

NSCLC: Zielgerichtete Therapie)

Angriffsziele verlangen exakte Definitionen

Gegen NSCLC werden derzeit in laufenden Studien mehrere zielgerichtete Therapien eingesetzt. Beim ESMO-Jahreskongress wurde jedoch klar, dass so schnell kein therapeutischer Durchbruch bei dieser Tumorart, die mit einer sehr hohen Mortalität einhergeht, erzielt werden kann. Daher sollte beim NSCLC eine bessere Definition der Zellstrukturen erfolgen, und die Patienten müssen genau vorselektiert werden. Dennoch gab es einige markante Neuigkeiten.

«Wir haben mit der Einführung der zielgerichteten Therapien in den letzten Jahren Fortschritte erzielen können, aber in den nächsten Jahren sollten wir noch genauer unsere Ziele formulieren», schätzte Prof. Luis Paz-Ares, Sevilla/Spanien die derzeitige Situation ein. Angesichts von jährlich rund 260 000 Neuerkrankungen an Nicht Kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Europäischen Union und einer jährlichen Mortalitätsziffer von 234 000 wird klar, dass ein dringender Handlungsbedarf in der Lungenkrebstherapie und der Prävention besteht (1). Auf dem ESMO-Jahreskongress zeigte sich, dass grosse Anstrengungen in diesen Bereichen unternommen werden, was nicht nur die Fülle an vorgestellten klinischen Studien, sondern auch die intensivierete Grundlagenforschung verriet.

Erlotinib aufgrund positiver Daten jetzt in der Erstlinientherapie

Der orale EGFR-Inhibitor Erlotinib (Tarceva®) ist schon seit längerer Zeit in der Zweitlinientherapie des NSCLC etabliert. Die in Mailand präsentierten Daten der OPTIMAL-Studie, in der Erlotinib in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde, zeigten aber nun, dass Erlotinib bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nahezu zu einer Verdreifachung (!) des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zur Behandlung mit Carboplatin/Gemcitabin führt (2). Die Erstlinientherapie mit Erlotinib verlängerte das PFS statistisch signifikant von 4,6 Monaten (bei platinhaltiger Doublette) auf 13,1 Monate und reduzierte das Progressionsrisiko um 84% (HR 0,16; $p < 0,0001$) (s. Abbildung).

Neben diesem primären Endpunkt verbesserte der orale EGFR-Inhibitor auch die Remissionsraten (83 vs. 36%; $p < 0,0001$), wobei die Überlegenheit nicht nur im Gesamtkollektiv, sondern auch unabhängig vom Geschlecht, Alter, Raucherstatus und der Tumorphistologie nachgewiesen wurde. In seinem Kommentar zur Studie bezeichnete Prof. Federico Capuzzo, Mailand, diese Daten als eine deutliche Bereicherung der Therapie, bemängelte jedoch, dass hauptsächlich die Studien in Asien durchgeführt worden sind. Untersuchungen mit kaukasischen Patienten sollen jedoch folgen. Aufgrund dieser Daten wurde die Zulassung von Erlotinib in der Erstlinientherapie bereits beantragt; sie wird 2011 erwartet.

Bevacizumabgabe bis zur Progression

Seit einiger Zeit rückt auch die Erhaltungstherapie immer stärker in den Fokus. Beim ESMO-Kongress wurde darüber diskutiert, dass diese Therapieform vor allen Dingen bei Patienten mit starker Symptomatik oder/und grosser Tumormasse eingesetzt werden sollte. Als Substanz für die Behandlung eignet sich Bevacizumab (Avastin®). Doch die Frage lautet immer noch: Wie lange soll die Therapie dauern? Eine neue Analyse der Phase-IV-Studie SAiL, in der die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit unterschiedlichen Standard-Erstlinienschemata untersucht wurde, prüfte diese Fragestellung. Gemäss der neuen Analyse hatten diejenigen Patienten den grössten Vorteil, die den VEGF-Antikörper nach Abschluss der Erstlinientherapie bis zur Progression erhielten. Mit ei-

ner medianen Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) von 8,9 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 18,8 Monaten war das klinische Outcome dieser Patienten wesentlich besser als in der Subgruppe ohne anschliessende Bevacizumab-Erhaltungstherapie (TTP 4,5 Monate; OS 8,3 Monate) (3).

Gibt es einen Überlebensvorteil?

