

Iressa™, Tarceva™ und Erbitux™ – Medikamente einer neuen Generation

Christoph Mamot, Christoph F. Rochlitz

Einleitung

Der «epidermal growth factor»-Rezeptor (EGFR) wurde vor über 20 Jahren als mögliches Ziel für Antitumorthérapien entdeckt und definiert. Dabei ist der EGF-Rezeptor ein einfach erreichbares Oberflächenantigen, bestehend aus einer extrazellulären, transmembranen und intrazellulären Domäne [1]. Dieser Rezeptor ist der Prototyp der Klasse-I-Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK), zu denen auch HER2, HER3 und HER4 gehören. Natürliche Liganden des EGF-Rezeptors

sind unter anderen der «epidermal growth factor (EGF)» und «transforming growth factor α (TGF- α)». Durch Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Domäne wird der Rezeptor aktiviert, d.h., er wird rearrangiert und verschiedene Tyrosinkinasen werden intrazellulär aktiviert. Die wichtigsten Signalwege bzw. -kaskaden sind schematisch in Abbildung 1 zusammengefasst. Das Konzept, dieses einfach erreichbare Oberflächenantigen als Ziel für Antitumorthérapien zu benutzen, basiert hauptsächlich darauf, dass der EGF-Rezeptor in vielen Tumorarten häufig überexprimiert wird, wie z.B. in Brust-, Lungen-, Kolorektal-, Hirntumoren und vielen weiteren. Dabei ist hervorzuheben, dass häufig eine Überexpression in der Grössenordnung Faktor 100–1000 vorliegt; eine reine Genamplifikation wird ausser beim Glioblastom nur selten beschrieben. Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass eine erhöhte EGFR-Expression häufig mit einem schlechteren klinischen «outcome» korreliert; dies wurde beobachtet bei Blasen-, Brust- und Lungentumoren und auch bei Karzinomen aus dem HNO-Bereich [2]. Und drittens scheint eine erhöhte Rezeptordichte auch mit einer gesteigerten Produktion von Liganden einherzugehen (z.B. TGF- α) mit der Folge einer autokrinen Stimulation [3].

