docetaxel + Vandetanib (100 mg/Tag) vs. Docetaxel	44	0,25 (0,09–0,68)	0,01
Docetaxel + Vandetanib (300 mg/Tag) vs. Docetaxel	45	0,66 (0,28–1,54)	0,33
Paclitaxel/Carboplatin + Vandetanib (300 mg/Tag) vs. Paclitaxel/Carboplatin	86	0,72 (0,39–1,33)	0,29

PFS = Progressionsfreies Überleben.

BIBF 1120 ist ein oraler Multi-TKI, der mit den Rezeptoren für VEGF, Fibroblast Growth Factor (FGF) und PDGF gleichzeitig 3 für die Angiogenese wichtige Signalwege hemmt (3-facher Angiokinase-Inhibitor) und das Wachstum sowohl von Endothelzellen als auch von Perizyten und glatten Muskelzellen beeinflussen kann [33]. In einer Phase-II-Studie, in der 73 vorbehandelte Patienten ohne Ausschluss bestimmter Histologien mit BIBF 1120 in zwei Dosierungen (150 oder 250 mg, jeweils 2-mal täglich) behandelt wurden, betrug das mediane PFS im Gesamtkollektiv 1,7 Monate, wobei der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen nicht signifikant war [34]. Mit einem medianen PFS von 2,9 Monaten etwas günstiger waren die Ergebnisse bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1), die bei beiden Dosierungen median 9,5 Monate überlebten. Als unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 3 wurden Nausea, Erbrechen, Diarrhöe, abdominelle Schmerzen und Erhöhungen der Leberenzyme berichtet. BIBF 1120 wird zurzeit in Phase-III-Studien bei vorbehandelten Patienten in Kombination mit Docetaxel (LUME-Lung-1) bzw. Pemetrexed (LUME-Lung-2) untersucht.

Obwohl für verschiedene Multi-TKIs bei vorbehandelten Patienten eine Monoaktivität gezeigt werden konnte, lassen die inzwischen für mehrere Substanzen vorliegenden Studiendaten zur Kombination von Multi-TKIs mit Standardchemotherapien bisher weder für die Erstlinientherapie noch für die Zweit- und Drittlinientherapie bezüglich des OS eine signifikante Verbesserung der Therapieergebnisse erkennen.

Biomarker

Gründe für die unbefriedigenden Therapieergebnisse beim fortgeschrittenen NSCLC sind unter anderem Schwierigkeiten bei der Patientenselektion. Bisher konnten keine Biomarker identifiziert werden, mit denen ein Ansprechen auf VEGFR-TKIs vorhergesagt werden kann. Niedrige basale VEGF-Spiegel waren bei Vandetanib in 3 Phase-II-Studien, in denen der Multi-TKI in Kombination mit Chemotherapie oder als Monotherapie untersucht wurde, nur zum Teil mit einem statistisch signifikant längeren PFS assoziiert (Tab. 5) [35].

Zur prädiktiven Bedeutung weiterer Biomarker, wie VEGF-Splice-Varianten, VEGF-Single-Nukleotid-Polymorphismen, Gefäßdichte/VEGFR2-Expression und zirkulierenden Endothelzellen, wurden bislang keine validen Daten publiziert.

Personalisierte Therapie des NSCLC: Genetische Marker

Genetische Marker können bei der zielgerichteten Therapie dazu beitragen, das richtige Medikament beim richtigen Patienten einzusetzen. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist neben dem präzisen Verständnis der zugrunde liegenden Tumorbiologie auch eine qualitativ hochwertige genetische «Real-Time»-Diagnostik.

EGFR-Mutationsstatus

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigten die Arbeiten von Lynch et al. [36], dass Tumoren mit somatischen Mutationen in der TKI-Domäne des EGFR-Gens (Exon 18–24, davon 90% entweder Exon-19-Deletionen oder eine Punktmutation in Exon 21) besonders empfindlich gegenüber EGFR-TKIs sind. Mit einer Häufigkeit von 30–40% wurden EGFR-Mutationen in einer retrospektiven Analyse von 2880 Patienten vermehrt bei Asiaten, Frauen und Nierauchern sowie Patienten mit Adenokarzinom gefunden [37]. Bei nicht asiatischen NSCLC-Patienten lag der Anteil mit aktivierenden EGFR-Mutationen dagegen unter 10%, und bei Patienten mit Nichtadenokarzinom waren diese Mutationen bei weniger als 5% nachweisbar.

