

Der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) – aktueller Stand und Entwicklungen

Employing Tyrosine Kinase Inhibitors in the First Line Treatment of EGFR-Positive Metastatic NSCLC – State of the Art and Recent Developments

Autoren

R. Wiewrodt¹, M. Serke², C. Grohé³, W. Brückl⁴

Institute

¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A (Hämatologie, Onkologie und Pneumologie) Universitätsklinikum Münster

² Lungenklinik Hemer

³ Evangelische Lungenklinik Berlin

⁴ Med. Klinik 3, Klinikum Nürnberg

eingereicht 31.5.2013

akzeptiert 3.6.2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344337>
 Pneumologie 2013; 67: 494–501
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. med.
 Rainer Wiewrodt**
 Klinik und Poliklinik für
 Innere Medizin A (Hämatologie,
 Onkologie und Pneumologie)
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1,
 Gebäude A1
 48149 Münster
rainer.wiewrodt@ukmuenster.de

Zusammenfassung

In diesem Artikel präsentieren wir einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen im Bereich der EGFR-TKI beim Lungenkarzinom. Neben den etablierten Substanzen Erlotinib und Gefitinib liegt der Fokus auf klinischen Daten zu den irreversiblen TKI der zweiten Generation wie Afatinib, Dacomitinib, Neratinib, Pelitinib und Canertinib, die nicht nur den EGF-Rezeptor blockieren, sondern sich durch ein breiteres Wirkspektrum auszeichnen. Auch Anwendungen von aus anderen Indikationen bekannten und dort zugelassenen TKI wie Lapatinib und Vandetanib bei NSCLC werden beleuchtet. Ein wichtiger Aspekt in der Behandlung mit TKI ist neben den reinen Überlebensdaten der Erhalt der Lebensqualität der Patienten, der bei der Wahl der Therapie mit berücksichtigt werden sollte.

Einleitung

Trotz großer Fortschritte in Forschung und Therapie in den letzten Jahren sind Lungenkarzinome nach wie vor die häufigste tumorbedingte Todesursache (ca. 1,6 Millionen Lungenkrebsfälle, 13% aller Krebsfälle), wobei deutlich mehr Männer als Frauen an Lungenkrebs erkranken und sterben. In der Bundesrepublik Deutschland ist das Lungenkarzinom mit jährlich über 40 000 Sterbefällen die vierthäufigste Todesursache und die zweithäufigste Krebstodesursache [1]. Hinzu kommt, dass konträr zur leicht rückläufigen Inzidenz bei Männern die Häufigkeit bei Frauen weiterhin kontinuierlich zunimmt. Für 2009 wurden erstmals bei Frauen unter 40 Jahren ebensoviele Lungenkrebsdiagnosen verzeichnet wie bei gleichaltrigen Männern [2].

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IIIB und IV, trotz der Fortschritte in der Diagnostik und Therapie, liegt in europäischen und nordamerikanischen

Abstract

In this review article we present an overview of recent developments in EGFR TKIs in lung cancer therapy. Besides the approved drugs erlotinib and gefitinib, clinical data on second-generation irreversible TKIs including afatinib, dacomitinib, neratinib, pelitinib, and canertinib are mentioned; these drugs not only inactivate EGFR but show a broader range of activity. We also report on NSCLC data of TKI that are known and approved in other indications, such as lapatinib and vandetanib. We stress the importance of quality of life in the treatment of patients with TKIs, an important aspect of the treatment that should also be considered in the selection of the appropriate NSCLC therapy in advanced stages.

Ländern nur in einem Bereich von 5,5 – 15,7% [3, 4]. Die hohe Mortalität der Erkrankung beruht im Wesentlichen auf der verspäteten Erstdiagnose bereits fortgeschrittener Tumorstadien und der sich daraus ergebenden Limitierung für kurative chirurgische bzw. bi- oder trimodale Therapieansätze. Sobald eine kurative Resektion nicht mehr möglich ist, ist eine gleichermaßen effektive wie verträgliche systemische Therapie gefordert, was angesichts der aktuell erreichbaren Ansprechraten von verfügbaren Chemotherapiekombinationen von meist unter 30% nur unzureichend geleistet werden kann. Selbst Zytostatika der dritten Generation erzielen in der Monotherapie durchschnittlich nur etwa 9% (6–13%) Remissionen [5]. Laut der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft sollen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IIIA4/IIIB sowohl Radiotherapie als auch Chemotherapie erhalten, im Stadium IIIB/IV eine effektive Chemotherapie, die in der

Tab. 1 Behandlungserfolge bei EGFR + Patienten in der 1st line des NSCLC im direkten Vergleich zu dualer Chemotherapie.

Studie	Substanz	Chemo-therapie	Ansprechrate (CR + PR)	p-Wert	PFS (TKI vs. Chemo [Monate])	HR p-Wert	OS (TKI vs. Chemo [Monate])	HR p-Wert	Ref.
IPASS: EGFR + EGFR-	Gefitinib	CP 6 Zyklen	71,2% vs. 47,3%	p < 0,001	9,5 vs. 6,3	0,48 p < 0,001	21,6 vs. 21,9	1,0 n.s.	[8, 9]
			1,1% vs. 23,5%	p = 0,001	keine Angabe	2,85 (p < 0,001)	11,2 vs. 12,7	1,18 n.s.	[8, 9]
NEJ002:	Gefitinib	CP	73,7% vs. 30,7%	p < 0,001	10,8 vs. 5,4	0,30 p < 0,001	30,5 vs. 23,6	n.s. (0,31)	[11]
WJTOG3405:	Gefitinib	CD 3–6 Zyklen	62,1% vs. 32,2%	p < 0,0001	9,2 vs. 6,3	0,49 p < 0,0001	36 vs 39	1,185 n.s.	[10]
OPTIMAL:	Erlotinib	GC ¹ 4 Zyklen	83% vs. 36%	p < 0,0001	13,1 vs. 4,6	0,16 p = 0,0001	noch nicht publiziert		[13]
EURTAC:	Erlotinib	GC / GC ¹ 4 Zyklen	64% vs. 18%	p = 0,0001	9,7 vs. 5,2	0,37 p < 0,0001	19,3 vs. 19,5	1,04 n.s.	[12]