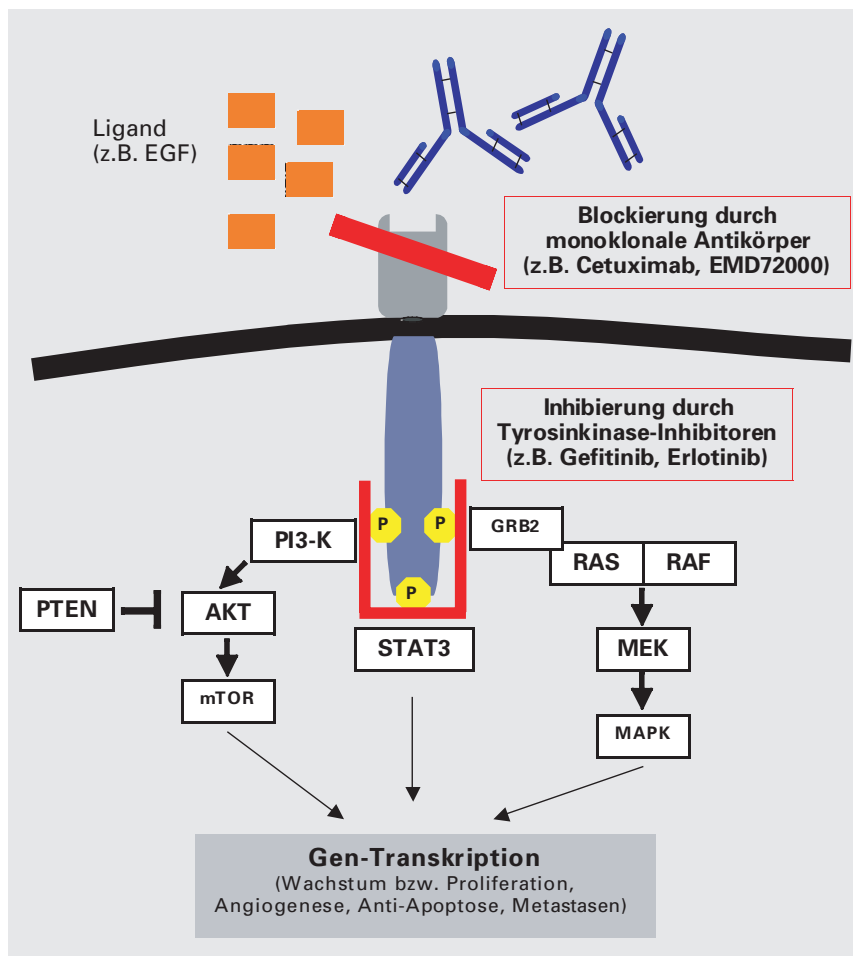


Abbildung 1.

Hemmung von EGFR auf verschiedenen Ebenen.

EGF, Epidermal Growth Factor; PI3-K, phosphatidylinositol-3-OH-kinase; AKT, serine-threonine kinase; mTOR, rapamycin protein kinase; PTEN, phosphatase and tensin homologue deleted from chromosom 10; GRB2, Growth factor receptor-bound protein 2; MAPK, mitogen activated protein kinase; MEK, MAPK Kinase; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3.

Therapieansätze gegen den EGF-Rezeptor

Aktuell kann man die Strategien, den EGF-Rezeptor für Tumorthérapien zu beeinflussen, in 4 Kategorien zusammenfassen, und zwar in: 1. monoklonale Antikörper, welche gegen die extrazelluläre Domäne des Rezeptors gerichtet sind; 2. kleine Moleküle, die die intrazellulären Tyrosinkinasen inhibieren; 3. Inhibition des EGF-Rezeptors durch Antisense-Oligonukleotide und 4. Benutzen von antikörperbasierten Immunokonjugaten, wie Immunotoxine, Immunoradionukleotide und Immunoliposomen. Nicht im Detail erwähnt sind an dieser Stelle natürlich die vielfältigen Möglichkeiten, die durch EGF induzierten Signalwege weiter «downstream» zu inhibieren bzw. zu aktivieren.

Lediglich monoklonale Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren haben bisher klinische Phase-III-Studien erreicht bzw. sind für erste Indikationen in verschiedenen Ländern wie den USA, der EU und Schweiz zugelassen.

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper binden an die extrazelluläre Domäne des EGF-Rezeptors und verhindern dadurch kompetitiv eine Bindung des natürlichen Liganden [4]. Zum einen werden dadurch eine Aktivierung des Rezeptors und damit auch die resultierenden Signalkaskaden verhindert und zum anderen wird eine Internalisierung und z.T. auch Herunterregulierung ausgelöst. Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind Cetuximab (IMC-C225; Erbitux™; ImClone Systems Inc., New York, NY, USA bzw. Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), EMD 72000 (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und ABX-EGF (Abgenics/Amgen, San Francisco, CA, USA).

Von diesen genannten monoklonalen Antikörpern ist Cetuximab (Erbitux™) am besten klinisch charakterisiert. So konnte z.B. in einer grossen Phase-II-Studie gezeigt werden, dass von 120 Patienten, welche zuvor unter der Behandlung mit Irinotecan progredient waren und anschliessend Irinotecan in Kombination mit Cetuximab erhielten, 23% ein erneutes Ansprechen zeigten [5]. Cunningham et al. berichteten von einer Phase-III-Studie mit 329 Patienten mit ebenfalls progredientem Tumorleiden unter Irinotecan-Behandlung, welche entweder nur Cetuximab oder in Kombination mit Irinotecan erhielten [6]. In dieser Studie konnte ein Ansprechen in der Gruppe Cetuximab/Irinotecan von 23% versus einem Ansprechen von 11% in der Gruppe Cetuximab-Monotherapie beobachtet werden. Ebenfalls signifikant besser war für die Kombinationstherapie die «time to progression (TTP)» mit 4,1 versus 1,5 Monate. Cetuximab erhielt in diesem Jahr die Zulassung in der Schweiz in Kombination mit Irinotecan für die Behandlung von kolorektalen Karzinomen in der Zweit- bzw. Drittlinientherapie.