Bestätigt wurde das prädiktive Potenzial aktivierender EGFR-Mutationen für die Wirksamkeit von EGFR-TKIs in der Phase-III-Iressa Pan-Asia (IPASS)-Studie, in der Gefitinib und PC bei asiatischen Adenokarzinom-Patienten, die in der Vergangenheit nie oder nur leicht geraucht hatten, als Erstlinientherapie verglichen wurden [38]. Die Auswertung nach EGFR-Mutationsstatus ergab bezüglich des PFS einen Vorteil für Gefitinib bei Patienten mit aktivierenden Mutationen (EGFR-M+), von der Chemotherapie hatten Patienten mit EGFR-Wildtyp (EGFR-Wt) einen Vorteil (Abb. 6) (EGFR-M+: HR Gefitinib vs. Chemotherapie: 0,48; $p < 0,001$; EGFR-Wt: HR Gefitinib vs. Chemotherapie: 2,85; $p < 0,0001$).

Den Nutzen des EGFR-Mutationsstatus zur Selektion von Patienten, die von einem EGFR-TKI voraussichtlich besonders profitieren, zeigte auch eine von der Spanish Lung Cancer Group durchgeführte Studie, in der 2105 Patienten auf EGFR-Mutationen gescreent wurden, von denen 350 (16,6%) aktivierende EGFR-Mutationen aufwiesen [39]. Von den 217

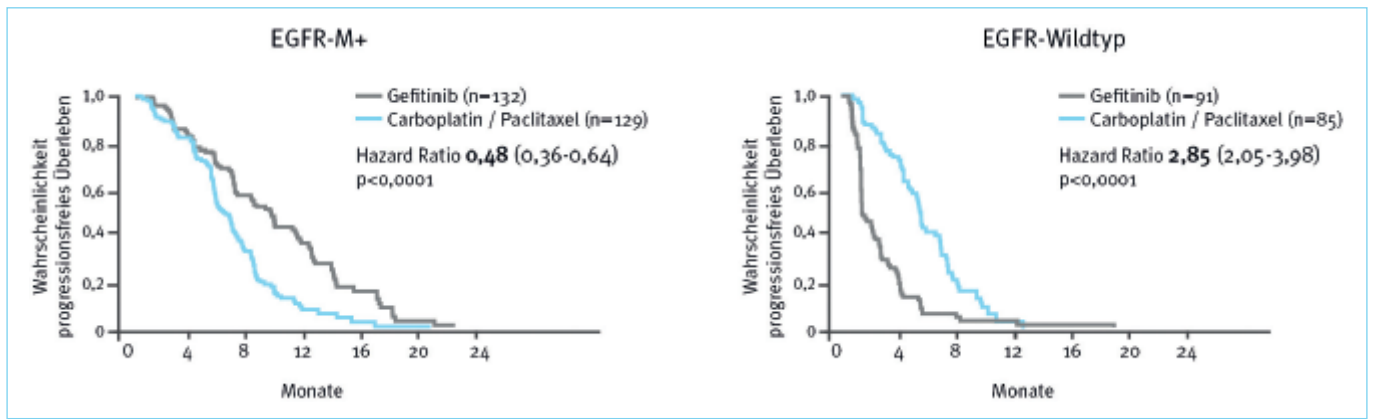


Abb. 6. IPASS-Studie: Progressionsfreies Überleben bei EGFR-Mutation-positivem und -negativem NSCLC (Intention-to-Treat (ITT)-Population, Cox-Analyse mit Kovariaten) [modifiziert nach 38].