CP = Carboplatin/ Paclitaxel/, GC = Gemcitabin/ Cisplatin, GC* = Gemcitabin/Carboplatin, CD = Cisplatin/Docetaxel

¹ = Gemcitabin/Carboplatin

Regel auf Platin und Taxanen basiert [2]. Angesichts medianer Überlebenszeiten von nur 10–12 Monaten im Stadium IIIB/IV und der Häufigkeit von Komorbiditäten (COPD, KHK, pAVK) ist jedoch beim metastasierten Lungenkarzinom das verfügbare Zeitfenster für Therapieentscheidungen vergleichsweise kurz.

Aktivierende Mutationen am Gen des Epidermal Growth Factor-Rezeptors (EGFR)

Aufgrund der limitierten Therapieoptionen mit Chemotherapeutika ist es von entscheidender Bedeutung, frühzeitig histopathologische Subtypen und molekulare Marker zu identifizieren, die Auskunft geben können, ob eine spezifische Therapie eingesetzt werden kann. Eine der teilweise molekularbiologisch definierten soliden Tumorentitäten mit den entsprechenden Therapieoptionen sind die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC). In einer deutschen Studie [6] konnte bei 310 von 3155 eingeschlossenen Patienten (9,8%) mit vorwiegend fortgeschrittenem NSCLC (alle Entitäten) eine EGFR-Mutation nachgewiesen werden. Die Prävalenz für eine EGFR-Mutation bei Adenokarzinomen lag in dieser Studie bei 12,3%; bei nicht rauchenden Ostasiaten steigt die Inzidenz sogar auf bis über 70% an [7]. **Abb. 1** zeigt die Frequenz von onkologischen Treibermutationen bei Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge.

EGFR-TKIs zur palliativen Erstlinientherapie

Der EGFR-Mutationsstatus hat sowohl eine prognostische Relevanz als auch eine prädiktive Bedeutung für die Therapie mit EGFR-TKIs. Mok et al. zeigten in der IPASS-Studie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unbehandelter ostasiatischer Lungenkarzinompatienten (Adenokarzinome im Stadium IIIB/IV, ≤10 Packungsjahre) nach Behandlung mit Gefitinib im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation (HR = 0,48; 95%-KI 0,36–0,64; p < 0,001). Patienten mit EGFR-Wildtyp hingegen profitierten nicht von einer EGFR-basierten Therapie (HR = 2,85; 95%-KI = 2,05–3,98; p < 0,001 (**Tab. 1**) [8, 9]. Mitsudomi et al. konnten diese Ergebnisse für Patienten mit molekular nachweisbaren EGFR-Mutationen (Exon 19-Deletion oder L858R-Punktmutation) eindrucksvoll bestätigen. Sie testeten Ge-

fitinib vs. Cisplatin/Docetaxel bei 177 Patienten im Stadium IIIB und IV. Es zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS im Gefitinib-Arm (HR = 0,49; 95%-KI 0,34–0,71, p < 0,0001) (**Tab. 1**) [10]. Maemondo et al. untersuchten die Effektivität und das Sicherheitsprofil von Gefitinib im Vergleich zu chemotherapierten Patienten. Insgesamt 230 Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierender EGFR-Mutation wurden bezüglich des PFS untersucht. Es ergab sich für Patienten im Gefitinib-Arm ein signifikant verlängertes PFS (HR = 0,36; 95%-KI 0,25–0,51; p < 0,001) bei ebenfalls höherer Ansprechrate (73,7% vs. 30,7%, p < 0,001). Die dabei beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen (akneiformes Exanthem bei 71% und Transaminasenanstieg bei 55% der Patienten) wurden im Vergleich zum Chemotherapiearm als akzeptierbar bewertet (**Tab. 1**) [11].

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®) sind bereits seit Jahren zugelassen und werden erfolgreich in der Klinik eingesetzt. Zusätzlich befinden sich aktuell weitere vielversprechende EGFR-TKI und Inhibitoren der gesamten Rezeptorfamilie (ErbB family-Blocker) in späten Phasen der klinischen Prüfung bzw. kurz vor der Zulassung. Den zielgerichteten Therapien gemeinsam ist, dass die Ansprechraten (**Tab. 1**) ebenso wie die progressionsfreien Überlebenszeiten (**Tab. 1**) bei selektierten Patienten deutlich höher sind als bei nicht selektierten. Im unselektierten Patientengut entsprechen die Remissionsergebnisse denen der zytostatischen Monotherapie [2]. Erlotinib und Gefitinib wurden zwar in keiner Studie direkt gegeneinander verglichen, pharmakologische Eigenschaften und klinische Ergebnisse sind jedoch für die Erstlinientherapie EGFR-mutierter Tumore so ähnlich, dass man von einer prinzipiellen Vergleichbarkeit dieser beiden Substanzen ausgehen kann. Als reversible EGFR-TKI der ersten Generation ist ihre Wirksamkeit in der Erstlinientherapie begrenzt auf Patienten mit einer aktivierenden Mutation des EGFR-Gens ohne andere, primäre oder sekundäre Resistenzen wie die Punktmutation T790M. Ansprechraten von Gefitinib und Erlotinib lagen bei NSCLC-Patienten mit Wildtyp-EGFR in diversen Phase-III-Studien nur im einstelligen Prozentbereich [5–11]. Im deutlichen Gegensatz dazu stehen objektive Ansprechraten (Komplettremissionen und Teilremissionen) der EGFR-TKI von 60 bis über 70% bei Patienten mit aktivierenden Mutationen, welche jeweils hochsignifikant den verabreichten Chemotherapie-Doubletten überlegen waren (**Tab. 1**). Dies trifft nicht nur für asiatische Patienten zu, son-

den, wie für Erlotinib gezeigt, auch für kaukasische Patienten, die deutlich weniger EGFR-mutierte Tumore aufweisen. So konnte beispielsweise die EURTAC-Studie, die in Italien, Spanien und Frankreich durchgeführt wurde, belegen, dass PFS und Lebensqualität im Vergleich zur eingesetzten Platin-basierten Kombinationstherapie signifikant verlängert bzw. verbessert waren (☉ **Tab. 1**) [12].