Tyrosinkinaseinhibitoren

Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitoren (RTK-I, TKI) konkurrieren mit Adenosintriphosphat (ATP) an den intrazellulären ATP-Bindungsstellen des EGF-Rezeptors und verhindern dadurch eine Aktivierung der ansonsten ausgelösten Signalkaskade (Abb. 1). Im Gegensatz zu monoklona-

len Antikörpern kommt es bei dieser Substanzklasse zu keiner Herunterregulation des EGF-Rezeptors. Entsprechend deren unterschiedlichen Eigenschaften kann man die in der Zwischenzeit zahlreichen RTK-I in verschiedene Gruppen unterteilen, wie 1. reversible EGFR (z.B. Gefitinib (Iressa™), Erlotinib (Tarceva™) oder PKI-166; 2. irreversible EGFR (z.B. EKB-569); 3. reversible pan-HER (z.B. GW2016) und 4. irreversible pan-HER RTK-Inhibitoren (CI-1033) (Tab. 1 [↩](#)). Gefitinib und Erlotinib sind die beiden Substanzen, welche aktuell in der Klinik im Rahmen von klinischen Studien am besten charakterisiert und etabliert wurden. Gefitinib beispielsweise zeichnet sich durch eine niedrige Hemmkonzentration (Inhibierung der EGFR-Tyrosinkinase um 50% = IC₅₀) von 0,02 µmol/l aus. Mit der etwa 200fachen Dosis (3,7 µmol/l) und somit unspezifisch wird zudem HER2 inhibiert. Vorklinische Studien mit dieser Substanz haben gezeigt, dass sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationsbehandlung in vitro und auch in verschiedenen Xenograftmodellen ein deutlicher Antitumoreffekt erzielt werden kann [7]. Klinische Phase-I-Studien haben demonstriert, dass Gefitinib als tägliche orale Gabe sicher verabreicht werden kann. Hauptnebenwirkungen einer derartigen Therapie sind akneartige Hautveränderungen und eine Diarrhoe. In den bekannten IDEAL- («Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung cancer») I- und -II-Studien wurde diese Substanz als Monotherapie in verschiedener Dosierung bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) in der Zweit- bzw. Drittlinientherapie eingesetzt [8, 9]. Bei insgesamt etwa 500 behandelten Patienten zeigte sich, dass 250 mg pro Tag die am besten tolerierte Dosis zu sein scheint und dass damit Ansprechraten von 8–19% erzielt werden konnten. Subgruppenanalysen haben aber auch gezeigt, dass die besten Chancen auf ein Ansprechen bestehen, wenn man eine Frau ist, die möglichst noch nie geraucht hat, asiatischer Herkunft ist und an einem Adenokarzinom leidet (Ansprechraten = 56%). Erfüllt man keines dieser Merkmale, so ist die Chance auf ein Ansprechen gering (Ansprechraten = 3%) [10]. In der Zwischenzeit ist Gefitinib in verschiedenen Ländern, inklusive der Schweiz, für die Behandlung des NSCLC in der Drittlinientherapie zugelassen

Tabelle 1. Zusammenstellung von in der klinischen Entwicklung befindlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) des EGF-Rezeptors

	Substanz	EGFR IC ₅₀ (nM)	HER2 IC ₅₀ (nM)	Klinische Studien
Reversible EGFR-TKI	Gefitinib (Iressa)	23	3700	NSCLC, HNO und Prostata (Phase III)
	Erlotinib (Tarceva)	20	3500	NSCLC, HNO und Ovarial-Ca (Phase III)
	PKI-166	7	unbekannt	solide Tumoren (Phase I)
Irreversible EGFR-TKI	EKI-569	38	1200	solide Tumoren (Phase I)
Reversible Pan-HER-TKI	GW2016	9	9	Vorklinik
Irreversible Pan-HER-TKI	CI-1033	0,8	19	solide Tumoren (Phase I)

IC₅₀, benötigte Konzentration um 50% Zellwachstum zu verhindern

worden. Wie bereits erwähnt, hatte Gefitinib in den vorklinischen Studien vielversprechende Resultate, insbesondere auch in der Kombinationstherapie, erzielt. Zwei zuletzt grosse Phase-III-Studien, die Gefitinib in der Kombination mit einer Standardtherapie beim NSCLC untersucht haben, zeigten allerdings keinerlei Vorteile für die Gruppe, welche mit einer Standardtherapie plus Gefitinib behandelt wurde [11, 12]. In diesem Zusammenhang haben gerade vor kurzem Studien für Aufsehen gesorgt, die prädiktive Faktoren identifizieren konnten, wie insbesondere Mutationen des EGF-Rezeptors [13, 14]. Wenn man die Daten dieser beiden Studien kombiniert, so kann beobachtet werden, dass von 16 Patienten, welche eine Mutation aufweisen, 15 auf eine Therapie mit Gefitinib ansprechen. Diesem gegenüber stehen 13 Patienten ohne Mutation, bei welchen eine Therapie mit Gefitinib in keinem einzigen Fall Erfolg brachte.

Der andere in der Klinik bekannte TKI, Erlotinib, wurde in verschiedenen Phase-II-Studien untersucht: So konnten z.B. bei Patienten mit NSCLC in der Zweitlinientherapie ein Ansprechen von 12% beobachtet werden [15], und auch die Einjahresüberlebensrate von etwa 40% ist sehr vergleichbar mit Resultaten der IDEAL-1- und -2-Studien. Erlotinib wird auch bei HNO-Tumoren, beim hepatozellulären und Ovarialkarzinom untersucht.

Weitere Strategien

Eine Konjugation von Toxinen, Radionukleotiden oder anderen Konstrukten, wie z.B. Liposomen, an monoklonale Antikörper oder natürliche Liganden erlaubt theoretisch einen spezifischen Transport der zu transportierenden Substanz zu Tumorzellen, welche das entsprechende Oberflächenmerkmal (EGFR) überexprimieren. Im Falle von Immunotoxinen werden z.B. bakterielle Toxine, welche aus *Pseudomonas*- oder *Diphtheria*-Stämmen produziert wurden, an TGF- α oder monoklonale Antikörper gebunden und appliziert. In vivo haben diese Strategien gezeigt, dass auf der einen Seite deutliche Tumorrückbildungen erreicht werden können [16], auf der anderen Seite aber auch insbesondere Hepatotoxizitäten durch eine Anreicherung dieser Toxine in der Leber gesehen werden mussten [17]. Eine vielversprechende Strategie sind sogenannte Immunoliposomen; dies sind Liposomen, welche mit Chemotherapeutika beladen werden und mit monoklonalen Antikörpern an deren Oberfläche deren Inhalt spezifisch zu Tumorzellen transportieren, welche den EGF-Rezeptor sehr häufig in hohem Masse überexprimieren. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl in vitro wie auch in vivo (im Mausmodell) Chemotherapeutika so in hoher Konzentration zu Tumorzellen transportiert werden und im Vergleich zu dem freien bzw. liposomalen Wirkstoff deutlich wirksamer sein können [18]. Gleichzeitig ist bei dieser Strategie zu erwarten, dass durch den

Tabelle 2. Klinische Einsatzgebiete bzw. Schwerpunkte von Cetuximab, Gefitinib und Erlotinib

Substanz	Studie	Design	Ergebnis
Cetuximab (Erbix TM)	Kolorektal	Phase-II/III-Studie; progredient unter/nach Irinotecan; \pm Cetuximab	Ansprechrate = 23 vs. 11%; TTP = 4,1 vs. 1,5 Monate
	NSCLC	Randomisierte Phase-II-Studie; Erstlinie; Vinorelbin/Cisplatin \pm Cetuximab	Ansprechrate = 50% vs. 29%
	Pankreas	Phase-II-Studie in Kombination mit Gemcitabin; Erstlinie	Ansprechrate = 51%; TTP = 12 Monate
	HNO	Randomisierte Phase-II/III-Studie; progredient unter Cisplatin; \pm Cetuximab	Vorteil bei Ansprechraten, nicht aber beim Überleben
Gefitinib (Iressa TM)	NSCLC (IDEAL 1)	Randomisierte Phase-II-Studie; Zweit- und Drittlinie; 250 vs. 500 mg/d	Ansprechrate = 18%
	NSCLC (IDEAL 2)	Randomisierte Phase-II-Studie, Drittlinie; 250 vs. 500 mg/d	Ansprechrate = 8-11%
	NSCLC (INTACT 1)	Randomisierte Phase-III-Studie; Gemcitabin/Cisplatin \pm Gefitinib	Kein Vorteil von zusätzlich Gefitinib
	NSCLC (INTACT 2)	Randomisierte Phase-III-Studie; Carboplatin/Taxol \pm Gefitinib	Kein Vorteil von zusätzlich Gefitinib
	Kolorektal	Phase-II-Studie; Zweitlinie; 750 mg/d	Kein Ansprechen
	Prostata	Randomisierte Phase-II-Studie; hormonrefraktär; 250 vs. 500 mg/d	Kein Ansprechen
HNO	Phase-II-Studie; Monotherapie	Ansprechrate = 11%	
Erlotinib (Tarceva TM)	NSCLC	Phase-II-Studie; Zweit- und Drittlinie	Ansprechrate = 12%; 1-Jahres-Überleben = 40%
	HCC	Phase-II-Studie; Erstlinie	Ansprechrate = 50%
	Ovarial	Phase-II-Studie; Zweit- und Drittlinie	Ansprechrate = 6%
	HNO	Phase-II-Studie; Zweit- und mehr Linien	Ansprechrate = 5%

NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchiolkarzinom; HCC: hepatozelluläres Karzinom; TTP: «time to progression».

zielgerichteten und dadurch spezifischen Transport von Chemotherapeutika deren unspezifische Nebenwirkungen auf das Normalgewebe reduziert werden können. Erste klinische Untersuchungen sind in Vorbereitung.

Ausblick und Konklusion

Weltweit sucht man seit vielen Jahren nach sogenannten prädiktiven Faktoren, welche ein Ansprechen auf eine Antitumortherapie vorausagen können. Dadurch könnten Therapien «massgeschneidert» verschrieben werden und unnötige Behandlungen mit deren möglichen Nebenwirkungen und Folgen vermieden werden. Die Entwicklung von Gefitinib ist ein Paradebeispiel für die Notwendigkeit solcher Faktoren. Anders als bei Tamoxifen (Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor) oder Herceptin (HER2) scheint die rein quantitative Bestimmung des EGF-Rezeptors kein guter prädiktiver Faktor zu sein. Wie bereits diskutiert, scheinen im Falle von Gefitinib Merkmale, wie weibliches Geschlecht, asiatische Herkunft, Nichtraucher und Adenokarzinom, ein Ansprechen auf eine Therapie wahrscheinlicher zu machen. Starke prädiktive Faktoren scheinen die gefundenen Mutationen des EGF-Rezeptors, aber auch Aktivierungen von Signalwegen (z.B. «mitogen activated protein»-Kinase [MAPK]) zu sein. Der Stellen-