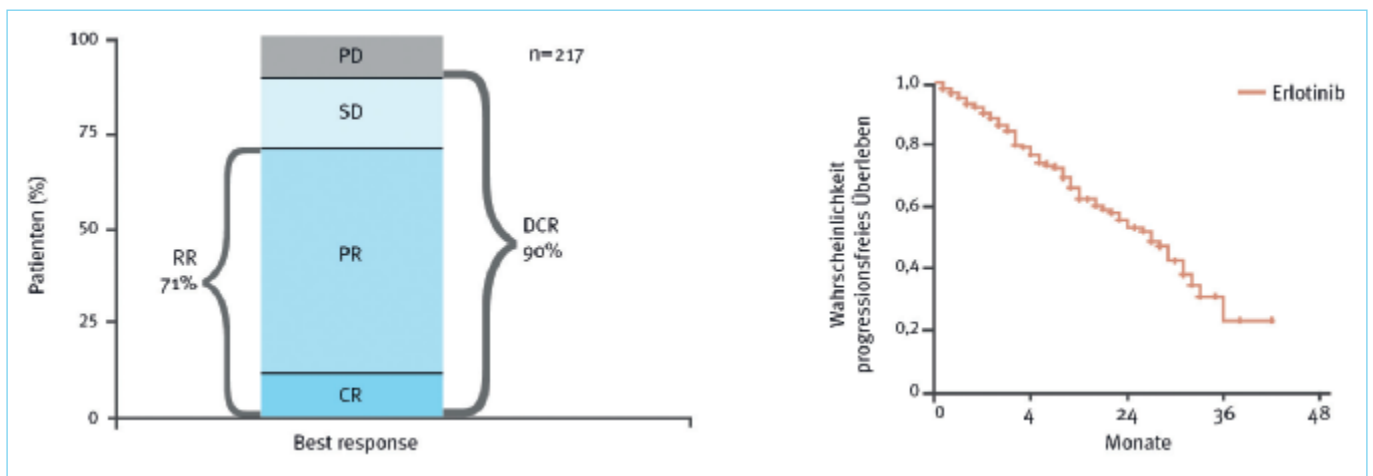


Abb. 7. Screening-Studie der Spanish Lung Cancer Group: Ansprechen auf Erlotinib und Gesamtüberleben bei Patienten mit EGFR-Mutation-positivem NSCLC [modifiziert nach 39].

Patienten, die in der 1. oder einer weiteren Therapielinie mit Erlotinib behandelt wurden, sprachen 71% mit einer kompletten oder partiellen Remission an. Das mediane PFS der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen betrug 14 Monate, das OS 27 Monate (Abb. 7).

ALK-Fusionsgene

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für einen personalisierten Therapieansatz beim NSCLC ist die Therapie von EML4-ALK-positiven Tumoren mit einem oralen c-met/ALK-Inhibitor. In etwa 4% der Adenokarzinome findet sich ein EML4-ALK-Fusionsgen mit transformierendem Potenzial, das mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Analyse nachgewiesen werden kann [40].

In einer Phase-I/II-Studie wurden nach Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) ausschließlich Patienten mit rezidiviertem NSCLC und Nachweis des EML4-ALK-Fusionsgens im Tumorgewebe mit dem oralen c-met/ALK-Inhibitor PF-02341066 behandelt [41]. Die für eine Phase-I/II-

Studie hohen Raten bestätigter partieller Remissionen von 67% (12/18) wurden als sehr vielversprechend angesehen. Derzeit läuft eine Phase-III-Studie in der Zweitlinienbehandlung von EML4-ALK1-translozierten Patienten mit NSCLC, in der PF-02341066 gegen Docetaxel geprüft wird. In einer 1-armigen Phase-II-Studie erlangten Patienten mit EML4-ALK1+ Tumor in der Drittlinientherapie Zugang zu der Substanz.

Fazit und Ausblick

Der Einsatz zielgerichteter Therapien hat bei einer im Vergleich zu konventionellen Chemotherapeutika meist besseren Verträglichkeit die Prognose beim fortgeschrittenen NSCLC zwar bereits verbessert, ein Therapiedurchbruch ist aber vermutlich erst zu erwarten, wenn

- personalisierte Ansätze konsequent weiterentwickelt werden,
- die Tumorbioogie besser verstanden wird,
- eine qualitativ hochwertige genetische Real-Time-Diagnostik zur Verfügung steht und

– zielgerichtete Medikamente (targeted drugs) bereits in frühen klinischen Studien bei genetisch präselektionierten Patienten untersucht werden.

Disclosure Statement

The authors were speakers at the meeting and contributors to the publication “Dresdner Interdisziplinäres Gespräch”, sponsored by Roche Pharma AG.