Wie schwierig allerdings die Studiensituation beim NSCLC ist, zeigen die finalen Daten der IPASS-Studie (= IRESSA Pan-Asia Study) mit dem EGFR-Inhibitor Gefitinib (4). In der IPASS-Studie, deren signifikanter Vorteil hinsichtlich der progressionsfreien Zeit zur Zulassung von Gefitinib (Iressa®) führte, wurden 1217 Personen, die niemals rauchten, und ehemalige «Lightsmoker» mit Adenokarzinomen der Lunge in die beiden Therapiearme Gefitinib (250 mg/Tag) und Carboplatin-Paclitaxel randomisiert. In dieser Studie konnte kein signifikanter Vorteil für Gefitinib im Gesamtüberleben belegt werden (18,8 vs. 17,4 Monate, $p = 0,109$). Prof. Chih Yang vom National Taiwan University Hospital in Taipei, erklärte dazu: «Ein Überlebensbenefit war nicht zu erwarten, da ein Cross-over nach Progression erlaubt war, und die Patienten sogar Dritt- und Viertlinientherapien erhielten.» Jedoch habe die Studie letztlich bewiesen, wie wichtig es ist, die EGFR-Mutationen zu bestimmen. Wurden die mutationspositiven Patienten vor oder nach Chemotherapie mit Gefitinib therapiert, konnte ein medianes Überleben von fast 22 Monaten erreicht werden. «Dies ist rund ein Jahr länger als wenn nur mit optimierter Chemotherapie behandelt wird.»

Überwindung von EGFR-Resistenzen mit Angriff am c-MET-Rezeptor

Von der c-MET-Rezeptor-Tyrosinkinase ist bekannt, dass sie zusammen mit dem dazugehörigen Ligand HGF/SF (= hepatischer Wachstumsfaktor) in die Tumorzellmigration, -invasion, -proliferation und -angiogenese eingreift. Ihre Amplifika-

tion beim NSCLC ist mit einer schlechten Prognose und mit einer EGFR-Inhibition-Resistenz der Zellen assoziiert. Wenn ein c-MET-Inhibitor zusammen mit einem EGFR-Inhibitor eingesetzt wird, scheint sich durch die duale EGFR-MET-Inhibition eine gute Strategie abzuzeichnen, um c-MET-vermittelte EGFR-Inhibitor-Resistenzen zu überwinden. Um diesen Anhaltspunkt genauer zu untersuchen, werden gleich zwei Substanzen derzeit klinisch getestet. Die Ergebnisse der Phase-II-Studien wurden in Mailand diskutiert, Phase-III-Studien starten demnächst.

Einmal handelt es sich dabei um den c-MET-Inhibitor ARQ 197. Dieser wurde in Kombination mit dem EGFR-Inhibitor Erlotinib im Vergleich zur Monotherapie mit Erlotinib bei 167 Patienten geprüft (5). Bei dieser Untersuchung wurden zu Beginn von allen Patienten ausreichend Gewebeprobe zur Analyse von KRAS, EGFR und MET entnommen. Dieser Ansatz wird sich wahrscheinlich durchsetzen. Das mittlere progressionsfreie Intervall als primärer Endpunkt im Kombinationstherapiearm lag bei 16,1 versus 9,7 Wochen im Standardarm. Das Gesamtüberleben betrug 36,6 Wochen im Prüfarm versus 29,4 Wochen im Kontrollarm. Ein besonderer Nutzen wurde bei Nichtplatteneithelkarzinomen, KRAS-Mutationen und EGFR-Wildtyp-Status beobachtet.

Des Weiteren wurde noch eine Studie mit einem Antikörper gegen c-MET (MetMab) vorgestellt (2). Die vorläufigen Ergebnisse einer Phase-II-Studie zeigen, dass eine Kombination aus MetMab und Erlotinib bei Patienten mit NSCLC und hoher MET-Expression ein nahezu doppelt so langes Überleben ohne Krankheitsverschlechterung ermöglicht wie eine Behandlung mit Placebo plus Erlotinib (HR = 0,560; p = 0,0547) (6). Vor allem Patienten mit hoher c-MET-Expression profitierten in besonderem Mass von dieser Substanz.

