

## Neue Perspektiven durch EGFR-Blockade

Die molekular zielgerichtete Therapie in der Kombination mit Standardchemotherapien steht aktuell im Fokus neuer Krebsbehandlungsstrategien. Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>), ein monoklonaler Antikörper gegen den «Epidermal Growth Factor Receptor» (EGFR), wurde in der Schweiz bereits Ende 2003 bei Irinotecan-refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom zugelassen. Cetuximab hat inzwischen auch in der Kombination mit weiteren Therapieregimen viel versprechende Studienergebnisse gezeigt, weitere Indikationen werden derzeit intensiv untersucht.

### Heutige Therapieoptionen beim Kolorektalkarzinom

Die medikamentöse Behandlung des Kolorektalkarzinoms (CRC), gerade auch der metastasierten Erkrankung (mCRC), hat im letzten Jahrzehnt beachtliche Fortschritte mit markant verlängerten Überlebenszeiten erzielt. In Anbetracht der aber immer noch sehr ungünstigen Prognose von Patienten mit mCRC besteht weiterhin deutlicher Handlungsbedarf, die Therapie für die Betroffenen zu verbessern. Im Auge zu behalten ist, dass etwa die Hälfte der erstdiagnostizierten CRC-Patienten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln und ein Viertel der Patienten bei der Krebsdiagnose bereits Metastasen aufweist. Neben den aktuell klinisch eingesetzten Chemotherapeutika stehen seit kurzem auch die monoklonalen Antikörper Cetuximab als EGFR-Hemmer und Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) als Hemmer des vasculären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) zur Verfügung. Unter den Standardchemotherapieregimen entwickelt etwa die Hälfte der mCRC-Patienten innerhalb von sieben bis neun Monaten eine fortschreitende Erkrankung. In neuesten Studien konnten durch den Einsatz monoklonaler Antikörper in Kombination mit Chemotherapeutika in verschiedenen Therapielinien höhere Ansprechraten als mit alleiniger Chemotherapie erreicht werden. In einer jüngst vorgestellten Phase-II-Studie mit Cetuximab und FOLFOX-Regime wurden Ansprechraten von 81

Prozent, einer der höchsten jemals erreichten Raten, in der Firstline-Behandlung erzielt (1).

### EGFR-Expression und «Anti-EGFR-Wirkung»

Voraussetzung für die Wirksamkeit einer molekular zielgerichteten Therapie («targeted therapy») ist die Expression des relevanten zu blockierenden Rezeptortyps auf der Tumorzelloberfläche. Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) ist in den verschiedenen Tumoren in unterschiedlichem Ausmass exprimiert. Kolorektal- und Kopf-Hals-Tumoren sowie Lungenkarzinome zeigen eine besonders hohe EGFR-Expression (mit 72 bis 82% bzw. 95 bis 100% bzw. 40 bis 80%, vgl. Kasten). Eine solche ist mit schlechter Prognose, verminderter Lebenserwartung und verstärkter Metastasierung verbunden.

Das zugrunde liegende Prinzip: Wachstumsfaktoren wie EGF binden spezifisch an den EGF-Rezeptor an der Zelloberfläche und stimulieren damit einen Prozess, der Zellwachstum, -replikation und/oder -differenzierung und damit Angiogenese und schliesslich Metastasenbildung auslöst. Zudem ist der EGFR in die Resistenz des Tumors gegen viele Chemotherapeutika beziehungsweise gegen die Radiotherapie involviert. Die medikamentöse Blockade des EGFR stört diese Signalkaskade im Sinne einer Downregulation. Dadurch werden die Invasion von Tumorzellen in normales Gewebe und die potenzielle Metastasenbildung verhindert. Ferner vermindert die

EGFR-Blockade die Fähigkeit der Tumorzellen, chemo- und radiotherapieinduzierte Zellschäden zu reparieren und neue Blutgefässe im Tumor zu bilden. Die Folge ist eine generelle Hemmung des Tumorwachstums (vgl. hierzu *Abbildung 1 und 2*).