Literatur

- 1 Socinski MA, et al.: Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335–1343.
- 2 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00976456>.
- 3 Fidias PM, et al.: Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591–598.
- 4 Ciuleanu T, et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–1440.
- 5 Cappuzzo F, et al.: SATURN: a double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15): abstr 8001.
- 6 Roche Pharma, data on file.
- 7 Brugger W, et al.: Molecular markers and clinical outcome with erlotinib: results from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance therapy for advanced NSCLC. San Francisco, World Congress on Lung Cancer 2009;abstr B9.1.
- 8 Mok TS, et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.
- 9 Yoshioka H, et al.: A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer who do not possess active EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group trial 0705. *J Thorac Oncol* 2010;5:99–104.
- 10 Doebele RC, et al.: New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, in press.
- 11 Smylie M, et al.: A phase II multicenter trial comparing two schedules of lapatinib (LAP) as first or second line monotherapy in subjects with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with either bronchioloalveolar carcinoma (BAC) or no smoking history. *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):abstr 7611.
- 12 Miller VA, et al.: Activity and tolerance of XL647 in NSCLC patients with acquired resistance to EGFR-TKIs: Preliminary results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 8028.
- 13 Shih J, et al.: A phase II study of BIBW 2992, a novel irreversible dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations after failure of one line of chemotherapy (LUX-Lung 2). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 8013.
- 14 Janne PA, et al.: Preliminary activity and safety results from a phase I clinical trial of PF-00299804, an irreversible pan-HER inhibitor, in patients (pts) with NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 8027.
- 15 Gualberto A, et al.: Molecular signature of NSCLC patients responding to anti-IGF-1R therapy. *Mol Markers* 2008;abstr 26.
- 16 Pollak M, et al.: Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505–518.
- 17 Pollak M: Insulin-like growth factor-related signalling and cancer development. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:49–53.
- 18 Hartog H, et al.: The insulin-like growth factor 1 receptor in cancer: old focus, new future. *Eur J Cancer* 2007;43:1895–1904.
- 19 Guix M, et al.: Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins. *J Clin Invest* 2008;118:2609–2619.
- 20 Karp DD, et al.: Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751 871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2516–2522.
- 21 www.pfizer.com, Presseinformation 29.12.2009.
- 22 Clément-Duchêne C, et al.: Antiangiogenic agents and vascular disrupting agents for the treatment of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:129–139.
- 23 McKeage MJ, et al.: Randomised phase II study of ASA404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008;99:2006–2012.
- 24 McKeage MJ, et al.: Phase II study of ASA404 (vadimezan, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid/DMXXA) 1800 mg/m² combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:192–197.
- 25 McKeage MJ, et al.: Comparison of safety and efficacy between squamous and non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in phase II studies of DMXAA (ASA404). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 8072.
- 26 Heymach J, et al.: Randomized phase II study of vandetanib alone or in combination with carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):abstr 7544.
- 27 De Boer R, et al.: Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 8010.
- 28 Herbst RS, et al.: Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 18): abstr CRA8003.
- 29 Natale RB, et al.: Vandetanib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior cytotoxic chemotherapy: A randomized, double-blind phase III trial (ZEST). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 8009.
- 30 Scagliotti G, et al.: Phase III trial comparing carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in chemo-naïve patients with stage IIIB (with effusion) or IV non-small cell lung cancer. Geneva, 1st IASLC-ESMO European Lung Cancer Conference, 2008:48.
- 31 Socinski MA, et al.: Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:650–656.
- 32 Brahmer JR, et al.: Efficacy and safety of continuous daily sunitinib dosing in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):abstr 7542.
- 33 Hilberg F, et al.: BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008;68:4774–4782.
- 34 Von Pawel J, et al.: A double blind phase II study of BIBF 1120 in patients suffering from relapsed advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):abstr 7635.
- 35 Hanrahan EO, et al.: Baseline vascular endothelial growth factor concentration as potential predictive marker of benefit from vandetanib in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3600–3609.
- 36 Lynch TJ, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–2139.
- 37 Mitsudomi T, et al.: Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006;11:190–198.
- 38 Fukuoka M, et al.: Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 8006.
- 39 Rosell R, et al.: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958–967.
- 40 Soda M, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561–566.
- 41 Kwak EL, et al.: Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 3509.