

Verlängertes Überleben bei NSCLC durch Cetuximab

Die Erstlinientherapie mit dem zielgerichteten EGFR-Inhibitor Cetuximab (Erbitux[®]) als Zugabe zur platinbasierten Chemotherapie erreicht gemäss neuen Studiendaten ein signifikant verlängertes Überleben beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Interessante Optionen sind künftig auch durch einen liposomalen (lungen-) tumorspezifischen Impfstoff (BLP25, Stimuvax[®]) in Sicht, mit dem eine grosse multi-zentrische Phase-III-Studie begonnen wurde.

Bekanntlich wird auch heute noch bei der grossen Mehrheit der Patienten mit Lungenkarzinomen die Krankheit erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV) diagnostiziert, wenn eine Heilung durch chirurgische Resektion (wie bei T1N0) nicht mehr möglich ist. Fast die Hälfte aller NSCLC-Patienten erhalten in den westlichen Ländern eine systemische Chemotherapie, entweder palliativ oder auch adjuvant respektive neoadjuvant in Verbindung mit Resektion oder lokaler Radiotherapie. Einige Therapieerfolge werden, so Prof. Dr. Nick Thatcher, Manchester/GB, mit platinbasierter Chemotherapie (CT) in Kombination mit Taxanen, Gemcitabin oder Vinorelbin erreicht, auch wenn die Gesamtüberlebensrate gegenüber alleiniger Chemotherapie gleich geblieben ist. Die hohe Nieren- beziehungsweise die Myelotoxizität von Cisplatin respektive Carboplatin setzt Grenzen. Zielgerichtete Therapien mit den Tyrosinkinasehemmern Erlotinib und Gefitinib, kombiniert mit CT, haben keinen zusätzlichen Nutzen im First-Line-Setting gebracht, so Thatcher. Allein die CT-Kombination mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab hat bei einer selektierten Patientengrup-

pe mit Adenokarzinomen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) ergeben (12,3 vs. 10,3 Monate). Die EGFR-Hemmung mit Cetuximab bietet eine weitere vielversprechende Option in der Erstlinientherapie des NSCLC, wie jüngste Studiendaten zeigen.

NSCLC-Erstlinientherapien mit Cetuximab

Wie Prof. Dr. med. Robert Pirker, Wien, erklärte, ist die Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) bei NSCLC sehr häufig mit 40 bis 80%, je nach Studienkollektiv. Der EGFR (dessen Überexpression mit schlechter Prognose verbunden ist) spielt eine Schlüsselrolle bei Tumorwachstum und -progression, Angiogenese und Apoptosehemmung, ferner ist er in die Chemo- und Radiotherapie-Resistenzentwicklung involviert. Die medikamentöse Blockade des EGFR stört diese Signalkaskade im Sinne einer Downregulation und bewirkt somit die Hemmung der Tumordinvasion und -ausbreitung, dies auch synergistisch mit Chemo- und Radiotherapie. Cetuximab ist aktuell in der Schweiz bei metastasiertem Kolorektalkarzinom sowie lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren zugelassen* (vgl. Fussnote) und zeigt bei weiteren Tumorentitäten, vor allem NSCLC, vielversprechende Resultate in der Erstlinientherapie, die aktuell in Studien geprüft werden.

Gesamtüberlebenszeit jeweils verlängert

Laut Pirker sind insbesondere 4 randomisierte Phase-II- respektive -III-Studien,

darunter die pivotalen Phase-III-Studie FLEX, hochinteressant als Optionen einer Erstlinientherapie des NSCLC mit Cetuximab-Kombinationen. Alle eingeschlossenen Patienten befanden sich entweder in Stadium IIIB mit dokumentiertem malignem Pleuralerguss oder auch in Stadium IV. Sie wurden mit verschiedenen Chemotherapieregimes mit oder ohne Cetuximab behandelt. (Tabelle).