Unter den aktuell entwickelten «EGFR-targeting-drugs» sind gegenwärtig zwei vollkommen verschiedene Substanzgruppen zu unterscheiden:

1. Tyrosinkinase-Inhibitoren
2. Monoklonale Antikörper (Cetuximab ist der erste und einzige zugelassene Vertreter).

### Klinische Studien beim mCRC

Die Ergebnisse einer Reihe klinischer Studien mit Cetuximab in Kombination oder in Monotherapie mit verschiedenen Chemotherapieregimen haben übereinstimmend die Wirksamkeit von Cetuximab beim mCRC bestätigt. Die BOND-Studie (2) verglich Cetuximab plus Irinotecan mit der Cetuximab-Monotherapie bei 329 mCRC-Patienten mit EGFR-exprimierenden, Irinotecan-refraktären Tumoren. Bei diesen meist mehrfach vorbehandelten Patienten zeigte sich, dass unter der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab bei 22,9 Prozent der Patienten ein nochmaliges Ansprechen erzielt wurde, im Vergleich zu 10,8 Prozent unter Monotherapie. Das Fortschreiten der Krankheit (sekundärer Endpunkt) wurde bei der Hälfte der Pa-

### EGFR-Expression verschiedener Tumorentitäten

Kolorektalkarzinom:	72 bis 82%
Kopf-Hals-Tumoren:	95 bis 100%
Lungenkarzinom (NSCLC):	40 bis 80%
Mammakarzinom:	14 bis 91%
Ovarialkarzinom:	35 bis 70%
Nierenzellkarzinom:	50 bis 90%

Quelle: Van Cutsem

Abbildung 1:  
Der IgG1-monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) zielt auf den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) an der Tumorzelloberfläche und verhindert die Bindung des Wachstumsfaktors an den Rezeptor. Diese Rezeptorblockade hemmt das Tumorstadium und das Überleben von Tumorzellen ausserhalb des Gewebes.

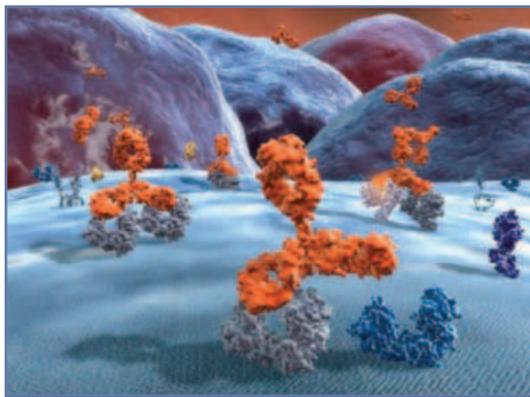


Abbildung 2:  
Zusätzlich blockiert Cetuximab die Produktion pro-angiogenetischer Faktoren (wie VEGF) sowie die Aktivierung endothelialer Zellen. Der Tumor verliert die Blutversorgung und kann nicht mehr länger wachsen.  
(Abbildungen: Merck)



tienten um mehr als vier Monate verlangsamt. Das mittlere Überleben betrug 8,6 Monate unter der Kombination (6,9 Monate in der Monotherapie). Die Therapie mit Cetuximab wurde im Allgemeinen gut vertragen, und die typischen Nebenwirkungen von Irinotecan wurden nicht verstärkt. Hautreaktionen, vor allem akneformer Hautausschlag, die unter der Therapie mit Cetuximab auftraten, korrelierten mit der Wirksamkeit. Sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Irinotecan waren in der Subgruppe mit Hauttoxizitäten eine höhere Ansprechrate und eine verlängerte Überlebenszeit zu beobachten.

**Studien zur Firstline-Behandlung**

Die ermutigenden Ergebnisse führten zum Einsatz von Cetuximab in Firstline-Therapiestudien bei Patienten mit EGFR-exprimierendem mCRC. Drei weitere Irinotecan-basierte Chemotherapiestudien plus Cetuximab ergaben Remissionsraten zwischen 43 und 67 Prozent (3-5). Zwei neuere Phase-II-Studien mit den europäischen Standardregimen FOLFOX und FUFOX plus Cetuximab ergaben in präliminären Ergebnissen viel versprechende Remissionsraten von 81 Prozent unter FOLFOX plus Cetuximab (1) und

von 55 Prozent unter FUFOX plus Cetuximab (6). In der Studie mit dem FOLFOX-Therapieschema betrug die Disease Control Rate 98 Prozent (ausgewertete Daten von 42 Patienten). Bemerkenswert ist, dass sich 21 Prozent der Patienten mit initial nicht resezierbaren Lebermetastasen nach der Behandlung einer Operation unterziehen konnten, wovon bei 17 Prozent eine vollständige Resektion der Lebermetastasen gelang. Auch in dieser Studie bestätigte sich das gute Sicherheitsprofil von Cetuximab plus FOLFOX ohne Verstärkung der typischen Nebenwirkungen der FOLFOX-Therapie. In der Studie mit dem FUFOX-Therapieschema (präliminäre Ergebnisse von 38 Patienten) betrug die Gesamtansprechrate 55 Prozent, ein Patient zeigte Vollremission, 20 Patienten (52,6%) Teilremission und weitere neun eine Stabilisierung des Zustandes bei guter Verträglichkeit der Kombination.