Grundsätzlich bestand in allen diesen Studien die Möglichkeit, nach Progression und Versagen der zugeteilten Medikation offen auf das andere Therapieprinzip (EGFR-TKI bzw. Chemotherapie) zu wechseln (Cross-Over-Prinzip) und somit von einer Lebensverlängerung durch die EGFR-TKI in der Folgelinie zu profitieren. Dies war, angesichts der guten Wirksamkeit und längeren Progressionshemmung der EGFR-TKI, hauptsächlich bei Patienten in den ursprünglichen Chemotherapiearmen der Fall. So nutzten in der IPASS-Studie 64% der Chemotherapie-Patienten diese Möglichkeit, in der NEJ002-Studie sogar 95% der Patienten, die mit Carboplatin und Paclitaxel als Ersttherapie behandelt wurden [9, 11].

Dementsprechend formuliert die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft:

„Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere Deletion auf exon 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (Empfehlungsgrad B). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden.“ [2] Die entsprechende Zulassung für Erlotinib in der Erstlinientherapie erfolgte erst nach Erstellung der Leitlinien und wurde daher noch nicht berücksichtigt.

Entwicklung neuer EGFR-TKIs zur palliativen Erstlinientherapie

Der Therapieerfolg der Tyrosinkinase-Inhibitoren wird jedoch durch sekundäre Resistenzentwicklung überschattet, die bei nahezu allen initial ansprechenden Patienten auftritt [14]. Zusätzlich bestehen bei den EGFR-TKI der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib) potenzielle Limitationen im Hinblick auf die Wirkdauer (reversible Hemmung am Rezeptor) und das eingeschränkte Wirkspektrum (nur der Her1-Rezeptor wird geblockt), sodass eine Notwendigkeit zur Entwicklung neuer bzw. verbesserter Medikamente besteht. Dieser Rationale folgend wurden in den letzten Jahren EGFR-TKI der „zweiten Generation“ entwickelt, die im Folgenden dargestellt werden.

Afatinib

Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Prüfung ist Afatinib (BIBW 2992), das sich von den kompetitiven TKI der ersten Generation durch eine irreversible Hemmung der Tyrosinkinase-domäne sowie eine Hemmung der kompletten HER- oder ErbB-Familie unterscheidet [15, 16]. Afatinib wurde im Juli 2013 von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) für die Erstlinientherapie zugelassen, ebenso erfolgte die Zulassung in Taiwan. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) empfahl am 25. 7. 2013, Afatinib als Monotherapie für die Behandlung von TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zuzulassen. Die Erteilung der

Marktzulassung für Europa und Deutschland wird in absehbarer Zeit erwartet.

In einer Phase-II-Studie bei Adenokarzinom-Patienten mit EGFR-Mutationen, in der sogar 18% der Patienten Mutationen aufwiesen, die nicht den „klassischen“ Mutationen (Deletionen im Exon 19 oder Punktmutation im Exon 21) entsprachen, erreichte Afatinib hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit Resultate, die denjenigen von Erlotinib und Gefitinib vergleichbar sind (Lux-Lung-2-Studie [17]) (☉ **Tab. 2**). In präklinischen Studien blieb zudem die Rezeptorbindung und Inaktivierung durch Afatinib selbst in Gegenwart der Resistenzmutation T790M erhalten [15, 16]. Klinische Daten aus der Lux-Lung-1-Studie (Phase IIB/III) lassen außerdem die Wirksamkeit einer oralen Dritt- bzw. Viert-Linien-Therapie mit Afatinib selbst nach Versagen von Erlotinib oder Gefitinib vermuten. So zeigte sich gegenüber Placebo eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) von 1,1 auf 3,3 Monate (HR 0,38, 95%-KI, 0,31–0,48; $p < 0,0001$), auch wenn der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS), nicht signifikant verändert war [18]. Auch bei Afatinib wurde der Gewinn beim progressionsfreien Überleben nicht im Gesamtüberleben sichtbar, da die Patienten nach Progression Afatinib erhalten konnten, ihre Gesamtüberlebensdauer aber nach dem ITT-Prinzip dem Kontrollarm zugerechnet wurde.

Mittlerweile liegen aufgrund der Lux-Lung-3-Studie die ersten Phase-III-Direktvergleichsdaten gegen Chemotherapie aus der Firstline mit Afatinib vor [19]. 345 EGFR-mutationspositive Patienten mit therapienaivem fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge (Stage IIIB/IV) erhielten randomisiert täglich oral 40 mg Afatinib (230 Patienten) oder bis zu 6 Zyklen einer Kombinationschemotherapie (75 mg/m² Cisplatin plus 500 mg/m² Pemetrexed alle 3 Wochen; 115 Patienten). Im Vergleich zum gegenwärtigen „Chemotherapie-Standard“ verlängerte Afatinib die progressionsfreie Überlebenszeit um mehr als 4 Monate (11,1 Monate vs. 6,9 Monate). Besonders ausgeprägt war der Effekt bei Patienten mit den „typischen“ Mutationen (Del19 oder L858R), bei welchen das PFS von 6,9 auf 13,6 Monate gesteigert werden konnte. Auch die objektiven Ansprechraten, die sowohl von den Prüfarzten als auch von einem unabhängigen Komitee bewertet wurden, waren der Chemotherapie eindrucksvoll überlegen (p jeweils $< 0,001$: Auswertung durch Prüfarzte: 69,1 vs. 44,3%; externe Auswertung: 56,1% vs. 22,6% Remissionen) (☉ **Tab. 2**). Dieser Unterschied war ebenfalls bei den Patienten mit den „typischen“ Mutationen (del19 oder L858R) noch stärker ausgeprägt (60,8% vs. 22,1%; $p < 0,0001$). Die mediane Ansprechdauer der Remissionen unter Afatinib betrug 11,1 Monate und war somit im Vergleich zu Remissionen unter Pemetrexed/Cisplatin mit einer medianen Remissionsdauer von 5,5 Monaten ebenfalls relevant verlängert.

Die Datenlage zum Ansprechen seltener Mutationen der Exone 18–21 auf EGFR-TKI ist sehr limitiert. Die 49 Patienten, die im Rahmen der Lux-Lung-2- und Lux-Lung-3-Studien mit Afatinib behandelt wurden, stellen die größte dokumentierte Population dar. Sie zeigten zwar ein sehr heterogenes Bild, belegten aber klar, dass auch bei diesen Patienten eine Therapie mit Afatinib wirksam sein kann.

Dacomitinib (PF299)

Dacomitinib ist ein oraler, irreversibler TKI, der neben EGFR (= HER-1), auch HER-2 und HER-4 hemmt. In-vivo- und In-vitro-Daten belegen, dass er gegen T790M-Mutationen effektiver wirkt als Gefitinib oder Erlotinib [20]. Die Substanz zeigt auch Effektivität gegen Insertations-Mutationen im Exon 20. In zwei Phase-

II-Studien wurde er in der Drittlinie nach Therapie mit Chemotherapeutika sowie einem EGFR-TKI überprüft. In der asiatischen Studie waren 40 Patienten auswertbar, wobei 35% der Patienten 4 Monate nach Beginn der Behandlung noch progressionsfrei waren. Die Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 87% [21] (• **Tab. 2**). In der zweiten amerikanischen Studie wurden zwei Gruppen nach EGFR-Mutation und klinischer Wahrscheinlichkeit einer Mutation gebildet. In einem direkten Vergleich wurde in einer Phase-II-Studie Dacomitinib mit Erlotinib nach Versagen von zwei Chemotherapielinien verglichen [22]. Leider kam es in dieser Studie zu einem Bias bezüglich der EGFR-Mutation (20% im Dacomitinib-Arm, 12% im Erlotinib-Arm), sodass die Therapieergebnisse formal nicht miteinander vergleichbar sind, auch wenn es in allen Subgruppen einen Trend gab, der den Dacomitinib-Arm favorisierte. Aktuelle Ergebnisse liegen für eine Phase-II-Studie mit Dacomitinib in der Erstlinientherapie bei EGFR-Mutation oder HER2-Mutation/Amplifikation vor [23]. Während die Patienten mit EGFR-Mutation (N=45) ein medianes PFS von 17 Monaten aufwiesen, konnte für die Patienten mit HER2-Veränderung kein Benefit beobachtet werden (PFS 1,9m).

Neratinib (HKI-272)

Neratinib ist ein irreversibler Pan-ErbB-TKI (EGFR, HER-2, HER-3) mit präklinischer Aktivität bei Exon-19-Deletionen, L858R-Mutation sowie Exon-20-Insertionen und T790M [24]. In einer Phase-I-Studie an Patienten mit diversen soliden Tumoren, die eine EGFR- oder HER2-Expression aufwiesen, konnte eine maximal tolerable Dosis von 320mg ermittelt werden [25]. Sechs von 14 Patienten mit NSCLC, die bereits auf Erlotinib oder Gefitinib progressiert waren, zeigten eine stabile Krankheitssituation (SD) über mindestens 24 Wochen. Die Ergebnisse einer daraufhin durchgeführten Phase-II-Studie an 167 NSCLC-Patienten waren allerdings enttäuschend [26] (• **Tab. 2**). Patienten mit einer vorausgegangen Behandlung von mehr als 12 Wochen mit einem TKI wurden in Arm A randomisiert, wenn sie eine EGFR-Mutation aufwiesen, und in Arm B, wenn sie den EGFR-Wildtyp exprimierten. Arm C beinhaltete Patienten ohne vorherige TKI-Therapie. Die Ansprechrate lag bei 3% in Arm A und jeweils 0% in den beiden anderen Armen. Kein Patient mit einer bekannten T790M-Mutation zeigte ein Ansprechen, jedoch hatten alle 4 Patienten mit einer Exon-18-G719X-Mutation eine Tumorkontrolle über 40 Wochen. Es zeigte sich eine exzessiv hohe Rate an Diarrhoe, die bei der Ausgangsdosis von 320mg bei 50% (CTC-Grad 3) lag, unter Dosisreduktion jedoch auf 25% zurückgeführt werden konnte.

Pelitinib (EKB-569)

Pelitinib ist ein irreversibler Pan-ErbB-Inhibitor, der an HER-1, -2 und -4 bindet [27]. Die maximal tolerable Dosis (MTD) lag bei 75mg pro Tag. 24 von 56 Patienten mit diversen soliden Tumoren zeigten in einer Phase-I-Studie eine stabile Krankheitssituation von mehr als 8 Wochen, darunter ein Patient mit NSCLC [28]. Des Weiteren wurden zwei japanische Patienten mit EGFR-Mutation berichtet, die ein Ansprechen auf Pelitinib zeigten und bereits eine Resistenz gegenüber Gefitinib aufwiesen. Allerdings lag die Gesamtremissionsrate bei 0% [29]. Derzeit wird die klinische Entwicklung von Pelitinib beim NSCLC nicht weiter verfolgt.

Canertinib (CI-1033)

Canertinib ist ein oraler irreversibler pan-ErbB-Inhibitor gegenüber HER-1, -2 und -4 [30]. In einer Phase-I-Studie mit Carboplatin/Paclitaxel als Erstlinientherapie bei metastasiertem NSCLC zeigte sich ein partielles Ansprechen bei 10 Patienten (26%) und

eine stabile Erkrankung (SD) bei weiteren 11 Patienten (28%) [31]. Das mediane Überleben lag bei 12,4 Monaten, das progressionsfreie Überleben bei 5,1 Monaten. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden verschiedene Dosierungen von Canertinib (50, 150 und 450mg/d [14Tage Therapie, dann 7Tage Pause]) in der Zweitlinie nach Progress auf eine Platin-haltige Therapie bei 166 NSCLC Patienten überprüft [32] (• **Tab. 2**). Der 450-mg-Arm musste aufgrund hoher Toxizität vorzeitig geschlossen werden. Es zeigte sich ein 1-Jahres-Überleben von 26–29%, eine stabile Krankheitssituation war bei 16–23% der Patienten zu erzielen, ein objektives Tumoransprechen bei 2–4%. Eine explorative Analyse konnte einen Rash oder eine HER-2-Expression als positive prädiktive Faktoren ausmachen.

Lapatinib (Tyverb®)

Lapatinib ist ein oraler irreversibler TKI, der gegen EGFR und HER-2 gerichtet ist. Er ist bereits zugelassen für das HER-2 positive metastasierte Mammakarzinom. In einer Phase-II-Studie wurden Patienten mit NSCLC, die maximal eine systemische palliative Chemo- oder biologische Therapie erhalten hatten, in eines von zwei Dosierungsschemata (einmal 1500mg oder zweimal 500mg pro Tag) randomisiert [33] (• **Tab. 2**). Von 75 Patienten ohne Mutation hatten 1,3% eine partielle Remission und 25% eine stabile Krankheitssituation von mehr als 24 Wochen. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde bei keinem der 8 Patienten mit EGFR-Mutation oder -Amplifikation beobachtet. Außerdem wies kein Patient eine HER-2-Mutation auf, jedoch zeigte einer von 2 Patienten mit einer HER-2-Amplifikation eine nicht bestätigte Tumorreduktion um 51%.

Vandetanib (Caprelsa®)

Vandetanib ist ein oraler Inhibitor von EGFR, VEGFR und RET (rearranged during transfection) [34]. Er ist bereits zugelassen für die Therapie von symptomatischen, nicht-resektablen, lokal-fortschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinomen. Er zeigte antitumorale Aktivität beim fortgeschrittenen NSCLC, sowohl als Monotherapie wie auch in der Kombination mit Docetaxel [35,36]. In der ZODIAC-Studie, einer Phase-III-Zweitlinien-Studie beim NSCLC, konnte mit Vandetanib in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel-Monotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden (HR 0,79; p<0,0001) [37]. Trotz dieser anfänglichen hoffnungsvollen Ergebnisse waren die anderen Vandetanib basierten Studien beim NSCLC weitgehend ohne Erfolg. Vandetanib konnte das Gesamtüberleben als primären Endpunkt in der ZEPHYR-Studie nicht verbessern, sondern lediglich das PFS [38]. Auch die Studien ZEAL und ZEST, bei denen PFS das primäre Zielkriterium war, waren negativ [39,40]. Jedoch war Vandetanib gegenüber Erlotinib in Bezug auf progressionsfreies und Gesamtüberleben nicht unterlegen. Die Antrag zur Zulassung für die Indikation NSCLC wurde nach den enttäuschenden Studienergebnissen zurückgezogen.

Überlebensverlängerung und verbesserte Lebensqualität durch EGFR-TKIs

▼
Insgesamt ist die Verlängerung der Überlebenszeit neben der Symptomreduktion und der Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität das primäre Ziel der systemischen Therapie, das idealer Weise bereits mit der ersten Therapielinie möglichst umfassend erreicht werden sollte.

Tab. 2 Studiendaten zu weiteren Substanzen der zweiten Generation, die EGFR irreversibel hemmen.

Studie	Phase	Substanz	N=	OR [%]	DCR [%]	PFS (m)	OS (m)	Patientenpopulation	Ref.
Afatinib LUX-Lung 2	2	Afatinib	129	61	83	10,1	24,8	Erst- und Zweitlinie	[17]
Afatinib LUX-Lung 3	3	Afatinib	230				NR	Gesamtpopulation (Erstlinie, EGFR-Mutation)	[19]
		Prüfarztbewertung unabh. Review		69,1	keine Angabe	11,1			
		Prüfarztbewertung unabh. Review		75,0	keine Angabe	13,6	noch nicht publiziert	nur Patienten mit del19/L858 R Mut	
Neratinib	2	Neratinib	91	3,4	53,4	15,3	NR	vorausgegangene TKI-Therapie; Mutation	[25, 26]
		Neratinib	48	0	64	16,1	NR	vorausgegangene TKI-Therapie; Wildtyp	
		Neratinib	28	0	32	9,3	NR	TKI naiv	
Canertinib	2	Canertinib 50 mg/d	60	2	18	1,9	6,4	Zweit-/Drittlinie	[32]
		Canertinib 150 mg/d	60	2	25	1,9	6,5	positive Immun- histochemie eines Her-Rezeptors	
		Canertinib 450 mg/d (14 on, 7 Tage off)	46	4	22	1,9	5,9		
Lapatinib	2	Lapatinib 500 mg/ zweimal tägl.	66	0	22,7	2,0	11,3	Erst-/Zweitlinie	[33]
		Lapatinib 1.500 mg/d	65	1,5	24,6	3,4	14,5		
Dacomitinib	1/2	Dacomitinib	54	15	67,5	48% (4 m)	87% (6 m)	Drittlinie nach Chemo- therapie und TKI	[21]
Dacomitinib	2	Dacomitinib	66	4,6	58	19,3 Mut 11,1 WT	NR	Drittlinie nach Chemo- therapie und TKI	[22]
Dacomitinib	2	Dacomitinib	94	17	NR	12,4	NR	Zweit-/Drittlinie, ohne TKI Vorbehandlung	[23]
		Erlotinib	94	4	NR	8,3	NR		

NR = not reported

Eine konventionelle Chemotherapie bedeutet üblicherweise bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine mediane Überlebenszeit von etwa 10–12 Monaten [41]. In den Studien zum Vergleich von EGFR-TKI und Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei aktivierenden EGFR-Mutationen übertrafen die Überlebenszeiten jedoch selbst bei Patienten, die in die Vergleichsarme mit konventioneller Chemotherapie randomisiert worden waren und erst in der Zweitlinientherapie mit TKI behandelt wurden, mit etwa 20–30 Monaten diesen Richtwert deutlich (● Tab. 1).

Generell erklärt das Cross-over-Prinzip, warum sich die beobachteten deutlichen Vorteile der EGFR-TKI in Bezug auf Remissionsrate und Tumorprogressionshemmung (PFS) nicht oder nicht signifikant auf die Gesamtüberlebenszeit auswirken, so wie man dies eigentlich erwarten würde. Überlebenszeitgewinne durch EGFR-TKI zeigen sich auch in späteren Therapielinien, wenn die Patienten diese nach einer Chemotherapie erhalten. Rosell et al. haben für Erlotinib vergleichbare Überlebenszeitgewinne sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie berechnet [42]. Dennoch führt Maemondo den – wenn auch statistisch nicht signifikanten – Gesamt-Überlebensvorteil von zusätzlichen sieben Monaten unter Gefitinib in der japanischen Studie NEJ002 auf eine bessere Wirksamkeit des EGFR-TKI bei früherem Einsatz zurück, da praktisch alle Patienten Gefitinib erhalten haben, die des ursprünglichen Chemotherapiearmes bekamen Gefitinib jedoch frühestens als Zweitlinie [11]. Dieses unterstreichen auch die Daten zu Afatinib aus der Lux-Lung-2-Studie, in der für die in der Zweitlinie behandelten Patienten nur noch ein PFS von 8 Monaten gezeigt wurde, während in der Erstlinienbehandlung ein höheres PFS von 12 Monaten erreicht wurde [17].

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass es bisher keine Daten aus prospektiven, randomisierten Studien gibt, die eine Überlegenheit der Sequenz der EGFR-TKI-Erstlinientherapie

mit nachfolgender Polychemozweitlinientherapie im direkten Vergleich mit umgekehrter Reihenfolge (Erstlinie Chemotherapie, Zweitlinie EGFR-TKI) gibt. Das überlegene Therapieprinzip sollte unserer Meinung nach in der ersten Linie eingesetzt werden, da so die Vorteile besser zum Tragen kommen, insbesondere bei einer Erkrankung, bei der sicherlich mehr als ein Drittel keine Zweitlinientherapie mehr bekommt.

Für die Hypothese, dass die EGFR-TKI-Erstlinientherapie für die Lebensqualität der Patienten tatsächlich das überlegene Therapieprinzip ist, gibt es überzeugende Daten aus den vorgestellten klinischen Studien. Belastungen durch Tumorsymptomatik, allgemeine Abnahme der Leistungsfähigkeit und insbesondere auch durch Nebenwirkungen der Therapie bedeuten massive Einschränkungen der Lebensqualität, selbst wenn ein progressionsfreies Überleben formal noch andauert. Beispielhaft seien hier Daten aus der IPASS-Studie genannt. So waren die häufigsten Nebenwirkungen unter Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel Neurotoxizitäten (69,9%), Neutropenien (67,1%) und Alopezie (58,4%), alles für den Patienten schwere bis massiv einschränkende Belastungen. In der Gefitinib-Gruppe waren dagegen akneartige Hautausschläge (66,2%) und Durchfälle (46,6%) die häufigsten Nebenwirkungen. Auch schwere Nebenwirkungen (CTC Grad 3 und 4), Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und Dosisreduktionen waren unter Gefitinib deutlich seltener. Die Patienten vertrugen die Therapie besser und waren weniger durch Nebenwirkungen eingeschränkt. Die einzige Ausnahme war hierbei das Auftreten von interstitiellen Pneumonien in einigen Fällen, die ernst zu nehmen sind und sehr sorgfältig kontrolliert werden sollten [43].

Insgesamt bleibt eine gute Lebensqualität unter EGFR-TKI länger erhalten als unter einer aggressiven Chemotherapie, wie Daten zur Lebensqualität aus den Studien IPASS [44] und NEJ002 [45] für Gefitinib belegen. In den Lebensqualitäts-Fragebögen berich-

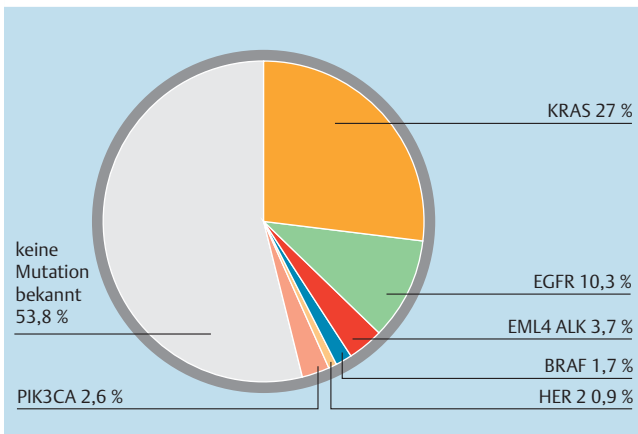


Abb. 1 Häufigkeit von 6 Mutationen beim NSCLC: Ergebnisse von 9911 genetischen Testungen bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) (76,1 % Adenokarzinome) aus 28 regionalen molekular-genetischen Zentren Frankreichs. Bei 79 Testungen (0,8 %) lagen Doppelmutationen vor, am häufigsten waren KRAS und PIK3CA doppelmutiert (n=33, 0,3 %). Bei den 17,7 % Nichtraucher war die Mutationsrate mit 64,8 % deutlich höher als bei den Jemalsrauchern (Mutationsrate 43,2 %). Bei den Nichtrauchern lagen bei 36,3 % EGFR-Mutationen, bei 9,6 % KRAS-Mutationen und bei 9,7 % EML4-ALK Translokationen vor (Barlesi F et al., Biomarkers France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PIK3CA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer patients. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8000)).

teten in IPASS mehr Patienten mit EGFR-Mutationen Verbesserungen unter Gefitinib als unter Chemotherapie (FACT-L: 70 % vs. 45%; OR 3,0 [95%- KII 1,8–5,1]; $p < 0,001$; TOI: 70 % vs. 38%; OR 4,0 [2,3–6,7]; $p < 0,001$; LCS: 76 % vs. 54%; OR 2,7 [1,6–4,6]; $p < 0,001$). Bei den Patienten mit negativem Mutationsstatus hingegen findet sich unter Therapie mit Gefitinib keine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit Chemotherapie.

Auch in der japanischen NEJ002-Studie wurde bestätigt, dass die Lebensqualität unter Gefitinib signifikant länger erhalten blieb. Die Hazard Ratio für die Zeitdauer ohne Verschlechterung des Gesundheitszustandes betrug 0,34 (0,23–0,50; $p < 0,0001$). Die Autoren folgern daraus, dass Gefitinib, selbst ohne einen konkreten Gesamtüberlebensvorteil zu bieten, bei Patienten mit positivem Mutationsstatus generell als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. [45].

Die Lux-Lung-3-Studie hatte einen starken Fokus auf die Lebensqualität der Patienten. Mit einem Fragebogenrücklauf von > 85 % (EORTC QLQ C 30 und LC 13) konnten dezidiert die Auswirkungen der EGFR-bzw. Chemotherapie auf einzelne Hauptsymptome der Erkrankung gezeigt werden. So hatte die Hälfte der mit Afatinib behandelten Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der tumor-assoziierten Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerz. Auch war in der Afatinib-Gruppe die mittlere Zeitdauer bis zu einer klinischen Verschlechterung bei den Leitsymptomen Husten, Atemnot und Schmerzen jeweils deutlich länger als in der Chemotherapie-Gruppe. Die Hazard Ratio zugunsten des EGFR-TKI lag bei 0,60 (Husten), 0,68 (Atemnot) und 0,83 (Schmerzen). Bei einer therapiebedingten Abbruchrate von 8 % für Afatinib und 12 % im Chemotherapiearm wurde die Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ C30 in allen Funktionskalen zugunsten Afatinib beurteilt; dies war für den globalen Gesundheitsstatus, die globale Lebensqualität, die physische Funktionalität, die Rollenfunktion und die kognitive Funktion signifikant [19].

Fazit für die Praxis

Die Einleitung einer zielgerichteten EGFR-TKI-Therapie ist unseres Erachtens für mutationspositive Patienten mit Lungenkarzinomen im Stadium IIIB/IV aktuell die Therapie der ersten Wahl. Um deren Vorzüge bezüglich verlängertem krankheitsfreiem Überleben und verbesserter Lebensqualität möglichst umfassend auszunutzen, empfiehlt sich die Erstlinientherapie. Nach Meinung der Autoren sollte bei jedem Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV die Testung auf molekulare Marker einschließlich EGFR im Rahmen der Erstdiagnose durchgeführt werden, es sei denn, klinische und individuelle Gründe (z.B. Patientenwille) sprechen dagegen. Eine molekularpathologische Diagnostik (► **Abb. 1**) ist vergleichsweise einfach durchzuführen und die Resultate sollten in 3–5 Arbeitstagen vorliegen. Auch unter ökonomischen Gesichtspunkten ist eine solche Diagnostik sinnvoll, wie eine aktuelle Analyse aus Singapur belegt [46].

Nach Erfahrung der Autoren gibt es eine Reihe von Kollegen, die die feste Meinung vertreten, man sollte stets eine Chemotherapie als Erstlinientherapie durchführen und erst in der Rezidivsituation oder gar nicht molekular testen [47]. Wir geben zu bedenken, dass mit diesem Ansatz das Potenzial einer zielgerichteten Erstlinientherapie verschenkt wird. Des Weiteren geben wir zu bedenken, dass Patienten, bei denen aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen oder einer klinischen Verschlechterung im Rahmen einer Chemotherapie keine Zweitlinientherapie mehr erwogen wird, keiner Mutationsanalyse mehr zugeführt werden würden. Diese Konstellation halten wir für nicht akzeptabel [48]. Man sollte aufgrund der jetzigen Datenlage immer bereits in der Erstliniensituation testen, um die Chance einer frühzeitigen EGFR-TKI-Therapie nicht zu verpassen.

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®) sind bereits seit Jahren zugelassen und stehen als etablierte Therapeutika zur Erstlinientherapie bei EGFR-Mutationen zur Verfügung. Derzeit befinden sich weitere vielversprechende EGFR-TKI und Inhibitoren der gesamten Rezeptorfamilie (ErbB family Blocker) in späten Phasen der klinischen Prüfung, wobei die Entwicklung von Afatinib am weitesten vorangeschritten ist, die Zulassung in den USA und Taiwan ist bereits erfolgt, die Erteilung der Marktzulassung für Europa und Deutschland wird in absehbarer Zeit erwartet.

Glossar

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
BAC	bronchiolo-alveolärem Karzinom
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CR	Complete response: Tumorremission auf 0
CTC	Common Toxicity Criteria des US-Krebsbehörde NCI
DCR	Disease Control Rate; DCR = CR + PR + SD
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR-	mit Mutation am EGF-Rezeptor
EGFR+	EGF-Rezeptor Wildtyp
EORTC QLQ C 30 und LC 13	Lebensqualitätsfragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Erb	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene; Rezeptorfamilie von Tyrosinkinasen
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Treatment: Lung
HER	Human Epidermal Growth Factor
HR	Hazard Ratio (Maß für die relative Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCS	Lung Cancer Subscale Fragebogen
MTD	Maximal tolerierte Dosierung
NSCLC	Non-small cell lung cancer: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OS	Overall Survival; Gesamtüberlebenszeit nach Randomisation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFS	Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von der Randomisation bis zum Progress oder Exitus
PR	Partielle Remission: Tumorreduktion um > 50%
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase "rearranged during transfection"; proto-onkogen
SD	Stable Disease: Tumorreduktion um bis zu 50% bis Wachstum um maximal 25%
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
TOI	Treatment Outcome Index
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Interessenkonflikt

W. Brückl erhielt Honorare von den Firmen Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim und Roche Pharma.
 C. Grohé erhielt Honorare von Pfizer, Lilly, Boehringer und Otsuka.
 M. Serke erhielt Honorare von den Firmen Roche, Boehringer, Lilly, AstraZeneca, Pfizer.
 R. Wiewrodt erhielt Honorare für Vorträge oder Beratertätigkeiten von den Firmen AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Grifols, GSK, Intermune, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Talecris sowie Unterstützung für Forschungsvorhaben von den Firmen Boehringer Ingelheim, Lilly und Roche.

Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 042. 04. 02 2013. Im Internet: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/02/PD13_042_232.html Stand: 21.05.2013
- 2 Goeckjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64: e1–e164
- 3 National Institute for Clinical Excellence (NICE). National Collaborating Centre for Acute Care. Diagnosis and treatment of lung cancer. London: 2005. Im Internet: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline. Stand: 21.05.2013
- 4 Iberg AJ, Ford JG, Sarnet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 29–55
- 5 Liu S, Wang D, Chen B et al. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2011; 73: 203–210
- 6 Schuette W, Eberhardt WE, von der Schulenburg JM et al. EGFR mutation analysis from REASON: A registry for the epidemiologic and scientific evaluation of EGFR mutation status in newly diagnosed NSCLC patients stage IIIB/IV. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl. abstr e18016)
- 7 Zhang Y, Sun Y, Pan Y et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histologic subtypes and age at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1947–1953
- 8 Mok T, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957
- 9 Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results 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 in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866–2874
- 10 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–128
- 11 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–2388
- 12 Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Spanish Lung Cancer Group (in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246
- 13 Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–742
- 14 Jackman D, Pao W, Riely GJ et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 357–360
- 15 Joannou N, Dalgleish AG, Seddon AM et al. Anti-tumour activity of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in human pancreatic tumour cells. *Br J Cancer* 2011; 105: 1554–1562
- 16 Khelwatty SA, Essapen S, Seddon AM et al. Growth response of human colorectal tumour cell lines to treatment with afatinib (BIBW2992), an irreversible erbB family blocker, and its association with expression of HER family members. *Int J Oncol* 2011; 39: 483–491
- 17 Yang JC, Shih JY, Su WC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539–548
- 18 Miller VA, Hirsh V, Cadranel J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528–538

- 19 Yang JCH, Schuler M, Yamamoto N et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30: (Suppl. abstr LBA7500)
- 20 Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res* 2007; 67: 11924–11932
- 21 Park K, Heo DS, Cho B et al. PF-00299804 (PF299) in Asian patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) refractory to chemotherapy (CT) and erlotinib (E) or gefitinib (G): A phase (P) I/II trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010; s28: 7599
- 22 Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3337–3344
- 23 Kris M, Goldberg Z, Janne PA et al. Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor (TKI), for first-line treatment of EGFR-mutant or HER2-mutant or - amplified lung cancers. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 9): 401
- 24 Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; 64: 3958–3965
- 25 Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2552–2558
- 26 Sequist LV, Besse B, Lynch TJ et al. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3076–3083
- 27 Nunes M, Shi C, Greenberger LM. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, protein kinase B, and signal transducer and activator of transcription 3 are differently inhibited by an epidermal growth factor receptor inhibitor, EKB-569, in tumor cells and normal human keratinocytes. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 21–27
- 28 Erlichman C, Hidalgo M, Boni JP et al. Phase I study of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2252–2260
- 29 Yoshimura N, Kudoh S, Kimura T et al. EKB-569, a new irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with clinical activity in patients with non-small cell lung cancer with acquired resistance to gefitinib. *Lung Cancer* 2006; 51: 363–368
- 30 Allen LF, Eiseman IA, Fry DW et al. CI-1033, an irreversible pan-erbB receptor inhibitor and its potential application for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 Suppl 16): 65–78
- 31 Chiappori AA, Ellis PM, Hamm JT et al. A phase I evaluation of oral CI-1033 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 1010–1019
- 32 Jänne PA, von Pawel J, Cohen RB et al. Multicenter, randomized, phase II trial of CI-1033, an irreversible pan-ERBB inhibitor, for previously treated advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3936–3944
- 33 Ross HJ, Blumenschein GR Jr, Aisner J et al. Randomized phase II multicenter trial of two schedules of lapatinib as first- or second-line monotherapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1938–1949
- 34 Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002; 62: 4645–4655
- 35 Heymach JV, Paz-Ares L, De Braud F et al. Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5407–5415
- 36 Heymach JV, Johnson BE, Prager D et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4270–4277
- 37 Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 619–626
- 38 Lee JS, Hirsh V, Park K et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol* 2012; 30: 1114–1121
- 39 Natale RB, Thongprasert S, Greco FA et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1059–1066
- 40 de Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1067–1074
- 41 Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98
- 42 Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–967
- 43 Mok T, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957
- 44 Thongprasert S, Duffield E, Saijo N et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1872–1880
- 45 Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist* 2012; 17: 863–870
- 46 de Lima Lopes G Jr, Segel JE, Tan DS. et al Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2012; 118: 1032–1039
- 47 von Pawel J. Brauchen wir beim metastasierten Adenokarzinom der Lunge immer eine EGFR-Mutationsanalyse vor der palliativen First-line-Therapie? *Contra Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 593
- 48 Brückl W. Brauchen wir beim metastasierten Adenokarzinom der Lunge immer eine EGFR-Mutationsanalyse vor der palliativen First-line-Therapie? *Pro Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 592