In der offenen randomisierten Phase-II-Studie LUCAS (= Lung Cancer Cetuximab Study) von Rosell (1) erhielten 86 Patienten in der Erstlinientherapie entweder eine Chemotherapie (CT) aus Cisplatin und Vinorelbin, kombiniert mit Cetuximab, oder die CT allein, und zwar bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Bei einer Ansprechrate (RR) von 35% (vs. 28%) wurden ein mittleres progressionsfreies Überleben (PFS) von 5,0 Monaten (vs. 4,6) und ein mittleres Gesamtüberleben von 8,3 Monaten (vs. 7,3) erreicht. Das Ein-Jahres-Überleben betrug 33% (vs. 26%), das Zwei-Jahres-Überleben 16% (vs. 0%). Die Cetuximab-Kombination war insgesamt gut verträglich; Grad 3/4-Nebenwirkungen waren: Asthenie (19 vs. 2%), respiratorische Symptome (12 vs. 2%), Fieber (10 vs. 5%), Hautreaktionen (10 vs. 0%).

Die Phase-II-Studie von Butts (2) verglich Cetuximab plus Gemcitabin und Cisplatin (oder Carboplatin) mit der CT allein. 65 respektive 66 Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB oder IV waren eingeschlossen. Die Ansprechraten betragen 28 versus 18%. Das mediane PFS lag bei 5,1 Monaten (95% CI, 4,17–5,98) versus 4,2 Monate (95% CI, 3,81–5,49) und das Gesamtüberleben (OS) betrug 12,0 Monate (95% CI, 8,80–15,18) gegenüber 9,3 Monate (95% CI, 7,43–11,79).

Die Phase-II-Studie von Herbst et al. (3) mit 242 Patienten verglich CT (Paclitaxel und Carboplatin) plus Cetuximab gleichzeitig versus sequenziell. Es zeigten sich ähnliche Wirksamkeitsresultate bei leicht erhöhten Überlebensraten unter der gleichzeitigen Gabe, weshalb diese

Aktuelle Zulassungen für Cetuximab (Erbitux[®]) in der Schweiz:

1. Kolorektalkarzinom

In Kombination mit Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Kolorektalkarzinom, wenn eine zytotoxische Therapie unter Einschluss von Irinotecan versagt hat.

2. Kopf-Hals-Tumoren

In Kombination mit Radiotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.

Tabelle:

Erstlinientherapie NSCLC-Stadium IIIB/IV mit Chemotherapie (CT) ± Cetuximab (Phase-II- und -III-Studien)

Studie	Patienten (n)	Design	Response rate	mittleres PFS	mittleres OS	OS nach 12 Monaten	OS nach 24 Monaten
Rosell (1), 2008	86	Cisplatin/Vinorelbin ± Cetuximab Phase II	35% (vs. 28)	5,0 Mo. (vs. 4,6)	8,3 Mo. (vs. 7,3)	33% (vs. 26)	16% (vs. 0)
Butts (2), 2007	131	Cisplatin/Gemcitabin ± Cetuximab Phase II	28% (vs. 18)	5,1 Mo. (vs. 4,2)	12 Mo (vs. 9,3)	50% (vs. 38)	
Lynch (4), 2007	676	Carboplatin/Taxan ± Cetuximab Phase III	A*: 26% (vs. 17) B*: 27% (vs. 23)	A: 4,4 Mo. (vs. 4,2) B: 4,3% (vs. 3,8)			
Von Pawel (5), 2008	1125	Cisplatin/Vinorelbin ± Cetuximab Phase III	(Resultate: ASCO 2008)	ASCO 2008	signifikant unter Cetuximab/CT	ASCO 2008	

A*: IRRC
B*: Investigator

Strategie für weitere Studien ausgewählt wurde.

In der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie von Lynch (4) erhielten die 676 Patienten entweder Cetuximab plus Carboplatin und ein Taxan oder die Chemotherapie allein. Der primäre Endpunkt, PFS, geprüft durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee (IRRC), erreichte keine statistische Signifikanz. Dagegen waren die wichtigsten sekundären Endpunkte wie Ansprechrate (auch durch das IRRC geprüft) und das PFS, geprüft durch die Studienärzte, statistisch signifikant zugunsten des Cetuximab-Arms. Die Gründe für die unterschiedlichen Bewertungen werden derzeit evaluiert.

FLEX – Resultate mit Spannung erwartet

Mit Spannung werden die Endresultate der FLEX-Studie (= First Line Treatment for Patients with EGFR-Expressing Advanced NSCLC) (5) auf dem ASCO-Meeting 2008 erwartet. Die randomisierte Phase-III-Studie, die 1125 Patienten einschloss, vergleicht Cetuximab plus CT (Cisplatin und Vinorelbin) mit der CT allein (Tabelle). Die zuvor unbehandelten Patienten waren im Stadium IIIB mit dokumentiertem malignem Pleuralerguss oder im Stadium IV, jeweils mit immunhistochemisch belegter EGFR-Expression des Tumorgewebes. Der primäre Endpunkt, die signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (OS) ist im Cetuximab-Arm erfolgreich erreicht wor-

den, wie der Onkologe aus Wien bereits verriet. Sekundäre Endpunkte sind die progressionsfreie Überlebenszeit, Ansprechrate, Verträglichkeit und Krankheitskontrollrate.

«Cetuximab ist der erste EGFR-Hemmer in der Erstlinientherapie des NSCLC, der in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie das Überleben signifikant verbessert», resümierte Pirker. Das Nebenwirkungsprofil sei akzeptabel, die Toxizität der Chemotherapie würde nicht verstärkt. Auch er wartet mit Spannung auf die Endresultate. (Diese werden in der Folgeausgabe, SZO 4/2008, in einem Studien-Review publiziert.)

Innovative Strategien mit einer Tumorstoffimpfung

Eine weitere Option einer zielgerichteten Tumorstoffimpfung könnte sich in Zukunft mit einem liposomalen tumorspezifischen Impfstoff (einer sogenannten Tumorstoffimpfung, L-BLP25, künftiger Handelsname Stimuvax[®]) eröffnen (Kasten). Indikation und Bedarf besteht insbesondere in der Erhaltungstherapie (nach Radiochemotherapie) bei Patienten mit NSCLC in nicht resektablem Stadium IIIB, erklärte Prof. Dr. med. Mark A. Socinski, North Carolina/USA. Die Therapieoption mittels Impfung bei Tumoren im fortgeschrittenen Stadium bietet sich auch gerade wegen der sehr guten Verträglichkeit an.

Die Impfung wird aktuell in der laufenden Phase-III-Studie START (= Stimulating Targeted Antigenic Responses To

NSCLC) geprüft, bei Patienten mit nicht resektablem NSCLC-Stadium III, die auf eine vorgängige Radiochemotherapie angesprochen oder zumindest eine Tumorstabilisierung erreicht haben. Über 30 Länder nehmen an dieser Studie teil, darunter auch Zentren in der Schweiz.

Das Wirkprinzip

Viele Tumoren exprimieren Antigene, die von Immuneffektoren des Patienten erkannt werden können, sodass die Krebszelle durch eine vakzininduzierte Immunantwort angreifbar ist. Eine Vakzine induziert das Erkennen der Tumorantigene durch das Immunsystem und die nachfolgende Eliminierung der Tumorzelle. Eines dieser tumorbasierten Antigene, Mucin-1 (MUC1), ist bei zahlreichen Krebsarten, darunter auch beim NSCLC, überexprimiert und wird anomal (aberrant) glykosyliert. Der Impfstoff L-BLP25 induziert die Immunantwort auf Krebszellen, welche MUC1 exprimieren.

Bisherige Studienresultate

Nach ersten Phase-I- und -II-Studien, welche die Induktion einer T-Zell-proliferativen Response nachwiesen, kamen ermutigende Resultate aus einer Phase-II-Studie (6), welche Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit NSCLC-Stadium IIIB/IV untersuchte. Die Patienten, die nach einer Primärtherapie eine Remission oder Krankheitsstabilisierung erreicht hatten, wurden für die Impfstofftherapie plus «best supportive care» (BSC) oder für BSC allein randomisiert. In der

Intent-to-treat-Population war das mediane Gesamtüberleben im Studienarm um 4,2 Monate länger, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Drei-Jahres-Überlebensrate betrug 31% im Impfstofftherapiearm, aber nur 17% im BSC-Arm. Subgruppenanalysen ergaben, dass der Nutzen am grössten bei Patienten mit lokoregionaler Erkrankung Stadium IIIB war: Hier wurden ein mittleres OS von 30,6 Monaten (vs. 13,3) und Drei-Jahres-Überlebensraten von 49% (vs. 27%) erreicht. Die Nebenwirkungen in der Studiengruppe, meist nur leichte bis mittelschwere Grippe-symptome und Reaktionen an der Einstichstelle, waren gut behandelbar.

Eine weitere Phase-II-Studie untersuchte bei nicht resektablem NSCLC-Stadium III mit einer neuen Vakzinformulierung (vs. alter Formulierung) die Wirksamkeit und Verträglichkeit (7): Bei ebenso guter Verträglichkeit in beiden Gruppen sind die Wirksamkeitsresultate unter der neuen Vakzinformulierung mit Ein-Jahres-Überlebensraten von 82% (vs. 69% unter der alten Formulierung) noch ermutigender. Die oben genannte Phase-III-Studie START im multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Design untersucht die Erhaltungstherapie mit der neuen Impfstoffformulierung. Aktuell werden an 247 Zentren weltweit (30 Länder, darunter die Schweiz) noch Patienten mit NSCLC im nicht resektablen Sta-

Krebsimpfstoffe und der liposomale Impfstoff BLP25 (L-BLP25; Stimuvax®)

Krebsimpfstoffe stellen einen vielversprechenden Therapiebestandteil dar, der das eigene Immunsystem des Patienten zur Krebsbekämpfung nutzt. Aktuell prüfen zahlreiche klinische Studien das Potenzial verschiedener Vakzine bei einer grossen Zahl von Tumorentitäten. Ziel ist bei einem bestehenden Tumor weiteres Wachstum und Ausbreitung oder ein Rezidiv nach erfolgreicher Primärtherapie zu verhindern. Therapeutische Krebsimpfstoffe helfen dem Immunsystem, Krebszellen zu erkennen, eine effektive Immunantwort auf die spezifischen tumorassoziierten Antigene zu induzieren und damit die Krebszellen zu zerstören. Stimuvax ist ein therapeutischer Krebsimpfstoff, der das Immunsystem zu einer Reaktion gegen das tumorspezifische Protein MUC1 stimulieren und damit das Tumorstadium III und Krankheitsstabilisierung nach der Primärtherapie rekrutiert. Die im Februar 2007 begonnene Studie soll über 1300 Patienten einschliessen und als primären Endpunkt das Gesamtüberleben (OS) und als sekundären die Zeit bis zur Progression (TTP), das PFS und das Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überleben analysieren (8).

«Mit Stimuvax® haben wir einen ersten Lungenkrebsimpfstoff bei nicht resektablem NSCLC, der in einer grossen Phase-III-Studie untersucht wird», stellte Socinski fest.

▲
Bärbel Hirrle

Quelle:

«Future treatment strategies for NSCLC» Merck Serono Satellite Symposium. Anlässlich der 1. IASLC-ESMO European Lung Cancer Conference. Genf, 25. April 2008.

Referenzliteratur:

- 1 Rosell, R. et al.: *Ann. Oncol.* 2008; 19: 362–369. LUCAS.
- 2 Butts, C.A. et al.: *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5777–5784.
- 3 Herbst, R.S. et al.: *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (Suppl. 20) (Abstract 7545).
- 4 Lynch, T. et al.: *J. Thoracic Oncol.* 2007; 2 (Suppl. 4): S340–S341.
- 5 Von Pawel, J. et al.: *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18S) (Abstract 7109).
- 6 Butts, C.A. et al.: *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6674–6681.
- 7 Soulières, D. et al.: *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (Suppl. 18S) (Abstract 3075)
- 8 Weitere Informationen (Ein- und Ausschlusskriterien, Prüfärzte u.a.) zu START: www.nslcstudy.com und www.clinicaltrials.gov