Als Zukunftsvision stehen bei so ausgeprägter Wirksamkeit neoadjuvante Therapieansätze zur Diskussion, die eine R0-Resektion von primär nicht resezierbaren Lebermetastasen ermöglichen könnten und damit einen kurativen Therapieansatz denkbar machen. In einem umfangreichen Studienprogramm wird derzeit

der Stellenwert von Cetuximab nicht nur bei metastasiertem Kolorektalkarzinom, sondern auch in der adjuvanten Therapie geprüft.

**Klinische Studien bei Kopf-Hals-Tumoren**

Auch bei EGFR-exprimierenden lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zeigten sich unter der Kombination von Chemo- oder Radiotherapie mit Cetuximab in verschiedenen Therapielinien viel versprechende Ergebnisse. Eine randomisierte Phase-III-Studie mit 424 Patienten führte unter der Kombination mit hochdosierter Strahlentherapie fast zu einer Verdoppelung der mittleren Überlebenszeit – von 28 Monaten unter alleiniger Strahlentherapie – zu 54 Monaten unter der Kombination von Strahlentherapie plus Cetuximab. Zudem war die lokoregionäre Kontrolle in der Kombinationsgruppe signifikant verbessert (69% vs. 59% nach 1 Jahr und 56% vs. 48% nach 2 Jahren [7]). Die Behandlung war gut verträglich, und typische Nebenwirkungen der Radiotherapie, wie Mukositis, wurden nicht verstärkt. In Kombination mit einer Firstline-Standardchemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin und 5-FU mit/ohne Cetuximab) bei Patienten im rezidierten/metastasierten Stadium wurde eine Lebensverlängerung von zehn Monaten erreicht (8). In der Secondline-Behandlung lebten die platinrefraktären Patienten im Schnitt sechs Monate länger unter einer Cetuximab-Monotherapie (9).

**Zusammenfassung**

Der EGFR-Pathway spielt eine Schlüsselrolle beim Tumorstadium. Mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab, der EGFR gezielt inhibiert, steht nun eine viel versprechende therapeutische Substanz zur Verfügung, die in den bisherigen klinischen Studien eine konsistente Wirksamkeit und gute Verträglichkeit sowohl in Kombination mit Chemo- als auch Radiotherapie sowie auch in Monotherapie gezeigt hat. In der Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms hat Cetuximab die therapeutischen Optionen bereichert, indem auch bei vorbehandelten Patienten noch eine gute Ansprechrate und hohe Tumorkon-

trollrate erreicht werden konnte. Weiterführende klinische Studien in früheren Erkrankungsstadien und bei anderen Tumorentitäten werden den Stellenwert von Cetuximab genauer definieren. ▲

Bärbel Hirrlé

Quellen:

«The Evolution of Targeted Cancer Therapy. European Science Summit», University Hospital Gasthuisberg, Leuven/Belgien, 8. März 2005, mit Vorträgen von Prof. Eric Van Cutsem u.a., unterstützt von Merck KGaA, Deutschland.

Ausserdem:

1. Van Cutsem, E. et al.: An international phase II study of cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of patients with mCRC expressing EGFR. Abstract 339, vorgestellt auf dem

ESMO-Kongress, Wien 2004.

2. Cunningham, D. et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.

3. Rosenberg, A.H. et al.: Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). Abstract 536, vorgestellt auf dem ASCO-Kongress 2002.

4. Folprecht, G. et al.: Cetuximab/irinotecan/high-dose-5-fluorouracil/leucovorin (HD-5-FU/LV) in the first-line therapy of metastatic colorectal cancer. Abstract 283, vorgestellt auf dem ASCO 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium.

5. Rougier, Ph. et al.: Cetuximab combined with FOLFIRI in patients with metastatic, epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing colorectal cancer. Abstract 3513, vorgestellt auf dem ASCO-Kongress 2004.