wert dieser Merkmale ist aber noch vollkommen unklar bezüglich der anderen hier diskutierten Strategien, wie z.B. bei den monoklonalen Antikörpern. Auch der Zusammenhang der einzelnen Faktoren untereinander ist noch nicht erforscht, d.h., sind es z.B. die gleichen Patienten, die eine Aktivierung von MAPK und zugleich eine Mutation im EGF-Rezeptor haben? Ebenso unklar ist auch deren Rolle bei der grossen Gruppe von Patienten, welche unter TKI einen stabilen Krankheitsverlauf zeigen und klinisch klar von einer Therapie profitieren. Aufgrund all dieser neuen Erkenntnisse werden nun die bereits abgeschlossenen Studien mit z.T. grossen Patientenzahlen bezüglich prädiktiver Faktoren neu aufgerollt. Ebenso sind weitere grosse Studien mit den verschiedenen Substanzen, z.T. auch in der Erstlinientherapie, geplant und unterwegs. Nicht unproblematisch und hier kurz erwähnt ist der ökonomische Aspekt dieser neuen Therapien (Tab. 3). Eine Behandlung mit Gefitinib, welches als Dauertherapie bis zur Progression oder Unverträglichkeit gegeben wird, kostet pro Monat etwa Fr. 3000.-. Eine Monatsbehandlung mit Cetuximab kostet bei einer durchschnittlich grossen Person etwa Fr. 7000.- (reiner Medikamentenpreis von Cetuximab zuzüglich der weiteren Chemotherapeutika und Verabreichung). Diesen nicht unerheblichen Kosten muss man in vielen Fällen einen Überlebensvorteil – wenn überhaupt – von wenigen Wochen bis Monaten gegenüberstellen, wobei eine Vielzahl der behandelten Patienten überhaupt nicht von einer derartigen Therapie profitiert. Auf der anderen Seite gibt es nicht wenige Patienten, die sehr von einer Therapie mit obengenannten Medikamenten profitieren. Auch aus ökonomischer Sicht werden daher in Zukunft prädiktive Faktoren umso wichtiger sein, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die wirklich von derartigen Therapien profitieren könnten.

Tabelle 3. Therapiekosten pro Monat (nur Medikamentenkosten ohne Verabreichung)

Substanz	Verabreichung	Kosten (in Fr.)*
Gefitinib (Iressa™)	täglich 250 mg p.o.	3062
Erlotinib (Tarceva™)	täglich 150 mg p.o.	noch nicht bekannt
Cetuximab (Erbix™)	wöchentlich 250 mg/m ² i.v. (Startdosis 400 mg/m ²)	1. Monat = 7955, anschliessend 6917

* basierend auf dem Publikumspreis (November 2004) und einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,85 m² (175 cm/70 kg)

Literatur

- Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 4):S3-8.
- Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1S-13S.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183-232.
- Sato JD, Kawamoto T, Le AD, Mendelsohn J, Polikoff J, Sato GH. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983;1:511-29.
- Saltz L, Rubin M, Hochster H. Cetuximab plus irinotecan is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor. *Proc Am Soc Clin Onc* 2001;20.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Cuccato S, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2001;7:1459-65.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
- Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical Management of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib. *J Clin Oncol* 2004.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-94.

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph Mamot
Universitätsklinik Basel
Abteilung Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
mamotc@uhbs.ch

- 13 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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;350:2129-39.
- 14 Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- 15 Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47.
- 16 Azemar M, Schmidt M, Arlt F, Kennel P, Brandt B, Papadimitriou A, et al. Recombinant antibody toxins specific for ErbB2 and EGF receptor inhibit the in vitro growth of human head and neck cancer cells and cause rapid tumor regression in vivo. *Int J Cancer* 2000;86:269-75.
- 17 Schumann J, Angermuller S, Bang R, Lohoff M, Tiesgs G. Acute hepatotoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A in mice depends on T cells and TNF. *J Immunol* 1998;161:5745-54.
- 18 Mamot C, Drummond DC, Greiser U, Hong K, Kirpotin DB, Marks JD, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted immunoliposomes mediate specific and efficient drug delivery to EGFR- and EGFRvIII-overexpressing tumor cells. *Cancer Res* 2003;63:3154-61.