Weitere gezielte Ansatzpunkte in der klinischen Untersuchung

Eine weitere vorgestellte Untersuchung setzte den oralen Tumorkinase-Inhibitor (TKI) der nächsten Generation Afatinib ein. Im Gegensatz zu den TKI der ers-

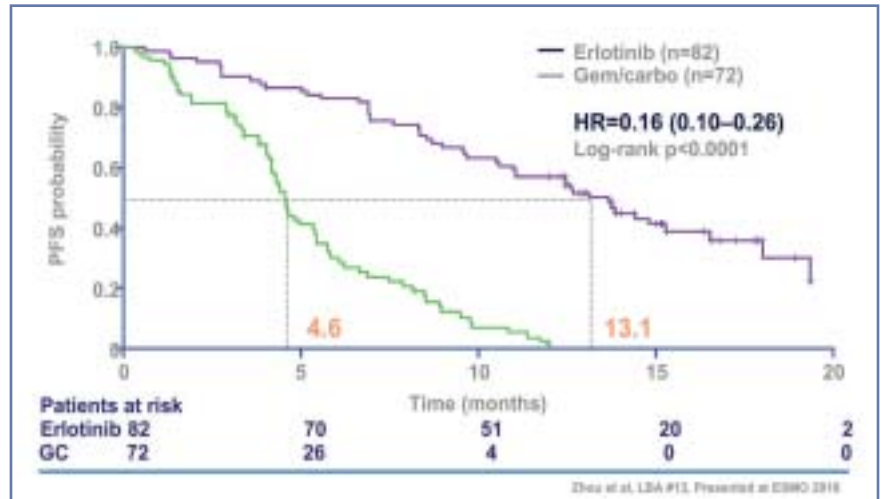


Abbildung: OPTIMAL-Studie mit Erlotinib versus Gemcitabin/Carboplatin in der Erstlinientherapie: Erreicht wurde eine Verdreifachung des progressionsfreien Überlebens (PFS).

ten Generation bindet diese Substanz irreversibel sowohl an EFGR als auch an HER2. Die LUX-Lung-1-Studie (Phase IIb/III) verglich Afatinib mit Placebo an über 580 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die nach Chemotherapie und einer Behandlung mit einem EGFR-TKI der ersten Generation (Gefitinib oder Erlotinib) unter fortschreitender Erkrankung litten (7). Die vorgestellten Resultate demonstrieren, dass Afatinib zwar hochaktiv ist, aber ähnlich wie Gefitinib in der IPASS-Studie keinen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil bewirken konnte. Allerdings verdreifachte Afatinib das progressionsfreie Überleben (PFS) von 1,1 Monate auf 3,3 Monate gegenüber Placebo. Der Studienleiter Prof. Vincent Miller vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York meinte, dass die Verfehlung des primären Endpunkts zwar enttäuschend sei, jedoch erst noch die Ergebnisse der weiteren, noch laufenden Lux-Lung-Studien abgewartet werden sollten.

Wie gezielt die Therapien auf entsprechende Zellstrukturen gelenkt werden sollten, machte eine Studie mit dem ALK/MET-Inhibitor Crizotinib deutlich, der bei stark vorbehandelten Patienten mit ALK-Genfusionen hohe Ansprechraten erzielt (8). EML4-ALK-Fusionsonkogene (EML4 = echinoderm microtubule-associated protein-like 4) finden sich nur bei etwa 4% aller Patienten mit NSCLC; bei diesen lohnt es sich offensichtlich, exakt diese Struktur zielgerichtet anzugreifen.

Fazit: «Der Weg ist noch lang»

Paz-Ares sieht noch einen langen Weg bei der Therapie des NSCLC, denn bisher haben es nur wenige Medikamente in die Standardtherapie geschafft. Das läge unter anderem daran, dass die Patienten nicht gut genug nach entsprechenden Biomarkern selektioniert worden seien. Aufgaben für die Zukunft sind eine bessere Definition der Zielstrukturen. Genauso ist die Grundlagenforschung beim Bronchialkarzinom gefordert. Molekularbiologische Analysen, molekulare Marker, Genarrays und Genanalysen – das sind wichtige Stichpunkte für die nächsten Jahre. ▲

Bettina Reich

Der Inhalt dieses Kongressberichts erfolgte firmenunabhängig, die Reisekosten zum ASH-Jahresmeeting wurden von mehreren Firmen erstattet.

Quellen:

- Boyle & Ferley, *Ann of Oncology* 16: 481–488, 2005.
- Zhou C et al., *ESMO 2010, Abstract LBA13.*
- Dansin E et al., *ESMO 2010, 428P.*
- Yang C et al., *ESMO 2010, Abstract LBA2.*
- Sequist L, *ESMO 2010, Abstract 3630.*
- Spigel D et al., *ESMO 2010, Abstract LBA15.*
- Miller V et al., *ESMO 2010, LBA 1.*
- Camidge D, *ESMO 2010, Abstract 366.*