6. Hoehler, T. et al.: A phase I/II study of cetuximab in combination with FUFOX in the first-line treatment of patients with mCRC expressing EGFR. Preliminary results. Abstract 262, vorgestellt auf dem ESMO-Kongress, Wien 2004.

7. Bonner, J. et al.: Cetuximab prolongs survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase II study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004.

8. Humblet, Y. et al.: Phase 1 study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Abstract 5513, vorgestellt auf dem ASCO-Kongress 2004.

9. Trigo, J. et al.: Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Abstract 5502, vorgestellt auf dem ASCO-Kongress 2004.

## Pharma News

In den Pharma News erscheinen Mitteilungen der pharmazeutischen Industrie. Für die Beiträge übernimmt die Redaktion keine Verantwortung.

### Ab 1. Juni kassenzulässig: Neues Lungenkrebs-Medikament Tarceva® (Erlotinib)

Das neue Krebsmedikament Tarceva von Roche hat am 22. März 2005 die Zulassung der Schweizer Arzneimittelbehörde Swissmedic für die Behandlung von Patienten erhalten, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) leiden und bei denen mindestens eine vorgängige Chemotherapie wirkungslos geblieben ist.

Roche hatte das Zulassungsgesuch bei Swissmedic im September 2004 eingereicht, und die Behörde sicherte ein beschleunigtes Verfahren zur Prüfung des Medikamentes zu. Die Genehmigung in der Schweiz basiert auf den Ergebnissen einer klinischen Studie der Phase III. Diese diente dem Vergleich von Tarceva mit einem Placebo bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die auf eine erste oder zweite Chemotherapie nicht angesprochen hatten. Bei den mit Tarceva behandelten Patienten wurde gegenüber den Patienten in der Placebogruppe eine Verlängerung der durchschnittlichen Überlebensdauer um 42 Prozent festgestellt (6,7 Monate im Vergleich zu 4,7 Monaten), was einer Verbesserung um 2 Monate entspricht (3). Ebenfalls wesentlich verlängert wurden die Zeitspanne, bis eine

Verschlechterung der Krankheitssymptome (Dyspnoe, Husten, Schmerzen) eintrat sowie die Dauer, während welcher die Krebserkrankung nicht fortschritt. Nach einem Jahr wurde auch eine Verbesserung der Überlebensdauer um 45 Prozent beobachtet, wobei ein breites Spektrum von Patienten von der Therapie mit Tarceva profitierte. Die Einnahme von Tarceva ist einfach: 1 Tablette täglich, und dies ohne die Belastung einer klassischen Chemotherapie wie zum Beispiel neutropenisches Fieber oder Alopezie. Die Erstzulassung von Tarceva erfolgte im November 2004 in den USA – im Anschluss an ein beschleunigtes Prüfverfahren – für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, bei denen mindestens eine vorgängige Chemotherapie wirkungslos geblieben war.

#### Über Tarceva

Tarceva ist ein Medikament mit kleinem Wirkstoffmolekül, das auf den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (HER1) abzielt. HER1, auch EGFR genannt, ist eine wichtige Komponente des HER1-Signalwegs, der an der Entstehung und dem

Wachstum zahlreicher Krebsarten beteiligt ist. Tarceva hemmt das Tumorzellwachstum, indem es bei der HER1-Signalübertragung die Tyrosinkinase-Aktivität innerhalb der Zelle blockiert. Tarceva ist das erste und einzige Arzneimittel dieser Stoffklasse mit Überlebensvorteil bei fortgeschrittenem Lungenkrebs.

Analog zum bedeutenden Überlebensvorteil bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs hat Tarceva auch in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Bauchspeicheldrüsenkrebs eine Verbesserung der Überlebensrate bewirkt. Die Studiendaten belegen eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit, womit die Studie ihren primären Endpunkt erreicht hat.

Für weitere Fragen stehen Ihnen Dr. Christian Merkle (Tel. 061-715 43 71) und Dr. Jürg Aeubi (Tel. 061-715 42 03) gerne zur Verfügung.

Literatur:

1. World Health Organisation, World Cancer Report, 2003.
2. [www.lungcancercoalition.org/cancer\\_facts.html](http://www.lungcancercoalition.org/cancer_facts.html).
3. Shepherd F et al.: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1<sup>st</sup> line or of 2<sup>nd</sup> line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC).